



# Benign Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulamasının Uzun Dönem Etkisi

## Long-Term Effect of Botulinum Toxin in the Treatment of Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm

Mehmet Orçun Akdemir, Sılay Cantürk Uğurbaşı, Suat Hayri Uğurbaşı  
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde uzun süreli botulinum toksin A (BTA) enjeksiyonu uyguladığımız benign esansiyel blefarospazm (BEB) ve hemifasiyal (HFS) spazm tanılı hastalarda erken ve geç dönem ilaç dozları ile iyilik süreleri karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** BEB ve HFS tanısı nedeniyle BTA tedavisi alan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. On enjeksiyon ve üstü tedavi alan, düzenli takipli 12 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk 5 enjeksiyon ve son 5 enjeksiyon dozları ile iyilik süreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** On iki hastanın 6'sı BEB (4 kadın, 2 erkek), 6'sı ise HFS (5 kadın, 1 erkek) nedeniyle tedavi almıştı. Hastaların ortalama takip süresi tüm hastalarda 66,17 ay, BEB grubunda 51,83 ay, HFS grubunda ise 90,33 ay idi. Ortalama tedavi dozu BEB grubunda 40,79 U, HFS grubunda 29,07 U idi. Tedavi sonrası iyilik süreleri değerlendirildiğinde, BEB grubunda ilk 5 enjeksiyon sonrası iyilik süreleri ortalama 16,1 hafta iken, son 5 enjeksiyon sonrası ortalama iyilik süresi 18,9 hafta idi ( $p=0,172$ ). HFS grubunda ise ilk 5 enjeksiyon sonrası iyilik süresi 23,6 hafta iken son 5 enjeksiyon sonrası iyilik süresi 23,0 hafta idi ( $p=0,463$ ). BEB grubunda son 5 enjeksiyon sonrası iyilik süresinde, ilk 5 enjeksiyon sonrası iyilik süresine göre 2,7 hafta artış saptandı.

**Sonuç:** BTA enjeksiyonu BEB ve HFS hastaları için güvenli, etkili bir tedavi yöntemidir. Enjeksiyon dozları uzun dönemde değişmemekle beraber tedavi sonrası iyilik süresi HFS grubunda değişmemişken, BEB hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iyilik süresinde uzama olmuştur. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 9-13)

**Anahtar Kelimeler:** Blepharospazm, botulinum toksin, hemifasiyal spazm

### Summary

**Objectives:** In this study, we evaluated the long-term effects of botulinum toxin A (BTA) in patients diagnosed with benign essential blepharospasm (BEB) and hemifacial spasm (HFS) comparing the drug dose in early and late periods and mean duration of relief.

**Materials and Methods:** The records of patients who were treated with BTA for BEB and HFS were analyzed retrospectively. The patients who had <10 injections and did not attend the follow-up examinations were excluded from the study. The first and last 5 injection doses and the mean duration of relief in 12 patients were compared between the groups.

**Results:** Of the 12 patients, 6 (4 females, 2 males) had treatment for BEB and 6 (5 females, 1 male) for HFS. The mean follow-up was 66.17 months for all patients, 51.83 months in the BEB group and 90.33 months in the HFS group. Average treatment dose was 40.79 U for BEB group and 29.07 U for HFS group. Mean duration of relief time was 16.1 weeks after the first 5 injections and 18.9 weeks after the last 5 injections ( $p=0.172$ ). In HFS group, mean duration of relief time was 23.6 weeks after the first 5 injections and 23.0 weeks after the last 5 injections ( $p=0.463$ ). In BEB group, mean duration of relief after the last 5 injections was increased by 2.7 weeks compared with the first 5 injections.

**Conclusion:** BTA injection is a safe and effective method in the treatment of BEB and HFS. With similar injection doses in long-term, the mean duration of relief time after treatment was unchanged in the HFS group and was increased in the BEB group, although the difference was not statistically significant. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 9-13)

**Key Words:** Blepharospasm, botulinum toxin, hemifacial spasm

## Giriş

Göz çevresindeki kasların istemsiz kasılması ile ortaya çıkan benign esansiyel blefarospazm (BEB) ve tek taraflı yüz kaslarının ile nasolabial sulkus çevresindeki kasların istemsiz kasılmasına sebep olan hemifasiyal spazm (HFS), iki önemli fasiyal diskinezidir. BEB etiyojisi tam olarak bilinmese de, basal gangliadaki dejeneratif değişikliklere bağlı gelişen beyin sapı nöronlarındaki aşırı uyarılma sonucu oluştuğu düşünülmektedir.<sup>1,2</sup> HFS ise genellikle fasiyal sinirin kökünde oluşan vasküler (basiller arter veya serebellar arter dalı) bası nedeni ile oluşmaktadır.<sup>3</sup> İki hastalık grubunda da ilk tedavi seçeneği botulinum toksin-A (BTA) enjeksiyonudur.

BTA enjeksiyonu her iki hastalık içinde çok etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olmakla beraber bir süre sonra tedavinin tekrarı gerekmektedir. Birçok çalışmada tekrarlayan BTA enjeksiyonlarının iyilik süresinde değişmeye neden olmadığı gösterilirken, bazı çalışmalarda iyilik süresinde uzamaya ya da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Bu çalışmamızda kliniğimizde uzun süreli BTA enjeksiyonu uyguladığımız BEB ve HFS tanılı hastalarda erken ve geç dönem ilaç dozları ile iyilik sürelerini karşılaştırdık.

## Gereç ve Yöntem

BEB ve HFS tanısı nedeniyle botulinum toksini tedavisi alan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalardan 2002 ile 2008 yılları arasında kliniğimize başvuran 12 BEB ve 10 HFS hastası değerlendirilmeye alındı. Bu süre içerisinde başvuran 6 BEB ve 4 HFS tanılı hasta düzensiz takip veya 10 enjeksiyondan az enjeksiyon sayısı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. On enjeksiyon ve üstü tedavi alan, düzenli takipli 12 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar BTA enjeksiyonu öncesi tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. BTA toz şeklinde 100 ünite içeren steril kapalı küçük cam şişede (Botox, Allergan; Irvine, Kaliforniya, ABD) temin edildi. Toksin 2 mililitre steril serum fizyolojik solüsyonu ile sulandırılarak 0,1 mililitre solüsyonda 5 ünite botulinum toksini konsantrasyonu olacak şekilde hazırlandı. İlk enjeksiyonlar daha önceden belirlenen bölgelere 27 gauge insülin iğnesi ile yapıldı (Resim 1, 2).<sup>5</sup> Sonraki uygulamalarda, uygulanacak doz hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlendi. Her bir enjeksiyon şematik olarak hasta dosyasına kaydedildi. Böylece toplam doz hesabı yapılabilirdi. Ayrıca enjeksiyon sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyon, yan etki ve enjeksiyon sonrası iyilik süreleri de kayıt edildi. İlk enjeksiyondan bir hafta sonra her bir hastada etki oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Bütün hastalarda ilaç etkisini gösterdi ve hiçbir hastada ilave uygulama yapılmadı (Resim 3, 4). Hastanın şikayetlerinin tekrar ortaya çıkması halinde başvurması gerektiği söylendi. Botoks enjeksiyonu çalışmalarında semptomların tekrar başlama zamanı enjeksiyon zamanı ile aynı tarihte olmayabilir. Bu durumda çoğunlukla hastalara semptomların başlangıç tarihi sorulmakta ve verilen cevaba göre iyilik süresi tahminen belirlenebilmektedir. Bu çalışmada hasta cevaplarının subjektif olma ihtimali göz ardı edilerek hastaların ardışık 2 enjeksiyon arasında geçirdikleri



Resim 1. Hemifasiyal spazm-ilk uygulama şeması



Resim 2. Benign esansiyel blefarospazm- ilk uygulama şeması



Resim 3. Hemifasiyal spazm, tedavi öncesi ve sonrası



**Resim 4.** Benign esansiyel blefarospazm, tedavi öncesi ve sonrası

dönem iyilik süresi olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalarımızda, hastalarımızın şikayetleri kliniğimize başvurmada en fazla 1 hafta önce başlamıştı. Bu nedenle enjeksiyonlar arası süre, iyilik süresi olarak ifade edildi. İlk 5 enjeksiyon ile son 5 enjeksiyon doz ortalamaları ve ortalama iyilik süreleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Fisher Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testinden faydalanıldı. Tüm değerlendirmeler için  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde, gruplardaki birey sayısının azlığından dolayı parametrik test varsayımları sağlanmadığı için parametrik olmayan testler kullanılmıştır.

## Bulgular

On iki hastanın 6'sı BEB (4 kadın, 2 erkek), 6'sı ise HFS (5 kadın, 1 erkek) nedeniyle tedavi almıştı (Tablo 1). BEB grubunun yaş ortalaması  $67,83 \pm 15,5$  (50-92) ve HFS grubunda  $59,67 \pm 4,5$  (54-65) idi ( $p=0,589$ ). Hastaların ortalama takip süresi tüm

hastalarda 66,17 ay, BEB grubunda 51,83 ay, HFS grubunda ise 90,33 ay idi. BEB grubunda tedaviyi bırakma oranı, HFS grubuna göre daha yüksekti (4 BEB, 2 HFS). Ortalama tedavi dozu BEB grubunda 40,79 U (35-50 U), HFS grubunda 29,07 U (25-35 U) idi. Her bir enjeksiyon önceki dozda alınan cevap göz önüne alınarak belirlendi. İki grup arasındaki ortalama doz farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ). İlk 5 enjeksiyon ile son 5 enjeksiyon dozlarına bakıldığında, her iki grupta da dozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (BEB grubunda sırasıyla 40,83, 40,83,  $p=1,000$ , HFS grubunda sırasıyla 29,25, 29,08,  $p=1,000$ ) (Tablo 2).

Tedavi sonrası BEB grubunda ilk 5 enjeksiyon sonrası iyilik süreleri ortalaması 16,1 hafta iken, son 5 enjeksiyon sonrası 18,9 hafta idi. İlk 5 enjeksiyon ve son 5 enjeksiyon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,172$ ). HFS grubunda ise ilk 5 enjeksiyon sonrası iyilik süresi 23,6 hafta iken son 5 enjeksiyon sonrası 23,0 hafta idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,463$ ). BEB grubunda son 5 enjeksiyon sonrası iyilik süresinde 2,7 hafta artış olmuştu.

BEB ve HFS grupları arasındaki iyilik süreleri karşılaştırıldığında ilk 5 enjeksiyon sonrası iyilik süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla 16,1, 23,6 hafta,  $p=0,041$ ). Son 5 enjeksiyon sonrası iyilik süreleri arasındaki fark ise anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla 18,9, 23,0 hafta,  $p=0,394$ ). BEB grubu geç doz iyilik süreleri, erken doz iyilik sürelerine göre artmış ve HFS grubuna yaklaşmıştır (Tablo 3).

Hiçbir hastamızda sistemik yan etki görülmedi. En sık gördüğümüz yan etki 4 [%33,3 (2 BEB, 2 HFS)] hastamızda görülen enjeksiyon sırasında oluşan lokalize hematomdu. Bunun dışında 2 (%16,6) BEB hastamızda 1 mm'yi geçmeyen pitosis, 1 (%8,33) HFS hastamızda salya akması yan etkileri görüldü. Lokalize hematom dışındaki tüm yan etkiler doz ayarlaması ile aynı hastalarda bir daha tekrarlanmadı.

## Tartışma

BTA'nın 1989 yılında BEB ve HFS tedavisi için FDA (Food and Drug Administration, USA) onayı almasından sonra BEB ve HFS için ilk tedavi seçeneği botulinum toksin enjeksiyonu olmuştur. Etkisi 2-3 gün içinde başlayıp, 7-10 gün sonra toksinin etkisi en yüksek düzeye ulaşmaktadır.<sup>6</sup> Ancak hemen hemen tüm hastalarda spazmın tedavisi geçici olmakta ve hastalar ortalama 3-4 aylık periyotlarla tedavi tekrarı gerekmektedir. Botulinum toksini presinaptik kolinerjik sinir uçlarına bağlanarak asetilkolin salgılanmasını inhibe eder ve sonuçta kas kontraksiyonu engellenir. Nöromusküler kavşakta geçici bir disorganizasyon oluşur. Ancak, tedavi sonrası 4. günde aksonal yenilenme başlayarak 4 hafta içinde kısmi bir düzelme gerçekleşir.<sup>7,8,9</sup> Sekiz hafta sonra orijinal kavşakta asetilkolin salgılamaya başlar ve 12 hafta sonunda normal fonksiyonları geri gelir. Fonksiyonların geri gelmesi tekrarlayan enjeksiyon ihtiyacını doğurmaktadır.<sup>10</sup> Çoğu çalışma ortalama etki süresinin yaklaşık 12 hafta olduğunu bildirirse de tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası bu süre değişebilmektedir. İyilik süresinde uzama

Tablo 1. Hastaların özellikleri					
Olgu	Cinsiyet	Tanı	Yaş	Toplam Enjeksiyon Sayısı	Takip Süresi (Ay)
1	Kadın	Blefarospazm	81	14	53
2	Erkek	Blefarospazm	63	10	35
3	Kadın	Blefarospazm	92	18	55
4	Kadın	Blefarospazm	50	12	66
5	Erkek	Blefarospazm	60	10	51
6	Kadın	Blefarospazm	61	10	51
7	Kadın	Hemifasiyel Spazm	56	10	48
8	Erkek	Hemifasiyel Spazm	54	10	75
9	Kadın	Hemifasiyel Spazm	57	10	61
10	Kadın	Hemifasiyel Spazm	64	23	110
11	Kadın	Hemifasiyel Spazm	65	18	134
12	Kadın	Hemifasiyel Spazm	62	18	114

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi dozları			
	Blefarospazm (n=6)	Hemifasiyel Spazm (n=6)	p
Yaş	67,83	59,67	0,589
Cinsiyet (K/E)	4/2	5/1	1,000
Ortalama Takip Süresi (Ay)	51,83	90,33	
Doz Ortalaması (U)	40,79	29,07	0,002
İlk 5 Doz Ortalaması (U)	40,83	29,25	1,000
Son 5 Doz Ortalaması (U)	40,83	29,08	1,000

Tablo 3. Hastaların ilk 5 enjeksiyon ile son 5 enjeksiyon ortalama iyilik süreleri			
	Blefarospazm	Hemifasiyel Spazm	p
İlk 5 Enj. İyilik Süresi (hafta)	16,15	23,66	0,041
Son 5 Enj. İyilik Süresi (hafta)	18,93	23,04	0,394
p	0,172	0,463	

oluşturduğunu, iyilik süresinin aynı kaldığını ya da kısaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup>

Bu değişik sonuçlar hastalarda yüz kaslarının kullanılamamasına bağlı atrofi gelişimi, denervasyon atrofisi, botulinum toksinine karşı oluşan antikor gelişimi ve hastanın ağrılı enjeksiyonlardan kaçınmasıyla açıklanmaktadır. Ancak bu hipotezler histopatolojik bir çalışma ile teyit edilmemiştir.<sup>19</sup>

İyilik sürelerindeki değişiklikleri araştıran birçok çalışma mevcuttur. Czyz ve ark.<sup>20</sup> ortalama 19,4 yıl takip ettikleri 37 hastada ortalama etki süresi ile hastaların ihtiyaç duydukları botulinum toksin dozunun değişmediğini bildirmişlerdir. Erken enjeksiyon ile geç enjeksiyonlar arasındaki doz ve tedavi etki süresi arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla 69,6 U, 67 U ve p=0,445/135 gün ve 140 gün, p=0,716). Drummond ve ark.<sup>15</sup> da botoks enjeksiyonu sonrası klinik ve istatistiksel olarak iyilik sürelerinde bir

değişiklik saptamamışlardır. Buna karşılık Mejia ve ark.'nın<sup>21</sup> yaptığı çalışmada tedaviye cevabın zamanla değişmediğini ancak cevabın pik süresinin (p<0,005) ve visit başına doz miktarının ilk vizite göre arttığını belirtmişlerdir (p<0,0001).

İyilik süreleri ve botulinum toksin dozu arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı çalışmalar da yapılmıştır. Snir ve ark.'nın<sup>22</sup> yaptığı diğer bir çalışmada BTA dozu ile hastaların iyilik süreleri arasındaki ilişkiye bakmışlar ve BEB grubunda doz yükseldikçe iyilik süresinin azaldığını belirtmişlerdir. Yirmi ünite ve altı doz alanları düşük doz grubu ve 20 U üstü doz alanları yüksek doz grubu olarak tanımlamışlar ve hastaların şikayetlerine göre tedavilerin etki sürelerine bakmışlardır. Sonuç olarak düşük doz alan grupta iyilik süresini 4,0±1,5 ay bulurken, yüksek doz alan grupta 3,2±1,0 ay olduğunu belirtmişler ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır (p=0,035). Ancak HFS grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (3,8±1,0 ay, 4,1±1,3 ay, p=0,76). Green ve ark.'nın<sup>23</sup> çalışmasında BTA'ya dirençli olguların yüksek dozda ve destekleyici doz alan olgular olduğunu belirtmiş ve hastaların en düşük etkili doz ve en az 3 aylık aralıklarla tedavi edilmeleri gerektiğini bildirmişlerdir. Ababneh ve ark.'nın<sup>24</sup> yaptığı yeni çalışmada, en az 10 yıllık takipli hasta sonuçlarını yayınlamışlardır. İlk yılki ortalama tedavi etki süresinin (12,4±7,1 hafta), son yılki tedavi etki süresinden daha kısa olduğunu bulmuşlardır (14,6±7,0 hafta).

Bununla birlikte son yılki tedavi dozunun, ilk yıla göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla  $26,8 \pm 10,3$  U ve  $22,5 \pm 7,5$  U). Çalışmamızda her iki gruptaki hastalarımızın iyilik süreleri literatürdeki çalışmalardan daha uzun bulunmuştur. Bu duruma, iyilik süresi tanımımızın hastanın şikayetlerinin yeniden başladığı süre yerine bir sonraki enjeksiyona gelme süresi olarak tespit edilmiş olması etkili olmuş olabilir. Ek olarak biz uygulamamızda, hastanın bir önceki enjeksiyondaki cevabına göre, etkin olan en düşük dozu uyguladık. Bunun antikor gelişimini engellemek için, daha uzun iyilik sürelerine ulaşmamızı sağladığını, iki grup arasındaki farkın ise gelişen kas atrofilerindeki farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hasta sayısının azlığı ve retrospektif dizayn çalışmamızın eksikliği olarak gözükmektedir. Sonuç olarak BTA enjeksiyonu BEB ve HFS hastaları için güvenli, etkili bir tedavi yöntemidir. BEB hastalarında tekrarlayan dozlarla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iyilik süresi artabilmektedir. Sabit botulinum toksin dozu ile tedavi edilen hastaların uzun yıllar şikayetleri olmadan geçirmeleri sağlanabilmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

- Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol.* 1983;13:402-411.
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain.* 1985;108:593-608.
- Jitpimolmard S, Tiangkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:751-757.
- Çiftçi F, Karadayı K, Yıldız T, Akın T, Yıldırım Y, Gülecek O. Hemifasiyal spazm ve blefarospazm tedavisinde Botulinum toksin A ile kimyasal denervasyonun etkinliği. *T Oft Gaz.* 2005;35:84-92.
- McCann JD, Ugurbas SH, Goldberg RA. Benign essential blepharospasm. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:113-121.
- Yüksel D. Botulinum toksinin blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2009;18:256-263.
- Bonner PH, Friedli AE, Baker RS. Botulinum A toxin stimulates neurite branching in nerve-muscle cocultures. *Dev Brain Res.* 1994;79:39-46.
- Aydın P, Çakmakçı Ş. Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksin uygulaması. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2000;9:122-126.
- Başar E, Pazarlı H, Kayıran A. Esansiyel blefarospazma bağlı fonksiyonel körlüğün kimyasal denervasyonla tedavisi. *Cerrahpaşa J Med.* 2003;34:24-27.
- Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicology.* 1997;18:761-770.
- Carruthers J. Ophthalmologic use of botulinum A exotoxin. *Can J Ophthalmol.* 1985;20:135-141.
- Lingua RW. Sequelae of botulinum toxin injection. *Am J Ophthalmol.* 1985;100:305-307.
- Mauriello JA, Coniaris H, Haupt EJ. Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. *Ophthalmology.* 1987;94:976-979.
- Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol.* 1985;99:542-546.
- Drummond GT, Hinz BJ. Botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm: stability of duration of effect and dosage over time. *Can J Ophthalmol.* 2001;36:398-403.
- Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Movement Disord.* 2002;17:1288-1293.
- Calace P, Cortese G, Piscopo R, Della Volpe G, Gagliardi V, Magli A, De Berardinis T. Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin type A: long-term results. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13:331-336.
- Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci.* 1988;15:276-280.
- Ainsworth JR, Kraft SP. Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology.* 1995;102:2036-2040.
- 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.
- Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord.* 2005;20:592-597.
- Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, Axer-Siegel R. Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:99-105.
- Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Move Disord.* 1994;9:213-217.
- Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2014;42:254-261.