



Blefarospazm Tedavisinde Botulinum Toksin: Tek-merkez Deneyimi

Botulinum Toxin Treatment in Blepharospasm: Single-center Experience

Arman Çakar¹, Bedia Samancı², Haşmet Hanağası², Yeşim Parman¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöromusküler Hastalıklar Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Blefarospazm (BS), orbikularis okülü, proserus ve korrugator kaslar gibi perioküler kasları da etkileyen bir fokal distonidir. Hastalık, tek başına veya nörodejeneratif hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilmektedir. Hastalıkta, birinci basamak tedavi botulinum toksin uygulamasıdır. Bu çalışmada, BS tanısı ile izlenen hastaların klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, BS tanısı ile takip edilen hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 49 hastanın, 23'ü kadın, 26'sı erkekti. Hastaların ortalama başvuru yaşı $56,8 \pm 10,8$ (35 ile 85 arasında), yakınmalarının ortalama başlangıç yaşı ise, $52,2 \pm 11,9$ (21 ile 82 arasında) idi. Hastaların 14'ünde bir nörodejeneratif hastalık tanısı mevcuttu. Hastaların 14'ü semptomları için botulinum toksinine ek olarak oral tedavi almaktaydı. En sık oral tedaviler antikolinergik ilaçlar, benzodiazepinler ve antiepileptiklerdi. Hastalarda ortalama $32,4 \pm 5,8$ (15,0–42,5 arasında) ünite botulinum toksin kullanıldı. Tedavi yanıtı 42 hastada değerlendirildi. Bu hastaların 36'sının (%86) botulinum toksin uygulamasından iyi veya çok iyi düzeyde fayda gördüğü öğrenildi. Tedaviden görülen yarar süresi, ortalama $105,35 \pm 36,35$ (30 ile 180 arasında) gün idi. Pretarsal uygulamanın preseptal uygulamaya göre daha iyi ve uzun süreli yanıt ile ilişkili olduğu saptandı. Analiz edilen diğer klinik parametrelerin botulinum toksin uygulamasından görülen faydaya etkisinin olmadığı dikkati çekti. Yedi hastada botulinum toksinin uygulamasına bağlı yan etki geliştiği gözlemlendi. En sık gözlenen yan etkiler, orbikularis okülü kas zaafı, ekimoz ve kseroftalmi idi.

Sonuç: Çalışmamızda, botulinum toksininin BS tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu ortaya konmuştur. Pretarsal uygulamanın, preseptal uygulamaya göre benzer yan etki profiline sahip olmasına rağmen hasta değerlendirmesine dayanan fayda oranına göre daha etkili olduğu ve bu etkinin daha uzun süre devam ettiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Distoni, fokal, Meige sendromu, pretarsal, nörodejeneratif

Abstract

Objective: Blepharospasm (BS) is a focal dystonia that affects periocular muscles such as the orbicularis oculi, procerus, and corrugator. The disease may occur in isolation or in the course of neurodegenerative diseases, and its first-line treatment is the administration of botulinum toxin. In this study, we aim to analyze the clinical features of patients with BS.

Materials and Methods: In this study, the clinical features and treatment responses of patients with BS were retrospectively analyzed.

Results: Of the 49 patients included in the study, 23 were female and 26 were male. The mean age at administration was 56.8 ± 10.8 (between 35 and 85 years), and the mean age of onset was 52.2 ± 11.9 (between 21 and 82 years). Fourteen patients had a diagnosis of a neurodegenerative disease. Fourteen patients had additional oral treatment for their symptoms. The most common oral treatments were anticholinergic drugs, benzodiazepines, and antiepileptics. The mean unit of botulinum toxin was 32.4 ± 5.8 (15.0–42.5). Treatment response was evaluated in 42 patients. Of these, 36 (86%) had either good or excellent benefit. The mean duration of treatment benefit was 105.35 ± 36.35 (between 30 and 180) days. Pretarsal application was associated with better and more prolonged treatment response than preseptal. Other analyzed clinical parameters showed no effect on the benefit of botulinum toxin. Side effects were observed in seven patients, and the most common were orbicularis oculi weakness, ecchymosis, and xerophthalmia.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Arman Çakar, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöromusküler Hastalıklar Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: arman.cakar@istanbul.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0002-8129-4172

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.07.2023



©Copyright 2023, Türk Nöroloji Derneği / Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmaktadır.
Creative Commons Atıfı-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Conclusion: Our study demonstrated that botulinum toxin is effective and safe in the treatment of BS. Although pretarsal application has a similar side-effect profile to preseptal application, it was associated with better and longer treatment benefit.

Keywords: Dystonia, focal, Meige syndrome, pretarsal, neurodegenerative

Giriş

Blefarospazm (BS), başlıca orbikularis okülü olmak üzere, proserus ve korrugator kaslar gibi perioküler kasları da etkileyen bir fokal distonidir. Her ne kadar ilk tanımlanması 19. yüzyılın sonlarında olsa da hastalığın fokal bir distoni olduğu ilk olarak yaklaşık 40 yıl önce Marsden (1) tarafından ortaya konmuştur. Hastalığın prevalansı, ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık olarak, 20–133/1.000.000 civarındadır. Fokal distoniler arasındaki sıklığına bakıldığında, laringeal ve ekstremitte distonilerine göre daha sık olduğu, servikal distoniden (SD) ise Kuzey Amerika ve Avrupa kökenli çalışmalara göre daha nadir olduğu izlenmiştir (2). Kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla olarak rastlanan hastalık, en sık olarak 6. dekatta bulgu verir. Hastalık, sıklıkla, artmış göz kırpması, gözlerde istemsiz kapanma, göz açmada zorlanma ile şeklinde ortaya çıkar. Her iki gözü simetrik olarak etkiler ancak çok nadiren asimetrik de olabilir. Göz açmadaki zorluğa, kimi zaman göz kapağı açma apraksisi de eşlik edebilir.

Öykü ve muayene bulgularıyla tanısı koyulan hastalıkta, tanı kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir (3,4):

1. Orbikularis okülü kasında (MOO), göz kapaklarında kapanmaya neden olan, bilateral, senkronize ve stereotipik kasılmalar,

2. Aşağıdaki maddelerden en az biri;

- Duysal hile ile bulguların rahatlaması,
- Artmış göz kırpması sıklığı.

Bulgular sıklıkla stres ve parlak ışık ile artış gösterir. Her ne kadar göz kapaklarında rahatsızlık hissi hastalığa eşlik etse de ağrı neredeyse hiç gözlenmez. Hastalık, göz çevresi ile sınırlı kalabileceği gibi, başlıca çene, dil ve yüz bölgesine yayılabilir ve bu tabloya Meige sendromu adı verilir. Daha nadiren servikal bölgeye de yayılım görülebilir (5).

BS, tek başına görüldüğünde benign esansiyel blefarospazm (BEB) olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca, kimi zaman, beyin yapısal lezyonlarında, tardif sendromlarda, Parkinson hastalığı (PH), progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal dejenerasyon (KBD) gibi nörodejeneratif hastalıkların veya multipl skleroz gibi merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalıklarının seyrinde de ortaya çıkabilmektedir (6,7).

Hastalıkta Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından da onaylanmış olan birinci basamak tedavi botulinum toksin uygulamasıdır (8). Tedaviye bağlı sık yan etkiler arasında sayılan ptosis, göz kuruluğu, çift görme ve yüzde enjeksiyona bağlı asimetri oluşması, tedavinin deneyimli ellerde uygulanması ile nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Artan klinik bilgi ve deneyime rağmen az sayıda hastada tedavi yanıtı istenilen düzeyde olmayabilir. Bu çalışmada BS tanısı ile izlenen hastaların klinik özellikleri ve tedavi cevapları incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Tedavi Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, 1996 ve 2021 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Terapötik Botulinum Toksin Uygulamaları Polikliniği'nde BS tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri incelenmiş, hastaların kliniğimizdeki ilk botulinum toksin tip A (BoNT-A) enjeksiyonundan bir, üç ve altı ay sonraki kontrol muayenelerinde enjeksiyondan gördükleri yararın derecesi ve yan etki gelişimi sorgulanmıştır. Hastalara tedaviden gördükleri yarar; 1) yetersiz, 2) orta, 3) iyi ve 4) çok iyi olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Ayrıca BoNT-A enjeksiyondan görülen faydanın ne kadar süre devam ettiği kaydedilmiştir. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüş, katılan hastalardan veya yasal vasilerinden aydınlatılmış onam formu alınmış ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/403 dosya numarası ile kabul edilmiştir (tarih: 31/03/2023).

Enjeksiyon Yöntemi

Hastalara daha önceden literatürde belirtilen şekilde preseptal veya pretarsal uygulama ile MOO BoNT-A (Botox®) enjeksiyonu yapılmıştır (9). Enjeksiyon öncesinde BoNT-A, pretarsal uygulamalarda 0,2 ml, preseptal uygulamalarda ise 0,2 veya 0,4 ml, %0,9 serum fizyolojik ile seyreltilmiştir. Klinik gereklilik halinde, proserus, korrugator ve nazalis kaslarına da enjeksiyon uygulanmıştır. Diğer fokal distonilerin de eşlik ettiği hastalarda, etkilenen bölgelere de enjeksiyon yapılmış ancak tedavi yanıtının belirlenmesinde sadece BS bulguları dikkate alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin karşılaştırılması amacıyla SPSS versiyon 26,0 kullanılmıştır. Normal dağılım izlenmeyen gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılması için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Yan etki oranının sıklığı, demografik veriler ve uygulama yöntemi gibi parametrik olmayan veriler açısından grupların karşılaştırılması için ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 1. Tüm hasta grubunun (49 hasta) hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Pretarsal	Preseptal
Cinsiyet	Kadın: 13 Erkek: 9	Kadın: 10 Erkek: 17
Semptomların başlangıç yaşı	53,00 ± 12,25	51,63 ± 11,58
Başvuru yaşı	59,59 ± 10,15	54,59 ± 14,06
Nörodejeneratif hastalık	Var: 5 Yok: 17	Var: 9 Yok: 18
Eşlik eden distoni	Var: 7 Yok: 15	Var: 8 Yok: 19
Önceden botulinum toksin uygulaması	Evet: 6 Hayır: 16	Evet: 5 Hayır: 22
Oral tedavi	Var: 8 Yok: 14	Var: 8 Yok: 19

Bulgular

Çalışmaya katılan 49 hastanın, 23'ü kadın, 26'sı erkekti. Hastaların ortalama başvuru yaşı $56,8 \pm 10,8$ (35 ile 85 arasında), yakınmalarının ortalama başlangıç yaşı ise, $52,2 \pm 11,9$ (21 ile 82 arasında) idi (Tablo 1). Kırk iki hastada ilk yakınma gözleri açmada zorlanma idi. Bunu ışığa hassasiyet (üç hasta), göz kırpmada sıklığında artış (iki hasta) ve gözlerde kuruluk (iki hasta) takip ediyordu. Hastaların 14'ünde PH, PSP veya KBD gibi bir nörodejeneratif hastalık tanısı mevcuttu. Bu hastaların ikisine oromandibular distoni (OMD) ve SD eşlik ediyordu. Bilinen nörodejeneratif hastalık tanısı olmayan 35 hastanın, 11'inde de BS'ye eşlik eden farklı fokal distoni tipleri mevcuttu. Bu hastalarda en sık eşlik eden distoni tipi OMD (Meige sendromu, 8 hasta) idi. Bunu SD (üç hasta) takip ediyordu. Hastaların 14'ü semptomları için BoNT-A'ya ek olarak oral tedavi almaktaydı. En sık tercih edilen oral tedaviler antikolinergik ilaçlar, benzodiazepinler ve antiepileptiklerdi. Dört hastanın ailesinde BS tanısı mevcuttu.

Hastalarda ortalama $32,4 \pm 5,8$ (15,0–42,5 arasında) ünite BoNT-A kullanıldı. Tüm hastalarda enjeksiyon yapılan MOO kasına uygulanan ortalama doz $26,7 \pm 3,8$ (15–35 arasında) ünite idi. Otuz dört hastada korrugator, 12 hastada proserus, 4 hastada ise nazalis kasına enjeksiyon uygulandı.

Hastaların 7'si kontrol muayenesine gelmediği için tedaviden gözlenen fayda belirlenemedi. Tedavi yanıtı değerlendirilebilen 42 hastadan 36'sının (%86) BoNT-A uygulamasından iyi veya çok iyi düzeyde fayda gördüğü öğrenildi. Çok iyi fayda ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, uygulanan dozlar açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($P = 0,09$), pretarsal uygulamanın preseptal uygulamaya göre daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu saptandı. Cinsiyet, eşlik eden nörodejeneratif hastalık mevcudiyeti, farklı bir distoni tipinin tabloya eşlik edip etmemesinin veya ek oral tedavi alımının, BoNT-A uygulamasından görülen faydaya etkisinin olmadığı dikkati çekti (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi yanıtı öğrenilen hastaların (42 hasta) hasta klinik özelliklerinin tedaviye yanıtına etkisinin analizi. Hastalara tedavi yanıtları; (1) yetersiz, (2) orta, (3) iyi ve (4) çok iyi olacak şekilde puanlandırılmıştır ve ortalamalar bu puanlar üzerinden belirlenmiştir

		Tedavi yanıtı ortalaması	P değeri
Cinsiyet	Kadın (n = 20)	3,60 ± 0,59	0,462
	Erkek (n = 22)	3,32 ± 0,94	
Nörodejeneratif hastalık	Var (n = 13)	3,31 ± 0,75	0,244
	Yok (n = 29)	3,52 ± 0,82	
Eşlik eden distoni	Var (n = 29)	3,41 ± 0,82	0,593
	Yok (n = 13)	3,54 ± 0,77	
Uygulama tipi	Pretarsal (n = 18)	3,83 ± 0,38	0,008
	Preseptal (n = 24)	3,17 ± 0,91	
Önceden botulinum toksin uygulaması	Var (n = 7)	3,71 ± 0,48	0,435
	Yok (n = 35)	3,40 ± 0,84	
Oral tedavi	Var (n = 12)	3,33 ± 0,77	0,385
	Yok (n = 30)	3,50 ± 0,82	

Tablo 3. Tedavi yanıtı süresine göre alt grupların analizi.

		Tedavi yanıtı süresi (gün)	P değeri
Cinsiyet	Kadın (n = 20)	115,50 ± 32,68	0,052
	Erkek (n = 22)	95,45 ± 38,04	
Nörodejeneratif hastalık	Var (n = 13)	99,23 ± 35,46	0,343
	Yok (n = 29)	107,58 ± 37,40	
Eşlik eden distoni	Var (n = 29)	103,44 ± 33,62	0,840
	Yok (n = 13)	108,46 ± 43,79	
Uygulama tipi	Pretarsal (n = 18)	120,83 ± 35,82	0,006
	Preseptal (n = 24)	93,32 ± 33,02	
Önceden botulinum toksin uygulaması	Var (n = 7)	105,00 ± 35,70	0,804
	Yok (n = 35)	105,00 ± 37,27	
Oral tedavi	Var (n = 12)	102,50 ± 34,93	0,704
	Yok (n = 30)	106,00 ± 37,76	

Tedaviden görülen yarar süresi, ortalama $105,35 \pm 36,35$ (30 ile 180 arasında) gün idi. Pretarsal uygulama yapılan hasta grubunda ise preseptal uygulama yapılan gruba göre tedavi yanıtının daha uzun süre devam ettiği görüldü (Tablo 3).

Yedi hastada BoNT-A uygulamasına bağlı yan etki geliştiği gözlemlendi. Gözlenen yan etkiler, ptosis (2 hasta), MOO zaafına bağlı göz kapamada zorluk (2 hasta), ekimoz (2 hasta) ve kseroftalmi (1 hasta) idi. Pretarsal uygulama ve preseptal uygulama arasında yan etki sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($P = 0,85$).

Tartışma

Çalışmamızda terapötik botulinum toksin tedavisi konusunda yaklaşık 30 yıllık deneyime sahip olan kliniğimizde, BS tanısıyla BoNT-A uygulaması yapılan hastaların özellikleri ve tedavi yanıtları incelenmiştir. Hastalarımızın yakınmalarının başlangıç yaşı, daha önceki çalışmalar ile benzer özellikler göstermesine rağmen, literatürden farklı olarak erkek hastaların hasta grubumuzda fazla olduğu gözlenmiştir. Bu durumun, kohortumuzda, BEB hastaları haricinde, nörodejeneratif hastalığı ikincil BS tanısı olan hastaların da olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde, BS hastalarında, farklı merkezlerden yapılan çalışmalarda bizim hasta grubumuzdakine benzer bir cinsiyet dağılımı izlenmediği görülmüştür (10,11).

Çalışmaya alınan hastaların %86'sının, daha önceki çalışmalar ile benzer olarak, tedaviden iyi veya çok iyi düzeyde fayda gördüğü izlendi. Yakın zamanda yayınlanan ve 30 yıllık takip süresini içeren, oldukça geniş bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada BoNT-A'nın yıllar geçse bile etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (12). Benzer şekilde, kliniğimizde yüz bölgesine yönelik BoNT-A uygulanan hastaların, uzun süreli takiplerinin analiz edildiği çalışmada, tedaviden görülen faydanın uzun süre devam ettiği saptanmıştır (13). Çalışmamızdaki hastalarda da bu sürenin ortalama 3,5 ay kadar olduğu ve %20'sinde ise 5-6 ay kadar uzayabildiği saptanmıştır.

Hasta grubumuzda, nörodejeneratif hastalıkların seyrinde görülen BS hastaları da mevcuttur. Daha önceki çalışmalarda bu hasta grubunda da BoNT-A'nın etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, bu hasta grubunun, BoNT-A tedavisinde BEB ile benzer şekilde fayda gördüğü görülmüştür (14).

Tedavi yanıtını etkileyebilecek diğer faktörler analiz edildiğinde pretarsal uygulamanın daha önceki çalışmalarda da gözlemlendiği gibi preseptal uygulamaya kıyasla daha iyi klinik yanıt ile ilişkili olduğu izlenmiştir (11,15). Bununla birlikte, tedaviden görülen fayda süresi preseptal uygulamaya göre pretarsal uygulama yapılan hasta grubunda daha uzundur. Bu olumlu etkinin kullanılan dozdan bağımsız olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca her iki uygulama arasında yan etki açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür. Cinsiyet, ek oral tedaviler veya önceden BoNT-A uygulaması gibi diğer değişkenlerin, tedavi yanıtı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı dikkati çekmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda, literatüre paralel olarak, BoNT-A'nın BS tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu ortaya konmuştur. Bu etkinin, hem BS'yi içeren Meige sendromu gibi segmenter distoni tiplerinde, hem de sekonder BS hastalarında da mevcut olduğu izlenmiştir. Pretarsal uygulamanın, preseptal uygulamaya

göre benzer yan etki profiline sahip olmasına rağmen hasta değerlendirmesine dayanan fayda oranına göre daha etkili olduğu ve bu etkinin daha uzun süre devam ettiği saptanmıştır. Tedavi yanıtının valide edilmiş bir ölçek kullanılmadan değerlendirilmiş olması çalışmamızın eksik bir yönü olarak görülebilir de hasta sayısı, oldukça uzun bir zaman dilimine ait verileri içermesi ve hasta gözlemine dayanması açısından ülkemizdeki botulinum toksin uygulamaları pratiğindeki durumu yansıttığı düşünülmektedir. Poliklinik şartlarında uygulanabilen kolay bir tedavi olması ve tecrübeli kişiler tarafından yapıldığında oldukça etkili ve güvenli olması nedeniyle BS tanılı hastalarda ilk basamak tedavi olarak BoNT-A'nın edilmesi hastaların yaşam kalitesi açısından önem taşımaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüş, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/403 dosya numarası ile kabul edilmiştir (tarih: 31/03/2023).

Hasta Onayı: Onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Ç., B.S., H.H., Y.P., Konsept: A.Ç., Y.P., Dizayn: A.Ç., B.S., H.H., Y.P., Veri Toplama veya İşleme: A.Ç., B.S., H.H., Y.P., Analiz veya Yorumlama: A.Ç., B.S., H.H., Y.P., Literatür Arama: A.Ç., Y.P., Yazan: A.Ç., Y.P.

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

1. Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 1976;14:259-276.
2. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol* 2004;3:673-678.
3. Defazio G, Jinnah HA, Berardelli A, et al. Diagnostic criteria for blepharospasm: a multicenter international study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;91:109-114.
4. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Berardelli A. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology* 2013;81:236-240.
5. Berman BD, Groth CL, Sillau SH, et al. Risk of spread in adult-onset isolated focal dystonia: a prospective international cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:314-320.
6. Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA. Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. *J Neurol Sci* 2013;331:98-101.
7. Rana AQ, Kabir A, Dogu O, Patel A, Khondker S. Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur Neurol* 2012;68:318-321.
8. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86:1818-1826.
9. Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, et al. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:693-694.

10. Ozer IS, Kuzu Kumcu M, Tezcan Aydemir S, Akbostanci MC. Dose conversion ratio, comparative efficacy, and adverse events after switching from onabotulinum toxin A to abobotulinum toxin A for neurological conditions. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;209:106889.
11. 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.
12. SScorr LM, Cho HJ, Kilic-Berkmen G, et al. clinical features and evolution of blepharospasm: a multicenter international cohort and systematic literature review. *Dystonia* 2022;1:10359.
13. Çoban A, Matur Z, Hanağası HA, Parman Y. Efficacy of botulinum toxin injections in the treatment of various types of facial region disorders. *Turk J Neurol* 2012;18:155-161.
14. Martinez-Ramirez D, Giugni JC, et al. Comparable botulinum toxin outcomes between primary and secondary blepharospasm: a retrospective analysis. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:286.
15. Lolekha P, Choolam A, Kulkantrakorn K. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. *Neurol Sci* 2017;38:2031-2036.