

## کاربرد سم بوتولینوم، و نتایج آن در درمان اسپاسمهای پلکی (بلفار و اسپاسم) و اسپاسم نیمه صورت در ۳۶ بیمار

دکتر اکبر سلطانزاده، دانشیار بیماریهای اعصاب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران  
دکتر احمد جوادیان، دانشیار گروه بیماریهای چشم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

### BOTULINUM TOXIN FOR TREATMENT OF BLEPHAROSPAMS AND HEMIFACIAL SPASM.

#### ABSTRACT

Botulinum toxin produced by Clostridium butolinum in one of the most fatal toxins known. Botulism is the name given to condition produced by this toxin.

In recent years the diluted form of this toxin has been produced in injection form and used for treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. This toxin blocks neuromuscular junction and inhibits acetylcholine release. In this article we reported 36 patients suffering from hemifacial & blepharospasm treated by injections of botulinum A toxin. 85 to 90 percent of patients responded well.

The common complications of this drug were ptosis, hemifacial paresis, burning of the mouth and discoloration of the injection site. Generally speaking the patients preferred this toxin to taking oral medications which were less effective.

#### مقدمه

قبل از کشف اثر دارویی تیپ A سم کلسترییدیوم بوتولینوم که موجب فلج موقت عضلات می‌گردد، برای درمان اسپاسمهای پلکی و اسپاسم نیمه صورت از داروهای مختلفی مثل کاربامازپین، کلونازپام، فنی‌توئین و تری‌هگزری فینیدیل استفاده می‌شد ولی بدلیل اجبار به استفاده روزانه این داروها و بروز عوارض ناشی از آنها و همچنین تأثیر کمتر آنها، با توجه به اثرات تزریق سم بوتولینوم، پزشک و بیمار و ترجیح می‌دهند که از تزریق سم بوتولینوم که هر سه ماه یکبار صورت می‌گیرد استفاده کنند.

تیپ A سم کلسترییدیوم بوتولینوم با فلج نمودن موقتی عضلاتی که دچار حرکت غیر طبیعی می‌شوند موجب بهبودی چشمگیری در رفع حرکات غیر طبیعی می‌شود. از مزایای مصرف این دارو یک بار تزریق برای سه ماه و کمتر بودن عوارض ناشی از آن می‌باشد. در بلفار و اسپاسم که یک دیستونی فوکال می‌باشد، به طور غیر ارادی مرتباً پلکها بسته می‌شود بطوریکه بیمار قادر به مطالعه، مشاهده تلویزیون و طی نمودن عرض خیابان نمی‌باشد. این بیماری در خانمها و در سنین ۴۰ تا ۵۵ سال شایع تر می‌باشد و معمولاً علت مشخصی برای آن بیان نشده است.<sup>(۱)</sup> در اسپاسم نیمه صورت، عضلات یک نیمه چهره به طور غیر

#### چکیده

سم بوتولینوم یکی از قویترین سموم می‌باشد که از کلسترییدیوم بوتولینوم تولید می‌گردد.<sup>(۱)</sup> عارضه بسیار مهم این باکتری در انسان بیماری بوتولیسم می‌باشد. در سالهای اخیر سم بوتولینوم تیپ A را به صورت آمپولهای تزریقی تهیه نموده‌اند که جهت درمان دیستونیها بویژه بلفار و اسپاسم و همی فاسیال اسپاسم بکار می‌روند. مکانیسم اثر این سم بلوک نمودن پیوندگاه عصبی عضلانی به طریق جلوگیری از آزاد شدن استیل کولین می‌باشد. در این مقاله ۳۶ بیمار (۲۲ مرد و ۱۴ مورد زن) مورد تزریق این دارو قرار گرفتند. ۸۵ تا ۹۰ درصد بیماران علیرغم فلج شدن موقتی پلک و صورت، از نتایج تزریق بسیار راضی بودند. بیمارانی که در اسپاسم پلکی مورد تزریق واقع شدند ۱۷ نفر و همی فاسیال اسپاسم ۱۹ نفر بودند. عوارض مهم در بیماران عبارت بود از افتادگی پلکها، فلج نیمه صورت، سوزش دهان و گیجی محل تزریق، نتایج مطالعه نشان داد که اکثر بیماران راضی بودند و دریافت این داروی تزریقی را بر مصرف خوراکی سایر داروها ترجیح می‌داد.

#### واژه‌های کلیدی

بوتولینوم، اسپاسم نیمه صورت، اسپاسم پلکی (بلفار و اسپاسم) دیستونیا، Dysport، بوتولیسم

نیمه صورت تزریق گردید (شکل ۲) تزریق به صورت زیر جلدی و با سرنگ انسولین انجام شد. در اسپاسم همی فاسیال ممکن است از مقادیر کمتر تزریق استفاده شود و این بستگی به شدت انقباضات عضلات یک طرف صورت دارد. نحوه آماده کردن دارو بدین صورت بود که با استفاده از یک سرنگ ۵<sup>cc</sup>، میزان ۲/۵<sup>cc</sup> از محلول سالین نرمال ۰/۹ درصد به ملایمت داخل ویال وارد می شود تا محلولی بدست آید که یک دهم سی سی آن حاوی ۲۰ واحد بوتولینوم نوع A باشد.

### نتایج

در این مطالعه ۳۶ بیمار تحت تزریق تیپ A سم بوتولینوم قرار گرفتند که ۲۲ مورد زن و ۱۴ مورد مرد بودند. کل بیماران بلفارواسپاسمی ۱۷ نفر بوده که از این تعداد ۱۵ مورد زن و ۲ مورد مرد بودند و نیز تعداد کل بیماران همی فاسیال اسپاسمی ۱۹ مورد بوده که از این تعداد ۸ مورد زن و ۱۱ مورد مرد بودند.

در حدود ۹۰ - ۸۵ درصد بیماران مورد مطالعه از تزریق و نتیجه درمان توسط تیپ A سم کلستریدیوم بوتولینوم راضی و بهبودی بدست آوردند. عوارض جانبی بوجود آمده در اثر تزریق این سم نظیر افتادگی پلکها، فلج نیمه صورت، کبودی دور چشمها و سوزش دهان موقتی بوده و در عرض ۲ الی ۳ هفته از بین رفت.

میانگین شروع بهبودی در بیماران مورد مطالعه ۷ روز پس از تزریق بود و به طور متوسط تا ۳ ماه پس از تزریق، نیازی به تکرار درمان نبود.

با وجود اینکه هیچگونه عارضه آنافیلاکتیک، پورپورا یا قرمزی بدن نزد ۳۶ بیمار مورد درمان در این مطالعه (برخی حتی ۴ بار مورد تزریق قرار گرفتند) مشاهده نشد، لازم است در هنگام تزریق لوازم و وسایل لازم برای احیاء بیمار شامل اپی نفرین، نوراپی نفرین و دکزامتازون فراهم باشد.

بیماران مورد بررسی در فواصل ۴، ۱۰ و ۳۰ روز پس از تزریق سم مجدداً مورد معاینه قرار می گرفتند که نتایج حاصل از این معاینات در جداول صفحه بعد ثبت شده اند.

### بحث

بیماری بلفارواسپاسم و همی فاسیال اسپاسم دو حرکت غیر طبیعی عضلات صورت می باشد که در سطح جامعه به طور نسبتاً شایعی دیده می شوند. در بیماری بلفارواسپاسم معمولاً هیچ علتی مشخصی برای بروز بیماری یافت نشده است ولی بیماری همی فاسیال اسپاسم ممکنست مدتها بعد بدنبال فلج عصب صورتی (Bell's Palsy) یا در تحریکات عصب هفتم به دنبال بروز یک غده (tumor) یا فشار یک شریان جانبی بروز نماید<sup>(۱۶)</sup>.

در این مقاله درمان با تیپ A سم کلستریدیوم بوتولینوم در بیمارانی انجام شده است که هیچ علت مشخصی برای بیماری (از

ارادی دچار انقباض شده بطوریکه صورت به یک طرف کشیده می شود و چشم همان طرف بسته می شود این حرکت از روزی چندین بار تا صد بار تکرار می شود. عارضه ممکن است اولیه و بدون علت خاص یا بدلیل مشخصی مانند فشار تومور، سابقه فلج بل و یا فشار یک شریان به عصب هفتم باشد.<sup>(۱۷)</sup>

سم بوتولینوم در انسان بیماری خطرناک بوتولیسم را ایجاد می کند که گاهی عارضه کشنده ایست و به علت مصرف ماهی گندیده، کشک فاسد و یا اغذیه نپخته و کنسرو آلوده بروز می کند. اولین بار در سال ۱۸۹۶ وان ارمنگم (Van Ermengem) در بلژیک توانست از گوشت خوک آلوده این باکتری را جدا کند<sup>(۱)</sup>. دلیل به کار بردن اصطلاح بوتولیسم این است که اولین بار بدلیل این بیماری بدلیل مصرف سوسیس گندیده بود، ایجاد شد (بوتولوس به معنای سوسیس می باشد)<sup>(۹)</sup>. از سال ۱۹۱۰ به بعد تدریجاً سموم مختلفی از این باکتری جدا شد با نامهای G,F,E,D,C,B,A که گونه A در درمان دیستونیا بکار میرود اولین گزارش بوتولیسم در ایران در سال ۱۳۴۴ توسط دکتر لایسونی نماینده وقت سازمان بهداشت جهانی در بیمارستان پورسینای رشت ارائه گردید و مربوط به افراد خانواده ای بود که با خوردن ماهی فاسد شده دچار مسمومیت شده بودند<sup>(۷)</sup>.

کلستریدیوم بوتولینوم باسیل درشتی به طول ۴ تا ۸ و عرض یک میکرومتر است. یک باسیل بی هوازی مطلق می باشد و آگزیتوکسین آن از قویترین سموم شناخته شده دنیا می باشد<sup>(۱)</sup>. این سم در حرارت ۸۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه از بین می رود و در حرارت ۱۰۰ درجه در مدت ۱۰ دقیقه نابود می شود. محیط اسیدی معده قادر به خنثی سازی این سم نمی باشد و آنزیمهای روده روی آن بی اثرند<sup>(۱)</sup>.

این سم حتی می تواند از طریق خراشهای پوستی جذب و مسمومیت ایجاد نماید<sup>(۱)</sup>.

در این مقاله ۳۶ بیمار مبتلا به بلفارواسپاسم و همی فاسیال اسپاسم مورد تزریق سم بوتولینوم قرار گرفتند که نتایج آن بیان گردیده است. سم مزبور به صورت آمپول تجاری با نام Dysport بوده است که بشکل پودر خشک شده سفید و استریل تهیه شده است که حاوی ۵۰۰ واحد کمپلکس سم هماگلو تینین تیپ A از کلستریدیوم بوتولینوم در ویال شیشه ای می باشد. ایمنی دارو در زنان باردار و شیرده هنوز ثابت نشده است<sup>(۶)</sup>.

### موارد و روش کار

بیمارانی که به علت بلفارواسپاسم و همی فاسیال اسپاسم به درمانگاه اعصاب مراجعه نموده و مایل به دریافت این دارو بودند عوارض پس از شرح چگونگی اثر دارو و نحوه کار و آگاه کردن، چنانچه موافق بودند مورد تزریق قرار گرفتند. قبل از انجام تزریق، با انجام سی تی اسکن و یا MRI ضایعات فشار دهنده عصب هفتم کنار گذاشته شد. در بلفارواسپاسم ۱۲۰ واحد طبق شکل ۱ به اطراف هر چشم و در همی فاسیال ۱۲۰ تا ۱۵۰ واحد به یک

بیماران بلغارواسپاسم که مورد تزریق سم بوتولینوم تیپ A قرار گرفتند

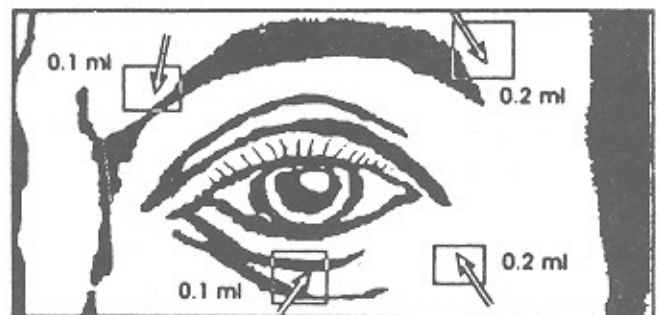
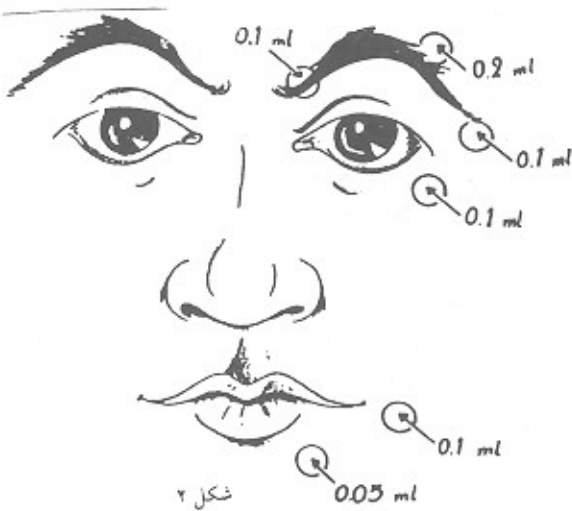
ردیف	جنس	سن بیمار	پاسخ به درمان دارویی	مقدار تزریق	دفعات تزریق	فواصل تزریق	عارضه عارضه مهم تزریق	زمان شروع	میزان بهبودی
۱	F	۲۵	+	۱۲۰	۱	یک تزریق	-	۳ روز بعد	۷۸۰
۲	F	۲۶	++	۲۲۰	۲	۳ ماه	پتوزیلکها	۷ روز بعد	۷۸۵
۳	F	۶۳	-	۲۸۰	۲	۳ ماه	پتوز دورم	۷ روز بعد	۷۹۰
							اطراف چشمها		
۴	F	۷۳	-	۳۶۰	۳	۴ ماه	پتوز کامل	۱۰ روز	۷۹۰
۵	F	۵۷	++	۲۸۰	۲	۵ ماه	پتوز فلج	۸ روز	۷۵۰
							عضلات صورت		
۶	F	۲۶	++	۱۲۰	۱		سوزش دهان	۷ روز	۷۸۰
۷	F	۶۸	-	۲۲۰	۳	۲	پتوزیلکها	۱۰ روز	۷۷۰
۸	F	۵۲	++	۲۲۰	۲	۳	پتوز سوزش و مزه بد دهان	۹ روز	۷۸۵
۹	F	۶۰	++	۱۲۰	۱		پتوز	۵ روز	۷۸۰
۱۰	F	۶۰	++	۱۲۰	۱		پتوز	۷	۷۸۵
۱۱	F	۵۰	-	۲۲۰	۲	۳ ماه	پتوز کیودی دور	۷	۷۸۰
							چشم		
۱۲	F	۴۰	++	۳۶۰	۳	۵ ماه	کیودی چشمها	۵	۷۹۰
							- دورین		
۱۳	F	۳۰	+	۲۲۰	۲	۳ ماه	-	۶	۷۸۵
۱۴	F	۵۰	-	۲۸۰	۲	۳	کیودی دور	۶ روز	۷۹۰
							چشمها پتوز		
							سوزش دهان		
							مزه بد دهان		
۱۵	F	۵۵	++	۱۲۰			پتوز ریزش مو	۱۴ روز	۷۵۰
۱۶	M	۶۲	++	۱۲۰	۱		پتوزیلکها	۵	۷۸۰
۱۷	M	۲۶	++	۲۸۰	۳	۳	پتوز ریزش مو	۸ روز	۷۹۰

(۷۸۸/۲۳) و چون حرکات ناخوشایند پلک زدن موجب بروز مشکلات روحی - روانی و اجتماعی می‌گردد، بر طرف نمودن کامل آنها (بویژه زنان) حائز اهمیت بیشتری می‌باشد. نزد تعدادی از بیماران که به مدت چندین سال به دلیل بیماری بلغارواسپاسم قادر به تماشای تلویزیون نبودند این دارو

بیماری (از قبیل یک غده قابل جراحی) نداشته‌اند و به علاوه هیچکدام از آنها پاسخ مناسب و کاملی به درمان دارویی نداده‌اند و چنانچه در مواردی درمان دارویی در آنها مؤثر بوده است، بیماران مجبور به مصرف روزانه چندین قرص بوده‌اند. بیشتر بیماران مبتلا به بلغارواسپاسم مورد بررسی زن بودند

بیماران همی فاسیال اسپاسم که مورد تزریق سم بوتولینوم تیپ A قرار گرفتند

ردیف	جنس	سن بیمار	پاسخ به درمان دارویی	مقدار تزریق	دفعات تزریق	فواصل تزریق	عارضه مهم تزریق	زمان شروع بهبودی	میزان بهبودی
۱	F	۳۰	+	۱۵۰	۱	-	پارزی نیمه صورت	۹ روز بعد	۷۸۵
۲	F	۶۴	++	۳۰۰	۲	۳	پارزی نیمه صورت	۵ روز	۷۹۰
۳	F	۳۵	+	۳۰۰	۲	۳	پارزی صورت	۶ روز	۷۹۰
۴	F	۳۲	+	۳۰۰	۲	۳	پارزی صورت	۵ روز	۷۹۰
۵	F	۴۰	+	۶۰۰	۲	۲	پارزی صورت	۱۰ روز	۷۹۵
۶	F	۵۵	+	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۷ روز	۷۹۵
۷	F	۳۲	-	۳۰۰	۲	۳	پارزی صورت	۸ روز	۷۹۰
۸	F	۴۰	+	۳۵۰	۳	۳	پارزی صورت	۵ روز	۷۹۵
۹	M	۵۱	+	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۴ روز	۷۸۵
۱۰	M	۴۰	++	۳۰۰	۲	۳	پارزی صورت	۸ روز	۷۹۰
۱۱	M	۵۰	--	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۱۰ روز	۷۸۵
۱۲	M	۶۰	+	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۵ روز	۷۹۰
۱۳	M	۴۸	++	۳۰۰	۲	۳	پارزی صورت	۴ روز	۷۹۰
۱۴	M	۷۲	++	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۹ روز	۷۷۰
۱۵	M	۵۵	-	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۱۰ روز	۷۹۵
۱۶	M	۵۵	+	۳۰۰	۲	۲	پارزی صورت	۷ روز	۷۹۰
۱۷	M	۴۰	-	۴۵۰	۳	۳	پارزی صورت	۵	۷۱۰۰
۱۸	M	۶۱	-	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۹	۷۱۰۰
۱۹	M	۵۱	+	۱۵۰	۱	-	پارزی صورت	۷	۷۸۵



در یک مطالعه تجویز سم بوتولینوم در ۲۷ مریض با بلفارواسپاسم ارزیابی شد<sup>(۱۱)</sup>. ۲۶ نفر از بیماران قبلاً درمان با بنزوتروپین مزیتات، کلونازپام و با کلوفن را بدون نتایج بالینی مناسب متحمل شده بودند. از این تعداد ۳ نفر تحت عمل جراحی muscle stripping قرار گرفته بودند که نتیجه آن رضایت بخش نبوده است. نفر بیست و هفتم قبلاً تحت درمان قرار نگرفته بود. در اثر استفاده نمودن از سم بوتولینوم در ۲۵ نفر از بیماران طی ۴۸ ساعت بهبودی نشان دادند. یک نفر دیگر هم بعداً با تجویز مقادیر بیشتر درمان شد. بیمار باقی مانده تنها بهبودی متوسطی را نشان داد<sup>(۱۱)</sup>.

در یک مطالعه دوسوکور (double blind) ۱۲ بیمار مبتلا به بلفارواسپاسم ارزیابی شدند. همه بیمارانی که سم بوتولینوم در مقایسه با آنهایی که فقط دارو نما دریافت کرده بودند بهبودی یافتند در حالیکه هیچگونه بهبودی در گروه تحت درمان دارو نما مشاهده نشد. دوام اثر دارو ۱۲/۵ هفته طول کشید<sup>(۱۵)</sup>.

۱۶۸۴ بیمار با بلفارواسپاسم در یک آزمایش باز (open trial) ارزیابی شدند که بهبودی بالینی قابل توجهی نشان دادند. دوام اثر دارو بطور متوسط ۱۲/۵ هفته طول کشید بدون آنکه نیازی به درمان مجدد باشد<sup>(۱۸)</sup>.

در همین بیماران میزان بروز واکنش نامطلوب عبارت بودند از: ۱۱ درصد افتادگی پلک (پستوزیس)، ۱۰ درصد تحریک شامل: خشکی دهان، عدم توانایی در بستن چشم به طور کامل (Lagophthalmos)، عدم تحمل غیر طبیعی نسبت به نور (Photophobia)، برگشتگی لبه پلک چشم به داخل (entropion)، دویینی، التهاب قرینه (Keratitis)، به خارج برگشتن پلکها (ectropion) که این مورد به ندرت گزارش شده است، بروز کمتر از ۱ درصد و خونمردگی (ecchymosis) براحتی در بافت نرم پلک اتفاق می افتد که میتوانیم بعد از تزریق با وارد کردن فشار به محل تزریق از این عمل جلوگیری نماییم. در دو مورد فلج ایجاد شده عصب ۷ باعث بوجود آمدن زخم قرینه و آسیب چشم گردید<sup>(۱۸)</sup>. به منظور جلوگیری از اکتروپیون اجتناب از تزریق به پلک پایینی ممکن است خطرات را کاهش دهد. برای هر نقص لایه اپی تلیال قرینه، بایستی درمان مطمئنی را انجام داد که ممکن است به قطره‌های حمایتی، پماد، لنزهای تماسی نرم یا روشهای دیگر نیاز باشد.

با توجه به اینکه اثر درمانی ناشی از تجویز تیپ A سم بوتولینوم موقتی می باشد، لازم است قبل از تزریق، با بیماران در مورد احتمال ضرورت دفعات متعدد صحبت شود تزریق و از عوارض احتمالی آنها نیز آگاه نمود.

کلاً بیماران مورد تزریق از نتیجه درمان راضی بودند و میانگین شروع بهبودی در آنها روز چهارم تا هفتم بود و در عده زیادی تا ۳ ماه احتیاج به تزریق مجدد نبود. در نتیجه می توان سم بوتولینوم تیپ A را درمان انتخابی و اول همی فاسیال اسپاسم و بلفارواسپاسم به حساب آورد.

اثرات مفیدی نشان داد، در حالیکه این بیماران هیچگونه پاسخ مناسبی از داروی خوراکی نداشتند.

در این مطالعه تعداد کل بیماران ۳۶ نفر بودند که از این تعداد ۲۲ مورد زن و ۱۴ مورد مرد بودند. تعداد کل بیماران بلفارواسپاسمی ۱۷ نفر بوده که از این تعداد ۱۵ مورد زن و ۲ مورد مرد بودند و نمایانگر شیوع بیشتر این بیماری نزد خانمها نسبت به آقایان می باشد که منطبق با سایر مطالعات مشابه انجام شده در این زمینه می باشد<sup>(۱۶)</sup>.

تعداد بیماران همی فاسیال اسپاسمی ۱۹ نفر بوده که ۸ مورد زن و ۱۱ مورد مرد بودند؛ این نتیجه اندکی متفاوت از نتایج حاصل از سایر مطالعات که بیانگر بروز بیشتر بیماری نزد زنان است، می باشد. این اختلاف می تواند ناشی از تعداد محدود بیماران مورد مطالعه بوده و نیازمند بررسی بیشتری است.

در گروه بلفارواسپاسم بیماران در محدوده سنی ۶۸ - ۲۸ سال قرار داشتند که متوسط سنی آنها ۵۰ سال بود. محدوده سنی در گروه همی فاسیال اسپاسم ۶۴ - ۲۸ سال بود که متوسط سنی آنان ۳۴ سال می باشد.

مقدار دارویی توصیه شده برای درمان این دو بیماری که در این مطالعه نیز مورد استفاده قرار گرفت موجب بروز برخی عوارض جانبی شد که شایعترین آنها شامل افتادگی پلک و فلج عضلات مورد تزریق می باشد با وجود این، بسیاری از بیماران علیرغم فلج موقت یک نیمه از صورت یا افتادگی پلکها، به دلیل بر طرف شدن علائم بیماری از نتایج تزریق راضی بودند چون مسئله مهم آنها رفع حرکات بود تا بتوانند در سطح اجتماع ظاهر شوند. عوارض ناشی از تزریق دارو در بیماران خیلی قابل توجه نبود و به جزء در دو بیمار سایر بیماران رضایت مشخصی از دریافت دارو داشتند.

در بلفارواسپاسم کبودی دور چشم در ۳ مورد بسیار مشخص بود که بعد از یک هفته رفع شد. در ۳ مورد سوزش دهان داشتیم که پس از ۲ هفته بر طرف گردید. در ۲ مورد نیز ریزش موی خفیف مشاهده گردید که توجه آن مشکل و شاید یک واکنش حساسیتی باشد. یکی دیگر از عوارض تزریق سم طعم بد دهان بود که در ۳ بیمار مشاهده گردید. در ۳ مورد احساس خشکی عمومی در اندامها موجب آزدگی و اضطراب بیماران شده بود که خود بخود بر طرف گردید. تزریق این دارو در ۱۲ مورد موجب پتوز (افتادگی پلکها) شد که ۳ - ۲ هفته پس از تزریق بر طرف گردید. در ضمن در ۳ مورد بیماران هیچگونه عارضه پس از درمان مشاهده نگردید.

در گروه بیماران همی فاسیال اسپاسم تزریق دارو موجب بر طرف شدن حملات اسپاسم نیمه صورت در تمام بیماران شد ولی در تمامی آنها همی پارتی صورت (فلج نیمه صورت) رخ داد و در ۱۵ درصد بیماران احساس ترس و دلنگی بروز نمود چون تصور می کردند که فلج نیمه صورت آنها برای همیشه باقی خواهد ماند. با بررسی مقالات خارجی نتایج مشابه بدست آمده است.

## مراجع

- ۱- ادیب فر، میکروبیشناسی پزشکی چاپ سوم ۱۳۷۱ صفحه ۲۹۳- ۲۹۶
- ۲- ادیب عباس، ثقیی ترجمه فارماکولوژی کانتزونگ ۱۳۷۰ شرکت نشر البرز
- ۳- آفاجانی و مسعود دارا، ترجمه بیماریهای مغز و اعصاب هاریسون ۱۹۹۱
- ۴- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران ۱۳۹۶ - شرکت سهامی داروپخش چاپ اول؛ صفحه ۲۱۴
- ۵- جاویدانزاده، کتاب اطلاعات دارویی بالینی ۱۳۷۲ صفحه ۸۹۲
- ۶- بروشور دارویی DYSPORT (سم بوتولینوم تیپ A)
- ۷- حسین نیا عبدالحمید، بوتولینوم مهلکترین زهر جهان و بعضی خواص شفا بخش آن مجله بهداشت جهان؛ سال دهم شماره اول صفحه ۳۸- ۳۷
- ۸- سلطانزاده اکبر، حرکات غیر طبیعی و درمان - جدید دیستونیا - چهارمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران ۱۳۷۲ تهران.
- ۹- سلطانزاده اکبر، کتاب اصول تشخیص و برخورد با بیماریهای مغز و اعصاب ۱۳۶۸ نشر مشهد صفحه ۱۵۸ - ۱۵۴.
- ۱۰- سلطانزاده اکبر، بیماریهای مغز و اعصاب و عضلات، ۱۳۷۴، ناشر مؤلف.
- ۱۱- سلطانزاده اکبر، قویترین سم دنیا جهت درمان بلفارواسپاسم و همی فاسیال اسپاسم هشتمین کنگره انجمن متخصص داخلی رشت اردیبهشت ۱۳۷۶.
- ۱۲- مبانی طب سبیل ۱۹۹۳، ترجمه و ویرایش دکتر هومان اکتائی تجدید نظر
- سوم صفحه ۶۷۰ انتشارات فرهنگ پرور - تیمورزاده.
13. Arthurs B, Flanders M, Codere F, Gauthier S, Dauthier S, Stone 1(1987), Treatment of blepharospasm with medication, surgery and type A botulinum toxin, *Gan ophthalmol* 22: 24-28.
14. Data on file, Allrergan, Inc.
15. Jankovic J 1987, Orman J, Botulinum A toxin for cranial cervical dystonia. A double - blind, placebo - controlled study, *Neurolog*, 37.616-623.
16. Adams Raymond D.Victor, Maurice 1993, Principles of Neurology, Fifth Edition: 94.
17. Sanders D, Massey W, Backley E 1986, Botulinum toxin for blepharospasm: single-fiber EMG stvdies. *Neurology* 36:515-542.
18. Scott A B, 1989 Botulinum toxin treatment of strabismus, *American Academy of Ophthalmology, focal points clinical Modules for Ophthalmologists Vol VII Modute* 12.
19. Wang yc, Barr DH, Korthals GJ, Sugiyama H 1984, Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics, as an aid in detecting botulism. *Appl Environ Microbiol* 48:951-955.

\*\*\*