

## Spasmodic dysphonia

### Spazmodik disfoni

Seher Sirin

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

#### Abstract

Spasmodic Dysphonia is a focal laryngeal dystonia affecting intrinsic laryngeal muscles during speech. Many other voice disorders could mimic this situation and lead to diagnostic difficulties. Other focal dystonias and neurological diseases may be associated, too. A teamwork including an otolaryngologist, neurologist and speech-language pathologist is essential when spasmodic dysphonia is suspected. The precise aetiology still unknown and the pathophysiology, which have not been fully revealed, lead to difficulties in the search for effective treatment. There is no definitive treatment adopted. Although effectiveness of voice therapy has not yet been shown in true spasmodic dysphonia, one trial of voice therapy is recommended for rule out possible misdiagnosis as well as disable psychogenic factors. Surgical denervation has been performed since the 1970s, but long-term results have not been satisfactory. Denervation and reinnervation of recurrent laryngeal nerve and laryngoplastic techniques developed in recent years may hold promise but there are limited data regarding the long-term results while the number of patients who underwent those procedures was small. Botulinum toxin applications still continues to be a popular choice. Due to its temporary denervation, short duration of effect, requiring repetition, side effects such as breathy voice and swallowing difficulty, and risk of resistance, the necessity for development of more permanent treatment is still required.

**Keywords:** Spasmodic Dysphonia; Botulinum Toxin; Denervation-Reinnervation; Thyroplasty.

#### Öz

Spazmodik Disfoni, konuşma esnasında ortaya çıkan ve intrinsek larenks kaslarını etkileyen fokal larengeal distonidir. Pek çok ses hastalığının bu durumu taklit edebilmesi tanısal güçlükler neden olmaktadır. Öte yandan diğer fokal distoniler ve nörolojik hastalıklar ile ilişkili olabilmesi nedeniyle spazmodik disfoni olasılığı olan bir hastada tanıya yaklaşırken nöroloji, kulak burun boğaz ve ses patoloğundan oluşan bir ekip çalışması yapılması önem taşımaktadır. Kesin etiyojisi bilinmez olmaya hala devam eden spazmodik disfonide, patofizyolojinin tam olarak ortaya konulamamış olması, etkin tedavi arayışında güçlükler yol açmaktadır. Genel olarak kabul edilmiş kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Her ne kadar ses terapisinin etkinliği gerçek spazmodik disfoni olgularında gösterilememiş olsa da, hem olası yanlış tanıları ekarte etmek, hem de psikojen faktörleri devre dışı bırakmak için bir kez ses terapisi yapılması önerilmektedir. Cerrahi denervasyon 70'li yıllardan bu yana uygulanmaktadır; ancak uzun dönem sonuçları yüz güldürücü olmamıştır. Son yıllarda geliştirilen denervasyon-reinnervasyon yöntemi ve larengeal çatı cerrahisi umut vaat etmekle beraber, uygulanan hasta sayısı ve uzun dönem sonuçlarına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Botulinum toksin uygulamaları halen popüler bir seçim olmaya devam etmektedir. Bununla beraber geçici denervasyon sağlanması, etki süresinin kısa olması, tekrarlanma gerekliliği, nefes darlığı ve yutma güçlüğü gibi yan etkilerinin olması, ve direnç gelişme riski nedeniyle daha kalıcı tedavilerin geliştirilmesine olan ihtiyaç sürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Spazmodik Disfoni; Botulinum Toksin; Denervasyon-Reinnervasyon; Tiroplasti.

#### Doküman Kaynağı

Spazmodik Disfoni alanında insidans, etyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımı konusunda 1985-2016 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar ve meta-analizler dahil edildi.

Received: 04.04.2016

Accepted: 30.05.2016

#### Corresponding Author

Seher Şirin, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye  
E-mail: [ugurseher@hotmail.com](mailto:ugurseher@hotmail.com)

Epidemiyoloji, etyoloji, botulinum toksin, rekürren larengeal sinir kesisi-avülsiyonu, miyektomi, denervasyon-reinnervasyon, medializasyon ve lateralizasyon tiroplastisi terimleri spazmodik disfoni terimi ile birlikte tarandı.

#### Tanım

Vokal kordları kontrol eden kasların etkilendiği fokal vokal distoni, ilk olarak 1871 yılında Ludwig Traube tarafından "spastik disfoni" olarak tanımlanmıştır (1). Fonksiyon bozukluğu göreve özgü olup, istemli konuşma sırasında larengeal kaslarda istemsiz kasılmalar olurken, emosyonel ifadeler, solunum veya yutma sırasında

larenks fonksiyonları normal kalmaktadır. 1968 yılında Aronson, hastalığın farklı tiplerini tanımlarken, an be an değişim gösteren semptomları, rijid bir fiksasyonu çağrıştıran "spastik" tanımından ziyade "spazmodik" terimi ile tarif etmenin daha doğru olacağını ifade etmiştir (2). Sonrasında "spazmodik disfoni" olarak kabul edilen bu hastaları tanımlarken "larengeal distoni, koordineli larengeal spazm, fonksiyonel larengeal spazm, fonik larengeal spazm, spastik afoni" gibi terimler de kullanılmaktadır.

### **Insidans**

Spazmodik Disfoni (SD), erişkin başlangıçlı fokal veya segmental izole distoniler içerisinde servikal distoni, blefarospazm, oromandibuler- fasyal distoniden sonra yer almaktadır. Tanısal güçlükler nedeniyle prevalans, insidans, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, bölgesel varyasyon ve risk faktörlerine ilişkin çok sınırlı veri bulunmaktadır. Nadir görülmektedir. Sıklığı, yanlış teşhisler ve tanı konulamaması nedeniyle tam olarak bilinmemekle beraber, 1- 4/100.000 olarak bildirilmekte, her ne kadar hayatın herhangi bir döneminde başlayabilirse de, SD'nin daha çok orta yaşlarda, 5. dekatta görüldüğü, ve daha çok kadınları (%60-85 (2,5/1)) etkilediği bilinmektedir (3).

Hastalık zamanla progresyon göstermekte, semptomlar giderek artmakta ve genelde 12-18 ay sonrasında stabil kalmaktadır. Bu durum tanının gecikmesine neden olmaktadır. Creighton ve ark.ları, 107 SD tanılı hasta grubunu retrospektif olarak değerlendirdiklerinde, vokal semptomlar nedeniyle hekime ilk başvuru zamanından ortalama 53 ay sonra ve ancak ortalama 4. hekim ziyaretinde tanı konulabildiğini bildirmişlerdir (4). Stabil dönemde bile genellikle larenkste yapısal anomali yoktur (nodül, polip, inflamasyon gibi). Bazıları çok kısa remisyon periyotları tarifleseler de, bu durum oldukça nadirdir ve semptomlar genellikle yeniden tekrarlar.

### **Etyoloji**

SD patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, nörojenik olduğu veya bu durumun sinir sistemi aracılığı ile meydana geldiği, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu görüşü giderek artan kanıtlarla ortaya konulmaktadır (5,6). Hedef organ olan larenkse yapılan girişimlerin, sadece semptomatik düzelleme sağlarken kür sağlayamayışı da, patolojinin sadece hedef organa özgü olmadığını düşündürmektedir. Hastalığın istemsiz kas hareketlerini düzenleyen bazal ganglionlarda başladığı kabul edilir. SD, ayrıca jeneralize ve multifokal kranial distonilerde oluşan disfoni ile de benzerlik göstermektedir.

SD'nin gizemlerinden biri konuşma sırasında ortaya çıkması ve emosyonel ifadelerin etkilenmemesidir (gülme, ağlamak, bağırma gibi). Bu özelliği nedeniyle önceleri psikojen kaynaklı olabileceği de düşünülmüştür. Gündel ve ark.ları, SD'yi, psikiyatrik komorbidite yönünden vokal kord paralizisi olan hastalarla karşılaştırdıklarında, komorbidite sıklığını bu iki grupta, sırasıyla %41,7 ve %19,5 olarak bildirmişlerdir (7). Öte yandan psikiyatrik komorbiditeye eşlik eden ses

hastalıklarının, hastaların sosyal izolasyonu ve anksiyetesinin bir sonucu olarak konuşmakta zorlanmaları nedeniyle ortaya çıktığı, dolayısıyla eşlik eden ayrı bir hadise olmaktan ziyade, temel nedenin olumsuz bir yansımaya olduğu bildirilmiştir (8). Günümüzde bu durum vokalizasyon sistemindeki farklılığa bağlanmıştır. Emosyonel vokalizasyonlar çevresel faktörlerle değişebilmekte ancak öğrenilmemektedir. Buna karşın konuşma, iletişim kurmak için öğrenilen, taklitten ziyade işitsel ve istemli motor kontrol sisteminin de olaya dahil olduğu, yeni cümlelerin üretimidir (9). Sadece insanda larengeal korteksten nukleus ambiguusa direkt kortikobulbar yolak olduğu gösterilmiştir (10). SD'de emosyonel vokalizasyondan ziyade bu nöral sistemi de içeren, öğrenilen konuşma etkilenmiş gibi görünmektedir. Hiçbiri özellikle SD ile bağlantılı olmamakla birlikte, 6 tanesi distoni ile karakterize olan, farklı penetrasyon ve etkinliğe sahip 16 gen lokusu tanımlanmıştır (11). Son yıllarda erken görülen primer fokal distonilerin, THAP1 (thannatos-ilişkili protein) mutasyonları ile birlikte olduğuna ve aralarındaki ilişkiye dair çalışmalar mevcuttur (12,13). Djarmati ve ark.ları, larenksi etkileyebilecek jeneralize distonilerde, ilk kez THAP1 mutasyonunu tanımlamışlardır (14). Xiato ve ark.ları aynı mutasyonda jeneralize forma progresse olmayan SD olgusu bildirmişlerdir (13). THAP1 mutasyon varyantının servikofasiyal distonilerin gelişmesinde de rol oynayabileceği bildirilmiştir (11). Bununla beraber THAP1 mutasyonunun rolü SD'de sınırlıdır; taranan 460 SD vakasının sadece %5'i THAP1(+) olarak bulunmuştur. Öte yandan mutasyon bulunan hastaların hepsinin adduktor SD'si olan orta yaşlı bayanlar olması, gelecek çalışmalarda SD'li hastaların daha ayrıntılı fenotipik tanımlamalarının yapılması gerekliliğine dikkati çekmiştir (15).

Vakaların çoğu sporadik olmakla beraber olguların yaklaşık 3'te biri blefarospazm, tardif diskinezi, oromandibular distoni, tortikoliz veya tremor gibi nörolojik hareket bozuklukları ile birlikte bulunabilmektedir. White ve ark.ları, 128 SD olgusunun %26'sında vokal tremor, %21'inde ise non-vokal tremorun eşlik ettiğini tespit etmişlerdir (16). Svetel ve ark.ları, yayılım göstermiş 132 distoni olgusunu retrospektif olarak incelemiş ve fokal larengeal distoni olan olgularının yaklaşık %7'sinde distoninin yayılım gösterdiğini bildirmişlerdir (17). Yine olguların bir kısmında (%8-10), ailenin diğer üyelerinde de herhangi bir fokal distoninin mevcut olabildiği görülmüştür (18). Öte yandan düşük bir oranda ailevi SD vakaları da bildirilmiştir (15).

Bunu destekleyen yeterli bilimsel kanıt olmamakla beraber, viral enfeksiyon, kafa travması, bronşit, cerrahi, stres gibi durumlar sonrası başladığı düşünülmektedir. Raporlarda semptom veya kliniğin başlaması öncesinde hastaların önemli bir bölümünde viral enfeksiyon veya yaşamı etkileyen bir strese karşılaşma öyküsü bulunduğu belirtilmektedir. Schweinfurth ve ark.ları, Botulinum Toksin (BTX) enjeksiyonu tedavisi alan 168 SD olgusunun %65'inde geçirilmiş kabakulak ve/veya kızamık öyküsü,

%30'unda bir üst hava yolu enfeksiyonu sonrasında başlama öyküsü, %21'inde ise başlangıç dönemine eşlik eden major stres öyküsü olduğunu, geçirilmiş viral enfeksiyonların ve stresin hastalığı tetikleyebileceği sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (19). Benzer şekilde, Tanner ve ark.ları, olası risk faktörlerini ortaya koymak için larengeal distonili 156 hasta ve diğer ses hastalıklarına sahip 136 hastayı karşılaştırarak, kafa travması ve bilinç kaybı ile hastalık arasında zıt bir ilişkinin var olduğu göstermişlerdir. Aynı çalışmada geçirilmiş kabakulak veya kızamık, distoni öyküsü, toza maruziyet, sesin mesleki ve hobi olarak kullanımı, ailede ses hastalığı, menenjit öyküsü, tremor, tik ya da kanser bulunması ve koruyucu faktör olarak ise hepatit, kabakulak ve kızamık aşısı sorgulanmış, hastaların %29'unda vokal tremorun hastalığa eşlik ettiğini, özellikle kızamık ve kabakulak olmak üzere aşılamanın koruyucu faktör olabileceğini, SD'nin endojen ve ekzojen faktörlerle ilişkili gibi görüldüğünü, bazı viral enfeksiyonlar ve ailevi nörolojik hastalıkların bu rahatsızlığın başlamasına katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (20).

#### **Tanı-Ayırıcı Tanı**

Spazmodik disfoni tanısı, semptomların tanı koyduruculuğundaki yetersizlik nedeniyle sıklıkla gecikmektedir. Direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi veya laboratuvar testleri ile ortaya konulabilecek objektif bir patoloji yoktur. İlaveten pek çok ses hastalığı bu durumu taklit edebilmektedir. Doğru tanı konulmuş hastaların çoğu, otolaringolog, ses patoloğu ve nörologtan oluşan bir ekip tarafından değerlendirilmiş hastalardır. Otolaringolog diğer olası ses patolojilerini ekarte etmek için vokal kordları değerlendirirken, nörolog tanı ekibinin parçası olarak distonilerin olası diğer nedenleri açısından değerlendirme yapmalıdır. Larengeal fonksiyonları değerlendirmede en iyi yöntem fiberoptik videolaringoskopidir. Hem konuşma hem de dinlenme sırasında larengeal değerlendirme yapılması SD tanısını koymadan çok, diğer patolojilerin dışlanması ve özellikle eşlik edebilen vokal tremorun tespitinde önemli fayda sağlar (21). SD tanısı öncelikle işitsel ipuçlarına, akustik-aerodinamik ses kayıtlarına dayanmaktadır. Johnson ve ark.ları ses bozukluğu problemi olan hastaların sabit telefon görüşme kayıtlarını değerlendirerek %90 sensitivite, %95 spesifisite ile SD ve/veya tremorun diğer ses hastalıklarından ayırt edilebildiğini bildirmişlerdir (22). Konuşma, sessizlik ve solunum sırasında tiroaritenoid, krikotiroid ve posterior krikoaritenoid kasa yapılan larengeal EMG hem tanı hem de tedavide kullanılabilir (23). EMG, tanıda fayda sağlıyor olmasına rağmen, hem invaziv bir işlem olması hem de SD'de spesifik tanı kriterlerinin olmayışı nedeniyle, temel tanı aracı olmayı başarmış değildir. SD tanısında halen ses analizi ile larengeal ve nörolojik değerlendirmeyi de içine alan klinik inceleme değerli olmayı sürdürmektedir.

Ayırıcı tanıda, kas gerilim disfonisi, psikojenik disfoni, esansiyel tremor araştırılmalıdır. SD'ye bazen kas-gerilim-disfonisi eşlik edebilir, veya SD yanlışlıkla kas-gerilim-

disfonisi tanısı alabilir. Kas gerilim disfonisi, her ne kadar adduktor spazmodik disfoni(ADSD) ile benzerlik gösterse de, nörolojik değil fonksiyonel bir durumdur ve hiperfonksiyonel bir ses vardır. Larenks kaslarına fazla basınç uygulandığında veya efor uygulandığında meydana gelir. Seste kesilmeler yoktur. Fonatuar kırılmanın varlığı SD lehine değerlendirilir (24).

Psikojenik disfoni, ses terapinden ve psikoterapiden fayda görür. Kas gerilim disfonisi de ses terapinden fayda görür. Bu nedenle ses terapisi SD tedavisinde tek başına kontrol sağlamasa da önerilmektedir. Böylece sık karışan psikojen veya kas gerilim disfonisi ayırt edilebilmektedir. Ludlow ve ark.ları, bilimsel araştırmalara dahil edilecek hastalar için tarama soruları (Olası SD), klinik konuşma incelemesi (Muhtemel SD) ve larengeal inceleme (Kesin SD) den oluşan 3 aşamalı SD standart tanı algoritması önermişlerdir (25). Çalışmaya 30 gönüllü dahil edilmiş, video ve ses kayıtları 2 ayrı ses patoloğu ve otolaringoloji ekibi tarafından da değerlendirilerek, konsensus oluşturulmuş ve sınıflamanın doğruluk oranı %97 olarak bulunmuştur (sadece bir SD hastası yanlış tanı konularak tremor olarak sınıflandırılmış). Bu çalışmada kas gerilim disfonisi, tremor ve spazmodik disfoni karşılaştırıldığında, hem konuşma hem de fısıltı sırasında anormal larengeal postürün, kas gerilim disfonisinde anlamlı derecede yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir. Öte yandan; yüksek perdede konuşmadan daha az etkilenmesi, 20 cümledeki ortalama adduktor ses kesilme sayısı, 20 cümledeki ortalama abduktor ses kesilme sayısı ve fonksiyonel vokal fold asimetrisi, spazmodik disfonide, tremor ile ayırımında kullanılabilecek kadar anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Buna karşın tremorda, gülmenin ve fısıltının konuşmadan daha az etkilendiği, sesli harflerin seslendirilmesinin ise daha fazla etkilendiği görülmüştür (25).

#### **Tipleri**

**Adduktor spazmodik disfoni (ADSD)**, SD'lerin %90'ını oluşturur. Bu tipte, spazm, genellikle tiroaritenoid kasta olup, vokal kordları adduksiyona, kapanmaya zorlar. ADSD aynı zamanda lateral krikoaritenoid kası veya interaritenoid kası da etkileyebilir. SD'de spazm tipik olarak patlayıcı sessiz harflerle başlayan (p,t,k) kelimelerin başlangıcında olur. Bu ani istemsiz kas hareketi veya spazmı vokal kordların vibrasyonunu ve ses üretmesini zorlaştırmaktadır. Kelimeler sıklıkla kesilir veya kelimeye başlanmasında zorluk vardır. Sonuç olarak kelimedede takılmalar olur ancak kekemelikten farklıdır. Kişinin sesi genelde gergin, boğuk veya eforlu olarak tarif edilmektedir. Şaşırtıcı bir şekilde spazmlar gülerken, yüksek bir perdeden konuşurken, veya şarkı söylerken kaybolur. Ancak sesini profesyonel kullananlar kelime aralığında kayıp veya bazı notaların üretiminde ya da projeksiyonunda yetersizlik yaşayabilirler. Stres, altta yatan neden olmasa bile kas spazmlarını daha ciddi hale getirir.

**Abduktor spazmodik disfoni (ABSD)**, yaklaşık %10 oranında görülür. Posterior krikoaritenoid kasının ani

istemisiz spazmı vokal kordların normalden daha uzun süre açık kalmasına neden olur. Klinik, frikatif sessizleri (f,s,h,ş,j) izleyen seslilerde daha belirgindir. Vokal kordlar açık iken vibrasyon yapamaz. Bu durum hastanın kelimeyi daha uzun zamanda tamamlayacağı anlamına gelir (26). Açık vokal kord ile konuşma akciğerden hava kaçacağına neden olur. Bunun sonucu olarak da kişilerin sesi genellikle zayıf, afonik, buğulu, hışıltılı veya fısıltılı olarak çıkar. Genellikle konuşurken soluksuz kalırlar, fazla hava harcarlar ve konuşurken nefesin yetmediğinden bahsederek.

*Mikst spazmodik disfoni* oldukça nadir olup, hem adduktor hem de abduktor spazmodik disfoninin birlikte görülmesi durumudur.

*Fısıltılı Disfoni (Whispering dysphonia)*, 4. bir tip olarak yeni tanımlanmıştır. 19.kromozomun kısa kolundaki TUBB-4 (tubulin beta-4; Arg2Gly) geninde oluşan bir mutasyon nedeniyle oluyor gibi görünmektedir (19p13.2-p13.3) (27). Bu gen tubulin genini kodlar. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

#### **Tedavi**

SD'de Botulinum toksin uygulaması, cerrahi yöntemlerin kullanılması ve ses terapisi gibi farklı tedavi yaklaşımları bulunmaktadır.

#### **Ses Terapisi**

Gerçek spazmodik disfoni vakalarında, ses terapisi yapılması etkisiz görünmektedir. Ancak SD'yi fonksiyonel disfoniden ayırmak ve hastayı, yanlış tanı oranının fazla oluşu da gözönünde bulundurularak, gereksiz invaziv girişimlere karşı korumak için, girişim planlamadan önce, bir seans ses terapisi yapılması önerilmektedir (28). Bazı otörler, hafif semptomlu SD'de yararı olduğunu ve botulinum toksin tedavisine ek olarak verdiklerini (29), diğerleri ise daha ileri vakalarda kullanımıyla başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (30).

#### **Cerrahi**

1976'da Dedo tarafından tanımlanan ilk cerrahi yöntemde, tek taraflı rekürren laringeal sinir (RLS) kesilerek cerrahi denervasyon uygulanmıştır (31). Sol RLS'in yaralanmalara daha duyarlı olması nedeniyle olası bilateral vokal kord paralizisi riskini azaltmak için sola uygulanmıştır. Başlangıçta dramatik, birkaç aydan birkaç yıla süren bir düzelleme sağlarken, sinirin reinnervasyonuna bağlı olarak nöksler bildirilmiştir (32). Ek olarak, solunum sıkıntıları tarifleyen olgular da eklenince yöntem popülerliğini yitirmiştir (33). Reinnervasyon ile semptomların tekrarlaması, RLS paralizisinin aslında hastalığı değiştirmedini, geçici semptomatik tedavi sağladığını göstermektedir (28).

SD tedavisinde parsiyel veya total kas denervasyonu ile semptom kontrolünü sağlamayı amaçlayan laringoplasti, miyektomi, miyoplasti, denervasyon/reinnervasyon gibi cerrahi yöntemler de uygulanmıştır.

ADSD için Nobuhiko Isshiki tarafından tanımlanan Tip II Tiroplastide, laringeal iskelette değişiklik yapılarak,

tiroid kartilajın genişletilmesi ile ön komissürü arkaya doğru itip vokal katlantıdaki gerginliğin azaltılması hedeflenmiştir (34). Bu prosedür aynı zamanda sesin perdesini de azaltmaktadır. Chan ve ark.ları, bu yöntemin ilave fayda sağlayamadığını ileri sürmüşlerdir (35). Sanuti ve Isshiki silikon yerine titanyum köprü ile modifiye Tip II Tiroplastide uyguladıkları 90 ADSD olgusunun 83'ünde, 2-5 yıllık takip süresince fayda elde ettiklerini bildirmişlerdir (36). Başarısız olunan olguları da gözden geçirecek cerrahi tekniğin mekaniğine değinmiş; tiroid kartilajın tam orta hattan insizyonu ve separasyonunun, optimum ses için separasyon genişlik ayarının yapılmasının, titanyum köprünün uygun tutunabilmesi için kartilaj-perikondrium separasyonu ile titanyumun yerleştirilmesinin ve fiksasyonunun uygun yapılmasının; sonucu etkileyen kritik prosedürler olduğunu vurgulamışlardır (37).

*Miyektomide*, tiroid kartilajda pencere açılarak, endoskopik, transoral lazer yardımıyla tiroaritenoid, lateral krikoaritenoid veya posterior krikoaritenoid kasta eksizyon yapılmaktadır. Nakamura ve ark.ları, BTX uygulamasının neredeyse altın standart olmasına rağmen, Japonya'da sağlık sistemi tarafından karşılanmaması, pahalı olması, olası yan etki yapma potansiyeli ve tam etkiyi elde etmek için uygulanması gereken optimal dozun kişiler arasında farklılık göstermesi gibi nedenlerden dolayı bilateral aynı seansta tiroaritenoid miyektomi yöntemini kullanmayı tercih ettiklerini ifade etmişlerdir (38). Koufman ve ark.ları ise önce tek taraflı uygulamayı, 3-6 ay sonrasında, ikinci bir seans ile karşı tarafa miyektomi uygulamayı tercih etmişlerdir (39). Transoral CO2 lazer ile tiroaritenoid miyonörektominin uzun vadede özellikle fonatuar kırılma, efor ve zorlanma yönüyle seste anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (40).

*Posterior krikoaritenoid miyoplasti*, mediyalizasyon tiroplastide ile birlikte ABSD'lerde uygulanabilir. Shaw ve ark.ları 3 kez BTX enjeksiyonu yapılan ve fayda görmemiş 3 olguda, bu kombinasyon ile 1 yıllık takipte olumlu sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (41).

*Unilateral RLS avülsiyonu*: Nettville ve ark.ları, denervasyon sonrası 1. yılında nöks gelişen olgunun eksplorasyonunda RLS'in distal ucunda yeniden büyüme olduğunu gözlemlemişler ve sinirin distal ucunun larenks kaslarına yapışma yerinden uzağa taşınması ile distaldeki yeniden büyümeyi engelleme amacını taşıyan bu tekniği uygulamışlardır (42). Weed ve ark.ları bu yöntemi 18 olguda uyguladıklarını, 3-7 yıllık takiplerinde 14 hastada faydalı (%78) sonuçlar aldıklarını, 2 hastada semptomların düzelmediğini, 6 olguda ise solunum sıkıntısı nedeniyle mediyalizasyon tiroplastisi uygulanması gerektiğini; sonuç olarak ta bu uygulamanın, BTX enjeksiyonunu tolere edemeyen hastalarda kullanılabilecek bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (43).

*Selektif laringeal adduktor denervasyon-reinnervasyon yöntemi (SLAD-R)*, reinnervasyonu bilateral bloke etmek için ansa servikalis dalı ile tiroaritenoid kasa giden rekürren laringeal siniri reinnerve ederek kalıcı

tiroaritenoid denervasyonu yapılmasını amaçlamaktadır. Bu yöntem saf gerçek ASD için önerilmekte, ASD veya tremorun eşlik ettiği olgularda ise önerilmemektedir. Berke ve ark.ları, RLS'in adduktor dallarını selektif olarak bilateral denerve edip, distal uçlarını ansa servikalis dalları ile reinnerve ederek, bilateral denervasyon sağladıkları 21 olgunun 19'unda fayda bildirmişlerdir (44). Chhetri ve ark.ları, SLAD-R uygulanan hastaların, ortalama 4 yıllık takip sonrası, Ses Handikap İndeksine göre %83'ünde uygulamadan fayda görüldüğünü, %26'sında ses kesilmeleri (%15 hafif- %4 orta- %7 ağır) gözlendiğini, %30 hastada ise nefesli ses (%11 hafif, %13 orta, %6 ciddi) ve hafif düzeyde yutma güçlüğü olduğunu bildirmişlerdir (45). Mendelsohn ve ark.ları BTX uyguladıkları hastalar ile cerrahi uyguladıkları hastaların uzun dönem sonuçlarını karşılaştırdıklarında, benzer işlem başarısı ve yan etkisi elde ettiklerini, cerrahi uygulanmış hastalardan alınan geri bildirimlerde de, hastaların %82'sinin cerrahi yöntemi diğer hastalara önerdiklerini bildirmişlerdir (46).

### **Botulinum Toksin uygulaması**

Botulinum Toksin Tip A enjeksiyonu (Botox®, Allergan, ABD) ilk kez 1980 yılında Scott ve ark.ları tarafından şaşılık tedavisinde kullanılmıştır (47). SD'de ise ilk kez Miller ve Blitzer tarafından kullanılmıştır (48,49). BTX etkisini nöromusküler end-plak bölgesinde göstermektedir ve pre-sinaptik asetilkolin salınımını bloke ederek paralizye yol açmaktadır. Ancak reinnervasyon yaklaşık 2 ay sonra yeniden başlamakta ve semptomlar kademeli olarak 4-5 ay içerisinde yeniden ortaya çıkmaktadır. BTX verilmesi ile klinik düzelme 24-72 saat içinde başlamaktadır. Bildirilen iki major yan etki nefes darlığı ve yutma güçlüğüdür. Bunun dışında Blitzer ve ark.ları hastaların %35'inde nefesli ses, %15'inde fazla sekresyondan dolayı boğulma hissi ve %1'den azında ise boğaz ağrısı olduğunu bildirmişlerdir (18). Yan etkilerine ve tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen Ceylan ve ark.ları, BTX enjeksiyonu sonrası SD'li hastaların yaşam kalitelerinde belirgin düzelme görüldüğünü rapor etmişlerdir (50).

Cerrahi denervasyonun destrüktif ve geri dönüşümsüz olması, buna rağmen rekürrenslerin de görülmesi nedeniyle, SD tedavisinde kimyasal denervasyon sağlayan BTX enjeksiyonu, larengeal gevşeme kontrolünü geçici olarak sağladığı için daha da öne çıkmıştır. Genel kabul gören yaklaşım BTX tedavisine yanıt veren olgularda, uzun dönem semptom kontrolü için cerrahi denervasyon yapmak yönündedir. Bununla beraber SD, kas gerilim disfonisi, tremor, psikojen veya fonksiyonel disfoni ile de sıklıkla karışabildiğinden tedavi maliyetini arttırmamak ve etkin tedaviyi geciktirmemek için, BTX enjeksiyon tedavisi öncesinde bir kez ses terapisi yapılması önerilmektedir. Bu nedenle başarılı ve etkin tedavi yönetimi için bu hastalara sırasıyla ses terapisi, BTX ve cerrahi denervasyon uygulaması yapılmasının en doğru yaklaşım olduğu ifade edilmektedir (25). Watts ve ark.ları spazmodik disfonide BTX kullanımı ile ilgili olarak 1973-2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmaların bir meta analizini yaparak bu

uygulamanın, spazmodik disfoni tedavisinde etkin olduğu sonucuna varmışlardır (51). Abduktor disfonilerde, BTX uygulamasının, adduktor disfoniler kadar başarılı olmadığı görülmüştür. Bielamowicz ve ark.ları tarafından abduktor spazmodik disfonili 15 hasta ile yapılan prospektif randomize bir çalışmada, hastaların şikayetlerinin azaldığı ifade edilmekle birlikte, objektif değerlendirmede sınırlı fayda sağlandığı bildirilmiştir (52). ASD, posterior krikoaritenoid kas (PCA) spazmına bağlı olabileceği gibi buna bağlı olmadan da oluşabilir. ASD'de posterior krikoaritenoid kas BTX enjeksiyonunun yeteri kadar fayda sağlamaması, patofizyolojisindeki varyasyonlarla açıklanabilmektedir (52).

Adduktor spazmodik disfoniler, BTX uygulamalarının en sık kullanıldığı ve üzerinde en çok çalışılmış larengeal hastalıktır. BTX, bilateral veya unilateral tiroaritenoid kasa uygulanabilmektedir. Transnazal fiberoptik endoskop kontrolü ile elektromyografi (EMG) eşliğinde uygulanabildiği gibi; transoral endoskopi, transnazal endoskopi ve fleksibl endoskop eşliğinde transkutanöz yoldan uygulanması da mümkün olabilmektedir.

Bilateral BTX enjeksiyonu etkinliğinin değerlendirildiği, çift kör plasebo kontrollü tek çalışma Troung ve ark.ları tarafından yapılmıştır (53). Tedavi grubundaki hastalara, bilateral, her bir tiroaritenoid kasa 2.5 Ü BTX, kontrol grubundaki hastalara ise yine bilateral olarak 2.5 Ü serum fizyolojik enjekte etmişler. İşlem sonrası objektif ve subjektif yöntemlerle ses analizi yaptıklarında, tedavi grubunda anlamlı derecede düzelme olduğunu bildirmişlerdir (53).

Adams ve ark.ları, 50 adduktor SD'li hasta değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların yarısına bilateral 2.5 Ü, diğer yarısına ise tek taraflı 15 Ü BTX uygulamışlar. Postoperatif 2. haftada iki grupta da tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme saptanmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış, altıncı haftada ise bilateral yapılan grubun maksimum fonasyon zamanının unilateral gruba göre anlamlı olarak azalması dışında bir fark tespit etmediklerini bildirmişlerdir (54).

Blitzer ve ark.ları BTX, uyguladıkları 900 den fazla SD hastasını inceledikleri retrospektif bir çalışmada, ASD'de ortalama 15 hafta süren %90 oranında başarı, ASD'de ise ortalama 10,5 hafta süren %66,7 oranında başarı bildirmişlerdir (18).

BTX uygulamasında kabul görmüş bir doz rejimi yoktur. Doz, uygulayan kişiye ve hastalara göre geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Bilateral uygulanan doz oranları 0,25-2,5 Ü arasında değişim göstermektedir. Bazı hastaların çok duyarlı olduğu ve bilateral 0,1-0,2 Ü mikroenjeksiyonun dahi semptom kontrolü için yeterli olduğu bildirilmiştir (28). Tek taraflı uygulamalarda ise 5-15 Ü BTX A uygulanabilmektedir. Her iki uygulama karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark olmamakla beraber, bilateral enjeksiyon rejiminde daha düşük doz uygulanması, hem maliyeti azaltma, hem

de vokal kord hareketlerini tamamen ortadan kaldırmadan semptomları kontrol etme avantajıyla daha faydalı görünmektedir.

Holden ve ark.ları, adduktor spazmodik disfoninin başlangıç tedavisinde bilateral 2.5 Ü BTX'un gereğinden fazla olduğunu, 1.5 Ü veya daha azının yeterli olacağını bildirmişlerdir (55). Rosow ve ark.ları 305 ADSD hastası ile yapmış oldukları çalışmada, 1,25 Ü BTX A enjeksiyonunun 2,5 Ü verilen gruba göre anlamlı derecede daha az nefes darlığına yol açtığını, klinik etkinlik yönünden ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir (56). BTX uygulaması sonrası 30 dakika ses istirahati yapılmasının, BTX etkinliğini arttırdığı ve etki süresini uzattığı bildirilmiştir (57).

Uzun dönem BTX uygulanan hastalarda dozun değişip değişmediği, retrospektif çalışmalarla incelenmiştir. Birkent ve ark.larının ortalama 12,5 yıl BTX tedavisi görmüş 55 hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, bilateral uygulanan 6. enjeksiyonun dozajı ortalama 2,37+/-1,16 Ü iken, semptomların kontrolünün sağlanabildiği süre ve enjeksiyon aralığında değişiklik olmaksızın 13. enjeksiyonda, semptom baskılanmasını sağlayacak dozun ortalama 2,02 +/- 1,16 Ü olacak şekilde azalmış olduğunu rapor etmişlerdir (58). Zaman içinde semptomların baskılanmasını sağlayacak ortalama etkin dozun azalmasını, BTX'in 36 aya dek uzayabilen uzun dönem etkisi ile açıklamışlardır (58).

Cannito ve ark.ları 70'li yaşlardaki 42 SD hastasını retrospektif olarak incelediklerinde, ileri yaşlı hastaların genç hastalara göre BTX enjeksiyonundan anlamlı derecede daha az fayda gördüklerini tespit ederek bu durumu yaşlanmayla azalan motor unit sayısı ile açıklamışlardır (59). Tang ve ark.ları, 15 yıllık deneyimlerinde, doz miktarı değişse bile, doz aralıklarının stabil kalmasının toleransın etkili bir faktör olmadığını düşündüğünü bildirmişlerdir (60).

Botulinum toksin A (BTX-A) ve B'nin (BTX-B) etkinliğinin ve doz rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada BTX-A/BTX-B doz oranının yaklaşık 1/52 olduğu, BTX-B'nin etkisinin çabuk başladığı (2.9 güne karşı 3.2 gün p=0.028), etki süresinin ise BTX-A'ya karşı daha kısa olduğu (10.8 haftaya karşı 17 hafta, p= 0.002) bildirilmiş ve güvenlik açısından her ikisi arasında fark bulunmamıştır (61).

Hallett ve ark.ları, hareket bozukluklarında kullanılan BTX-A ve BTX-B nin 4 farklı ticari formunun etkinliğini analiz ederek (abobotulinumtoksinA (A/Abo), onabotulinumtoksinA (A/Ona), incobotulinumtoksinA (A/Inco), ve rimabotulinumtoksinB (B/Rima)) adduktor larengeal distonide, A/Ona tip BTX kullanımının etkili olduğunu, ancak diğer 3 formun etkinliği açısından yeterli kanıt bulunmadığını bildirmişlerdir (62).

## SONUÇ

Kesin etiolojisi bilinmez olmaya hala devam eden spazmodik disfonide, patofizyolojinin tam olarak ortaya

konulamamış olması, etkin tedavi arayışında güçlülere yol açmaktadır. Cerrahi denervasyon 70'li yıllardan bu yana uygulanmasına rağmen uzun dönem sonuçları yüz güldürücü olmamıştır. Son yıllarda geliştirilen denervasyon-reinnervasyon yöntemi ve larengeal çatı cerrahisi umut vaat etmekle beraber, uygulanan hasta sayısı ve uzun dönem sonuçlarına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Botulinum toksin uygulamaları halen popüler bir seçim olmaya devam etmektedir. Bununla beraber nefes darlığı ve yutma güçlüğü gibi yan etkilerinin olması, etki süresinin kısa olması, tekrarlanma gerekliliği ve etkisine direnç gelişme riski nedeniyle, daha etkin ve kalıcı tedavilerin geliştirilmesine olan ihtiyaç sürmektedir. SD'de gelecek patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmalar yapılması ve kalıcı etkiye sahip cerrahi yöntemlerin geliştirilmesiyle şekillenecek gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Traube L. Spastische Form der Nervösen Heiserkeit. *Gesammelte Beitr Pathol Physiol* 1871;2:677.
2. Aronson AE, Brown JR, Litin EM, Pearson JS. Spastic dysphonia: I. voice, neurologic, and psychiatric aspects. *J Speech Hear Disord* 1968;33(3):203-18.
3. Spasmodic Dysphonia. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). <https://www.nidcd.nih.gov/health/spasmodic-dysphonia> access date 16.04.2014.
4. Creighton FX, Hapner E, Klein A, Rosen A, Jinnah HA, Johns MM. Diagnostic Delays in Spasmodic Dysphonia: A Call for Clinician Education. *J Voice* 2015;29(5):592-4.
5. Tanner K. Epidemiologic advances in spasmodic dysphonia. *Am Speech Lang Hear Assoc* 2012;22:104-11.
6. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2014;27(4):468-76.
7. Gündel H, Busch R, Ceballos-Baumann A, Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1398-400.
8. Langeveld TP, Luteijn F, van Rossum M, Drost HA, Baatenburg De Jong RJ. Adductor spasmodic dysphonia and botulinum toxin treatment: the effect on well-being. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(10):941-5.
9. MacNeilage PF. The frame/content theory of evolution of speech production. *Behav Brain Sci* 1988;21(4):499-511.
10. Kuypers HG. Corticobular connexions to the pons and lower brain-stem in man. An anatomical study. *Brain* 1958;81(3):364-88.
11. Bressman SB. Dystonia: phenotypes and genotypes. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(10):849-56.
12. Houlden H, Schneider SA, Paudel R, Melchers A, Schwingschuh P, Edwards M. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. *Neurology* 2010;74(10):846-50.
13. Xiao J, Zhao Y, Bastian RW, Perlmuter JS, Racette BA, Tabbar SD. Novel THAP1 sequence variants in primary dystonia. *Neurology* 2010;74(3):229-38.

14. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, Winkler S, Pawlack H. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009;8(5):447-52.
15. Ludlow CL. Spasmodic dysphonia: a laryngeal control disorder specific to speech. *J Neurosci* 2011;31(3):793-7.
16. White LJ, Klein AM, Hapner ER, Delgaudio JM, Hanfelt JJ, Jinnah HA. Coprevalence of tremor with spasmodic dysphonia: a case-control study. *Laryngoscope* 2011;121(8):1752-5.
17. Svetel M, Pekmezović T, Jović J, Ivanović N, Dragasević N, Marić J. Spread of primary dystonia in relation to initially affected region. *J Neurol* 2007;254(7):879-83.
18. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 2015;125(8):1715-7.
19. Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 2002;112(2):220-3.
20. Tanner K, Roy N, Merrill RM, Sauder C, Houtz DR, Smith ME. Case-control study of risk factors for spasmodic dysphonia: A comparison with other voice disorders. *Laryngoscope* 2012;122(5):1082-92.
21. Daraei P, Villari CR, Rubin AD, Hillel AT, Hapner ER, Klein AM. The role of laryngoscopy in the diagnosis of spasmodic dysphonia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(3):228-32.
22. Johnson DM, Hapner ER, Klein AM, Pethan M, Johns MM 3rd. Validation of a telephone screening tool for spasmodic dysphonia and vocal fold tremor. *J Voice* 2014;28(6):711-5.
23. Yang Q, Xu W, Li Y, Cheng L. Value of Laryngeal Electromyography in Spasmodic Dysphonia Diagnosis and Therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124(7):579-83.
24. Roy N, Whitchurch M, Merrill RM, Houtz D, Smith ME. Differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia and muscle tension dysphonia using phonatory break analysis. *Laryngoscope* 2008;118(12):2245-53.
25. Ludlow CL, Adler CH, Berke GS, Bielamowicz SA, Blitzer A, Bressman SB. Research priorities in spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(4):495-505.
26. Yanagida S, Nishizawa N, Mizoguchi K, Hatakeyama H, Fukuda S. Voice Onset Time for the Word-Initial Voiceless Consonant /t/ in Japanese Spasmodic Dysphonia-A Comparison With Normal Controls. *J Voice* 2015;29(4):450-4.
27. Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S, Ramirez A, Rakovic A, Park JS, et al. Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. *Ann Neurol* 2013;73(4):537-45.
28. Ludlow CL. Treatment for spasmodic dysphonia: limitations of current approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(3):160-5.
29. Ludlow CL, Bielamowicz SA. Neurogenic Disorders of the Larynx. In: Snow JB, Wackym PA. Ballenger's Otorhinolaryngology -Head and Neck surgery. 17th edition. Shelton, CT: People's Medical Pub. House/B C Decker; 2009. p. 913-22.
30. Stemple JC, Glaze LE, Klaben BG. Successful Voice Therapy. In: Stemple JC, Glaze LE, Klaben BG. Clinical voice pathology: theory and management. Third edition. San Diego, California: Singular Publ. Group, 2000. p.369-91.
31. Dedo HH. Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85(4):451-9.
32. Fritzel B, Hammarberg B, Schiratzki H, Haglund S, Knutsson E, Martensson A. Long-term results of recurrent laryngeal nerve resection for adductor spasmodic dysphonia. *J Voice* 1993;7(2):172-8.
33. Salassa JR, DeSanto LW, Aronson AE. Respiratory distress after recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Laryngoscope* 1982;92(3):240-5.
34. Isshiki N, Tsuji DH, Yamamoto Y, Iizuka Y. Midline lateralization thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(2):187-93.
35. Chan SW, Baxter M, Oates J, Yorston A. Long-term results of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 2004;114(9):1604-8.
36. Sanuti T, Isshiki N. Outcomes of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: analysis of revision and unsatisfactory cases. *Acta Otolaryngol* 2009;129(11):1287-93.
37. Isshiki N, Sanuki T. Surgical tips for type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: modified technique after reviewing unsatisfactory cases. *Acta Otolaryngol* 2010;130(2):275-80.
38. Nakamura K, Muta H, Watanabe Y, Mochizuki R, Yoshida T, Suzuki M. Surgical treatment for adductor spasmodic dysphonia--efficacy of bilateral thyroarytenoid myectomy under microlaryngoscopy. *Acta Otolaryngol* 2008;128(2):1348-53.
39. Koufman JA, Rees CJ, Halum SL, Blalock D. Treatment of adductor-type spasmodic dysphonia by surgical myectomy: a preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(2):97-102.
40. Gandhi S, Remacle M, Mishra P, Desai V. Vocal outcome after endoscopic thyroarytenoid myoneurectomy in patients with adductor spasmodic dysphonia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(12):3249-54.
41. Shaw GY, Sechtem PR, Rideout B. Posterior cricoarytenoid myoplasty with medialization thyroplasty in the management of refractory abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(4):303-6.
42. Nettekville JL, Stone RE, Rainey C, Zeale DL, Ossoff RH. Recurrent laryngeal nerve avulsion for treatment of spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100(1):10-4.
43. Weed DT, Jewett BS, Rainey C, Zeale DL, Stone RE, Ossoff RH. Long-term follow-up of recurrent laryngeal nerve avulsion for the treatment of spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105(8):592-601.
44. Berke GS, Blackwell KE, Gerratt BR, Verneil A, Jackson KS, Sercarz JA. Selective laryngeal adductor denervation-reinnervation: a new surgical treatment for adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(3):227-31.
45. Chhetri DK, Mendelsohn AH, Blumin JH, Berke GS. Long-term follow-up results of selective laryngeal adductor denervation-reinnervation surgery for adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 2006;116(4):635-42.
46. Mendelsohn AH, Berke GS. Surgery or botulinum toxin for adductor spasmodic dysphonia: a comparative study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012;121(4):231-8.

47. Scott AB. Botulinum toxin injections into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87(10):1044-9.
48. Miller RH, Woodson GE, Jankovic J. Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(6):603-5.
49. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Localized injection of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). *Laryngoscope* 1988;98(2):193-7.
50. Ceylan BT, Akin I, Unlu E, Sagit M, Vuralkan E. Spazmodik Disfonilerde Botulinum Toksin-A uygulamasının hasta hayat kalitesi üzerine etkileri. *KBB-Forum* 2008;7(3):75-81.
51. Watts CR, Truong DD, Nye C. Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for spasmodic dysphonia from high-quality research designs. *J Neural Transm* 2008;115(4):625-30.
52. Bielasowicz S, Squire S, Bidus K, Ludlow CL. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(5):406-12.
53. Truong DD, Rontal M, Rolnick M, Aronson AE, Mistura K. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 1991;101(6):630-4.
54. Adams SG, Hunt EJ, Irish JC, Charles DA, Lang AE, Durkin LC. Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia. *J Otolaryngol* 1995;24(6):345-51.
55. Holden PK, Vokes DE, Taylor MB, Till JA, Crumley RL. Long-term botulinum toxin dose consistency for treatment of adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116(12):891-6.
56. Rosow DE, Parikh P, Vivero RJ, Casiano RR, Lundy DS. Considerations for initial dosing of botulinum toxin in treatment of adductor spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(6):1003-6.
57. Wong DL, Irish JC, Adams SG, Durkin LC, Hunt EJ. Laryngeal image analysis following botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia. *J Otolaryngol* 1995;24(1):64-8.
58. Birkent H, Maronian N, Waugh P, Merati AL, Perkel D, Hillel AD. Dosage changes in patients with long-term botulinum toxin use for laryngeal dystonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):43-7.
59. Cannito MP, Kahane JC, Chorna L. Vocal aging and adductor spasmodic dysphonia: response to botulinum toxin injection. *Clin Interv Aging* 2008;3(1):131-51.
60. Tang CG, Novakovic D, Mor N, Blitzer A. Onabotulinum toxin A dosage trends over time for adductor spasmodic dysphonia: A 15-year experience. *Laryngoscope* 2016;126(3):678-81.
61. Blitzer A. Botulinum toxin A and B: a comparative dosing study for spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(6):836-8.
62. Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* 2013;67:94-114.