

BÖLÜM 14

FASİYAL ESTETİKTE NÖROMODİLATÖRLER (BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMALARI)



Kamil Gökçe TULACI¹

Botulinum toksini (BTX) Clostridium Botulinum isimli bakteri tarafından salgılanan çok güçlü bir nörotoksindir. BTX nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek paraliziye yol açar (1).

BTX' un A dan G ye kadar yedi çeşit serotipi vardır(1). Etki mekanizmaları tüm serotipler için benzerdir (2).BTX bir ağır (H), bir de hafif(L) zincirden oluşan protein yapısındadır (1).Bu iki zincirin bir arada tutulması ısıya duyarlı olan disülfür bağları ile olur (1). Bu bağların bozulması toksinin yapısının bozulmasına yol açar (1). Dolayısıyla bu bağların bozulmaması için BTX uygun sıcaklıkta taşınmalı, depolanmalı ve sulandırılma işlemi hassas davranılmalıdır (1).

Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik devletlerinde ticari lisanslı olarak kullanılabilen 4 tip BTX bulunmaktadır. Bunlardan 1 tanesi BTX-B diğer üçü ise BTX- A' dır (1).

BTX SEROTİP A ÇEŞİTLERİ: (1,2)

Onabotulinumtoksin A: Botox (100 U şişe)/ Vistabel(50 U şişe)

Abobotulinumtoksin A: Dysport (500 U ya da 300 U şişelerde)/ Azzalure(125 U şişe)

İncobotulinumtoksin A: Xeomin (100 U şişe)/Bocouture (50U şişe)

BTX-serotip B: Myobloc /Neurobloc tur.

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD., ktulaci@gmail.com

- YÜZ PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİSİ

Klinik kullanım girişimleri ilk defa 1978 yılında bir göz hekimi olan Dr. Alan Scott tarafından yapılmıştır (1). Bin dokuzyüz seksen iki yılında ise strabismus tedavisindeki kullanımının sonuçları bilimsel olarak yayınlanmıştır ve takiben BTX-A hemifasial spazm ve blefarospazm tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır (1).

Kullanım endikasyonu giderek genişlemiştir. BTX-A, 2002 yılında glabellar kırışıklık tedavisi için, 2013 yılında ise lateral kantal bölgedeki kırışıklıklar için 2017 yılında ise frontal bölge kırışıklıkları için FDA onayı almıştır (2,3,4,5).

BTX-A İÇİN KOZMETİK ENDİKASYONLAR (1)

Glabellar kırışıklıklar ve alın kırışıklıkları

Kaz ayakları (perorbital bölge kırışıklıkları)

Perioral bölge çizgileri (smoker's line)

Burun sırtı kırışıklıkları (tavşan çizgileri)

Gummy smile

Gamzeli çene ya da portakal kabuğu görünümlü çene

Platizmal bantlar

KONTRENDİKASYONLAR (1, 2, 6)

Gebelik ve emzirme: Teratojenitesi ile ilişkili yeterli düzeyde bilimsel kanıt olmadığı için gebe ve emzirenlere yapılmamalıdır (1).

Eaton Lambert sendromu, Myastenia Gravis ve nöromusküler hastalıklar
Aminoglikozitler (streptomisin, gentamisin, kanamisin), süksinilkolin, tüboküar, panküronyum, D-penisilamin (BTX'un etkisini artırabileceği için)

Klorokinon, hidrosiklorokin ve siklosporin (BTX'in etkisinde azalma yapabileceği için)

Genel ya da lokal anestezi (sonuçları tahmin etmek güçleşebilir)

Tedavi bölgesinde enfeksiyon varlığı

SAKLAMA

Onabotulinumtoksin A (Botox) ve Abobotulinumtoksin A (Dysport) sulandırılmadan önce normal buzdolabı ısısında (+2 ile +8 derecede)ya da buzlukta (-5 derece ya da daha düşük sıcaklıkta)saklanır. Sulandırıldıktan sonra ise +2 ile +8 derecede buzdolabında saklanmalıdırlar (1). İncobotulinumtoksin A (Xeomin) ise sulandırılıncaya kadar buzdolabı ya da dondurucuda saklanması gerekmez, 25 dereceye kadar oda sıcaklığında saklanabilir (1), ancak sulandırdıktan sonra diğerleri gibi +2 ile +8 derecede buzdolabında saklanmalıdırlar (1).

Sulandırıldıktan sonra BTX-A nın etkinliğinin azalmaması için ideal olan 24 saat içinde kullanılmalıdır (1, 2). Ancak literatürde uygun koşullarda saklandığında 1 aya kadar kullanılabileceği bildirilmiştir (2,7).

DİLÜSYON, UYGULAMA

Sulandırma için ülkemizde resmi kullanım izni olan Botox ve Dysport için bahsedilecektir.

Botox sulandırma işlemi steril % 0.9 serum fizyolojik (SF) ile yapılmaktadır. Botox vakumla kapatılmış flakon içerisinde bulunduğu için enjektör şişenin içine girdiği anda kuvvetli bir negatif basınçla piston yer değiştirerek enjektör içindeki SF şişeye boşalacaktır (bu nedenle sulandırmak için kullanılacak enjektörün içine sadece sulandırma miktarı kadar SF çekilmelidir). Eğer sulandırma işlemi sırasında pistonda bu çeklime hissi olmaz ise ilacın bozulmuş olabileceği düşünülmelidir.

Sulandırma işleminde disülfür bağlarının bozulmaması ve toksinde denatürasyon olmaması için sıvı BTX şişesine çok basınçlı şekilde verilmemeli (bunu önlemek için pistonun altına parmak yerleştirilerek pistonun kontrollü hareketi sağlanmalıdır) ve karıştırma sırasında şişeye kesinlikle şiddetli çalkalama işlemi yapılmamalıdır. Karıştırma işlemi için nazik ve yavaş hareketler ile sabırlı şekilde çember hareketi ve yukarı aşağı döndürme hareketi yapılarak karışması sağlanmalıdır.

Botox ticari preparatı 100 ünitelik flakon şeklindedir. Kişinin alışkanlık ve tercihinine göre 2 mililitre (mL), 2.5mL, 3 mL, 3.5 mL ile sulandırılabilir.

Dysport ise 500 ünitelik flakon şeklindedir. Yine Dysport da 2mL, 2.5mL, 3 ml, 3.5 mL ile sulandırılabilir.

- YÜZ PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİSİ

Dysport 3.5 ml ile sulandırıldığında 0.1 mL inde 14.3 Ünite (Ü), 2.5 mL ile sulandırıldığında ise 0.1 mL inde 20 Ünite dysprt olmaktadır.

Ancak önerilen ve bölüm yazarının da uyguladığı sulandırma şekli her iki ticari flakonun (Botox, Dysport) da 2,5 cc ile sulandırılmasıdır (6). Bu durumda Botox için 0,1 mL de 4 ünite, Dysport için ise 0,1 ml de 20 ünite Dysport olacaktır. Burada botox ile dysport arasındaki 1 ünite: 2.5 ünite oranına dikkat edilmesi gerekir. Yani benzer etki elde edebilmek için her iki ürün de 2,5 cc ile sulandırılınca 0.1 mL inde 4 Ü botox yapıldığında aynı etkiyi elde edebilmek için 0.05 mL yani 10 Ü dysport uygulanması gerekmektedir (6).

Dozlama yapılırken amacımız etkili paralizi elde dileyebilecek en küçük dozu en küçük hacimde kullanabilmek olmalıdır (1). Her BTX çeşidinin yayılım özelliği birbirinden farklıdır. Genel olarak 0.1 mL inde 4Ü Botox içeren solüsyon (2,5 cc ile sulandırıldığında elde edilir) 1 cm lik bir alana yayılırken, 0.1 mL inde 14.3 ünite olan dysport (3,5 ile sulandırıldığında elde edilir) ise yaklaşık 3 cm lik bir alana yayılacaktır (1). Bu bilgi komplikasyondan kaçınmak için toksinin yayılmasını istemediğimiz yer ile enjeksiyon noktası arasında bırakmamız gereken minimum mesafenin belirlenebilmesi açısından önemlidir (6,8).

Enjeksiyon sonrası kaslardaki fonksiyon kaybının başlaması 24 saat ile 5 gün arasında sürer. Etkinin tam yerleşmesi ve dengelenmenin sağlanması ise 10- 15 gün arasında olmaktadır. İşlem sonrası 14. gün civarında kontrol yapıp gerekli durumlarda bir rötüş yapılabilir.

İyileşme süreci ise Onabotulinumtoksin A (Botox) ve Abobotulinumtoksin A (Dysport) (1) için ortalama 14 hafta kadar sürer (1). Ancak bu geri dönüş süresi hastaya, enjeksiyon derinliğine, doza ve seyreltilme derecesinde göre farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca toksinin uygunsuz saklanması, transferi sırasında soğuk zincire uyulmaması, çok fazla dilüe edilmesi ve sulandırma işlemi sırasında kuvvetli çalkalanması da etki süresini kısaltabilmektedir (1).

UYGULAMA ÖNCESİ

Mutlaka yazılı olarak aydınlatılmış onam formu hastaya imzalatılmalıdır.

Etkinliğin kişiden kişiye değişmekle birlikte 3-6 ay (ortalama 4 ay) civarında süreceği hasta ile işlem öncesinde konuşulmalıdır. Toplum arasın-

da yaygın olarak bilinen kanı 6 aydır ancak yazarın kendi tecrübesine göre genellikle 6 aydan kısa sürmektedir.

Uygulama öncesinde muayene çok dikkatli yapılmalı, mutlaka hastanın mimiksiz ve mimik yaparken fotoğrafı çekilmeli, mümkünse videoya kaydı yapılmalıdır. Hastanın tüm mimik kasları, kaşları, kaşlarında ve göz kapaklarında herhangi bir kozmetik ya da cerrahi girişim olup olmadığı, yüzün iki tarafındaki olası asimetri dikkatli bir şekilde incelenmeli, eğer asimetri varsa hasta bu durum için bilgilendirilmelidir.

Uygulama öncesi yazar tarafından önerilen, hastanın hangi kasına hangi dozda toksin yapılacağına planının yapılması (mümkünse her bir hasta için bir hasta dosyası oluşturup), bu plana uygun doz şeması ya da resim üzerinde işaretlenmiş olan dozları içeren belgenin de arşivlenmesidir. Bunun yararı hem işlemin kayıt altına alınmasının sağlanması hem de yapılan hasta için tekrarlayan toksin enjeksiyonlarının daha efektif yapılabilmesine imkân sağlamasıdır. Ayrıca uygulanan toksinin son kullanılmaya tarihi mutlaka kontrol edilmeli ve hasta dosyası tutuluyorsa oraya toksinin şişe üzerindeki parti numarası kayıt edilmelidir.

İşlem için genellikle 1 mililitre (mL) ya da 0.5 mL lik şırıngaların kullanılması önerilmektedir. İşlemin daha az travmatik ve daha konforlu olması için enjektör ucunun kalınlığının 30-33 Gouge olması önerilmektedir. Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir diğer konu şırınga ile iğnenin birbirine tam uyumu ve sıkıca kenetlenmiş olmasıdır. Aksi taktirde bu çok pahalı ve kıymetli toksin enjeksiyon esnasında ya da öncesinde olası sızıntı meydana gelmesi durumunda boşa gidecektir.

Uygulama öncesi uygulama alanına lokal anestezi içeren kremler sürülerek işlemin daha ağrısız halde yapılması sağlanabilir Uygulama öncesinde hastanın yüzünde uygulama noktaları işaretlenmelidir. Uygulama esnasında soğuk ya da buz uygulamasının yapılması ağrının daha az hissedilmesi ve ekimoz oluşumunun azaltılması için önerilebilmektedir.

Uygulama sonrası toksinin hedeflenmeyen kas gruplarına yayılmasını önlemek ve komplikasyondan kaçınmak için enjeksiyon hızının düşük tutulması önerilir.

Hastalara işlem sonrası 6 saat boyunca supin pozisyonda uzanmalarını, yaklaşık olarak ilk 12 saat yüze masaj yapmalarını ve başlarını öne eğmemeleri tavsiye edilir. Bunlara ilave olarak sıcak duş, alkol alımı ve ağır sporlardan uzak durmaları önerilir (6).

GLABELLA

Bu bölgede enjeksiyonlar yapılırken pitozdan korunmak için orbital rimin en az 1 cm üzerinde kalınmalıdır. M. Corrugator süpercilii ye enjeksiyon amacıyla yapılan işlemlerde de midpupüller hattın daha laterle uzanılmamalıdır. Enjektörün ucu yukarı ve dışa doğru bakmalıdır(6). Burada hedef kas olan pruserusa 4 Ü botox tek noktadan, corrugator kasın en hipertrofik yerine (medial kısmına) derin yerleşimli olacak şekilde 4 Ü, lateral kısmına (kuyruk) ise daha yüzeysel 2 Ü botox uygulanması önerilmektedir (6).

LATERAL KANTAL KIRIŞIKLIKLAR (KAZ AYAKLARI)

Bu bölgede orbikularis oküli kası dermise yapışıktır, çok yüzeyledir. Bu nedenle enjeksiyonlar intradermal ya da dermisin hemen altına yapılmalıdır. Enjeksiyon noktaları orbital rimin laterlinin yaklaşık 1 cm uzağı olacak şekilde belirlenmelidir (6). Üst orta ve alt olmak üzere orbital rimin laterlinin yaklaşık 1 cm uzağında işaretlenen üç noktaya (kırışıklığın şiddeti göz önünde bulundurularak) üstten alta doğru 2-4-2 Ü botox uygulaması önerilir (tek taraf için) (6).

ALIN

Bu bölgede kaşlarda düşüklüğe neden olmamak için kaş hizasının yaklaşık 1,5 – 2cm üzerine frontal enjeksiyonlar yapılmalıdır. Ayrıca bu bölge enjeksiyonlarında alnın laterline enjeksiyon yapılmaz sadece medial kısma yapılırsa kaş latellerinde fazlaca bir elevasyon görülebilir (Mephisto sign), bu durumun düzeltilmesi ya da engellenmesi için frontal kasın lateral kısımlarına 1-2 ünite botox yapılır (9,10). Bunun aksine alnın laterallerine fazla miktarda enjeksiyon yapılırsa da kaşlarda düşme ve düzleşme görülebilir. Toplam dozun ve enjeksiyon yerlerinin belirlenmesinde alın genişliği, kırışıklığın durumu ve şekli göz önünde bulundurulmalı, bununla birlikte dozun toplamda 20 Ü botoxu geçmemesi kaş pitozundan korunmak için önerilir (6).

PERİORAL BÖLGE ÇİZGİLERİ (SMOKER'S LINE)

Perioral bölge kırışıklıklarını azaltmak için de BTX kullanılabilir. Komplikasyon durumunda artikülasyon bozukluğu, perioral güçsüzlük, gıdaların regürjitasyonu ve dudaklarda asimetri görülebilir.

Bunun önüne geçmek için yüksek doz uygulamalardan kaçınılmalıdır. Dudaklar büzleştirülüp kırışıklıklar görüldükten sonra her bir kırışıklık için 1 üniteyi geçmeyecek şekilde uygulama yapılır(10). Ayrıca orta hatta ve dudak köşelerinin çok yakınına enjeksiyon yapılmamalı, dudak köşeleri ile orta hat arasına toplam 2-5 er ünite yapılmalıdır (2,10,11,12)

GUMMY SMİLE

Gülme ile birlikte üst diş etinin fazlaca görülmesi hoşla gitmeyen bir görüntü oluşturabilir. Bu görünümü engellemek için de BTX kullanılabilir.

Bu durumdan sorumlu olan kas M.Levator Labii Superioris Alaque Nasi kasıdır. Her iki taraftaki kasa da simetrik olarak yaklaşık 2-4 ünite botox uygulaması yapılabilir. (2,11,12).

MENTAL KAS

M. mentalisin fazla aktivasyonuna bağlı gamzeli çene ya da portakal kağıdı görünümünün azaltılması için M. Mentalise botox enjeksiyonu yapılabilir.

Enjeksiyon yeri olarak orta hattın yaklaşık 1 cm laterale tuberculum mentale üzerine yaklaşık 2-5 ünite botoks yapılabilir (10,11,12). Eğer orta hattan çok laterale gidilirse M. Desperessör labii inferioris etkilenir ve alt dudak düşüklüğü olabilir.

PLATİSMAL BANTLAR

Boyunda platisma boyunca oluşan vertikal bantlar için uygulanır. Uygulama her bir kas bandı boyunca, enjeksiyon noktaları arasında yaklaşık 1,5- 2 cm mesafe olacak şekilde her noktaya 2 ünite botox önerilir (10, 13, 14). Toplam 50 üniteyi geçilmemesi önerilmektedir (13).

MASSETER HİPERTROFİSİ

Masseter kasına BTX uygulaması estetik (kas hipertrofisine bağlı oluşmuş olan kare yüz ifadesinin daha oval hale getirilip daha estetik bir görünüm sağlamak amacıyla) ve ve/ veya fonksiyonel (bruksizm) amaç için uygulanabilir (15).

Enjeksiyon kasın volümüne bağlı olarak 3-5 enjeksiyon noktasına 12-25 ünite Botox bayanlarda, 20-50 ünite Botox erkeklerde olmak üzere yapılabilir (15). Önemli bir nokta masseter kasının hem derin hem de yüzeysel kısımlarına enjeksiyonun yapılmasıdır.

Güvenli enjeksiyon için hastanın masseteri etrafına çizilen 4 adet çizgi arasında kalınarak yapılması önerilir.

İlk iki çizgi; hastaya dişleri sıkılarak kasın ön ve arka sınırı belirlenip çizilen çizgidir. Üçüncü çizgi üst sınır olarak kulak memesi ile ağız köşesini birleştiren bir çizgidir, son çizgi ise mandibula kenarının yaklaşık 1 cm uzaklığında çizilen çizgidir. Bu aralıkta yapılan enjeksiyonlar güvenlidir (13).

Bu konuda dikkat edilmesi gereken bir nokta da enjekte edilen toksinin risorius kasına difüze olmasıdır. Eğer risorius etkilenirse gülümserken ağız genişliğinde azalma meydana gelebilir. Bunu önlemek için enjeksiyon çok yüzeysel yapılmamalı ve üst güvenlik sınırının üstüne ve önüne geçilmemelidir (13).

KOMPLİKASYONLAR

BTX uygulaması temel prensiplere dikkat edildiği sürece oldukça güvenli bir uygulamadır.

BTX uygulamalarında ağrı ve ekimoz meydana gelebilmektedir. Ağrının önlenmesi için işlem öncesinde topikal anestezi kremler sürülebilmekte ve enjeksiyon için ince uçlu iğneler kullanılabilir. Bu önlemlere ilave olarak iğne cilde girerken cildin çukurlaştırılmaması ve cilde 90 derece girilmesi ağrıyı azaltacaktır (1).

Ekimozun azaltılması için işlem yaparken ve sonrasında buz uygulaması faydalı olabilmektedir. İlave olarak lateral kantil bölgeye işlem ya-

pılırken cildin gergin tutularak cilt altı vasküler yapıların daha görünür hale getirilmesi ve bu vasküler yapılardan uzak kalınması ekimozu azaltabilmektedir.

Nadir de olsa baş ağrısı olabilmektedir, analjezik kullanımı ile geçebilmektedir.

BTX un hedeflenen kas yakınında bulunan diğer kaslara difüzyonu ile bu kaslarda geçici paralizi olabilmektedir. Bunun örneklerinden biri, BTX un en çekinilen komplikasyonlarından olan kapak pitozudur. Bu durumun oluşması için ilaç levator palpebra süperior kasına ulaşmamalıdır. Pitoz meydana gelmesi durumunda bu durumun geçici olduğunun hasta ile paylaşılması önemlidir. Ayrıca alfa adrenerjik reseptör agonisti olan aproklonidin içeren göz damlalarının kullanılması ile semptomatik iyileşme elde edilebilmektedir (6, 16, 17).

Alın enjeksiyonlarında lateral kısımlara yetersiz toksin uygulaması yapıldığında kaş latellerinde fazlaca bir elevasyon görülebilir (Mephisto sign). Bu durumun düzeltilmesi ya da engellenmesi için frontal kasın lateral kısımlarına, kaşların lateral kısımlarının eleve olmasını önlemek amaçlı 1-2 ünite botox yapılır (2, 9).

İmmünojenitenin, BTX uygulamasının sıklığı ve konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle toksin uygulamaları arasında en az dört ay olmalı ve hedeflenen etki için verilebilecek en düşük doz ve konsantrasyonda işlem yapılmalıdır (1).

SONUÇ

BTX uygulaması temel prensiplere dikkat edildiğinde oldukça güvenli, yüz güldürücü ve efektif bir kozmetik uygulamadır.

İstenmeyen durumlarla karşılaşılmasını önleme ve işlemde yeterli faydayı alabilmek için işlemi uygulayan hekimin yüz anatomisine ve kas hareketlerine hâkim olması, temel uygulama prensiplerini bilip bunlara sadık kalması gerekmektedir.

Önemli bir nokta da kullanılan ilacın mutlaka soğuk zincire uyularak temin edilmiş, orijinal ve son kullanma tarihinin geçmemiş olmasına dikkat edilmedir.

KAYNAKLAR

1. Coleman, K. Yüz Gençleştirmede Botulinum Toksin. (Gökçe Şimşek, Yusuf Dündar, Çev. Ed.). Ankara: Dünya Tıp Kitabevi
2. Erol, O. (2019). Botulinum Toksini Uygulamaları. Togay müderris, Sami Engin muz, Gülin Gökçen Kesici, Yüce İslamoğlu (E.d.). Kulak Burun Boğaz hastalıkları içinde (s903-910). Ankara: Akademisyen Kitabevi
3. Botulinum Toxin Type A Product Approval Information- licensing action 4/12/02. Food and Drug Administration. October 29,2009. Retrieved July 26,2010.
4. De Maio M, Swift A, Signorini M, et al. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Upper Face. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(2):265-276. doi: 10.1097/PRS.00000000000003544
5. Dysport (abotulinumtoxin A) full prescribing information. Scottsdale, AZ: Medicis Aesthetics, Inc; 2010
6. Oruk V, Özel G, Şahin B. Yüz Kırışıklıklarında Botulinum Toksin A Uygulamaları. *Turkish Journal of Facial Plastic Surgery.*2021; 3 (1), 32-43
7. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1998;24:1179-1180
8. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):109-20. doi: 10.1053/sder.2001.25964.
9. Cho ES, Hwang JY, Kim ST. A proposal to prevent the “Mephisto sign” side effect of botulinum toxin type A injection in chronic migraine. *Yonsei Med J.* 2013;54(6):1542-1544. doi: 10.3349/ymj.2013.54.6.1542.
10. Çakmak, Ö. (2016). Yüzde Botox Uygulamaları. Metin Önerci, Raşit Midilli (Ed.) Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, Burun ve Yüz Hastalıkları Cerrahisi içinde (s.722-724). Ankara: Matsa Basımevi
11. Kane MA. The functional anatomy of the lower face as it applies to rejuvenation via chemo-denervation. *Facial Plast Surg.* 2005;21: 55-64. doi: 10.1055/s-2005-871764.
12. Kane MA, Donofrio L, Asher B, et al. Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:7-22.
13. Kim HJ, Seo KK, Lee HK, Kim J. (2017). Yüze Dolgu ve Botulinum Toksin Uygulamalarında Klinik Anatomiye Bakış.(Ömür TEKELİ, Selda YILDIRIM, Çev. Ed.). Ankara: Kongre Kitabevi
14. Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg.* 2016;43:459-71. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.003.
15. Bertossi D, Cavallini M, Cirillo P, et al. Italian consensus report on the aesthetic use of onabotulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:719-730. doi: 10.1111/jocd.12729.
16. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg.* 1998;24:1249-54. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04106.x.
17. Wollina U, Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: a focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:141-50. doi: 10.2165/00128071-200506030-00001.