

Diş Hekimliğinde Botulinum Toksin Uygulamaları



Prof. Dr. Nevin Büyükakyüz

1972 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine girdi ve 1977 yılında mezun oldu. 1979 yılında İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1982 yılında doktora çalışmasını tamamlayarak Dr. Med. Dent. ünvanını aldı. 1986 yılında Yard. Doç kadrosuna atandı. 1987 yılında doçent, 1996 yılında profesör oldu. Halen aynı anabilim dalında öğretim üyesi olarak devamlı statüde görevine devam etmektedir.

Özet

Botulinum toksin tıpta ve diş hekimliğinde geniş uygulama alanına sahip bir nörotoksindir. Bu derlemede, botulinum toksinin yapısını, etki mekanizmasını ve diş hekimliğindeki kullanım alanlarını literatürler aracılığıyla incelemeyi amaçladık. Clostridium botulinum tarafından üretilen botulinum toksinin 8 alt tipi vardır ve insan için bilinen en zehirli maddedir. Sinir uçlarında iletimi sağlayan maddelerden asetil kolinin salınımını engelleyip sinirler ile sinirlerin ulaştığı organlar arasındaki iletimi durduran botulinum toksininin ilk belirtileri 2-5 günde ortaya çıkar ve 3-6 aylık bir süre zarfında kaslarda hiperaktivitenin inhibisyonuna neden olur. Tıpta ve kozmetik alanında pek çok kullanım alanı olan botulinum toksini diş hekimliğinde de brüksizm, benign masseter hipertrofisi, frey sendromu, ortognatik cerrahi sonrasında relapsların önlenmesi, oromandibular ve baş boyun distonileri, temporomandibular eklem rahatsızlıkları, çene yüz bölgesi ağrıları, tükrük bezi patolojileri ve trigeminal nevralji için kullanılmaktadır. Birçok patolojinin tedavisinde kullanılan botulinum toksinin kontrendikasyonları ve yan etkileri de ihmal edilmemelidir. Sonuç olarak botulinum toksininin diş hekimliğinde pek çok kullanım endikasyonu vardır ve botulinum toksininin kullanımı konvansiyonel tedavi yöntemlerine destek olmakla beraber yeni tedavi alternatifleri de sunmaktadır. Diş hekimliğinde pek çok patolojide kullanılan botulinum toksinleri için daha çok sayıda deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Botulinum toksin, Diş hekimliği.



Dr. Murat Öztürk

1985 yılında İstanbul'da doğdu. 2003 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde başladığı lisans eğitimini 2008 yılında tamamladı. 2009 yılından beri aynı fakültenin Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak görev yapmaktadır.

Botulinum toksin tıpta ve diş hekimliğinde geniş kullanım alanına sahip bir nörotoksindir. Bu makalede, botulinum toksinin yapısını, etki mekanizmasını ve diş hekimliğindeki kullanım alanlarını literatürler aracılığıyla incelemeyi amaçladık. Botulinum toksin, Clostridium botulinum tarafından üretilen bir-biri ile benzer özellikler taşıyan sekiz tip (A,B,C1,C2 ,D E,F,G) nörotoksinin ortak adıdır.Clostridium botulinum sporlu, anaerob, hareketli gram pozitif özellikte çubuk şeklinde bir bakteridir. Sekiz tip toksinden A, B, E, F tipleri insanda; C ve D tipleri hayvanda toksik etkiliyken G tipinin toksik etkisi yoktur. Botulinum, bilinen en güçlü nörotoksindir. İn-

san için bilinen en zehirli madde olan botulinum toksinin, kilogram başına 0,001 mikrogram uygulanması öldürücü olabilmektedir.Botulinum toksini en çok bilinen zehirlerden olan VX maddesinden 15.000 kez, sarin gazından 100.000 kez daha güçlü bir zehirdir. Toksinler sıcaklığa dayanıksız suda çözünebilir asitlere dirençli yüksek molekülü proteinlerdir. Clostridium botulinum toksinleri ısıya duyarlıdır. Kaynama derecesinde birkaç saniyede tahrip olurlar. 80 derecede, 6 dakikada ve 72 derecede, 12 dakikada tamamen inaktif hale geçerler (1,2).

1897'de Emile van Ermengem ilk defa Clostridium botulinum bakterisini ayrıştırmayı başarmıştır. 1928'de P.



Resim 1. Masseter Hipertrofinde Botulinum Toksininin Enjeksiyonu (9).



Resim 2. Servikal Distonide Botulinum Toksin Enjeksiyonu (15).

Tessmer Snipe ve Hermann Sommer ise Clostridium botulinum bakterisinin toksinini ayırtmıştır. 1949 yılında ise, Burgen ve arkadaşları botulinum toksininin nöromusküler faaliyetleri azaltıcı etkisini keşfetmişlerdir. 1989 yılında botulinum toksininin FDA tarafından 12 yaş üstündeki blefarospazm hastalarında kullanımı onaylanmıştır. Botulinum toksininin kozmetik etkisi ile ilgili ilk çalışma ise, 1992 yılında Kanadalı göz doktoru Carruthers JD ve dermatolog Carruthers JA tarafından yayınlanmıştır. 12 Nisan 2002 tarihinde FDA tarafından botulinum toksininin 8 alt tipinden biri olan A tipinin (BTX-A) alın çizgilerinin geçici olarak giderilmesinde kullanılacağı onaylanmıştır(1,2).

Botulinum toksininin etki mekanizması, sinir uçlarında iletimi sağlayan maddelerden asetil kolinin salınımını engelleyip sinirler ile sinirlerin ulaştığı organlar arasındaki iletimi durdurmak şeklindedir. Toksin bir proteaz enzimi olarak görev yapmaktadır. Toksinin hedefi hücre duvarında bulunan Snare (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitized factor Attachment Protein Receptor) proteinleridir. Botulinum toksini snare proteinlerinin bir veya bir kaçını parçalayarak sinaptik aracılığı ile asetilkolin salınımını önler ve kasta geri dönüşümlü paraliz yapar. Toksin ağır ve hafif zincirden oluşmaktadır. Ağır zincir presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumludur. Toksinin diğer parçası olan hafif zincir ise, nörotoksin parçasını oluşturur. Bu parça sna-

re proteinlerine bağlanır ve bunları parçalar. Botulinum toksininin ilk belirtileri 2-5 günde ortaya çıkar ve 3-6 aylık bir süre zarfında kaslarda hiperaktivitenin inhibisyonuna neden olur (2,3).

BTX-A tıpta kas distonileri ve hipertrofiler, hiperfonksiyonel çizgilenmeler, yüzdeki kırışıklıklar, el, ayak, koltuk altı terlemesinin tedavisinde kullanılmasının yanı sıra diş hekimliğinde de pek çok kullanım endikasyonuna sahiptir. Diş hekimliğinde botulinum toksininin kullanım endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz (1-3):

- Bruksizm
- Benign Masseter Hipertrofisi
- Frey Sendromu
- Ortognatik Cerrahi sonrasında relapsların önlenmesinde
- Oromandibular ve baş boyun distonileri
- Temporomandibular eklem rahatsızlıkları
- Çene yüz bölgesinde kozmetik amaçlı kullanım
- Çene yüz bölgesi ağrıları
- Tükrük bezi patolojileri
- Trigeminal nevralji

Bruksizm

Bruksizm tek bir kası etkileyebileceği gibi, parafonksiyonel kuvvetler eklemde ileri rahatsızlıkların oluşmasına da neden olabilir. Bruksizmin distoninin bir formu olduğu, distonilerde kullanılan botulinum toksinin bruksizmde de başarılı sonuçlar verebileceği düşünülmüştür. Bu tip hastalarda botulinum toksi-

ni ile tedaviye başlama kriterleri; hastanın önceden uygulanmış üç farklı medikal tedavi ve okluzal splint tedavisine cevap vermemiş olması, şiddetli ağrı probleminin en az iki yıldır devam ediyor olması ve Btx A'nın yaratabileceği yan etkileri kabul ediyor olmasıdır(3,4). King Tan ve Jankovic(4) bruksizm şikayeti olan 18 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların masseter kaslarına 123 seans içerisinde toplam 241 enjeksiyon gerçekleştirmişlerdir. Hastaların tedaviye yanıt verme süreci 6 ile 78 hafta değişkenlik göstermiştir. Hastaların bruksizm şikayetleri genel olarak azalırken sadece 1 hasta disfaji şikayetinde bulunmuştur(4).

Benign Masseter Hipertrofisi

Benign masseter kas hipertrofisi (BMH) masseter kasın bilateral olarak ağrısız şişliği ile karakterizedir. Klinik olarak masseter kasın, her iki tarafta da kemik sertliğinde olduğu, ağrı bulunmadığı ve bireylere kare şeklinde bir yüz görünümü kazandırdığı izlenir. Hastaların temel şikayeti, zaman zaman psikolojik sorunlara yol açabilen estetik görünümdür. BMH'nin klasik tedavisi, kasın ağız içi ve dışı yoldan girilerek belirli bir kısmının rezeke edilmesinden ibarettir. Mandibula angulus bölgesinde aşırı kemik çıkıntılarının bulunduğu olgularda, kemikte redüksiyon yapılması da önerilmektedir. (5-8)

BMH'de medikal tedavi ajanı olarak Moore ve Wood (5) ile Smyth (6) tarafından botulinum toksinin kullanımı önerilmiştir. (Resim-1) BMH'nin cerrahi ile düzeltilmesinde karşılaşılan bir-



Resim 3. Perioral bölgede botulinum toksin enjeksiyonu (29).

çok problemin bu yöntem ile giderilebileceği ve önemli bir alternatif olabileceği öne sürülmektedir. Pary ve Pary (7) benign masseter hipertrofinin tedavisinde cerrahi yöntemleri anlattıkları olgu sunumlarında botulinum toksin A uygulamasının cerrahiye bağlı meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesi için iyi bir alternatif olacağını belirtmişlerdir. Kim ve ark.(8) bilateral masseter hipertrofinin botulinum toksin A enjeksiyonu ile tedavisini inceledikleri çalışmalarında 11 hastaya intramuskuler botulinum toksin enjeksiyonu uygulaması gerçekleştirmişlerdir. Enjeksiyon öncesi ve 12 hafta sonrasındaki kassal değişim bilgisayarlı tomografi aracılığı ile incelenmiş ve 11 hastanın 9'unda anlamlı bir farkla karşılaşılmıştır. Kas hacminde ortalama %22 (minimum %8.1-maksimum %35.4) azalma gözlemlenmiştir.

Frey Sendromu

Frey sendromu tedavisinde uygulanan cerrahi işlemler sonucunda fasiyal sinirin zedelenmesi, post operatif hemoraji, ödem, hematoma, enfeksiyonlar, skar oluşumu gibi dezavantajlar göz önüne alındığında BTX-A uygulaması tercih edilecek bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Parotis bezinin cerrahisi ve ya travmasından sonra karşılaşılan komplikasyonlardan biri olan ve hedef organ olan parotisi bulamayan parasempatik motor liflerinin bölgedeki yüzeyel ter bezlerini yeniden innerve etmeleriyle yanakta yemek yeme sırasın-

da terleme ile karakterize Frey sendromunda da ter bezlerindeki anti kolinerjik etki mekanizmasına benzer olarak BTX kullanımı önerilmektedir (10,11).

Ortognatik Cerrahi Sonrasında Relapsın Önlenmesinde

Ortognatik cerrahi sonrasında planlanmış ya da elde edilmiş dişsel ya da iskeletsel ilişkilerde her türlü beklenmeyen değişikliğe relaps denmektedir. Relaps, hasta memnuniyetsizliğine ve hekimin başarısında azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle mandibulanın öne alındığı çift çene veya Obwegeser operasyonu gibi ortognatik cerrahi girişimlerde relapsı önlemek için geniiohyoid kasın paralizisinde BTX kullanımı önerilmektedir (12,13).

Oromandibular ve Baş Boyun Distonileri

Distoni, kasların istem dışı oluşan seğirmelerini, spazmlarını ya da hareketlerini içeren bir grup duruma verilen ortak isimdir. Distoni, vücuttaki tüm kasları tutabildiği gibi oromandibular ve baş boyun bölgesi kaslarını da etkileyebilmektedir. Oromandibular distonide trismus, brüksizm, istemsiz çene açılma-kapanmaları, kontrolsüz dil hareketleri görülmektedir. Bu istemsiz hareketler psikososyal sorunlara neden olmakta ayrıca fiziki zarar olarak mandibular deviasyon, sublukasyon, ağız içi yumuşak doku travmaları ve kemik rezorbsiyonuna yol açabilmektedir. Oromandibular distoni ile reflü, çiğneme zorluğu gibi sindirim sistemi rahatsızlıkları da meydana gelebilmektedir. Genetik yatkınlık, yaşlılık, nörodejeneratif hastalıklar, ilaç kullanımları, MSS ve periferik travmalara bağlı meydana gelebilen oromandibular distonilerin tedavisinde farmakolojik ve cerrahi tedavilerin yanı sıra BTX kullanımı da önerilmektedir (3,14).(Resim-2)

Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları

Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları (TME) , eklemi, çiğneme kasla-

rını ve bunlara bağlı yapıları içeren, yüz ve çeneleri etkileyen baş-boyun ve kronik yüz ağrılarıyla birlikte seyreden patolojileri içermektedir. TME bozukluklarının tedavisinde medikal tedavi (antiinflamatuarlar, narkotik analjezikler, kas gevşeticiler), fizik tedavi (fizyoterapi, masaj, akupunktur, LLLT-laser biyomodülasyonu), cerrahi tedavinin (artrosentez, artroskopi, açık artrotomi) yanı sıra BTX enjeksiyonlarının etkinliği ortaya konmuştur(2,3). Freund ve ark'nın (16-21) TME bozukluğunda yaptığı bir dizi çalışmada, masseter ve temporal kasa EMG rehberliğinde uygulanan BTX sonucu ağrı ve disfonksiyonda azalma, vertikal hareketteki ağız açıklığında artma saptanmış; cerrahi işlem gerektiren TME bozukluklarının tedavisinde BTX artrosentez ile birlikte yardımcı tedavi olarak kullanılmış ve artrosentezin tek başına uygulanmasına oranla daha etkili bir tedavi seçeneği oluşturduğu saptanarak, artrosentez ile BTX'in birlikte kullanıldığında artrosentezin tek başına kullanılmasına oranla daha az olarak ilave cerrahi işleme gerek duyulduğu bildirilmiştir. Gür (22) 30 adet fonksiyonel disk deplasmanı olan hasta üzerinde yaptığı tez çalışmasında, botulinum toksinin TME şikayetlerini gidermedeki etkinliğini incelemiştir. Fonksiyonel disk deplasmanı tanısı konulmuş ve konservatif tedavi yöntemleri ile şikayetleri tam olarak giderilememiş hastalarda masseter kaslarına yapılan botulinum toksin A enjeksiyonu kas aktivasyon potansiyellerinde sıkma sırasında 14. günde % 50'yi aşan bir azalmaya neden olmuş, 28 günde ise, azalma % 30'a yaklaşan değerlerde gerçekleşmiştir. Kronik ağrı ile takip edilen fonksiyonel disk deplasmanlı hastaların çiğneme kaslarına uygulanan Botulinum toksin A'nın hastanın ağrı, ve psikolojik durumları üzerine olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bakke ve ark. (23) anterior disk deplasmanına bağlı oluşan eklemdeki şiddetli klik sesinin tedavisi için 2 olguda lateral pterygoid kasına botulinum toksin uygulaması yapmışlar ve uy-

gulama sonrasında kas aktivitesinde geçici bir azalma → gözlemlenmişlerdir. Eklem sesinin ortadan kalktığı ve 1 yıllık izleme döneminde eklem sesinde geri dönüş olmadığı da görülmüştür. Daelen ve ark.(24) ise, tekrarlayan eklem dislokasyonu olan 56 yaşındaki kadın hastaya botulinum toksin uygulaması yaptıkları olgu sunumunda, hastanın uygulama sonrasında dört aylık dönemde dislokasyon şikayetinin ortadan kalktığını belirtmişlerdir.

Çene Yüz Bölgesinde Kozmetik Kullanım

BTX-A yüz şekillendirilmesinde ve yüz gençleştirmede giderek artan miktarda kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde de gülüş tasarımı olgularında "gummy smile"ın maskelenmesinde BTX-A uygulamalarının başarılı sonuçları bildirilmiştir (25-27). Kozmetik amaçlı olarak masajter hacminin azaltılması ile yüz konturlanmasında BTX-A kullanılmaktadır. Bunların dışında perioral bölge ve nasolabial kırışıklıkların giderilmesinde de BTX-A'dan yararlanılmaktadır (1,3,28) .(Resim-3)

Çene Yüz Bölgeleri Ağrıları

Çene yüz bölgesindeki ağrılar TME nedeniyle oluşan ağrıların yanı sıra yumuşak dokuları etkileyen bozukluklar, trigger noktalarının neden olduğu miyofasiyal ağrılar ve fibromiyaljiyi kapsar. Miyofasiyal ağrı sendromunun tedavisinde tetik noktaların inaktivasyonu gerekmektedir. Tetik noktalara ve bu bölgenin çevresine 10 mm aralıklarla BTX-A enjeksiyonu ile çene yüz bölgesi ağrılarının tedavisi gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. İlk olarak alın kırışıklıklarının tedavisi için botulinum toksin uygulaması yapılan hastaların migren ağrılarında hafifleme ve ağrıların meydana gelme sıklığında azalma görülmüştür (2,3). Borodic ve Acquadro (30) değişik etyolojik faktörlere (temporomandibular eklem sendromu, operasyon sonrası ağrı, baş ağrısı, idiopatik nevralji) bağlı oluşan çene yüz bölgesi ağrılarından yakından 44 hasta üzerinde yaptıkları



Resim 4. Bimanuel palpasyonla botulinum toksinin submandibular tükürük bezine enjeksiyonu (33).

rı çalışmada botulinum toksin enjeksiyonunun çene yüz bölgesindeki ağrıların tedavisindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. 33 hastada (%75) olumlu sonuçlar alınırken, meydana gelen komplikasyonların hafif düzeyde kaldığı görülmüştür. Yüz kaslarında geçici zayıflık oluşması ve geçici yüz felci karşılaşılan en ciddi komplikasyon olarak bildirilmiştir. Nixdorf ve ark. (31) 15 kadın hastadaki kronik orta şiddetli kas ağrılarının tedavisinde botulinum toksin A'nın etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, çift kör plasebo kontrollü deneyler gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda ağrı yoğunluğu, rahatsızlık hissi, kas palpasyonundaki sertlikte anlamlı bir azalma olmazken; ağız açıklığında ve ağız açma sırasındaki ağrıda anlamlı bir fark meydana gelmiştir.

Tükürük Bezi Patolojileri

BTX-A periferik kolinerjik sinirlerin presinaptik terminallerinde asetil kolin salınımını engelleyerek sinir iletiminin önlenmesi mekanizmasıyla tükürük bezi patolojilerinde de kullanılmaktadır. Bu yolla otonom sinir sisteminde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Tükürük bezi ile ilgili olarak tükürük fistülleri (Parotis cerrahisi,Larenjektomi, Farenjektomi sonrası), tükürük aspirasyonu, salya akısı, disfaji, İdiopatik hipersalivasyon, sialozel, kronik sialadenit gibi patolojilerde

BTX-A'dan yararlanılmaktadır (Resim-4) (3). Şavk'ın (32) botulinum toksin A'nın sıçan submandibular bezine olan etkilerini incelediği tez çalışmasında, submandibular beze botulinum uygulaması yapılan sıçanların kontrol grubuna göre bez vaskülarizasyonunda anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Kontrol grubu ile yapılan histopatolojik karşılaştırmalarda sıçan submandibular bezinde lenfositik infiltrasyonu dışında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Hipersalivasyon tedavisinde kullanılmakta olan botulinum toksin A'nın sıçan submandibular bezinde herhangi belirgin bir histopatolojik değişikliğe yol açmadığı ve hipersalivasyon tedavisinde cerrahi ya da farmakoterapiye göre daha az komplikasyona neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Trigeminal Nevralji

Trigeminal nevralji, trigeminal sinirin bir ya da daha fazla dalının innerve ettiği alanda gelişen, ani, genellikle tek taraflı, şiddetli, kısa süreli, şimşek gibi saplanan bir ağrıdır. Farmakoterapinin yetersiz kaldığı ya da cerrahi tedavinin uygulanamayacağı vakalarda BTX-A alternatif bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır. Trigger noktalara yapılacak 20-50 ünite toksin uygulaması yeterlidir. Uygulamayı takiben 2-3 gün içerisinde ağrı kesici etkisi başlar, 2-6 ay devam edebilir (3).

Liu ve ark. (34) post-herpetik nev-

botulinum toksin

raljisi olan 80 yaşındaki bir erkek hastaya botulinum toksin uygulaması yaparak hastanın ağrı şikayetini ortadan kaldırmaya çalışmışlardır. Botulinum toksin uygulaması ile hastanın ağrılarında belirgin bir azalma meydana gelmiş ve 52 gün sonunda hasta ağrılarının bittiğini belirtmiştir.

BTX-A geniş kullanım endikasyonlarının yanında bir takım kontrendikasyonlara ve yan etkilere de sahiptir. BTX-A'nın kontrendikasyonları(3,35):

- 1-)Hipersensitivite
- 2-)Uygulama alanında enfeksiyon
- 3-)Hamilelik ve lohusalık

- 4-)Sistemik kas hastalıkları
- 5-)Aminoglikozit türü antibiyotikler, tübökürarin tipi myorelaksanlar ve nörmuskuler transmisyon ilaçlarının kullanımı
- 6-)Antikoagulan kullanan hastalar
- 7-)Dismorfofobi
- 8-)İnflamatuvar deri hastalıkları olarak sıralanabilir.

BTX-A'nın uygulaması sonucu gelişebilecek çene yüz bölgesi komplikasyonları ise; alerji, enjeksiyon bölgesinde ağrı, toksine karşı direnç gelişmesi, diplopi (çift görme), ektropion (göz kapağının dışa dönmesi), ptosis (üst göz kapağının sarkması) kaslarda zayıflama, yutma zorluğu, enjeksiyon bölgesinde mo-

rama, dudak ve tükrük hareketlerinin kontrolünde zayıflamadır (3,35).

Sonuç olarak BTX-A'nın tıbbın diğer dallarında olduğu gibi dişhekimliğinde kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Diş hekimliğinde, botulinum toksinin pek çok endikasyonu olmasının yanı sıra; kontrendikasyonları ve komplikasyonları da olduğu unutulmamalıdır. BTX-A'nın terapötik olumlu etkileri konvansiyonel tedavileri destekleyici nitelikte olmanın yanında yeni tedavi alternatifleri de sunmaktadır ancak botulinum toksinin diş hekimliği alanındaki kullanımı ile ilgili daha çok sayıda deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Blumenfeld A, Katz H. Botox For Dentistry. 2002 www.austinsmilecreations.com/docs/articles/Dentox%20-20Botox%20For%20Dentistry.pdf
2. Şenel Veziroğlu F, Deniz K, Bayram B. Maksillofasial Cerrahide Botulinum Toksin-A Uygulamaları ADO Klinik Bilimler Dergisi 2009;3(1):300-305
3. Tosun T. Dişhekimliğinde Botulinum Toksinlerinin Kullanımı 2010 http://www.dentiss.com/?m=yayınlar&id=140 Erişim Tarihi:04.02.2010
4. Tan EK, Jankovic J. Treating Severe Bruxism With Botulinum Toxin. JADA 2000 Feb;131:211-216
5. Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. Br J Oral Maxillofac Surg. 1994 Feb;32(1):26-8.
6. Smyth AG. Botulinum toxin treatment of bilateral masseteric hypertrophy. Br J Oral Maxillofac Surg. 1994 Feb;32(1):29-33.
7. Pary A, Pary K. Masseteric Hypertrophy: Considerations Regarding Treatment Planning Decisions and Introduction of a Novel Surgical Technique. J. Oral Maxillofac Surg 2011;69:944-949
8. Kim HJ, Yum KW, Lee SS, Heo MS, Seo K. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. Dermatol Surg. 2003 May;29(5):484-9.
9. Ferri, E. Armato, D. Fischetto, F. Ianniello: The Role Of Botulinum Toxin-A In The Treatment Of Post-Laryngectomy Pharyngocutaneous Fistula. The Internet Journal of Otorhinolaryngology. 2009;8(2):142
10. De Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ, Leemans CR. Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Mar;135(3):287-90
11. Martos Díaz P, Bances del Castillo R, Mancha de la Plata M, Naval Gías L, Martínez Nieto C, Lee GY, Muñoz Guerra Clinical results in the management of Frey's syndrome with injections of Botulinum toxin.M.Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Apr 1;13(4):E248-52.
12. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009 Dec 1.
13. Gadhia K, Walmsley D. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions. Evid Based Dent. 2009;10(2):53.
14. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. Neurology. 1999 Dec 10;53(9):2102-7.
15. A Botox (Botulinum Toxin) Injection for Dystonia. article.wn.com Erişim Tarihi:12.09.2012
16. Freund B, Schwartz M.The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorder. Oral Health. 1998 Feb;88(2):32-7.
17. Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings.J Oral Maxillofac Surg. 1999 Aug;57(8):916-20;
18. Freund B, Schwartz M, Symington JM.Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders.Br J Oral Maxillofac Surg. 2000 Oct;38(5):466-71.
19. Freund BJ, Schwartz M.Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A.Headache. 2002 Nov-Dec;42(10):1033-7.
20. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin.Clin J Pain. 2002 Nov-Dec;18(6 Suppl):S198-203.
21. Freund BJ, Schwartz M Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations.Br J Oral Maxillofac Surg. 2003 Oct;41(5):351-2
22. Gür OH.Fonksiyonel disk deplasmanı olan hastalarda botulinum toksin A'nın etkinliğinin incelenmesi 2005 (Doktora Tezi)
23. Bakke M, Møller E, Werdelin LM, Dalager T, Kitai N, Kreiborg S. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Dec;100(6):693-700.
24. Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Treatment of recurrent dislocation of the temporomandibular joint with type A botulinum toxin. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1997;26:458-460
25. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, Kim ST, Kim HJ, Lee KJ.Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. Angle Orthod. 2009 Jan;79(1):70-7.
26. Khanna B. Lip stabilization with botulinum toxin. Aesthetic Dentistry Today. 2007;3:54-59.
27. Polo M.Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008 Feb;133(2):195-203.
28. Lowe NJ, Yamauchi P.Cosmetic uses of botulinum toxins for lower aspects of the face and neck. Clin Dermatol. 2004 Jan-Feb;22(1):18-22.
29. Botox & Fillers.http://www.indiamart.com/kakkar-health-caregroup/botox-fillers.html Erişim Tarihi:12.09.2012
30. Borodic GE, Acquadro MA. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Chronic Facial Pain. The Journal of Pain 2002;3(1):21-27
31. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. Pain. 2002 Oct;99(3):465-73.
32. Şavk H. Botulinum Toksin A'nın Siçan Submandibular Bezi Üzerine Etkileri 2005 (Uzmanlık Tezi)
33. Sidebottom AJ, May JE, Madahar AK. Role of botulinum toxin A injection into the submandibularsalivaryglands as an assessment for the subsequent removal of the submandibular glands in the management of children with sialorrhoea. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2012 Jun 1
34. Liu HT, Tsai SK, Kao MC, Hu JS. Botulinum toxin A relieved neuropathic pain in a case of post-herpetic neuralgia. Pain Med. 2006 Jan-Feb;7(1):89-91.
35. Klein AW Contraindications and complications with the use of botulinum toxin Clin in Dermatol 2004;22(1):66-75