



CLINICAL THERAPEUTIC APPLICATIONS OF BOTULINUM TOXIN IN DENTISTRY DİŞ HEKİMLİĞİNDE BOTULİNUM TOKSİNİNİN TEDAVİ AMAÇLI KLİNİK UYGULAMALARI

Soukrie Sekertzi¹

¹ Dt, Private Practice, Aydın /TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0001-6054-6265

Corresponding Author:

Dt. Soukrie Sekertzi,

Girne Mah. İsmet Sezgin Blv. No:2/A Aydın/TÜRKİYE,

e-mail: sukriyeanga@hotmail.com, **Phone:** +90 532 100 3079

Abstract

Botulinum toxin is a neurotoxin, which is produced by Clostridium botulinum and acts by causing paralysis at the neuromuscular junction. Botulinum toxin has been used for therapeutic purposes for many years in the treatment of strabismus and blepharospasm. Since then, the efficacy and serotypes of botulinum toxin have been investigated. Botox injection is a minimally invasive procedure and is used in dentistry for the treatment of temporomandibular joint disorders, bruxism, masseteric hypertrophy, gummy smile and trigeminal neuralgia. This review article emphasizes on the investigation of botox in dentistry.

Keywords: Botulinum toxin, botox, dentistry, gummy smile.

Özet

Botulinum toksini Clostridium botulinum bakterisi tarafından üretilen bir nörotoksin olup nöromusküler kavşakta felce yol açarak etki eder. Botulinum toksini uzun yıllardır terapötik amaçlı olarak şaşılık ve blefarospazm tedavisinde kullanılmaktadır. O zamandan bu yana botulinum toksininin etkinlikleri ve serotipleri araştırılmaktadır. Botoks enjeksiyonu minimal invaziv bir prosedür olup diş hekimliğinde temporomandibular eklem disfonksiyonları, bruksizm, masseter hipertrofisi, dişeti gülümsemesi ve trigeminal nevralsi tedavilerinde kullanılmaktadır. Bu derleme çalışmasında botoksun diş hekimliğinde kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, botoks, diş hekimliği, dişeti gülümsemesi.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Sinir ve kas lifi iletimi arasındaki ilişkiyi değiştirerek etki eden nöromodülatörler veya nörotoksinler uzun süredir plastik cerrahlar ve oftalmologlar tarafından kullanılmaktadır. Bunlar içinde en iyi bilinen nöromodülatör, botulinum toksini serotip A (BTX-A) veya diğer adıyla botokstur. Diş hekimliğinde botoksun kullanımı son yıllarda giderek artmıştır (1,2).

Botulinum toksini Clostridium botulinum bakterisi tarafından üretilen bir protein ve nörotoksindir (3) Clostridium botulinum tarafından üretilen farklı botulinum nörotoksin serotipleri tanımlanmıştır. Botulinum toksini öldürücü ve doğal olarak oluşan bir madde olmasına rağmen etkili ve güçlü bir ilaç olarak kullanılabilir (4).

BTX-A'nın üç formu (Botox, Dysport ve Xeomin) ve botulinum toksin serotip B (BTX-B)'nin (MyoBloc) ise bir formu çeşitli kozmetik ve tıbbi prosedürler için ticari olarak mevcuttur (5,6).

Her bir BTX-A flakonu şunları içermektedir (5):

1. 100 Ünite (U) Clostridium botulinum tip A nörotoksin kompleksi,
2. 0,5 miligram (mg) Human Albumin,
3. Koruyucu madde içermeyen steril ve vakumla kurutulmuş formda 0.9 mg sodyum klorür.

MATERYAL-METOD

Bu çalışma Pubmed veri tabanından botulinum toksini, botoks, dental, gummy smile anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan arama sonucu 1946-2022 yılları arasında yayınlanmış olan 1158 makaleden 19 makalenin derlenmesi ile oluşturulmuştur.

BTX-A'nın Tarihçesi

Botoks tedavi amacıyla uygulanmadan önce botulizm zehirlenmesinden sorumlu ölümcül bir toksin olarak kabul edilmiştir (1,2,7). Alman doktor Justinus Kerner (1786-1862) BTX-A'yı ilk bildiren kişidir. 1817'de gıda zehirlenmesi salgınının çürük sosislerden kaynaklandığını bildirmiş ve bu nedenle Latince sosis anlamına gelen botulus kelimesinden "botulizm" adını almıştır (1,2,8,9).

1897'de Belçikalı bir mikrobiyolog olan Emile van Ermengem, botulizme yakalanan bir hastasından toksini izole etmiş ve ona spor oluşturan zorunlu bir anaerobik bakteri olan Bacillus botulinus

adını vermiştir ve yine aynı yılda botulizm için bir antiserum üretilmiştir (1,2,9,10). 1922'de ise patojen Clostridium botulinum olarak yeniden adlandırılmıştır (2).

1970'li yılların sonlarında, şaşılık tedavisi için BTX-A'nın klinik denemelerine başlaması için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay verilmiş ve doktor Alan Scott tarafından şaşılık tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır (2,11,12). 1989 yılında şaşılık, blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisi için BTX-A'nın farmasötik preparatlarının kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (2,8). Yapılan kapsamlı çalışmalar ve araştırmalardan sonucunda FDA, 2000 yılında servikal distoni, 2002 yılında glabellar ritidler ve 2004 yılında aksiller hiperhidroz tedavisinde BTX-A'nın kullanımını resmi olarak onaylamıştır (2,8).

BTX-A'nın Etki Mekanizması

Clostridium botulinum tarafından üretilen 8 farklı serolojik tipte botulinum toksini tanımlanmıştır (A-H) (13,14). Tanımlanmış 8 serotipin moleküler konfigürasyonu ve işlevi benzer olmasına rağmen, BTX-A'nın en güçlü ve en uzun süreli etkiye sahiptir. Botulinum toksini, sinir ve kas arasındaki iletişimi engelleyerek nöromusküler kavşakta felce neden olur. Aşırı aktif kaslara çok az miktarda BTX-A enjekte etmek, kas aktivitesinin azalmasına neden olur. BTX-A, motor sinirlerin kolinerjik sinir uçlarındaki asetilkolinin (ACH) ekzositozunu inhibe ederek asetilkolinin depolandığı vezikülde nörotransmitterin salınabileceği zara bağlanmasını engellemektedir (2,5,14). Botulinum toksini bu etkiyi, ACH vezikülünün presinaptik membrana kenetlenmesi için gerekli olan SNARE (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor) proteinlerine karşı endopeptidaz aktivitesi ile gerçekleştirir (15). Sinir hücresi, nörotransmitter ACH'ı serbest bırakmadığından sinir sinyalleri bloke edilir ve bu da zayıflığa veya paraliyeze yol açar. Sinaptik yarıktaki bulunan ACH'in depo vezikülleri nedeniyle, toksinin etkisi depolar tükenene kadar ortaya çıkmaz ve bu da yaklaşık 24 ila 48 saat sürebilir (16). Toksinin paralitik etkisi nöromusküler kavşağın işlevini eski haline getiren yeni aksonal filizlerin oluşumu tamamlanuncaya kadar yani 2-6 ay arasında devam etmektedir (2,5,7,8,17).

BTX-A'nın hazırlanışı:

Botox (onabotulinum toksin A), Dysport (abobotulinum toksin A) ve Xeomin (incobotulinum toksin A) olmak üzere FDA tarafından onaylı 3 BTX-A nöromodülatörü mevcuttur. Bu 3 nöromodülatör aynı terapötik endikasyonları paylaşmasına rağmen, birim başına potens ve protein olmayan bileşenler açısından farklılık gösterirler (6).

Literatürde Botox ve Xeomin'in ünitelere göre potens açısından eşdeğer olduğunu, ancak buna karşın 1 ünite Botox'un etki gücünün yaklaşık 2.5 ila 3 ünite Dysport'a eşdeğer olduğu bildirilmiştir (18,19).

Sulandırılmamış botoks, standart bir buzdolabında 2-8oC arasında 24 ay süreyle saklanabilir. Standart 100 ünitelik bir Botox flakonunda sadece 4,8 ng BTX-A bulunur. BTX-A, ince bir çökelti tabakasından oluşan boş cam şişelerde taşınır. Uygun sıcaklığı korumak için Botox flakonu kuru buz içinde gönderilir. BTX-A 2,5 ml %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonu ile sulandırıldıktan sonra buzdolabında 24 saat boyunca saklanabilir (2,20). Ancak literatürde Botox'un etkinliğinin 4-6 haftaya kadar aynı kaldığı bildiren çalışmalar da mevcuttur (21,22).

Diş Hekimliğinde BTX-A Uygulamaları

BTX-A diş hekimliğinde özellikle perioral bölgede hem kozmetik hem de tedavi amacıyla kullanılmaktadır. BTX-A'nın endikasyonları

1. Dişeti gülümsemesi
2. Temporomandibular eklem disfonksiyonları (TMED)
3. Bruksizm ve masseter hipertrofisi
4. Oromandibular distoni
5. Mandibular spazm
6. Sialore
7. Trigeminal nevralji (5).

Dişeti gülümsemesi

Gülümseme esnasında artmış dişeti görünümü veya diğer adıyla "gummy smile" olgularında, dişeti gülümsemesi üst dudağın hiperaktivitesinden kaynaklanıyorsa BTX-A ile tedavi edilebilir. Gummy smile için başka nedenler de vardır, bu nedenle pratisyen için hiperfonksiyonel bir üst dudağın kaynak olup olmadığını veya durumun maksiller vertikal fazlalığa mı yoksa maksiller dişeti hipertrofisine mi bağlı olduğunu ayırt etmesi önemlidir. İkincisi için, kesin tedavi sırasıyla Le Fort I impaksiyon osteotomisi (ortognatik cerrahi) veya gingivoplastidir. Bu durumları BTX-A ile tedavi etmeye çalışılırsa, sonuç çoğu hastanın çekici bulmadığı doğal olmayan bir görünüm olacaktır.

Üst dudağın hiperaktivitesine veya hiperfonksiyonuna bağlı oluşan yüksek gülümseme hattı ve dişeti gülümsemesi (gummy smile) olgularında BTX-A uygulanabilir. Dişeti gülümsemesi farklı etiyolojik faktörlere bağlı oluşabilir (5,23). Maksiller vertikal fazlalığa bağlı oluşan dişeti gülümsemesinin tedavisi

Le Fort I maksiller osteotomi ve maksiller impeksiyon ile yapılırken (24,25), kuron boyunun kısa olmasına ve gingival hipertrofiye bağlı dişeti gülümsemesi olgularında ise gingivektomi uygulanmaktadır (26). Üst dudağı yukarı kaldıran kasların hiperaktivasyonuna bağlı oluşan dişeti gülümsemesinde BTX-A uygulanması ise daha az invaziv bir yöntem olması nedeniyle cerrahiye alternatif olabilmektedir (2,27).

Üst dudağın yükselmesine neden olan kas levator labii superioris alaeque nasi (LLSAN) kasıdır (2,28). Bu kasa yapılacak olan BTX-A enjeksiyonları üst dudağın yukarı doğru hareketini azaltarak gülümseme esnasında dişeti görünümünü azaltacaktır (2). BTX-A, üst dudağın aşırı kas kasılmasını sınırlamak ve dişeti gülümsemesini azaltmak için ufak dozlarda enjekte edilmelidir. Hwang ve arkadaşları (27), dişeti gülümsemesinin düzeltimi için zygomatikus minör (ZM), levator labii superioris alaeque nasi (LLSAN) ve levator labii superioris (LLS) kaslarının oluşturduğu üçgenin merkezinden geçen ve “Yonsei noktası” olarak adlandırdıkları noktaya BTX-A enjeksiyonu yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Sağ ve sol her iki taraftaki noktalara 3 U BTX-A enjeksiyonu önerilmektedir.

Polo (25), gülümseme esnasında artmış dişeti görünümü olan beş hastada elektromiyografik rehberlik ile BTX-A enjeksiyonu uygulamıştır. LLSAN, LLS ve ZM kaslarının örtüşme alanlarında bilateral olarak kas başına bir 0,25 U olmak üzere 0,75 U BTX-A uygulanmıştır. Tüm hastalarda gülümseme esnasında dişeti görünümü hastaları memnun edecek derecede ortadan kalkmış ve gülümsemede üst dudak uzunluğunda %124,2 oranında artış meydana gelmiştir. BTX-A enjeksiyonuna dair herhangi bir yan etki rapor edilmemekle birlikte etki süresinin 3-6 ay arasında değiştiği belirtilmiştir. BTX-A enjeksiyonu ile dişeti gülümsemesinin geçici olarak düzeldiği ve 6 ay-1 yılda bir tekrarlanması gerektiği bildirilmiştir.

Temporomandibular Eklem Disfonksiyonları

Temporomandibular eklem disfonksiyonları (TMED), çiğneme kas disfonksiyonunun yanı sıra temporomandibular eklem (TME) gerçek patolojisini de içeren ve çiğneme fonksiyonunu etkileyen bir dizi hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır (29,30). TMED’ler kas, iskelet sistemi ve romatolojik bozuklukların alt gruplarından ve orofasiyal bölgedeki primer ağrı nedeni olarak kabul edilmektedir (31). TMED’ler eklem etki eden kasları ilgilendiren miyofasiyal disfonksiyonlar ve eklem kendisini ilgilendiren artrojenik disfonksiyonlar olarak ikiye ayrılabilir (32). TMED belirtileri yüz ağrısı, eklem ses (klik veya krepitasyon), baş ağrısı, periauriküler ağrı, boyun ağrısı ve/veya çene hareketinde kısıtlılık olarak sıralanabilir. Bruksizmin neden olduğu kas spastisitesi, oromandibular distoni ve psikomotor davranışlar TMED'nin yaygın etiyolojik faktörlerindedir ve vakalarının çoğu miyojenik bir bileşen içermektedir (33–35).

Aşırı ısırma kuvvetleri, travmatik oklüzyon veya hatalı sentrik kapanışın neden olduğu temporomandibular eklem disfonksiyonları geleneksel olarak ağız içi apareyler, oklüzal düzenlemeler, dental restorasyonlar ve/veya cerrahi ile tedavi edilebilir. Ancak bu teknikler hastaların birçoğu için invaziv, geri döndürülemez ve pahalıdır (5).

Mandibular kondilin artiküler eminensin önüne doğru yer değiştirmesi sonucu TME dislokasyonu meydana gelir. Bildirilen tüm eklem dislokasyonlarının %3'ünü oluşturmaktadır (36). TME dislokasyonunda BTX-A lateral pterygoid kasa uygulanması invaziv ancak daha konservatif bir seçenektir. Özellikle TME'nin tekrarlayan dislokasyonlarında ameliyatın büyük riskler taşıdığı hastalarda özellikle endikedir. Ayrıca, oromandibular distoni, epilepsi ve beyin sapı sendromlarına bağlı kas koordinasyonunun bozulması sonucu oluşan TME'nin tekrarlayan dislokasyonlarında da BTX-A enjeksiyonu endikedir (37).

Bruksizm ve masseter hipertrofisi

Bruksizm ve masseter hipertrofisi, botulinum toksin enjeksiyonu için en yaygın endikasyonlardır (38).

Bruksizm, dişlerde sıkma ve/veya gıcırdatma ile karakterize parafonksiyonel bir alışkanlıktır. Artmış parafonksiyonel alışkanlıkların yarattığı aşırı kuvvetler, kronik travmaya yol açarak periodontal hastalık ve dişlerin oklüzal yüzeyinde aşınmalar ile birlikte TMED, baş ağrısı ve yüz ağrısına neden olur (39). Bruksizm ve TMED hastalarında masseter ve temporal kaslara iki taraflı BTX-A enjeksiyonları yapılmaktadır. Bruksizm tedavisinde tek taraflı olarak masseter kası için 25–30 U ve temporal kas için 15–20 U BTX-A enjeksiyonu uygulanır. Doğru miktarda BTX-A enjeksiyonu çiğneme kaslarının kasılma gücünü azaltacağı gibi, çiğneme ve konuşma yeteneğini de geliştirmektedir. BTX-A yüz ağrısı ile birlikte TMED semptomlarını azaltmaya ve bruksizm unsurunu ortadan kaldırmaya yardımcı olmaktadır (38).

Masseter hipertrofisi ise masseter kaslarının hiperfonksiyonu sonucu genişlemesini ve daha kare bir yüz görünümünü ifade eder. Bu genellikle diş sıkma ve bruksizm sonucu masseter kasının genişlemesine yol açar. Masseter hipertrofisi tedavisinde BTX-A enjeksiyonu mandibula alt sınırından 1,5 cm veya daha fazla mesafede, 3 ila 4 noktadan masseter kasına nokta başına 8–10 U BTX-A enjekte edilir ve uygulama sırasında fasiyal sinirlere enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Böylece masseter kasının kasılma yoğunluğunun azalması ve yüzün incelmeye neden olmaktadır (38).

Oromandibuler Distoni

Oromandibular distoni (OMD), istemsiz spazmlar ve kas kasılmaları ile karakterize konuşma, yutkunma ve yemek yeme güçlüğü ile sonuçlanan nörolojik bir hareket bozukluğudur (40). OMD'nin tedavisinde temporal, lateral pyterigoid, masseter ve/veya submental komplekse BTX-A enjeksiyonu yapılmaktadır. Böylece hastaların konuşma ve çiğneme fonksiyonlarında iyileşme gözlenmektedir (40,41). BTX-A enjeksiyon dozu tek taraflı olarak masseter kası için 20 U, temporal kas için 25 U ve lateral pterygoid kas için ise 10 U olacak şekilde uygulanmaktadır (42).

Mandibular Spazm

Mandibulayı kapanışa getiren kaslar spazma uğradığında veya kasılı halde kaldığında ağız açıklığında kısıtlılık meydana gelir. Ağız açıklığının kısıtlanması sonucu yemek yemede zorlanma, ağız hijyeninde eksiklik ve diş tedavisi sırasında ağız açmada ağrı oluşturarak hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (43). Masseter hipertrofisi tedavisinde olduğu gibi 3 ila 4 noktadan masseter kasına nokta başına 8–10 U BTX-A enjeksiyonu ile hiperfonksiyonel veya spastik kasların etkileri azaltılır (42).

Siyalore

Botulinum toksini otonom sinir sisteminin kolinerjik sinaplarında Ach salınımını bloke etmekte ve böylece tükürük bezinin parasempatik sekretomotor liflerini bloke etmek amacıyla kullanılabilir. Siyalorenin tedavisinde tükürük akışını azaltmak amacıyla tükürük bezlerine BTX-A enjeksiyonu güvenle uygulanmaktadır. Siyalore haricinde akalazyza, hiperhidroz ve Frey sendromu gibi bazı otonom hastalıklarda da BTX-A enjeksiyonu uygulanmaktadır (5,44).

Trigeminal Nevralji

Trigeminal nevralsi, trigeminal sinirin dağılımında tekrarlayan, tek taraflı, hızlı başlayan, kısa süreli fakat şiddetli, elektrik çarpması benzeri ağrılar şeklinde kendini gösteren en ağrılı rahatsızlıklardan biri olarak tanımlanmaktadır (45). Trigeminal nevralsi tedavisinde perikraniyal kaslara 25–75 U BTX-A enjeksiyonu uygulanmaktadır. Böylece kasılmaları tetikleyen sinir uyarıları bloke edilmekte ve aşırı aktif kaslar gevşetilerek ağrıyı hafifletmektedir (5,46). Baş ve yüzdeki trigeminal sinirin iltihaplanmasıyla ilişkili dayanılmaz ağrı, BTX-A enjeksiyonları ile büyük ölçüde hafifletilebilmektedir. BTX-A enjeksiyon tedavisi, trigeminal nevralsi tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olarak bildirilmiştir. Maksimum etkinlik ise uygulamadan sonraki 6 hafta ile 3 ay arasında gözlenmiştir (47).

BTX-A'nın Kontraendikasyonları

BTX-A enjeksiyonunun yaygın kullanımının yanında çok fazla olmamakla birlikte bazı kontrendikasyonları bulunmaktadır. BTX-A'nın kontrendikasyonları (5,9);

- Hipersensitivite
- Uygulama alanında enfeksiyon ve inflamatuvar deri hastalıkları
- Hamilelik ve emzirme
- Nöromusküler kavşak bozuklukları (miyastenia gravis, amyotrofik lateralize edici skleroz, miyopatiler, Eaton-Lambert sendromu)
- BTX-A ve/veya BTX-B bileşenlerinden herhangi birine alerji (insan albümini, salin, laktoz ve sodyum süksinat)
- Aminoglikozit türü antibiyotikler, kinidin, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum sülfat, süksinilkolin ve polimiksin gibi ilaçların kullanımı
- Antikoagülan kullanımı ve
- Beden dismorfik bozukluğudur.

BTX-A'nın Yan Etkileri

BTX-A enjeksiyonu sonrasında nadir olmakla birlikte bazı yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (1,7-9,48);

- Enjekte edilen kaslarda enjeksiyondan sonraki birkaç gün ağrı,
- BTX-A enjekte edilen kasların geçici olarak kısmi zayıflaması,
- BTX-A'nın uzun süre kullanılmasına bağlı olarak enjekte edilen kasların atrofisi,
- Grip benzeri semptomlar, çarpıntı, parestezi, mide bulantısı, halsizlik, disfaji, fasiyal sinir paralizisi ve hedeflenmemiş kaslarda güçsüzlük gibi geçici yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler nadir görülmekle birlikte genellikle 1-2 günden uzun sürmemektedir.

SUMMARY / SONUÇ

BTX-A enjeksiyonları temporomandibular eklem disfonksiyonları, kronik bruksizm, trigeminal nevralji ve yüz ağrısı olan hastalarda ek tedavi yöntemi olarak önemli klinik kullanımlara sahiptir. Ayrıca, dişeti gülümsemesi vakalarında cerrahi tedaviye alternatif olan minimal invaziv bir yöntemdir. Ek olarak, diş hekimliğinde BTX-A'nın kullanımı halen çok yeni ve kısıtlı olmakla birlikte ilerleyen zaman içinde ve artan çalışmalar ile diş hekimliği pratiğinde daha fazla yer alacağı şüphesizdir.

Acknowledgements / Teşekkürler

References / Referanslar

1. Jain M, Bansal A, Agarwal D, Joshi M. Botox in dentistry: The healing side of A poison. *J Adv Med Dent Sci* 2014;2(1):95-9.
2. Sheen D, Clarkson E. Botox and Dermal Fillers: Review and Its Role in the Dental Office. *Dent Clin North Am* 2020;64 (2):325-339.
3. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Current Opinion in Pharmacology* 2005;5(3):274-79.
4. Barbano R. Risks of erasing wrinkles: Buyer beware!. *Neurology* 2006;67(10):E17-18.
5. Nayyar P, Kumar P, Nayyar PV, Singh A. BOTOX: Broadening the Horizon of Dentistry. *J Clin Diagn Res* 2014;8(12):ZE25-9.
6. Nestor MS, Ablon GR. Duration of action of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind study using a contralateral frontalis model. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4(9):43-9.
7. Srivastava S, Kharbanda S, Pal US, Shah V. Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review. *Natl J Maxillofac Surg* 2015;6(2):152.
8. Azam A, Manchanda S, Thotapalli S, Kotha SB. Botox therapy in dentistry: A Review. *J Int oral Heal JIOH* 2015;7(Suppl 2):103.
9. Patel D, Mehta F, Trivedi R, Thakkar S, Suthar J. Botulinum toxin and gummy smile-a review. *IOSR J Dent Med Sci* 2013;4(1):2279-861.
10. van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Zeitschr f Hygiene* 1897;26:1-56.
11. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12(12):924-927.
12. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115(4):559-65.
13. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulism toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:1059-70.
14. Barash JR, Arnon SS. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis* 2014 Jan 15;209(2):183-91.
15. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43(Suppl 1):S9-15.
16. Horowitz BZ. Botulinum toxin. *Crit Care Clin* 2005;21(4):825-39.
17. Edwards M. Anal fissure. *Dumas Ltd Retrieved August 2006;21:2010.*

18. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)* 2016;8(3):65.
19. Niamtu J. *Cosmetic facial surgery*. 2nd edition. Edinburgh (Scotland): Elsevier; 2018.
20. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992;56(1):80–99.
21. Hexsel DM, de Almeida AT, Rutowitsch M, de Castro IA, Silveira VLB, Gobatto DO, et al. Multicenter, Double-Blind Study of the Efficacy of Injections With Botulinum Toxin Type A Reconstituted Up to Six Consecutive Weeks Before Application. *Dermatol Surg* 2003 May;29(5):523-9;discussion529.
22. Park MY, Ahn KY. Effect of the refrigerator storage time on the potency of botox for human extensor digitorum brevis muscle paralysis. *J Clin Neurol* 2013;9(3):157-64.
23. Singh S, Singla L, Anand T. Esthetic Considerations in Orthodontics: An Overview. *Dent J Adv Stud* 2021;9:55–60.
24. Ricketts RM. Facial art, the divine proportion and the science of esthetics. In: Ricketts RM ed *Provocations and Perceptions in Craniofacial Orthopedics*, Vol 1 Boulder, CO: RMO 1989:149–202.
25. Polo M. Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2005;127(2):214-18.
26. Garber DA, Salama MA. The aesthetic smile: Diagnosis and treatment. *Periodontol* 2000 1996;11:18-28.
27. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthod* 2009;79(1):70-77.
28. Norton NS. *Netter’s head and neck anatomy for dentistry*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2012.
29. Bentsianov BL, Francis A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of temporomandibular disorders, masseteric hypertrophy, and cosmetic masseter reduction. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2004;15(2):110-13.
30. Olivo SA, Bravo J, Magee DJ, Thie NM, Major PW, Flores-Mir C. The association between head and cervical posture and temporomandibular disorders: A systematic review. *J Orofac Pain* 2006;20(1):9-23.
31. Okeson JP. *Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis and Management*. Chicago: Quintessence Co. 1996:45–52.
32. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6(4):301-55.
33. Castenada R. Occlusion. In: Kaplan A, Assael L (eds). *Temporomandibular Disorders*. Philadelphia, Pa: Saunders, 1992.

34. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain* 2002;18(6 Suppl):S198-203.
35. Schwartz M, Freund B. *Botulinum Toxin A Therapy for Temporomandibular Disorders*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
36. Lovely FW, Copeland RA. Reduction eminoplasty for chronic recurrent luxation of the temporomandibular joint. *J Can Dent Assoc* 1981;3:179-184.
37. Moore AP, Wood CG. Medical treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation using botulinum toxin A. *Br Dent J* 1997; 183: 415-417.
38. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019;41(1):38.
39. Glaros A, Tabacchi K, Glass EG. Effect of parafunctional clenching on TMD pain and hearing loss. *J Orofacial Pain*. 1998;12(2):145-52.
40. Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S. Botulinum toxin injection for the treatment of oromandibular dystonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(2):93-97.
41. Laskawi R, Rohrbach S. Oromandibular dystonia. Clinical forms, diagnosis and examples of therapy with botulinum toxin. *Laryngorhinootologie*. 2001;80(12):708- 13.
42. Alshadwi A, Nadershah M, Osborn T. Therapeutic applications of botulinum neurotoxins in head and neck disorders. *Saudi Dent J*. 2015;27:3-11.
43. Boyle JO, Reid V. Complications of Surgery of the Oral Cavity. In: *Complications in Head and Neck Surgery*. Elsevier; 2009. p. 257-66.
44. Laskawi R, Drobik C, Schönebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope*. 1998;108(3):381-84.
45. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
46. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014 Sep 27;15(1):65.
47. Rubis A, Juodzbaly G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2020;11(2):e2.
48. Sinha A, Hurakadli M, Yadav P. Botox and derma fillers: The twin face of cosmetic dentistry. *Int J Contemp Dent Med Rev* 2015;2015:Article ID: 131214.