

Maksillofasial Cerrahinde Botulinum TOKSİN-A Uygulamaları

Botulinum Toxin-A Applications in Maxillofacial Surgery

Firdevs Veziroğlu Őenel*, Kağan Deniz**, Burak Bayram***

Özet

Botulinum toksin-A gram pozitif, anaerob, spor üreten bir organizma olan Clostridium Botulinum tarafından sentezlenen, güçlü biyolojik bir toksinin 8 alt tipinden biridir. Saflaştırılmıő botulinum toksin, ilaç olarak kullanılan ilk bakteriyel toksindir. Uygulama sonrası ilk belirtiler 2-5 günde ortaya çıkar ve 3-6 aylık bir süre zarfında kaslarda hiperaktivasyonun inhibisyonuna ve analjeziye neden olur. Botulinum toksinin baş boyun bölgesinde başlıca kullanım endikasyonları kronik ağrı, idiopatik trigeminal nevraljiler, TME rahatsızlıkları, kronik baş ağrıları ve migrendir. Bu makalede botulinum toksin hakkında genel bir bilgi verilmiő, maksillofasial cerrahide kullanım alanları etki mekanizması ve kullanım dozları anlatılmıőtır. Makaleler Science Direct, Pubmed, Medline taraması ile seçilmiőtir.

Anahtar Kelimeler: Botullinum toksin tip A, Botulinum toksin endikasyonları

Abstract

Botulinum toxin-A is one of the 8 subtypes of a strong biological toxin synthesized by Clostridium botulinum which is a gram positive, anaerobic, spore forming organism. Purified botulinum toxin is the first bacterial toxin used as a drug. After the application paresis occurs 2 to 5 days for a time period of 3 - 6 months. Chronic pain, idiopathic trigeminal neuralgias, TMJ disorders, chronic essential headaches and migraine use are major conditions for botulinum toxin use in the head and neck region.

The aim of this article is to give information about botulinum toxin, its application in maxillofacial surgery. Mechanism of action and application dosage were also described. Selected articles were based on review of scientific publications in Medline, Science Direct and Pubmed.

Key Words: Botulinum toxin type A, indications of botulinum toxin,

* Yrd. Do. Dr. Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş ene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

** Araőtırma Görevlisi Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş ene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

***Dr. Dt. Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş ene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE BOTULİNÜM TOKSİN-A UYGULAMALARI

Botulinum toksin-A (Btx A), gram pozitif, anaerob, spor üreten bir organizma olan Clostridium Botulinum tarafından sentezlenen, güçlü biyolojik bir toksinin 8 alt tipinden biridir. Saf botulinum toksini ilaç olarak kullanılan ilk bakteriyel toksindir (1946).^{1,2} FDA (Food and Drug Administration) lisanslı botulinum toksini, 1989' da Oculinum adıyla piyasaya sürülmüş ve ilk olarak, aşırı kas kontraksiyonu ile karakterize bleferospazm ve strabismus vakalarında kullanılmıştır.³ Günümüzde Botox (Allergan) ve Dysport (Ipsen) ticari adlarıyla piyasada bulunmaktadır.

Etki Mekanizması

Btx A, iskelet kasların, motor sinir uçlarında asetilkolinin Ca⁺⁺'a bağlı salınımını bloke ederek doza bağımlı zayıflık veya paralizi meydana getirir.⁴ Motonöron aksiyon potansiyeli, akson sinir uçlarını depolarize ettiğinde sinaptik boşlukta asetil-kolin salınır. Asetil kolin salınımında SNARE (Soluble N- Eethylmaleimide- sensitive factor Attachment Protein Receptor) kompleksi rol oynar. Hedef dokuya enjekte edildiğinde ağır halka kolinerjik sinir uçlarında bulunan glikoproteinlere bağlanır. Sinaptik boşluğa girdikten sonra zayıf bağ ise SNARE protein kompleksine bağlanır. Botulinumun alt tiplerinin hedef proteinleri birbirinden farklıdır. Btx A Snap-25 (Synaptomal Associated Protein) isimli proteine spesifiktir. Zayıf halkanın proteolitik bağlanması, asetilkolin veziküllerinin membrandan geçişini engeller. Bu durum nöromuskuler sinaptik boşlukta asetilkolin (ACH) salınımını engeller. İlk belirtileri 2-5 günde ortaya çıkar ve 3-6 aylık bir süre zarfında kaslarda hiperaktivitenin inhibisyonuna neden olur.⁵⁻⁷

Botulinum toksininin analjezik etkisinin ise enflamasyonun aktivasyonunda etkili potent bir nörotransmitter olan P maddesinin salgılanmasının engellemesi ile oluştuğu rapor edilmiştir. Klinik ve deneysel çalışmalar botulinum toksininin etkisini daha çok kompleks analjezik mekanizmasına bağlamaktadır. Bu nedenle bu toksinle ağrının redüksiyonu genellikle enjeksiyonlardan birkaç gün sonra, artmış kas kontraksiyonu azalmadan sağlanır. Aynı zamanda komşu kas gruplarında da ağrı azalma görülür.⁵

Uygulama Dozları

Teropatik enjeksiyonlar kolayca uygulanabilmektedir ve komplikasyonları çok seyrek. Btx A enjeksi-

yonlarında kullanılacak toksin miktarı, toksin hacim oranları, iğnenin kalınlığı, tekniği ve yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Vücut ağırlığı, kasın genişliği (hacmi), lokalizasyonu, ağrının ve spastisitenin derecesi yapılacak Btx A enjeksiyonunun miktarının belirlenmesinde rol oynar. Yapılan literatür incelemelerinde erişkinlerde maksimum total doz 600 Ü ye kadar çıkmaktadır.

Erişkinler için Btx A LD50, 39 Ü/kg olarak bildirilmiştir. Başlangıç sistemik etkileri, 33 Ü/kg'a ulaşıldığında açığa çıkmaktadır. Klinik uygulamalarda tek bir kas için <10 Ü/kg' kullanımı önerilir. Total doz tek bir kas için 50 üniteden fazla olmamalıdır. Bir çalışmada ise tek bir bölgeye yapılan enjeksiyonda 120 Ü toksin maksimum doz olarak kullanıldığı bildirilmiştir.⁸ Enjeksiyon öncesi topikal anestezi, sedasyon veya genel anestezi yapılabilir.

İLACIN DOKULARA YAYILIMI

Enjeksiyon tekniğine bağlı olarak kasta meydana gelen travma miktarı, iğnenin kalınlığı ve enjeksiyon hızı toksinin lokal dokulara geçişini engelleyerek toksinin yayılım hızını arttırabilir. İğne ucunun nöromuskuler birleşim bölgesine uzaklığı da yayılımı etkiler. Eğer nöromuskuler birleşime yakınsa emilim fazla, yayılım azdır. Bu nedenle enjeksiyonlar esnasında elektromiyografik rehber kullanılması sadece kasın lokalizasyonunun belirlenmesi için değil, bu birleşim yerinin tespitinde de önerilmektedir. Bazı otörlere göre, teorik olarak çocuklarda nöromusküler birleşim bölgeleri daha fazladır. Dolayısıyla toksinin komşu kaslara yayılımı az, ancak sistemik etki oluşturma riski daha yüksektir.¹

ENDİKASYONLAR

Btx A' nın baş boyun bölgesindeki başlıca kullanım alanları şunlardır:

- 1) Kronik ağrı (trigger point, fibromyalgia ve post-operatif kronik ağrılar)
- 2) Baş ağrıları, migren
- 3) TME rahatsızlıkları
- 4) Anormal kas postürü ve gerilimleri
- 5) Trigeminal nevraljiler
- 6) Otonom sinir sistemi bozuklukları
- 7) Kozmetik alanda kullanımı

KONTRENDİKASYONLARI

- 1) Hamilelik ve emzirme
- 2) Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- 3) Aminoglikozid türevi antibiyotik kullanımı (son bir ay içerisinde)
- 4) Kasları etkileyen hastalıklar (örn: myastenia gravis)
- 5) Allerji

YAN ETKİLERİ

- 1) Nezle benzeri, hafif ve geçici semptomlar
- 2) Enjeksiyon bölgesinde hafif ve kısa süreli ağrı
- 3) Yüksek doz verildiğinde komşu anatomik bölgelerde de güçsüzlük

4) Alerji

- 5) Toksine karşı vücut antijen geliştirebilir ve böylece toksin etkisini gösteremeyebilir.

Medline, Pubmed ve Science Direct taraması sonucu seçilen, maksillofasiyal bölgede botox uygulamaları ile ilgili çalışmalar Tablo I de gösterilmiştir.

KRONİK AĞRI

Kronik ağrı, interdisipliner bir yaklaşımı ve değişik tedavi modalitelerini gerektiren, çözümü zor bir problemdir.⁹ Kas ağrıları; artiküler ve non-artiküler olmak üzere iki tiptir. Artiküler ağrılar, romatoid artrit ve osteoartrit gibi eklemlerin enflamasyonu ile karakterizedir. Non artiküler ağrılar, yumuşak dokuları etkileyen bozukluklar, trigger noktaların neden olduğu myofasiyal ağrılar ve hassas noktalarla karakterize

Tablo I : Maksillofasiyal cerrahide botox uygulamaları ile ilgili yapılmış çalışmalar.

KRONİK AĞRI		
Borodic GE et al	2002	pilot çalışma
Kamanli A et al	2004	prospektif tek kör çalışma
Lang AM	2002	derleme
Porta M	2000	randomize kontrollü klinik çalışma
Royal MA	2001	linik çalışma
Schwartz M	2004	linik çalışma
TRİGEMİNAL NEVRALJİ		
Zuniga C et al	2008	pilot çalışma
Turk U	2005	randomize çalışma
TEMPOROMANDİBULER EKLEM RAHATSIZLIKLARI		
Freund B et al	2000	linik çalışma
Scwartz M et al	2002	derleme
Ricardo G et al	2003	vaka raporu
Freund B et al	2003	prospektif çalışma
Aquilina P et al	2004	vaka raporu
Watts MW et al	1999	linik çalışma
Guarda-Nardini L et al	2008	plasebo kontrollü klinik çalışma
von Lindern JJ et al	2003	linik çalışma
Ahn KY et al	2007	linik çalışma
BAŞAĞRILARI VE MİGREN		
Gruener G et al	2003	linik çalışma derleme
Ravishankar K	2003	randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma
Evers S et al	2004	linik çalışma
Padberg M et al	2004	çift kör plasebo kontrollü çalışma
Smuts CA et al	2004	sistemik derleme
Volcy- Gomez M	2004	
GENEL BİLGİ		
Umstadt HE	2002	derleme
Kinnet DK	2004	derleme

fibromyaljiyi kapsar.¹⁰ Kronik muskuloskeletal ağrının en sık görülme nedeni miyofasiyal ağrı sendromudur. Birçok otör bu durumda tetik noktaların inaktivasyonunu önermektedir.¹¹

Enjeksiyonlar fasiyal ağrının tanımlandığı tetik noktalara veya bu bölgenin çevresine 10 mm. aralıklarla yapılır. Temporomandibuler miyofasiyal ağrıları olan hastalarda etkilenen bölgedeki masseter ve temporal kasa ulaşmak için 5-10 mm derinliğe enjeksiyon yapılırken, diğer hastalarda enjeksiyon derinliği 1-3 mm arasında değişmektedir.

Lang, myofasiyal ağrı sendromunun tedavisinde birçok tedavi yaklaşımının olduğunu, ancak Btx A'nın nörolizisinin kasları gevşeterek önemli bir tedavi rejimi konumuna geldiğini bildirmiştir.¹⁰ Porta isimli araştırmacının yaptığı bir çalışmada, %5 lik bupivakain ile uygulanan metil prednizalon ve Btx A'nın kronik kas spazmları üzerinde etkisi incelenmiştir. Btx A ve steroid tedavisinden 30 gün sonra yapılan değerlendirilmede, her iki grupta da ortalama ağrı skorlarında azalma görülmüştür. İki grup arasında ilk 30 gün içerisinde bir fark olmadığı bildirilmiş ancak takip eden 60. günde Btx A uygulanan grupta ağrının, istatistiksel olarak anlamlı bir farkla azaldığı bildirilmiştir.¹²

Kamanlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada servikal veya periskapüler 87 noktaya lidokain enjeksiyonu, kuru iğneleme ve Btx A enjeksiyonu yapılmıştır. Lidokain enjeksiyonunun kuru iğneye göre daha pratik, hızlı ve daha az rahatsızlık verici olması ve ayrıca Btx A'ya göre daha ekonomik olması nedeniyle tercih edilebileceğini, ancak Btx A'nın konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir. 10 yılı aşkın bir süredir Btx A kasla ilgili ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır.¹¹

Royal adlı araştırmacının yaptığı çalışmada ise myofasiyal ağrı sendromu ve kas spazmları olan 195 hastaya Btx A uygulanmış, hastaların %67'sinde 3-6 ay boyunca devam eden mükemmel bir cevap alınmıştır.¹³ Schwartz, kronik ağrılı skarların tedavisinde Btx A ve steroid uygulamalarını karşılaştırmış, steroidlerin sistemik yan etkilerinin ve tekrarlayan enjeksiyonların yara kenarlarında meydana getirdiği incelmeyen Btx A uygulamalarında gerçekleşmediğini gözleyerek, Btx A'nın, steroid uygulamalarına bir alternatif olduğunu bildirmiştir.¹⁴

BAŞ AĞRILARI VE MİGREN

90' lı yıllarda plastik cerrahlar, kozmetik amaçla kullandıkları Btx A'nın, migren ve baş ağrısı şikayetlerini de azalttığını belirtmişlerdir. Baş ağrılarında, Ulusla-

rarası Baş Ağrısı Derneği'nin (İHS) kriterlerine uygun tam bir tanı ve tedavi uygulaması gereklidir.

Migren başağrısı, aura ve otonomik disfonksiyonla karakterize nörovasküler bir beyin rahatsızlığıdır. Günümüzde migrenin normal olarak vasküler kaynaklı olmadığı ancak beyin kökü nükleuslarındaki iyon kanallarının disfonksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Btx A'nın migren üzerindeki etki mekanizmasının, sinir liflerinde nosisepsiyonu bloke edebilme özelliğinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Glabellar hattın temporal ve masseter kaslara doğru enjeksiyon yapılır. Orbital kenarın 2 mm'lik kısmına enjeksiyon yaptıktan, toksinin levatör palpebralis süperiora etkisinden dolayı kaçınılmalıdır. Btx A, periferik trigeminal vasküler sistemdeki nöropeptidlerin salınımını inhibe edebilir ve migrenin başlangıç aktivasyonunda feed-back etkisi oluşturabilir. Migren hastalarında oral profilaktik ilaçların etki göstermediği yada tolere edilemediği, kontraendike olduğu durumlarda kullanılır. İdiopatik ve gerilim tipi baş ağrılarında yeterli etki gösterdiği bildirilmiş ancak tam bir değerlendirmenin yapılabilmesi için daha geniş hasta grupları üzerinde, kontrollü, kör çalışmalar yapılmasının gerekliliğinden bahsedilmiştir.¹⁵

Volcy-Gomez çalışmalarında, kronik primer baş ağrılarında etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunu ancak uygulama şekli, dozu, hasta seçimi ve ağrının alt tipi konularında daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği için ilk tercih edilecek yöntem olmaması gerektiğini rapor etmektedir.¹⁶ Padberg ve arkadaşlarının Btx A'nın kronik gerilim tipi baş ağrısı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada, etkisini tam olarak kanıtlayamamışlar ancak kronik baş ağrısının nedeninin, artmış kas gerilimiyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁷ Smuts ve arkadaşlarının migren üzerine yaptığı çalışmada, korrugator kasa ve fasiyal sinirin temporal dallarına lokal Btx A uygulaması yapılmış ve ağrıların %50 azaldığını bildirmişlerdir. Ağrıdaki azalmayı corrugator kastaki relaksasyona bağlamışlardır.¹⁸

Gruener ve arkadaşları ise Btx A'nın baş ağrıları üstünde etkili olduğunu ancak bu konuda uygulama dozu ve enjeksiyon yapılacak bölgelerin lokalizasyonu hakkında çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁹ Evers ve arkadaşları, profilaktik migren tedavisinde etkili olduğunu ancak bu konuda randomize plasebo kontrollü, çift kör çalışmaların çok az olduğunu bildirmişlerdir.²⁰

TME RAHATSIZLIKLARI

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.²¹

Bu tip hastalarda botulinum toksini 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. Btx A şiddetli bruksizm, oromandibuler distoni, miyofasial ağrı, çiğneme kaslarının hipertrofisi ve TME dislokasyonunda uygulanmaktadır.²²⁻²³ Değerlendirme çene hareketlerine, eklem fonksiyonlarına, kas hiperaktivasyonuna ve ağrıya bakılarak yapılır. Enjeksiyonlar en fazla hassasiyet ve ağrının olduğu bölgeye yapılır. Çiğneme kaslarının hiperaktivasyonu ile oluşan kronik fasiyal ağrı ile ilgili olarak Von Lindern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların %91'inde lokal fasiyal ağrı semptomlarında düzelme olduğunu göstermişlerdir.²⁴ Freund ve Schwartz yaptıkları çalışmada TME ile ilişkili problemler kaslara uygulama sonucu elde ettikleri analjezik etkiyi genel olarak kas relaksasyonuna bağlamışlardır. Ancak kas kuvveti normale dönmesine rağmen ağrı kesici etkinin devamını, basit musküler relaksasyon haricinde Btx A'nın daha kompleks bir etki mekanizması olduğu şeklinde rapor etmişlerdir.²²

Yine aynı araştırmacıların TME üzerine yaptıkları benzer bir çalışmada 46 hasta üzerinde Btx A, elektromiyogram kullanılarak uygulanmış VAS skalasıyla ağrı, ortalama maksimum kas kontraksiyonu, interinsizal oral açıklık ve palpasyona hassasiyet değerlendirilmiştir. Maksimum kontraksiyon hariç tüm ortalama değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Çalışma boyunca maksimum kas kontraksiyonu değerlerinde azalma olduğu görülmüş ancak tedavi sonrası dönemde eski haline döndüğü gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, tanı, depresyon indeksi, ve tedaviye başlama zamanı kriterlerinin tedavi sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir. Sonuç olarak botoks uygulanmış TMD hastalarında ağrı, fonksiyon, ağız açıklığı ve palpasyonda hassasiyet şikayetlerinde kayda değer bir düzelme olduğu belirtilmiştir.²⁵

Ahn ve arkadaşları, masseter hipertrofisinde çiğneme kuvvetlerini değerlendirdikleri çalışmada; 25 ünitelik botoks enjeksiyonunun çiğneme kuvvetlerini oldukça düşürdüğünü rapor etmişlerdir.²⁶

Borodic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, temporo-mandibuler eklem sendromu olan 8, trigeminal nevralsisi olan 11, esansiyel baş ağrısı olan 12, cerrahi sonrası kronik ağrılı 13, olmak üzere toplam 44 hastaya Btx A uygulanmıştır. 32 hastada başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁹ Aquilina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bilateral temporomandibuler dislokasyonu olan bir hasta, intermaksiller fiksasyon ve Botoks tip A kullanılarak tedavi edilmiştir. Intermaksiller fiksasyon, botoksun etkisini uygun bir şekilde gösterebilmesi için elastik bantlarla iki haftalık bir süreçte uygulanmıştır. 6 hafta sonra hastanın TME ile ilgili herhangi bir ağrı şikayetinin olmadığı ve hareketlerinin normal olduğu rapor edilmiştir.²⁷

Ricardo ve arkadaşları, beyin travması geçiren bir hastada TME dislokasyonunun tedavisinde lateral pterigoid kasa Btx A enjeksiyonunun; konuşma, çiğneme ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığını belirtmişlerdir.²⁸

TRİGEMİNAL NEURALJİ

Botoks trigeminal nevralside medikal tedavinin yanıt vermediği, cerrahi uygulanamayacak hastalarda yada cerrahi tedavinin başarısız olduğu hastalarda uygulanmaktadır. Btx A uygulanan kategoriler arasında en kaydadeğer sonuç trigeminal nevralsi hastalarından alınmıştır. Trigger noktalara yapılacak 20-50 ünite toksin uygulaması yeterlidir. Uygulamayı takiben 2-3 gün içerisinde ağrı kesici etkisi başlar, 2-6 ay devam edebilir.²⁹

Zuniga ve Türk ün yaptığı çalışmalarda Btx A uygulamasını takiben 60 gün boyunca ağrılarının olmadığı (VAS) sonraki dönemde ise ağrılarının azaldığı bildirilmiştir.^{29,30}

SONUÇ

Botulinum toksin kaslarda meydana gelen kontraksiyonu, önlemesinin yanı sıra ağrı kesici etkisi ve kaslardaki hipertrofiyi azaltması nedeni ile oral ve maxillofasial cerrahide tercih edilen etkili bir ajandır. Oral analjeziklerin, kas gevşeticilerin, antidepresanların ve kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımında ortaya çıkan yan etkiler Btx A da görülmemektedir. Tek dozla uzun süreli etki elde edilir. İlaçlara bağımlılığı ortadan kaldırır. Ağrılarının yoğunluğunda, sıklığında, şiddetinde, analjezik kullanımında ve dolayısıyla maliyette azalma söz konusudur. Ancak Btx A uygulamasını takiben semptomlardaki değişikliklerin objektif bulgularla değerlendirilmesi oldukça güçtür. Botulinum toksini ile ilgili bir çok klinik vaka raporu olmasına rağmen, etkinliğinin değerlendirildiği çift kör, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kinnett D.: Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004 Oct;83 (10 Suppl):S59-64.
2. Umstadt HE.: Botulinum toxin in oromaxillofacial surgery. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002 Jul;6 (4):249-60.
3. Pidcock FS., Wise JM., Christensen JR.: Treatment of severe post traumatic bruxism with botulinum toxin-A: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 115-117
4. Freund B., Schwartz M.: Clinical application of botulinum toxin in the head and neck: AAOMS, 101. 200
5. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER.: Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63 (1):180-5. Epub 2005 Apr 13.
6. Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K.: Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 1;59 (11):1403-6.
7. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, Shimizu K.: Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol.* 2000 Mar-Apr;44 (2):106-9.
8. 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.
9. Borodic G.E., Acquadro M.A.: The use of botulinum toxin for the treatment of chronic fascial pain, *The Journal of Pain*, Vol:3, No:1 (feb) 2002:21-27
10. Lang AM.: Botulinum toxin therapy for myofacial pain disorders. *Current Pain and Headache Reports* 2002; 6: 355-360
11. Kamanli A., Kaya A., Ardicoglu O., Ozgocmen S., Zengin F.O.: Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int.* 2004 Sep 15
12. Porta M.: A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain form chronic muscle spasm. *Pain.* 2000 Mar; 85 (1-2):101-5
13. Royal M.A.: The use of botulinum toxins in the management of pain and headache. *Pain Pract.* 2001 Sep; 1 (3):215-35
14. Schwartz M: Poster 168 Dexamethasone and botulinum toxin type A in the treatment of chronic scar pain: A crossover study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 S; 85 (9):E38
15. Ravishankar K.: Botulinum toxin-role in headache prophylaxis, *JAPI*, Vol:51, September 2003:851-852
16. Volcy-Gomez M.: The effectiveness and safety of botulinum toxin in the treatment of chronic primary headaches, *Rev Neurol* 2004; 39 (4): 388-393
17. Padberg M., de Bruijn SF., de Haan RJ., Tavy DL.: Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2004 Aug;24 (8):675-80
18. Smuts JA., Schultz D., Barnard A.: Mechanism of action of botulinum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. *Headache.* 2004 sep;44 (8):801-5
19. Gruener G., Jay W.: Treatment of headache with botulinum toxin administration. *Semin ophthalmol* 2003;18:200-4
20. Evers S., Vollmer-Haase J., Schwaag S., Rahman A., Husste FA.: Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24:838-43
21. Watts MW, Tan EK, Jankovic J.: Bruxism and cranial-cervical dystonia: is there a relationship? *Cranio.* 1999 Jul;17 (3):196-201.
22. Schwartz M, Freund B.: Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain.* 2002 Nov-Dec;18 (6 Suppl):S198-203.
23. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G.: Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio.* 2008 Apr;26 (2):126-35.
24. von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T.: Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jul;61 (7):774-8.
25. Freund B, Schwartz M, Symington JM.: Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Oct;38 (5):466-71.
26. Ahn KY, Kim ST.: The change of maximum bite force after botulinum toxin type a injection for treating masseteric hypertrophy. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Nov;120 (6):1662-6.
27. Aquilina P, Vickers R, McKellar G.: Reduction of a chronic bilateral temporomandibular joint dislocation with intermaxillary fixation and botulinum toxin A. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Jun;42 (3):272-3.
28. Ricardo G. Senno M.D.: Botulinum toxin type A in the treatment of temporomandibular joint dislocation in an adult with anoxic brain injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Sep;Vol:84
29. Türk U, İlhan S, Alp R, Sur H.: Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol.* 2005 Jul-Aug;28 (4):161-2.
30. Zúñiga C, Díaz S, Piedimonte F, Micheli F.: Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Sep;66 (3A):500-3.

Yazışma Adresi:

Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 11.sok No:26, 06490 Bahçelievler ANKARA
 Tel : (0.312) 215 29 62
 e-mail : fveziroglu@yahoo.co.uk • dtburak@yahoo.com • kagandeniz@hotmail.com