

DERLEME

## Ortodontinin İlgili Alanında Botoks Uygulamaları Botox Applications In The Field Of Orthodontics

Nihan Emir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

### Özet

Botoks, çizgili ve düz kasların fazla kasılmasının sebep olduğu düşünülen birçok hastalıkta kullanılırken kozmetik alanda kullanımı ile de popüler olmuştur. Bu derlemede botoksun ne olduğu, gelişim süreci ve maksillofasiyal bölgede ve ortodontide kullanımının detaylı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Botulinum, Toksin, Ortodonti, Gummy Smile

### Giriş

Botoks, çizgili ve düz kasların fazla kasılmasının sebep olduğu düşünülen birçok hastalıkta kullanılırken kozmetik alanda kullanımı ile de popüler olmuştur. Bu derlemede botoksun ne olduğu, gelişim süreci ve maksillofasiyal bölgedeki kullanımının detaylı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

### Botoks Nedir?

Botoks, Clostridium botulinum bakterisinden elde edilen bir toksin olup etkisini nöromusküler aktiviteyi belirli bir süre boyunca bloke ederek göstermektedir. Botoks (BTX) adı Clostridium botulinum ekzotoksinini ifade eder ve “botulinum” ve “toksin” sözcüklerinin ilk hecelerinden türetilmiştir (1).

BTX nöromusküler sinapta asetilkolin salınımını belirli bir süre engelleyip reversibl paralizi ile etkisini gösteren bilinen en güçlü nörotoksindir (1,2).

### Tarihçe:

1700’lü yıllarda Almanya’daki bir sosis zehirlenmesi salgını sonrası Justinus Kerner’in bu hastalığı tariflemesi sonucu ‘Kerner hastalığı’ olarak bilinmekteydi ve hastalığa 1871 yılında sosisin Latince karşılığı olan ‘botulus’ adı verilmişti (2,3).

BTX’in clostridium botulinum bakterisinin ürettiği spor oluşturan, gram pozitif, anaerob karakterde bir nörotoksin olduğu 1897’de Van Ermengem tarafından gösterilmiştir (2).

1949 yılında Burgen ve ark. tarafından BTX’in nöromusküler blokaj oluşturmasının gösterilmesi sonucu 1970’li yıllarda bir göz cerrahisi olan Dr. Alan B. Scott strabismus tedavisi için önce hayvanlarda uygulamalar yapmış ve daha sonra uzun süren araştırmalar sonucunda insanlarda uygulamaya geçerek

### Abstract

While botox is used in many diseases which is caused by hyper contractibility of striated and smooth muscle, it is also popular with its use in cosmetics. In this review our aim was to identify what botox is, development of it and its use in maxillofacial region and in the field of orthodontics.

**Key Words:** Botulinum, Toxin, Orthodontics, Gummy Smile

1980 yılından itibaren başarılı sonuçlarını yayımlamıştır (4,5).

Botoksun servikal distoni (spazmodik tortikollis)’de kullanımı ilk olarak 1986’da gösterilmiş ve günümüzdeki tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Ayrıca tik ve tremor gibi hastalıkların tedavisinde de etkili bulunmuştur. Buna rağmen BTX ancak 1989 yılında strabismus ve blefarospazm için, 2000 yılında servikal distoni tedavisi için FDA onayı almıştır (2). Kozmetik alanlarda kullanımı ise Dr.Clark’ın frontalis kasında unilateral paralizi olan hastanın sağlam tarafına BTX uygulayıp asimetrisinin düzeldiğini rapor etmesi ve ardından 1992 yılında Dr.Jean Carruthers’in strabismus nedeni ile tedavi ettiği bir hastada glabellar kırışıklığın yok olduğunu gözlemlemesi ile başlamıştır. Glabeller çizgilerin kaybolmasındaki başarısı ile 2002 yılında FDA onayını almıştır (6,7).

BTX; masseter hipertrofisi, temporamandibular eklem (TME) bozukluklarının tedavisi, kas distonileri ve hipertrofiler, bruksizm, hiperfonksiyonel çizgilenmeler, yüzdeki kırışıklıklar, aksiller hiperhidrozis, palmar hiperhidrozis, Frey sendromu (aurikilotemporal sendrom, parotis bezi cerrahisi veya travması sonrasında yanakta görülen terleme) tedavisinde kullanılmaktadır (2).

### Etki mekanizması:

Botulinum toksininin etkisi uygulandıktan 24- 72 saat sonra görülmeye başlar ve 7-14 gün içerisinde etkisi tam olarak ortaya çıkar. Ancak 4-12 hafta sonunda aksonal filizlenme (nevre sprouting) ile yeni sinir terminalleri oluşur ve sinir iletimi tekrar başlar. Yeniden programlanma ve reorganizasyon işlemlerinden sonra asetilkolin salınmaya başlar. Bu süreç 3- 6 ayı alır ve bu sürecin sonunda kas fonksiyonları geriye döner. Tekrarlanan enjeksiyonlarda toksinin etki süresi uzar (8,9).

**Ticari formları:**

BTX'in immünolojik olarak 8 ayrı serotipi (A, B, C1, C2, D, E, F, G) bulunmaktadır. Tedavi amacıyla A ve B tipleri kullanılmaktadır. Ticari formları ise Botox® , Dysport®, Myobloc®, Xeomin® 'dir (5).

**Saklama:**

Tedavide kullanılan Botulinum toksini Clostridium botulinum'un çok miktarda toksin üreten suşlarından kültür yapılarak elde edilir. Elde edilen toksin ayrılır, çökeltilir, saflaştırılır ve amonyum sülfatla kristalize edilir. Saflaştırılmış toz halindeki nörotoksin kompleksi 100 IU BTX-A içeren flakonlar halinde ambalajlanmıştır. Botox® dondurucuda veya -5 °C 'nin altında saklanır. Serum fizyolojik ile sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilir. Sulandırılmış bir flakon Botox® 100 IU içerir ve bir kişiye uygulama için yeterli gelir. Botox® 1 ila 10 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek kullanılır. Buna göre 2 ml serum fizyolojik ile seyreltilen Botox®, 0,1 ml de 5 IU toksin bulunmaktadır. Dilüe edilerek hazırlanan Botox® buzdolabında (2-8°C'de) 4 saat aktivitesini koruyarak saklanabilir. Literatürde 6 saate kadar aktivitesini kaybetmediği, 12 saat sonunda aktivitesinde %44 kayıp olduğu, 1-2 haftada aktivitesinin %70 ini kaybettiği bildirilmiştir. Derin dondurucuda donar ise kristalize olacağından kullanılamaz hale gelir. BTX'in dondurucudan veya buz dolabından çıktıktan sonra 4-8 saat içinde kullanılması önerilmekle birlikte, dilüe edilmiş preparatın soğuk ortamda etkinliğini 6 haftaya kadar koruduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (2,10).

**Toksinin;**

Kas hastalıkları, nöromusküler hastalıklar, ve motor nöron hastalıklarında,

Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon varlığında,

Formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen hipersensitivite durumunda,

Aminoglikozid antibiyotikler ya da nöromusküler geçişi engelleyen ilaç alan hastalarda

kullanımı kontrendikedir (2).

Toksinin bugüne kadar bildirilen yan etkileri şu şekilde sıralanabilir (11).

1. Enjeksiyon sırasında ağrı
2. Enjeksiyona bağlı lokal ödem, eritem, ekimoz
3. Uygulama bölgesinde geçici uyuşukluk ve yanma hissi
4. Reversibl kas güçsüzlüğü
5. Gribe benzer sendrom
6. Diyare
7. Abdominal ağrı
8. Hipertansiyon
9. Baş ağrısı, baş dönmesi

**Klinik kullanım alanları:**

Toksinin klinik kullanım alanlarına değinecek olursak; fokal

kas distonileri, tik, tremor gibi istemsiz hareketler, strabismus, bruksizm gibi uygunsuz kontraksiyonlar, hiperhidroz, hipersalivasyon, çiğneme kası miyaljileri, kas hipertrofileri ve kozmetik kırışıklıklar sayılabilir (10).

**Ortodontinin İlgili Alanında BTX Kullanımı:**

Bu alanda BTX temporal ve masseter kasların hipertrofisi, TME bozuklukları, bruksizm ve oromandibular distonide kullanılırken spesifik olarak ortodontide kullanımı için ise gummy smile, maksillofasial cerrahi ve büyüme gelişim çalışmalarını sayabiliriz.

**1. Gummy Smile:**

Göz alıcı bir gülümseme diş, dudak ve dişeti uygun oran ve uyumları ile ortaya çıkar. İdeal gülümsemede üst dudak simetrik bir şekilde dişetini 2-3 mm kadar açığa çıkarmalı ve diş eti çizgisi üst dudak konturunu takip etmelidir. Gummy smile olgularında ise , gülümseme sırasında aşırı gingival doku görünümü ortaya çıkmaktadır (12).

'Gummy smile' ın etiyolojik faktörleri arasında iskeletsel, gingival, kassal, iatrojenik sebepler ve bunlardan bazılarının kombinasyonu sayılabilir. İskeletsel kaynaklı ise maksillar gömme, dentogingival orijinde alveoloplasti ve/veya gingivektomi, dental kaynaklı ise keser intrüzyonu, hiperaktif üst dudak düzeltiminde botoks, kısa üst dudak varlığında ise miyektomi tercih edilmektedir (13).

Üst dudağı gülümseme sırasında eleve eden ve lateral retraksiyonundan sorumlu kaslar levator labii superioris, levator labii superioris alaeque nasi, levator anguli oris, zygomaticus major, zygomaticus minor, risorius ve depressor septi nasi kasıdır. Tüm bu kaslar gülümseme sırasında orbicularis oris kası ile etkileşirler (14,15).

Üst dudağı eleve eden kasların özellikle levator labii superioris'in hiperfonksiyonunun neden olduğu gummy smile için literatürde pek çok cerrahi prosedür belirtilmiştir. Bu prosedürlerin dezavantajı kasın reataşmanı ve dudağın tekrar aşırı elevasyonu ile relaps meydana gelmesidir. Cerrahi sonrası şişkinlik, enfeksiyon, post-operatif ağrı, geçici veya kalıcı sinir hasarları, osteotomi esnasındaki kök hasarları, protetik problemler, cerrahi ve ortodontik relaps hastaları alternatif tedavilere yöneltmiştir.

Hiperfonksiyonel kas kaynaklı gummy smile olgularında cerrahi olmayan alternatif bir yöntem olan botulinum toksin kullanımıyla dudak levator kaslarının kontraktibilitesi zayıflatılır (16).

Mario Polo pilot çalışmasında, gummy smile'ı olan 5 hastasında belirli kas alanlarına BTX-A enjekte ederek aşırı kas kontraksiyonunun neden olduğu gummy smile için alternatif bir tedavi yöntemi gerçekleştirmiştir. Çalışmanın sonunda üst dudak uzunluğunun %124 arttığını ve diş eti görünümünün anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir (16).

Polo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşları 15 ve 41 arasında değişen, gülme sırasında dudak üstü kaslarının hiperfonksiyonuna bağlı olarak aşırı gingival görünüm gözlenen (gummy smile) 30 hasta botulinum toksin enjekte

edilerek tedavi edilmiştir. Yapılan klinik muayene sonucu belirlenen kaslara seyreltilmiş botulinum toksin enjekte edilmiştir. Enjeksiyon öncesi hastalardaki gingival görünüm miktarı ortalama 5.2 mm iken enjeksiyondan 2 hafta sonra gingival görünüm miktarı ortalama 5.1 mm azalarak 0.1 mm'ye düşmüştür. Gingival görünüm miktarı 2. haftadan 24.haftaya kadar olan kontrollerde giderek artmasına rağmen 30. ve 32. hafta kontrollerinde tedavi öncesi değerlerine ulaşmamıştır (12).

Mazucco ve Hexsel 16 hastada 4 farklı gummy smile tipi ve sorumlu kasları tespit etmiştir. Aşırı dişeti görünümünü kanin-kanin arasındaysa anterior, premolar ve molarlar bölgesindeyse posterior, hem anterior hem posterior bölgedeyse mixed, tek taraflı ise asimetrik gummy smile olarak tanımlamış, sorumlu kasların ise anterior gummy smile olgularında levator labii superior alaque nasi; posterior gummy smile'da zygomaticus major ve minor; mixed gummy smile olgularında levator labii superior alaque nasi, zygomaticus major ve minor; asimetrik gummy smile olgularında ise tek taraflı levator labii superior alaque nasi, zygomaticus major ve minor olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada gummy smile'ı elimine etmek için sorumlu kaslara botulinum toksini enjekte etmişler. Levator labii superior alaque nasi kası için enjeksiyon bölgesini nasolabial katlantı üzerindeki nasal alanın 1cm laterali ve inferioru, zygomaticus major ve minor kasları için enjeksiyon bölgesini kontrakte nasolabial katlantı üzerindeki en lateral nokta ve bu noktanın tragus seviyesindeki 2cm laterali olarak belirlemişlerdir. Araştırmacılar gummy smile'ı tüm hastalarda elimine ederken, gummy smile tipine göre elde ettikleri başarı oranlarını anterior %96, posterior %61.06, mixed %90, asimetrik %71.93 olarak bildirmişlerdir (17).

## 2.Temporomandibular Eklem (TME) Bozuklukları:

Temporomandibular eklem (TME) bozuklukları; TME'yi, çiğneme kaslarını ve bunlara bağlı yapıları içeren yüz ve çeneleri etkileyen baş-boyun ağrılarıyla ve kronik yüz ağrılarıyla birlikte seyredabilen kollektif bir terim olarak tanımlanmaktadır. Kas kaynaklı (myofasiyal) ve eklem kaynaklı (artrojenik) olarak ayrılabilir.

Temporomandibular bozuklukların tedavisinde medikal tedavi (antienflamatuarlar, narkotik analjezikler, kas gevşeticiler), fizik tedavi (fizyoterapi, masaj, akupunktur) ve cerrahi tedavi (artrosentez, artroskopi, açık artrotomi) uygulanmaktadır. Öte yandan TME bozukluklarında BTX-A tedavisi ile eklem ve kas ağrısının, ağız açıklığındaki azalmanın, tekrarlayan eklem dislokasyonlarının ve çiğneme kaslarındaki hiperaktivitenin üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır.

Botulinum toksininin TME bozukluklarının teşhisi ve tedavisinde değerli bir klinik araç olduğu belirtilmiştir (18). Freund ve ark. temporomandibuler bozukluğu olan 46 hastada masseter ve temporal kasa elektromiyografi (EMG) rehberliğinde BTX uygulamıştır. BTX enjeksiyonları sonucu ağrı, fonksiyon, ağız açıklığında ve palpasyona karşı hassasiyette iyileşme saptanmıştır (19).

Lateral pterygoid kasın hiperaktivitesinin anterior disk deplasmanına sebep olduğu düşünülmekte ve bu da TME'de

'clicking' ile ilişkilendirilmektedir. Lateral pteroid kasın aktivitesinin BTX enjeksiyonu ile kısıtlanarak 'clicking' sesinin değerlendirildiği bir çalışmada anterior disk deplasmanı ve 'clicking' görülen 2 hastanın lateral pterygoid kaslarına BTX-A enjekte edilmiş ve enjeksiyon sonrası kontrollerinde 'clicking' de eliminasyon sağlanmıştır (20).

Daelen ve ark. özellikle konservatif tedavinin başarısız olduğu veya cerrahinin majör risklerinin olduğu TME'nin tekrarlayan dislokasyonundan muzdarip hastalarda BTX tedavisinin endike olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılara göre BTX enjeksiyonu tedavisi oromandibular distoni, epilepsi veya beyin sapı sendromlarına sekonder olarak gelişen kas koordinasyon bozulması sonucu tekrarlayan TME dislokasyonlarından şikayetçi hastalarda bir seçenek olabilir (21).

Fu ve ark. nörolojik ve ciddi bir takım sistemik rahatsızlıklarının yanında habitual temporomandibular eklem dislokasyonu olan 5 hastanın lateral pterigoid kasına BTX-A enjeksiyonu yaptıkları çalışmada kasın pozisyonunu değerlendirmek için hastalardan alınan CT görüntülerinden yararlanmışlardır. BTX, lateral kası zayıflatarak ağız açıklığını hafifçe kısıtlamış ve dislokasyonun önüne geçmiştir. Araştırmacılar tüm tedavilerde başarılı olduğunu ve 3 aydan 2 yıla kadarki takip süresince nüks izlenmediğini bildirmiştir (22).

## 3.Maksillofasiyal Cerrahi:

Mandibulanın öne alındığı ortognatik cerrahi girişimlerde relapsı önlemek için genioid kasın paralizisinde BTX kullanımı yardımcı olabilir ancak uzun dönem sonuçlardan bahsedilmemiştir (23).

## 4.Büyüme ve Gelişim Çalışmaları:

Botoks uygulaması ile kimyasal denervasyon sağlanıp kas aktiviteleri lokalize olarak azaltılmakta ve kas fonksiyonlarının kraniofasiyal kemik gelişimi üzerindeki rolü belirlenebilmektedir. Botoks kullanımının cerrahi metodlara nazaran en belirgin avantajı uygulamanın non invaziv ve reversibl bir yöntem olmasıdır. Araştırmacılar botoks ile kemo denervasyonun cerrahi travma etkisini ortadan kaldırdığını, masseter ve temporal kasının kraniofasiyal morfoloji ile olan ilişkisini daha objektif bir şekilde ortaya koymaya yardımcı olduğunu bildirmektedir. Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, botoks ile azaltılan çiğneme fonksiyonunun sistemik fonksiyonları veya genel büyümeyi etkilemediği gösterilmektedir (24).

2009'da yapılan bir hayvan çalışmasında sağ masseter ve sağ temporalis kasına botox enjekte edilen 2 grupta birlikte bir kontrol grubu ve bir de masseter ve temporal kasına steril serum fizyolojik enjekte edilen grup olmak üzere toplam 4 grup belirlenmiştir. Osteometrik ölçümler sonucu botox enjekte edilen grupların ilgili kaslarında anlamlı atrofi görülmüştür. Sağ masseter ve temporal kasına botox enjekte edilen gruplarda sol tarafa kıyasla nazal kemik, premaksilla, maksilla ve zigomatik ark boyutlarında belirgin azalma tespit edilmiştir. Masseter grubu, kafatası boyutları ve mandibular uzunluk açısından serum fizyolojik ve kontrol

grubuyla kıyaslandığında fark bulunmazken temporal grubunda kafatası boyutlarında diğer gruplara kıyasla anlamlı azalma görülmüştür. Bu yüzden büyüme gelişim döneminde iskelet kaslarının botox ile denervasyonunun kemik gelişimini negatif yönde etkilediği belirtilmektedir (25).

Araştırmacılar botulinum toksin A'nın kullanımının giderek artması ve bu konuda yapılacak kapsamlı araştırmalar ile birlikte, gelecekte kraniyofasiyal anomali ve deformitelerde kas fonksiyonlarının manipüle edilerek kraniyofasiyal gelişimin istenilen yönde değişmesinin sağlanabileceğini bile düşünmektedir (25).

### Sonuç:

Botulinum toksinlerinin tıbbın diğer dallarında olduğu gibi diş hekimliğinde kullanımı da 2000'li yıllar itibariyle rutine girme yolundadır. BTX'in etkileri konvansiyonel tedavileri destekleyici nitelikte olması veya yeni alternatifler sunması bakımından ilgi çekicidir.

Bu konuda yapılan terapötik amaçlı çalışmaların büyük çoğunluğu sorgulanabilir özelliklere sahip olsa da botulinum toksin uygulamalarının göreceli olarak güvenli ve etkili olduğu görülmektedir.

Ortodontinin ilgi alanında BTX-A kullanımı hakkında çeşitli anektodal rapor olmasına rağmen etkinliğini kanıtlamak için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar:

1. Savrun, F. Botulinum Toksini: Tarihçe, Etki Mekanizması, Uygulama, Terapötik Kullanımı. Nöropsikiyatri Arşivi 2010; (47): 1-5.
2. Durmazlar-Kartal SP, Eskioğlu F. Botulinum Toxin (Fundamentals Before Practice): Review. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2009; 29 (3): 702.
3. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Mov Disord 2004; 19 (8): 2-6.
4. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. J Physiol 1949; 109 (1-2): 10-24.
5. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; (79): 734-770.
6. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. Muscle Nerve 1992; 15 (9): 1045-1048.
7. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. Trans Am Ophthalmol Soc 1989; (87): 174-180.
8. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. J Neurol 1992; 239 (1): 16-20.
9. Baysal V, Yıldırım M. Botulinum toksini ve dermatolojide kullanımı. Türkderm 2002; 36 (2): 92-96

10. Kocaelli H, Çakar S, Yalırık M. Botulinum Toksini (BTX) ve Klinik Kullanımı. ÜD Dış Hek Fak Dergisi 2004; 38 (3-4): 38-41.
11. Özdemir E, Şanlı H. The use of botulinum toxin in dermatology. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology 2002; 12 (3): 174-180.
12. 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; 133 (2): 195-203.
13. Suh YJ, Nahm DS, Choi JY, Baek SH. Differential diagnosis for inappropriate upper incisal display during posed smile: contribution of soft tissue and underlying hard tissue. J Craniofac Surg 2009; 20 (6): 2006-2012.
14. Rubin LR, Mishriki Y, Lee G. Anatomy of the nasolabial fold: the keystone of the smiling mechanism. Plast Reconstr Surg 1989; 83 (1): 1-10.
15. Pessa JE. Improving the acute nasolabial angle and medial nasolabial fold by levator alaeque muscle resection. Ann Plast Surg 1992; 29 (1): 23-30.
16. Polo M. Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2005; 127 (2): 214-218.
17. Mazzucco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. J Am Acad Dermatol 2010; 63 (6): 1042-1051.
18. Schwartz M, Freund B. Treatment of Temporomandibular Disorders with Botulinum Toxin. Clin J Pain 2002; 18 (6): 198-203.
19. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38 (5): 466-471.
20. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. Headache 2000; 40 (3): 231-236.
21. 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 (6): 458-460.
22. Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. Br J Oral Maxillofac Surg 2010; 48 (4): 281-284.
23. Umstadt HE. [Botulinum toxin in oromaxillofacial surgery]. Mund Kiefer Gesichtschir 2002; 6 (4): 249-260.
24. Tsai CY, Chiu WC, Liao YH, Tsai CM. Effects on craniofacial growth and development of unilateral botulinum neurotoxin injection in to the masseter muscle. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2009; (135): 142.
25. Babuccu B, Babuccu O, Yurdakan G, Ankarali H. The effect of the Botulinum toxin-A on craniofacial development: an experimental study. Ann Plast Surg 2009; (63): 449-456.