

BÖLÜM 1

BOTULİNÜM TOKSİNİN KOMPLİKASYON VE YAN ETKİLERİ

Nuray YILMAZ ALTINTAŞ¹

GİRİŞ

Botulinum toksin; tıbbın birçok dalında ve diş hekimliğinde kas hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ekzokrin bezlerle ilgili problemlerde ve son yıllarda özellikle kozmetik amaçla kullanılan bir nörotoksindir. Botulinum toksin etkisini uygulandığı kasın tonusunda azalmayla gösterir (1). Ancak özellikle temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıklarında çiğneme kaslarına yapılan botulinum toksin tedavisi sonrası mandibulada dejeneratif değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir (2). Bu bölümde maksillofasial alanda kullanımında botulinum toksinin çevre dokulardaki yan etkileri üzerinde durulacaktır.

BOTULİNÜM TOKSİN

Botulinum toksin kasların fazla kasılmasının sebep olduğu düşünülen birçok hastalıkta tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Son yıllarda da kozmetik ihtiyaçlar nedeniyle de kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Başarılı bir botulinum toksin uygulaması için bölge anatomisinin iyi anlaşılması ile enjeksiyon yeteneği önemlidir (3).

Botulinum toksin tek ve ısıya duyarlı disülfit bağı ile bağlı olan bir polipeptittir. Hafif zincirlerindeki varyasyonlara göre ayırt edilirler. Hem ağır ve hem de hafif zincir, nörotoksite için önemlidir. Ağır zincir, bağlanma ve toksinin enjekte edildiği alanda hücre içine alınmasından sorumluyken, hafifi zincir asetilkolin egzozitozunu engelleyerek paraliz oluşturur (1).

Aktif formu periferik sinir sistemindeki nöromusküler bağlantıdan asetilkolin salımını baskılar. En yoğun etki alanı presinaptik terminaldir. Enjekte edildikten sonra geri dönüşümsüz biçimde buradaki reseptöre bağlanır. Burada botulinum toksin asetilkolinin bağlanmasını, füzyon ve salınımını engellenerek kas kontrak-

¹ Doç. Dr., Altınbaş Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, dtnurayilmaz@yahoo.com

siyonunu baskılar. Bu kimyasal denervasyon kaslarda olduğu gibi ter bezlerinde de etkilidir. Bu bezlerde kolinerjik nöromuskuler iletimi bloke eder(4).

Asetilkolin salınımının inhibisyonu sonucu oluşan uzayan kas gevşemesi, özellikle kaslarda meydana gelen ağrının da dinmesine neden olur. Böylece myofasial ağrı sendromu gibi durumlarda önemli avantaj sağlar.

Etki ettiği hedef dokuya göre, çizgili kaslarda kolinerjik nöromuskuler iletimi durdurur; ter, göz yaşı ve tükürük bezleri gibi ekzokrin bezlerin kolinerjik otonomik inervasyonunu ve düz kasların kolinerjik otonomik nöromuskuler iletimini durdurarak farklı bölgelerde etki gösterir (1).

Her ne kadar botulinum toksinin nöromuskuler bölgede etki ettiği bilirse de yapılan çalışmalarda periferik etkisinin yanında, klinik nörofizyolojik ve nörolojik görüntülemeler sonrasında santral etkileri olduğu izlenmiştir. Çalışmacılar santral etkileri nedeniyle botulinum toksinin etki sürelerinin uzaması ve farklı bir kasta etkisinin görülmesi şeklinde klinik etkilerinin izlendiğini belirtmiştir (5).

BOTULİNUM TOKSİN ETKİ SÜRESİ

Çizgili kaslara enjekte edildiğinde, ilk etki; kaslarda kimyasal denervasyon 2-3 gün içinde başlar, etkisinin tamamlanması 2 hafta sürer. Otonom sinir sistemine etkisi daha uzun (6-9 ay) olurken çizgili kaslarda etkisi daha kısadır (3-4 ay). Kasın tekrar fonksiyonu; nöron sonlanmalarının aşamalı rejenerasyonu ve yeni nöromuskuler bağlantı formasyonunun artması sonucu yaklaşık 3 ay sonra tekrar başlar ve 6 aya kadar devam edebilir. Klinik etkilerinin başlaması ve bitmesi de bu sürelerle denk düşer. Aslında botulinum toksin sinir dokusunda yapısal değişiklik yapmaz; sadece arada blokaj yapma görevi vardır. Bu nedenle bazı çalışmacılar botulinum toksinin nörotoksin yerine nöromodülatör olarak tanımlanmasının daha doğru olacağını belirtmişlerdir (6).

BOTULİNUM TOKSİN SEROTİPLERİ

Botulinum toksinin birçok 7 farklı serotipi (A,B,C,D,E,F,G) vardır. Serotip A en güçlüsü ve ilk tıbbi kullanıma giren formudur. Günümüzde tedavi amacıyla A ve B tipleri kullanılmaktadır. En sık kullanılanları;

OnabotulinumtoksinA (*Botox*) (USA)

AbobotulinumtoksinA (*Dysport*) (Fransa)

IncobotulinumtoksinA (*Xeomin*) (Almanya) (1)

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin farklı botulinum toksin serotipleri için endikasyon dahilinde kullanılmalarının daha doğru olacağını belirtmiştir.

Farklı serotiplerin formülasyonunun, difüzyon kapasitesinin, etki başlangıcının, etkinliğinin ve komplikasyonlarının değiştiğini ve birbirlerinin yerine kullanımının aynı olmayabileceğini vurgulamıştır (7).

BOTULİNUM TOKSİN A'NIN KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ

Botulinum toksinin maksillofasial alanda kullanımı esnasında komplikasyonlar ve istenmeyen yan etkiler ile karşılaşılabilir. Komplikasyonlar; genel enjeksiyona bağlı veya nörotoksinin kendisinin oluşturduğu şekilde incelenebilir.

Genel enjeksiyon ilişkili komplikasyonlar

- Ağrı,
- Morarma
- Eritem
- Ödem
- Hassasiyet
- Baş ağrısı
- Enfeksiyon
- Hissizlik ve dizestezi
- Endişe
- Vazovagal atak ve bilinç kaybı enjeksiyon sonrası meydana gelebilir.

Botulinum toksin ilişkili komplikasyonlar

- Enjeksiyon sırasında lokalize yanma ve batma şeklinde ağrı
- Bleferopitoz
- Kaşta pitoz
- Tam olmayan göz kapağı kapanması(lagofthalmus)
- Göz kuruluğu
- Epifora (göz yaşı fazlalığı)
- Diplopi (çift görme)
- Göz kırpmaya refleksinde bozulma
- Fotofobi
- Gülümsemeye asimetri ile sonuçlanan dudak pitozisi
- Bozulmuş konuşma; yemek yeme, içme ve salya akması ile sonuçlanan oral yetersizlik
- Yanakta gevşeklik
- Dizarti (bozulmuş telafuz)
- Ciddi olgularda nazogastrik sonda takılmasını gerektiren disfaji (yutmada güçlük)

- Ses kısıklığı
- Boyunda güçsüzlük
- Fasiyal asimetri, değişiklik, kötü estetik sonuç
- Tedavi bölgesinde amaçlanan etkinin olmaması
- Tedavi alanına yakın kaslarda zayıflık
- Botulinum toksin 'e karşı antikor gelişmesi
- Ürtiker, ödem ve düşük ihtimal olarak anafilaksi belirtileri gibi ani gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Yüksek doz, enjeksiyon bölgesinden uzaklara yayılmasına bağlı, generalize kas güçsüzlüğü, idrar tutamama, solunum güçlüğü ve solunum tehlikesine bağlı ölümü de içeren ciddi yan etkiler rapor edilmiştir. Genellikle kozmetik dışı uygulanan yüksek doz botulinum toksin alımından saatler ya da haftalar sonra bildirilmiştir (8).

Bazı komplikasyonlarda etkilenen kasların antogonisti olan kaslara botulinum toksin uygulamasıyla iyileştirilebilir. Ancak çoğu komplikasyonda düzeltici tedavi yoktur ve etkinin azalmasına bağlı kendiliğinden düzelme olur. Düşük sulandırma hacmi ve hedeflenen kas içine hassas enjeksiyon tekniğini kullanmak botulinum toksinin komşu kaslara yayılmasını, istenmeyen etkilerini ve komplikasyonları en aza indirir (9).

Maksillofasial alanda botulinum toksinin en sık uygulandığı bölge, en büyük çiğneme kası olan masseter kasıdır. Bu alan özelinde meydana gelebilecek komplikasyonlar; kaslara bağlı olmayan genel, toksin etkilerine, doz ve lokalizasyona ve enjeksiyona bölgesine bağlı olan olmak üzere değerlendirilebilir.

Kaslara bağlı olmayan genel komplikasyonlar

- Enjeksiyon alanında meydana gelen ekimoz
 - Sebebi hasar gören damarlar olabilir. Önlemek için enjeksiyon sonrası dikkatli baskı yapılabilir.
- Hematom
 - Sebebi arter ve venlere travmadan oluşabilir. Önlemek için enjeksiyon sonrası dikkatli baskı yapılabilir.
- Baş dönmesi
 - Sebepleri bilinmemektedir, hastalara dinlenmesi önerilir.
- Baş ağrısı
 - Sebepleri bilinmemektedir, hastalara dinlenmesi önerilir.

Botulinum toksin etkilerine bağlı komplikasyonlar

- Çiğneme etkinliğinin azalması ve ağrı
 - Sebebi geçici kas zayıflığıdır, 1 hafta içinde azalır.

Doz ve lokalizasyona bağlı komplikasyonlar

- Zayıf veya etkisiz enjeksiyon
 - Sebebi yetersiz doz veya superfisial düzeyde yapılan enjeksiyondur. Doğru doz, enjeksiyonun doğru derinlikte yapılması ile önlenir. Dozajlamada intoksikasyondan kaçınmak gerekir.
- Asimetri
 - Sebebi farklı hacimlerdeki hipertrofik kasa aynı dozu uygulamaktır. Kas boyutuna, hacmine göre doz ayarlaması yaparak önüne geçilir.
- Masseter bölgesindeki cilt dokusunun sarkması, çift çene görünümü
 - Sebebi genellikle yaşlı kişilerde yüksek doz uygulama sonrası cilt tonusunun azalmasıdır. Alt yüz depresörlerinden platisma kasına botulinum toksin enjeksiyonu ile önlenabilir.
- Çiğneme esnasında şişlik, tepecik olması, (bulging)
 - Sebebi superfisial masseter liflerinin aşırı aktivitesidir. Eğer 1-2 hafta içerisinde azalmıyorsa, superfisial masseter bölgesine enjeksiyon yapılabilir.

Enjeksiyon bölgesi ile ilgili komplikasyonlar

- Gülmede asimetri veya gülememe
 - Sebebi; masseter kasın fazla superior veya anterior bölümüne yaklaşmak ve enjeksiyon sonucu risorius veya zigomaticus major kasının etkilenmesidir.
- Infrazigomatik alanda çöküklük
 - Sebebi; masseter kasın daha superiorundan ve fazla doz enjeksiyon yapılmasıdır.
- Ağız açmada zorluk,
 - Sebebi; çok yukardan enjeksiyon yapmak ve lateral pterygoid kasın etkilenmesidir.
- Kserestomi;
 - Sebebi; fazla posteriordan enjeksiyon yapılarak parotid glandın etkilenmesidir.
- Nöropraksia;
 - Sebebi;çok inferiordan enjeksiyon yapılarak sonucunda marjinal mandibular sinir hasarının oluşmasıdır (10).

Botulinum toksin masseter kası komplikasyonlarından enjeksiyon bölgesi ile ilgili olanların hepsinde dikkat edilecek olan önemli nokta; güvenli alanda enjeksiyonlar yapmak ve ideal olarak masseter kas sınırlarından 1cm güvenli marjin bırakmaktır. Eğer bu komplikasyonlar da gelişir ise genellikle bir çoğu zaman içerisinde kendiliğinden düzelmektedir (10).

Masseter botulinum toksin uygulamaları ile ilgili yayınlanan bir derleme çalışmasında en fazla izlenen yan etkilerin; geçici bölgesel zayıflık, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, çiğneme esnasında az miktarda rahatsızlık hissi olarak bildirilmiş (11). Farklı endikasyonlar nedeniyle masseter botulinum toksin enjeksiyonları aslında endikasyon dışı olarak tabir edilen “off-label” uygulamalar olduğundan ilaç üreticileri tarafından standart bir doz ayarlaması yoktur. Bu nedenle masseter botulinum toksin uygulamalarında yan etkiler izlenme oranı artabilmektedir. Enjeksiyon sonrası yan etki izlenmemesi için yine doğru hasta, endikasyon ve tedavinin önemi ortaya çıkmaktadır (11,12).

BOTULİNUM TOKSİNE KARŞI GELİŞTİRİLEN İMMÜNOJENİTE

Yan etkiler içerisinde önemli olan ve göz ardı edilen konulardan biri botulinum toksine karşı geliştirilen immünojenitedir. İmmünojenite protein içeren ürünlerin vücutta antikor oluşumuna neden olmasıdır. Botulinum toksinler protein içerdiklerinden dolayı, tanıtıldığından bu yana antijenite şüphesi oluşmuş ancak küçük dozlarda verilmesi ve tedavi aralıklarının uzun olmasının bunu önleyeceği düşünülmüştür. Ancak 1990’ların başında botulinum toksine karşı antikor geliştirilen ve tedavilerinde başarısız olunan ilk vakalar rapor edilmiştir (13).

Antikor gelişiminin klinik yansıması farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Bu bulgular objektif veya subjektif olabilir. Örneğin botulinum toksinin teröpatik etkileri az olup veya etkisi olmayıp yan etkileri daha fazla izlenebilir. Yine ilk enjeksiyon sonrası etkinliği az olarak izlenebilir veya birçok enjeksiyon sonrası bu etkiler başlayabilir. Tedavi esnasında antikor seviyeleri yükselip tedaviyi etkisiz hale de getirebilir veya bu titreler tedaviyi etkileyecek kadar yeterli olmayabilir (14).

Antikor ve nörotoksini bir denge içerisinde. Düşük titreli antikorlar sadece küçük miktardaki toksini inaktive ederler ancak yüksek titreler yüksek dozda nörotoksini inaktive eder. Botulinum toksinin miktarını artırmak düşük veya orta seviyedeki titreyi kompanse edebilir ancak yüksek titreleri kompanse etme yönünde henüz çok veri yoktur. Ayrıca yüksek doz nörotoksinin hem tekrar antikor üretme ihtimali hem de toksik dozu göz önüne alınmalıdır (15).

Tedavinin başarısızlığı genellikle ilk botulinum toksin tedavisinden 2 veya 3 yıl sonraki dönemde gelişir. İlk tedaviden 4 yıl sonraki dönemde görülme oranı düşüktür. İstisnai olarak, sadece tek dozlarda bile izlenme ihtimali vardır. Botulinum toksin enjeksiyonun kesilmesi sonrası antikor seviyelerinin değerleri değişkenlik gösterir. İlk 4 yıl antikor seviyesi yarı yarıya düşüp, diğer yarısı kalabilmektedir. Farklı kişiler farklı dozlara, içeriklere farklı tepkiler verebilmektedir (16). Botulinum toksine karşı antikor gelişimi yani immünojenite genellikle servikal distoni

veya spastisite nedeniyle yapılan yüksek doz enjeksiyonlarda daha çok rapor edilmiştir (17).

Bu risk faktörlerinden dolayı, botulinum toksin enjeksiyonları mümkün olduğunca küçük dozlarda ve enjeksiyon aralıklarının da mümkün olduğu kadar uzun aralıklarla yapılması önerilmektedir. Tekrarlayan enjeksiyonlarda da 2 haftadan daha kısa sürede yapılmaması gerektiği belirtilmektedir. Son yıllarda görülen bu yan etkilerle ilgili; yeni botulinum toksin içeriklerinin kompleks proteinlerden arındırılması ile bu problemlerin azalabileceği düşünülmektedir (13-14).

BOTULİNÜM TOKSİN ENJEKSİYONU SONRASI GELİŞEN ALERJİK REAKSİYONLAR

Botulinum toksin komplikasyonlardan alerjik reaksiyonlar çok sık görülmemekle birlikte ciddi komplikasyonlar arasında yer almaktadır. İlk anafaksi raporu 2005 yılında kronik boyun ve bel ağrısı olan bir kadın hastada yapılan botulinum toksin enjeksiyonu sonrası hastanın hayatını kaybetmesi olarak rapor edilmiştir. Botulinum enjeksiyonu ile lidokain enjeksiyonun da yapıldığı belirtilmiş ve otopsi raporu da anafaktik reaksiyon sonrası ölüm olduğunu doğrulamıştır (18). Ancak bu vaka raporu için birçok çalışma aslında bunun botulinum toksine karşı bir reaksiyon olmadığı, anestezik maddeye karşı böyle bir reaksiyon geliştirme ihtimalinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Ayrıca böyle ölümlerle sonuçlanan literatürdeki 9 vakanın ve ciddi yan etkiler gösteren diğer vakaların daha çok terapötik amaçlı uygulanan tedaviler olduğu ve özellikle çocuklarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19).

Moon ve ark (20) masseter hipertrofisi nedeniyle daha önceden botulinum toksin enjeksiyonu yapılan ve tekrar edilecek olan hastaya önce lidokain ve prilokain içerikli topikal anestezi 30 dk uygulandığını belirtmişlerdir. Daha sonra her iki bölgeye 25 U botulinum toksin enjekte edildiğini ve 5 dk sonra ciddi rinorhea, nazal obstrüksiyon ve orbita bölgesinde ödem, meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda ekstremitelerde döküntü ve solunum güçlüğü de gözlendiğini, adrenalin, kortikosteroid ve antihistamikten oluşan bir tedaviye hemen başlanarak kontrol altına alındığı bildirmişlerdir (20).

Bu yan etkiler ve olası komplikasyonlara ek olarak, botulinum toksinin çiğneme kaslarında kullanımıyla ilgili son yıllarda yeni ve ancak bazı düşündürülen endişeler ortaya atılmış durumdadır. Masseter ve temporal kas gibi çiğneme kaslarına yapılan botulinum toksin enjeksiyonları, diğer alanlarda yapılan enjeksiyonlardan farklıdır. Çünkü bu kaslar yapıştıkları bölgedeki kemiğe gelen yükleri iletirler. Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kasın tonusunda ve gücünde zayıflama mey-

dana gelmektedir. Kasların gücü azaldığından yapıştıkları kemik olan mandibula iletilen kuvvet de azalmaktadır (21). Kemik dokusunun süregelen yapım ve yıkım döngüsü vardır. Bu döngü lokal faktörler ve sistemik hormonlar tarafından kontrol edilir. Eski ve hasarlı kemiğin yıkımı ile yeni kemiğin yapımı arasında; osteoblastların kemik oluşturuvcu hücresel aktivitesi ile ve kemiği rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastların ilişkisi aracılığıyla hayat boyu devam eder (22).

Kemik metabolizması ve botulinum toksin arasındaki ilişkisi ile ilgili ilk çalışmalar, kasların kemik üzerindeki fonksiyonunu tam anlayabilmek adına kurulmuş bir mekanizma sonrası ortaya çıkmıştır. Bunu anlamak adına kuadriseps ve kalf kaslarının paralizini sağlayıp kemik üzerine gelen yük azaltılmış, böylece yürüme engellenerek femur ve tibia'daki değişimler incelenmiştir. Sonuçlarda botulinum toksin enjekte edilen grupta hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı botulinum toksin enjekte edilmemiş kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (23).

Yapılan farklı bir deneysel çalışmada ratlarda tek taraflı botulinum toksin enjeksiyonu sonrası mandibulada kemik mineral yoğunluğu (BMD) 3 aylık süre zarfında değişmezken, 4 hafta sonra ratların kondil bölgesinde %3-4 oranında BMD'nin azaldığı tespit edilmiştir (24). Yapılan çalışmalar ışığında kemik yapım-yıkım sürecinde anlamlı bir düzeyde azalma olduğu, aynı zamanda kemik rezorpsiyon belirteci olan RANKL düzeylerinde de sadece botulinum toksin enjeksiyonundan 2 gün sonra artış meydana geldiği görüldüğü bildirilmiştir. Hücresel düzeyde de apoptotik hücrelerin sayısının arttığı izlenmiştir (25).

Benzer sonuçlara klinik olarak takip edilen botulinum toksin uygulanan kadın hastalarda da tespit edilmiştir. Masseter kasa botulinum toksin enjekte edilen hastaların kondiler bölge kemik değişiklikleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak botulinum toksin tedavisi yapılmayan kadınların bilateral kondil incelemelerinde hiçbirinde düşük densiteye rastlanmazken, tüm botulinum toksin uygulanan hastalarda ise kondiler trabeküler yapının azaldığı görülmüştür (26).

SONUÇ

- Eğer doğru hastada, doğru teknik ve anatomik bilgiler ışığında botulinum toksin enjeksiyonları yapılırsa yan etki yaşama riski düşüktür.
- Maksillofasial alanda henüz FDA'nın onayladığı tedavi seçenekleri yok denecek kadar azdır. Bu nedenle mümkün olan en düşük dozda ve özellikle nöromusküler rahatsızlıkları olanlarda çok daha düşük oranda kullanmak gereklidir.
- Hipersensitiviteye sahip kişilerde de dikkatli kullanmak gerekli olduğunu unut-

mamalıdır. Bu nedenle tedavilerde enjeksiyon dozu ve volümü komplikasyon açısından büyük önem kazanmaktadır.

- Ek sistemik rahatsızlıklarda risk artabilmektedir.
- Antikor gelişme ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır.
- Özellikle masseter ve temporal kaslara yapılan botulinum toksin enjeksiyonu sonrası mandibular kondil ve alveolar alanda kemik kaybı olma ihtimalini her zaman akılda tutmalı, bu anatomik yapıların klinik takipleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Altıntaş NY, Coskun U. Orofasial Bölgede Botulinum Toksin Uygulamaları. Bil FÜS, Derg T. 2016;30(1):43-49.
2. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Kupczik K, Buvinic S. Mandibular bone loss after masticatory muscles intervention with botulinum toxin: An approach from basic research to clinical findings. *Toxins (Basel)*. Published online 2019. doi:10.3390/toxins11020084
3. Blitzer A, Benson BE, Guss J. Botulinum Neurotoxin for Head and Neck Disorder, Second Edition. Thieme. 2020.
4. Marbach JJ. Temporomandibular pain and dysfunction syndrome. History, physical examination, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. Published online 1996.
5. Weise D, Weise CM, Naumann M. Central Effects of Botulinum Neurotoxin-Evidence from Human Studies. *Toxins (Basel)*. 2019 Jan 6;11(1):21. doi: 10.3390/toxins11010021.
6. Qaçış, C. Botulinum toxin use in the upper face. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2016: 95-103.
7. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Feb;7(2):31-9.
8. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;39(3):197-207. doi: 10.1016/j.ijom.2009.10.022
9. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology*. 2015;95(1-2):65-9. doi: 10.1159/000370245.
10. Peng HP, Peng JH. Complications of botulinum toxin injection for masseter hypertrophy: Incidence rate from 2036 treatments and summary of causes and preventions. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Feb;17(1):33-38. doi: 10.1111/jocd.12473.
11. De la Torre Canales G, Poluha RL, Lora VM, Araújo Oliveira Ferreira DM, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Cury AADB, Conti PCR. Botulinum toxin type A applications for masticatory myofascial pain and trigeminal neuralgia: what is the evidence regarding adverse effects? *Clin Oral Investig*. 2019 Sep;23(9):3411-3421. doi: 10.1007/s00784-019-03026-4.
12. Yeh YT, Peng JH, Peng HP. Literature review of the adverse events associated with botulinum toxin injection for the masseter muscle hypertrophy. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):675-687.
13. Dressler D, Bigalke H. Immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017 May;17(5):487-494.
14. Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, Whitaker J. The use of botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to botulinum toxin type-A -- initial experiences. *Eur J Neurol*. 2005 Dec;12(12):947-55.
15. Atassi MZ, Jankovic J, Steward LE, Aoki KR, Dolimbek BZ. Molecular immune recognition of botulinum neurotoxin B. The light chain regions that bind human blocking antibodies from toxin-treated cervical dystonia patients. Antigenic structure of the entire BoNT/B molecule.

Immunobiology.2012 Jan;217(1):17-27.

16. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon*. 2015 Dec 1; 107:77-84.
17. Chinnapongse RB, Lew MF, Ferreira JJ, Gullo KL, Nemeth PR, Zhang Y. Immunogenicity and long-term efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of cervical dystonia: report of 4 prospective, multicenter trials. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Sep-Oct;35(5):215-23.
18. Li M, Goldberger BA, Hopkins C. Fatal case of BOTOX-related anaphylaxis? *J Forensic Sci*. 2005 Jan;50(1):169-72.
19. Omprakash Hm, Rajendran Sc. Botulinum Toxin Deaths: What is the Fact? *J Cutan Aesthet Surg*. 2008 Jul;1(2):95-7.
20. Moon IJ, Chang SE, Kim SD. First case of anaphylaxis after botulinum toxin type A injection. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Oct;42(7):760-762.
21. Laurent MR, Dubois V, Claessens F, Verschueren SM, Vanderschueren D, Gielen E, Jardí F. Muscle-bone interactions: From experimental models to the clinic? A critical update. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Sep 5;432:14-36.
22. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandı. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2007; 32 (4); 178–184.
23. Warner SE, Sanford DA, Becker BA, Bain SD, Srinivasan S, Gross TS. Botox induced muscle paralysis rapidly degrades bone. *Bone*. 2006 Feb;38(2):257-64.
24. Shi Z, Lv J, Xiaoyu L, Zheng LW, Yang XW. Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy. *Biomed Res Int*. 2018 May 27;2018:6947612
25. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Torres-Quintana MA, Kupczik K, Vega C, Morales C, Hernández-Moya N, Arias-Calderón M, Beato C, Buvinic S. Early molecular response and microanatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice. *Ann Anat*. 2018 Mar;216:112-119.
26. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN, Sirois DA, Chan KC, Lurie AG. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J Oral Rehabil*. 2014 Aug;41(8):555-63.