

# השימוש בבוטולינום טוקסין (בוטוקס) בכירורגיית הפה והלסתות

ד"ר ו. עבוד\*,  
ד"ר ד. שוורץ-ארד\*\*,  
ד"ר ח. בצר\*\*\*,  
ד"ר א. דובריאן\*,  
ד"ר ה. יהלום\*

\*המחלקה לכירורגיית  
פה ולסתות, מרכז רפואי  
שיבא תל-השומר, מסונף  
לאוניברסיטת תל-אביב,  
ישראל.  
\*\*מרכז כירורגי שוורץ-ארד,  
תל-אביב, ישראל.  
\*\*\*מרפאה פרטית, יבנה,  
ישראל.

את הבוטוקס לשרירי העין כדי לטפל בפזילה ובכך הפך לרופא הראשון שהשתמש ברעלן הבוטולינום לצרכי רפואה. עשר שנים לאחר מכן, גילו במקרה שני רופאי עיניים מקנדה (בני הזוג ד"ר ז'אן קרוטרס וד"ר אלסטייר קרוטרס), את האפקט הקוסמטי של בוטוקס. הם הבחינו כי לאחר הזרקת הרעלן לשרירי העין אצל מטופלים הסובלים מפזילה, הקמטים בעור מסביב לעין המוזרקת נעלמו. בשנת 2002 אישר ארגון הבריאות האמריקאי את השימוש בבוטולינום טוקסין לצורך העלמת קמטים בין הגבות ובשנת 2013 להעלמת קמטים בצדי העיניים (1, 2).

כיום משמש הבוטולינום ביותר מ-10 תחומים שונים ברפואה: עיניים, נוירולוגיה, אורולוגיה, אף אוזן גרון, גסטרואנטרולוגיה, פרוקטולוגיה, עור, שיקום, כאב, פלסטיקה וכירורגיית פה ולסתות והוא מאושר לעשרות התוויות רפואיות שונות (3-5). שווי השוק שלו מוערך בכ-6 מיליארד דולר בשנה, כאשר חצי מזה הינו קוסמטי והחצי השני תרפויטי (תמונה 1) (2).

מטרת מאמר זה היא למנות את ההתוויות העיקריות לשימוש בבוטוקס בתחום כירורגיית הפה והלסתות. ניתן לחלק את השימושים ל-3 חלקים: שימוש לצורך אסתטי, לצורך פונקציונלי ולצורך טיפול בכאב.

רעלן הבוטולינום, ובשמו השגור יותר בוטוקס, הוא רעלן המיוצר ע"י החיידק האנאירובי קלוסטרדיום בוטולינום, אשר גורם לשיתוק שרירים. מקור המילה בוטולינום הינו מלטינית, כאשר בוטולינוס פירושו נקניק. שם זה נטבע בשנת 1817 ע"י ד"ר ג'סטיוס קרנה, שהיה הראשון שפרסם מאמר בנושא "הרעלת הנקניק", הרעלה שנגרמה לאחר אכילת נקניקיות לא מבושלות (1).

רעלן הבוטולינום חודר לעצבים ומונע מהם את שחרור המוליך העצבי (נוירו-טרנסמיטור) אצטילכולין ובכך מפסיק את העברת הסיגנל העצבי. כאשר זה קורה, השריר לא יכול להתכווץ יותר ובכך הוא משתק. הרעלת בוטוליזם מתבטאת בתחילה בשיתוק שרירי הפנים, בהמשך שרירי הצוואר ולאחר מכן השיתוק עלול להתפשט בהדרגה לכל הגוף. אם הרעלן מגיע לשרירי הנשימה והלב, עלול להתרחש מוות.

בשנת 1944 תורבת החיידק קלוסטרדיום בוטולינום בפעם הראשונה והרעלן שלו בודד ובשנת 1949 התגלה מנגנון הפעולה שלו (חסימת שחרור המוליך העצבי). אך רק בתחילת שנות ה-80 של המאה הקודמת, לאחר כ-40 שנות מחקר מעבדתי אינטנסיבי, החל השימוש הרפואי בו. רופא עיניים אמריקאי (ד"ר אלן סקוט), הזריק



**תמונה 1:** כיום מאושרים בישראל 3 מוצרים של בוטולינום טוקסין, מימין לשמאל: בוטוקס, דיספורט, קסאומין.

את ההפרעה (8,9). מזריקים כמות קטנה של בוטוקס לנקודת המפגש של 3 שרירי הבעה: זיגומטיקוס מיינור Levator Zygomaticus minor, לבטור לאבי סופירוריס labii superioris לאבי סופירוריס אלקי נאזי Levator labii superioris alaeque nasi (תמונה 2). שלושת שרירי הבעה אלה מתחברים בנקודה אחת הנמצאת בין האף לזווית הפה ומתמזגים עם שריר האורביקולריס אוריס Orbicularis oris. בזמן חיוך, הם מושכים את השפה העליונה כלפי מעלה. הבוטולינום מפחית משיכה זו ובכך מקטין את מידת חשיפת החניכיים. במקרים



**תמונה 2:** מזריקים בוטולינום לנקודת המפגש של 3 שרירים: זיגומטיקוס מיינור (כחול), לבטור לאבי סופירוריס (ירוק), ולבטור לאבי סופירוריס אלקי נאזי (כחום). ניתן להזריק גם לדפרסור נאזי ספטי (אדום).

## השימוש בבוטולינום לטיפול בהפרעות אסתטיות

### א. היפרטרופיה של שרירי הלעיסה Masticatory muscle hypertrophy

גדילת יתר דו צדדית של שרירי המסטר גורמת למראה פנים מרובע וגדילת יתר דו צדדית של שרירי הטמפורליס גורמת להתרחבות לא אסתטית של אזור הרקות. גדילת יתר חד צדדית של שריר לעיסה אחד גורמת לאסימטריה במראה הפנים. הסיבה לתופעה אינה ידועה וכנראה שמעורבים מרכיבים אישיים וגנטיים. היסטורית, הטיפול הקלאסי בהפרעה היה ניתוחי וכלל כריתה כירורגית של מסת השריר/ים המוגדל/ים. כיום, ניתן להקטין את המסה השרירית ע"י הזרקת בוטולינום פשוטה (6,7). הבוטולינום מפחית את הגירוי העצבי לשריר ובכך מקטין את פעילותו, דבר הגורם למסת השריר לרדת. ניתן לעדן את תווי הפנים ולהפוך תבנית פנים מרובעת למשולשת ע"י הקטנת מסת שרירי המסטר, וניתן להקטין את הרוחב הבין-רקתי של הפנים ע"י הזרקה לשרירי הטמפורליס. בדומה לזה, ניתן לתקן אסימטריה בפנים הנגרמת מגודל שונה של שרירי הלעיסה בין שני הצדדים ע"י הקטנת הצד הגדול יותר.

**ב. חשיפת יתר של חניכיים בחיוך Gummy smile:** חיוך יפה מראה את כל השיניים הקדמיות העליונות ועד 1-2 מ"מ מהחניכיים מעל. חשיפת יתר של חניכיים בחיוך נתפסת כדבר לא אסתטי. במקרים בהם חשיפת החניכיים נגרמת כתוצאה מאורך שפה קצר מהממוצע, ניתן ע"י הזרקת בוטוקס לשרירי הבעה האחראים על הרמת השפה העליונה להחליש תנועה זו בזמן חיוך ובכך לתקן

מקרים בהם עצם "שבירת המעגל" הראשונית יכולה לבטל את ההרגל לתקופה ארוכה.

**ב. הורדת עומסים סגריים אחרי השתלות דנטליות Unloading of occlusal forces:** במקרים של השתלות דנטליות עם העמסה מיידית, העומסים הסגריים עלולים לערער את היציבות הראשונית של השתלים ובכך את קליטתם לעצם הלסת. בעיה זו מודגשת במיוחד אצל אנשים עם כמות עצם מוגבלת ושרירי לעיסה מפותחים. בספרות המדעית תוארו מספר מקרים שבהם הוזרק בוטוקס לשרירי המסטר והטמפורליס סביב ביצוע השתלים הדנטליים. הזרקות אלה מחלישות את הכוחות ששרירי הלעיסה יוכלו להפיק למשך 3 עד 4 חודשים, וכך ניתן להשיג תנאים משופרים לאוסאו-אינטגרציה טובה וקליטה מוצלחת של השתלים החדשים (18-20).

**ג. פריקות של הלסת וחוסר יכולת לסגור את הפה TMJ hypermobility:** פריקת הלסת מוגדרת כיציאה של מפרק הלסת ממקומו והישארותו בעמדה קדמית והישארות הפה במצב פתוח. מחלקים פריקה לפי חומרתה. הצורה הקלה של פריקה נקראת סובלוקסציה. זוהי פריקה רגעית, שבמהלכה יוצא המפרק ממקומו, אך המטופל מסוגל במניפולציה פשוטה להחזירו למקום. הצורה הקשה של פריקה נקראת דיסלוקציה הדורשת התערבות חיצונית על מנת להחזיר את המפרק למקומו ולסגור את הפה. פריקת לסת מופיעה לרוב באופן פתאומי בזמן אכילה, דיבור, או פיהוק ומלווה בכאב ממוקם למפרק הלסת הפרוק. דיסלוקציות (פריקות קשות) שמופיעות לעיתים תכופות מחייבות לרוב טיפול ניתוחי, ואילו סובלוקסציות (פריקות קלות) יכולות להגיב לאמצעים שמרניים. עיקר הטיפול השמרני מתרכז סביב פיזיותרפיה לצורך חיזוק שרירי הלעיסה הסוגרים, אך כאשר זה לבדו לא מצליח להשיג תוצאות מספקות, ניתן להוסיף הזרקות של רעלן בוטולינום לשרירי הלעיסה הפותחים ע"מ להחליש אותם ובכך למנוע את הפריקות (11). מזריקים את הרעלן לשרירי הפטריגואיד הלטרלי והדיגסטריק הקדמי, בכך מקטינים משמעותית את הסיכון להופעת הפריקה.

**ד. טנטון באוזניים Tinnitus:** התופעה של שמיעת קולות באוזן ללא גורם חיצוני נקראת טנטון. הקולות יכולים להיות מתוארים כרעשים, צפצופים, זמזומים, או כתחושת מלאות באוזן. הביטוי יכול להיות תמידי

של חשיפת חניכיים מוגזמת בחיך, כאשר רוצים לקבל אפקט הרפיה משמעותי יותר, ניתן להזריק גם לשריר ההבעה הקרוי דפרסור נאזי ספטי Depressor nasi septi המחבר את בסיס האף לשפה העליונה.

**ג. קמטים Rhytids:** העלמת קמטים ע"י הזרקת בוטוקס לשרירי ההבעה מבוצעת כיום ע"י רופאי עור, פלסטיקאים, רופאי משפחה, רופאים כלליים, רופאי שיניים וגם כירורגים פה ולסתות. זוהי כנראה האינדיקציה הפופולרית ביותר לבוטוקס והאסוציאציה הראשונה שעולה בראשונו כאשר שומעים את המילה בוטוקס. קמטי ההבעה נוצרים ע"י תנועות שרירי ההבעה (המחברים לעור), מה שגורם לחריטת הקמט עם הידרדרות בגמישות העור ועליה בנפח השריר – תכונות המאפיינות את הגיל המבוגר. הזרקת הרעלן משפיעה על שרירי ההבעה (ב-3 אופנים: 1) מחלישה את השרירים ובכך את הכוחות שהם מפעילים על העור, מה שמאפשר לעור לעבור שיקום של חלבוני המשתית, 2) גורמת לאטרופיה שרירית שמקטינה את מתאר השריר החיצוני, ו-3) מבצעת הזזה של מבנים אנטומיים (שפתיים, גבות, וכו') במנגנוני שרירים אגוניסטים-אנטגוניסטים (21). השימוש הנפוץ ביותר למטרות אסתטיות הוא בשליש העליון באזור הפרונטליס, הגלבלה, וצידי העיניים.

## השימוש בבוטולינום לטיפול בהפרעות פונקציונליות

**א. שחיקת והידוק שיניים Bruxism:** ברוקסיום מוגדר כשחיקת או הידוק שיניים, תופעה הגורמת נזקים לשיניים (שחיקה או שברים בשיניים), נזקים לשרירי הלעיסה (היפרטרופיה או כאבי שרירים) ונזקים למפרקי הלסת (שחיקת סחוס או שיבוש פנימי במפרק). קו הטיפול הראשון כולל סד סיגרי (סד לילה) עם או בלי טיפול תרופתי להרפיית השרירים. אם טיפולים אלה אינם יעילים, ימליצו למטופל על תרפיות אלטרנטיביות להורדת הטונוס השרירי כגון טכניקות הרפייה למיניהן ותרופות אלטרנטיביות. כאשר גם טיפולים אלה מתגלים כלא אפקטיביים, מומלץ להזריק בוטוקס לשרירי הלעיסה הסוגרים בכדי להחליש את עוצמת ההידוק ולהקל על המטופל (11). התוצאות מורגשות לרוב תוך שבוע ימים והתוצאה נשמרת ל-3-4 חודשים. ישנם

של שרירי ההבעה או הלעיסה (דיסקיניזיה). הביטוי של ההפרעה תלוי באילו שרירים מעורבים ובאיזה עוצמה השריר מתכווץ באופן לא רצוני. המטופלים הללו יקבלו כקו טיפול ראשון איזון תרופתי ע"י רופא נוירולוג. בשלב שני יאפיין הרופא כל תנועה לא רצונית שארית אצל המטופל, יזהה את השרירים המעורבים ויזריק להם בוטוקס ע"מ להחליש את הטיקים (11,12).

### השימוש בבוטולינום לטיפול בכאב

**א. כאבי פנים מיופציאליים Myofascial pain:** מבין כל ההפרעות הטמפורו-מנדזיבולריות (הפרעות מפרקי הלסת ושרירי הלעיסה), הכאב המיופציאלי הוא ההפרעה השכיחה ביותר. ההפרעה מתבטאת בכאב כרוני הממוקם לאחד או יותר משרירי הלעיסה. מישוש השריר הפגוע לרוב יחקה את תלונת המטופל. בחלק מהמקרים הכאב מקרין לאיברים סמוכים כמו העין, האוזן, והצוואר. הטיפול בכאב מיופציאלי הוא לרוב רב-תחומי וכולל פיזיותרפיה, כירופרקטיקה, תרופות, סדים סגריים (סדי לילה), שינויים התנהגותיים ושיטות טיפוליות אלטרנטיביות. מטופלים שאינם מגיבים לשלל הטיפולים השמרניים עשויים להגיב להזרקת בוטוקס לשרירי הלעיסה המעורבים (13,14).

**ב. דלקת שרירית פוסט-קרינתית Post-radiation myositis:** אנשים שעוברים הקרנות (רדיותרפיה) לאזור הראש והצוואר עקב ממאירות, סובלים מנזקי קרינה באיברים הסמוכים לגידול. הקרינה חודרת לרקמה וגורמת נזק ע"י יצירת רדיקלים חופשיים הגורמים למוות תאי ונזק לכלי הדם. בחודשים שלאחר ההקרנות, מתפתחת הצטלקות וקשחת ברקמה ובהמשך, מתחיל תהליך ניוון ודלדול ברקמה. אם נזקי הקרינה משפיעים על שרירים סמוכים, לעיתים תכופות שרירים אלו יסבלו מכאב כרוני שמקורו בהתכווצויות נמוכות-עוצמה ובתדירות גבוהה אשר מאפיינות שרירים מצולקים ומנוונים. הזרקת בוטולינום טוקסין לשרירים אלה תפחית את ההתכווצויות ובכך תוריד את הכאבים הכרוניים (15-17). יש לציין, כי הבוטולינום אינו מגדיל את טווח התנועה של השריר המוקרן והשפעתו במקרים האלה מוגבלת לשיכוך כאבים בלבד.

**ג. כאבים אורופציאליים וסקולריים:** הזרקות בוטוקס לטיפול במיגרנות אושר לביצוע ע"י ארגון הבריאות

וללוות את האדם בכל שעות היום או להופיע בעיקר בסביבה שקטה. אנשים הסובלים מטנטון צריכים לעבור בירור במסגרת רופא אף אוזן וגרון. מבין הטיפולים הקיימים כיום לטנטון אפשר למנות טכניקות הרפיה, תרופות הרגעה, טיפול פסיכולוגי, תרופות המשפרות את אספקת הדם לאוזן, שינויים תזונתיים, דיקור סיני וטכניקות דמיון מודרך. חלק מהאנשים המתלוננים על טנטון סובלים בפועל מבעיה בשרירי הלעיסה הקרויים פטריגואיד לטרלי. השרירים האלה מתחברים למפרקי הלסת בסמוך לאוזן והתכווצות יתר שלהם יכולה לגרום לטנטון באוזניים. במצבים אלה הזרקת בוטוקס לשרירי הפטריגואיד הלטרלי תרפה אותם ובכך עשויה לפתור את בעיית הטנטון (12).

**ה. ריור יתר Drooling:** ריור מוגדר כפליטת רוק לא רצונית מהפה. עד גיל 3-4 שנים, התופעה נחשבת לנורמלית. מעבר לגיל זה, ריור נחשבת לתופעה פתולוגית ולרוב נגרמת בגלל פגיעה בקואורדינציה שבין שרירי הלעיסה, הבליעה וההבעה ולא בגלל הפרשת רוק מוגברת אצל האדם. אנשים הסובלים ממחלות נוירולוגיות כגון פרקינסון, ALS, שבץ מוחי, שיתוק מוחין, דמנציה ופיגור שכלי ואנשים אחרי ניתוחים כמו מנדזיבולקטומי ולרינגקטומי, עלולים לסבול מריור יתר. התופעה גורמת למצוקה רבה לחולים ולבני משפחותיהם ומקשה על ההתנהלות היומיומית בבית ובחברה. בלוטות הרוק התת ליסתיות תורמות את עיקר הפרשת הרוק בזמן מנוחה, ואילו בלוטות הפרוטיס מפרישות את עיקר כמות הרוק בזמן אכילה. החדרת בוטולינום טוקסין לתוך הפרנכימה של בלוטות אלו, גורמת להפרעה בהעברת האותות מהעצבים לתאי הבלוטה המפרישים ובכך כמות הפרשה יורדת (10). ההזרקות לרוב מבוצעות תחת הנחיית הדמיית על-קול (אולטרה-סאונד). טיפול הבוטוקס הפך למאוד פופולרי להתוויה זו, בעיקר מאחר שלתרופות המפחיתות את הפרשת הרוק יש תופעות לוואי רבות, שלרוב הן יותר חמורות מהריור עצמו.

**ו. הפרעות תנועה Movement disorders:** הפרעות תנועה נוירולוגיות רבות מתבטאות באזור הפנים והלסתות. הפרעות אלה יכולות להתבטא בתנועות ממושכות ולא רצוניות כמו פתיחת פה גדולה ובלתי נשלטת (דיסטוניה), או עוויתות פתאומיות וקצרות

הפנים. הקפדה על טכניקה נכונה תמנע את כל הסיכונים האלה. לרופא המזריק צריך שיהיה ידע מקיף באנטומיה של האזור המוזרק. מינון ומיהול הרעלן צריך להיות מחושב ומבוצע בצורה מדויקת וטכניקת ההזרקה צריכה להיות זהירה.

תופעות לוואי סיסטמיות נחשבות לנדירות ביותר והן כוללות כאב ראש והרגשה דמוית-שפעת ליום-יומיים לאחר ההזרקה ותגובה אלרגית לרעלן שיכולה להיות מסוכנת (11,18,21). יש להימנע מלהזריק בוטוקס לנשים בהיריון או נשים מניקות. יש לרווח את הטיפול ולא להזריק בתדירות יותר גבוהה מאחת ל-3 חודשים בגלל החשש מהתפתחות נוגדנים לרעלן אשר יגרמו לו לאבד את האפקטיביות שלו אצל אותו מטופל.

### סיכום

הזרקת רעלן הבוטולינום משמשת כיום למגוון התוויות בהרבה תחומים ברפואה. בתחום כירורגיית פה ולסתות, יש אינדיקציות רבות להזרקת בוטוקס. ההזרקה מחייבת ידע אנטומי וכירורגי מקיף של אזור הפנים והלסתות. בידיים מיומנות, יעילות ההזרקות גבוהה. הסיכונים בהזרקה על פי רוב הם מינוריים ותופעות הלוואי, אם מופיעות, הן לרוב מקומיות וזמניות.

האמריקאי בשנת 2010 וארגון הבריאות הבריטי בשנת 2012. מטופלים הסובלים מהתקפים מיגרנוטיים בתדירות גבוהה ולמשך זמן רב למרות טיפול תרופתי קבוע, עשויים להפיק מהזרקת הרעלן. ההזרקות מחלישות את עוצמת הכאבים אצל רוב המטופלים. מנגנון הפעולה אינו ברור וככל הנראה, כולל השפעה על קצות עצבים פריפריאליים וגם על מערכת העצבים המרכזית. כמו באינדיקציות האחרות, השפעת הטיפול חולפת לאחר 3-4 חודשים ודורשת טיפול חוזר.

### סיכונים ותופעות לוואי

הזרקת בוטולינום תוך-שרירית או תוך-בלוטית נחשבת לפעולה בטוחה יחסית. בכל רגע נתון, מבוצעות רבות של הזרקות כאלה ברחבי העולם. רוב הסיכונים בטיפול הבוטוקס נובעים מדיפוזיה של הרעלן לרקמות סמוכות. כך למשל, בהזרקה לא זהירה לשריר המסטור, הרעלן עלול לחלחל לשרירי ההבעה השטחיים לו ולהשפיע עליהם, דבר שיפגיע על תנועתיות השפתיים בזמן דיבור וחיוך. הזרקה לא מדויקת לשריר הדיגסטרי או לבלוטת הרוק התת ליסתית, עלולה לגרום להפרעת בליעה בגלל דיפוזיה של הרעלן לשרירי רצפת הפה. באופן דומה, הזרקה לא מדויקת לשרירי ההבעה עלולה לגרום לתוצאה לא סימטרית בעור

### References

1. França K, Kumar A, Fioranelli M, Lotti T, Tirant M, Rocchia MG. The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2017;167:46–8.
2. Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. J Neural Transm. 2016;123(3):277–9.
3. Benyamini L, Gil Z, Cohen JT. Management of aphonic patients following total laryngectomy and trachea esophageal puncture. 2014;16(12):768–70.
4. Drendel M, Carmel E, Kerimis P, Wolf M, Finkelstein Y. Cricopharyngeal achalasia in children: Surgical and medical treatment. 2013;15(8):430–3.
5. Badarny S, Susel Z, Honigman S. Effectivity of Dysport® in patients with blepharospasm and hemifacial spasm who experienced failure with Botox®. 2008;10(7):520–2.
6. Z F, EJ van Z, J S. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3).
7. Klein FH de M de S, Brenner FM, Sato MS, Robert FMBR, Helmer KA. Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy. An Bras Dermatol. 2014;89(6):878–84.
8. Dinker S, Anitha a, Sorake a, Kumar K. Management of gummy smile with Botulinum Toxin Type-A: A case report. J Int oral Heal JIOH [Internet]. 2014;6(1):111–5. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24653614>.

9. 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):70–7.
10. Nadel S, Abboud W, Hassin-Baer S, Arad A, Yahalom R. Ultrasound guided botulinum toxin injections into salivary glands: minimal invasive and safe treatment for drooling. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46:246. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502717308925>.
11. Majid OW. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;39(3):197–207. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502709011461>.
12. Persaud R, Garas G, Silva S, Stamatoglou C, Chatrath P, Patel K. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Rep* [Internet]. 2013;4(2):10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3591685&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. Abboud WA, Hassin-Baer S, Joachim M, Givol N, Yahalom R. Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(11).
14. Debecco M, Abboud W, Yahalom R. Masticatory myofascial pain and dysfunction treated with intramuscular botulinum toxin injections. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46:227. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502717308299>.
15. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033–8.
16. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: Neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R* [Internet]. 2011;3(11):1041–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.08.535>.
17. Rapis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, Rodrigo JP, Rinaldo A, Strojjan P, et al. Trismus in patients with head and neck cancer: Etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):516–26.
18. Bhat PR, Janiani P, Trasad VA. Botox : An Advancement In Dentistry : An Overview. 2005;1–6.
19. Mücke T, Löffel A, Kanatas A, Karnezi S, Rana M, Fichter A, et al. Botulinum toxin as a therapeutic agent to prevent relapse in deep bite patients. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2016;44(5):584–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1010518216000354>.
20. Robiony M. Intramuscular Injection of Botulinum Toxin as an Adjunct to Total Joint Replacement in Temporomandibular Joint Ankylosis : Preliminary Reports. *YJOMS* [Internet]. 2016;69(1):280–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.042>.
21. Park K-S, Lee C-H, Lee J-W. Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med* [Internet]. 2016;16(3):151. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOLx.php?id=10.17245/jdapm.2016.16.3.151>.

