

# Botulinum toksin u liječenju temporomandibularnih poremećaja

---

Orabović, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:779781>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ivan Orabović

**BOTULINUM TOKSIN U LIJEČENJU  
TEMPOROMANDIBULARNIH POREMEĆAJA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za mobilnu protetiku Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: dr. sc. Ema Vrbanović, Zavod za mobilnu protetiku, Stomatološki fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Marijeta Rimay, prof. hrvatskog jezika i književnosti i poljskog jezika i  
književnosti

Lektor engleskog jezika: Admira Malenica, prof. engleskog jezika i komparativne književnosti

Rad sadrži: 43 stranice

Rad je vlastito autorsko djelo u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskoga rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Emi Vrbanović, na ukazanom trudu, prenesenom znanju, susretljivosti i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studiranje.*

*Posebna zahvala ide obitelji koja mi je podrška kako tijekom studija, tako i tijekom cijeloga života.*

Rad je ostvaren u okviru projekta *Povezanost genskih polimorfizama s temporomandibularnim poremećajima* (IP-2019-04-6211), voditeljice prof. dr. sc. Ive Alajbeg.

# **BOTULINUM TOKSIN U LIJEČENJU TEMPOROMANDIBULARNIH POREMEĆAJA**

## **Sažetak**

Temporomandibularni poremećaji (TMP) najčešći su kronični bolni poremećaji orofacijalne regije nakon bolova uzrokovanih zubima. Mogu zahvaćati temporomandibularni zglob (TMZ) i/ili žvačne mišiće, a dijele se u bolna stanja te stanja bez boli. Budući da su to višekomponentni poremećaji koji imaju svoju somatsku i psihološku komponentu, liječenje je kompleksno i dugotrajno. Za liječenje TMP-a uglavnom se primjenjuju neinvazivne metode poput: okluzijskih udloga, farmakoterapije, kineziterapije te kognitivno-bihevioralne terapije. Iako su takve metode uglavnom uspješne, kod nekih pacijenata ponekad daju ograničene rezultate što dovodi do potrage za novim, alternativnim terapijskim mogućnostima poput botulinum neurotoksina (BoNT). BoNT bakterijski je proteinski toksin dobiven iz roda *Clostridium botulinum* koji se u medicinske terapijske svrhe koristi već preko 30 godina. U dentalnoj medicini razmatra se uloga BoNT-a kao glavnog ili dodatnog terapijskog sredstva u bolnim mišićnim stanjima (mialgija), intraartikularnim poremećajima (pomak diska) te parafunkcijskim navikama poput bruksizma. Smatra se kako bi BoNT u liječenju kronične boli mogao imati trojnu ulogu: 1.) blokadom otpuštanja neurotransmitera acetilkolina iz živčanih završetaka motornih neurona uzrokuje reverzibilnu paralizu mišića, 2.) smanjenjem otpuštanja medijatora boli na periferiji ima antinociceptivni učinak te 3.) djelovanjem na spinalnoj razini ostvaruje svoje centralno djelovanje. Iako recentna literatura pokazuje blagotvorni utjecaj botulinum neurotoksina na navedena patološka stanja, potrebna su daljnja kvalitetna i dobro koncipirana istraživanja kako bi se utvrdio točan terapijski učinak kao i sami protokol aplikacije botulinum neurotoksina, te eventualno proširile indikacije njegove primjene u dentalnoj medicini.

**Ključne riječi:** temporomandibularni poremećaji, botulinum toksin, bruksizam

## **Botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders**

### Summary

Temporomandibular disorders (TMD) are the most common chronic pain disorders of the orofacial region after pain caused by teeth. They can affect the temporomandibular joint (TMJ) and/or masticatory muscles, and they are divided into painful and painless conditions. The treatment is sometimes complex and long-term since these are multifactorial disorders with somatic and psychological components. The main treatment methods of TMD are non-invasive methods such as occlusal splints, pharmacotherapy, kinesitherapy, and cognitive-behavioral therapy. Although these methods are generally successful, they provide limited results in some patients, leading to the search for new, alternative therapeutic options such as botulinum neurotoxin (BoNT). BoNT is a bacterial protein toxin obtained from the *Clostridium botulinum*, which has been used for medical purposes for over 30 years. BoNT, as a therapeutic option in dental medicine, is considered in painful muscle conditions (myalgia), intra-articular disorders (disc dislocation), and parafunctional habits such as bruxism. It is believed that BoNT can have a triple role in the treatment of chronic pain: 1) it causes reversible muscle paralysis by blocking the release of the neurotransmitter acetylcholine from the nerve endings of motor neurons, 2) it has an antinociceptive effect by reducing the release of pain mediators in the periphery, and 3) it achieves its central action by acting on the spinal level. Although recent literature shows the beneficial effect of botulinum neurotoxin on the aforementioned pathological conditions, further high-quality and well-designed research is needed to determine the exact therapeutic effect as well as the botulinum neurotoxin application protocol, and possibly expand the indications for its use in dental medicine.

Keywords: temporomandibular disorders, botulinum toxin, bruxism

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Temporomandibularni poremećaji</b> .....	2
1.1.1. Etiologija .....	2
1.1.2. Klasifikacija i dijagnostika.....	3
1.1.3. Liječenje .....	4
<b>1.2. Bruksizam kao rizični čimbenik TMP-a</b> .....	6
<b>1.3. Senzitivizacija i kronična bol</b> .....	7
<b>1.4. Svrha rada</b> .....	8
<b>2. TERAPIJA BOTULINUM TOKSINOM</b> .....	9
<b>2.1. Botulinum toksin</b> .....	10
2.1.1. Povijest .....	10
2.1.2. Struktura i klasifikacija .....	10
2.1.3. Mehanizmi djelovanja .....	11
2.1.4. Način pripreme i preparati na tržištu.....	12
2.1.5. Potentnost i doziranje .....	13
2.1.6. Trajanje djelovanja .....	14
2.1.7. Priprema injekcije .....	14
<b>2.2. Liječenje TMP-a botulinum toksinom</b> .....	15
2.2.1. Potencijalne indikacije .....	15
2.2.1.1. Bolni temporomandibularni poremećaji .....	15
2.2.1.2. Intraartikularni poremećaji temporomandibularnog zgloba .....	17
2.2.1.3. Bruksizam .....	18
2.2.2. Kontraindikacije .....	19
2.2.3. Nuspojave.....	20
<b>3. RASPRAVA</b> .....	22
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>5. LITERATURA</b> .....	28
<b>6. ŽIVOTOPIS</b> .....	35

## **Popis skraćenica**

**BoNT** – botulinum neurotoksin (*engl. Botulinum neurotoxin*)

**DK/TMP** – Dijagnostički kriterij za temporomandibularne poremećaje

**kDa** – kilodalton

**NSAR** – nesteroidni protuupalni lijekovi

**Sv2** – protein sinaptičkog vezikula 2 (*engl. Synaptic Vesicle Protein 2*)

**Syt** – sinaptotagmin (*engl. Synaptotagmin*)

**TMP** – temporomandibularni poremećaji

**TMZ** – temporomandibularni zglob

**TRPVI 1** – vaniloidni receptori – kanali prolaznog potencijala član 1 podskupine V (*engl. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1*)

**U** – jedinica botulinum toksina (*engl. Units*)

**US FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove (*engl. United States Food and Drug Administration*)



## **1. UVOD**

## 1.1. Temporomandibularni poremećaji

Temporomandibularni poremećaji (TMP) su heterogena skupina muskuloskeletnih i neuromuskularnih poremećaja koja zahvaćaju temporomandibularni zglob (TMZ), žvačne mišiće i ostale pripadajuće strukture. Ubrajamo ih u najčešća bolna stanja orofacijalne regije koja nisu dentalnog porijekla. Glavni znakovi i simptomi TMP-a uključuju bol TMZ-a i/ili žvačnih mišića, zvukove TMZ-a (škljocaj ili kreptacije) te funkcionalna ograničenja kretnji donje čeljusti (1). Smatra se da je ovim poremećajem zahvaćeno 4 – 12% populacije, a vidi se i tendencija porasta zadnjih godina (2). Češće se javlja u žena i to otprilike 3 – 5 puta (3).

### 1.1.1. Etiologija

Etiologija TMP-a je višечimbenična što znači da postoji nekoliko čimbenika koji međusobnom interakcijom utječu na razvoj i progresiju TMP-a. Općenito čimbenike možemo podijeliti u tri skupine: predisponirajući (povećavaju rizik za razvoj bolesti), inicirajući (uzrokuju početak bolesti) i održavajući (ometaju proces cijeljenja i dovode do progresije bolesti). Faktori koji bi mogli povećati rizik za nastanak i razvoj TMP-a su genetska podloga i spol. Inicirajući faktori koji dovode do pojave simptoma najčešće su vezani uz traumu ili nepovoljno opterećenje mastikatornog sustava, dok su održavajući faktori, odnosno faktori koji kod određenih pacijenata provociraju tegobe i dovode do pogoršanja i otežanog liječenja: nepovoljne oralne navike, pretjerana samosvijest, anksioznost, depresija te drugi kognitivni čimbenici poput sklonosti somatizaciji. Iako se navedeni čimbenici povezuju s nastankom i pogoršanjem TMP-a, neće se kod svih pacijenata sa spomenutim čimbenicima razviti poremećaj niti će kod svih pacijenata koji imaju TMP, simptomi biti jednaki (4). Danas se TMP objašnjava znanstveno prihvaćenim biopsihosocijalnim modelom kronične boli koji nalaže kako na doživljaj boli utječu biološki, psihološki i socijalni čimbenici i oni uvjetuju kako će pojedinac doživljavati bol te kako će na njega utjecati kronični poremećaj (5).

U nastavku slijedi kratak pregled čimbenika koji se često dovode u svezu s TMP-om:

#### 1. okluzija

Okluzija je mogući provocirajući faktor kod hipervigilnih, odnosno pretjerano samosvjesnih osoba. Iako utjecaj okluzije na razvoj TMP-a nije dokazan, određene se ortodonske anomalije u literaturi

spominju kao učestalije kod pacijenata s TMP-om, a to su: križni zagriz, Angle klasa II, prednji otvoreni zagriz te nedostatak pet ili više zuba u potpornoj zoni (4).

## 2. psihološki čimbenici

Pacijenti s TMP-om imaju sličan psihološki profil kao pacijenti s drugim kroničnim muskuloskeletnim poremećajima. Smatra se da psihološki faktori imaju ulogu u razumijevanju TMP-a, ali postoji manjak dokaza da su oni etiološkog karaktera. Stres i anksioznost doprinose mišićnoj hiperaktivnosti koja mijenja žvačni ciklus te potencijalno dovodi do razvoja temporomandibularnih poremećaja (4).

## 3. hormonski faktori

Budući da je TMP češći u žena nego u muškaraca, smatra se da estrogen ima određenu ulogu u njegovu nastanku. Postoji hipoteza da estrogenski receptori u temporomandibularnom zglobu mijenjaju metaboličke funkcije dovodeći do povećane opuštenosti ligamenta. Također, smatra se da estrogen može dovesti do poremećaja hrskavične homeostaze i degradacije hrskavičnog kolagena te da može povećati osjetljivost pacijenata na bolne podražaje modulacijom limbičkog sustava (6).

## 4. makrotrauma

Makrotrauma poput trzajne ozljede vrata smatra se rizičnim faktorom za razvoj TMP-a (4).

## 5. parafunkcije

Neusklađene ili promijenjene funkcije mastikatornog sustava poput škrgutanja zubima, bruksizma, grickanja obraza ili usnica kao i pretjerano žvakanje žvakaćih guma mogu kod određenih pacijenata pogoršati simptome TMP-a (4).

### 1.1.2. Klasifikacija i dijagnostika

Danas se u dijagnostici koristi standardizirani i široko prihvaćeni alat za klasifikaciju temporomandibularnih poremećaja, Dijagnostički kriterij za temporomandibularne poremećaje (DK/TMP). Uzimajući u obzir da su TMP višечimbenična bolest koja ima somatsku i biopsihosocijalnu komponentu, alat se sastoji od dvije osi. Os I (engl. *Axis-I*) sadrži protokol za fizički pregled i procjenu znakova i simptoma, dok Os II (engl. *Axis-II*) sadrži instrumente za procjenu psihološkog stanja pacijenta (1). Dijagnoze možemo podijeliti u bolna stanja i stanja bez boli.

U bolna stanja ubrajamo:

1. mialgiju,
  - a) lokalna mialgija,
  - b) miofascijalna bol sa širenjem,
  - c) prenesena miofascijalna bol,
2. artralgiiju i
3. glavobolju koja se pripisuje TMP-u,

dok u stanja bez boli, tj. u poremećaje zgloba ubrajamo:

1. pomak diska s redukcijom,
2. pomak diska s redukcijom, s povremenim kočenjem,
3. pomak diska bez redukcije, s ograničenim otvaranjem,
4. pomak diska bez redukcije, bez ograničenog otvaranja,
5. degenerativnu bolest zgloba i
6. subluksaciju (7).

Slikovne dijagnostičke metode mogu biti korisne kao dodatno dijagnostičko sredstvo u prepoznavanju TMP-a. U tu svrhu koristimo ortopantomogram gdje možemo isključiti određene diferencijalne dijagnoze kao frakturu, ankilozu, neoplazme ili bol koja potječe od zuba. Međutim, ako je potrebna daljnja slikovna obrada, zlatnim standardom u dijagnostici TMP-a smatra se magnetna rezonanca koja je korisna u prikazu koštanih te mekotičnih struktura poput žvačnih mišića, ligamenata i zglobne pločice. Ultrazvuk je neinvazivan, jeftin i široko dostupan alat u slikovnoj dijagnostici, međutim, njegova je primjena ograničena (1). Za bolju analizu koštane strukture može se upotrijebiti *cone beam* kompjuterizirana tomografija kod sumnje na ankilozu, koštane neoplazme ili degenerativne promjene (8).

### 1.1.3. Liječenje

Glavni cilj liječenja temporomandibularnih poremećaja je uklanjanje ili ublažavanje bolnih simptoma i poboljšanje funkcije donje čeljusti. Konvencionalne metode smatraju se terapijom izbora u svim fazama bolesti, a u njih ubrajamo: 1. farmakoterapiju, 2. kineziterapiju, 3. okluzijske udlage, te 4. kognitivno-bihevioralni pristup. Budući da su ovo neinvazivni načini liječenja, a koji uglavnom daju zadovoljavajuće kliničke rezultate, daje im se prednost pred ostalim, invazivnijim metodama (3).

### Farmakoterapija

Najčešće propisani lijekovi u terapiji temporomandibularnih poremećaja su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), mišićni relaksansi, anksiolitici i triciklički antidepresivi. Nesteroidni protuupalni lijekovi pokazali su se učinkovitima u smanjenju bolnosti i akutne upale TMZ-a, a najčešće propisani lijekovi su ibuprofen, naproksen i diklofenak. NSAR nisu preporučeni kao dugotrajna terapija TMP-a (3), budući da imaju niz nuspojava kao što su želučani ulkus, gastrointestinalno krvarenje, oštećenje bubrežne funkcije te pojačano zgrušavanje krvi (9). U terapiji miofascijalne boli mogu se koristiti miorelaksansi poput diazepam, tricikličkih antidepresiva (amitriptilin i nortriptilin) u nižim dozama te antiepileptika (gabapentin i pregabalin) (10). Radi poboljšanja funkcije zgloba podmazivanjem, mogu se koristiti i intraartikularne injekcije natrijeva hijaluronata u donji zglobni prostor (3).

### Fizikalna terapija i kineziterapija

Fizikalna terapija ima veliku ulogu u terapiji temporomandibularnih poremećaja jer ima utjecaj na smanjenje boli i upale, te oporavka motorne funkcije. Tu ubrajamo: terapijske vježbe, elektroterapiju i akupunkturu. Terapijske vježbe (kineziterapija) usmjerene su na poboljšanje motorne kontrole i funkcije žvačnih mišića, a neke od njih su: relaksacija jezika i žvačnih mišića, stabilizacija donje čeljusti pritiskom prsta na bradu te vježbe za jačanje žvačnih mišića. Akupunktura je dobra terapijska opcija za kratkotrajno smanjenje miofascijalne boli, ali ne i za one s ograničenim kretanjama donje čeljusti. Moguće su još terapijske opcije poput: pulsne radiofrekventne energije, transkutane električne živčane stimulacije ili terapije laserom niske energije (3).

### Okluzijske udlage

Okluzijske udlage koriste se u dijagnostici i terapiji različitih poremećaja mastikatornog sustava. Djelotvorne su u smanjenju mišićne aktivnosti i tenzije, prevenciji posljedica bruksizma i temporomandibularnih poremećaja. Raspoređivanjem sile na veću površinu i na veći dio zubnog niza, postiže se određena simetrija mišićne aktivnosti. Indicirane su kod pacijenata s: mialgijom, artralgijom, bruksizmom, nestabilnom okluzijom i tenzijskom glavoboljom. Postoji nekoliko vrsta okluzalnih udlaga koje se mogu koristiti u terapiji temporomandibularnih poremećaja, od kojih su najčešće korištene:

1. stabilizacijska *Michigan* udlaga,

2. protruzijska udlaga te
3. distrakcijska udlaga (11).

Nije u potpunosti jasno zašto okluzijske udlage djeluju na smanjenje simptoma TMP-a. Neke od teorija koje se uzimaju kao relevantne su: promjena impulsa sa periferije, inhibicija mišićne aktivnosti preko nocicepcije i smanjenog povratnog signaliziranja („*feedback*”) – neuromuskularna deprogramacija, prolazna reorganizacija mišićnih funkcionalnih obrazaca i obrazaca zglobnog opterećenja, povećanje vertikalne dimenzije okluzije, bihevioralni učinak i placebo. U literaturi trenutno nema dokaza koji podupiru koncept djelovanja udlage preko smještaja kondila u „idealni“ položaj (12,13).

#### Kognitivno-bihevioralni pristup

Pacijenti s kroničnim TMP-om obično imaju pridruženu psihološku komponentu na koju se može djelovati kognitivno-bihevioralnim pristupom. Na taj se način oblikuju pacijentove misli, ponašanje i osjećaji koji mogu pogoršavati bolne simptome TMP-a. To je jedna neinvazivna terapijska metoda vrlo niske vjerojatnosti neželjenih posljedica, a dokazano djeluje (3).

Iako su navedene terapijske opcije detaljno istražene, povremeno se susrećemo s umjerenom stopom uspješnosti terapije. To dovodi do potrebe pronalaska dugotrajno uspješnih terapijskih opcija, te bi kao jedna od njih, u budućnosti, mogao biti i botulinum toksin.

### **1.2. Bruksizam kao rizični čimbenik TMP-a**

Bruksizam se definira kao ponavljajuća dnevna ili noćna parafunkcijska aktivnost povećane mišićne aktivnosti koja uključuje stiskanje, škripanje ili škr gutanje zubima, ili potiskivanje donje čeljusti. Prevalencija bruksizma seže i do 20% odrasle populacije (14). Češći je u djece nego u odrasloj dobi (15). Dijeli se na noćni bruksizam, karakteriziran ritmičkom ili neritmičkom aktivnošću žvačne muskulature povezane sa spavanjem, te dnevni bruksizam koji je parafunkcijska aktivnost tijekom budnosti karakterizirana ponavljanim ili neprestanim stiskanjem zuba ili potiskivanjem donje čeljusti. Prema etiologiji, bruksizam se dijeli na primarni, koji nije povezan niti s jednim medicinskim stanjem te sekundarni, koji je povezan s neurološkim poremećajima ili korištenjem lijekova (16). Osim vidljivih znakova i simptoma na zubima i čeljusti, bruksizam može

biti praćen glavoboljom ili facijalnom boli. Karakteristična klinička slika su: zaravnati zubi bez okluzalne morfologije, otkrhnuti, odlomljeni ili rasklimani zubi, koji mogu biti preosjetljivi zbog istrošene cakline i ekspaniranog dentina. Prisutna je i hipertrofija žvačne muskulature uz moguću bolnost i zamor te osjećaj zatezanja čeljusti. Dijagnostika bruksizma temelji se na kliničkom pregledu te pacijentovom samoizvještaju (*engl. self-report*), gdje putem popisa o oralnim navikama (*engl. Oral Behaviour Checklist*) i povijesti bolesti saznajemo više o njihovim oralnim navikama (16,17). Popis o oralnim navikama dio je validiranog DK/TMP protokola za dijagnostiku i liječenje TMP-a zbog toga što bruksizam kod nekih pacijenata može utjecati na ozbiljnost i percepciju kroničnog bolnog poremećaja te pridonijeti orofacijalnoj boli. Bruksizam i druge ponavljajuće štetne oralne navike smatraju se rizičnim čimbenicima kako za ozbiljnost TMP-a, tako i za terapijski uspjeh (18).

Kao dodatna instrumentalna dijagnostička metoda bruksizma koristi se elektromiografija, koja je široko rasprostranjena, neinvazivna tehnika detekcije električnih signala na koži iznad površinskih mišića. Uređajem se mjeri broj mišićnih aktivnosti i označava se po jedinici vremena (satu) (16).

Cilj terapije bruksizma je spriječiti daljnja oštećenje stomatognatog sustava te smanjiti učestalost parafunkcijske aktivnosti. U terapiji bruksizma mogu biti korisne: okluzijske udlage koje štite zube od traumatskog opterećenja, vježbe istezanja mišića, anksiolitici, izbjegavanje stresnih situacija i psihoterapija. Za smanjenje frekvencije epizoda bruksizma, bolnosti i jačine žvačnih sila, u terapiju se mogu uvesti i injekcije botulinum toksina (16).

### **1.3. Senzitivizacija i kronična bol**

Bolna stanja javljaju se kada dođe do oštećenja tkiva i/ili živaca na periferiji što uzrokuje centralnu propagaciju impulsa praćenu otpuštanjem neurotransmitera u leđnoj moždini gdje se odvija centralna senzitivizacija. Senzitivizacija živčanog sustava može pridonijeti razvoju i održavanju kroničnih bolnih stanja. U kroničnoj boli dolazi do povećanog stvaranja medijatora boli poput supstance P, glutamata i peptida vezanog s genom kalcitonina što dovodi do lokalne upale te pojačanog nakupljanja upalnih medijatora poput bradikinina, prostaglandina i citokina. Ta kaskada dovodi do periferne senzitivizacije čime se smanjuje prag podražljivosti perifernih živčanih završetaka. Periferna senzitivizacija s vremenom dovodi do pojačane podražljivosti centralnih

senzornih neurona što uzrokuje pojavu centralne senzitivacije (19). Spinalni neuroni pokazuju sniženi prag podražljivosti što podržava pojavu alodinije, odnosno bolnog stanja uzrokovanog neštetnim stimulusom i spontane bolnosti (20). Iako je kroničnu bol upravo zbog centralne senzitivacije ponekad izazovno za liječiti, neuromodulatori poput botulinum toksina mogu potencijalno spriječiti njezin nastanak blokadom otpuštanja medijatora boli u perifernim živčanim završecima i spinalnim neuronima (21).

#### **1.4. Svrha rada**

Svrha ovog rada je prikazati istraživane mehanizme djelovanja botulinum toksina na perifernoj i centralnoj razini živčanog sustava, njegovu potencijalnu korist u liječenju temporomandibularnih poremećaja te ograničenja i nuspojave aplikacije u orofacijalnoj regiji.



## **2. TERAPIJA BOTULINUM TOKSINOM**

## 2.1. Botulinum toksin

### 2.1.1. Povijest

Pisana povijest o botulinum toksinu započinje prepoznavanjem trovanja hranom, prije više od tisućljeća u Bizantskom carstvu, usko povezano s bizantskom delikatesom, krvavicom. Prvi koji je približio pojam trovanja hranom (botulizam) bio je dr. Justinus Andreas Christian Kerner. On je prvi proveo istraživanja o botulinum toksinu i dokumentirao simptome i znakove botulizma: povraćanje, intestinalni spazam, midrijaza, ptoza, strabizam, disfagija, mlohava paraliza i respiratorni arest. Dr. Kerner je također prvi predložio korištenje toksina u terapeutske svrhe (22,23). Bakterija koja proizvodi botulinum toksin, prvi je put izolirana 1895. godine te je nazvana *Bacillus botulinum* prema latinskoj riječi *botulus* što je označavalo kobasicu. Snipe i Sommer su prvi put pročistili i kristalizirali bakterijski egzotoksin 1928. godine. Prvi put je botulinum toksin u medicinske svrhe koristio dr. Alan Scott u terapiji strabizma i blefarospazma. Proizvod dr. Scotta nazvan je Oculinum te ga je 1989. godine odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (US FDA) (24,25). Proizvod je kasnije prodan Allerganu koji 1991. godine mijenja ime u danas poznatiji naziv, Botox<sup>®</sup>. Nezaštićeni naziv, onabotulinumtoxinA, dan je 2011. godine. Kasnije je US FDA odobrila korištenje i drugih serotipova botulinum toksina: rimabotulinumtoxinB (Myobloc<sup>®</sup>), abobotulinumtoxinA (Dysport<sup>®</sup>) i incobotulinumtoxinA (Xeomin<sup>®</sup>) za liječenje cervikalne distonije te 2019. godine prabotulinumtoxinA (Jeuveau<sup>®</sup>) u terapiji izraženih glabelarnih linija (22).

Povijest botulinum toksina za medicinsku uporabu ne staje ovdje jer farmaceutske tvrtke i kliničari nastavljaju daljnja istraživanja o terapijskom utjecaju botulinum toksina kako bi se eventualno proizveli novi serotipovi ili proširile indikacije već postojećih serotipova (22).

### 2.1.2. Struktura i klasifikacija

Botulinum neurotoksini (BoNT) su obitelj bakterijskih proteinskih toksina koji uzrokuju ljudsku i životinjsku bolest zvanu botulizam. Njih stvaraju anaerobne, sporogene bakterije *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium barati* i *Clostridium argentinensis* (26). Svi botulinum toksini sastoje se od dva peptidna lanca (laki lanac i teški lanac) povezana preko disulfidne veze. Laki lanac, molekularne mase 50 kilodaltona (kDa), je metaloproteaza koja cijepa

ciljne proteine u neuronima, dok se teški lanac, molekularne mase 100 kDa, sastoji se od N-terminalne translokacijske domene i C-terminalne receptorske domene (27). Ovi toksini inicijalno su sintetizirani kao jednostruki polipeptidni lanci poznati kao pro-toksini (22), koji su makromolekularni kompleksi između 300 i 900 kDa (27). Vezna regija između lakog i teškog lanca mora se pocijepati bakterijskim proteazama ili proteazama domaćina, čime BoNT prelazi u aktivni oblik. Neurotoksini mogu imati linearnu strukturu domena (BoNT/A i BoNT/B) te globularnu strukturu domena (BoNT/E). BoNT imaju izuzetnu specifičnost prema živčanim završetcima koja se postiže prepoznavanjem najmanje dvije komponente receptora po modelu „dvostrukog receptora“. U to ubrajamo skupinu glikolipida koji služe kao receptori niskog afiniteta nazvanu gangliozidi te specifične neuronske proteinske receptore, glikoproteine sinaptičkog vezikula 2 (Sv2) i sinaptotagmin I i II (Syt I/II) (28-30).

Postoji sedam tipova botulinum neurotoksina opisanih u literaturi (A,B,C,D,E,F,G), čija se podjela zasniva na serološkoj tipizaciji toksina (22). BoNT/A/B/E/F uzrokuju botulizam u ljudi i životinja, dok BoNT/C/D mogu uzrokovati botulizam samo u domaćih životinja (31). Za svaki serotip botulinum neurotoksina postoje također i subtipovi. Dokazano je postojanje pet subtipova BoNT/A (A1 – A5), tri subtipa BoNT/B (B1 – B3) te šest subtipova BoNT/E (E1 – E6) (32). Kriterij za određivanje subtipa temelji se na razlici u sekvenci aminokiselina koja može značajno utjecati na razlike u imunološkim i biološkim karakteristikama neurotoksina (33).

### 2.1.3. Mehanizmi djelovanja

#### 1. paraliza živčanih završetaka blokadom otpuštanja acetilkolina

Neurotransmitter acetilkolin, pohranjen u aksonskim vezikulima, otpušta se kada akcijski potencijal dosegne završetak aksona. Otpuštanje acetilkolina u sinaptičku pukotinu ovisno je i o sustavu SNARE proteina, koji se nalaze u membrani sinaptičkog vezikula (sinaptobrevin) i u presinaptičkoj membrani (SNAP-25 i sintaksin). Kada se vezikul približi presinaptičkoj membrani stvara se SNARE kompleks koji uzrokuje fuziju membrana. Povećanjem intracelularnih kalcijevih iona dolazi do depolarizacije i otpuštanja neurotransmitera acetilkolina u sinaptičku pukotinu (34).

BoNT se vežu vrlo brzo i s visokim afinitetom za presinaptičku membranu kolinergičkih živčanih završetaka. Različiti tipovi neurotoksina vežu se za različite receptore: BoNT/A/E/F za Sv2, a BoNT/B/D/C/G za Syt (35). Neurotoksin se zatim pohranjuje unutar vezikula. Laki lanac se

translocira iz unutrašnjosti vezikula u citoplazmu gdje cijepanjem disulfidne veze on postaje aktivna komponenta koja zatim deaktivira proteine SNARE kompleksa (SNAP25, VAMP i sintaksin), odgovorne za otpuštanje acetilkolina. Različiti tipovi neurotoksina imaju različite ciljne proteine djelovanja: BoNT/A/E djeluju na SNAP-25, BoNT/B/D/F/G djeluju na VAMP dok BoNT/C cijepa i SNAP-25 i sintaksin. Inaktivacijom navedenih proteina dolazi do blokade otpuštanja acetilkolina u sinaptičku pukotinu i reverzibilne kemijske paralize mišića (19).

## 2. periferno antinociceptivno djelovanje

Iako se prvenstveno smatralo da se antinociceptivni učinak BoNT/A zasniva na mišićnoj paralizi, on ima i pozitivan utjecaj na brojna stanja koja nisu povezana s mišićnom aktivnošću. Zbog toga se smatra da BoNT/A ima utjecaj na senzoričke neurone gdje blokadom otpuštanja neurotransmitera (peptid vezan s genom kalcitonina, glutamat i supstanca P), postiže svoj antinociceptivni učinak. Još jedan potencijalni antinociceptivni učinak botulinum toksin postiže preko vaniloidnih receptora (TRPV1) senzornih neurona koji se aktiviraju kapsaicinom ili toplinom, a imaju ulogu u kroničnoj boli. Pokazalo se da botulinum toksin smanjuje ekspresiju TRPV1 receptora čime on potencijalno može djelovati na smanjenje periferne senzitivacije (36).

## 3. centralno djelovanje

Botulinum toksin svoje centralno djelovanje ostvaruje direktno i indirektno. On može spriječiti prijenos informacija o boli do središnjeg živčanog sustava, kočenjem aktivnosti primarnih senzoričkih živčanih završetaka ili posredstvom transsinaptičke aktivacije gdje BoNT/A pokreće neuronske petlje u središnjem živčanom sustavu stvarajući memoriju boli. Periferno apliciran BoNT/A može putovati do središnjeg živčanog sustava aksonskim transportom (22) i djelovati na SNAP-25 i SNAP-23 proteine u astroglija i mikroglia stanicama koje imaju funkciju u progresiji neuropatske boli. Tako može potencijalno spriječiti nastanak i progresiju neuropatske boli (37).

### 2.1.4. Način pripreme i preparati na tržištu

Trenutno su za kliničku upotrebu dostupni preparati koji mogu sadržavati ili BoNT/A ili BoNT/B serotip neurotoksina. BoNT/A preparati su: onabotulinumtoxinA (Botox<sup>®</sup>), abobotulinumtoxinA (Dysport<sup>®</sup>) i incobotulinumtoxinA (Xeomin<sup>®</sup>), dok je od BoNT/B komercijalno dostupan samo rimabotulinumtoxinB (Myobloc<sup>®</sup> za američko tržište te Neurobloc<sup>®</sup> za europsko tržište) (38).

Začetnikom proizvodnje botulinum toksina možemo smatrati Edwarda Schantza čija se metodologija i danas koristi u proizvodnji neurotoksina za kliničku upotrebu. Prvi je korak u procesu proizvodnje bio rast kolonija stanica koristeći dostupne loze *Clostridium botulinum* bakterija. Zatim je slijedio postupak fermentacije gdje su odabrane kolonije i stanice inokulirane u svježi medij. Kada se potroše hranjivi sastojci medija, stanice se liziraju te dolazi do otpuštanja stvorenih bakterijskih neurotoksina. Potom slijedi tehnika precipitacije gdje se koristi kiselina za snižavanje pH vrijednosti čime se neurotoksin odvaja od medija. Zatim se BoNT pročisti od ostalih supstrata precipitacijskom tehnikom alkoholom koja se ponavlja dok se ne dobije visoko pročišćeni botulinum neurotoksin. Posljednji je korak dodavanje amonijeva sulfata potrebnog za kristalizaciju neurotoksina (22).

Visoko koncentrirani lijek potrebno je razrijediti što se radi prvenstveno zbog visoke potentnosti botulinum toksina (22). Količina toksina varira između formulacija te je Botox<sup>®</sup> dostupan u bočicama od 50, 100 i 200 jedinica (U), dok Dysport<sup>®</sup> dolazi u bočicama od 300 i 500 jedinica (39) jer je dokazano da je jedinica Botoxa<sup>®</sup> tri puta potentnija nego jedinica Dysporta<sup>®</sup> (40). Završni proces u pripremi neurotoksina obično uključuje metodu sušenja koja se također razlikuje od proizvođača do proizvođača, a može biti sušeno: u vakuumu (Botox<sup>®</sup>), smrzavanjem (Dysport<sup>®</sup>) ili liofilizacijom (Xeomin<sup>®</sup>). Postoje i tekuće formulacije poput Innotoxa<sup>®</sup> i Myobloca<sup>®</sup>, ali su zbog nižeg pH nepogodne za aplikaciju na licu. Većina formulacija botulinum toksina sadrži ljudski serumski albumin kao stabilizator (22), međutim nastoji se smanjiti njegova koncentracija jer se smatra da može uzrokovati imunološku destrukciju toksina čineći ga tako neučinkovitim u terapiji (19).

#### 2.1.5. Potentnost i doziranje

Srednja letalna doza (LD<sub>50</sub>) je analitička metoda koja se koristi za mjerenje potentnosti lijeka, a mjeri se mišjim jedinicama (*engl. mouse units*) te se definira kao količina toksina koja ubije 50% ženki miševa Swiss Webster (40). Ključna razlika u aktivnosti između Botox<sup>®</sup> i Dysport<sup>®</sup> formulacije je u jedinici potencije koju su uspostavili njihovi proizvođači, *Botox units* ako govorimo o Botoxu<sup>®</sup>, odnosno *Speywood units* ako govorimo o Dysportu<sup>®</sup> (22). Toksičnost BoNT/A1 kod ljudi dobivena je ekstrapolacijom istraživanja primata i određena je dozom od 1 µg/kg tjelesne mase uzeto per os, 10 ng/kg inhalacijom i 1 ng/kg intravenski ili intramuskularno.

Primijenjena doza kod ljudi varira od 20 U u terapiji glabelarnih linija do ponekad čak i 800 U za mišićnu spastičnost (41). Ukupna količina botulinum neurotoksina u tri glavna komercijalno dostupna BoNT/A proizvoda iznosi: 5 ng u 100 U bočice Botoxa<sup>®</sup>, 4,35 ng u 500 U bočice Dysporta<sup>®</sup> i 0,6 ng u 100 U bočice Xeomina<sup>®</sup> gdje se prikazana masa ne odnosi samo na neurotoksinsku jezgru, već i na kompleksne proteine (42). Uzimajući u obzir ove podatke, bilo bi potrebno intramuskularno aplicirati 14 bočica Botoxa<sup>®</sup> od 100 U, odnosno 16 bočica Dysporta<sup>®</sup> od 500 U ili preko 100 bočica Xeomina<sup>®</sup> od 100 U kod osobe prosječne tjelesne mase od 70 kg kako bi se dosegla letalna doza. US FDA odobrila je maksimalnu dozu primjene od 400 U za onabotulinumtoxinA, iako europske smjernice dopuštaju i doze do 600 U onabotulinumtoxinaA, u određenim indikacijama kao što je adultni spasticitet (43).

#### 2.1.6. Trajanje djelovanja

Trajanje paralize mišića ovisi o tipu neurotoksina i doziranju. S vremenom dolazi do degradacije lakog lanca neurotoksina u citoplazmi, što označavamo poluvijekom raspada koje se razlikuje ovisno o serotipu i subtipu neurotoksina i nju smatramo glavnom odrednicom duljine trajanja neurotoksina. Razgradnja lakog lanca omogućit će ciljnim proteinima obnovu i ponovno vraćanje njihove funkcije (22). Učinak botulinum toksina počinje između 1. i 14. dana od administracije, s vrhuncem djelovanja oko 4. tjedna. Veća doza neurotoksina donosi i dulji period neuroparalize mišića. Gledano po serotipu neurotoksina, BoNT/A1 ima najduže trajanje s otprilike 3 – 4 mjeseca za skeletne mišiće, odnosno 12 – 15 mjeseci za autonomne kolinergičke živčane završetke, nešto kraće djelovanje ima BoNT/B1, dok BoNT/E1 ima najkraće djelovanje sa samo 2 – 4 tjedna na skeletne mišiće (19,22).

#### 2.1.7. Priprema injekcije

Botox<sup>®</sup>, kao najčešće korišteni neurotoksin, dolazi u bočicama za jednokratnu upotrebu i sadrži 100 U BoNT/A u sterilnoj, vakuumski osušenoj formi bez konzervansa. Zatvorene bočice trebale bi se skladištiti u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C do 24 mjeseca. Preparati koji dolaze u formulaciji praha rekonstituiraju se prije aplikacije u tekući oblik u bočici miješanjem s uobičajeno 2,5 mL sterilne fiziološke otopine (0,9% otopina natrijeva klorida) bez konzervansa čime se u 0,1 mL otopine dobivaju 4 U botulinum toksina. Razrjeđenje nije striktno definirano te ono ipak ovisi

o preferencijama terapeuta. Otopina Botoxa® mora se lagano miješati rotacijom bočice jer stvaranje mjehurića ili pjene može smanjiti efikasnost botulinum toksina. Dobivena otopina trebala bi biti bistra, bez boje i vidljivih čestica. Budući da ne sadrži konzervans, takva bi se otopina trebala iskoristiti unutar četiri sata od rekonstitucije, a do trenutka aplikacije drži se u hladnjaku. Za injekciju se obično koristi igla 30-gauge (44).

## **2.2. Liječenje TMP-a botulinum toksinom**

Slično kao i u drugim medicinskim granama, tako je i u stomatologiji terapija botulinum toksinom u porastu, a mnogi ga praktičari nude kao terapijsku opciju za različita patološka stanja. U stomatologiji se botulinum toksin koristi kao terapijsko sredstvo za sijaloreju, neuropatsku bol i trigeminalnu neuralgiju (45), a posljednjih je godina predmet istraživanja i utjecaj BoNT/A u terapiji temporomandibularnih poremećaja. U nastavku su navedene potencijalne indikacije primjene botulinum toksina u liječenju bolnih mišićnih poremećaja, ali i intraartikularnih poremećaja TMZ-a.

### 2.2.1. Potencijalne indikacije

#### 2.2.1.1. Bolni temporomandibularni poremećaji

##### Mialgija i miofascijalna bol

Mialgija je definirana kao bol u žvačnoj muskulaturi modificirana pokretima čeljusti, funkcijom i parafunkcijom. Kriteriji za dijagnostiku mialgije obuhvaćaju potvrdu boli u žvačnom mišiću i poznatu bol koja se javlja za vrijeme palpacije. Bol koja potječe iz mišića može se širiti u druge strukture (miofascijalna bol sa širenjem), a pritiskom u jednu točku bol se može pojaviti na drugom mjestu (prenesena miofascijalna bol) (7). Bol u žvačnim mišićima relativno je česta pojava koja je u populaciji pacijenata s TMP-om zastupljena 35 – 75% (46). Cilj liječenja mialgije je mišićna relaksacija, a zbog svog miorelaksacijskog učinka, botulinum toksin se smatra jednom od mogućih opcija za liječenje miofascijalne boli i povezanih glavobolja. Botulinum toksin uglavnom se aplicira u masseter i temporalni mišić. Iako kliničari navode kako je klinički uspjeh primjene botulinum toksina u žvačne mišiće velik, studije i dalje opisuju oprečne rezultate (47).

U literaturi se navodi i pojam mastikatorni miofascijalni bolni sindrom, opisan kao kompleksni poremećaj muskuloskeletnog sustava s multifaktorijalnom etiologijom koji obuhvaća žvačnu muskulaturu. Glavna karakteristika ovog poremećaja jest postojanje *trigger* točaka, preosjetljivih točaka unutar napetog mišićnog pojasa koje su bolne na pritisak ili istežanje mišića. Akutna trauma, ponavljana mikrotrauma ili kronično preopterećenje mišića mogu dovesti do stresa na mišićnim vlaknima i pojave *trigger* točaka. Iako je bol najčešće prisutna iznad *trigger* točke, ona može biti prenesena u udaljena područja izvan granica zahvaćenog mišića. Od temporalnog mišića bol se prenosi na frontalni dio glave, a od masetera u područje uha. Obično se javlja tupa bol koja može varirati u intenzitetu, a traje od nekoliko sati do dana. Miofascijalne *trigger* točke mogu biti aktivne i latentne. Aktivne *trigger* točke osjetljive su na palpaciju i uzrokuju pojavu kontinuirane boli, dok latentne, iako osjetljive na palpaciju, neće dovesti do pojave kontinuirane boli. Kod pacijenata s miofascijalnom boli može biti smanjen raspon kretnji donje čeljusti za 10 – 20%. Taj smanjeni raspon kretnji je povezan s ukočenošću ili stežanjem mišića te može dovesti do pogoršanja postojećih *trigger* točaka te do pojave novih (48). Bilo akutno ili kronično, ovo stanje može utjecati na psihosocijalni aspekt pacijenata smanjujući dugoročno kvalitetu života. Terapijske mogućnosti u liječenju miofascijalne boli su: okluzijske udlage, fizioterapija, farmakoterapija (NSAR, miorelaksansi) i kognitivno-bihevioralna terapija. Kod pacijenata koji ne odgovaraju na konvencionalni tip terapije, postoji mogućnost injekcije botulinum neurotoksina u zahvaćeni mišić. Njegovim djelovanjem dolazi do opuštanja mišića i prekida začaranog ciklusa mišićne hiperaktivnosti – boli. Primjena BoNT/A kod ovih pacijenata dovodi do značajnog smanjenja boli (49,50).

### Artralgija

Artralgija je bol u žvačnoj strukturi te bol koja se modificira pokretima čeljusti, funkcijom i parafunkcijom. Kriterij za dijagnozu je poznata bol prilikom palpacije temporomandibularnog zgloba ili pokreta mandibule (7). Jedna od teorija nalaže kako terapija mialgije i mišićne hipertrofije botulinum toksinom može ublažiti bol miofascijalnog podrijetla te tako neizravno i bol artrogenog podrijetla. Potonje se objašnjava na sljedeći način: smanjenjem aktivnosti mišića koji potencijalno vrše opterećenje na zglobov dolazi do smanjenog opterećenja zgloba te se na taj način on štedi (51).



Djelotvornost botulinum toksina (primjena u žvačne mišiće – masseter i temporalni mišić) primijećena je kod tenzijskih glavobolja, a potencijalni pozitivni učinak na tenzijske glavobolje i migrene mogao bi se objasniti kroz modulaciju osjetnih signala s periferije (52).

#### 2.2.1.2. Intraartikularni poremećaji temporomandibularnog zgloba

Pomak diska s redukcijom najčešći je intraartikularni poremećaj temporomandibularnog zgloba. Niz je potencijalnih faktora koji povećavaju rizik od nastanka pomaka diska: kronična mikrotrauma, akutne ozljede (makrotrauma), degenerativne zglobne promjene, hiperaktivnost lateralnog pterigoidnog mišića te hipermobilnost zgloba. Kod pacijenata s hiperkativnim lateralnim pterigoidom može se koristiti botulinum toksin kao terapijska opcija (19). Budući da je lateralni pterigoid manji mišić u odnosu na masseter i temporalis te je smješten duboko i postoji opasnost od širenja neurotoksina u okolne anatomske strukture, preporuča se doza koja je manja od one potrebne za druge žvačne mišiće te iznosi do 35 U. Doze koje su više od 35 U za lateralni pterigoid češće dovode do nuspojave poput disfagije (53).

Ciljno mjesto injekcije je lateralni pterigoidni mišić kojemu se može pristupiti intraoralno ili ekstraoralno. Intraoralno se lateralni pterigoid nalazi u projekciji mukobukalnog nabora distalnog korijena drugog gornjeg molara što je i ciljno mjesto uboda nakon čega slijedi prodiranje igle 20 – 30 mm u dubinu. Za ekstraoralnu injekciju, ciljno mjesto je 1 cm anteriorno od kondila prilikom otvorenih usta te 1 cm ispod središnjeg dijela zigomatičnog luka. Igla se uvodi transversalno prema kontralateralnom temporomandibularnom zglobo. Iako nema razlike između tehnika u konačnim rezultatima terapije, pacijentima je prihvatljivija intraoralna tehnika administracije botulinum toksina (54).

Primjenom botulinum toksina dolazi do smanjenja škljocaja i bolnosti, povećanja raspona otvaranja usta te lateralnih i protruzijskih kretnji donje čeljusti te se blago poboljšava poremećeni odnos između diska i kondila (55,56).

Još jedna terapijska mogućnost u liječenju anteriornog pomaka diska je intraartikularna injekcija botulinum toksina A uz klasičnu artrocentezu, što povećava mogućnost otvaranja usta i smanjuje bol i disfunkciju u zglobo u odnosu na klasičnu artrocentezu. Gornja zglobna pukotina prvo se ispere fiziološkom otopinom, nakon čega slijedi administracija 15 U botulinum toksina (57).

Osteoartritis je kronična degenerativna bolest tvrdih i mekih zglobnih tkiva što rezultira anatomskim promjenama u samom zglobu i pojavom boli. Razvoj bolesti može se podijeliti u tri faze: 1. rana faza, koja može trajati i do četiri godine, a karakterizirana je škljocajem i povremenim zaključavanjem, 2. intermedijarna faza, koja traje između 6 mjeseci i godinu dana, u kojoj se događa destrukcija zgloba uz pojavu boli, ograničenih kretnji i škripu te 3. kasna faza, u kojoj više nema degenerativnih aktivnosti i gdje su zglobovi u stabilnoj, ali *burnout* fazi (58).

Kod pacijenata s osteoartritisom koljena ili ramena, otpornih na sistemsku terapiju i intraartikularnu primjenu hijaluronske kiseline ili kortikosteroida, smanjena je bolnost i poboljšana je kvaliteta života nakon primjene botulinum neurotoksina. Zbog perifernog analgetskog djelovanja, botulinum neurotoksin mogao bi potencijalno biti terapijsko sredstvo u liječenju osteoartrisa TMZ-a. Smanjenim otpuštanjem neuropeptida uključenih u bolni obrazac dolazi do smanjenja podražljivosti nociceptora i smanjenja bolnosti. Intraartikularna injekcija 30 U botulinum neurotoksina može smanjiti bolnost temporomandibularnog zgloba i do tri mjeseca te poboljšati kvalitetu života tih pacijenata (59).

Također, botulinum toksin može se smatrati alternativnom opcijom za kortikosteroidne injekcije u terapiji osteoartrisa, posebice kod pacijenata koji imaju: osteoporozu, nekontroliranu hiperglikemiju ili diabetes mellitus, zbog čega je primjena kortikosteroida kontraindicirana (55).

#### 2.2.1.3. Bruksizam

Terapijski učinak BoNT/A u bruksizmu temelji se na smanjenju mišićne aktivnosti, odnosno smanjenju kontrakcijske sile žvačne muskulature. Kod pacijenata s noćnim bruksizmom, aplikacijom botulinum toksina u masseter i u temporalni mišić, smanjio se broj epizoda bruksizma kroz period te poboljšalo spavanje nakon četiri tjedna (60).

Da se postigne ravnomjerna raspodjela botulinum neurotoksina kroz mišić, on se administrira na 3 – 4 injekcijske točke. Administracijska doza može varirati ovisno o: veličini mišića, koji je često hipertrofičan u pacijenata s bruksizmom, dobi pacijenta, spolu i izraženosti mišićne aktivnosti. Primijenjena doza obično varira između mišića zbog njihovog volumena te iznosi 10 – 100 U za masseter i do 30 U za temporalni mišić (19).

Budući da se toksin ravnomjerno raspoređuje po tkivu, 2,5 – 3 cm od mjesta injekcije, treba se voditi računa da je mjesto aplikacije na sigurnoj udaljenosti od anatomskih struktura poput živaca. Administracija neurotoksina trebala bi biti 1,5 cm ili više udaljena od ruba mandibule kako bi se izbjegla paraliza terminalnih ogranaka facijalnog živca (61).

Administracijom botulinum toksina u masseter dolazi do smanjenja kontrakcije i sile žvakanja od otprilike 20 – 30%. Masa mišića se tri mjeseca od primjene botulinum toksina također smanji za otprilike 30%, te oni mogu ostati u atrofiranom stanju i do godinu dana (61).

Prilikom injekcije botulinum toksina u temporalni mišić također je potreban oprez zbog anatomskih struktura poput a. temporalis superficialis i v. temporalis medie. Lee i sur. predlažu topografsku podjelu temporalnog mišića u devet jednakih pravokutnika, gdje će se injekcija aplicirati u tri točke (prednji središnji, srednji superiorni te stražnji središnji dio mišića) kako bi se izbjegle navedene anatomske strukture. Za injekciju se obično koristi igla dužine 12,7 mm kojom se prodre do kosti, zatim se povuče nazad za 2 – 3 mm, nakon čega slijedi administracija željene doze botulinum neurotoksina (62).

### 2.2.2. Kontraindikacije

Općenite kontraindikacije za primjenu botulinum toksina su:

1. neuromuskularni poremećaji,
  - a) amiotrofična lateralna skleroza,
  - b) miastenija gravis,
  - c) multipla skleroza,
  - d) mišićna distrofija,
2. Bellova paraliza,
3. keloidni ožiljci na mjestu primjene,
4. dermatoze na mjestu primjene (psorijaza, atopijski dermatitis),
5. imunokompromitirani pacijenti,
6. trudnoća ili dojenje,
7. upala ili infekcija na mjestu primjene,
8. alergija na sastavnice botulinum toksin produkta,

9. pacijenti na terapiji aminoglikozidima (63).

2.2.3. Nuspojave

Nuspojave injekcije botulinum toksina možemo podijeliti na:

1. nemišićne nuspojave
  - a) intramuskularni ili supkutani hematomi
  - b) vrtoglavica
  - c) glavobolja
2. mišićne nuspojave ovisne o dozi
  - a) slab ili nikakav učinak neurotoksina
  - b) asimetrija lica
  - c) paradoksalno privremeno ispupčenje mišića prilikom žvakanja

Ispupčenje mišića prilikom žvakanja javlja se unutar tjedan dana od primjene botulinum toksina, a posljedica je prekomjerne površinske kompenzacije mišićnih vlakana na neurotoksično slabljenje dubokog dijela mišića. Kako bi se spriječila pojava prekomjerne kompenzacije, preporuča se kombinacija duboke i površinske injekcije u mišić. Ono nestaje spontano unutar tjedan dana bez terapije, a ako perzistira može se aplicirati dodatnih 5 – 10 U botulinum toksina u površinski sloj masetera.

- d) stvaranje prednjeg kožnog nabora kod starijih pacijenata

Zbog nemogućnosti da se koža zategne dovoljno brzo kako napreduje atrofija mišića, dolazi do pojave kožnih nabora. Kod starijih pacijenata ili pacijenata kod kojih se ova pojava već dogodila, potrebno je smanjiti dozu neurotoksina i terapiju produljiti na više posjeta kako bi se usporila atrofija mišića. Injekcija botulinum toksina u m. platysma također može spriječiti ovu pojavu.

3. mišićne nuspojave ovisne o lokaciji primjene

- a) gubitak punog osmijeha

Do gubitka punog osmijeha dolazi zbog zahvaćanja neurotoksinom i paralize m. risoriusa. Kako bi se to spriječilo, bitno je aplicirati botulinum toksin u sigurnu zonu, što je 1 cm distalno od prednjeg ruba masetera.

b) asimetričan osmijeh

Do asimetričnog osmijeha dolazi zbog zahvaćanja neurotoksinom i paralize m. zygomaticus majora.

c) potonuli obrazi

Ako je injekcija visoko, u gornjem dijelu masetera, može doći do pojave udubljenja infrazigomatičnog područja koje daje ispijeni izgled lica. Kako bi se to spriječilo, gornja granica administracije botulinum toksina u maseter trebala bi završavati na liniji kut usana – tragus.

d) otežano otvaranje usta

Otežano otvaranje usta rijetka je komplikacija koja nastaje zbog paralize lateralnog pterigoidnog mišića.

e) kserostomija

Zahvaćanjem parotidne žlijezde neurotoksinom, dolazi do smanjenja žljezdane sekrecije i posljedično smanjene salivacije. Kako bi se to spriječilo, potrebno je izbjegavati površinske injekcije botulinum toksina u stražnji dio masetera.

f) parestezija ili disestezija (64).

Ozbiljne komplikacije nastaju kao posljedica sistemskog širenja toksina što dovodi do reakcije slične botulizmu ili do anafilaktičke reakcije u slučaju alergije. U ozbiljne komplikacije ubrajamo: disfagiju, generaliziranu mišićnu slabost i alergijsku reakciju. Poseban oprez potreban je kod pacijenata starije životne dobi jer se povećava vjerojatnost od mogućih sistemskih komplikacija (65).

### **3. RASPRAVA**

Budući da je ponekad teško postići zadovoljavajuće terapijske rezultate konvencionalnim metodama liječenja temporomandibularnih poremećaja, postoji potreba za pronalaskom novih, dugoročnijih terapijskih opcija. Botulinum neurotoksin je široko rasprostranjeno terapijsko sredstvo u medicini te su se njegove indikacije proširile od trenutka odobravanja pa do danas. No postoje određeni problemi kod primjene botulinum toksina, a jedan od njih je ne-standardiziranost primjene. Trenutno ne postoji točno određeni protokol u liječenju temporomandibularnih poremećaja botulinum toksinom, gdje razrjeđenje botulinum toksina, doza i mjesto aplikacije variraju između istraživanja. Prema dosad provedenim istraživanjima, postoji preporučeni raspon doze po određenom mišiću te iznosi: 25 – 50 U za masseter, 5 – 25 U za temporalis i 5 – 25 U za lateralni pterigoidni mišić (51,56). Provedeno je istraživanje na pacijentima s bruksizmom koji su bili podijeljeni u tri skupine, gdje je jedna skupina primila 30 U BoNT/A samo u masseter, druga skupina 30 U BoNT/A u masseter i 15 U BoNT/A u temporalis te treća skupina uz masseter i temporalis još dodatnih 15 U u lateralni pterigoidni mišić. Pokazalo se da je smanjenje simptoma i trajanje djelovanja botulinum toksina usporedivo kod sve tri skupine, bez statističkog značaja između skupina. S druge strane, intenzitet i duljina trajanja olakšavanja simptoma povećali su se nakon ponovljene primjene botulinum toksina (66). Iz toga se može zaključiti da duljina trajanja i učinak samog botulinum toksina ne moraju biti ovisni o primijenjenoj dozi, već o učestalosti njegove primjene. U prevenciji migrenskih glavobolja potrebne su barem dvije do tri terapijske primjene u određenom vremenskom intervalu da se postigne značajan terapijski učinak (48) prema tome postoji i određena mogućnost da su potrebne ponovljene injekcije botulinum neurotoksina za smanjenje miofascijalne boli povezane s bruksizmom.

Dosadašnja istraživanja o botulinum toksinu kod temporomandibularnih poremećaja nisu u potpunosti razjasnila njegov pravi terapijski učinak. Delcanho i sur. u svojem sistematskom preglednom članku napominju da postoji dobra znanstvena podloga koja podržava botulinum toksin kao terapijsko sredstvo za hipertrofiju mišića, dok s druge strane imamo oprečne rezultate što se tiče miogenih TMP-a i vrlo slabu znanstvenu podlogu o utjecaju botulinum toksina za poremećaje TMZ-a (67).

Rezazadeh i sur. su u svojem istraživanju kod pacijenata s bolnim škljocajem TMZ-a pokazali da je nakon primjene botulinum toksina u lateralni pterigoidni mišić došlo do smanjenja bolnih simptoma, ali da ona nisu statistički značajna u odnosu na placebo skupinu. Ipak, kod skupine

ispitanika liječene botulinum toksinom prisutno je smanjenje u škljocaju nakon tri mjeseca od primjene BoNT, što nije slučaj za placebo skupinu (55). To upućuje na postupno poboljšanje stanja tijekom vremena, što može sugerirati da terapija botulinum toksinom može potencijalno imati bolje dugoročne terapijske rezultate, smanjujući potrebu za daljnjim reintervencijama nakon provedene početne terapije. Toj pretpostavci pridonosi i istraživanje Guarde-Nardini i sur. na pacijentima s miofascijalnom boli liječenim botulinum toksinom gdje smanjenje boli prilikom žvakanja pokazuje statistički značaj tek nakon šest mjeseci od primjene botulinum toksina u odnosu na placebo skupinu (46).

Osim bolnosti, znak temporomandibularnih poremećaja nerijetko su ograničene protruzijske i laterotruzijske kretnje donje čeljusti. Cilj terapije svakako je poboljšati, odnosno donekle vratiti funkciju donje čeljusti. Prema dosadašnjim istraživanjima, nije u potpunosti razjašnjeno ima li botulinum toksin uistinu utjecaj na poboljšanje kretnji donje čeljusti. Istraživanja Montes-Carmone i sur. te Sidebottom i sur., pokazala su da je nakon primjene botulinum toksina prisutno značajno poboljšanje u maksimalnom otvaranju usta te protruzijskim i laterotruzijskim kretnjama donje čeljusti (49,50), dok je u istraživanju Guarde-Nardini i sur. vidljivo tek blago poboljšanje u maksimalnom otvaranju usta, iako ono nije bilo statistički značajno u odnosu na placebo skupinu (46). S druge strane, Ernberg i sur. u svom istraživanju nisu ustanovili poboljšanje opsega kretnji donje čeljusti nakon primjene botulinum toksina, niti odmah nakon primjene botulinum toksina niti na kasnijem *follow-upu* (47).

Najviše istraženo djelovanje BoNT je blokada otpuštanja acetilkolina te posljedična reverzibilna paraliza mišića što ga čini terapijskom opcijom za poremećaje s povećanom mišićnom aktivnošću, no istraživanjem je dokazano i njegovo centralno djelovanje (37). Nije u potpunosti istražen točan mehanizam centralnog djelovanja, ali je otkriveno da je nakon unilateralne aplikacije botulinum toksina došlo do bilateralne mišićne relaksacije kod štakora kao i smanjenja boli uzrokovane trigeminalnom neuropatijom (68). To botulinum toksin može činiti pogodnim u terapiji kroničnih bolnih poremećaja koji imaju promijenjen obrazac boli na razini središnjeg živčanog sustava.

De la Torre Canales i sur. u sustavnom preglednom članku ističu kako bi botulinum toksin mogao biti moguća terapijska opcija za pacijente s noćnim bruksizmom jer je dokazano da smanjuje simptome i intenzitet mišićnih kontrakcija. Ipak, botulinum toksin ne rješava problem noćnog



bruksizma u potpunosti, budući da je on reguliran ascedentnim retikularnim sustavom, već on samo djeluje na olakšavanje postojećih simptoma (69).

Potrebna su daljnja dugoročna istraživanja s dobrom metodologijom koja će nam dati više informacija o perifernim i centralnim učincima botulinum toksina i njegovom terapijskom uspjehu kod pacijenata s kroničnim poremećajima orofacijalne regije. Tek tada bi se mogao uvesti standardizirani protokol primjene botulinum toksina u liječenje temporomandibularnih poremećaja, koji trenutno nedostaje.

## **4. ZAKLJUČAK**

Temporomandibularni poremećaji su kronični, bolni poremećaji koji pogađaju orofacijalnu regiju. Liječenje TMP-a može biti dugotrajno, složeno i ponekad s neuspješnim rezultatima. Primjena botulinum toksina u žvačne mišiće smatra se minimalno invazivnom tehnikom i terapijskom opcijom za pacijente kod kojih neinvazivne metode ne donose olakšanje. Opuštajući učinak na mišiće objašnjava se blokiranjem otpuštanja acetilkolina, što rezultira reverzibilnom paralizom mišića. Razmatraju se i drugi mehanizmi djelovanja, poput perifernog djelovanja kroz smanjenje otpuštanja medijatora boli na periferiji čime se ostvaruje analgetski učinak, te centralnog djelovanja kroz smanjenje otpuštanja medijatora boli u središnjem živčanom sustavu. Međutim, periferni i centralni mehanizmi još se uvijek istražuju.

Zbog svojih antinociceptivnih svojstava, botulinum toksin ima potencijalnu primjenu u stomatologiji za bolne temporomandibularne poremećaje poput miofascijalne boli i osteoartritisa. Zahvaljujući neuroparalitičkom djelovanju, botulinum toksin se također može potencijalno koristiti u poremećajima mišićne hiperaktivnosti i parafunkcijskim navikama poput bruksizma. Ozbiljne nuspojave botulinum toksina su rijetke i mogu se izbjeći pravilnom primjenom i doziranjem neurotoksina.

Trenutno postoje snažni dokazi o djelotvornosti botulinum toksina u liječenju mišićne hipertrofije. Studije su nešto manje složne kada je u pitanju liječenje mialgije, dok su dokazi da se botulinum toksin može koristiti za liječenje zglobnih poremećaja vrlo ograničeni. Potrebna su dobro koncipirana visokokvalitetna istraživanja kako bi se dokazao klinički značaj terapije botulinum toksinom i svi potencijalni mehanizmi djelovanja.

## **5. LITERATURA**

1. Li DTS, Leung YY. Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:459.
2. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, Januzzi E, de Souza BDM. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25:441-53.
3. Gil-Martínez A, Paris-Aleman A, López-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. *J Pain Res*. 2018;11:571-87.
4. Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, Chisnoiu R. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med*. 2015;88:473-8.
5. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133:581-624.
6. Wang W, Hayami T, Kapila S. Estrogen and relaxin induce while progesterone represses MMP expression in TMJ fibrochondrocytes. *J Dent Res*. 2007;86:1279.
7. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28:6-27.
8. Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ. Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2015;44:20140235.
9. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract*. 2016;66:172-3.
10. Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29:144-51.
11. Albagieh H, Alomran I, Binakresh A, Alhatarisha N, Almeteb M, Khalaf Y, et al. Occlusal splints-types and effectiveness in temporomandibular disorder management. *Saudi Dent J*. 2023;35:70-9.
12. Palaskar JN, Murali R, Bansal S. Centric relation definition: a historical and contemporary prosthodontic perspective. *J Indian Prosthodont Soc*. 2013;13:149-54.

13. Schindler HJ, Türp JC. Occlusal splints for craniomandibular dysfunction. Batavia, IL: Quintessence Publishing Co, Inc; 2020.
14. Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil.* 2008;35:476-94.
15. Szyszka-Sommerfeld L, Sycińska-Dziarnowska M, Budzyńska A, Woźniak K. Accuracy of Surface Electromyography in the Diagnosis of Pain-Related Temporomandibular Disorders in Children with Awake Bruxism. *J Clin Med.* 2022;11:1323.
16. Lal SJ, Weber, DDS KK. Bruxism Management. 2022 Oct 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
17. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil.* 2018;45:837-44.
18. Ohrbach R, Knibbe W. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD): Scoring Manual for Self-Report Instruments. 2016.
19. Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders. New York: Springer; 2015.
20. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol.* 2013;74:630-6.
21. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2017 Aug 24;9:260.
22. Whitcup SM, Hallett M. *Botulinum toxin therapy.* Cham, Switzerland: Springer; 2021.
23. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord.* 2004;19:S2-6.
24. Erbguth FJ. From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. *J. Neural Transm.* 2008, 115, 559–65.
25. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins (Basel).* 2021;13:58.
26. Segura-Aguilar J, Tizabi Y. Botulinum Neurotoxin, an Example of Successful Translational Research. *Clin Pharmacol Transl Med.* 2018;2:125-6.
27. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol.* 2006;13:1-9.

28. Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR. The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Semin Neurol.* 2016;36:10-9.
29. Fotinou C, Emsley P, Black I, Ando H, Ishida H, Kiso M, Sinha KA, Fairweather NF, Isaacs NW. The crystal structure of tetanus toxin Hc fragment complexed with a synthetic GT1b analogue suggests cross-linking between ganglioside receptors and the toxin. *J Biol Chem.* 2001;276:32274-81.
30. Mahrhold S, Rummel A, Bigalke H, Davletov B, Binz T. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett.* 2006;580:2011-4.
31. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol.* 2001;8:21-9.
32. Peng Chen Z, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Wagle Shukla A, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel).* 2012;4:1196-222.
33. Jacobson MJ, Lin G, Tepp W, Dupuy J, Stenmark P, Stevens RC, Johnson EA. Purification, modeling, and analysis of botulinum neurotoxin subtype A5 (BoNT/A5) from *Clostridium botulinum* strain A661222. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77:4217-22.
34. Giraudo CG, Eng WS, Melia TJ, Rothman JE. A clamping mechanism involved in SNARE-dependent exocytosis. *Science.* 2006;313:676-80.
35. Yao G, Zhang S, Mahrhold S, Lam KH, Stern D, Bagramyan K, Perry K, Kalkum M, Rummel A, Dong M, Jin R. N-linked glycosylation of SV2 is required for binding and uptake of botulinum neurotoxin A. *Nat Struct Mol Biol.* 2016;23:656-62.
36. Carruthers A, Carruthers J, Alam M, Dover J. *Botulinum toxin: Procedures in cosmetic dermatology.* 4th ed. China: Elsevier; 2018.
37. Rojewska E, Piotrowska A, Popiolek-Barczyk K, Mika J. Botulinum Toxin Type A-A Modulator of Spinal Neuron-Glia Interactions under Neuropathic Pain Conditions. *Toxins (Basel).* 2018;10:145.
38. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel).* 2019;11:491.

39. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2016;8:65.
40. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol*. 2010;55:8-14.
41. Rossetto O, Montecucco C. Tables of Toxicity of Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Toxins*. 2019;11:686.
42. Field M, Splevins A, Picaut P, van der Schans M, Langenberg J, Noort D, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients. *Toxins (Basel)*. 2018;10:535.
43. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009;41:13–25.
44. Anderson ER Jr. Proper dose, preparation, and storage of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:S24-9.
45. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, Gutierrez-Perez JL. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2020;12:112.
46. 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;26:126-35.
47. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*. 2011;152:1988-96.
48. Vadivelu N, Vadivelu A, Kaye AD. *Orofacial pain: A clinician's guide*. 1st ed. Switzerland: Springer Cham; 2014.
49. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins (Basel)*. 2020;13:6.
50. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51:199-205.



51. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002;18:S198-203.
52. Freund B, Rao A. Efficacy of Botulinum Toxin in Tension-Type Headaches: A Systematic Review of the Literature. *Pain Pract*. 2019;19:541-51.
53. Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42:759-64.
54. Altaweel AA, Elsayed SA, Baiomy AABA, Abdelsadek SE, Hyder AA. Extraoral versus intraoral botulinum toxin type A injection for management of temporomandibular joint disc displacement with reduction. *J Craniofac Surg*. 2019;30:2149–53.
55. Rezazadeh F, Esnaashari N, Azad A, Emad S. The effects of botulinum toxin A injection on the lateral pterygoid muscle in patients with a painful temporomandibular joint click: a randomized clinical trial study. *BMC Oral Health*. 2022;22:217.
56. Blanco-Rueda JA, López-Valverde A, Márquez-Vera A, Méndez-Sánchez R, López-García E, López-Valverde N. Preliminary Findings of the Efficacy of Botulinum Toxin in Temporomandibular Disorders: Uncontrolled Pilot Study. *Life (Basel)*. 2023;13:345.
57. Sari BC, Develi T. The effect of intraarticular botulinum toxin-A injection on symptoms of temporomandibular joint disorder. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123:316-20.
58. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A. Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review. *J Indian Prosthodont Soc*. 2014;14:6-15.
59. Béret M, Barry F, Garcia-Fernandez MJ, Chijcheapaza-Flores H, Blanchemain N, Chai F, Nicot R. Efficacy of Intra-Articular Injection of Botulinum Toxin Type A (IncobotulinumtoxinA) in Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Three-Arm Controlled Trial in Rats. *Toxins (Basel)*. 2023;15:261.
60. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2018;90:559-64.
61. 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;41:38.

62. Lee WK, Bae JH, Hu KS, Kato T, Kim ST. Anatomical recommendations for safe botulinum toxin injection into temporalis muscle: a simplified reproducible approach. *Surg Radiol Anat* 2017;39:263-9.
63. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*. 2014;90:168-75.
64. 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;17:33-8.
65. Witmanowski H, Błochowiak K. The whole truth about botulinum toxin - a review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37:853-61.
66. Cruse B, Dharmadasa T, White E, Hollis C, Evans A, Sharmin S, Kalincik T, Kiers L. Efficacy of botulinum toxin type a in the targeted treatment of sleep bruxism: a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study. *BMJ Neurol Open*. 2022;4:e000328.
67. Delcanho R, Val M, Guarda Nardini L, Manfredini D. Botulinum Toxin for Treating Temporomandibular Disorders: What is the Evidence? *J Oral Facial Pain Headache*. 2022;36:6-20.
68. Weise D, Weise CM, Naumann M. Central Effects of Botulinum Neurotoxin-Evidence from Human Studies. *Toxins (Basel)*. 2019;11:21.
69. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, do Amaral CF, Garcia RC, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig*. 2017;21:727-34.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Ivan Orabović rođen je 9. lipnja 1998. godine u Sisku. U Petrinji završava osnovnoškolsko obrazovanje te Srednju školu Petrinja, smjer Opća gimnazija. 2017. godine upisuje studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnik je Rektorove nagrade za individualni znanstveni rad pod nazivom „Uloga opiorfina kod eksperimentalne orofacijalne boli“ u akademskoj godini 2019./2020. Više puta je aktivno sudjelovao na Međunarodnom kongresu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu kao poster presenter (2021., 2022., 2023.) te na Simpoziju studenata dentalne medicine kao predavač (2022., 2023.). Bio je član studentskih sekcija za Dječju i preventivnu dentalnu medicinu. Tijekom studija asistirao je u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zagrebu. Prema uspjehu kategoriziran je u 10% najuspješnijih studenata na studiju u pet akademskih godina.