



مروری بر خواص معالجوی توکسین های کلستریدیوم بوتولینوم

پوهنیا عبدالجاوید نیازی

دیپارتمنت پاراکلینیک، پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: jawidn964@gmail.com

چکیده

کلستریدیوم بوتولینوم یک عامل بیماری‌زای عمده بوده که با تولید هفت نوع توکسین عصبی (A-G) سبب بیماری شدید و کشنده در میزبان‌های مختلف به شمول انسان می‌گردد. افزون بر ایجاد بیماری نتایج تحقیقات اخیر مؤثریت تطبیق برخی از این توکسین‌ها را به دوزهای پایین غرض تداوی یک تعداد اختلالات در انسان‌ها ثابت ساخته است. در این مقاله‌ی مروری آخرین مقالات علمی نشر شده در ژورنال‌های معتبر بین‌المللی پیرامون مؤثریت توکسین‌های باکتری متذکره در تداوی برخی حالات مشخص در انسان‌ها مرور و از نتایج مشخص آن‌ها استفاده به عمل آمده است. نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهند که علاوه بر خاصیت شدید و کشنده‌ی توکسین‌های کلستریدیوم بوتولینوم، یک تعداد توکسین‌ها به‌ویژه توکسین‌های نوع A و B (خصوصاً بوتاکس) استفاده‌های وسیع معالجوی دارند و در تداوی اختلالات مختلف در انسان‌ها استفاده می‌شوند که نظر به سایر روش‌ها ارزان، مصون و مؤثر بوده و تطبیق آن نیز آسان می‌باشد.

اصطلاحات کلیدی: کلستریدیوم بوتولینوم؛ توکسین؛ بوتولیزم؛ اختلالات؛ استایل‌کولین

A Review of the Therapeutic Properties of Clostridium Botulinum Toxins

Jr. Teaching Asstt. Abdul Jawid Neyazi

Department of Paraclinic, Faculty of Veterinary Sciences, Kabul University, Kabul,
Afghanistan

Email: jawidn964@gmail.com

Abstract

Clostridium botulinum is an essential pathogenic agent that produces seven types of neurotoxins (A–G) and causes severe and fatal diseases in different hosts, including humans. Besides their pathogenesis, recent studies show these toxins' effectiveness in treating many human disorders in low doses. In this review article, the latest published scientific articles about the effectiveness of the mentioned bacterial toxins in treating some specific conditions in humans have been reviewed, and their specific results have been used. The results of various studies show that in addition to the severe and lethal properties of Clostridium botulinum toxins, many toxins, especially types A and B (especially Botox), have broad therapeutic uses and are used for treating various human disorders. This method is cheap, safe, and effective compared to other methods, and it is easy to apply.

Keywords: Clostridium botulinum; Toxin; botulism; disorders; acetylcholine

مقدمه

کلستریدیوم بوتولینوم یک باکتری گرم مثبت غیرهوازی بوده که سبب تولید توکسین‌های عصبی می‌گردد. توکسین‌های تولید شده توسط باکتری متذکره از جنس پروتیین بوده و قوی‌ترین ماده‌ی بیولوژیکی شناخته شده که به نام (زهر معجزه‌آسا) نیز یاد می‌گردد، به حساب می‌آیند. پس از اخذ توکسین یادشده، مقدار اندک آن سبب بوتولیزم و مقدار ۱۰۰ گرم آن می‌تواند سبب از بین رفتن یک فرد گردد (۱-۴).

توکسین‌های تولید شده توسط باکتری متذکره به هفت سروتایپ (A-G) تقسیم شده است (۲). تمام این سروتایپ‌ها آزادسازی اسیتایل کولین که انتقال‌دهنده‌ی اصلی عصبی در محل اتصال عصب-عضله می‌باشد را مسدود نموده و در انتقال سیگنال‌های عصبی اختلال ایجاد کرده و سبب فلج عضلات می‌گردند (۴). از میان توکسین‌های تولید شده توسط کلستریدیوم بوتولینوم تایپ‌های A و B آن مؤثریت معالجوی بیشتر دارند. سه نوع از توکسین عصبی نوع A به نام‌های (Botox®) onabotulinumtoxinA، abobotulinumtoxinA (Dysport®) و incobotulinumtoxinA (Xeomin®) و یک نوع توکسین عصبی نوع B به نام rimabotulinumtoxinB (Myobloc®) توسط اداره‌ی غذا و دوا (FDA) برای مقاصد معالجوی مورد تأیید قرار گرفته اند. به همین گونه یک نوع دیگر از توکسین عصبی نوع A به نام prabotulinumtoxinA نیز برای مقاصد زیبایی (از بین بردن چین و چروک صورت و جوان‌سازی) مورد تأیید قرار گرفته است (۲).

از میان توکسین‌های نامبرده، توکسین نوع A بوتولینوم بخاطر فواید چون اثربخشی طولانی مدت، تولید آسان، عوارض جانبی سیستمیک نسبتاً نادر، عدم تخریب انساج و مهم‌تر از همه پذیرش بالای آن توسط مریضان استفاده‌های معالجوی بیشتر دارد (۳).

برای اولین بار دانشمندی به نام Alan B Scott در سال ۱۹۷۷ توکسین بوتولینوم نوع A را برای تداوی انحراف چشم (Strabismus) در انسان استفاده نمود (۵). بعداً توکسین فوق در سال ۱۹۸۹ توسط اداره-ی غذا و دوا غرض تداوی انحراف چشم، سپزم‌های اطراف چشم و سپزم‌های نیمه‌ی صورت در افرادی که عمر شان بالاتر از ۱۲ سال بود، مورد تأیید قرار گرفت. به همین ترتیب توکسین بوتولینوم نوع B در سال ۲۰۰۰ تأییدی اداره‌ی غذا و دوا امریکا را برای تداوی دیستونی گردنی بدست آورد. هم‌چنان توکسین بوتولینوم (A) تأییدی اداره‌ی یادشده را در سال ۲۰۱۰ در امریکا و در سال ۲۰۱۱ در کانادا برای وقایه میگرین مزمن بدست آورد (۳،۵).

افزون بر این که توکسین فوق در شرایط طبیعی سبب مریضی (بوتولیزم) می‌گردد، استفاده از آن به شکل زرقی رول عمده‌ی را در تداوی اختلالات مختلف از جمله انحراف چشم، کج بودن گردن بشکل مادرزادی (Torticollis)، اسپزم نیمه‌ی صورت (Hemifacial spasm)، تعرق بیش ازحد

(Hyperhidrosis)، تر شرح بیش از حد لعاب دهن (Hypersalivation)، سردردی، جوان سازی و از بین بردن چین و چروک صورت و غیره دارد (۲،۴).

نتایج تحقیقات نشان می دهد که تطبیق مقدار اندک توکسین بوتولینوم نوع A، آزاد شدن استیایل کولین را در محل اتصال عصب-عضله مسدود نموده و به این ترتیب عضلات به مدت ۴-۶ ماه از فعالیت باز می مانند. بعداً بخاطر مؤثریت بیشتر تطبیق تکراری آن ضروری بوده، اما مؤثریت آن نسبت به مرحله ی اولی کم تر می باشد. تأثیرات کلینیکی توکسین های A و B بعد از ۲۴-۴۸ ساعت آغاز، در هفته های ۲-۳ به حداعظمی رسیده و به طور اوسط ۳-۴ ماه را در بر می گیرد (۳).

هدف این مقاله که در آن از مآخذ معتبر و مقالات علمی چاپ شده در ژورنال های معتبر استفاده گردیده، مروری بر خواص معالجوی توکسین های کلستریدیوم بوتولینوم می باشد.

سردردی های میگرین

مطالعات کلینیکی نشان می دهند که توکسین بوتولینوم (A)، برای وقایه و هم چنان تداوی میگرین های شدید مصؤن و مؤثر می باشد (۵). شواهد نشان داده که حداقل ۳۱ زرق پنج واحدی (۱۵۵-۱۵۹ واحد) توکسین بوتولینوم (A) در عضلات حساس نواحی پیشانی، شقیقه ها، قسمت های بالای گردن و نواحی اکسیپیتال سبب تسکین سردردی های مزمن روزانه می گردد. اگرچه میکانیزم دقیق عمل کرد توکسین فوق در کاهش میگرین معلوم نیست؛ اما احتمالاً توکسین یادشده پس از تطبیق، انگیزه های آورنده درد را کاهش می دهد (۳،۵).

طریقه ی تطبیق توکسین یادشده فوق العاده مهم بوده و هرگاه به شکل درست تطبیق نگردد، سبب تأثیرات سوء؛ مانند افتیدگی پلک ها، افتیدگی جلد پیشانی، ضعف گردن، احساس سوزش و دردهای شانه می گردد، اما این تأثیرات کم و زودگذر می باشند (۵،۶).

نتایج تحقیقات نشان داده که توکسین فوق را در افراد حامله نیز برای تداوی میگرین می توان تطبیق نمود، بدون این که برای مادر و جنین ضرر داشته باشد (۷).

توکسین بوتولینوم (A) نسبت به ادویه های که از طریق دهن برای تداوی میگرین استفاده می گردد، مؤثریت بیشتر از خود نشان داده است. موانع اصلی توکسین فوق در تداوی میگرین؛ قیمت بلند، تطبیق آن توسط یک شخص متخصص و نظارت از مریض برای حداقل سه ماه می باشد (۵).

تعرق بیش از حد (Hyperhidrosis)

تعرق بیش از حد یک اختلال خودکار مزمن عصبی می باشد که سبب خجالت های عاطفی و اجتماعی و به همین گونه ناتوانی های شغلی، جسمی و روحی می گردد. حالت یادشده در نواحی که دارای غدوات عرقیه بیش تر؛ مانند کف دست، کف پا، زیر بغل و به همین گونه به شکل کمتر معمول در قسمت های سر و صورت دیده می شود (۸).

برای برطرف نمودن حالت فوق‌الذکر، از نمک‌های المونیم به شکل ناحیوی، دوی‌ها یا ادویه‌های مانند گلایکوپایرولیت، مینتاتیلین بروماید، اوکسی‌بیوتاینین و غیره از طریق دهن و نیز خارج کردن غده‌ی مورد نظر به طریق جراحی می‌توان استفاده نمود؛ اما ممکن این طریقه‌ها سبب تأثیرات سوء جدی گردند. بر علاوه‌ی موارد بالا، برای برطرف نمودن اختلال یادشده از توکسین کلستریدیوم بوتولینوم به شکل زرقی نیز می‌توان استفاده نمود (۸).

نتایج تحقیقات مختلف نشان می‌دهند که زرق توکسین بوتولینوم (A) یک طریقه‌ی مؤثر و مصؤون و با دوام برای تداوی هایپرهایدوز ناحیوی (زیر بغل، کف دست و کف پا) بوده که نتایج طولانی‌تر نسبت به دیگر تداوی‌های موضعی بدون نیاز به جراحی از خود نشان می‌دهد. اثرات توکسین بوتولینوم (A) در تداوی حالت یادشده به طور اوسط ۶-۹ ماه دوام می‌نماید (۹).

ناگفته نباید گذاشت که انواع از توکسین بوتولینوم (A) موجود بوده که هرکدام به اندازه‌های متفاوت در ساحات یادشده (شکل ۱) زرق گردیده و مؤثریت متفاوت دارند. به طور معمول، با ۲۵ واحد توکسین نوع بوتاکس ۱ میلی‌لیتر Saline را مخلوط می‌نمایند. برخی از داکتران لیدوکائین را نیز به خاطر کاهش درد ناشی از زرق به محلول یادشده اضافه می‌نمایند. به طور معمول، ۵۰ واحد از بوتاکس برای هر طرف زیربغل، ۱۰۰ واحد برای هر کف دست و ۱۵۰ واحد برای هر کف پا زرق می‌گردد (۸).

زرق توکسین بوتولینوم برای افرادی که از هایپرهایدروس ثانویه با یک مریضی همراه رنج می‌برند، اشخاص که قبلاً تحت عمل جراحی غرض خارج نمودن غده عرقیه قرار گرفته اند، افرادی که اختلال شدید لخته شدن خون دارند و به همین گونه خانم‌های حامله و شیرده توصیه نمی‌گردد (۹). تأثیرات سوء توکسین فوق معمولاً گم و موقتی بوده، در اکثر حالات محدود به ساحه زرق می‌گردند. این تأثیرات شامل درد، پندیدگی، خون‌ریزی، التهاب، خارش، سوزش، افزایش حساسیت و خون‌ریزی می‌باشند که طی چند ساعت از بین می‌روند (۱۰).



ج

ب

الف

شکل ۱: الف، ب و ج ساحات زرق توکسین بوتولینوم در کف دست، پا و زیر بغل (۸)

سپزم‌های نیمه‌ی صورت (Hemifacial spasms)

این حالت یک اختلال عصبی بوده که در اثر آن عضلات یک طرف صورت به‌طور غیرارادی کش یا جمع می‌گردند که دلیل آن فشار وارد نمودن رگ‌های خونی بالای عصب مربوطه و یا صدمه دیدن عصب مربوطه می‌باشد (۳).

برای رفع اختلال یادشده، از دواهای ضد تشنج مانند gabapentin، clonazepam، carbamazepine و غیره می‌توان استفاده نمود که مؤثریت آن‌ها کم و هم‌چنان دارای تأثیرات سوء مانند خواب‌آلودگی و خستگی می‌باشند. به همین‌گونه برای رفع مشکل فوق از جراحی نیز می‌توان کار گرفت که یک پروسه با مؤثریت دائمی می‌باشد. در پهلوی موارد بالا برای تداوی سپزم نیمه‌ی صورت از توکسین بوتولینوم (A) نیز می‌توان استفاده نمود (۱۱).

پس از رقیق نمودن توکسین یادشده، از سوزن‌های ۳۰ گیج در نواحی مختلف صورت (شکل ۴) نظر به نوع توکسین، به مقدارهای متفاوت (۱۰-۳۰ واحد از OnabotulinumtoxinA، ۱۶۰-۵۳ واحد از AbobotulinumtoxinA و ۱۲۵۰-۹۰۰۰ واحد از RimabotulinumtoxinB) در هر ساحه مورد نظر تطبیق می‌گردد. در حال حاضر، توکسین فوق‌الذکر برای تداوی فلج نیمه‌ی صورت اولین انتخاب بوده و فقد کسانی‌که به این توکسین جواب مثبت نشان نمی‌دهند، ضرورت به عمل‌های جراحی دارند (۳، ۱۱، ۱۲).

اثر بخشی توکسین بوتولینوم برای تداوی حالت فوق از ۷۳ درصد تا ۹۸،۴ درصد متغیر می‌باشد. مدت اثر توکسین فوق به‌طور اوسط ۱۲ هفته گزارش شده است. تأثیرات سوء توکسین یادشده کوتاه و زودگذر می‌باشند که شامل نقص موقتی یا دائمی عصب جمجمه که منجر به کاهش شنوایی یا ضعف صورت در اثر صدمه دیدن عصب مربوط می‌شود، فلج خفیف عضلات صورت، دوبینی (دیدن چیزی یگانه به‌شکل دوتایی)، افتیدگی عضلات ساحه مورد نظر در اثر فلج، تروما و درد در ساحه زرق، خونریزی تحت‌الجلدی، افتیدن پلک پایینی چشم و دور خوردن به طرف بیرون یا داخل می‌باشند. عوارض سیستمیک آن شامل علائم انفلونزا مانند بوده که ۲۴ ساعت پس از زرق گزارش شده است. عواملی که مؤثریت توکسین یادشده را تحت تأثیر قرار می‌دهند، شامل حجم و رفاقت توکسین، حرارت ناحیوی و پاسخ عضله‌ی مورد نظر به توکسین می‌باشند (۱۱، ۱۲).

کجی یا انحرافات چشم (Strabismus)

زرق توکسین یادشده غرض برطرف نمودن انحرافات چشمی نسبت به طریقه‌ی جراحی باوجود تأثیرات سوء زودگذر؛ مانند افتیدگی عضلات چشم و دوبینی، مصؤون و مؤثر بوده و مریض زودتر به حالت عادی بر می‌گردد (۱۳، ۱۴).



شکل ۲: نواحی زرق توکسین بوتولینوم (A) برای برطرف نمودن اسپزم‌های نیمه‌ی صورت (۳)

نتایج مطالعات نشان می‌دهند که مؤثریت توکسین بوتولینوم (A) در افرادی تداوی شده ۷۵ تا ۱۰۰ درصد (به‌طور اوسط ۹۳,۳ درصد) بوده است. دوز اوسط برای نوع بوتاکس ۱۲,۵ الی ۲۵ واحد در هرطرف چشم و برای نوع دیسپورت ۵۰ الی ۱۰۰ واحد می‌باشد (۱۴).

تأثیرات توکسین یادشده ۲۴-۷۲ ساعت بعد از زرق آغاز، تا روز ۱۰ ام به حداکثر و بعد از ۲-۳ ماه نظر به بعضی فکتورها مانند سن و سال مریض، شدت غیر نارملی و نوع استرابیسموس (اکزوتروپیا، ایزوتروپیا، هایپرتروپیا، هایپوتروپیا سایکلوتروپیا) از بین می‌رود (۸).

تطبیق توکسین فوق در اطفال و بالغان برای تداوی انحرافات چشمی یک گزینه‌ی مناسب بوده که تأثیرات آن با زرق‌های تکراری بیشتر و به همین ترتیب با افزایش دوز آن نیز زمان مؤثریت آن افزایش پیدا کرده، اما خطر افتیدگی‌های عضلات اطراف چشم را نیز افزایش می‌دهد (۱۵).

از بین بردن چین چروک صورت

در سال ۱۹۹۴ نتیجه‌ی یک آزمایش نشان داد که بوتاکس (A) بخاطری کاهش چین و چروک صورت مؤثر می‌باشد. پس از آن از توکسین یادشده در بخش غیرنارملی‌های جلدی، بویژه در بخش زیبایی به پیمانهای وسیع استفاده به عمل می‌آید (۱۶).

توکسین بوتولینوم در سال ۲۰۰۲ توسط اداره‌ی غذا و دوا‌ی امریکا برای اهداف زیبایی در افرادی ۱۸ تا ۶۵ سال مورد تأیید قرار گرفت. از توکسین یادشده برای از بین بردن چین و چروک صورت (خطوط بین ابروها، خطوط اطراف چشم‌ها، خطوط پیشانی، خطوط اطراف لب‌ها) و خطوط عضلات گردن استفاده به عمل می‌آید (۳، ۱۶). توکسین متذکره برای هدف یادشده هم به‌شکل زرقی و هم به‌شکل

کریم‌ها موجود بوده، بدون انستیزی تطبیق و به‌طور اوسط ۳-۴ ماه مؤثریت آن دوام می‌نماید و در صورت ضرورت به‌شکل تکراری نیز تطبیق می‌گردد (۳).

دوز ستندرد بوتاکس برای از بین بردن چین و چروک صورت ۲۰ واحد می‌باشد؛ اما برای آقایان بخاطر حجم بودن عضلات شان دوز بیشتر نسبت به خانم‌ها ضروری می‌باشد (۱۶).

افرادی که دارای ضعف عضلاتی، خانم‌های حامله و شیرده، نوزادان و اطفال، مریضان مبتلا به عفونت‌های ناحیوی و سیستمی و اشخاص که در برابر بوتاکس شدیداً حساس اند، نباید این توکسین را اخذ نمایند. تأثیرات سوء بوتاکس شامل پندیدگی، سرخی و درد در ساحه‌ی زرق بوده که این تأثیرات را با استفاده از سوزن‌های مناسب و رقیق نمودن توکسین یادشده با Saline می‌توان کنترل نمود. به همین‌گونه سردردی نیز ممکن به ملاحظه برسد که بعد از ۲-۴ هفته از بین می‌رود. علایم مانند بی‌قراری، تهوع، علایم انفلونزا مانند و افتیدگی (معمولاً قسمت‌های پیشانی) نیز به ملاحظه می‌رسند (۱۶).

دندان جوی (Bruxism)

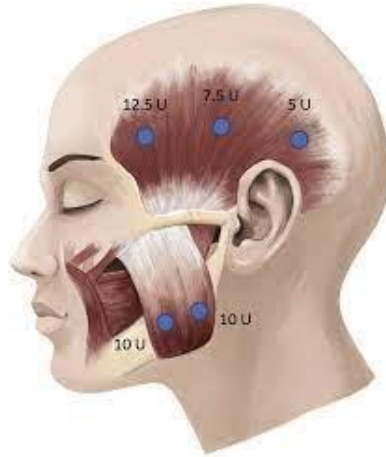
این حالت با تماس غیرنارمل دندان‌های فک فوقانی و تحتانی که منجر به فشردن یا ساییدن دندان‌ها به دلیل انقباض مکرر و ناخودآگاه عضله‌های ماسیتر و تیمپورل در حالت خواب و هوشیاری می‌شود، مشخص می‌گردد (۶).

برای رفع مشکل یادشده از اسپلینت‌های اکلوزال، دواهایی مانند بنزودیازپین یا ال-دوپا می‌توان استفاده نمود. اما اثربخشی کامل آن‌ها تا هنوز ثابت نشده، نمی‌تواند علت اصلی حالت یادشده را رفع نماید و عمدتاً صرف برای از بین بردن علایم و نشانه‌ها مفید می‌باشند (۱۴).

بر علاوه موارد بالا غرض تداوی بروکسیسم از توکسین کلستریدیوم بوتولینوم که مصون و مؤثر می‌باشد، نیز می‌توان استفاده نمود. تطبیق دوز توکسین یادشده نظر به نوع توکسین و دیگر فکتورها؛ مانند شدت بروکسیسم، سن و سال شخص و غیره از ۲۵ تا ۴۰ واحد در عضله‌ی تمپورال و ماسیتر تفاوت می‌نماید (شکل ۵). مؤثریت توکسین یادشده ۱۳ تا ۲۶ هفته می‌باشد؛ اما بعد از مدت یادشده از تأثیرات آن

کاسته شده است. بناً، برای تأثیرات و دوام بیشتر نیاز به زرق‌های تکراری می‌باشد (۱۷، ۱۸).

تأثیرات سوء ناشی از تطبیق توکسین فوق شامل عوارض ناحیوی؛ مانند حساسیت و عکس‌العمل‌های خفیف جلدی در محل زرق و عوارض سیستمیک شامل سردردی، اتروفی برگشت‌پذیر عصبی و تأثیرات مشخص مانند مشکلات در بلع غذا و حرف زدن و خشکی دهن گزارش شده است (۱۸).



شکل ۳: نواحی زرق و مقدار توکسین در عضلات تیمپورال و ماسیتر (17)

نتیجه گیری

از میان هفت سروتایپ توکسین تولید شده توسط باکتری کلستریدیوم بوتولینوم (A-G)، تایپ‌های A و B آن استفاده‌های معالجوی وسیع (به شکل زرقی و بعضاً به شکل مرحم‌ها) در بخش‌های مختلف مانند برطرف نمودن سردردی‌ها، دندان‌جوی، تعرق بیش از حد، انحرافات چشم، بخش‌های زیبایی، و غیره دارند. توکسین‌های یادشده، توکسین‌های عصبی بوده که پس از زرق از آزاد شدن استایل‌کولین در نواحی اتصال عصب-عضله جلوگیری نموده و سبب شلی عضلات ساحه‌ی مورد نظر می‌گردند. مؤثریت توکسین‌های فوق موقتی بوده، ۳ ماه الی حداکثر در یک سال دوام می‌نمایند. بناً، در صورت نیاز ضرورت به زرق‌های تکراری دارند. تأثیرات سوء ناشی از زرق توکسین‌های متذکره جدی نبوده، زودگذر و موقتی می‌باشند.

- (1) Al-ghamdi AS, Alghanemy N, Joharji H, Al-qahtani D, Alghamdi H. ScienceDirect Botulinum toxin : Non cosmetic and off-label dermatological uses. *J Dermatology Dermatologic Surg* [Internet]. 2015;19(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdds.2014.06.002>
- (2) Carr WW, Jain N, Sublett JW. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Adv Ther* [Internet]. 2021;38(10):5046–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01882-9>
- (3) Kant V, Koshal R, Kumar Verma P, Pankaj NK. Therapeutic and Cosmetic uses of Botulinum Toxin. 2009;4(1). Available from: www.vetscan.co.in
- (4) Nigam P, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):8–14.
- (5) Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. 2020;
- (6) 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*. 2013;4(2):1–9.
- (7) Shaterian N, Shaterian N, Ghanaatpisheh A, Abbasi F, Daniali S, Jahromi MJ, et al. Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms : A Systematic Review. 2022;2022:1–15.
- (8) Jabbari B, Lakraj AAD, Moghimi N. Hyperhidrosis: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum Toxins. *Toxins (Basel)*. 2013;5(4):821–40.
- (9) Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of Hyperhidrosis With Botulinum Toxin. 2012;
- (10) Muraro CSP, Marques SDA, Rocha-lima ABC, Oliveira AG De, Lopes ES, Aparecido CTR, et al. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Hyperhidrosis : Case Study Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Hyperhidrosis : Case Study. 2019;(May).
- (11) Tambasco N, Filidei M, Nigro P, Parnetti L, Simoni S. Botulinum toxin for the treatment of hemifacial spasm: An update on clinical studies. *Toxins (Basel)*. 2021;13(12):1–11.
- (12) Gil Polo C, Rodríguez Sanz MF, Berrocal Izquierdo N, Castrillo Sanz A, Gutiérrez Ríos R, Zamora García MI, et al. Blepharospasm and hemifacial spasm: Long-term treatment with botulinum toxin. *Neurol (English Ed)* [Internet]. 2013;28(3):131–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2012.03.016>.
- (13) Hemaidi SS Al, Sesma G, Ahmad K, Alghofaili RS, Awad RA. Efficacy of Botulinum Toxin Injection in Exotropia Treatment. 2021;
- (14) Bonaffini SG, Coccozza V, Jin J. BOTOX injection to treat strabismus after infant botulism type B infection. *Am J Ophthalmol Case Reports* [Internet]. 2020;20:100895. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100895>
- (15) Teo L, Chee E. Uses of botulinum toxin a in ophthalmology. *Proc Singapore Healthc*. 2012;21(1):30–9.
- (16) Satriyasa BK. Botulinum toxin (Botox) a for reducing the appearance of facial wrinkles: A literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Clin Cosmet*

Investig Dermatol. 2019;12:223–8.

(17) Silva MCP da, Rodrigues CM de C, Figueiredo CE, Reis DCS dos, Almeida VL de, Cardoso SV, et al. Effect of botulinum toxin treatment in patients with bruxism and orofacial pain - randomized double-blind clinical trial. Res Soc Dev. 2020;9(9):e917998206.

(18) Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. 2019;24(4):e416–24.