

فهرست

پیشگفتار.....	۷
فصل ۱: اصول پایه سم بوتولینوم.....	۹
فصل ۲: تجزیه و تحلیل صورت و مستندات عکاسی.....	۳۳
فصل ۳: عضلات: تکنیک و محل تزریق.....	۶۷
فصل ۴: موارد بالینی.....	۱۱۹
واژه‌یاب.....	۱۵۹

پیشگفتار

چالش نسل ما این است که تا مدت‌های طولانی جوان و شاداب به نظر برسیم. زیبایی نقش اساسی در ایجاد عزت نفس، اعتماد به نفس، آرامش و شادی دارد. یک هدف مشترک دندانپزشکان و جراحان پلاستیک، همیشه ادغام، حفظ یا بازآفرینی عملکرد، بیولوژی، ساختار و زیبایی است. از آنجا که دندانپزشکان متخصص ناحیه سر و گردن هستند و درک عمیقی از آناتومی و فیزیولوژی ماهیچه‌های صورت دارند، هیچ دندانپزشکی بدون زیبایی و هیچ گونه زیبایی صورت بدون دندانپزشکی وجود ندارد.

سم بوتولینوم (BTX) در درمان بسیاری از بیماری‌ها مفید است. BTX به همراه اسیدهای هیالورونیک برای درمان آسیمتری صورت، اختلالات گیجگاهی فکی و درد صورت، دندان قروچه و گرفتگی، و نگرانی‌های مربوط به سن یا سایر موارد زیبایی استفاده می‌شود. استفاده بالینی از BTX می‌تواند به کنترل عادات پارافانکشنال و بهبود زیبایی صورت کمک کرده و به طور کلی کیفیت زندگی بیماران را تغییر دهد. این کتاب هم مفاهیم اساسی کاربرد BTX و هم پروتکل‌های استفاده‌ی از آن را در شرایط مختلف بالینی شامل می‌شود. این کتاب به گونه‌ای طراحی شده است که راهنمای مقدماتی و مرجع عملی برای کسانی است که کار زیبایی انجام می‌دهند، لذا مطالعه این کتاب را به کلیه دانشجویان، پزشکان و دندانپزشکان که به زیبایی و هارمونی صورت اهمیت می‌دهند، توصیه می‌کنم. با آرزوی موفقیت برای تمام کسانی که دغدغه زیبایی دارند.

دکتر شبنم آقایان

پاییز ۱۴۰۰

فصل

۱

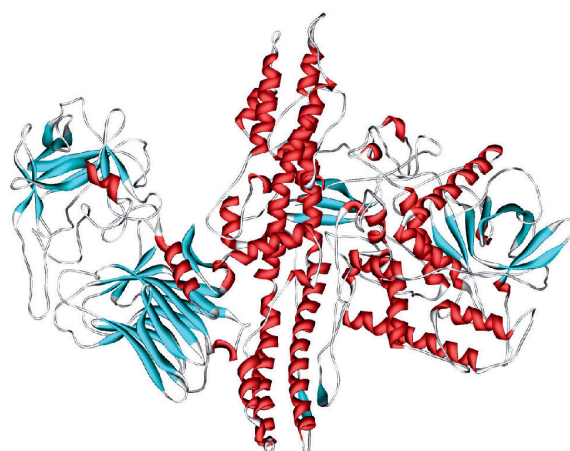
اصول پایه سم بوتولینوم

جدول ۱-۱ سروتایپ های BTX

A,B,C1,C2,D,E,F,G,H,I
A,B کاربردهای بالینی مختلفی دارند. C,E,F در موارد آزمایشگاهی استفاده می شوند.

جدول ۱-۲ مشخصات BTX A و BTX B

A	B
طیف وسیع اندیکاسیون مورد استفاده در کشورهای مختلف در مقالات و نشریات به خوبی توصیف شده به عنوان: بوتاکس (onabotulinumtoxinA, Allergan) Dysport (abobotulinumtoxinA, Ipsen) Xeomin (incobotulinumtoxinA, Merz) به بازار عرضه شده است.	مدت زمان اثر کوتاه تر استفاده درمانی افزایش درد هنگام تزریق به عنوان: مایوبلاک (rimabotulinumtoxinB, Solstice Neurosciences) نوروبلاک (بدون مجوز FDA, Eisai) به بازار عرضه می شود.



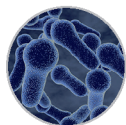
شکل ۱-۱ پروتئین نوروتوکسیک BTX

سم بوتولینوم (BTX) یک عامل بیولوژیکی است که در آزمایشگاه به صورت ماده پایدار کریستالی تولید می شود، در آلبومین انسانی به صورت خشک یخ زده می شود و در یک ویال استریل و بصورت و کیوم خشک عرضه می شود تا در یک محلول نمکی بازسازی شود. این ماده به طور طبیعی توسط کلستریدیوم بوتولینوم، یک باکتری بی هوازی گرم مثبت تولید می شود که چندین سروتایپ متمایز از BTX (جدول ۱-۱) را تولید می کند. (۱-۳)

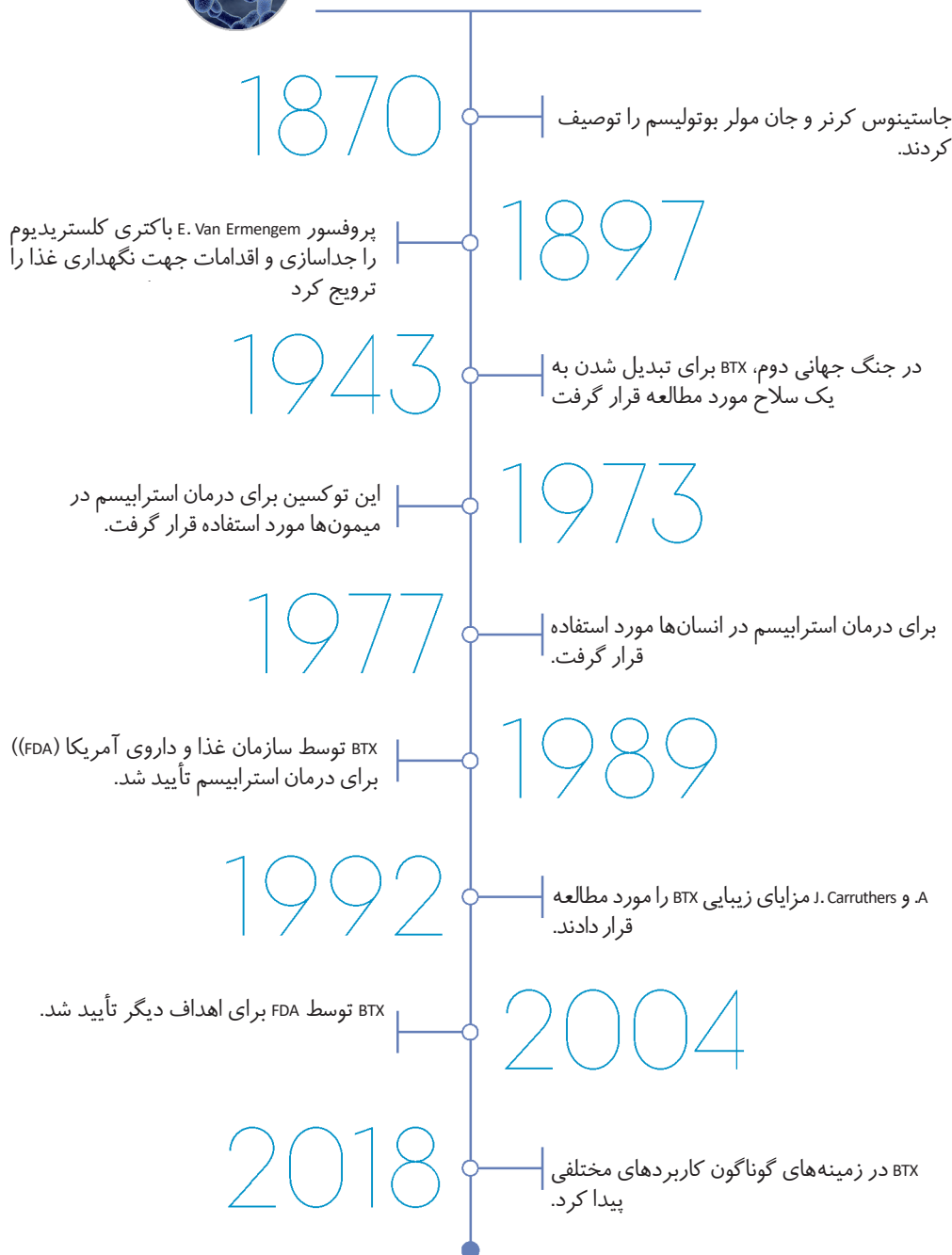
از نظر درمان زیبایی، نوع A تنها موردی است که از نظر بالینی یک فعالیت بیولوژیکی مهم را نشان می دهد، و از این رو بیشترین سروتایپ مورد مطالعه و استفاده از BTX است. (۴) نوع B نیز به صورت تجاری برای درمان دیستونی دهانه رحم و برای بیماران مقاوم به BTX-A، در دسترس است، اما به طور کلی هنگام تزریق با بروز درد بالاتری همراه است و اثر آن کوتاه مدت است، اگرچه شروع اثر آن سریعتر از نوع A است. (۹-۱۳) (جدول ۱-۲)

BTX یک ماکرومولکول آلی است که از اسیدهای آمینه متصل شده توسط پیوندهای پپتید (زنجیره های پلی پپتیدی) به هم ساخته شده است. از نظر بیوشیمیایی از یک زنجیره سبک ۵۰ کیلو دالتونی و یک زنجیره سنگین ۱۰۰ کیلو دالتونی تشکیل شده است (شکل ۱-۱) که توسط

پل های دی سولفید حساس به پروتئاز بهم متصل می شوند. پیوند این زنجیره ها منجر به تولید یک پروتئین ۱۵۰ کیلو دالتونی می شود. (۱۴-۱۵)



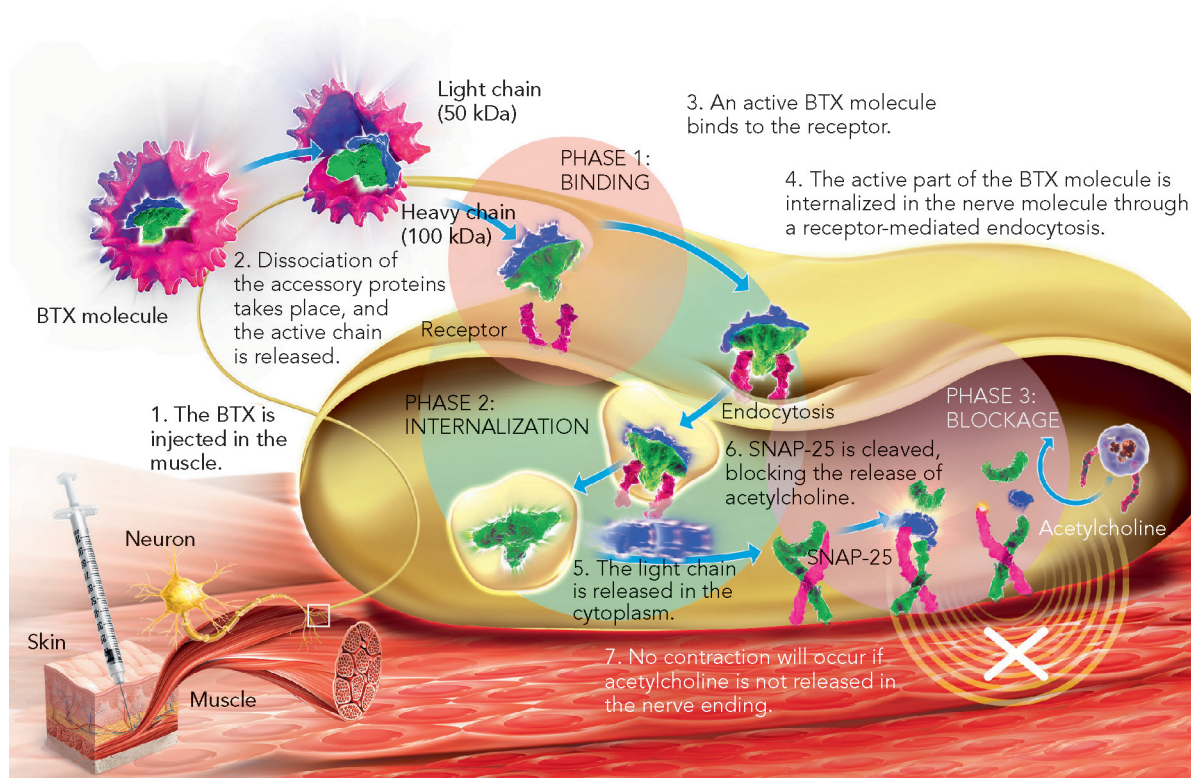
شکل ۱-۲ جدول زمانی کشف BTX



این سم هم توسط پروتئین های غیر سمی بزرگتر و هم توسط هم آگلوتینین محافظت می شود. وزن نهایی این کمپلکس مولتیمر، که از ۷۰۰ کیلو دالتون برای BTX-B تا ۹۰۰ کیلو دالتون برای BTX-A متغیر است، منعکس کننده وزن پروتئین های سطحی است که نقش محافظت را انجام می دهند. (۱ و ۱۶ و ۱۷)



شکل ۱-۲ تاریخچه مختصری از کشف و تحولات علمی پیرامون BTX را نشان می دهد.



شکل ۳-۱ مکانیسم عملکرد BTX

مکانیسم عملکرد BTX

BTX-A باید در عضله تزریق شود تا پراکنده شود و به انتهای عصب کولینرژیک منتقل شود، جایی که مکانیسم عملکرد آن اتفاق می‌افتد. BTX اساساً پروتئینهای ادغام شده (پروتئین ۲۵ مربوط به سیناپتوزوم [SNAP-25]) را که مسئول ترشح نوروترانسمیتر استیل کولین (ACh) است، تجزیه می‌کند، در نتیجه تزریق BTX از انقباض فیبرهای عضلانی جلوگیری می‌کند. (۱۶-۲۰) شکل ۳-۱ تصویر مفصلی از این فرآیند را نشان می‌دهد. توضیحات کامل تر در زیر ارائه شده است.

پس از تزریق، BTX از طریق عمل پروتازها از پروتئین‌های فرعی جدا می‌شود. بلافاصله پس از آن، به طور غیرقابل بازگشت به گیرنده‌های خاص با میل بالا در محل اتصال عصبی عضلانی (اتصال نوروماسکولار یا NMJ) متصل می‌شود. این مرحله ۱: اتصال یا Binding

هنگامی که مولکول BTX به گیرنده در سطح غشای سلول عصبی متصل شد، زنجیره سنگین اجازه می‌دهد توکسین از طریق غشا وارد سلول شود و در نتیجه یک وزیکول تشکیل می‌شود که دو زنجیره BTX را احاطه می‌کند. این فرآیند ۲۰ دقیقه طول می‌کشد و به آن اندوسیتوز با واسطه گیرنده می‌گویند. این مرحله ۲ است: داخلی‌سازی یا internalization

با جداسازی پل‌های دی‌سولفید از طریق عمل پروتازها، زنجیره سبک از زنجیره سنگین جدا می‌شود. تحت شرایط اسیدی، از وزیکول به سیتوپلاسم عصبی آزاد می‌شود. هنگامی که در سیتوزول قرار گرفت، زنجیره سبک فعالیت متالوپروتئیناز خود را در درون سلولی انجام می‌دهد که اگرستوز وزیکول‌های ACh را تنظیم می‌کند. چنین اهدافی بخشی از کمپلکس

SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor) است که مسئول اتصال و جفت‌سازی وزیکول‌های ACh

است. با ادغام سه پروتئین

SNAP-25, VAMP (vesicle-associated membrane protein) و سینتاکسین 1a این کمپلکس ساخته می‌شود.

زنجیره سبک BTX-A، از طریق یک اندوپیتیداز وابسته به روی و تحت pH اسیدی، SNAP-25 را می‌شکافد. (VAMP توسط BTX-B, D, F شکسته و سینتاکسین 1a توسط BTX-C شکسته می‌شود). این رخداد از آزاد شدن نوروترانسمیتر ACh جلوگیری می‌کند. این مرحله ۳ است: انسداد یا تجزیه پروتئولیتیک blockage or proteolytic cleavage.

با مهار آزادسازی ACh از وزیکول سیناپسی، BTX از نظر شیمیایی عصب عضلات و غدد را از بین میبرد. این روند به عنوان *chemodenervation* شناخته می شود. این مکانیسم مختص BTX-A است و کاربردهای بالینی گسترده ای دارد، از جمله تعدیل انقباض عضلانی، که اثر آن از نظر بالینی برای ۳ تا ۴ ماه مشاهده می شود. همچنین طول مدت اثر برای کاهش هیپرهیدروز تا ۱۲ ماه و ترشح بزاق بیش از حد (سیالوز) تا ۶ ماه می باشد.

جدول ۱-۳ شروع و مدت زمان اثر BTX

شروع اثر: ۶ ساعت
شروع نتایج بالینی: ۲۴-۷۲ ساعت
تثبیت نهایی عملکرد بالینی: حداکثر تا ۱۴ روز
مدت اثر بر روی عضلات: ۲ هفته تا ۶ ماه
مدت زمان تأثیر بر ترشح بزاق: حداکثر تا ۶ ماه
مدت زمان تأثیر در هایپرهیدروز: حداکثر تا ۱۲ ماه

عملکرد BTX

پاسخ فیزیولوژیکی تزریق BTX، ۶ ساعت پس از تجویز و نتایج بالینی طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از استفاده مشاهده می شود. (۲۱) در حالی که فلجی یا پارالیز ۲۴ ساعت پس از تزریق مشاهده می شود، اوج اثر فلج ۱۴ روز بعد اتفاق می افتد. بسته به عوامل فردی مانند دوزها و دستورالعمل های پس از بلاک شدن، فلج ناشی از BTX می تواند از ۲ هفته تا ۶ ماه طول بکشد. (جدول ۱-۳).
پس از تجویز BTX، پاسخ توکسین در طول مدت زمانی که در بالا توضیح داده شد، برگشت پذیر نیست. با این حال، در نهایت اثر برعکس می شود. دو فرضیه برای برگشت پذیری اثر BTX وجود دارد:

۱. جوانه زنی آکسون و بازسازی عضلات اتفاق می افتد. یعنی NMJ (نوروماسکولار جانکشن) جدید شکل می گیرد.

۲. بازسازی در همان NMJ ایجاد می شود که به دلیل استفاده از BTX، تغییر یافته است. (۲۳)

پس از آن، کمپلکس های جدید SNARE تشکیل می شوند، در نتیجه از ایجاد اثر فرم سمی بر بیمار جلوگیری می کنند.

مدت زمان بلاک شدن ناشی از BTX، که میتواند از هفته به ماه متفاوت باشد، بسیار بیشتر از زمان هدف عمل نوروتوکسین است، که نشان می دهد سایر اقدامات درون سلولی در تداوم تأثیرات آن دخیل هستند. علاوه بر این، مدت زمان و همچنین اثر بلاک شدن آن به دوزها و فرمولاسیون های سروتیپ های مورد استفاده بستگی دارد. (۲۲) در حالی که وقایع مختلف سلولی-بیوشیمیایی که به عنوان پایه ای برای این واریانس شناخته می شوند ناشناخته است، اما عوامل زیادی می توانند در این موارد موثر باشند:

- طول عمر زنجیره سبک در داخل سیتوزول
 - گردش (تجدید) پروتئین هدف (SNARE (VAMP, SNAP-25, Syntaxin 1a
 - واکنش های شیمیایی ثانویه مربوط به ساخت SNARE یا رهاسازی پپتید
- مسیرهای متابولیکی به درستی ثبت نشده اند؛ با این حال، ممکن است با وجود پروتئازهایی که منجر به پروتئولیز زنجیره های پلی پپتیدی موجود در مولکول می شود، توضیح داده شوند. (۲)

زیست سازگاری

زیست سازگاری توکسین با اثر انتخابی آن در مهار آزادسازی ACh در انتهای اعصاب کولینرژیک محیطی مشهود است. همچنین از سد خونی مغزی عبور نمی کند و از انتشار ACh یا نوروترنسمیتر دیگری در این سطح جلوگیری نمی کند. توکسین به فایبر عصبی ساقه های عصبی یا ناحیه پس سیناپسی متصل نمی شود.

در عضله، نیمه عمر BTX، ۱۰ ساعت می باشد. در طی ۲۴ ساعت پس از تزریق، ۶۰٪ ماده از طریق ادرار دفع می شود. (۲)