

13. Panigrahi, R., Mahapatra, A. K., Priyadarshi, A., Das, D. S., Palo, N., et al. Outcome of simultaneous arthroscopic anterior cruciate ligament and posterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendon autograft: a multicenter prospective study. *Asian journal of sports medicine*. 2016. 7(1), <https://doi.org/10.5812/asjms.29287>
14. Schützenberger, S., Keller, F., Grabner, S., Kontic, D., Schallmayer, D., et al. ACL reconstruction with femoral and tibial adjustable versus fixed-loop suspensory fixation: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2022. 17(1), 244-251, <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03128-y>.
15. Setyawan, R., Soekarno, N. R., Asikin, A. I. Z., & Rhatomy, S. Posterior Cruciate Ligament reconstruction with peroneus longus tendon graft: 2-Years follow-up. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019. 43, 38-43, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.05.009>.

## CẬP NHẬT CÁC ỨNG DỤNG CỦA BOTULINUM TOXIN TYPE A TRONG LÂM SÀNG NGOẠI KHOA VÀ THẨM MỸ ÍT XÂM LẤN

*Nguyễn Văn Lâm, Lý Quang Huy, Võ Thị Hậu,  
Hà Thị Thảo Mai, Nguyễn Hữu Giàu\**

*Trường Đại học Y Dược Cần Thơ  
\*Email: nhgiau@ctump.edu.vn*

*Ngày nhận bài: 09/10/2023*

*Ngày phản biện: 21/10/2023*

*Ngày duyệt đăng: 06/11/2023*

### TÓM TẮT

*Botulinum toxin type A được ứng dụng rộng rãi trong điều trị các tình trạng rối loạn cơ thắt cơ như cứng cơ nửa bên mặt, rối loạn phát âm cơ thắt. Hơn hai thập niên gần đây, trong lĩnh vực chuyên ngành thẩm mỹ ít xâm lấn, hoạt chất này bắt đầu được sử dụng và ngày càng phổ biến trong điều trị các nếp nhăn động do sự vận động quá mức vùng mặt: vùng trán, cau mày, đuôi mắt, cười hở nước; tăng tiết mồ hôi bàn tay, nách; hỗ trợ điều trị sẹo thẩm mỹ; tiêm vi điểm ứng dụng trong trẻ hóa; ... tạo thêm bước đột phá mới trong chuyên ngành thẩm mỹ. Ngoài ra, các thông tin, chỉ định mới trong sử dụng Botulinum toxin type A cũng như vai trò trong ngoại khoa tổng quát, hỗ trợ trong các bệnh lý thoát vị thành bụng, giảm biến chứng tái phát; các ứng dụng trong việc sử dụng trước, trong và sau mổ ở bệnh lý cơ cơ, giảm các triệu chứng đau được tổng hợp từ các nghiên cứu trong và ngoài nước và được đăng trên các tạp chí uy tín trong 5 năm trở lại đây. Nội dung phù hợp với xu hướng hiện đại và có triển vọng ứng dụng rộng rãi hơn trong điều trị bệnh cho nhiều nghiên cứu phối hợp giữa các chuyên khoa điều trị và tạo hình thẩm mỹ, đem lại lợi ích tối ưu nhất cho người bệnh. Hiện nay, các nghiên cứu được thực hiện hoặc được đăng trên các tạp chí trong nước còn hạn chế, nhóm tác giả mong muốn sẽ mang đến thông tin mới và một số ứng dụng đang triển khai tại trung tâm để quý đồng nghiệp có thêm nhiều ý tưởng ứng dụng Botulinum toxin type A trong ngành thẩm mỹ ít xâm lấn và hỗ trợ, điều trị một số bệnh lý ngoại khoa, các bệnh lý liên quan về sức căng của cơ.*

**Từ khóa:** *Botulinum toxin A, cơ thắt cơ nửa mặt, thẩm mỹ ít xâm lấn.*

## ABSTRACT

**UPDATED APPLICATIONS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A  
IN CLINICAL SURGERY AND MINIMALLY INVASIVE AESTHETICS**

*Nguyen Van Lam, Ly Quang Huy, Vo Thi Hau,  
Ha Thi Thao Mai, Nguyen Huu Giàu\**

*Can Tho University of Medicine and Pharmacy*

*A wide variety of medical conditions characterized by muscular spasticity are frequently treated with botulinum toxin type A. Hemifacial muscle hypertrophy and speech impairments caused by spasmodic episodes are among the diseases mentioned above. In recent years, there has been a growing trend in the utilization of a particular active ingredient within the realm of minimally invasive aesthetics. This substance has gained popularity for its efficacy in addressing dynamic wrinkles that arise from excessive facial muscle movements, specifically in areas such as the forehead, frown lines, corners of the eyes, and smile lines that expose the gums. Additionally, it has shown promise in managing hyperhidrosis in the hands and armpits, as well as aiding in the treatment of cosmetic scars. The application of micro-injections containing this active ingredient has thus contributed to significant advancements in the field of cosmetic rejuvenation. Furthermore, we aim to enhance and expand the existing knowledge and guidelines pertaining to the utilization of Botulinum toxin type A. This includes its significance in the field of general surgery, specifically in the context of supporting hernias of the abdominal wall and mitigating the occurrence of recurrent complications. Furthermore, we seek to explore its applications in preoperative, intraoperative, and postoperative settings for managing muscle spasms and alleviating pain symptoms. The data has been gathered from both local and international research sources and then disseminated via esteemed academic publications during the last five years. The content aligns with contemporary trends and has potential for broader use in disease treatment via research cooperation between therapeutic and cosmetic plastic specialties, therefore maximizing the advantages for patients. Research is currently being done in small quantities and is not yet widely available in domestic publications. The authors aim to present novel insights and current applications being employed at the center, with the intention of facilitating knowledge acquisition among colleagues. The focus of this information pertains to the utilization of Botulinum toxin type A within the cosmetic industry. These minimally invasive applications facilitate the management of surgical conditions in addition to disorders associated with muscular tension.*

**Keywords:** *Botulinum toxin A, hemifacial spasm, minimally invasive aesthetic.*

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Botulinum toxin type A (BTX-A) được ứng dụng phổ biến và có nhiều nghiên cứu trên toàn thế giới. Hiện nay, các nghiên cứu trong nước còn hạn chế, đặc biệt trong lĩnh vực ngoại khoa. Các nghiên cứu trong điều trị các nếp nhăn động cũng còn hạn chế.

Các ứng dụng của BTX-A trong điều trị các bệnh lý như loạn trương lực cơ khu trú (co cứng cổ, co giật mí mắt, co thắt thanh quản, co rút bàn ngón tay (Writer's cramp), ... ; co cứng cơ: đột quy, tổn thương não chấn thương, bại não, đa xơ cứng, tổn thương tủy sống; co cơ tự phát nhưng không do loạn trương lực: co giật nửa mặt, tremor, tics, ngậm cứng hàm (Trismus); tật mắt lé; đau mạn tính và các bệnh co rút cơ khu trú.

Trong bài tổng quan này, chúng tôi muốn cập nhật các ứng dụng mới nhất của hoạt chất Botulinum toxin type A trong chuyên ngành thẩm mỹ và ngoại khoa, đặt biệt là ngoại tổng quát. Từ đó, chúng ta sẽ có những ý tưởng tốt hơn cho các nghiên cứu khoa học, ứng dụng tốt hơn trong công tác điều trị bệnh nhân, xây dựng chuyên ngành sức khỏe vững chắc và phát triển hơn.

## II. NỘI DUNG TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU/ ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

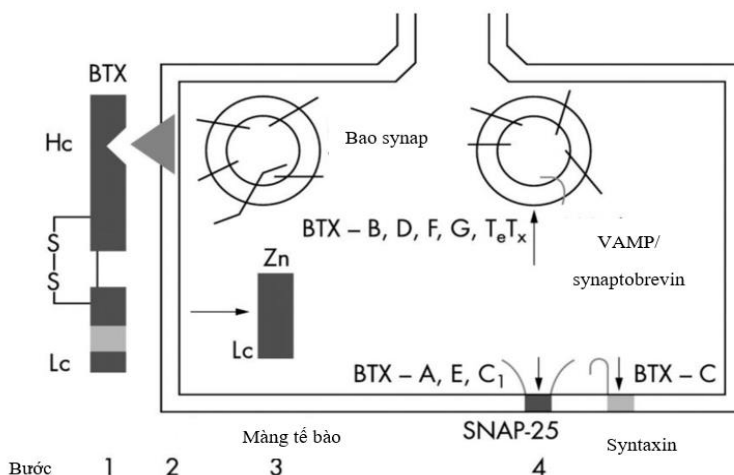
### 2.1. Cấu trúc và cơ chế hoạt động của BTX-A

BTX-A được sản xuất bởi *Clostridium botulinum*, một loại vi khuẩn kỵ khí hình que, gram dương và có trọng lượng phân tử khoảng 150kDa, bao gồm các polypeptide chuỗi đơn. Nó bao gồm một chuỗi nặng (Hc) 100kDa và một chuỗi nhẹ (Lc) 50kDa, và hai chuỗi này được nối với nhau bằng liên kết disulfide. Theo loại huyết thanh, BTX-A có thể được chia thành bảy loại huyết thanh: BTX-A A, B, C (1, 2), D, E, F và G. Gần đây, năm 2017 phát hiện thêm loại X chỉ có 1 serotype. Hệ thống thần kinh của con người dễ bị ảnh hưởng bởi năm các loại huyết thanh độc tố (BTX-A, B, E, F, G) và không bị ảnh hưởng bởi hai loại (BTX-A-C, D). Trong số đó, BTX-A là mạnh nhất, nhưng BTX-A và BTX-A-B chỉ được chấp thuận sử dụng trong lâm sàng [1].

Cơ chế hoạt động của BTX-A phần lớn được chia thành bốn giai đoạn: (1) liên kết, (2) nội hóa, (3) khử disulfide và chuyển vị trí, và (4) ức chế giải phóng thần kinh cơ (Hình 1).

Cơ chế khử thần kinh này của BTX-A có thể đảo ngược được. Mới các sợi trục xuất phát từ các sợi trục tận cùng của dây thần kinh vận động không có myelin hoặc từ các nút Ranvier của dây thần kinh vận động có myelin. Sự phân nhánh của sợi trục gây ra sự phân nhánh của sợi trục, dẫn đến sự phục hồi chức năng của cơ bị liệt. Tuy nhiên, ban đầu người ta tin rằng sự phong tỏa cholinergic của một đầu dây thần kinh cụ thể là vĩnh viễn và sự tái phân bố thần kinh của mô đích là do sự tái sinh của sợi trục. Tuy nhiên, dữ liệu trên động vật với BTX-A đã chứng minh rằng sự nảy mầm chỉ tạo ra sự tái phân bố tạm thời trong giai đoạn phục hồi ban đầu. Trong giai đoạn phục hồi muộn, mầm rút lại và thiết bị đầu cuối ban đầu hoạt động trở lại. Sau khi quá trình tái phân bố thần kinh hoàn tất, mô đích sẽ có đầy đủ chức năng [1], [2].

Trong cuộc sống hằng ngày, tình trạng nhiễm độc (Botulism) có thể xảy ra do ăn phải thức ăn bị nhiễm độc hay từ những vết thương bị nhiễm khuẩn. Nhiễm độc Botulinum ở người chủ yếu do các type A, B, E và F (rất hiếm), trong khi đó type C, D chỉ gây nhiễm độc ở động vật. Đây là độc chất cực kỳ mạnh, liều gây chết người trung bình (LD50) là 1,3-2,1ng/kg khi tiêm hoặc 10-13ng/kg khi hít. Ví dụ ở người 70kg, liều tử vong trong khoảng 2500-3000IU khi tiêm. Liều dùng một lần 500IU có thể gây ngộ độc [2].



Hình 1. Cơ chế hoạt động của độc tố botulinum (quy trình gồm bốn bước) [1]

Thời gian bắt đầu tác dụng đa số trung bình là sau 12- 24 giờ, tuy nhiên có trường hợp ghi nhận sớm 6 giờ và có khi trễ đến 48 giờ. Thời gian tác dụng mạnh nhất là 14-28 ngày sau tiêm. Thời gian hiệu quả kéo dài 3-6 tháng.

Thời gian tác dụng sẽ thay đổi chính yếu tùy vào nồng độ và liều lượng BTX, nồng độ được tính là số đơn vị IU trên 0,1mL hoặc trên 1mL, liều lượng được tính là tổng số đơn vị sử dụng. Ngoài ra thời gian tác dụng còn tùy thuộc vào: tuổi tác, giới tính, khối lượng cơ và chủng tộc.

Với cùng một liều lượng thì mức độ lan tỏa BTX tùy thuộc vào nồng độ pha loãng, khi sự lan tỏa rộng hơn thì khu vực tác động cũng rộng hơn, dẫn đến việc thời gian tác dụng cũng sẽ giảm so với khu vực có nồng độ thuốc cao hơn.

Chụp cộng hưởng cho thấy sự khác nhau vùng lan tỏa liên quan đến nồng độ pha loãng. Với cùng liều BTX, độ lan tỏa bên trái (pha 2,5mL/lọ) rộng hơn so với bên phải (pha 1,5mL/lọ).

## 2.2. Ứng dụng BTX-A trong lâm sàng thẩm mỹ ít xâm lấn

### Giảm trương lực cơ vùng mắt

Botulinum toxin typ A là một trong các sản phẩm giải quyết các nếp nhăn động trong quá trình chống lão hóa, là tiến trình thẩm mỹ nội khoa được thực hiện nhiều nhất trên thế giới hiện nay. Theo thống kê mới nhất của The American Society of Plastic Surgeons năm 2022, thủ thuật luôn đứng đầu trong 10 năm nay và xu hướng tăng. Cụ thể trong năm 2022, có 8.736. 591 thủ thuật, tăng 73% so với năm 2019 [3].

Ngoài ra, BTX-A có thể kết hợp với các giải pháp khác như tiêm chất làm đầy, tái tạo da bằng hóa chất hoặc cơ học, sử dụng công nghệ ánh sáng LASER, IPL, ... hay kết hợp với phẫu thuật để có hiệu quả trẻ hóa, thẩm mỹ ngày một hoàn hảo.

Để đạt được điều đó, đòi hỏi bác sĩ không những nắm vững kiến thức giải phẫu học, chỉ định đúng, thao tác đúng mà còn phải biết thăm khám và theo dõi sát bệnh nhân. Thực hành ứng dụng botulinum toxin trong thẩm mỹ không chỉ là khoa học mà còn là một nghệ thuật.



Hình 2. Ứng dụng BTX-A điều trị nếp nhăn vùng trán và đuôi mắt

Nguồn: Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ

Các chỉ định trong điều trị các nếp nhăn vùng mắt: vùng giữa cung mày, nếp nhăn đuôi mắt, nếp nhăn trán, nếp nhăn vùng mũi, nếp nhăn quanh miệng, Marionette line, nếp nhăn cằm, nếp nhăn cổ, ...

Nghiên cứu của Nguyễn Quang Minh [4] trên 60 bệnh nhân có nếp chân chim vùng đuôi mắt, nhằm đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của phương pháp tiêm BTX-A dựa trên

mức độ giảm điểm theo bảng điểm Facial Wrinkle. Kết quả cho thấy sau điều trị 1 tháng, tất cả các bệnh nhân đều có cải thiện, trong đó 83,3% cải thiện nhiều. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ thấp, 3 bệnh nhân (5%) có bầm tím sau tiêm và 3 bệnh nhân (5%) có cảm giác căng cứng mi mắt trong thời gian 1 tuần đến 1 tháng đầu tiên.

### Mesobotox

Mesobotox đề cập đến việc sử dụng BTX-A còn được gọi là microbotox, là phương pháp tiêm nhiều mũi tiêm vi điểm BTX-A pha loãng vào lớp hạ bì hoặc bề mặt giữa lớp hạ bì và lớp bề mặt của cơ mặt, các tuyến và cấu trúc da [1].

Phương pháp mới này được xem hiệu quả trong trẻ hóa khuôn mặt tạm thời. Tuy nhiên, cơ sở khoa học và các nghiên cứu của thủ thuật mesobotox để cải thiện làn da là chưa đủ. Các giả thuyết được đề xuất liên quan đến tác dụng của mesobotox chủ yếu là do liệt nhẹ cơ dẫn đến: tác dụng nâng cơ mặt bằng cách liệt nhẹ các cơ ức chế (ví dụ, cơ da cổ); giảm nếp nhăn bằng cách làm tê liệt nhẹ các cơ biểu cảm trên khuôn mặt; làm mịn và săn chắc kết cấu da bằng cách làm tê liệt các cơ pili để giảm kích thước lỗ chân lông và gây ra tình trạng thiếu dẫn lưu bạch huyết một phần để làm cho khuôn mặt trông đầy đặn [5].

Ngoài ra, việc ức chế chức năng ngoại tiết còn mang lại các tác dụng như:

Da mặt cảm giác sạch thoáng hơn do giảm mụn trứng cá, kích thước lỗ chân lông do giảm sản xuất bã nhờn và mờ hời do ức chế Acetylcholine và chất P.

Da sáng hơn bằng cách ức chế giải phóng các peptide thần kinh quanh mạch máu có tác dụng thần kinh phó giao cảm, chẳng hạn như peptide liên quan đến gen calcitonin (một chất làm giãn động mạch mạnh) và peptide hoạt mạch, để giảm đỏ bừng mặt.

Thủ thuật tiêm mesobotox được thực hiện mang lại làn da có độ ẩm, sáng và gương mặt trẻ trung hơn nhưng vẫn có những hạn chế như thời gian hiệu quả ngắn, cảm giác đau ít đến nhiều tùy thuộc từng bệnh nhân, cần phải tiêm nhắc lại nếu mong muốn duy trì tác dụng. Kỹ thuật này cần có thêm các bằng chứng khoa học về liều lượng, thống nhất thời gian để đạt hiệu quả tối ưu.

### Cười hở nướu

Đối với nha sĩ nói chung, việc sử dụng độc tố Botulinum typ A mang lại khả năng kiểm soát các mô mềm xung quanh miệng để tạo ra nụ cười hài hòa hơn. Việc tiêm BTX-A vào cơ mặt đòi hỏi mức độ tinh tế cao để đạt được kết quả như mong muốn. Lộ nướu quá mức (cười hở nướu) là một tình trạng mất thẩm mỹ được đặc trưng bởi nướu lộ ra quá mức khi cười. Nguyên nhân phổ biến nhất gây ra cười hở lợi được cho là do sự hoạt động quá mức của các cơ môi trên [6].



Hình 3. Cười hở nướu và trạng thái nghỉ của môi [6]

Điều trị cười hở nướu bằng Botulinum Toxin có thể giúp bệnh nhân có nụ cười hài hoà và chuẩn mực, giảm sự chịu đựng cơn đau trong điều trị, rút ngắn thời gian điều trị và chi phí so với các phương pháp khác. Chỉ tiêm một liều nhỏ BTX-A (2,5 đơn vị trên 0,1mL trên mỗi bên) 3 mm về phía bên so với rãnh cân hàm ở mức lỗ mũi tại điểm bám của cơ nâng môi trên ở cơ mũi giúp cải thiện nụ cười hở lợi ở nướu [6], Quy trình này là một ví dụ đơn giản và điển hình về việc đạt được kết quả thành công và giảm thiểu tác dụng phụ bằng cách phân tích sinh lý học của giải phẫu môi trên.

Nghiên cứu của nhóm tác giả Thiều Tú Trâm và nhóm cộng sự [7] tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, ca bệnh trên 16 bệnh nhân có nhu cầu cải thiện thẩm mỹ nụ cười hở nướu, tiêm tại điểm Yonsei với liều 2,5IU BTX-A mỗi bên. Chụp ảnh nụ cười của bệnh nhân trước và sau điều trị, sau 24 giờ, 3 ngày, 5 ngày, 1 tuần và 2 tuần. Nghiên cứu kết luận: điều chỉnh cười hở nướu, BTX-A liều 2,5IU mỗi bên tiêm là phương pháp có thể thực hiện được vì mang lại hiệu quả phục hồi với sự hài lòng cao từ bệnh nhân. Nghiên cứu của Aldhafer, Hussain Adnan [8] gồm 40 người tham gia, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, mỗi nhóm 20 người. Nhóm đầu tiên được tiêm 2,5 đơn vị BTX-A ở 1 điểm mỗi bên (nhóm tiêm 2 điểm), nhóm thứ hai được tiêm tổng 5IU BTX-A ở 2 điểm mỗi bên (nhóm 4 điểm). Kết quả đánh giá là mức độ giảm biểu hiện hở nướu giữa và nướu bên (biểu thị bằng sự khác biệt giữa số đo trước và sau tiêm), mức độ hài lòng của những người tham gia nghiên cứu. Các lần tái khám tiếp theo sau 2 tuần, 12 tuần. Trong nghiên cứu này, tiêm BTX-A là một phương pháp điều trị lộ nướu an toàn và ít xâm lấn, phương pháp 4 điểm mang lại kết quả lâm sàng và mức hài lòng tốt hơn so với phương pháp 2 điểm. Hai nghiên cứu trên tuy có kết quả tốt, hài lòng người bệnh nhưng một số hạn chế về số mẫu và thời gian theo dõi còn ngắn, cần có thêm các nghiên cứu số mẫu lớn hơn và theo dõi lâu hơn.

### **2.3. Ứng dụng Botulinum toxin typ A trong chuyên ngành ngoại khoa**

#### **Tăng tiết mồ hôi**

Tăng tiết mồ hôi (hyperhydrosis) thường được định nghĩa là sự tiết mồ hôi quá mức hay là sự tiết mồ hôi vượt quá nhu cầu sinh lý cho phép đối với nhu cầu điều hòa nhiệt của cơ thể và điều kiện của môi trường.

Tăng tiết mồ hôi thường đối xứng, một số trường hợp có thể chỉ bị ở một bên. Bệnh không đau, không nguy hiểm nhưng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống. Tăng tiết mồ hôi nguyên phát là loại tăng tiết mồ hôi thường gặp nhất với biểu hiện tăng tiết mồ hôi khu trú, vô căn, hay gặp ở người khỏe mạnh ở vị trí lòng bàn tay, bàn chân, nách [10],[11].

Có nhiều phương pháp điều trị chứng tăng tiết mồ hôi: muối nhôm, thuốc kháng cholinergic, liệu pháp ion, vi sóng, cắt hạch thần kinh giao cảm, BTX-A, ...

Cơ chế được biết đến nhiều nhất của BTX-A là ức chế giải phóng acetylcholin ở màng trước synap làm giảm hoạt động của tuyến mồ hôi eccrine. Điều trị Botulinum toxin trong tăng tiết mồ hôi nách, mồ hôi tay – chân là bước ngoặt ở thế kỷ. BTX-A đã trở thành phương pháp điều trị mới, xâm lấn tối thiểu đối với tăng tiết mồ hôi khu trú. Khi được tiêm dưới da, độc tố thần kinh ngăn sự phóng thích Acetylcholine từ các sợi thần kinh giao cảm vốn có vai trò kích thích các tuyến tiết mồ hôi và gây ngưng tiết mồ hôi khu trú và kéo dài nhưng có hồi phục.

Bên cạnh đó, phương pháp điều trị tăng tiết mồ hôi bằng BTX-A là một lựa chọn tối ưu do các bước thực hiện đơn giản, hiệu quả cao, thuận tiện cho bệnh nhân. Quy trình này thực hiện chỉ mất 20-30 phút sau khi gây tê tại chỗ trong 30 phút và hiệu quả kéo dài tới 6 tháng. Nếu thực hiện mỗi năm một lần vào tháng 5, người bệnh có thể chịu đựng tốt mùa hè

nóng bức mà không bị đổ mồ hôi trộm. Việc tiêm nhiều lần BTX-A cũng có thể dẫn đến hiệu quả giảm tiết mồ hôi kéo dài và thậm chí chữa khỏi bệnh vĩnh viễn trong một số trường hợp. Các nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng giả dược trên thế giới đã cho thấy rõ tính an toàn và hiệu quả của BTX-A trong điều trị tăng tiết mồ hôi. Trong một nghiên cứu trên 320 bệnh nhân ở Châu Âu có tình trạng tăng tiết mồ hôi nách, 94% đáp ứng điều trị ở tuần thứ 4 với liều 50UI BTX-A mỗi nách. Thời gian hiệu quả trung bình là khoảng 7 tháng sau điều trị lần đầu và khoảng 28% bệnh nhân chưa cần tiêm lần thứ 2 có hiệu quả kéo dài 16 tháng. Không có tác dụng phụ nào nghiêm trọng, 4% bệnh nhân than phiền tăng tiết mồ hôi ở vị trí khác ngoài nách. Như vậy điều trị BTX-A cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [11],[12],[13].

Hiện nay, điều trị hội chứng tăng tiết mồ hôi được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận điều trị mức độ nặng vào năm 2004. Tuy nhiên, một số báo cáo khác cũng đã sử dụng BTX-A trong điều trị các vùng khác như: lòng bàn chân, bàn tay, vùng mặt: trán, mũi, ...

### **Điều trị sẹo lồi, sẹo phì đại**

Báo cáo tổng hợp của nhóm tác giả Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z [14] cho thấy tiêm BTX-A vào vết thương có hiệu quả trong điều trị sẹo phì đại và sẹo lồi hơn là tiêm corticosteroid hoặc giả dược vào vết thương. Cơ sở lý luận được đề xuất cho việc điều trị sẹo bằng BTX-A không chỉ liên quan đến việc cố định hóa học các cơ xung quanh vết sẹo mà còn điều chỉnh trực tiếp hoạt động của nguyên bào sợi bằng cách thay đổi quá trình chết tế bào lập trình, hình thành mô xơ. BTX-A có khả năng làm giảm sức căng sinh ra trong quá trình lành vết thương bằng cách làm tê liệt các cơ lân cận. Hơn nữa, BTX-A có thể làm giảm phản ứng viêm liên quan đến hoạt động trao đổi chất của tế bào, được cho là góp phần làm sẹo phì đại. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng BTX-A đóng các vai trò sau trong việc điều chỉnh hoạt động của nguyên bào sợi:

Làm giảm yếu tố tăng trưởng biến đổi- $\beta 1$  và yếu tố tăng trưởng mô liên kết, ức chế sự tăng sinh nguyên bào sợi. Điều hòa chu kỳ tế bào nguyên bào sợi. Ngăn chặn sự biệt hóa từ nguyên bào sợi đến nguyên bào sợi cơ.

Nghiên cứu tại trường Đại học Y dược Cần Thơ của tác giả Nguyễn Văn Lâm và cộng sự [15] trong điều trị sẹo quá phát bằng phương pháp tiêm Triamcinolone nội sẹo trên 80 bệnh nhân với kết luận tiêm Triamcinolone nội thương tổn nên được dùng như là phương thức đầu tay để điều trị sẹo quá phát. Hiện nay, tại các trung tâm cũng chưa có các nghiên cứu mù đôi hoặc so sánh để chứng minh kết quả ưu việt của BTX-A. Nên cần có nhiều nghiên cứu dựa trên bằng chứng hơn để làm sáng tỏ vai trò của BTX-A trong điều trị sẹo.

### **Co cứng cơ**

Co cứng cơ là một rối loạn kiểm soát vận động do các bệnh lý thần kinh vận động, được đặc trưng bởi sự kích hoạt không tự chủ hoặc không liên tục của cơ. Bệnh lý có thể làm giảm chất lượng cuộc sống, ảnh hưởng chức năng, sinh hoạt cá nhân và tâm lý người bệnh; bệnh còn gây cảm giác đau nặng nề và biến dạng, co rút khớp [13]. Bệnh lý co cứng gây ra một loạt các khuyết tật theo sau nên có thể cần đến can thiệp bằng phẫu thuật nhưng triệu chứng co cứng cũng chính là trở ngại cho sự thành công phẫu thuật [16]. Trong báo cáo mà nhóm tác giả Geoffrey Frost, Heather Finlayson và cộng sự cung cấp thông tin với mục đích xem xét lợi ích của việc sử dụng BTX-A trước, trong và sau phẫu thuật cho 3 bệnh nhân bị co cứng do chấn thương tủy sống, đột quy, bệnh đa xơ cứng. Các trường hợp này chứng minh việc sử dụng BTX-A chu phẫu trong việc giảm đau, cải thiện quá trình lành vết

thương và cải thiện kết quả phẫu thuật. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng sử dụng BTX-A chu phẫu (giai đoạn chu phẫu bao gồm 3 khung thời gian sau: trước phẫu thuật, trong phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật) có thể làm giảm đau, giảm co cứng và giảm sử dụng thuốc giảm đau ở những bệnh nhân bị co cứng từ trước. Ngoài ra, tiêm BTX-A chu phẫu về mặt lý thuyết có thể cải thiện kết quả của các ca phẫu thuật được thực hiện trên chi bị co cứng ở trẻ em bị bại não, đặc biệt là về việc kiểm soát cơn đau và giảm độ co cứng cơ [11]. Đây là công bố đầu tiên về 3 trường hợp co cứng do chấn thương tủy sống, đột quy và bệnh đa xơ cứng sử dụng BTX-A giai đoạn bao gồm cả trước phẫu thuật (2 tuần trước khi phẫu thuật), trong và sau phẫu thuật 12 ngày. Các bệnh nhân này được khám và điều trị, theo dõi tại trung tâm đại học chuyên ngành, Canada.

Trường hợp 1, BTX-A trước phẫu thuật giúp giảm đau sau phẫu thuật, giảm trật khớp háng sau phẫu thuật, tối đa hóa điều trị phục hồi chức năng ở BN bị co cứng thứ cấp sau chấn thương tủy sống. Trường hợp 3 chứng minh BTX-A giúp lành vết thương hiệu quả ở BN co cứng thứ phát đa xơ cứng.

Bệnh nhân thứ hai, nữ, 63 tuổi; BN thuận tay phải có tiền sử bệnh lao màng não. BN đột quy năm 2006, biến chứng tư thế loạn trương lực và co cứng cơ tay trái. Khám và đánh giá ghi nhận: tay trái, khả năng kiểm soát cảm giác bản thể kém, tư thế đặc trưng bởi động tác do duỗi bất thường vùng cổ tay và các đốt ngón tay (hình 4). Sau khi được tiêm BTX-A, BN đã giảm triệu chứng đau của cô từ 8/10 xuống 6/10, giảm 50% tư thế loạn trương lực. Vào 3/2014, BN được phẫu thuật chỉnh hình chi trên và phẫu thuật chuyển gân.

Cả 3 trường hợp đã minh chứng kết quả thành công. Thời điểm tiêm BTX-A chu phẫu khác nhau ở 3 trường hợp. Do thiếu tài liệu về thời điểm tối ưu để sử dụng BoNT chu phẫu ở người lớn bị co cứng cần có các nghiên cứu tiền cứu trong tương lai, nhiều dữ liệu và nghiên cứu hơn về thời gian, liều lượng tối ưu và khoảng thời gian tiêm lại có thể có đối với BTX-A chu phẫu, cập nhật các thang đo Ashworth, thang đo Tardieu.

Chúng tôi kết luận bằng cách thảo luận về tiềm năng sử dụng BTX-A chu phẫu để can thiệp phẫu thuật ở những bệnh nhân bị co cứng và nhu cầu nghiên cứu chất lượng cao hơn nữa trong lĩnh vực này



Hình 4. Tay trước và sau phẫu thuật, kết hợp tiêm BTX-A[11]

#### **Co thắt cơ nửa mặt**

Co thắt cơ nửa mặt là sự rối loạn trương lực cơ khu trú vùng đầu mặt, các triệu chứng lâm sàng điển hình ban đầu là cơ vùng mắt, gò má; sau đó có xu hướng lan ra cơ vùng miệng, cơ trán. Về nguyên nhân gây bệnh lý này hiện nay cũng chưa được biết rõ, một số



nghiên cứu chỉ ra về sự bất thường mạch máu gây chèn ép dây thần kinh số VII đoạn góc cầu tiểu não và có thể điều trị thành công chứng bệnh này bằng phẫu thuật giải phóng chèn ép mạch máu. Tuy vậy, BTX-A vẫn là phương pháp điều trị được khuyến cáo rộng rãi, có hiệu quả nhất đối với cả cơ thắt cơ nửa mặt do mạch máu chèn ép vào dây thần kinh số VII.

Thời gian qua, bệnh viện có tiếp nhận và điều trị trường hợp bệnh nhân nam, 47 tuổi, xuất hiện các triệu chứng điển hình của cơ thắt cơ nửa mặt. Ban đầu, bệnh xuất hiện cơ thắt cơ quanh mắt phải, sau hai tuần, xuất hiện thêm vùng gò má, kéo lệch nhân trung sang phải, bệnh nhân có khám, châm cứu tại Bệnh viện Y Học Dân Tộc và điều trị tiêm BTX-A. Thời gian lập lại lần thứ 2 là sau 4 tháng, lần 3 cách lần 2 là 7 tháng.

Nghiên cứu của Nguyễn Đức Thuận [17] đánh giá hiệu quả điều trị của Abobotulinum toxin A ở BN cơ thắt cơ nửa mặt ở 48 bệnh nhân kết quả tốt. Tác giả đánh giá mức độ bệnh theo thang điểm Jancovic, chất lượng cuộc sống theo thang điểm HFS-7 sau điều trị 97,7%. BN được tiêm Abobotulinum toxin A ở các cơ vòng mi, gò má lớn, cơ nâng mũi, cơ hạ góc miệng, cơ vòng môi, cơ bám da cổ, cơ trán và cơ cau mày. Liều cho mỗi vị trí tiêm từ 5 - 15U. Thời gian thuốc bắt đầu có tác dụng  $2,61 \pm 0,88$  ngày, thời gian đạt hiệu quả điều trị cao nhất  $5,32 \pm 1,35$  ngày, thời gian kéo dài tác dụng là  $20,34 \pm 5,08$  tuần. Tác dụng phụ gặp ở 15/132 lượt tiêm (11,36%) nhưng không để lại di chứng. Kết luận: Abobotulinum toxin A có hiệu quả điều trị tốt trên BN cơ thắt cơ nửa mặt.

Số lần tiêm trung bình 2,44 lần (ít nhất là 1 lần, nhiều nhất là 6 lần).

Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, khoảng cách tối thiểu giữa các lần tiêm là 3 tháng và không giới hạn số lần tiêm trên một BN. Thông thường khi BN được tiêm, các triệu chứng thuyên giảm, sau đó theo thời gian tác dụng của thuốc giảm dần, các triệu chứng xuất hiện trở lại và BN có chỉ định tiêm lại. Sau mỗi lần tiêm, hiệu quả lâm sàng đều có thể đạt được, không phải đợi tới các lần tiêm sau. Vấn đề lo ngại khi tiêm lặp lại nhiều lần có thể gây viêm, xơ cứng cục bộ? Được sự chia sẻ từ các đồng nghiệp thực hiện tiêm BTX-A, có những trường hợp tiêm liên tục trong vài chục năm nhưng vẫn không có các biến chứng này tại chỗ tiêm. Nên việc lặp lại các lần tiêm tiếp theo cũng an toàn cho người bệnh.

Liều thuốc sử dụng tiêm: Trong nghiên cứu, Abobotulinum toxin A được sử dụng để điều trị cho BN. Liều trung bình  $117,59 \pm 19,28$ UI, liều thấp nhất 75UI, cao nhất 160UI. Trong các hướng dẫn điều trị cơ thắt cơ nửa mặt, liều của Abobotulinum toxin A dao động từ 53 - 160UI. Liều điều trị trên bệnh nhân chúng tôi là 40 UI, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả.

Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu về ứng dụng BTX-A trong điều trị bệnh lý cơ thắt cơ nửa mặt ở Việt Nam nói chung và Cần Thơ nói riêng. Nhóm chúng tôi hi vọng sẽ có thêm các công bố nghiên cứu về điều trị bệnh lý này.

### **Ngoại tổng quát**

Abobotulinum toxin typ A tác động có chọn lọc lên các đầu dây thần kinh cholinergic tiền synap, ngăn chặn sự giải phóng acetylcholine dẫn đến liệt cơ tạm thời và ít có tác dụng toàn thân. Nhờ ưu điểm này, chúng được áp dụng vào phức hợp nhóm cơ bụng bên bao gồm cơ chéo bụng trong, cơ chéo bụng ngoài và cơ ngang bụng; có thể làm tê liệt, giảm trương lực cơ và sau kéo dài các sợi cơ này [18]. Sự giảm trương lực các cơ này tạo điều kiện thuận lợi cho việc đóng bụng trong phẫu thuật, giảm vector lực căng gián tiếp đến cơ thẳng bụng [19], [25].

Bảng 1. Các báo cáo về BoTX-A và cách sử dụng

Các nghiên cứu	Số mẫu	Liều dùng	Vùng tiêm	Thời gian tác dụng
Jacombs et al [20]	88	200 hoặc 300IU	3 vùng hai bên	7 - 30 ngày
Yurtkap et al [21]	23	200 hoặc 300IU	3 vùng hai bên – 3 lớp	Trung bình 45 ngày
Deerenberg et al [22]	118	200 hoặc 300IU	3 vùng hai bên – 2 hoặc 3 lớp	Trung bình 32,5 ngày
Bueno-Lledo et al [23]	100	500IU	5 vùng hai bên – 3 lớp	Trung bình 38,3 ngày

Đây là một thủ thuật xâm lấn tối thiểu, hỗ trợ tối đa cho phẫu thuật vùng bụng, đặt biệt là các bệnh lý ngoại khoa liên quan thành bụng. Trong hơn 2 thập kỷ qua, có nhiều công trình nghiên cứu quốc tế về sử dụng BTX-A trong tác dụng này. Một số tác giả nghiên cứu sâu hơn về tác dụng giảm đau, giảm tái phát trong thoát vị bẹn mà chúng tôi sẽ trình bày dưới đây. Tác giả Smoot và cộng sự công bố [24] báo cáo trường hợp sử dụng BTX cho mục đích giảm đau; mô tả việc điều trị thành công bệnh nhân được báo cáo bị co thắt cơ sau phẫu thuật thoát vị nội soi. Các nghiên cứu sau đó, Zielinski và cộng sự đã ghi lại việc sử dụng BTX-A để tạo điều kiện thuận lợi cho đóng cân ở những bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp mổ mở vùng bụng. Trong nghiên cứu này, đạt được tỷ lệ đóng cân mặc là 83%, tăng lên 89% đối với những bệnh nhân được dùng BTX-A trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật mở bụng, các nghiên cứu chuyên sâu hơn cũng đã bổ sung thêm cơ sở, bằng chứng cho thấy BTX-A như một công cụ hữu ích tiềm năng giúp đóng thành bụng [25]. Đây là một phương pháp hiệu quả, nhiều tiềm năng và hỗ trợ cho việc đóng bụng ở các thoát vị phức tạp. Mặc dầu các phát đồ khác nhau, nhưng liều từ 200IU đến 500IU được sử dụng trước phẫu thuật 30 ngày, tiêm từ 6 đến 10 điểm đường như an toàn và đạt hiệu quả dân cơ 4 cm mỗi bên.

***Ngăn ngừa tái phát tình trạng thoát vị***

Trên cơ sở lý thuyết, BTX-A làm tình trạng liệt cơ thành bụng bên, sẽ làm giảm sức căng trên vết thương, giúp quá trình lành thương tốt hơn do không căng bề mặt vết thương. Chúng tôi chưa thấy nhiều nghiên cứu có sự thuyết phục về vấn đề này, liệu điều trị BTX-A có thể giúp giảm tái phát thoát vị. Nghiên cứu Van Rooijen [26] và Deerenberg và cộng sự [22] đều nhận xét về tình trạng tái phát thấp sau điều trị BTX-A trên bệnh nhân thoát vị nhưng cũng chưa có nghiên cứu dài hạn để xác nhận BTX-A có ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát hay không. Rodiriguez-Acevedo và cộng sự kết luận trong báo cáo là BTX-A giúp bảo vệ các vết thương ở đường giữa trên 3 tháng đầu lành bệnh [27]. Nhóm Tomazini Martins tương tự cũng đã mô tả việc sử dụng BTX-A sau phẫu thuật như một biện pháp hỗ trợ dự phòng để hỗ trợ quá trình lành vết thương ban đầu của cơ thẳng bụng [28].

Nhìn chung, các tác giả sử dụng BTX-A cho nhiều mục đích khác nhau trong phẫu thuật tổng quát, tiềm năng lớn nhất là làm giảm độ phức tạp của phẫu thuật, tránh các sang thương kèm theo khi phải bóc tách mô quá nhiều. Giảm trương lực cơ sau phẫu thuật, giảm độ căng vết thương và tỉ lệ tái phát. Cần có các nghiên cứu dài hơn để phát triển BTX-A.

### III. KẾT LUẬN

Ngày nay, Botulinum toxin type A được ứng dụng không những trong điều trị các bệnh lý loạn trương lực cơ khu trú; co cứng cơ; co cơ tự phát nhưng không do loạn trương lực; tật mắt lè; đau mạn tính và các bệnh co rút cơ khu trú, ... mà còn sử dụng rộng rãi trong thẩm mỹ. Trong lĩnh vực ngoại khoa, BTX-A được ứng dụng bước đầu trong quá trình chu phẫu (trước, trong và sau phẫu thuật) ở các bệnh lý cơ cơ, các phẫu thuật tiêu hóa liên quan thành bụng, BTX-A giúp giảm đau, giảm các biến chứng sau phẫu thuật. Các nghiên cứu tại cơ sở cũng như trong nước về ứng dụng của BTX-A còn hạn chế; bao gồm số lượng mẫu, các theo dõi thời gian lâu hơn, các ứng dụng của thuốc. Chúng tôi mong muốn thông qua bài báo cáo tổng quan này, giúp cho các bác sĩ, nhân viên y tế sẽ có nhiều ý tưởng hơn trong các nghiên cứu, trong công tác điều trị bằng BTX-A.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mee Young Park and Ki Young Ahn. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. *Arch Craniofac Surg*. 2021. 22(1), 1-10, doi.org/10.7181/acfs.2021.00003.
2. Bradford M. Towne and Pushkar Mehra. *Neurotoxins and Fillers in Facial Esthetic Surgery* 1st Edition. WileyBlackwell. 2019. 19-102.
3. The American Society of Plastic Surgeons, *ASPS Procedural Statistics Release* 2022. 10-11.
4. Nguyễn Quang Minh, Lê Thị Mai, Dương Phúc Hiếu, Vũ Thái H, Lê Hữu Doanh. Kết quả điều trị nếp chân chim vùng đuôi mắt bằng phương pháp tiêm Botulinum toxin type A tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2023. 168(7), 57-66.
5. Calvani F, Santini S, Bartoletti E, Alhadeff A. Personal technique of microinfiltration with botulin toxin: the SINB technique (superficial injection needling botulinum). *Plast Surg (Oakv)*. 2019. 27(2), 156-161. doi: 10.1177/2292550318800330.
6. Bader Fatani. An Approach for Gummy Smile Treatment Using Botulinum Toxin A: A Narrative Review of the Literature. *Cureus*. 2023. 15(1): e34032. doi: 10.7759/cureus.34032.
7. Thiều Tú Trâm, Lý Quang Huy, Nguyễn Văn Lâm, Trần Thị Phương Đan. Kết quả điều trị cười hở nước bằng botulinum toxin tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*. 2021. 36, 46-42.
8. Hussain Adnan Aldhafer and Salwan Y Bede. Comparison of Two Botulinum Toxin Injection Methods for Treatment of Excessive Gingival Display. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022. 33(1):p e65-e68, doi: 10.1097/SCS.00000000000007948.
9. Henning MAS, Bouazzi D, Jemec GBE. Treatment of Hyperhidrosis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2022. 23(5):635-646, doi: 10.1007/s40257-022-00707-x.
10. Ahmed NY, Knowles R, Dehorter N. New insights into cholinergic neuron diversity. *Front Mol Neurosci*. 2019. 12, 204, doi: 10.3389/fnmol.2019.00204.
11. Saeidiborojeni S, Mills PB, Reebye R, Finlayson H. Perioperative botulinum neurotoxin injection to improve outcomes of surgeries on spastic limbs: a systematic review. *Toxicon*. 2020;188: 48-54, doi: 10.1016/j.toxicon.2020.10.005.
12. Henning MAS, Bouazzi D, Jemec GBE. Treatment of Hyperhidrosis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2022. 23(5):635-646, doi: 10.1007/s40257-022-00707-x.
13. Klemens Fheodoroff, Tiina Rekand, Luisa Medeiros, Peter Koßmehl, Jörg Wissel et al. Quality of life in subjects with upper-and lower-limb spasticity treated with incobotulinumtoxinA. *Health Qual Life Outcomes*. 2020. 18:1-10. doi: 10.1186/s12955-020-01304-4.
14. Bi M, Sun P, Li D, Dong Z, Chen Z. Intralesional injection of botulinum toxin type A compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: a

- systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019. 25, 2950-8, doi: 10.12659/MSM.916305.
15. Nguyễn Văn Lâm, Lý Quang Huy, Võ Thị Hậu, Phạm Thanh Thảo, Nguyễn Kỳ Nam, Hà Thị Thảo Mai. Đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị sẹo quá phát bằng tiêm triamcinolone tại Bệnh viện trường Đại học Y dược Cần Thơ. *Tạp chí Y dược học Cần Thơ.* 2022. 47, 135-141.
  16. Geoffrey Frost, Heather Finlayson, Sepehr Saeidiborojeni, Philippe Lagnau et al. Perioperative Botulinum Toxin Injections to Enhance Surgical Outcomes in Patients With Spasticity: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Case Reports. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation.* 2021. 3(1), 1-5, doi: 10.1016/j.arrct.2021.100101.
  17. Nguyễn Đức Thuận. Đánh giá hiệu quả điều trị co thắt cơ nửa mặt Bằng abobotulinum toxin a *Tạp chí Y Dược học Quân Sự.* 2021. 3, 67-74.
  18. Thomas Whitehead-Clarke, Alastair Windsor. The Use of Botulinum Toxin in Complex Hernia Surgery: Achieving a Sense of Closure. *Front Surg.* 2021. 1:8:753889, doi: 10.3389/fsurg.2021.753889.
  19. Wei J, Zhu X, Yang G, Shen J, Xie P, Zuo X, et al. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2019. 9(10):e01409, doi: 10.1002/brb3.1409.
  20. Jacombs A, Elstner K, Rodriguez-Acevedo O, Read JW, Ho-Shon K, Wehrhahn M, et al. Seven years of preoperative BTA abdominal wall preparation and the Macquarie system for surgical management of complex ventral hernia. *Hernia.* 2021. doi: 10.1007/s10029-021-02428-2.
  21. Yurtkap Y, van Rooijen MMJ, Roels S, Bosmans JML, Uyttebroek O, Lange JF, et al. Implementing preoperative Botulinum toxin A and progressive pneumoperitoneum through the use of an algorithm in giant ventral hernia repair. *Hernia.* 2021. 25, 389–98. doi: 10.1007/s10029-020-02226-2.
  22. Deerenberg EB, Elhage SA, Shao JM, Lopez R, Raible RJ, Kercher KW, et al. The effects of preoperative botulinum toxin A injection on abdominal wall reconstruction. *J Surg Res.* 2021. 260, 251–8. doi: 10.1016/j.jss.2020.10.028.
  23. Bueno-Lledó J, Carreño-Saenz O, Torregrosa-Gallud A, Pous-Serrano S. Preoperative botulinum toxin and progressive pneumoperitoneum in loss of domain hernias-our first 100 cases. *Front Surg.* (2020) 7:3. doi: 10.3389/fsurg.2020.00003
  24. Smoot D, Zielinski M, Jenkins D, Schiller H. Botox A injection for pain after laparoscopic ventral hernia: a case report. *Pain Med.* 2011. 12, 1121–3. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01147.x.
  25. Zielinski MD, Goussous N, Schiller HJ, Jenkins D. Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen. *Hernia.* 2013. 17, 101–7. doi: 10.1007/s10029-012-0995-1.
  26. Van Rooijen MMJ, Yurtkap Y, Allaeyes M, Ibrahim N, Berrevoet F, Lange JF. Fascial closure in giant ventral hernias after preoperative botulinum toxin a and progressive pneumoperitoneum: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2021. 170, 769–76. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.027.
  27. Rodriguez-Acevedo O, Elstner KE, Jacombs ASW, Read JW, Martins RT, Arduini F, et al. Preoperative Botulinum toxin A enabling defect closure and laparoscopic repair of complex ventral hernia. *Surg Endosc.* 2018. 32, 831–9. doi: 10.1007/s00464-017-5750-3.
  28. Tomazini Martins R, Elstner KE, Skulina C, Rodriguez-Acevedo O, Read JW, Rowe DB, et al. Limitations of electromyography in the assessment of abdominal wall muscle contractility following botulinum toxin A injection. *Front Surg.* 2019. 6:16. doi: 10.3389/fsurg.2019.00016.
-