

Comparative Evaluation of Botulinum Toxin Injection versus Topical Aluminum Chloride Hexahydrate 20% in Treatment of Axillary Hyperhidrosis

Dr. Roula Baddour*

(Received 18 / 6 / 2020. Accepted 23 / 7 / 2020)

□ ABSTRACT □

Background: Axillary hyperhidrosis is a potential cause of severe physical and psychological distress. This study compares botulinum toxin versus topical aluminum chloride hexahydrate in treatment of axillary hyperhidrosis.

Aim: To evaluate the efficacy and tolerance of botulinum toxin injection versus topical Aluminum chloride hexahydrate 20% in treatment of axillary hyperhidrosis.

Methods: The study included 90 cases of axillary hyperhidrosis randomly allocated to 2 groups. One group was injected by botulinum toxin type A 100 units per axilla and the other group applied aluminum chloride hexahydrate 20% in roll. They were reviewed 2 weeks, 3 months, and 4 months later, improvement was evaluated using HDSS scale.

Results: Botulinum therapy showed excellent improvement in the treatment of axillary hyperhidrosis aluminum chloride hexahydrate therapy showed significant improvement

Conclusion: Better improvements were seen with botulinum therapy than with aluminum chloride hexahydrate therapy.

Keywords: Axillary Hyperhidrosis, Botulinum toxin, Aluminum chloride.

* Associate Professor, Dermatology and STDs Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقارنة فعالية حقن السم البوتيليني مقابل هيكزاهيدرات كلوريد الألمنيوم موضعياً في علاج فرط التعرق الإبطي

د. رولا بدور*

(تاريخ الإيداع 18 / 6 / 2020. قُبِلَ للنشر في 23 / 7 / 2020)

□ ملخص □

مقدمة: يعتبر فرط التعرق الإبطي من الأسباب المؤثرة سلباً على الحياة الاجتماعية والحالة النفسية للمريض. تقارن هذه الدراسة بين حقن السم البوتيليني مقابل هيكزاهيدرات كلوريد الألمنيوم موضعياً في علاج فرط التعرق الإبطي.

الهدف: مقارنة فعالية وتحمل حقن السم البوتيليني (البوتوكس) مقابل أملاح الألمنيوم في علاج فرط التعرق الإبطي.

الطرائق: تمت الدراسة على 90 حالة فرط تعرق إبطي، تم تقسيم الحالات إلى مجموعتين، تلقت الأولى حقن بوتوكس بمقدار 100 وحدة دولية (50 في كل إبط) فيما طبقت الثانية هيكزاهيدرات كلوريد الألمنيوم بتركيز 20% على شكل «رول». وتمت رؤية المرضى بعد أسبوعين، وبعد 3 أشهر ثم بعد 5 أشهر، وتم قياس التحسن عبر مشعر HDSS.

النتائج: أعطى البوتوكس نتائج ممتازة في علاج فرط التعرق فيما كانت نتائج أملاح الألمنيوم جيدة.

خلاصة: تفوق البوتوكس على العلاج الألمنيوم من حيث تحسن فرط التعرق الإبطي.

كلمات مفتاحية: فرط تعرق، السم البوتيليني، كلوريد الألمنيوم.

* أستاذة مساعدة - قسم الجلدية، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

يعتبر فرط التعرق الموضع ظاهرة شائعة نسبياً يعاني منها حوالي 28% من السكان، ويشكل التوضع الإبطي النسبة الأهم من بين التوضعات الأخرى (الراحي، الأخصصي...) [1]. ويتسبب بإعاقة اجتماعية وينعكس سلباً على الحالة النفسية. قد يكون فرط التعرق الموضع ثانوياً لآفة استقلابية، عصبية، وراثية أو دوائية أو غيرها لكنه في غالب الأحيان يكون مجهول السبب أو أساسي (90% من الحالات). ينجم فرط التعرق عن فرط تحريض الغدد العرقية الناتجة عبر الألياف الكوليزجية للجهاز العصبي الودي [2].

الخيارات العلاجية:**مضادات التعرق الموضعية:**

وتشكل الخط العلاجي الأول لحالات فرط التعرق الإبطي متوسط الشدة [3]، وتعتمد على أملاح الألمنيوم (هيكساهيدرات ألمنيوم كلورايد) وذلك بألية إحداث انسداد وإغلاق للغدد العرقية وضمور في الخلايا المفرزة للتعرق [4]. يجب تطبيق المنتج ليلاً أي في فترة الفعالية الدنيا للغدد العرقية، على جلد جاف، وسليم. أهم الآثار الجانبية: حس الحرق الشديد أحياناً، التخريش متفاوت الدرجة وللتخفيف من حدة التخريش يمكن غسل المنتج بعد تطبيقه بـ 6-8 ساعات [5]. مضادات الاستطباب هي الحمل والإرضاع، أمراض الكلية، والحساسية للمنتج. تتواجد أملاح هيدروكسيد الألمنيوم بتركيز خفيفة (2-1%) ضمن بعض مزيلات الرائحة التجارية لكنها تتوافر تجارياً بتركيز عالية % 15-20 لعلاج فرط التعرق وأشكال مختلفة (سائل- كريم- رول....) [1]. من المعالجات الموضعية الأخرى، الألدهيدات كالفورمول والغلوتار ألدهيد بفعالية متوسطة مع آثار جانبية هامة على رأسها الإكزما الأرجية، وكذلك Tanin أو العفص عبر تقبيض المسام العابر.

مضادات الكولين الموضعية، ومثال عليها: Glycopyrronium Tosylate (G.T) (QBREXZA) cloth والذي حصل على موافقة (F.D.A) منظمة الصحة والغذاء الأميركية لعلاج فرط التعرق الموضعي الإبطي للأعمار فوق 9 سنوات بتاريخ (29- June 2018) ويطبّق مرة يومياً على المنطقة المعالجة [6] [7] [8].
الرحلان الكهربائي الشاردي: مع نتائج غير مشجعة مقارنة بمثلتها في فرط التعرق الراحي والأخصصي. [9].

العلاجات الجهازية:

مضادات الكولين الجهازية مع آثار جانبية مزعجة تعيق استخدامها كالجفاف، اضطرابات الرؤية، احتباس البول، الإمساك، الغثيان، والتعب. كما جُرب Benzodiazepine لدى ترافق التعرق بالشدة النفسية [9] [10].

العلاج الجراحي:

وذلك عبر قطع الودي الصدري جراحياً تحت التخدير العام وحالياً يجري عن طريق التنظير حيث يتم استئصال العقد الودية عبر ملقط، أو مختّر كهربائي. وهو ذو نتائج ممتازة في حالات فرط التعرق الراحي ونتائج متوسطة في حال فرط التعرق الإبطي [9]. مع ظهور فرط تعرق معارض للجذع والأطراف والوجه لدى 40% من المرضى، بالمقابل ظهور جفاف شديد وتشققات جلدية في المناطق المتأثرة بالإجراء [11].

العلاج بحقن السم البوتيليني (البوتوكس): تعريف السم البوتيليني: هو جزيئة بروتينية بوزن جزيئي 50KD. ينتج من قبل جرثومة Clostridium Botulinum وهي جرثومة عصوية إيجابية الغرام ميوّعة لاهوائية موجودة بشكل طبيعي في التربة والنباتات وأمعاء الحيوانات.

تعتمد آلية تأثير الذيفان على منع تحرر الأستيل كولين على مستوى النهايات العصبية ما قبل المشبكية [12] لكن هذه النهايات تعود وتتولد من جديد، كما أن هذا الذيفان يثبط أيضاً تحرر الأستيل كولين ما قبل المشبكي في النهايات المعصبة للغدد العرقية الناتجة مؤدياً إلى إزالة تعصيب كيميائية مؤقتة وبالتالي نقص لإفراز العرق [11]. كما أنه يخفض نقلص خلايا الظهارة العضلية المحيطة بالغدد العرقية [12].

لمحة تاريخية عن الذيفان الوشيقى:

عام 1973 قام SCOTT باستخدام البوتوكس لعلاج الحول. عام 1989 وافقت FDA على استخدام البوتوكس لعلاج الحول للمرضى أكبر من 12 عاماً. عام 2001 وافقت المملكة المتحدة على استخدام البوتوكس في علاج فرط التعرق الإبطي وكذلك وافقت كندا على استخدامه في علاج فرط التعرق الإبطي وعلاج تجاعيد الجبهة. عام 2004 وافقت FDA على استخدام البوتوكس لعلاج فرط التعرق الإبطي الشديد وآلام الشقيقة [13]. للذيفان الوشيقى 8 أنماط مختلفة (A,B,C₁,C₂,D,E,F,G) أكثرها استخداماً في المجال التجميلي والطبي هو: onabotulinum toxin A وتختلف الأشكال التجارية حسب السواغ مع نتائج متقاربة عموماً [14] فمثلاً في Botox^R كل وحدة دولية تعادل 4 وحدات من منتج Dyxport^R وهناك أنواع تجارية عديدة منها Xeonim^R والبوتوكس الآسيوي [15] أو ما يعرف في سوريا باسم «الصيني».

الآثار الجانبية لحقن البوتوكس الإبطي عديدة منها:

ألم أثناء الحقن، كدمات، فرط حساسية للمنتج وهو نادر المشاهدة ما عدا في الأنواع المحملة على الجيلاتين، أما الاختلاط الأكثر خطورة فهو الصدمة التأقية وهو نادر الحدوث وكذلك التسمم الوشيقى أو Botulisme.

التسمم الوشيقى أو Botulisme:

النمط A من الذيفان هو المتهم الأشيع بإحداثه وله أنماط عديدة منها التسمم الغذائي، عبر الجروح، الطفلي والمعوي، الاستنشاقى وأخيراً الدوائى وهو نادر الحدوث [16] وينجم التسمم الوشيقى الدوائى عن حقن الذيفان البوتيليني وهو غير مرتبط بالجرعة القاتلة والتي تبلغ 3000 units.

يحتاج الذيفان 24-72 ساعة ليأخذ مفعوله وذلك يعكس الوقت اللازم للإخلال بالعملية المشبكية. تحدث الذروة في 10 أيام ويستمر التأثير عدة أشهر.

الأعراض والعلامات: شلل عضلي مفاجئ مترقٍ يبدأ على مستوى الرأس والأعصاب القحفية ويتظاهر بتشوش رؤية، شفع، إطراق، توسع البؤبؤ، خوف من الضياء، جفاف فم، عسرة بلع، تثبيط منعكس التجشؤ [17]. تصاب لاحقاً العضلات المحيطة مما يسبب شللاً لعضلات الذراعين و/أو الساقين. قد يحدث توسع مثناة واحتباس بولي. ثم ينتقل الشلل تدريجياً إلى داخل الجسم مصيباً عضلة الحجاب الحاجز مؤدياً إلى شلل العضلات التنفسية ومن ثم الموت، لا يتأثر وعي المرضى ولا ترتفع حرارتهم (ما عدا التسمم الوشيقى للجروح).

يتطور التسمم الوشيقى بعد بدء الأعراض خلال عدة أيام. ويستقر وضع الأشخاص الذين ينجون من هذا التسمم ويشفون بعد عدة أشهر. لا يمنح التسمم مناعة طويلة الأمد كما هو الحال لدى الإصابة بالكزاز.

يتم التشخيص عن طريق القصة السريرية ويمكن إجراء تخطيط عضلات كهربائي. ويجب تمييزه عن غيلان باريه، الوهن العضلي الوخيم، وفرط المغنيزيوم والتسمم بالأترابين وغيرهما...

التدبير: يجرى التنبيب والتهوية الميكانيكية عندما تكون السعة الحيوية أقل من 30 %، كما يمكن إعطاء علاجين مضادين للذيفان موجودين في الولايات المتحدة الأمريكية وهما:
 Immunoglobulin antitoxin equine heptavalante إنساني مضاد للسم. وفي الحالات الشديدة يعطى:
 60 mg(mestinon^R) Pyridostigmin مرتين يومياً وهو مثبط لخميرة أستيل كولين أستراز حيث يؤخر حلمة واستقلاب الأستيل كولين [18] وأقر من قبل FDA لعلاج الوهن العضلي الخويم [19].

أهمية البحث وأهدافه:

الدراسة العملية:

يُعد فرط التعرق الإبطي ظاهرة شائعة نسبياً ومعيقة اجتماعياً واقتُرحت عدة علاجات لها بدءاً بأملاح هيدروكسيد الألمنيوم موضعياً وانتهاءً بحقن الذيفان البوتيليني موضعياً. تناولت عدة دراسات حديثة مشكلة فرط التعرق الراجي ومقارنة العلاج الموضعي بأملاح الألمنيوم مع العلاج بالحقن الموضعي للبتوكس، فيما لم تتطرق أي دراسة إلى مقارنة هذين العلاجين في تدبير فرط التعرق الإبطي. ومن هنا تأتي أهمية دراستنا كونها الأولى من نوعها في المقارنة بينهما في هذا التوضع.

هدف البحث:

- دراسة فعالية كل من هيدروكسيد الألمنيوم والحقن الموضعي للبتوكس في علاج فرط التعرق الإبطي.
- مقارنة الآثار الجانبية لكلا الطريقتين العلاجيتين.

طرائق البحث ومواده:

تمت الدراسة على 90 مريضاً ومريضة يعانون من فرط تعرق إبطي أساسي. حيث تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين A و B، ضمت المجموعة A 40 مريضاً طبّقوا مضاد تعرق موضعي (هيدروكسيد الألمنيوم) بتركيز 20% على شكل رول. حيث تم التطبيق مرة مساءً يومياً للشهر الأول للعلاج ومن ثم التطبيق مرة مساءً كل يومين لمدة 4 اشهر ومن ثم إيقاف العلاج.

أما المجموعة B فقد ضمت 50 مريضاً عولجوا بحقن الذيفان البوتيليني موضعياً بجلسة واحدة بمقدار 100 وحدة دولية (50 وحدة في كل إبط). تم حلّ أمبولة 100 وحدة دولية بـ 3ml محلول ملحي فيزيولوجي 0.9 %، تم الحقن باستخدام سرنجات أنسولين برأس 30 gauge.

تم تحديد المناطق بالتقريب بقلم خاص، بنقاط متباعدة بمقدار 2 cm، أي حوالي 30 نقطة في كل إبط بحيث تُحقن كل نقطة حوالي 1.5 وحدة دولية، مع محاولة إحداث حطاطة مكان الحقن (الحقن بين الأدمة الوسطى والعميقة). تم تحديد النقاط بعد إجراء اختبار Minor، وذلك بمسح المنطقة بمطهر يودي ومن ثم رش بودرة النشاء والانتظار قليلاً لتحديد مناطق فرط التعرق الأهم والتي تتلون باللون البنفسجي.

تم تقييم درجة التعرق باستخدام مقياس HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) [20] والذي يمكن إضافة مصطلحات لتبسيطه مثل (جاف، رطب، مبلل، ويقطرُ بللاً) [15].

التعرق الإبطي لدي:

- درجة 1- غير ملحوظ أبداً ولا يؤثر على فعاليات اليومية (جاف).
 - درجة 2- محمول لكن أحياناً يؤثر على فعاليات اليومية (رطب).
 - درجة 3- بالكاد محمول ويؤثر بشكل كبير (شائع) على فعاليات اليومية (مبلل).
 - درجة 4- غير محمول ويؤثر دوماً على فعاليات اليومية (يقطرُ بللاً).
- ويمكن اعتبار تغير درجة في مشعر HDSS يعادل انخفاض التعرق بنسبة 50% وتغير درجتين 80% [21]. تم تحديد درجة التعرق عند البدء بالعلاج، وبعد أسبوعين ثم بعد ثلاثة أشهر ثم بعد خمسة أشهر .

معايير الإدخال والاستبعاد:

- مرضى فرط التعرق الإبطي الأساسي (بعد استبعاد الأمراض المحتملة المسببة لفرط تعرق كفرط نشاط الدرق وغيرها...).
- تم التأكد من إيقاف استخدام مضادات التعرق بأنواعها كمضادات الكولين ومزيلات الرائحة العشبية قبل شهر من الدخول بالدراسة.
- تم استبعاد المرضى الذين تعرضوا لحقن بوتيوكس خلال فترة أقل من ستة أشهر قبل الدخول بالدراسة.

الدراسة الإحصائية:

- إحصاء وصفي: باستخدام رسوم و جداول تكرارية ومقاييس النزعة المركزية
- إحصاء استدلالي: باستخدام اختبار الفرضيات t-student و كولماغروف سميرونوف وكاي مربع وسيتم قبول الفرضية العدم إذا كانت قيمة p-value أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ ،
- الاستمارة (A) أو (B)

الرقم:	الاسم:	الجنس:	العمر:	الهاتف:
مشعر HDSS البدئي:				
مشعر HDSS بعد أسبوعين (المراجعة الأولى)				
مشعر HDSS بعد 3 أشهر (المراجعة الثانية).....				
مشعر HDSS بعد 5 اشهر (المراجعة الثالثة)				
الأثار الجانبية المسجلة:				

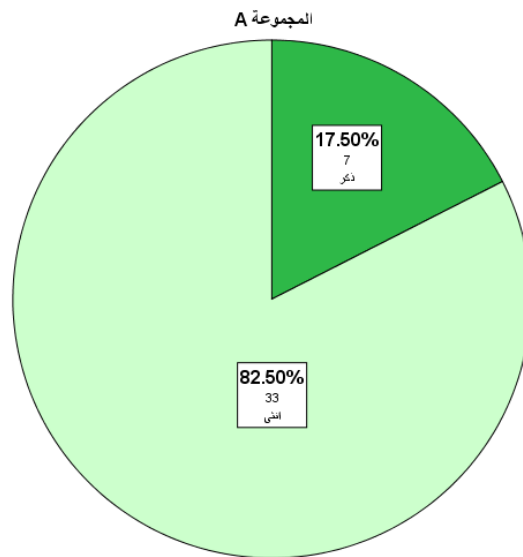
النتائج والمناقشة:

- ✚ توزع مرضى الدراسة في المجموعتين حسب الجنس:
- عند دراسة توزع مرضى المجموعتين حسب جنس المرضى كانت لدينا البيانات التالية:

الجدول (1) يوضح توزيع المرضى حسب مجموعتي الدراسة

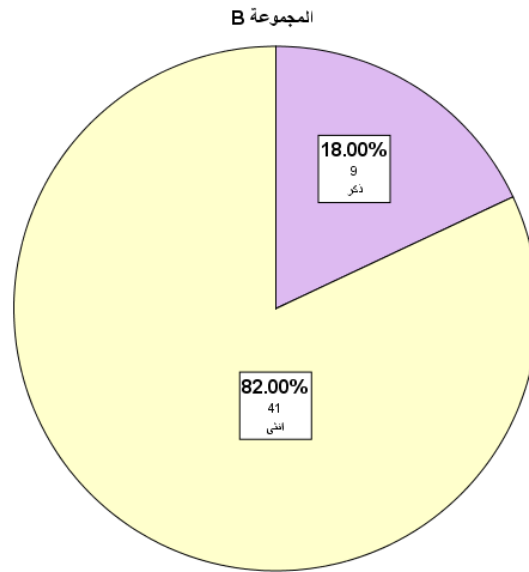
الجنس	المجموعة A		المجموعة B		P-Value
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
ذكر	7	%17.5	10	%20	0.951
انثى	33	%82.5	40	%80	
المجموع	40	%100	50	%100	

من الجدول (2) بلغ عدد مرضى المجموعة الأولى A (والذين عولجوا بعلاج الألمنيوم) 40 مريضاً منهم 33 أنثى أي بنسبة %82.5 و 7 ذكور أي بنسبة %17.5 والشكل (1) يوضح ذلك.



الشكل (1) يوضح توزيع مرضى المجموعة A حسب الجنس

فيما بلغ عدد مرضى المجموعة B (والذين عولجوا بحقن الليفان الوشقي) 50 مريضاً منهم 40 أنثى أي بنسبة %80 و 10 ذكور أي بنسبة %20 والشكل (2) يوضح ذلك.



الشكل (2) يوضح توزيع مرضى المجموعة B حسب الجنس

وعند اختبار العلاقة تبين ان قيمة $P\text{-Value}=0.951$ وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ اي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين توزيع المرضى حسب الجنس بين مجموعتي الدراسة.

توزيع مرضى الدراسة في المجموعتين حسب العمر:

عند دراسة توزيع مرضى المجموعتين حسب اعمار المرضى كانت لدينا البيانات التالية:

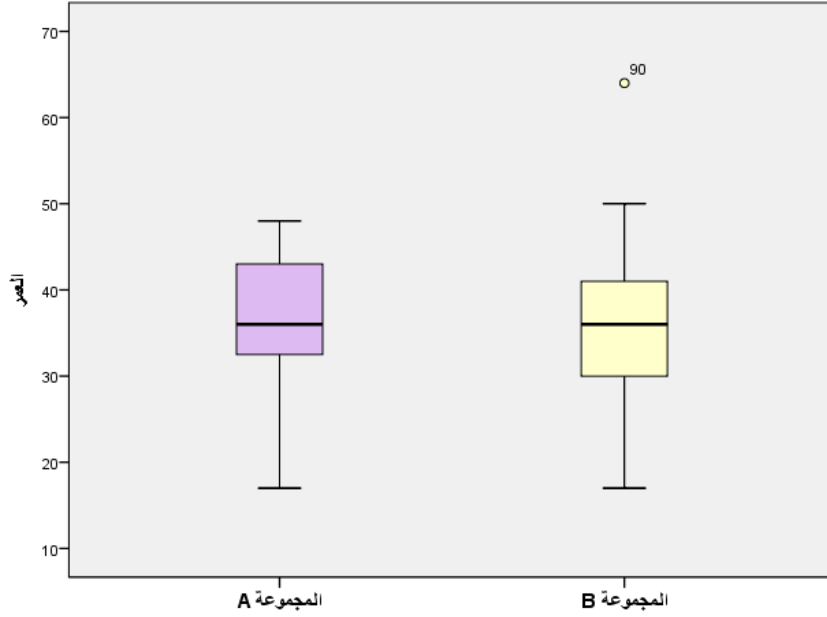
الجدول (2) يوضح بعض الاحصاءات الوصفية للعمر بين مجموعتي الدراسة

المجموعة	العدد	Mean المتوسط الحسابي	Std. Deviation الانحراف المعياري
A	40	35.80	8.662
B	50	35.48	9.569

من الجدول (2) نلاحظ انه بلغ متوسط عمر المرضى في المجموعة A (35.8) سنة وبانحراف معياري 8.662 سنة بينما بلغ متوسط عمر المرضى في المجموعة B (35.48) سنة وبانحراف معياري 9.569 سنة. ولمعرفة ما اذا كان عمر المرضى يتوزع طبيعياً ام لا تم اجراء اختبار $Kolmogorov\text{-Smirnov}^a$

الجدول (3) يوضح نتائج اختبار التوزيع الطبيعي لعمر مرضى مجموعتي الدراسة

المجموعة	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Statistic	df	Sig.
عمر مرضى المجموعة A	0.123	40	0.128
عمر مرضى المجموعة B	0.080	50	0.200



الشكل (3) يوضح المخطط الصندوقي لعمر المرضى حسب مجموعتي الدراسة

من الجدول (3) نلاحظ أن قيمة $P\text{-Value} = 0.128$ للمجموعة A وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha = 0.05$ اذا بيانات العمر في المجموعة A تتوزع طبيعياً.

نلاحظ أن قيمة $P\text{-Value} = 0.2$ للمجموعة B وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha = 0.05$ اذا بيانات العمر في المجموعة B تتوزع طبيعياً. وبالتالي مما سبق نستنتج ان بيانات العمر في المجموعتين تتوزع طبيعياً وشكل المخطط الصندوقي يؤكد ذلك ايضاً، وبالتالي نستطيع اجراء الاختبارات المعلمية اي يمكننا استخدام اختبار ستودنت للعينات المستقلة لمعرفة ما اذا كان هناك فرق جوهري بين متوسطي العمر في المجموعتين كما يلي:

الجدول (4) يوضح نتائج اختبار ستودنت للعمر

Levene's Test for Equality of Variances		Independent Samples Test		
Statistic	Sig.	Statistic	df	Sig.
F=0.358	0.551	T=0.164	88	0.87

من بيانات الجدول (4) تبين نتيجة اختبار Levene's أن قيمة $P\text{-Value} = 0.551$ وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha = 0.05$ اذا فان المجتمعان متجانسان (والتباينان متساويان) وتبين نتيجة اختبار ستودنت ان قيمة مؤشر الاختبار هي $T = 0.164$ وان احتمال دلالاته $P\text{-Value} = 0.87$ وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha = 0.05$ اذا نقبل الفرضية العدم القائلة بتساوي متوسطي العمر في المجموعتين أي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عمر المرضى بين مجموعة الدراسة.

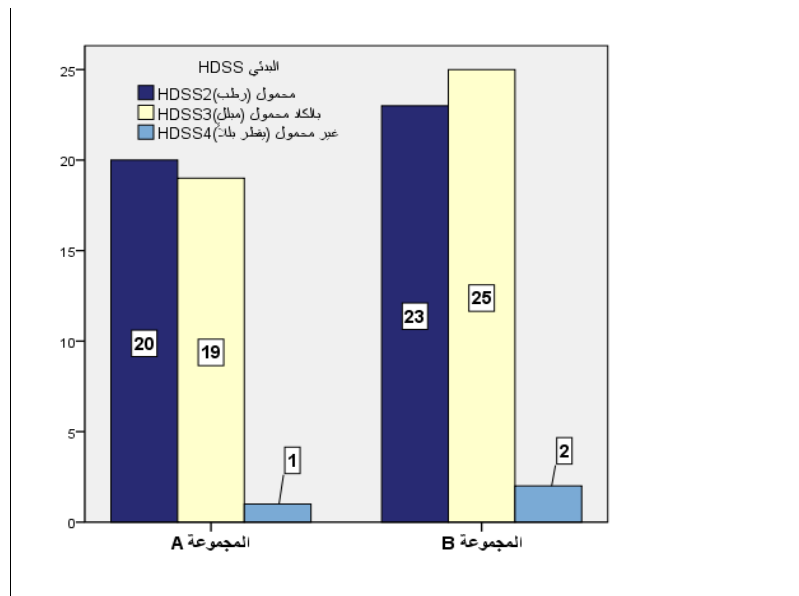
✚ توزيع مرضى مجموعتي الدراسة حسب درجة فرط التعرّق (قبل العلاج):

عند دراسة درجة فرط التعرّق سنرمز على الشكل التالي:

- الدرجة (1) HDSS₁ أي غير ملحوظ (جاف) الدرجة (2) HDSS₂ أي محمول (رطب)
الدرجة (3) HDSS₃ أي بالكاد محمول (مبلل) الدرجة (4) HDSS₄ أي غير محمول (يقطر بللاً)
وعند دراسة درجة فرط التعرّق قبل العلاج (البديئي) كانت لدينا البيانات التالية:

الجدول (5) يوضح درجة فرط التعرّق قبل العلاج (البديئي)

درجة التعرّق المجموعة	HDSS ₁		HDSS ₂		HDSS ₃		HDSS ₄		المجموع
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
A	0	%0	20	%50	19	%47.5	1	%2.5	40
B	0	%0	23	%46	25	%50	2	%4	50
المجموع	0	%0	43	%47.8	44	%48.9	3	%3.3	90



الشكل (4) يوضح درجة فرط التعرّق قبل العلاج (البديئي) في مجموعتي الدراسة

من بيانات الجدول (5) والشكل (4) نلاحظ:

- النسب الأكبر لدرجة فرط التعرّق قبل العلاج (البديئي) في مجموعتي الدراسة كانت %47.8 للدرجة HDSS₂ وبنسبة %48.9 للدرجة HDSS₃.
- المجموعة A شملت 40 مريضاً لا يوجد بينهم أي مرضى HDSS₁ و20 مريضاً مع HDSS₂ (بنسبة %50) و19 مريضاً HDSS₃ (بنسبة %47.5) ومريض واحد فقط HDSS₄ (بنسبة %2.5).
- المجموعة B شملت 50 مريضاً لا يوجد بينهم أي مرضى HDSS₁ و23 مريضاً مع HDSS₂ (بنسبة %46) و25 مريضاً HDSS₃ (بنسبة %50) ومريضان فقط HDSS₄ (بنسبة %4).

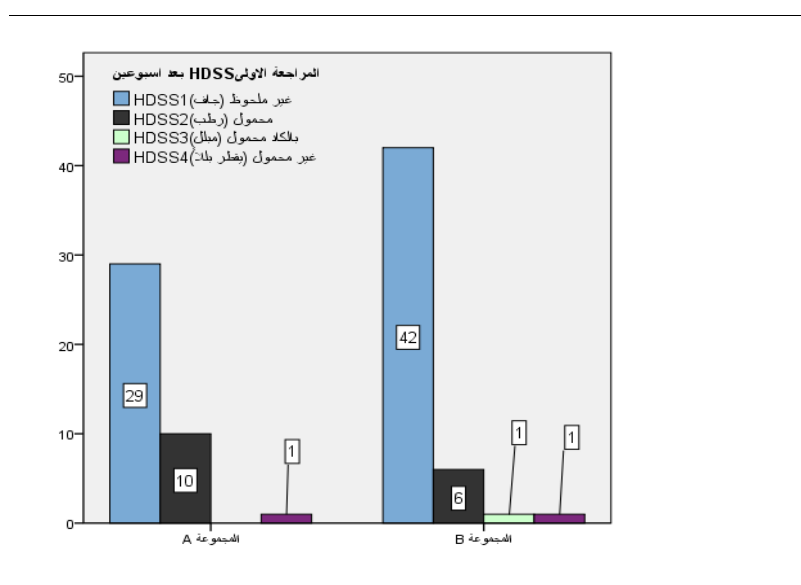
وعند اختبار العلاقة تبين أن $P\text{-Value}=0.881$ وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ اذا لا فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بدرجة فرط التعرق قبل بدء العلاج (مما سبق نخلص إلى أن المجموعتين قابلتان للمقارنة والدراسة).

✚ تحسّن فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين).

عند دراسة درجة فرط التعرق في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين) كانت لدينا البيانات التالية:

الجدول (6) يوضح درجة فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين)

درجة التعرق المجموعة	HDSS ₁		HDSS ₂		HDSS ₃		HDSS ₄		المجموع
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
A	29	%72.5	10	%25	0	%0	1	%2.5	40
B	42	%84	6	%12	1	%2	1	%2	50
المجموع	71	%78.9	16	% 17.8	1	%1.1	2	%2.2	90



الشكل (5) يوضح تحسّن فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين)

من بيانات الجدول (6) والشكل (5) نلاحظ:

- تحسّن فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين) فكانت ما نسبته %78.9 للدرجة HDSS₁ ونسبة %17.8 للدرجة HDSS₂ ونسبة %1.1 للدرجة HDSS₃ ونسبة %2.2 للدرجة HDSS₄ وهذا ما يعكس تحسّن فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين).
- المجموعة A شملت 40 مريضاً يوجد بينهم 29 مريض HDSS₁ (بنسبة %72.5) وصلوا لدرجة الجفاف وبالتالي تحسّن ملحوظ في درجة فرط التعرق و10 مرضى HDSS₂ (بنسبة %25) وعدم وجود مرضى HDSS₃ ومريض واحد فقط HDSS₄ (بنسبة %2.5).

○ المجموعة B شملت 50 مريضاً يوجد بينهم 42 مريض HDSS₁ (بنسبة 84%) وصلوا لدرجة الجفاف وبالتالي تحسّن ملحوظ في درجة فرط التعرّق و6 مرضى HDSS₂ (بنسبة 12%) وومريض واحد فقط HDSS₃ (بنسبة 2%) ومريض واحد فقط HDSS₄ (بنسبة 2%).

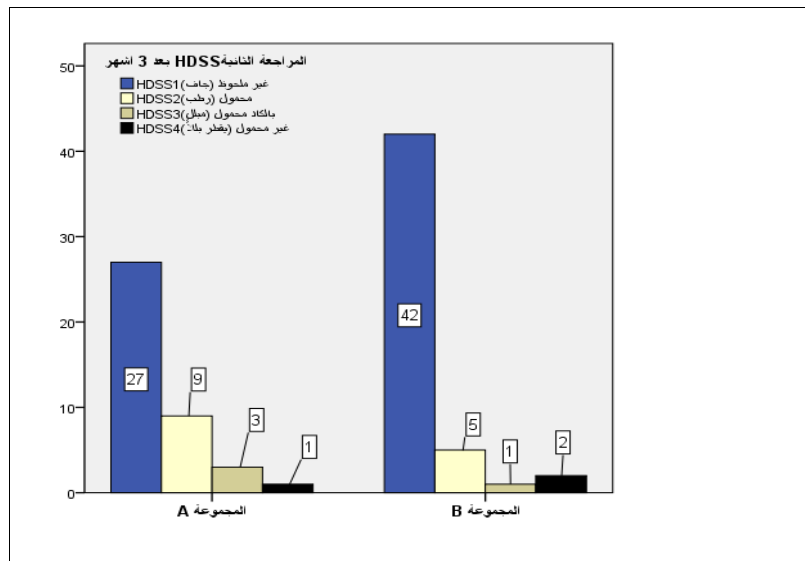
وعند اختبار العلاقة تبين أن $P\text{-Value}=0.346$ وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ اذا لا فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بدرجة فرط التعرّق في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين).

📌 تحسّن فرط التعرّق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية (بعد 3 اشهر):

عند دراسة درجة فرط التعرّق في الزيارة الثانية (بعد 3 اشهر) كانت لدينا البيانات التالية:

الجدول (7) يوضح درجة فرط التعرّق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية (بعد 3 اشهر)

درجة التعرّق المجموعة	HDSS ₁		HDSS ₂		HDSS ₃		HDSS ₄		المجموع
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
A	27	%67.5	9	%22.5	3	%7.5	1	%2.5	40
B	42	%84	5	%10	1	%2	2	%4	50
المجموع	69	%76.7	14	%15.6	4	%4.4	3	%3.3	90



الشكل (6) يوضح تحسّن فرط التعرّق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية (بعد 3 اشهر)

من بيانات الجدول (7) والشكل (6) نلاحظ:

○ المجموعة A شملت 40 مريضاً يوجد بينهم 27 مريض HDSS₁ (بنسبة 67.5%) وصلوا لدرجة الجفاف وبالتالي تحسّن في درجة فرط التعرّق و9 مرضى HDSS₂ (بنسبة 22.5%) و3 مرضى HDSS₃ (بنسبة 7.5%) ومريض واحد فقط HDSS₄ (بنسبة 2.5%).

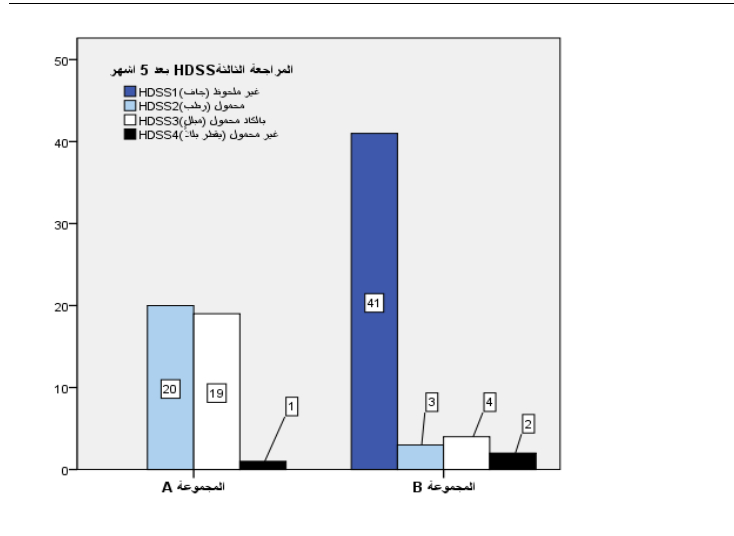
○ المجموعة B شملت 50 مريضاً يوجد بينهم 42 مريض HDSS₁ (بنسبة 84%) وصلوا لدرجة الجفاف وبالتالي تحسّن في درجة فرط التعرق و 5 مرضى HDSS₂ (بنسبة 10%) ومريض واحد HDSS₃ (بنسبة 2%) ومريضان فقط HDSS₄ (بنسبة 4%).

وعند اختبار العلاقة تبين أن **P-Value=0.196** وهو اكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ اذا لا فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بدرجة فرط التعرق في الزيارة الثانية (بعد 3 اشهر).

✚ تحسّن فرط التعرق لدى مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة (بعد 5 اشهر):
عند دراسة درجة فرط التعرق في الزيارة الثانية (بعد 3 اشهر) كانت لدينا البيانات التالية:

الجدول (8) يوضح درجة فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة (بعد 5 اشهر)

درجة التعرق المجموعة	HDSS ₁		HDSS ₂		HDSS ₃		HDSS ₄		المجموع
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
A	0	%0	20	%50	19	%47.5	1	%2.5	40
B	41	%82	3	%6	4	%8	2	%4	50
المجموع	41	%45.6	23	%25.6	23	%25.6	3	%3.3	90



الشكل (7) يوضح تحسّن فرط التعرق في مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة (بعد 5 اشهر)

من بيانات الجدول (8) والشكل (7) نلاحظ:

○ المجموعة A شملت 40 مريضاً لا يوجد بينهم مرضى HDSS₁ و 20 مريض HDSS₂ (بنسبة 50%) و 19 مريض HDSS₃ (بنسبة 47.5%) ومريض واحد فقط HDSS₄ (بنسبة 2.5%). (حيث نلاحظ وجود حالة تكس لمرضى المجموعة A)

○ المجموعة B شملت 50 مريضاً يوجد بينهم 41 مريض HDSS₁ (بنسبة 84%) وصلوا لدرجة الجفاف وبالتالي تحسّن في درجة فرط التعرّق و3 مرضى HDSS₂ (بنسبة 6%) و4 مرضى HDSS₃ (بنسبة 8%) ومريضان فقط HDSS₄ (بنسبة 4%).

وعند اختبار العلاقة تبين أن $P\text{-Value}=0$ وهو اصغر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ اذا يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بدرجة فرط التعرّق في الزيارة الثالثة (بعد 5 اشهر). حيث نلاحظ تفوّق حقن اليفان البوتيليني على هيكلهايدرات كلوريد الألمنيوم 20% في علاج فرط التعرّق الإبطي الشديد.

تبدلات درجات فرط التعرّق لدى المجموعتين خلال فترة الدراسة:

❖ تبدل درجة تحسّن فرط التعرّق لدى مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية (بعد اسبوعين):

الجدول (9) يوضح تغير درجة فرط التعرّق في المجموعة A من الزيارة الاولى (البديئي) إلى الزيارة الثانية (بعد اسبوعين)

بعد اسبوعين البديئي		P-Value				
		جاف	رطب	يقطر بللاً	المجموع	
رطب	العدد	19	1	0	20	0
	النسبة	95 %	5 %	0 %	100 %	
مبلل	العدد	10	9	0	19	
	النسبة	52.6%	47.4%	0 %	100 %	
يقطر بللاً	العدد	0	0	1	1	
	النسبة	0 %	0 %	100 %	100 %	

من بيانات الجدول (9) الخاص بالمجموعة A تبين هناك تحسّن في درجة فرط التعرّق من المراجعة الاولى (البديئي) إلى المراجعة الثانية (بعد اسبوعين) فمن اصل 20 مريض (HDSS₂) حافظ مريض واحد على هذه الدرجة وانتقل 19 مريض إلى الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 95%). ومن اصل 19 مريض (HDSS₃) انتقل 9 مرضى الى الدرجة (HDSS₂) (بنسبة 47.4%) وانتقل 10 مرضى إلى الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 52.6%) وبفارق هام إحصائياً ($P\text{-Value}=0$).

الجدول (10) يوضح تغير درجة فرط التعرّق في المجموعة B من الزيارة الاولى (البديئي) إلى الزيارة الثانية (بعد اسبوعين)

بعد اسبوعين البديئي		P-Value					
		جاف	رطب	مبلل	يقطر بللاً	المجموع	
رطب	العدد	23	0	0	0	23	0
	النسبة	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	
مبلل	العدد	19	6	0	0	25	
	النسبة	76 %	24 %	0 %	0 %	100 %	
يقطر بللاً	العدد	0	0	1	1	2	
	النسبة	0 %	0 %	50 %	50 %	100 %	

من بيانات الجدول (10) الخاص بالمجموعة B تبين هناك تحسن في درجة فرط التعرق من المراجعة الاولى (البدئي) إلى المراجعة الثانية (بعد اسبوعين) انتقل كل مرضى الدرجة (HDSS₂) إلى الدرجة (HDSS₁). ومن اصل 25 مريض (HDSS₃) انتقل 6 مرضى الى الدرجة (HDSS₂) (بنسبة 24%) وانتقل 19 مريض إلى الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 76%) وبفارق هام احصائياً (P-Value=0) وبالتالي لوحظ التحسن في المجموعتين.

❖ تبدل درجة تحسن فرط التعرق لدى مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة (بعد 3 اشهر):

الجدول (11) يوضح تغير درجة فرط التعرق في المجموعة A من الزيارة الثانية (بعد اسبوعين) إلى الثالثة (بعد 3 اشهر)

بعد 3 اشهر		جاف	رطب	مبلل	يقطر بللاً	المجموع	P-Value
بعد اسبوعين							
جاف	العدد	27	2	0	0	29	0
	النسبة	93.1%	6.9%	0 %	0.0%	100.0%	
رطب	العدد	0	7	3	0	10	
	النسبة	0 %	70 %	30 %	0 %	100 %	
يقطر بللاً	العدد	0	0	0	1	1	
	النسبة	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	100.0%	

من بيانات الجدول (11) الخاص بالمجموعة A لمراقبة تبدلات درجة فرط التعرق من المراجعة الثانية (بعد اسبوعين) إلى المراجعة الثالثة (بعد 3 اشهر) من اصل 29 مريض حافظ 27 مريض على الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 93.1%) وحصل نكس عند مريضان إلى الدرجة (HDSS₂). كما تبين انه من اصل 10 مريض (HDSS₂) حافظ 7 مرضى على هذه الدرجة وانتقل 3 مرضى إلى الدرجة (HDSS₃) (بنسبة 30%) أي حالة نكس، وبفارق هام احصائياً (P-Value=0).

الجدول (12) يوضح تغير درجة فرط التعرق في المجموعة B من الزيارة الثانية (بعد اسبوعين) إلى الثالثة (بعد 3 اشهر)

بعد 3 اشهر		جاف	رطب	مبلل	يقطر بللاً	المجموع	P-Value
بعد اسبوعين							
جاف	العدد	42	0	0	0	42	0
	النسبة	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	
رطب	العدد	0	5	1	0	6	
	النسبة	0 %	83.3%	16.7%	0 %	100 %	
مبلل	العدد	0	0	0	1	1	
	النسبة	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %	
يقطر بللاً	العدد	0	0	0	1	1	
	النسبة	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %	

من بيانات الجدول (12) الخاص بالمجموعة B لمراقبة تبدلات درجة فرط التعرق من المراجعة الثانية (بعد اسبوعين) إلى المراجعة الثالثة (بعد 3 اشهر) حافظ كل مرضى الدرجة (HDSS₁) على هذه الدرجة. ومن اصل 6 مرضى (HDSS₂) حافظ 5 مرضى على هذه الدرجة (بنسبة 83.3%) وانتقل مريض واحد إلى الدرجة (HDSS₃) (بنسبة 16.7%) وذلك بفارق (P-Value=0) اي بقي التحسن في المجموعتين بأفضلية نسبية للمجموعة B.

❖ تبدل درجة تحسن فرط التعرق لدى مجموعتي الدراسة في الزيارة الرابعة (بعد 5 اشهر):

الجدول (13) يوضح تغير درجة فرط التعرق في المجموعة A من الزيارة الثالثة (بعد 3 اشهر) إلى الرابعة (بعد 5 اشهر)

بعد 5 اشهر بعد 3 اشهر		P-Value					
		جاف	رطب	مبلل	يقطر بللاً	المجموع	
رطب	العدد	18	2	0	0	20	0
	النسبة	90 %	10 %	0 %	0 %	100 %	
مبلل	العدد	9	7	3	0	19	
	النسبة	47.4%	36.8%	15.8%	0 %	100 %	
يقطر بللاً	العدد	0	0	0	1	1	
	النسبة	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %	

من بيانات الجدول (13) الخاص بالمجموعة A لمراقبة تبدلات درجة فرط التعرق من المراجعة الثالثة (بعد 3 اشهر) إلى المراجعة الرابعة (بعد 5 اشهر) فمن اصل 20 مريض (HDSS₂) حافظ مريضان على هذه الدرجة وانتقل 18 مريض إلى الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 90%). ومن اصل 19 مريض (HDSS₃) حافظ 3 مرضى على هذه الدرجة (بنسبة 15.8%) انتقل 7 مرضى إلى الدرجة (HDSS₂) (بنسبة 36.8%) وانتقل 9 مرضى إلى الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 47.4%) وبفارق هام احصائياً (P-Value=0).

الجدول (14) يوضح تغير درجة فرط التعرق في المجموعة B من الزيارة الثالثة (بعد 3 اشهر) إلى الرابعة (بعد 5 اشهر)

بعد 5 اشهر بعد 3 اشهر		P-Value					
		جاف	رطب	مبلل	يقطر بللاً	المجموع	
جاف	العدد	41	0	0	0	41	0
	النسبة	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	
رطب	العدد	1	2	0	0	3	
	النسبة	33.3%	66.7%	0 %	0 %	100 %	
مبلل	العدد	0	3	1	0	4	
	النسبة	0 %	75 %	25 %	0 %	100 %	
يقطر بللاً	العدد	0	0	0	2	2	
	النسبة	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %	

من بيانات الجدول (14) الخاص بالمجموعة B لمراقبة تبدلات درجة فرط التعرق من المراجعة الثالثة (بعد 3 اشهر) إلى المراجعة الرابعة (بعد 5 اشهر) حافظ كل مريضى الدرجة (HDSS₁) على هذه الدرجة. ومن اصل 3 مريضى (HDSS₂) حافظ مريضان على هذه الدرجة (بنسبة 66.7%) وانتقل مريض واحد إلى الدرجة (HDSS₁) (بنسبة 33.3%) وذلك بفارق (P-Value=0) اي بقي التحسن في المجموعتين ولكن بأفضلية واضحة للمجموعة B.

الآثار الجانبية:

في المجموعة A تم تسجيل 15 حالة تخريش مترافق مع حسّ حرق لدى تطبيق المنتج لكنها لم تستدعي إيقاف التطبيق إذ تم وصف كريم مرطب نهراً لتلطيف الحالة، وتناقصت إلى 4 حالات تخريش في الزيارة الثانية (لدى تخفيض تواتر التطبيق).

في المجموعة B سجّلت حالة ضعف عضلي للعضلات الدانية تراجعت تدريجياً خلال شهر، كما سجّلت حالة فرط توقف خارج إبطي معاوض حيث ذكر المريض ملاحظة زيادة التعرق أعلى الظهر والكتفين لكّنه لم يكن شديداً. والأهم تم تسجيل حالة تسمّم وشيقي Botulisme وهي حالة هامة وسأقوم بذكر تفاصيلها هنا نظراً لأهميتها:

مريضة بعمر 42 سنة، صيدلانية، راجعت بعد 10 أيام من الحقن تشكو ضعفاً عضلياً شديداً مع تحدد حركة في الطرفين العلويين وصعوبة استخدام اليدين والأصابع، إضافة إلى الصعوبة بالنهوض من الفراش، كما تشكو من ضيق تنفس ووهن عام وتشوش رؤية دون حدوث شفع، الفحص المخبري ضمن الطبيعي (تعداد عام وصيغة -خمائر الكبد-وظائف الكلية) كما أن الفحص الحسي والمنعكسات ضمن الطبيعي.

وكانت المريضة قد أجرت قبل مراجعتي صورة رنين مغناطيسي للدماغ خوفاً من التهاب دماغ، لكن دون موجودات شعاعية.

تم تشخيص التسمم الوشيقي، لم نضطر إلى الاستشفاء، وتم العلاج عرضياً بإعطاء موسع قسبي، فيتامينات (B) استمرت الحالة شهرين مع تراجع تدريجي للأعراض لتعود وتستقر الأمور كلياً بعد مرور شهرين على الحقن.

المناقشة:

بالنسبة لمريضى فرط التعرق كانت النتائج مشجّعة جداً بالنسبة لمجموعة حقن البوتوكس مقارنة بمجموعة العلاج بالألمنيوم، أما بالنسبة لاستمرارية النتائج بعد 3 أشهر نلاحظ استقرار النتيجة لدى مريضى حقن البوتوكس بينما تراجعت لدى جزء من مريضى مجموعة أملاح الألمنيوم والسبب هو تخفيف عدد مرات التطبيق، وكان التراجع ملحوظاً أكثر لدى مريضى فرط التعرق الشديد أكثر منه لدى مريضى فرط التعرق متوسط الشدة.

وبالنسبة للنكس بعد مرور 5 أشهر على العلاج لم تسجّل المجموعة B حالات نكس فيما كان النكس لجميع افراد المجموعة A وتمت العودة إلى القيم المبدئية لـ HDSS مما يعني استمرارية فعالية الديقان لأشهر في حين أن إيقاف التطبيق الموضعي لأملاح الألمنيوم ارتبط بتوقف فعاليتها.

أما بالنسبة للآثار الجانبية فقد كان تحمل البوتوكس أفضل من تحمل الألمنيوم حيث ترافقت الأخيرة بحسّ حرق وتخريش، الأمر الذي يمكن أن يُعزى إلى التركيز العالي 20% (قد يكون التركيز الأخفض أفضل تحملاً لكنه يحتاج إلى دراسة مستقلة).

أما الإزعاجات المرتبطة بحقن البوتوكس فكانت محدودة في حالة ضعف عضلي عابر وحالة فرط تعرق خارج إبطي معاوض أما حالة التسمم الوشقي الني سُجّلت لدى إحدى السيدات فهي حالة مزعجة ويجب التعامل معها بجدية، ولم نجد لها تفسيراً سوى احتمال الدخول بوعاء دموي وتم تشديد الانتباه بعدها إلى ضرورة تشكيل حطاطة لضمان البقاء ضمن الأدمة الوسطى إضافة إلى السحب قبل الحقن علماً أنه يزداد مؤخراً تسجيل حالات تسمم وشقي مرتبطة بعمليات حقن البوتوكس لعلاج فرط التعرق الإبطي [22].

الدراسات المقارنة:

لا توجد دراسات مقارنة مشابهة لدراستنا (كما ذكرت في المقدمة) بينما توجد دراسات مشابهة لمقارنة حقن بوتوكس مع تطبيق أملاح الألمنيوم موضعياً لكن لعلاج فرط التعرق الراحي وليس الإبطي، حيث تفوق البوتوكس مع فارق هام إحصائي وفي دراسة أخرى [23] تم دراسة فعالية حقن البوتوكس لعلاج فرط التعرق الإبطي لدى اليافعين حيث أثبتت فعالية وأماناً عاليين [24] وتوجد دراسات عديدة عن استخدام البوتوكس لعلاج فرط التعرق الإبطي لدى اليافعين مع نتائج مشجعة جداً [25].

كما تم في إحدى الدراسات مقارنة عدة طرق علاجية لحقن البوتوكس في علاج فرط التعرق الإبطي حيث أثبتت أن الفعالية تزداد لدى تكرار عمليات الحقن. [4].

الاستنتاجات والتوصيات:

تفوق حقن الذيفان البوتيليني على التطبيق الموضعي هيكزاهيدرات كلوريد الألمنيوم 20% في علاج فرط التعرق الإبطي الشديد بفارق هام إحصائياً أما في حال فرط التعرق متوسط الشدة فقد كانت النتائج متشابهة بين الطريقتين. في حالة فرط التعرق الشديد جدا (HDSS4) لم تكن النتائج مرضية للطريقتين مع تفوق بسيط للبوتوكس وقد يكون السبب الحاجة لكمية بوتوكس أكبر في هذه الحالة.

كان تحمل البوتوكس أفضل من تحمل أملاح الألمنيوم التي ترافقت بنسبة تخريش هامة. استمرارية نتيجة حقن البوتوكس إلى 5 أشهر بعد الحقن كحد أدنى فيما ارتبط تأثير أملاح الألمنيوم باستمرار التطبيق وزال تماماً بعد إيقافه بشهر. لم تتبدل نتيجة أملاح الألمنيوم بين التطبيق اليومي والتطبيق كل يومين وذلك لدى مرضى فرط التعرق متوسط الشدة فيما تناقصت النتيجة في التطبيق كل يومين لدى مرضى فرط التعرق الشديد.

لذلك نوصي بما يلي:

- اعتماد حقن السم البوتيليني كخط علاجي أول في مرضى فرط التعرق الإبطي الشديد ومنوسط الشدة وذلك بجرعة 100 وحدة دولية للإبطين.
- استخدام أملاح الألمنيوم (هيكزاهيدرات كلوريد الألمنيوم 20%) كخط علاجي ثان عند عدم القدرة على حقن البوتوكس لأسباب مختلفة أهمها الأسباب المادية مع التنبيه من آثارها التخريشية.
- في حال فرط التعرق الإبطي الشديد جدا ينصح بزيادة جرعة البوتوكس إلى أكثر من 100 وحدة دولية حيث أنها لم تكن كافية هنا، في حين أن أملاح الألمنيوم لم تبدي أية فائدة.
- عند استخدام املاح الألمنيوم لعلاج فرط التعرق الإبطي الشديد يجب الاستمرار باستخدامه يوميا بينما في حال فرط التعرق متوسط الشدة يكفي التطبيق كل يومين حيث كانت النتائج نفسها لكن مع تخريش أقل.

References:

- 1) Grabell DA, Hebert AA. *Current and emerging medical therapies for primary hyperhidrosis*. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(1):25–36.
- 2) Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ; *Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group*. *Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: A randomized controlled trial*. *Br J Dermatol* 2002; 147:1218-26
- 3) The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 81, Issue 3 September 2019 Pages 669-680. Shiri Nawrocki, Jisun Cha
- 4) Lowe N, Campanati A, Bodokh I, et al. *The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis*. *Br J Dermatol* 2004; 151:1115-22.
- 5) Topical Therapies in Hyperhidrosis Care. *Dermatologic Clinics* Volume 32, Issue 4 October 2014 Pages 485-490. David M. Pariser, Angela Ballard
- 6) QBREXZA™ (glycopyrronium) cloth, 2.4% for topical use. Prescribing Information. Dermira, Inc., Menlo Park, CA. 2018.
- 7) *Topical Glycopyrronium Tosylate for the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: Patient-Reported Outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 Phase III Randomized Controlled Trials*. David M. Pariser, Adelaide A. Hebert, Janice Drew *J Clin Dermatol*. 2019; 20(1): 135–145.
- 8) Topical Glycopyrronium Tosylate in Primary Axillary Hyperhidrosis: A Profile of Its Use Yvette N. Lamb. *Clin Drug Investig*. 2019; 39(11): 1141–1147.
- 9) Atkins JL, Butler PE. Hyperhidrosis: *A review of current management*. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110:222-8.
- 10) F4-Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: *Diagnosis and management*. *CMAJ* 2005; 172:69-75.
- 11) Eisenach JH, Atkinson JL, Fealey RD. Hyperhidrosis: *Evolving therapies for a well-established phenomenon*. *Mayo Clin Proc* 2005;80:657-66.
- 12) Tschanz C, Salomon D, Magistris MR. *Toxine botulique: une révolution thérapeutique*. *Med Hyg* 2003; 61:854-8.
- 13) Erbguth FJ, Naumann M. *Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the “sausage poison”* *Neurology*. 1999;53:1850–3.
- 14) Botulinum toxin: *Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis*. *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 82, Issue 4 April 2020 Pages 969-979. Shiri Nawrocki, Jisun Cha
- 15) Les différentes toxines botuliques et leurs spécificités. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 136, Supplement 4 May 2009 Pages s77-s85C. Beylot
- 16) Foran, P. G., N. Mohammed, G. O. Lisk, S. Nagwaney, G. W. Lawrence, E. Johnson, L. Smith, K. R. Aoki, and J. O. Dolly. 2003. *Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E, and F compared with the long lasting type A*. *J. Biol. Chem*. 278:1363-1371
- 17) Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41(8):1167-73.
- 18) Medical treatment for botulism. Colin H Chalk, Tim J Benstead, Joshua D Pound, Mark R Keezer *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr; 2019 (4): CD008123. Published online 2019 Apr 17.
- 19) Maselli RA, Bakshi N. AAEM case report 16 Botulism American Association of Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve*. 2000;23:1137–44

- 20) N. Solish, V. Bertucci, AH, et al. *A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian hyperhidrosis advisory committee.* Dermatol Surg, 33(2007), pp. 908-92
- 21) Kowalski J.W., Eadie N., Dagget S., Lai P.Y. *Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS)* J Am Acad Dermatol. 2004; 50(3):P51.
- 22) Rare Complication of Botox Injection: A Case Report Abdolreza Rouientan, Hamidreza Alizadeh Otaghvar, Hossein Mahmoudvand, Adnan Tizmaghz World J Plast Surg. 2019 Jan; 8(1): 116–119
- 23) Comparative evaluation of botulinum toxin versus iontophoresis with topical Aluminum chloride hexahydrate in treatment of palmar hyperhidrosis.R. Rajagopal, Nikhitha B. Mallya. Med J Armed Forces India. 2014 Jul; 70(3): 247–252
- 24) A Prospective, Nonrandomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescents with Primary Axillary Hyperhidrosis. Dee Anna Glaser, David M. Pariser, Adelaide A. Hebert, Ian Landells, Chris Somogyi, Emily Weng, Mitchell F. Brin, Frederick Beddingfield. Pediatr Dermatol. 2015 Sep; 32(5): 609–617
- 25) Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N et al. *Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety.* J Am Acad Dermatol 2007; 56:604–611.