



**LAUREA**  
AMMATTIKORKEAKOULU  
*Yhdessä enemmän*

# Botuliinitoksiinin käyttö esteettisessä kauneushoidossa

Engström, Riina

2016 Laurea Tikkurila



Laurea-ammattikorkeakoulu  
Tikkurila

## Botuliinitoksiinin käyttö esteettisessä kauneushoidossa

Riina Engström  
Kauneushoitoala  
Opinnäytetyö  
Marraskuu, 2016

Riina Engström

### Botuliinitoksiinin käyttö esteettisessä kauneudenhoidossa

Vuosi 2016 Sivumäärä 31

---

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tutustua botuliinitoksiinin kosmeettiseen käyttöön. Työn tavoitteena oli selvittää botuliinitoksiinin kemiallinen toimintaperiaate kudoksissa ja erityisesti osana esteettistä kauneudenhoitoa. Opinnäytetyön tarjoamista tiedoista voivat hyötyä niin alan ammattilaiset kuin tavalliset ihmiset, joita aihe kiinnostaa. Opinnäytetyön lukeminen on hyödyksi myös kaikille botuliinihoitoja harkitseville.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää A-typin botuliinitoksiinin molekyyli rakenne, sen toimintatapa kudoksissa sekä sen luonnollinen hajoamisprosessi. Opinnäytetyössä on käyty systemaattisesti läpi kasvojen lihaksisto ja lihasten liikkeistä syntyvät juonteet, botuliinitoksiinin molekyyli rakenne sekä toiminta lihaksessa, botulismi, botuliinitoksiinin käytön historiaa ja käyttökohteita, botuliinitoksiinin valmistus ja säilytys, botuliinitoksiinin käytön riskit sekä immunisoituminen sekä botuliinitoksiinin käytön etiikkaa.

Opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuustutkielmana. Lähdeaineistona käytettiin tarkoin valikoituja, tieteellisiä aineistoja. Työn tutkimuskysymyksiin etsittiin vastauksia päämäärätietoisesti ja tiedonhankinta oli tuloksellista.

Botuliinitoksiini, *Clostridium botulinum*, botulismi, juonteet

Riina Engström

**The use of the botulinum toxin in aesthetic beauty care**

Year	2016	Pages	31
------	------	-------	----

---

The purpose of this study was to explore the botulinum toxin for cosmetic purposes. The aim and the purpose was to examine the chemical procedure of the botulinum toxin in the tissues, particularly as part of aesthetic beauty care. Many professionals and people who are interested about the subject can benefit from the information in this study. Reading this study may also be beneficial to all who want to have botulinum toxin treatments.

The research questions focused on the molecular structure of the botulinum toxin, how it acts in the tissues as well as its natural decay process. The study goes through the facial muscles and wrinkles created by muscular movement, the molecular structure of the botulinum toxin and action in muscles, botulism, the history of the use of the botulinum toxin and the purposes of treatment, botulinum toxin preparation and storage, the risks of using botulinum toxin as well as immunogenicity and ethics in the use of the botulinum toxin.

The research was conducted as a literature study in carefully selected sources. All the research questions were answered clearly.

## Sisällys

1	Johdanto.....	6
2	Kasvojen lihaksisto.....	6
	2.1 Kasvojen juonteet.....	8
3	Botuliinitoksiini.....	10
	3.1 Botuliinitoksiinin molekyyli rakenne.....	11
	3.2 Botuliinitoksiinin toiminta lihaksessa.....	12
	3.3 Botulismi.....	14
4	Botuliinitoksiinin käyttö esteettisessä kauneudenhoidossa.....	16
	4.1 Botuliinitoksiinin historiaa.....	18
	4.2 Botuliinitoksiinin käyttökohteet.....	20
5	Botuliinitoksiinin valmistus ja säilytys.....	21
6	Botuliinitoksiinin käytön riskit.....	21
	6.1 Immunisoituminen.....	24
7	Etiikka botuliinitoksiinin käytössä esteettisessä kauneudenhoidossa.....	25
8	Pohdinta.....	27
	Lähteet.....	28
	Kuvat.....	30
	Taulukot.....	31

## 1 Johdanto

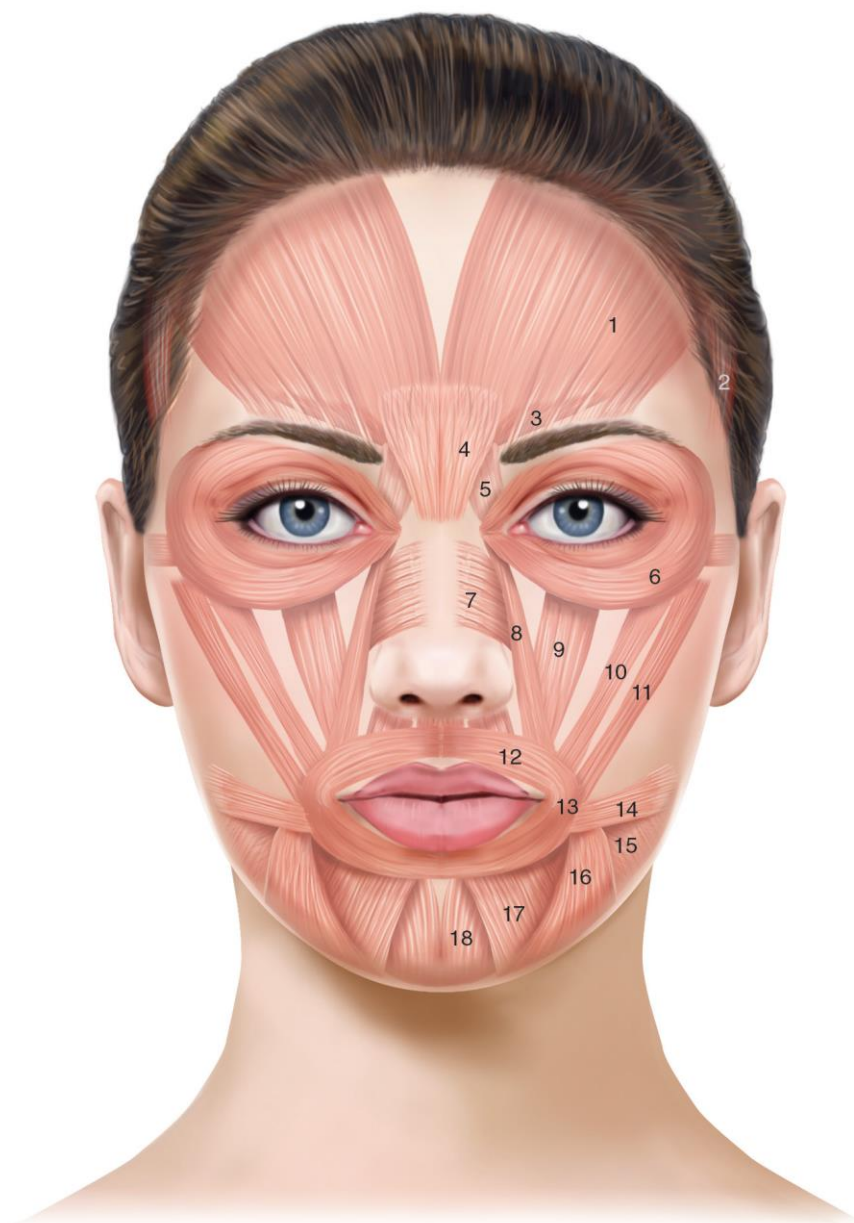
Tässä opinnäytetyössä perehdyttiin botuliinitoksiinin käyttöön osana esteettistä kauneudenhoitoa. Tutkielma perustuu muuhun aihetta käsittelevään kirjallisuuteen, tutkimuksiin ja ammatillisiin keskusteluihin. Opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuustutkielmana. Aineistokeruussa hyödynnettiin erityisesti ProQuest-tietokannan Ebrary-verkkoportaalia.

Opinnäytetyön aihe valikoitui työn tekijän mielenkiinnonkohteiden kautta. Botuliinitoksiini-injektiot ovat yksi yleisimmin tehtäviä kosmeettisia toimenpiteitä niin Suomessa kuin ulkomailla. Moni ei kuitenkaan tiedä, mistä injektiohoidoissa on kyse. Usein botuliinitoksiinin käyttö sekoitetaan myös täyteaineiden käyttöön, joten tarkoituksena tässä opinnäytetyössä olikin selvittää, mitä botuliinitoksiini on ja kuinka se toimii elimistössämme.

Opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää botuliinitoksiinin toimintatapa sekä käyttötarkoitukset erityisesti esteettisessä kauneushoidossa. Tavoitteena oli myös selvittää botuliinitoksiinimolekyylin kemiallinen rakenne, sen aiheuttama reaktio elimistössä sekä botuliinitoksiinimolekyylin hajoaminen ja poistuminen elimistöstä. Opinnäytetyössä käsiteltiin myös botulismia ja botuliinitoksiinin käytön riskejä. Opinnäytetyössä pohdittiin lisäksi aiheeseen liittyviä eettisiä kysymyksiä.

## 2 Kasvojen lihaksisto

Kasvojen lihaksilla on monia tehtäviä, ne mahdollistavat kasvojemme monipuoliset liikkeet ja ilmeet, liikuttavat silmiämme ja mahdollistavat muun muassa syömisen, puhumisen ja monet muut kasvojen alueella tapahtuvat toiminnot. Kasvolihasten toistuva supistuminen aiheuttaa kuitenkin pitkällä aikavälillä ihoon juonteita, jotka voivat lisätä vuosia ulkonäköön. Näitä kasvolihasten liikkeestä aiheutuvia juonteita kutsutaan ilmejuonteiksi. Lihaksia voidaan lamauttaa botuliinitoksiinin avulla, jolloin myös ilmejuonteet tasoittuvat. Kasvojen lihakset ovat ainutlaatuisia, koska ne ovat liittyneet ihoon pehmytkudoksilla, kun taas muut lihakset ovat kiinnittyneitä luihin. Kun kasvojen lihakset liikkuvat, liikkuu myös lihaksen päällä oleva iho. Tämän seurauksena syntyy dynaamisia juonteita, jotka muodostuvat kohtisuorasti lihaksen supistumissuuntaan nähden. Esimerkiksi niin kutsutut sibeliusjuonteet ovat pystysuuntaisia juonteita kulmakarvojen välissä. Lihakset, jotka muodostavat sibeliusjuonteet liikkuvat horisontaalisesti vetäen kulmia lähemmäs ja kauemmas toisistaan. Samoin otsan lihakset, jotka nostavat kulmakarvoja ylöspäin, muodostavat horisontaalisia juonteita. (Small 2014.)

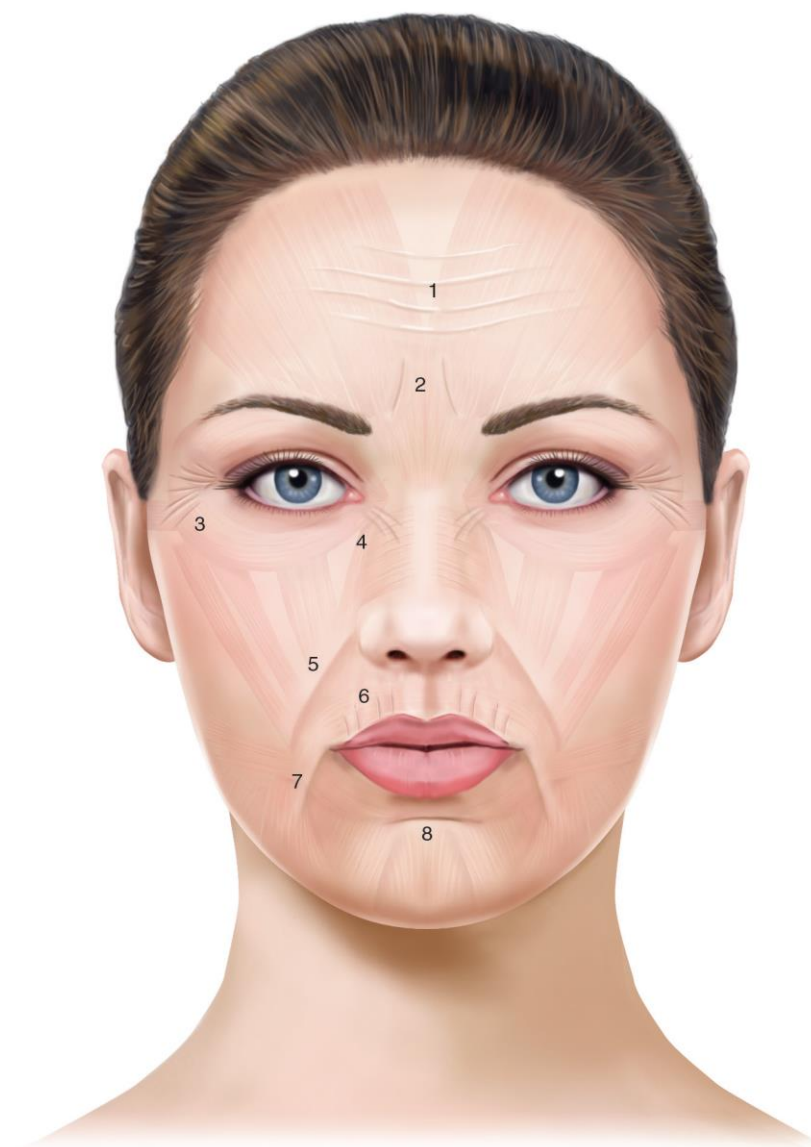


Kuva 1: Kasvojen lihakset

1. Frontalis eli otsalihas
2. Temporalis eli ohimolihas
3. Corrugator supercilii eli kulmakarvan rypistäjälihas
4. Procerus eli nirsolihas
5. Depressor supercilii eli kulmakarvan alasetäjälihas
6. Orbicularis oculi eli silmän kehälihas
7. Nasalis eli nenälihas
8. Levator labii superioris alaeque nasi eli ylähuulen ja nenänpielen kohottajalihas
9. Levator labii superioris eli ylähuulen kohottajalihas

10. Zygomaticus minor eli pieni poskiluulihäs
11. Zygomaticus major eli iso poskiluulihäs
12. Orbicularis oris eli suun kehälihas
13. Modiolus eli suupielen lihas
14. Risorius eli poskilihas
15. Platysma eli kaulan iholihas
16. Depressor anguli oris eli suupielen alasvetäjälihas
17. Depressor labii inferioris eli alahuulen alasvetäjälihas
18. Mentalis eli leukalihas

## 2.1 Kasvojen juonteet



Kuva 2: Kasvojen juonteet



1. Otsan horisontaaliset juonteet
2. Sibeliusjuonteet
3. Silmäkulman juonteet
4. Nenän ilmejuonteet
5. Nasolabiaalijuonteet
6. Huulen yläpuolella olevat juonteet
7. Marionettijuonteet, suupielen juonteet
8. Leuan juonne



Kuva 3: Kasvojen toiminnallinen anatomia

Ilmejuonteet	Lihaset	Toiminta
Sibeliusjuonteet	Kulmakarvan rypistäjälihas	Kulmakarvojen liike kohti toisiaan
	Nirsolihas ja kulmakarvan	Kulmakarvojen liike alaspäin

	alasetäjälihas	
Otsan horisontaaliset juonteet	Otsalihas	Kulmakarvojen liike ylöspäin
Silmäkulman juonteet	Silmän kehälihas	Kulmien liike alaspäin ja usein myös poskien liike ylöspäin, hymyileminen
Nasolabiaalijuonteet	Nenälihas	Nenän liike ylöspäin tai sivuille
Huulten yläpuolella olevat juonteet	Suun kehälihas	Huulten liike suppuun esimerkiksi tupakoidessa
Marionettijuonteet ja alaspäin kääntynyt hymy	Suupielen alasetäjälihas	Suupielen liike alaspäin
Hymy, jossa ikenet näkyvät ja suupielen juonteet	Ylähuulen ja nenäpielen kohottajalihas	Ylähuulen liike ylöspäin, hymyileminen
Leuan juonne ja kuoppaisuus	Leukalihas	Alahuulen liike alaspäin

Taulukko 1: Kasvojen toiminnallinen anatomia. Oranssi = laskevat lihakset, violetti = nostavat lihakset, harmaa = supistavat lihakset

### 3 Botuliinitoksiini

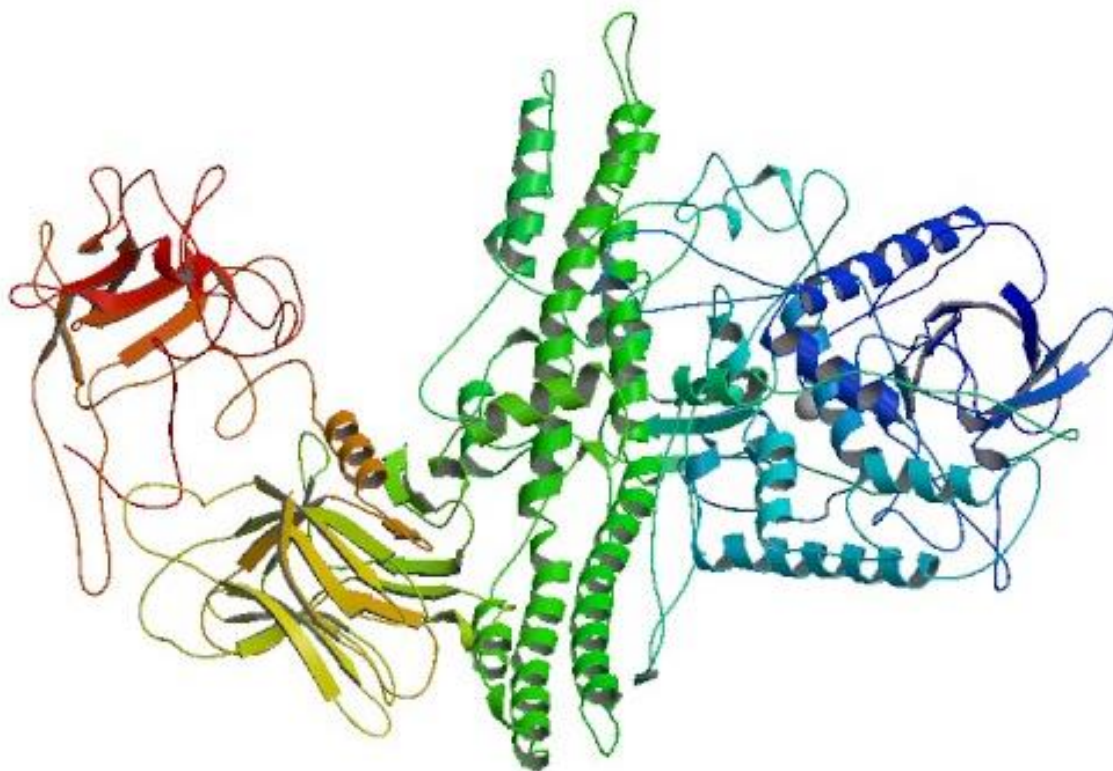
Botuliinitoksiini on vahva neurotoksiini, jota tuottaa anaerobinen *Clostridium botulinum* -bakteeri. Botuliinitoksiinia esiintyy seitsemää eri alalajia eli serotyyppiä, jotka on nimetty aakkosin A-G. Serotyyppiä A ja B käytetään useissa kosmeettisissa ja hoidollisissa toimenpiteissä. Lihakseen pistettynä botuliinitoksiini estää asetyylikoliini-nimisen hermovälittäjäaineen vapautumista hermolihasliitoksissa, mikä johtaa lihaksen halvaantumiseen. Vaikutus kestää keskimäärin 3-4 kuukautta. Botuliinia käytetään ihmisillä erilaisten pakkoliikkeiden, liika-hikoilun ja lihasjännityksestä johtuvan kivun hoitoon. (Helsingin Yliopisto.) Markkinoilla on tällä hetkellä kolme Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n hyväksymää, kosmeettiseen käyttöön tarkoitettua A-tyypin botuliinitoksiinivalmistetta - onabotuliinitoksiini A, abobotuliinitoksiini A ja incobotuliinitoksiini A. Onabotuliinitoksiinia käytetään esimerkiksi Botox®-valmisteessa, abobotuliinitoksiinia Dysport®-valmisteessa ja incobotuliinitoksiinia Xeomin®-valmisteessa. Yleisimmin käytetyn Botoxin valmistaja on Allergan, Dysportin valmistaja on Medicis Pharmaceutical Corporation ja Xeomin-nimisen valmisteiden valmistaja on Merz Pharmaceuticals. Kaikilla näillä botuliinitoksiinivalmisteilla on 150 kilodaltonin proteiininrunko, mutta ne eroavat toisistaan siinä, onko niillä ytimen neurotoksiinia ympäröiviä proteiineja. Onabotuliinitoksiini A sekä abobotuliinitoksiini A sisältävät neurotoksiinia ympäröiviä proteiineja, kun taas incobotuliinitoksiini A ei sisällä näitä ylimääräisiä proteiineja. Neurotoksiinia

ympäröivien proteiinien puuttuminen voi vähentää antigeenisyyttä ja estää vasta-aineiden muodostumista botuliinitoksiinia vastaan, mutta aiheesta ei ole vielä tarpeeksi tieteellistä näyttöä. (Small 2014.) Aasian markkinoilla on käytössä kiinalainen Prosigne®, jonka valmistaja on Lanzhou. Muita botuliinitoksiini A -valmisteita ovat muun muassa kanadalainen Linurase®, eteläkorealainen Neurotox® sekä yhdysvaltalainen PurTox®. B-tyyppin botuliinitoksiinia on kaupallisesti saatavilla Yhdysvalloissa kauppanimellä Myobloc®. Myobloc®-valmisteen käyttö on sallittu servikaalisen dystonian eli niskan alueen lihasten nykimisen hoidossa ja sitä on myös kokeiltu potilailla, joilla on havaittu A-tyyppin botuliinitoksiinin vasta-aineita. Vaikka A-tyyppin botuliinitoksiinin kaupalliset valmisteet on valmistettu *Clostridium botulinum* -bakteerin puhdistetuista viljelmistä, on jokaisella tuotteella omat yksilölliset ominaisuutensa. Esimerkiksi tuotteiden käytettävät yksikkömäärät, kemialliset ominaisuudet, biologinen toimintatapa ja molekyylipaino voivat vaihdella. (Hexcel ym. 2007.)

### 3.1 Botuliinitoksiinin molekyyli rakenne

Botuliinitoksiinit ovat polypeptideitä, jotka koostuvat pitkistä tai lyhyestä proteiini ketjusta. Vaikka botuliinitoksiinin seitsemän serotyypin ovat geneettisesti erilaisia, omaavat ne kuitenkin saman molekyyli painon ja niillä on yhteinen perusrakenne. Useiden serotyyppien kokonaiset aminohappojen sarjat alkavat olla tunnettuja. Emäsparien samankaltainen järjestys aminohappoketjussa erilaisten serotyyppien, botuliinitoksiinien ja tetanustoksiinien välillä viittaa näiden kaikkien samankaltaisiin toimintamekanismeihin. Nämä toksiinit on syntetisoitu yksiketjuisiksi polypeptideiksi, joiden molekyyli massa on noin 150 kilodaltonia. Atomimassayksikkö kilodalton kertoo kemiallisen aineen molekyyli massan suuruuden. Yksi kilodalton on verrattavissa tuhanteen grammaan moolissa eli 1kDA = 1000g/mol. Tässä yksiketjuisessa muodossa toksiinimolekyyli llä on suhteellisen pieni potenssi neurolihaksistoon vaikuttavana aineena. Neurotoksiinin aktivoituminen vaatii kaksivaiheisen muunnoksen proteiinin tertiääriseen rakenteeseen.

Bakteeri- tai kudosproteasissa nämä toksiinit pilkkoutuvat entsyymien vaikutuksesta ja muodostavat aktiivisia, kaksiketjuisia neurotoksiineja, jotka muodostuvat raskaasta, 100 kilodaltonin ja kevyestä, 50 kilodaltonin ketjusta. Ketjut yhdistyvät toisiinsa disulfididoksen avulla, joka on liittynyt yhteen sinkkiatomiin. Tämä rikki-rikkisidos on keskeisessä asemassa solupenetratiossa ja solujen jakautumisessa sekä toimintakyvyssä. Raskas ketju voidaan jakaa funktionaalisesti aminoterminaliseen alueeseen, Hn, ja karboksyyli terminaliseen alueeseen, Hc. Kevyt ketju (aminohapot 1-448) toimii sinkin endopeptidaasina rikkoen peptididoksia. Raskas ketju (aminohapot 449-1280) mahdollistaa kevyen ketjun siirtymisen välittäjäaineen solukalvoon. Mikäli nämä kaksi ketjua yhdistävä disulfididosis on katkennut ennen toksiinin pääsyä solun sisälle, kevyt aminohappoketju ei pysty läpäisemään solukalvoa ja käytännössä toksiini on tällöin toimintakyvytön.



Kuva 4: A-tyypin botuliinitoksiinin kristallirakenne

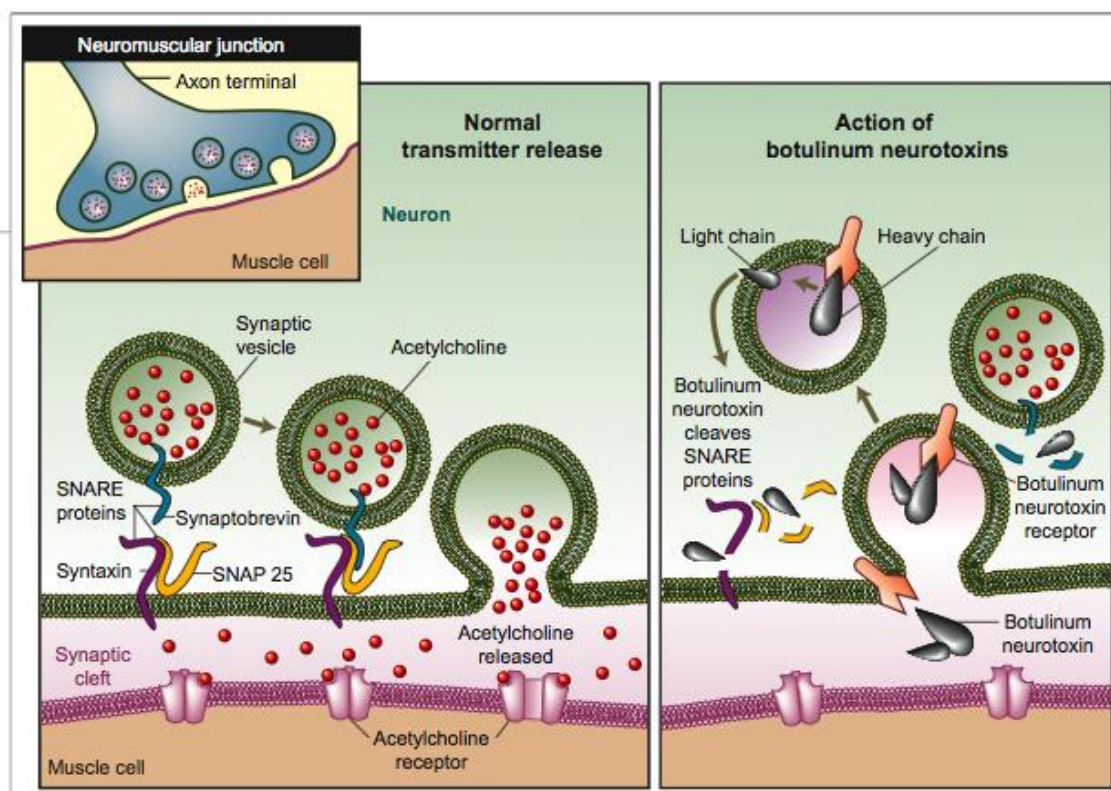
Botuliinitoksiini on jokseenkin vakaa, erityisesti happamissa olosuhteissa. Molekyylit kuitenkin hajoaa emäksisissä olosuhteissa ja sen biologinen aktiivisuus vähenee. Neurotoksiini voidaan erottaa myrkyttömistä komponenteista ja puhdistaa ioninvaihtokromatografialla. Vaikka botuliini-itiöt kestävät suhteellisen hyvin kuumuutta, on botuliinitoksiini puolestaan herkkä kuumuudelle. Aktiivinen botuliinitoksiinimolekyylituhoutuu kuumennettaessa 80 celsiusasteessa 30 minuutin ajan tai sadassa celsiusasteessa kymmenen minuutin ajan. (Nantel A. 1999.)

### 3.2 Botuliinitoksiinin toiminta lihaksessa

Verenkierron mukana toksiini kulkeutuu motorisiin hermo-lihasliitoksiin, joissa se sitoutuu peruuttamattomasti hermo-lihasliitoksen presynaptiseen kalvoon. Näin se estää asetyylkoliinin vapautumisen ja siten hermoimpulssin etenemisen hermoston hermopäätteissä. Tämän seurauksena kehittyy lihashalvaus, jota kutsutaan botulismiksi. Botuliini A estää SNAP-25-molekyylien toiminnan, ja hermopäätteen toiminnan palautuminen vaatii uusien proteiinien muodostumisen. Lihasten hermopäätteissä lääkevaikutus on huipussaan noin 100 tunnin kuluttua injektion antamisen jälkeen ja toiminnan palautuminen alkaa noin kahdeksan viikon kuluttua. (Vaarala ym. 2015.)

Käytännössä botuliinitoksiini kulkeutuu hermopäätteisiin hermo-lihasliitoksissa, missä se sitoutuu solukalvoihin, siirtyy aksonien eli viejähaarakkeiden sytoplasmaan ja toimii siellä estäen aktiivisten synapsien välittymisen ja siten aiheuttaen lihaksen velttohalvauksen eli botulismiin. Toksiinivälitteisessä halvauksessa on kolme vaihetta; toksiinin penetraatio, disulfidin pelkistyminen ja korvautuminen sekä välittäjäaineen vapautumisen estäminen. Botuliinitoksiinin täytyy päästä hermopäätteeseen estääkseen sen normaalin toiminnan. Raskas ketju on vastuussa toksiinin sitoutumisesta. Kevyt ketju puolestaan on solunsisäinen, myrkyllinen molekyylin osa, joka aiheuttaa varsinaisen lihashalvauksen. Botuliinitoksiini estää hermovälittäjäaineena toimivan asetyylikoliinin vapautumisen, mutta ei sen synteesiä tai varastoitumista. Botuliinitoksiini on sinkkiä sisältävä endopeptidaasi. Se lohkaisee synaptobreviinin eli synaptisten rakkuloiden solukalvossa olevan proteiinin. Botuliinitoksiinin serotyypit A, C ja E vaikuttavat presynaptisen solukalvon proteiineihin. Tyypit A ja E lohkaisevat SNAP-25-molekyylin ja serotyyppi C lohkaisee syntaksiinin. (Nantel 1999.) Huolimatta huomattavasta kehityksestä botuliinitoksiinin rakenteen ja toiminnan ymmärtämisessä, botuliinitoksiinin imeytymismekanismien, jakautumisen, aineenvaihdunnan ja hajoamisen ymmärrys vaatii vielä lisää tutkimustietoa. Botuliinitoksiinin farmakokinetiikka vaatii siis vielä selvitystä niin kosmeettisessa kuin terapeuttisessakin yhteydessä. (Hexcel ym. 2007.)

Botuliinitoksiini on tehokkain tunnettu luonnosta peräisin oleva myrky. Ihmisen tappava annos on arviolta 0,8 milligrammaa hengitettynä ja 70 milligrammaa suun kautta otettuna (Gill 1992, Schantz ja Johnson 1992). Botuliinitoksiinin tuottaminen on helppoa ja halpaa. Varastoituna aine on vakaata. Nämä ominaisuudet yhdessä tekevät siitä myös houkuttelevan bioaseen (Shukla & Sharma 2005).



Kuva 5: Botuliinitoksiinin toimintatapa

### 3.3 Botulismi

Elintarvikeperäistä botulismia on kahta muotoa, klassinen botulismi ja imeväisbotulismi. Klassisessa botulismissa on kyse myrkytyksestä, sillä tauti saadaan syömällä neurotoksiinia sisältävää elintarviketta. Keittäminen ei tuhoa kaikkia *Clostridium botulinum*-itiöitä. Jos itiöitä sisältävässä elintarvikkeessa on hapettomat olosuhteet, pH yli 4,5-5,0, pieni suolapitoisuus ja jos säilytyslämpötila on liian korkea, itiöt voivat itäa ja tuottaa toksisen kasvuston. Toksiinikontaminaation syntyminen edellyttää siis usein puutteita elintarvikkeen valmistuksessa tai säilytyksessä. Tavallisimmin näin tapahtuu valmistettaessa kotisäilykkeitä tai säilytettäessä tyhjiöpakattuja elintarvikkeita liian lämpimässä. Osa *Clostridium botulinum*-kannoista tuottaa toksiinia jo jääkaappilämpötiloissa ja lähes kaikki kannat yli 12 celsiusasteen lämpötilassa. Neurotoksiini tuhoutuu keittämällä tai kuumentamalla elintarviketta kymmenen minuuttia 80 celsiusasteessa, joten ruokamyrkytysbotulismi liittyy yleensä kuumentamatta syötyihin elintarvikkeisiin. Useimmiten elintarvikevälimäinen botulismi on saatu vihannes-, kala- tai lihasäilykkeestä tai tyhjiöpakatusta kalasta. (Kolho ym. 2012.) *Clostridium botulinum*-bakteerin aiheuttamat ruokamyrkytykset ovat Suomessa hyvin harvinaisia. Viimeisen parinkymmenen vuoden aikana on todettu neljä sairastapausta. Tartuntalähteenä ovat olleet vakuumpakattu savukala ja mäti. (Evira 2013.)

Imeväisbotulismissa sairastumisen aiheuttaa ruoansulatuskanavaan joutuneet *Clostridium botulinum* -bakteerin itiöt. Alle yksivuotiaat lapset ovat herkimpiä saamaan imeväisbotulismiin, koska pienten lasten kehittymätön suolistomikrobikanta sekä ruoansulatuskanavan korkea pH-arvo mahdollistavat suolistoon päässeiden itiöiden muuttumisen kasvukykyisiksi ja toksiinia muodostaviksi bakteereiksi. Imeväisikäisten botulismiin aiheuttajaksi on toistaiseksi voitu yhdistää vain hunaja, mutta tartunnan välittäjäksi on epäilty myös pölyä. Koska hunajassa voi esiintyä *Clostridium botulinum* -itiöitä, hunajaa ei suositella annettavaksi alle vuoden ikäiselle. Joskus harvoin voi vanhemmallekin henkilölle kehittyä botulismi samalla mekanismilla, ja tällöin puhutaan aikuisen suolistoperäisestä botulismista. Se edellyttää suoliston anatomisia tai toiminnallisia muutoksia sekä sitä, että laajakirjoisilla mikrobilääkkeillä on aiheutettu suolistoon *Clostridium botulinum* -bakteerin lisääntymiselle suotuisat olosuhteet. Tauti on erittäin harvinainen, vaikka neurotoksiinin itiöitä saadaan todennäköisesti usein elintarvikkeiden mukana.

Botulismiin voi sairastua myös ulkoisen altistumisen seurauksena. Haavabotulismi syntyy, kun syvään haavaan kehittyvät anaerobiset olosuhteet, joissa *Clostridium botulinum* -bakteerin itiöt itävät ja muodostavat aktiivisen kasvuston. Jakaantuvat solut tuottavat toksiinia, joka imeytyy verenkiertoon. Tavallisimmin taustalla on pehmytkudoslaseraatio, joka on syntynyt pistettäessä ruiskuuhumeita ihon alle. Yhdysvalloissa kolme neljästä haavabotulismitapauksesta on yhteydessä Kaliforniassa pitkään jatkuneeseen botulismiepidemiaan, joka liittyy mustatervaheroiinin ihonalaiseen käyttöön.

Iatrogeeninen botulismi on liittynyt tavallisesti rekisteröimättömän botuliinin käyttöön. Tapaukset ovat yksittäisiä, vaikka kosmeettisiin tarkoituksiin annetaan vuosittain miljoonia botuliiniruisketta. Käyttäjillä on saattanut olla puutteelliset tiedot valmisteen biologisista ominaisuuksista tai kyseessä on annosteluvirhe. Yksittäistapauksissa myös lapsille on aiheutettu iatrogeeninen botulismi, kun neurologista sairautta, esimerkiksi spastisuutta, on hoidettu suurilla toksiiniannoksilla.

Toksiinin määrä vaikuttaa botulismiin itämisaikaan, joka on siten erilainen eri botulismimuodoissa. Haavabotulismi kehittyy 3-30 vuorokauden kuluessa haavan synnystä. Saman verran kuluu imeväisbotulismiin kehittymiseen itiöaltistuksesta. Elintarvikevälitteinen botulismi ilmenee nopeammin, viimeistään seitsemän vuorokauden kuluttua altistuksesta mutta tavallisesti jo 6-36 tunnin päästä toksiinin syömisestä. (Kolho ym. 2012.) Klassisen botulismiin ensimmäiset oireet ovat uupumus ja heikkouden tunne, ja niitä seuraavat puhe- ja nielemisvaikeudet sekä näköhäiriöt. Ummetusta ja oksentelua voi myös esiintyä. Tauti voi edetä kasvoista raajoihin halvausoirein ja taudinkuvaan voi kuulua hengityshalvaus. Hengityksen lamaantuminen johtaa kuolemaan, mikäli hoitoa ei aloiteta nopeasti. Tauti ei tartu henkilöstä toiseen. Toipuminen voi kestää useita viikkoja. Imeväisbotulismiin oireita ovat ummetus,

yleinen heikkous ja itkun vaikeus. Tavallisesti imemiskyky heikkenee ja lapsi muuttuu veltoksi. Joskus voi seurauksena olla myös hengityksen pysähtyminen ja kuolema, ellei lasta saada nopeasti tehohoitoon. (Evira 2013.)

Hoitoon käytetään antitoksiinia, joka pitäisi antaa taudin varhaisvaiheessa. Tauti vaatii usein tehohoitoa ja mahdollisesti hengityskonetta. Jos on pienikin epäily että on sairastunut botulismiin, hoitoon pitää hakeutua välittömästi. (Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos.) Koska botuliinin sitoutuminen hermopäätteeseen on pysyvä, oireiden korjaantuminen tapahtuu hermopäätteiden uusiutumisen kautta. Tämä on hidasta, minkä takia neurologiset oireet kestävät usein kuukausia, jopa vuosia. Kanadassa todetussa epidemiassa kaikki kuusi botulismipotilasta joutuivat hengityskonehoitoon, yksi menehtyi ja lopuista viidestä potilaasta kolme oli laitoshoidossa vielä vuoden kuluttua sairastumisesta. Mekaanisen ventilaationkin tarve on usein viikkoja, jopa kuukausia. (Kolho ym. 2012.)

#### 4 Botuliinitoksiinin käyttö esteettisessä kauneushoidossa

Botuliinitoksiinin kosmeettinen käyttö on sallittu virallisesti otsan horisontaalisten juonteiden, silmäkulmien naururyppyjen ja sibeliusjuonteiden hoidossa. Kyseiset toimenpiteet ovatkin ehdottomasti yleisimpiä ja suosituimpia esteettisiä botuliinihoitoja. Botuliinitoksiinia voidaan käyttää esteettisessä myös muun muassa suupielten nostamiseen, mikä ei kuitenkaan ole virallisesti hyväksyttyä. Ihanteellinen potilas botuliinihoidolle on selkeät ilmejuonteet omaava henkilö, jolla juonteet eivät kuitenkaan näy lihasten ollessa lepotilassa. Potilaat, joilla on staattisia, levossa näkyviä juonteita ovat myös sopivia hoitokandidaatteja. Staattisten juonteiden hoito on dynaamisten juonteiden hoitoa hitaampaa ja saattaa vaatia useamman hoitokerran. Mikäli levossa näkyvät staattiset juonteet ovat kovin syvät ja selväpiirteiset, voidaan botuliinihoidon lisänä käyttää täyteaineita, kuten hyaluronihappovalmisteita. (Small 2014.)





Kuva 6: Ideaaliset kandidaatit botuliinihoidolle - vasemmalla dynaamiset sibeliusjuonteet ja oikealla dynaamiset sekä staattiset sibeliusjuonteet

Ennen toimenpidettä iholta poistetaan mahdollinen meikki ja iho desinfioidaan 70-prosenttisella isopropyylialkoholilla tai jodipohjaisella puhdistusaineella. Kivun lievittämiseksi hoidettavalle ihoalueelle voidaan levittää puudutusainetta ennen toimenpidettä tai vaihtoehtoisesti turruttaa ihon pinta kylmäkompression avulla. Botuliinihoidon aikana asiakkaan tulee istua tai maata hoitotuolissa. (Nandal & Bansal 2013.) Botuliinitoksiinivalmisteet säilytetään jauheina ja ne muutetaan liuoksiksi ennen injektointia liuottamalla jauhe tavalliseen, steriiliin suolaliuokseen. Laimennusvolyymit vaihtelevat yhdestä neljään millilitraan 100-yksikköistä pikkupulloa kohden. Injektoidun botuliinitoksiinin määrä riippuu käytetystä valmisteesta sekä kohdelihaksen massasta ja voimakkuudesta. Esimerkiksi sibeliusjuonteisiin voidaan käyttää 20-25 yksikköä Botoxia® tai Xeominia®, mutta Dysportia® voidaan käyttää 50-60 yksikköä. Injektiokohta voidaan paikantaa pyytämällä asiakasta kurtistamaan kulmiaan tai liikuttamalla muuta mahdollista kohdelihasta. Yleensä botuliinitoksiinia injektoidaan enintään yksi millilitra käyttäen 30-kaliiperista ja noin 25 millimetriä pitkää neulaa. Sibeliusjuonteita hoidettaessa pistokohtia on viisi - yksi nirsolihakseen ja kaksi molemmille puolille kulmakarvojen rypistäjälihaksiin. Horisontaalisia otsan juonteita voidaan hoitaa injektoimalla botuliinitoksiinia otsalihakseen ja silmäkulmien naururyppyjä injektoimalla botuliinitoksiinia silmäkehälihakseen. Hetkellinen polttava tai kihelmöivä tunne iholla botuliinihoidon yhteydessä on normaalia.



Kuva 7: Botuliinitoksiini-injektio sibeliusjuonteisiin

Hoidon jälkeen ei ole suositeltavaa maata selällään muutamaan tuntiin. Hoidettua aluetta ei saa hieroa eikä käsiteltyyn alueeseen saa koskea neljään tuntiin operaation jälkeen tulehdusriskin välttämiseksi. Myös intensiivistä fyysistä harjoittelua, alkoholin juomista sekä saunomista kannattaa välttää muutama päivä. Nämä varotoimet on suunniteltu ehkäisemään botuliinitoksiinin leviämistä laajemmalle alueelle. (Nandal & Bansal 2013.) Botuliinitoksiinihoidon esteenä voivat olla muun muassa häiriintynyt kehonkuva, kasvojen ilmaisukykyyn säilyttäminen esimerkiksi näyttelijöillä ja laulajilla, dermatologiset ongelmat hoitoalueella, kuten psoriasis tai ekseema, lihasten motorinen heikkous hoidettavalla alueella, heikentynyt immunitaetti, infektiot hoitoalueella, keloidiset arvet, neurolihasten poikkeavuudet, raskaus ja imetys, epärealistiset odotukset sekä herkistyminen tai allergia botuliinitoksiinin sisältämille aineille, kuten lehmänmaitoallergia abobotuliinitoksiinin käytön yhteydessä. (Small 2014). Suomessa botuliini-injektoiden hinnat vaihtelevat yleisesti 150-500 euron välillä. Hinta riippuu hoitoalueen laajuudesta ja erityisesti käytetystä ainemäärästä.

#### 4.1 Botuliinitoksiinin historiaa

Botulismia on esiintynyt ihmisten keskuudessa varmasti alusta alkaen, mutta historiallisia lähteitä ja dokumentteja koskien ruokamyrkytystapauksia on vain muutamia ennen 1900-lukua. Jotkin vanhanaikaiset säädökset ja tabut koskien elintarvikkeita ja syömistä antavat hieman

käsitystä ajalle ominaisesta myrkyllisen ruuan pelosta. Yksi esimerkki tällaisesta tabusta on Bysantin keisari Leo VI 1000-luvulla antama käsky, jonka mukaan verimakkaroiden valmistus oli kiellettyä. Jotkin muinaiset raportit Atropa belladonna -myrkytystapauksista kertovat todennäköisesti ruuasta saadusta botulismista, koska laajentuneita pupilleja yhdistettynä kuolettaviin lihashalvauksiin ei voida yhdistää atropiini- myrkytyksiin. 1800-vuosisadan lopulla hyvin dokumentoitu niin kutsutun ”makkaramyrkytyksen” leviäminen Etelä-Saksassa, erityisesti Württembergissä, johti aikaiseen, systemaattiseen botuliinitoksiinin tutkimiseen. Vuosina 1817-1822 saksalainen runoilija ja piirikunnan lääketieteen virkamies Justinus Kerner julkaisi ensimmäiset täsmälliset määritelmät botulismien oireista. Kerner ei onnistunut määrittelemään epäiltyä biologista myrkyä, jota hän kutsui ”makkaramyrkyksi” tai ”rasvamyrkyksi”. Hän kuitenkin kehitteli ajatuksen toksiinin mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä. Vuonna 1895 botulismien aalto savustettua kinkkua sisältäneen hautajaisillallisen jälkeen Belgian Ellezelles-nimisessä pikkukylässä johti Clostridium botulinum -patogeenin löytymiseen Ghentin yliopiston bakteriologian professori Emile Pierre van Ermengemin toimesta. Bakteeria kutsuttiin Clostridium botulinumiksi sen yhteydestä makkaraan, jonka latinankielinen käännös on botulus. (Erbguth 2004).

Modernien botuliinitoksiinihoitojen edelläkävijät olivat Alan B. Scott sekä Edward J. Schantz 1980-luvulla, jolloin A-tyyppin botuliinitoksiinia käytettiin lääkkeenä hoitamaan karsastusta. Muita A-tyyppin botuliinitoksiinivalmisteita luotiin ja valmistettiin Englannissa, Saksassa ja Kiinassa samalla kun tyyppin B botuliinitoksiinivalmistetta valmistettiin terapeuttiseen käyttöön Yhdysvalloissa. (Erbguth 2007.) Vuonna 1987 silmälääkäri Jean Carruthers huomasi, että otsan juonteet katosivat, kun alueella oli käytetty botuliinitoksiinia luomikouristusten lopettamiseksi. Ensimmäiset tutkimustulokset botuliinitoksiinin kosmeettisesta käytöstä julkaistiin 1990-luvulla. (Hexcel ym. 2007.) Joulukuussa 1989 Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA hyväksyi A-tyyppin botuliinitoksiinin käytön karsastuksen, luomikouristusten ja kasvokouristusten hoidossa 12-vuotiaista potilaista ylöspäin. Botuliinitoksiinin käyttöä ohjaavat koulutuksen suuntaviivat myös julkaistiin. (Jankovic ym. 1997.) Kymmenisen vuotta myöhemmin, vuonna 2002, FDA ilmoitti hyväksyvänsä Botox®-tuotenimikkeellä kulkevan botuliinitoksiinin käytön otsan juonteiden kosmeettisessa hoidossa. Tämän jälkeen botuliinitoksiinin käyttö kosmeettisten oireiden hoidossa on hyväksytty yli kahdessakymmenessä maassa. Hieman myöhemmin, vuonna 2004, FDA hyväksyi Botoxin® käytön myös liikkahikoilun hoidossa. Vuonna 2013 sallittiin myös silmien lähetyvillä olevien lihasten botuliinihoito, joilla silmänurkkien naururypyt saatiin häviämään. Muihin kosmeettisiin tarkoituksiin botuliinitoksiinin käyttöä ei ole virallisesti hyväksytty, joten muut kuin kasvojen yläosaan kohdentuvat esteettiset botuliinihoidot ovat periaatteessa laittomia. Selvä on, että botuliinihoitoja tehdään kosmeettisissa tarkoituksissa muun muassa myös leuan alueelle. Alakasvojen injektiohoidot ovat teknisesti otsan alueen hoitoa haastavampia ja myös hieman kyseenalaisia, koska lupia toiminnalle ei ole. (Small 2014.) Botuliinitoksiini on ollut yksi merkittävimmistä apukeinoista kasvojen ikään-

tymisen ennaltaehkäisemisessä viime vuosina (Hexcel ym. 2007). Tähän päivään mennessä botuliinitoksiinia on käytetty myös useisiin erilaisiin sairauksiin, joihin liittyy lihasten hyperaktiivisuutta, rauhasen ylierittämistä ja kipua (Erbguth 2007).

#### 4.2 Botuliinitoksiinin käyttökohteet

Botuliinitoksiinin käyttö on laajentunut kymmeneen eri alueeseen, kuten luomi- ja hemifasiaalispasmin, tortikollisen eli kierokaulan, vartalon lihasdystonioiden sekä amyotrofiseen lateraaliskleroosiin (ALS) ja Parkinsonin tautiin liittyvän liiallisen syljenerityksen hoitoon. Gastroenterologiassa botuliinitoksiinia on käytetty ainakin anaalifissuuran, anismuksen, akalasian, Hirschsprungin taudin ja Oddin sfinkterin spasmien hoidossa. Liikahikoilu on botuliinin virallinen käyttöaihe joissakin maissa. Myös vaikeaan migreeniin on saatu apua botuliini-injektioista. Kosmeettisissa hoidoissa sitä käytetään valtavasti - Yhdysvalloissa botuliinilla suoritettiin vuonna 2008 viisi miljoonaa kosmeettista toimenpidettä. Botuliinitoksiinia käytetään pääasiassa neurologisten potilaiden hoidossa, mutta myös urologiset ja gastroenterologiset potilaat voivat hyötyä siitä. Urologiassa botuliinia voidaan käyttää virtsarakon yliaktiivisuuden hoidossa, kun tavanomaiset keinot eivät riittävästi auta. Myös rakon ja eturauhasen alueen kiputiloja samoin kuin rakon tyhjenemishäiriöitä voidaan hoitaa botuliinilla menestyksekkäästi. Virallisia urologisia käyttöaiheita botuliinin käytölle ei kuitenkaan vielä ole. Botuliinin käyttöön voi liittyä vakaviakin haittavaikutuksia, mutta yleensä hoito on hyvin siedettyä ja haitat ovat ennustettavia. (Vaarala ym. 2015.) Botuliinitoksiini sopii hyvin myös kasvojen kouristelun hoitoon ja sillä on myös pitkä ja vakaa historia kasvojen hyperkineettisten, eli lihasten liikkeiden aiheuttamien juonteiden hoidossa. (Goodman 2010.) Botuliinitoksiinia voidaan käyttää apuna myös arpihoidoissa, mikäli arpi kiristää ihoa tai häiritsee lihasten normaalityötä. Tällaisessa tilanteessa botuliinitoksiinin tulisi vähentää lihasten liikkeiden aiheuttamaa kireyden tunnetta arven ympärillä. Botuliinitoksiinilla voidaan sekä ennaltaehkäistä että hoitaa arpia. (Goodman 2010.)

Botuliinitoksiinin on todettu ehkäisevän fibroblastien eli aktivoituneiden sidekudossolujen syntymistä ja siten tarjoavan toisen potentiaalisen menetelmän arprien ja vammojen korjaamisessa. Botuliinitoksiinin arpikudoksen syntymistä ehkäisevää vaikutusta on testattu eläinkokein vamman jälkeisessä hoidossa. Eläinkokeissa kävi ilmi, että botuliinitoksiinin käyttö vamma-alueella ehkäisi kollageenin liikatuotantoa virtsaputken vamman paranemisprosessissa. Nivelten sisäisen botuliinitoksiinin on osoitettu ehkäisevän nivelfibroosia jäniksillä polven ristisideleikkauksen jälkeen. (Goodman 2010.) Viimeisimpien löydösten mukaan botuliinitoksiinia voidaan käyttää myös ylipainon hoidossa. Kosmeettiset botuliinihoidot yhdistetään usein täyteainehoitoihin, erityisesti hyaluronihappohoitoihin. Muita kosmeettisten botuliinihoitojen kanssa usein tehtäviä toimenpiteitä ovat kemialliset kuorinnat, mikroneulaus, timanttihionta sekä laser- ja muut valohoidot. Tutkimukset ovat tosin osoittaneet, että botuliinitoksiinin te-

ho on vähentynyt tai hävinnyt, mikäli hoitoaluetta on käsitelty heti hoidon jälkeen laserilla, valoimpulsseilla tai radiofrekvenssillä. (Hexcel ym. 2007.)

## 5 Botuliinitoksiinin valmistus ja säilytys

A-tyyppin botuliinitoksiinia on Suomessa saatavissa ihmiskäyttöön kauppanimillä Botox®, Dysport®, Xeomin®, Vistabel® ja Azzalure®. Urologisissa tutkimuksissa on käytetty enimmäkseen Botoxia® ja vähäisemmässä määrin Dysportia®. Eri valmisteiden annokset eivät ole samoja, eikä esimerkiksi Botoxin® ja Dysportin® annossuhteesta ole selvää näyttöä. Dysportin® sopiva annos näyttäisi olevan 3-4-kertainen Botoxiin® verrattuna. Botox® toimitetaan kuivattuna jauheena, joka liuotetaan steriiliin keittosuolaliuokseen ennen käyttöä. Tämän jälkeen liuos tulisi käyttää neljän tunnin kuluessa. (Vaarala ym. 2015.)

Vakuumikuivattu, jauhemainen botuliinitoksiini A jäädytetään -5 Celsius-asteessa, kunnes se on valmista laimennettavaksi steriilin natriumsuolaliuoksen kanssa. Käytettävä suolaliuos on 0,9-prosenttista ja se vastaa osmoottiselta tasapainoltaan ihmisen verta. Valmis botuliinitoksiiniliuos säilötään pieniin lääkepulloihin, jotka pidetään jäädytettynä 2-8 celsiusasteessa. Valmis liuos pidetään viileässä aina käyttöön saakka. Ideaalitulanteessa botuliinitoksiini laimennetaan suolaliuoksen kanssa vain muutamia tunteja ennen käyttöä. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että botuliinitoksiini A säilyy turvallisena ja tehokkaana kahdesta kuuteen viikkoon laimennuksen jälkeen. Mahdolliset säilöntäaineet suolaliuoksessa vähentävät bakteerien aiheuttaman kontaminaation riskiä ja sen myötä pidentävät tuotteen säilyvyysaikaa. (Nandal & Bansal 2013.) Valmistajien suosituksen mukaan käyttövalmiit Botox®- ja Prosigne®-valmisteet tulisi käyttää neljän tunnin sisällä liuotuksesta ja Dysport®-valmiste kahdeksan tunnin sisällä. Xeomin®-valmisteella on 36 kuukauden säilymisaika huoneenlämmössä ennen liuottamista suolaliuokseen. (Hexcel ym. 2007.)

## 6 Botuliinitoksiinin käytön riskit

Botuliinihoito on yleensä hyvin siedettyä ja hoidoista aiheutuneet komplikaatiot ovat erittäin harvinaisia. Mahdolliset haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Komplikaatiot voidaan jaotella injektioreaktioihin sekä ei-toivottuihin botuliinitoksiinin vaikutuksiin. Yleisiä paikallisreaktioita injektiohoitojen jälkeen ovat kipu, turvotus, herkkyyys, punoitus, verenpurkaukmat, päänsärky, lyhytkestoinen hyperestesia ja erikoiset tuntemukset iholla, kuten kihelmöinti tai tunnottomuus, jotka johtuvat yleensä hermovauriosta. (Small 2014.) Mus-telmien välttämiseksi lääkärit suosittelevat lopettamaan aspiriinin ja muiden verenpur-kaumien syntymistä edesauttavien lääkkeiden syönnin sekä vihreän teen juomisen viikkoa en-nen toimenpidettä (Nandal & Bansal 2013). Myös omega-3-valmisteita suositellaan välttämään ennen injektiohoitoja, koska ne ehkäisevät veren hyytymistä. Injektiohoidoissa on myös aina

infektoriski. Systeemisiä haittoja ovat pahoinvointi, heikotus, sairauden tunne, flunssankaltaiset oireet, ihottuma ja metallin maku suussa. Ei-toivotut botuliinitoksiinin vaikutukset ovat injektioeräisiä komplikaatioita harvinaisempia. Näitä sivuvaikutuksia ovat muun muassa allergiset reaktiot, immunisoituminen botuliinitoksiinille, riippuluomi, aineen leviäminen haluttua laajemmalle alueelle, kulmakarvojen halvaus, kasvojen epäsymmetria, lääkeaineiden interaktio sekä vääärnmalliset kulmakarvat tai muulla tavalla epämieluisa lopputulos. (Small 2014.) Kahden potilaan tiedetään saaneen allergisen reaktion A-typin botuliinitoksiinista. Botuliinitoksiini B:llä on enemmän autonomisia haittavaikutuksia, kuten suun kuivuus, vähentynyt hikoilu, nielemisvaikeudet, ummetus, närästys, virtsaamisvaikeudet tai virtsankarkailu, silmien sidekalvon ärsytys ja näön tarkentamisen häiriöt. A-typin botuliinitoksiinin terapeuttiseen käyttöön on liitetty 217 vakavaa haittatapahtumaa ja 28 kuolemaa vuonna 2005 tehdyssä tutkimuksessa. Kuitenkaan syy-yhteyttä A-typin botuliinitoksiinin käyttöön ei ole erikseen osoitettu näissäkään tapauksissa. Neurologisissa käyttöaiheissa ongelmat liittyvät lähinnä hoidetun lihaksen liialliseen heikkouteen, läheisten lihasten epätarkoituksenmukaiseen heikkouteen sekä läheisten sylki- ja kyynelrauhasten toiminnan heikkenemiseen. Eturauhaseen annettujen ruiskeiden jälkeen on todettu verivirtsaisuutta, dysuriaa, akuutteja lisäkivistulehduksia sekä akuutteja eturauhastulehduksia ja virtsaumpea. (Kolho ym. 2012.)

Väliaikainen blefarooptoosi eli riippuluomi on epätavallinen sivuvaikutus botuliinihoitojen yhteydessä, mutta on kiusallinen vaiva potilaalle. Yläluomen väliaikaista roikkumista silmien lähialueita hoidettaessa on havaittu alle viidellä prosentilla potilaista. Riippuluomisuus on lähes aina yksipuolista ja näkyy silmän yläluomen 2-3 millimetrin mittaisena alaspäin siirtymisenä. Silmäluomien välinen ero havaitaan yleensä loppupäivästä, lihasväsymyksen seurauksena. Blefarooptoosi aiheutuu botuliinitoksiinin siirtymisestä kudoksissa orbitaalisen väliseinän kalvon kautta yläluomea säätelevään lihakseen. Rypistäviä lihaksia hoidettaessa blefarooptoositapauksia voidaan ennaltaehkäistä injektoimalla botuliinitoksiini vähintään yhden senttimetrin päähän silmäkuopan reunan yläpuolelle pupillin läpi kulkevassa linjassa. Blefarooptoosia voidaan myös hoitaa oftalmisilla liuoksilla, joilla on alfa-adrenergisia vaikutuksia. Tällaisia tuotteita ovat esimerkiksi ilman reseptiä saatavat nafatsoliini 0,025-0,05 % ja feniramiini 0,3 % sekä reseptilääke apraklonidiini 0,5 %. Kaikki edellä mainituista valmisteista aiheuttavat yläluomen liikettä säätelevän Müller-lihaksen supistumisen, mistä seuraa yläluomen nouseminen. Apraklonidiinia tulisi käyttää erittäin varovaisesti, koska se voi pahentaa tai aktivoida piilevän glaukooman eli silmänpainetaudin. Tästä syystä apraklonidiinia käytetään yleensä vain vaikeiden tapausten hoidossa. (Small 2014.)



Kuva 8: Oikeanpuoleinen riippuluomi kolme viikkoa sibeliusjuonteiden botuliinihoidon jälkeen

Kulmakarvojen riippuminen tai niiden erikoinen muoto ovat yleensä seurausta tarkoituksettomasta botuliinitoksiinin vaikutuksesta frontalis-lihaksessa eli isossa otsalihaksessa. Joissain tapauksissa näitä komplikaatioita voidaan korjata injektoimalla botuliinitoksiinia lihaksiin, jotka vastustavat frontalis-lihasta. Komplikaatiot ovat kuitenkin aina vain väliaikaisia ja häviävät spontaanisti samalla kun botuliinitoksiinin vaikutus hupenee. Kasvojen epäsymmetria voi johtua epätasaisesta botuliinitoksiinin annostelusta, joten yhtenäinen injektointitekniikka ja tarkkaavaisuus käytetyssä injektiovolyymissä ovat erityisen tärkeitä. Botuliinitoksiinin käytön riskeihin kuuluu myös immunisoituminen, jolloin botuliinihoidot eivät enää tehoakaan halutulla tavalla tai lopputulos ei kestä siten, kuten on odotettu. Lääkitykset, jotka rajoittavat neurolihaksellisia signaaleja voivat vaikuttaa botuliinitoksiinin toimintaan. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa aminoglykosidit, kinidiini, antikolinergit ja lihasrelaksantit. (Small 2014.)

Välitön yliherkkyys ja allergiset reaktiot botuliinitoksiinia kohtaan ovat erittäin harvinaisia, mutta kuitenkin mahdollisia. Oireet voivat ilmetä muun muassa nokkosihottumana, nestettä keräävänä turvotuksena ja mahdollisesti myös anafylaktisena shokkina. Raportit haitallisista vaikutuksista liittyvät yleensä liian suuriin botuliinitoksiinin injektiomääriin, mistä yleensä seuraa aineen leviäminen verenkierron mukana haluttua laajemmalle alueelle. Haittavaikutuksia ovat muun muassa yleinen lihasheikkous, dysartria eli motorinen puhehäiriö sekä hengitysvaikeudet, joita voi seurata kuolema. Botuliinitoksiinin leviämistä laajalle alueelle ei ole raportoitu kosmeettisen käytön yhteydessä. (Small 2014.) Botuliinitoksiinin leviäminen

pistospaikasta voi aiheuttaa kliinisen botulismin. Tavanomaisia hoitoannoksia käytettäessä tämä riski on erittäin pieni mutta kuitenkin olemassa. Riski lisääntyy rekisteröimättömiä valmisteita käytettäessä, jolloin annos voi olla oletettua suurempi tai tuotetta ei ole tarkoitettu ihmiskäyttöön. (Kolho ym. 2012.) Ihmisen LD50-arvo 70 kilogrammaa painavalle henkilölle on laskettu olevan suunnilleen 40 atomimassayksikköä kilogrammaa kohden tai noin 2500-3000 atomimassayksikköä. Yleinen kokonaisannos botuliinitoksiinia kosmeettisten toimenpiteiden yhteydessä on alle 100 atomimassayksikköä, mikä tarkoittaa noin kolmea prosenttia ihmisen LD50-arvosta. Yliannostuksesta johtuva myrkytys on täten erittäin epätoennäköinen ja käytännöllisesti katsoen mahdoton. (Nandal & Bansal 2013.) Vakuutus ei korvaa esteettisessä tarkoituksessa tehtyjä botuliinihoitoja tai epäonnistuneiden hoitojen korjausta. Mahdollisista riskeistä huolimatta A-typin botuliinitoksiinin voidaan todeta olevan turvallinen ja toimiva hoitokeino juonteiden häivyttämiseen ja ennaltaehkäisyyn.

## 6.1 Immunisoituminen

Immunisoituminen botuliinitoksiinille voi seurata käytettäessä suurempia annoksia botuliinitoksiinia ja erityisesti tiheään toistettujen injektioiden jälkeen. Tästä syystä injektioiden pistovälin tulisi olla vähintään kahdeksan viikkoa. Immunisoituminen on kuitenkin harvinaista, sillä sitä tapahtuu vain alle yhdelle prosentille potilaista. Immunisoitumisen esiintyessä voidaan kokeilla toista botuliinitoksiini A -valmistetta, vaikkakin siirtyminen B-typin botuliinitoksiinin voisi periaatteessa olla hoidon tehokkuuden kannalta järkevämpää. (Vaarala ym. 2015.) Epäonnistuneita botuliinihoitoja A-typin botuliinitoksiinia käytettäessä terapeuttisiin tarkoituksiin on raportoitu neljästä kymmeneen prosentilla potilaista. Määrä on vähentynyt yhdestä kuuteen prosenttiin potilaista, kun ulkoista proteiininsaantia on vähennetty ennen hoitoa. Vaikka botuliinitoksiinin käyttömäärät ovatkin kovin paljon pienempiä esteettisessä kuin terapeuttisessa käytössä, myös kosmeettisen hoidon saralla on havaittu immunisoitumistapauksia yhä enenevässä määrin botuliinitoksiinin lisääntyneen käytön seurauksena.

Muun muassa eurooppalaisella 41-vuotiaalla naisella todettiin immunisoitumista A-typin botuliinitoksiinia kohtaan kuuden vuoden otsan horisontaalisten juonteiden hoidon seurauksena. Alun perin naiselle käytettiin kaupallisesti saatavilla olevaa A-typin abobotuliinitoksiinia Dysportia® vuonna 2004. Botuliinihoidon vaikutus kesti kolmesta neljään kuukautta. Seuraavalla täysin vastaavalla hoitokerralla vaikutus kesti vain kahdeksan viikkoa. Vuodesta 2005 vuoteen 2008 nainen sai edelleen vastaavia botuliinihoitoja otsan juonteisiin kahdesti vuodessa ja raportoi hoitojen vaikutuksen kestävänsä enää korkeintaan kolmesta neljään viikkoa. Vuoden 2009 alussa asiakasta päätettiin hoitaa erilaisin toimenpitein - aluksi A-typin onabotuliinitoksiinilla ja myöhemmin A-typin incobotuliinitoksiinilla. Useiden lyhytkestoiseksi jääneiden botuliinihoitojen jälkeen naisella epäiltiin neutralisoivia A-typin botuliinitoksiinin vasta-



aineita. Tämä vaikutti todennäköiseltä selitykseltä ongelmaan, sillä vasta-aineita ei pystyttäisi voittamaan toisellakaan A-typin botuliinivalmisteella ja suuret vasta-ainemäärät pystyisivät ehkäisemään suurienkin injektiomäärien toiminnan. Vuonna 2009 naisen veriseerumi testattiin vasta-aineita silmällä pitäen. Naisen todettiin kantavan neutralisoivia A-typin botuliinitoksiinin vasta-aineita, mikä selitti botuliinihoitojen huonon menestyksen. Tässä tapauksessa toistuvien, proteiineja sisältävien botuliinitoksiini A -injektiohoitojen seurauksena potilaalle kehittyi neutralisoivia vasta-aineita, minkä seurauksena hänen elimistönsä ei enää vastannut hoitoihin odotetulla tavalla. A-typin botuliinitoksiinin kosmeettinen käyttö voi siis aiheuttaa resistanssin, joka voi vaikuttaa kaikenlaisten botuliinitoksiini A -hoitojen onnistumiseen tulevaisuudessa. Resistanssi voi näin ollen estää esimerkiksi halvauksen jälkeisen spastisuuden hoidon. Se rajoittaa luonnollisesti myös botuliinitoksiinin esteettisen käytön jatkamista. Joidenkin *Clostridium*-suvun proteiinikompleksien on todettu lisäävän vasta-aineiden tuotantoa ja lisäävän näin ollen riskiä saada neutralisoivia A-typin botuliinitoksiinin vasta-aineita. Vierasperäisen proteiinin vähentäminen botuliinivalmisteesta vähentää vasta-aineiden syntymisen riskiä. Botuliinitoksiini-injektoiden proteiinimäärän vähentäminen esimerkiksi käyttämällä täysin puhdistettua ainetta voisi olla hyödyllistä niillä henkilöillä, joita hoidetaan useita kertoja tai jatkuvasti A-typin botuliinitoksiinivalmisteella.

Botuliinivalmisteen vaihtaminen B-typin tuotteeseen ei myöskään ole suotavaa, koska tutkimusten mukaan B-typin botuliinitoksiini on erityisen altis diffuusiolle ja se on myöskin turhan emäksinen aine pH-arvon ollessa 12. Korkean pH-arvon vuoksi botuliinitoksiini B on myös yhdistetty useisiin sivuvaikutuksiin. B-typin botuliinitoksiinin hoitovaikutukset eivät kestä yhtä pitkään kuin A-typillä tehdyt hoidot. Tällä hetkellä markkinoilla ei ole botuliinitoksiini B -valmisteita kosmeettiseen käyttöön, eikä sitä sen vuoksi käytetä esteettisiin hoitotarkoituksiin. Alustavat raportit osoittavat, että alle yksi prosentti kosmeettisissa botuliinihoidoissa käyvistä potilaista muodostaa neutralisoivia vasta-aineita A-typin botuliinitoksiinille. A-typin botuliinitoksiinin pitkäaikaisen käytön seurauksia ja vaikutuksia vasta-aineiden syntymiseen täytyy vielä tutkia, jotta voidaan arvioida vasta-aineiden merkityksellisyyttä ja esiintymistiheyttä esteettisten hoitojen yhteydessä. Tämä olisi erittäin tärkeää hyväksymättömien botuliinivalmisteiden käytön ja kouluttamattomien, botuliinihoitoja tekevien henkilöiden karsimiseksi. (Stengel & Bee 2011.)

## 7 Etiikka botuliinitoksiinin käytössä esteettisessä kauneudenhoidossa

Botuliinitoksiinin kosmeettisesta käytöstä ollaan montaa mieltä, mutta aineen terapeuttinen käyttö hyväksytään yleisesti muutta mutkitta. Kyseessä on kuitenkin erittäin vaarallinen ja kuolettava hermomyrky, jonka käyttöön suhtaudutaan osin erittäin jyrkästi ja osin jopa liiankin kepeästi. Tutkimukset osoittavat, että lääketieteessä käytetyt pienet määrät botuliinitoksiinia eivät ole ihmiselle haitallisia. Yleinen mielipide hermomyrkyän käytöstä sairauden tai

muun fyysisen haitan hoidossa tuntuu olevan kannattava ja positiivinen. Botuliinitoksiinin esteettistä käyttöä ei Suomessa hyväksytä valtaväestön puolesta yhtä helposti. Kuitenkin aine on aivan yhtä turvallinen tai riskialtis oli kyse sitten terapeuttisesta tai kosmeettisesta hoidosta. Botuliinitoksiiniin suhtaudutaan hieman pelokkaasti ja ajatus riskin ottamisesta vain ulkoisten tekijöiden vuoksi tuntuu monesta vieraalta. Henkilökohtaisesti ajattelen, että kosmeettisissa botuliinihoidoissa ei ole mitään vikaa, mikäli potilas itse haluaa syystä tai toisesta hoidon toteuttaa. Etiikkaan kuuluu kuitenkin myös se, kuka botuliinihoidon tekee, onko tekijällä botuliinihoitoihin oikeuttava koulutus ja tietotaito ja ovatko käytetyt valmisteet terveysviranomaisten hyväksymiä. Suomessa botuliinihoitoja tekevät lääkärit ja sairaanhoitajat. Potilaalle tulisi tehdä täsmällisen selväksi toimenpiteen kulku, tarkoitus ja odotettu lopputulos. Toimenpiteen tulee tapahtua puhtaissa tiloissa kertakäyttöistä injektioneulaa käyttäen ja hyvän hygienian keinoja noudattaen. Ennen toimenpidettä on suositeltavaa allekirjoituttaa potilaalla sopimus, jossa hän vakuuttaa ymmärtäneensä mistä on kysymys ja kuinka injektiohoidon jälkeen tulee menetellä. Mikäli kaikki edellä mainitut kohdat täyttyvät, voidaan botuliinihoitoja pitää hyvän etiikan mukaisina. Mikäli yhdessäkin kohdassa ei noudateta ihannetta, voidaan hoidon todeta olevan epäeettinen.

Epäeettiseksi botuliinihoidon tekevät hyväksymättömien valmisteiden käyttö, kouluttamattoman henkilön toimiminen injektiohoitajana tai aineen injektioiminen itse, epähygieeniset toimenpidetilat tai välineet, vanhentuneen botuliinivalmisteen käyttäminen tai botuliinihoidon tekeminen sopimattomalle potilaalle. Epäeettisenä voidaan pitää myös botuliinihoidon tekemistä nuorelle henkilölle tai henkilölle, jonka odotukset hoitotuloksesta ovat epärealistiset. Näiden asioiden arviointi on usein kuitenkin hankalaa ja perustuu usein vain yhden henkilön näkemykseen. Alan ammattilaiset myös tietävät, että juonteiden hoitoon käytetyt botuliiniinjektiot toimivat parhaiten ennaltaehkäisevästi, mikä tarkoittaa sitä, että 18 vuoden ikä riittää kosmeettisia botuliinihoitoja haluavalle. Alaikäisten kosmeettiset hoidot koetaan epäeettisinä, vaikka toimenpiteeseen oltaisiin saatu vanhempien lupa. Lääkärit ja sairaanhoitajat useimmiten kieltäytyvät tekemästä kosmeettisia botuliinihoitoja alaikäisille, mutta poikkeuksiakin varmasti löytyy.

Joskus lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa jakaa yhden botuliinitoksiiniampullin sisällön kahdelle tai useammalle henkilölle. Vaikka injektioneula vaihdetaan välissä ja periaatteessa aine voi liikkua ampullista ja neulasta vain ulospäin, on aineen jakamisessa aina infektioriski. Tästä syystä kaikenlaisiin kaverialennuksiin kannattaa aina suhtautua varauksella - yleensä alennus tulee siitä, että yksi botuliinitoksiiniampulli jaetaan ystäväysten kesken. A-tyyppin botuliinitoksiinin kosmeettinen käyttö on virallisesti sallittu otsan horisontaalisten juonteiden sekä silmänurkkien naururyppyjen hoitoon. Muille alueille, kuten kasvojen alaosiin ja leukaan, kohdentuvat botuliinihoidot eivät siis ole virallisesti hyväksytyjä. Käytännössä kasvojen alaosan hoidot ovat otsan alueelle kohdentuvia hoitoja haastavampia, mutta kuitenkin turvallisesti ja

menestyksekkäästi toteutettavissa alan ammattilaisen toimesta. Kuitenkin kaikki sellaiset toimenpiteet, joita ei ole virallisesti vahvistettu, ovat siinä mielessä riskialttiita, että ongelmatilanteen sattuessa toimenpiteestä ei ole minkäänlaista virallista määritelmää ja näin ollen esimerkiksi korvausten hakeminen voi olla haastavaa, aikaa vievää ja epäselvää.

Botuliinitoksiiniin käyttöön liittyvät tietysti myös eläinkokeet samoin kuin mihin tahansa muuhunkin lääkaineeseen. Kun botuliinitoksiinin käyttöä aloiteltiin karsastuksen hoidossa, testit tehtiin tätä varten eläimillä. Myös arpien korjaamista botuliinitoksiinin avulla on testattu eläinkokein, kuten varmasti kaikki mahdolliset hoitotoimenpiteet. Eläinkokeisiin suhtaudutaan nykyisin melko kylmäkiskoisesti, koska testit ovat usein eläimille epämiellyttäviä ja jopa kärsimystä tuottavia. Sairauksiin toisaalta halutaan ja kaivataan palavasti hoitokeinoja, joten kokeet sallitaan. Kun siirrytään sairauksien hoidosta kosmeettisiin hoitoihin, vaikuttavat eläinkokeetkin vielä aiempaa epäeettisemmiltä.

## 8 Pohdinta

Opinnäytetyössä onnistuttiin selvittämään botuliinitoksiinin toimintatapa kudoksissa ja valaisemaan botuliinitoksiinin molekyyli-rakennetta. Botuliinitoksiinin hajoamisprosessi ja elimistöstä poistuminen vaativat vielä lisää tutkimusta. Voidaan kuitenkin päätellä, että yksi mahdollinen botuliinitoksiinin hajoamistapa on botuliinitoksiinin raskaan ja kevyen ketjun yhdistävän disulfididoksen katkeaminen, jolloin toksiini menettää tehonsa ja häviää vähitellen aineenvaihdunnan mukana. Botuliinitoksiinin erilaisia käyttökohteita löytyi paljon, myös sellaisia, joita ei ole virallisesti hyväksytty.

Työssä on käytetty pääasiassa englanninkielisiä lähdeaineistoja, jotka on tarkoin valittu tieteellisistä tietokannoista. Opinnäytetyössä on käytetty paljon lääketieteellistä sanastoa, jota on kuitenkin pyritty avaamaan mahdollisimman selkokieleiseksi mahdollisuuksien mukaan. Opinnäytetyö lisäsi kirjoittajan yleistietoa lihasten toiminnasta, juonteista ja botuliinitoksiinista. Opinnäytetyön tiedoista voivat hyötyä alan ammattilaiset sekä henkilöt, jotka harkitsevat botuliinihoitojen ottamista. Opinnäytetyötä voitaisiin hyödyntää myös mahdollisissa jatkotutkimuksissa.

## Lähteet

- Shumez, H. 2013. Botox. Viitattu 15.10.2016.  
<http://www.slideshare.net/ShumezHameedullah/botox-23751495>
- Helsingin Yliopisto. 2006. Botuliinitoksiini. Viitattu 15.10.2016.  
<http://www.vetmed.helsinki.fi/botuliini/botuliini.html>
- Small, R. 2014. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. *American Family Physician*, Volume 90, Number 3. Viitattu 15.10.2016. <http://www.aafp.org/afp/2014/0801/p168.html>
- Goodman, G. 2010. The Use of Botulinum Toxin as Primary or Adjunctive Treatment for Post Acne and Traumatic Scarring. National Center for Biotechnology Information: Bethesda MD, USA. Viitattu 17.3.2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956964/>
- Evira. 2013. Viitattu 19.3.2016.  
<http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/tietoa+elintarvikkeista/elintarvikevaarat/ruoka+myrkytykset/ruokamyrkytyksia+aiheuttavia+bakteereja/clostridium+botulinum/>
- Vaarala, M. & Perttilä, I. & Hellström, P. 2015. Botuliini auttaa myös urologisissa ongelmissa. *Suomalainen Lääkäriseura Duodecim*. Viitattu 30.3.2016.  
[http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p\\_p\\_id=Article\\_WAR\\_DL6\\_Articleportlet&p\\_p\\_action=1&p\\_p\\_state=maximized&viewType=viewArticle&tunnus=duo99176](http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_action=1&p_p_state=maximized&viewType=viewArticle&tunnus=duo99176)
- Terveystieteiden tutkimuskeskus. Botulismi. Viitattu 20.7.2016.  
<https://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/taudit-ja-mikrobit/bakteeritaudit/botulismi>
- Kolho, E. & Lindström, M. & Forss, N. 2012. Botulismi - vaikeasti tunnistettava sairaus. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. Viitattu 20.7.2016.  
[http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p\\_p\\_id=Article\\_WAR\\_DL6\\_Articleportlet&p\\_p\\_action=1&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&viewType=viewArticle&tunnus=duo10534](http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=Article_WAR_DL6_Articleportlet&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&viewType=viewArticle&tunnus=duo10534)
- Nantel, A. 1999. *Clostridium Botulinum - International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph 858 Bacteria*. World Health Organization. Viitattu 27.8.2016.  
<http://www.who.int/csr/delibepidemics/clostridiumbotulism.pdf>
- Stengel, G. & Bee, E. 2011. Antibody-induced secondary treatment failure in a patient treated with botulinum toxin type A for glabellar frown lines. *Dove Medical Press Ltd: Münster, Germany. Clinical Interventions in Aging* 2011, Number 6. 281-284.
- Erbguth, F. 2004. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Movement Disorders*, Volume 19, Issue S8. S2-S6. Viitattu 18.9.2016. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20003/full>
- Erbguth, F. 2007. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *Journal of Neural Transmission*, April 2008, Volume 115, Issue 4. 559-565. Viitattu 18.9.2016.  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00702-007-0728-2>
- Jankovic, J. & Brin, M. 1997. Botulinum Toxin: Historical Perspective and Potential New Indications. *Muscle & Nerve*, Issue 20. S129-S145. Viitattu 18.9.2016.  
[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(1997\)6+%3C129::AID-MUS9%3E3.0.CO;2-B/epdf?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED\\_NO\\_CUSTOMER](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4598(1997)6+%3C129::AID-MUS9%3E3.0.CO;2-B/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED_NO_CUSTOMER)
- Hexcel, D. Mazzuco, R. Dal'Forno, T. Kraemer, C. Moreira Lima, M. Zechmeister do Prado, D. 2007. Botulinum toxin for facial wrinkles: history and future. *Future Drugs Ltd. Expert Rev.*

Dermatol. 2(4). 417-426. Viitattu 24.9.2016.

<http://search.proquest.com.nelli.laurea.fi/central/docview/912278616/fulltextPDF/470475B87F8F4553PQ/2?accountid=12003>

Nanda, S. & Bansal, S. 2013. Upper face rejuvenation using botulinum toxin and hyaluronic acid fillers. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 32-40. Viitattu 24.9.2016.

<http://search.proquest.com.nelli.laurea.fi/central/docview/1267097383/EA5C58E587784132PQ/1>

## Kuvat

Kuva 1: Kasvojen lihakset. ....	7
Kuva 2: Kasvojen juonteet. ....	8
Kuva 3: Kasvojen toiminnallinen anatomia.....	9
Kuva 4: A-tyyppin botuliinitoksiinin kristallirakenne.....	12
Kuva 5: Botuliinitoksiinin toimintatapa. ....	14
Kuva 6: Ideaaliset kandidaatit botuliinihoidolle - vasemmalla dynaamiset. ....	17
Kuva 7: Botuliinitoksiini-injektio sibeliusjuonteisiin.....	18
Kuva 8: Oikeanpuoleinen riippuluomi kolme viikkoa sibeliusjuonteiden botuliinihoidon. ..	23

## Taulukot

Taulukko 1: Kasvojen toiminnallinen anatomia (Small, R. 2014.).....

