

## Botulizm

**Dr. Hakan Ekmekçi<sup>1</sup>, Dr. İ. Halil Özerol<sup>2</sup>, Dr. Hikmet Yılmaz<sup>1</sup>**

*Botulizm, genellikle Clostridium botulinum tarafından üretilen botulinum nörotoksinlerinin sebep olduğu nöroparalitik bir hastalıktır. Botulinum toksinleri bilinen en kuvvetli biyolojik toksinlerdir. Bu toksinler, hematojen yolla periferik kolinerjik sinapslara ulaşır ve irreversibl olarak nöromusküler kavşak ve diğer periferik otonom sinaptik reseptörlere bağlanarak asetilkolin salınımını bloke ederler. Botulizm'in karakteristik bulgusu, desendan simetrik flaks paralizili hipotonidir. Paraliziler; yüz, baş ve farinks kaslarını etkileyen bilateral kranial sinir tutulumuyla başlar ve daha sonra toraks ve ekstremitelere kaslarına doğru ilerler. Tanı; serumda, dışkıda, mide veya kusmuk kapsamında toksinin gösterilmesi ve dışkıdan C. botulinum'un izole edilmesi ile yapılır. İyileşme, solunum desteği, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve enfeksiyonların önlenmesi gibi bazı faktörlere bağlıdır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998;5(1):87-96]*

**Anahtar Kelimeler:** Clostridium botulinum, botulizm, nörotoksin, paralizisi, infant, yara

## Botulism

*Botulism is a severe neuromuscular disease produced by botulinum neurotoxins of Clostridium botulinum. Botulinum toxins are the most potent poisons for humans. These toxins are haematogenously disseminated to peripheral cholinergic synapses where toxins bind irreversibly to the receptor sites at the neuromuscular junction and other peripheral autonomic synaptic sites, and block acetylcholine release. The characteristic clinical finding of botulism is hypotonia with a descending symmetric flaccid paralysis which begins with bilateral cranial nerve impairment involving muscles of the face, head, and pharynx and then descends symmetrically to involve muscles of the thorax and extremities. The clinical diagnosis of food-borne botulism can be confirmed by assaying the toxin in serum, feces, gastric or vomitus contents, and isolation of C. botulinum from the feces of the patient. Recovery depends upon several factors such as the effectiveness of respiratory care, maintenance of fluid and electrolyte balance, and prevention of infection. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1998;5(1):87-96]*

**Key Words:** Clostridium botulinum, botulism, neurotoxin, paralysis, infant, wound

Botulizm, genellikle Clostridium botulinum olmak üzere klostridium türlerinin ürettiği potent bir protein nörotoksin olan botulinum toksininin kranial sinirleri etkilemesi ile başlayan ve ekstremitelerden kaudale doğru ilerleyen nöroparalitik bir hastalıktır (1). Bu olgular 4 kategoriye ayrılabilir: 1. Gıda kökenli botulizm olguları; C. botulinum'la kontamine olan ve

botulinum toksini kapsayan gıdaları sindirenlerde, 2. İnfant botulizmi olguları; gastrointestinal traktusunda C. botulinum kolonizasyonu ve botulinum nörotoksini üretilmiş olan 9 aylıktan küçük infantlarda, 3. Yara botulizmi olguları; toksin üretebilen organizmalar ile kontamine travmatik yaralı insanlarda ve 4. Sınıflandırılmayan olgular ise tespit edilebilen bir

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

bulaşma vasıtası olmadan tipik botulizm semptom ve belirtileri gösteren bir yaşın üzerindeki çocuklarda görülmektedir (2).

*C. tetani*'nin ürettiği nörotoksinler ile *C. botulinum* nörotoksinlerinin yapı ve fonksiyonu birbirlerine oldukça benzer, ancak sinir sisteminde farklı hücreleri hedefledikleri için klinik etkileri dramatik bir biçimde farklıdır. Botulinum nörotoksinleri temelde periferik nöromusküler kavşağı ve otonomik sinapsları etkiler ve primer olarak güçsüzlük şeklinde kendini gösterir. Tetanoz toksini de aynı sistemleri etkileyebilir, ancak santral sinir sisteminin (SSS) inhibitör hücreleri üzerine olan etkileri daha baskındır ve primer olarak rijidite ve spazma neden olurlar. Hem botulizm hem de tetanozun yüksek fatalite hızına sahip olması ve hasta bakım maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle bu hastalıklardan korunmak için eğitim ve halk sağlığı önlemlerinin önemi güncelliğini korumaktadır. Botulizmlili hastaların tıbbi bakım giderlerinin hasta başına yaklaşık 340.000 \$ olduğu hesaplanmıştır (2). Bu makalede botulizm hakkında bilinmesi gereken bilgiler derlenmiştir.

## Botulizmin öyküsü

19'uncu yüzyılda, Avrupada, sosis ve diğer evde hazırlanmış gıdaları yiyenlerde paralizilerle seyreden zehirlenme salgınları görülmüştür. Almanya'lı Justinus Kerner, sosis zehirlenmesi vakalarını tanımlamak için, latince sosis anlamına gelen *botulus* kelimesinden esinlenerek botulizm terimini kullanmıştır (3). Aynı dönemlerde Rusyalı bir hekim benzer klinikli bir tabloyu *balık zehirlenmesi* olarak tanımlamıştır (4). 1897'de van Ermengen tarafından hastalığın etkeni olan *C. botulinum* tanımlanmış ve hayvanlarda da insanlardakine benzer kas güçsüzlüğüne yol açabilen bir toksinin bu mikroorganizma tarafından salgılandığı gösterilmiştir (5). Sonraki yıllarda bu toksinin tip B olduğu bildirilmiş, 1904'de ise tip A tanımlanmıştır (6). 1943'de yara botulizmi, 1976'da infant botulizmi tanımlanmıştır (7, 8). 1986 yılında ise, belirli bir neden bulunamayan, çoğunluğu gastrointestinal kolonizasyonla ilgili olan sporadik vakalar tanımlanmıştır (9). Tip A toksin 1946'da izole edilmiştir (10).

## Etiyolojik etken

*C. botulinum* türleri, özellikle toprak, denizaltı ve zirai ürünlerde olmak üzere tabiatla yaygın olarak bulunan subterminal sporlu, zorunlu anaerob, gram-pozitif basillerdir (1, 11). Erişkin insanlar taze zirai ürünlerle aldıkları *C. botulinum* sporlarını sindirdikleri için normal gaita florasında bu mikroorganizmaya rastlanmamaktadır. Üretilen toksinlerin antijenik spesifitelerine göre A'dan G'ye 8 mikroorganizma türü tanımlanmıştır (C toksinlerinin C<sub>1</sub> ve C<sub>2</sub> olmak üzere iki tipi vardır). Botulinum toksinleri bilinen en kuvvetli biyolojik toksinlerdir. Kan dolaşımındaki 10<sup>-9</sup> mg/kg dozu insanlar için öldürücüdür. Tip A, B ve E toksin üreten türler sıklıkla, tip F ve G toksin üreten türler ise nadir olarak insanlarda infeksiyonlara neden olmaktadır. Fizyolojik karakterlerine göre 4 gruplu bir sınıflama sistemi belirlenmiştir. *Grup 1* organizmalar kültürlerde proteolitik ve tip A, B ve F toksin üretebilirler. *Grup 2* organizmalar nonproteolitik ve tip B, E ve F toksini üretebilirler. *Grup 3* organizmalar tip C ya da D, *Grup 4* ise tip G toksini üretirler. Tek cins sadece tek tip toksin üretir. Grup 2 organizmalar 25°C ile 30°C arasında çoğalırken diğer tipler 30°C ile 37°C arasında çoğalabilmektedir. Her cins tipik olarak, toksin kodlayan birkaç plazmid içerirken tip G bir adet plazmid içermektedir (12). İnfant botulizmine sebep olan *C. butyricum* ve *C. baratii* gibi diğer *Clostridium* türlerinin de toksin ürettiği gösterilmiştir. *C. botulinum* tipleri proteolitik aktivite ile gıdalarda pütrifikasyona neden olurken nonproteolitik tipler gıdalarda değişikliğe yol açmazlar (1).

A, B, E ve nadiren de F toksini üreten *C. botulinum* tipleri insanda hastalığa yol açar. G toksini üreten *C. botulinum* tipleri (günümüzde *C. argentinense* olarak adlandırılmaktadır) ani ölüme sebep olabilir, fakat nöroparalitik hastalığa yol açmaz. Hayvanlarda, tip C ve D hastalıkları daha sıktır (1). İnsanlarda olduğu gibi diğer canlılarda da tanı, nörolojik bulgular ve toksinin gösterilmesi veya mikroorganizmanın izolasyonu ile yapılır (13).

## Epidemiyoloji

Dünyada yaygın olan, insanlarda görülen botulizmin temel formu gıda kökenli, klasik entoksikasyon formudur. Yara botulizmi en nadir olan hastalık formu ise de, son yıllarda ABD'de bildirilen vakalarda ilk sırayı almıştır (13).

Gıda kökenli botulizm sıklıkla toplu oluşumlarda tanımlanırken diğer formları sporadiktir. Botulinum toksin kaynaklarını, bu yüzyılın başında en sık piyasada satılan konserve oluşturan iken günümüzde ev yapımı sebze, meyve ve balık ürünleri oluşturmaktadır. Alaska yerlilerinde olduğu gibi bazı kültürlerde sıklıkla balık fermentasyonu için yapılan ön hazırlama işlemi, besinlerde botulinum toksinlerinin oluşmasına yol açmaktadır (14). Bu olgularda, en sık tip E toksin suçlanmaktadır (1). Çinde bildirilen en sık kaynak ise ev yapımı fermente bezelyedir (15). Halen restoran yemekleri ve hazır gıdalar kaynak olmaya devam etmektedir (16). Bu ürünlerin ortak özelliği, genelde pH değerinin 4.6'dan daha yüksek olmasıdır (17).

ABD'nin batısında tip A botulizmi, doğusunda ise tip B daha siktir. Bu dağılım bu bölgelerde bulunan spor tiplerini yansıtmaktadır (18). Tip F ise daha az tanımlanmış coğrafik dağılım gösterir. Yara botulizmine daha çok tip A ve B organizmaları neden olurlar; infant botulizmi tip A, B ya da F tarafından oluşturulabilir. Bu konuda en kapsamlı kayıtları oluşturan ABD'de, yılda ortalama 15 klostridyal besin zehirlenmesi epidemisinin ve 30-80 infant botulizminin görüldüğü bildirilmektedir. ABD'de 47 yıllık sürede bildirilen yara botulizminin % 68'i tip A, % 28'i tip B, % 2,1'i tip A ve tip B birlikte ve % 2,1'i tipi bilinmeyen toksinlere bağlı olduğu tespit edilmiştir (19). Infant botulizmi çoğunlukla bal tüketimi ile ilişkilendirilir (20), zira bal dışı beslenme öyküsü olan infant botulizmi olgusu nadirdir (21). İki infantda toprak kontaminasyonu aracılığıyla botulizmin oluştuğu bildirilmiştir (22). Ayrıca infant botulizmin *C. baratii* ya da *C. butyricum*'le birlikteliği gösterilmiştir (23). Etiyolojisi bilinmeyen erişkin botulizminde en sık tip A toksini daha az oranda tip B ve tip F toksini tespit edilmektedir (24). Tip F botulizm'li bir erişkin olgu da *C. baratii* izole edilmiştir (25).

1976 ile 1984 yılları arasında Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'ne (CDC) gıda kökenli ve toplu, 184 olay bildirilmiştir (24). Bu olaylarda ortalama etkilenen olgu sayısı % 2.7 olarak hesaplanmıştır. Tek olgulu olaylarda genellikle ev yapımı gıdalar suçlanmıştır. Restoran kaynaklı birden fazla olgulu olaylar, tüm olayların % 40'nı oluşturmaktadır. Yoğun bakım uygulamalarındaki gelişmeler öncesi fatalite % 60'ı aşarken 1970'lerin başında bu değer % 23.1'e (26), 1976-1984 arasında ise % 7.5'a indirilmiştir (27). 60 yaşından büyük vakalarda ölüm hızı %

30'dur. İlk etkilenen olgular "indeks olgu" olarak anılır. İndeks olgularda entoksikasyona bağlı fatalite oranı % 25 iken sonraki ve erken tanı konulan olgularda fatalite riski % 4'dür (27).

Botulizm hayvanlar aleminde daha siktir. İnsanlardaki etkin formu daha çok tip A ve B iken, kuşlar aleminde ve insan dışı memeli türlerde tip C'dir (13).

*Clostridium botulinum* sporları dünyanın her alanında toprak örneğinde ve deniz tortusunda bulunur (28). Bu sporlar 1 atm'de 100°C'ye birkaç saat dayanabilmektedir. Konserve gıdaların hazırlanması amacıyla yapılan kaynatma işlemi sırasında solusyonların anaerobik özelliği artmakta ve daha sonra ısıya dayanıklı spordan oluşan *C. botulinumun* için uygun bir ortam haline gelmektedir (29). Suyun kaynama noktasının düşük olduğu yüksek rakımlı bölgelerde konserve gıda hazırlanmasında uygun düdüklü tencerelerin kullanılması ile sporlar öldürülebilmektedir.

## Patogenez

Gıda kökenli botulizm, içinde toksin üretilmiş gıdaların yenmesi sonucu oluşur. Alınan toksin öncelikle duodenum ve jejunumdan emilip kana karışarak periferik kolinerjik sinaplara ulaşır (nöromusküler bileşke dahil). Yara botulizmi vakalarında sporların yara içinde germine olması ve lokal toksin üretilmesi, infant ve kökeni bilinmeyen botulizm vakalarında ise sporların ağız yoluyla alınımı söz konusudur. Aklorhidri ve antibiyotikler *C. botulinum*'un gastrointestinal kolonizasyonuna neden olabilir. Klinik bulgular toksinin ürediği yerden ziyade tipine bağlıdır.

Tanımlanmış sekiz toksin tipinden (A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F, G), C<sub>2</sub> hariç tümü nörotoksindir. C<sub>2</sub>, klinik önemi bilinmeyen bir sitotoksindir. Sindirim sistemi veya yara yerindeki botulinum nörotoksini dolaşıma karışır ve nöromusküler kavşak, postganglionik parasempatik sinir uçları ve periferik ganglionlar olmak üzere periferik kolinerjik sinir terminallerine taşınır. Santral sinir sistemi etkilenmez. Aktif nörotoksinin (150 kDa) bir ağır zincir (100 kDa) ve bir de hafif zincir (50 kDa) olmak üzere iki komponenti vardır. Nörotoksinin aktivitesi için bazı basamakların aşılması gerekir: 1. Myonöral bileşkede presinaptik sinir hücrelerine özgün olarak bağlanmalı, 2. Sinir hücresinde vezikül içine toksin girebilmeli, 3.

Sitozol içinde transloke olabilmeli ve 4. Nöroekzositoz aparatının toksin (bir çinko endopeptidaz) tarafından proteolizi ile nörotransmitter asetilkolin salınımı engellenmelidir (1). İyileşme yeni sinir terminallerinin tomurcuklanması ile gerçekleşir. Sinir uçlarında yeni presinaptik terminallerin oluşması için 7-12 haftalık bir süre gerekmektedir (30).

Botulinum toksini bir tek polipeptid zinciri olarak sentezlenir. Daha sonra bakteriyel proteaz ile çentiklenerek hafif zinciri total ağırlığın üçte biri olacak şekilde iki zincire ayrılır. Moleküler ağırlık bazında, tip A toksin doğada bulunan en potent toksindir. Sporların aksine toksin ısıya duyarlıdır. Değişik toksin tipleri değişik postsentetik basamaklardan geçebilirler (31).

Kas biyopsisinde yapılan mikroelektrod çalışmalarında, en çarpıcı bulgu son plak potansiyel (EPP)'inin kuantal içeriğinde ağır bir azalma ve EPP'nin latansındaki belirgin değişkenliktir (32). Ancak spontan minyatür son plak potansiyelleri (MSPP)'nin ne amplitüdünde ne de frekansında azalma olmaz. Bu bulgular botulizmde asıl olayın motor sinir terminallerinde kalsiyumun hücre içine alınımı ile indüklenen uyarım sonrası, sinaptik vezikül salınımindaki işlemlerin bozulmasına yol açan, nöromusküler iletimin presinaptik düzeyde çok güçlü bir şekilde engellendiğini göstermektedir (32).

### Klinik bulgular

Botulizm olgularında, klasik olarak simetrik desendan güçsüzlükle birlikte akut, bilateral kraniyal nöropati saptanır. CDC'nin botulizm tanı kriterleri olan şu belli başlı bulgular dikkati çekmektedir; 1) Ateş yoktur (bir enfeksiyon komplikasyonu olmadığı sürece), 2) Nörolojik bulgular simetrik, 3) Hasta uyanıktır, 4) Nabız normal ya da hipotansiyon yokluğunda yavaştır, 5) Duyu kaybı yoktur (bulanık görme hariç) (14). İlk iki bulgu özellikle poliomiyelitin ekarte edilmesi için çok önemlidir. Ayrıca bu kriterlere uymayan istisnalar da bildirilmiştir.

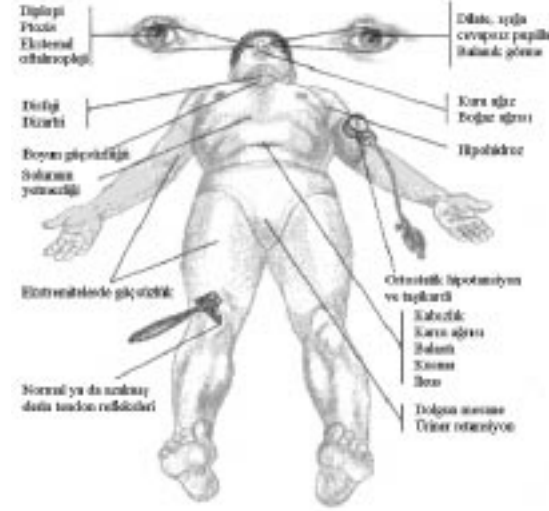
Gıda kökenli botulizm genellikle preforme halde toksin içeren gıdaların alınmasından sonraki 18 ile 36 saat içinde gelişir. Bu süre 2 saat ile 8 gün arasında değişebilir. İnkübasyon süresi ne kadar kısa ise hastalığın şiddeti o kadar fazladır. İlk önce bulber kaslar etkilenir. Diplopi, yakın bir noktaya odaklanmada zorluk, disfoni, dizartri ve disfaji ortaya

çıkarak. Kolinerjik otonom sinir sisteminin etkilenmesi ile tükürük salgısında azalma, ağız kuruluğu, boğazda ağrı, ileus ve üriner retansiyon ortaya çıkar. Bu dönemde bulantı, kusma, abdominal ağrı ve ishal de olabilir. Hastalar, önce kollara daha sonra vücuda ve bacaklara yayılan güçsüzlükten şikayet eder. Nörolojik muayenede kraniyal sinir disfonksiyonu tespit edilir; lateral rektus kasında zayıflık (6. Kranial sinir), ptosis, dilate pupillalar, öğürme refleksinde azalma ve mediyal rektus parazisine sık rastlanır (33). Bu dönemden sonra desendan motor sinir tutulumu ortaya çıkar. Solunum kasları dahil periferik kaslar etkilenir. Bazı hastalarda paralizisi hafif iken diğerlerinde haftalarca yoğun destek tedavisini gerektirebilir. Şuur açıktır, ateş görülmez, nörolojik disfonksiyon vardır ancak simetrik olmayabilir. Pupiller reaksiyon, motor iyileşmeden aylar sonra bile anormal kalabilir (34). Nistagmus sıklıkla görülür, sıklıkla da tip A hastalığında olur. İngiltere de ortaya çıkan ve yayınlanmış en büyük toplu botulizm olayında, olguların % 52'sinde nörooftalmik bulguya rastlanmıştır. Bu gruptaki ağır olgularda oküler ve bulbar semptomlar birlikte görülürken, hafif olgularda ilk önce disfaji gelişmekte ve ardından 24 saat içinde vizüel etkilenme görülmektedir. Dikkati çeken diğer bir husus ise respiratuar paralizisi ve yetmezlik tespit edilen olgularda, solunum sistemi bulgularının 3. kraniyal sinir paralizisinin başlangıcından sonraki ilk 12 saatte oluşmasıdır (35). Alt kraniyal sinir disfonksiyonları disfaji, dizartri, hipoglossal güçsüzlük olarak görülür. Respiratuar disfonksiyon; ya solunum esnasında zayıflamış glottisin kapanması nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonu ya da diafragma kasının güçsüzlüğü sonucu oluşabilir. Bu tabloya sahip hastaların mekanik ventilasyon gereksinimi vardır (36, 37). *C. botulinum* besin zehirlenmesinde esas ölüm sebebi respiratuar veya bulber paralizisi ve destek tedavisi sırasında ortaya çıkan enfeksiyöz komplikasyonlardır.

Otonom sinir sistemi ile ilgili problemler; gastrointestinal disfonksiyonlar, istirahat kalp hızında değişme, postural değişikliğe veya hipotansiyona cevabın kaybolması, hipotermi veya üriner retansiyondur (38). Kolinerjik blokaj ile ortaya çıkan nöromusküler ve otonomik etkiler Şekil 1'de özetlenmiştir.

Ayrıca bağırsak kolonizasyon botulizmi tanımlanmıştır. Çok nadir bir tablo olmasına rağmen başlangıçta ince bağırsak fonksiyonunda değişiklik

Nöromusküler etkiler	Otonomik etkiler
Nöromusküler kavşaktaki nikotinik kolinerjik iletimdeki azalma iskelet kaslarında zayıflamaya neden olur	Parasempatik nöronların sinapslarında muskarinik kolinerjik iletimdeki azalma otonom disfonksiyona neden olur



Şekil 1. Botulizmin oluşturduğu kolinerjik blokajın klinik görünümü.

gözlenen ve desendan paralizisi ile seyreden olgularda akla gelmelidir (39).

Değişik tip toksinlerin entoksikasyonlarında rastlanan klinik bulgulardaki farklılıkları analiz amacıyla literatürdeki veriler Tablo 1'de özetlenmiştir (17, 29, 40, 41).

Tip A anlamlı derecede sıklıkta dizartri, bulanık görme, dispne, diyare, boğaz ağrısı, başdönmesi, pitoz, oftalmopleji, fasiyal parezi ve üst ekstremitte güçsüzlüğü ile birliktedir. Tip B ve E daha çok otonomik disfonksiyon ile seyrederek. Ancak bu farklılıkların hiç biri toksin tipinin diagnostik bulgusu değildir. Hastaların % 50'sinden daha azı dilate veya ışığa yanıtızsız pupillalara sahiptir; varlıkları tanı açısından oldukça önemli bulgulardır, yokluğu ise hiçbir şekilde botulizm olasılığını azaltmaz.

İnfant botulizmi konstipasyonla başlar, sonraki dönemde beslenme güçlüğü, hipotoni, salyada artma ve zayıf ağlama ortaya çıkabilir (42). Bazen ilk bulgu entübasyon gerektirecek kadar ciddi olan üst solunum yolu obstrüksiyonudur (43, 44). Ağır olgularda; kranial sinir nöropatileri, solunum güçsüzlüğü ve % 50'ye varan solunum yetmezliği tespit edilir. Bu tablo

Tablo 1. Botulizmin tiplerinin bulgu ve semptomları

	Tip A (%)	Tip B (%)	Tip E (%)
<b>Nörolojik semptomlar</b>			
Dizfaji	96	97	82
Ağız kuruluğu	83	100	93
Diplopi	90	92	39
Dizartri	100	69	50
Kollarda güçsüzlük	86	64	EE
Bacaklarda güçsüzlük	76	64	EE
Bulanık görme	100	42	91
Dispnea	91	34	88
Paresteziler	20	12	EE
<b>Gastrointestinal bulgular</b>			
Konstipasyon	73	73	52
Bulantı	73	57	84
Kusma	70	50	96
Abdominal kramplar	33	46	EE
Diare	35	8	39
<b>Diğer semptomlar</b>			
Yorgunluk	92	69	84
Boğaz ağrısı	75	39	38
Başdönmesi	86	30	63
<b>Nörolojik bulgular</b>			
Pitoz	96	55	46
Gag refleksinde azalma	81	54	EE
Oftalmoparezi	87	46	EE
Fasiyal paralizisi	84	48	EE
Dilde güçsüzlük	91	31	66
Dilate veya fiks pupiller	33	56	75
Nistagmus	44	4	EE
Kollarda güçsüzlük	91	62	EE
Bacaklarda güçsüzlük	82	59	EE
Ataksi	24	13	EE
DTR'lerinde azalma/alınamama	54	29	EE
DTR'lerde hiperaktivite	12	0	EE
<b>Başlangıçtaki mental durum</b>			
Kolay uyarılma	88	93	27
Letarji	4	4	73
Stupor-konfüzyon arası	8	4	0

Kısaltmalar : EE; Elde edilememiş, DTR; Derin tendon refleksi.

1-2 hafta sürer. İyileşme başlamadan önce 2-3 haftalık bir dönem için stabilleşir (27). İnfant botulizmde relapslar olabilir (45). Oldukça nadir görülen, ancak erken tanı ve yeterli yoğun bakım desteği ile tama yakın iyileşme bildirilen infant botulizmi genelde uzun hospitalizasyon gerektirir (46).

Yara botulizmi gıda kökenli formun prodromal gastrointestinal bozukluklarını göstermez, ancak diğer yönleriyle benzerdir. Ateş varsa nedeni, botulizmden ziyade yara enfeksiyonudur. Nadiren nörolojik tablo geliştiği anda yaranın kendisi iyileşmiş olabilir. Aksine *C. botulinum* enfeksiyonu abse yapabilir (47). Kokain bağımlısı bir hastada bu organizmanın neden olduğu sinüzit ve botulizm tespit edilmiştir (48). Bildirilen inkübasyon periyodu 4 ile 14 gün arasında değişmektedir.

Literatürde klasik nörolojik bulgular yanısıra, bilinenin aksine duysal bozuklukların da birlikte seyrettiği belirtilen olgu sunumları da mevcuttur. Bu durumda, tanıda repetitif sinir uyarımı ve edrofonium enjeksiyonu ile dekrimental yanıtın azaldığının gösterilmesinin oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır (49).

## Tanı

Şüphelenilen botulizmin tipine uygun öykü, en önemli tanısal testtir. Başkaları da etkilenmiş durumun tanınması çok daha kolay olacaktır. Yine de toksin yiyecek gıdalara tam dağılmamış olabileceği için başka hastanın yokluğu tanıyı ortadan kaldırmaz.

Laboratuvar değerlendirmesinde serum, gaita, mide kapsamı ve ulaşılabiliriyorsa kontamine gıdanın incelenmesi gerekir. Dışkı ve gıdadan kültür yapılarak *C. botulinum* araştırılır ve hayvan deneyi ile botulinum toksini araştırılır. Toksin tiplmesi ve doğrulanması % 75 vakada mümkün olmaktadır (53). Erken olgularda daha çok toksin çalışmasıyla, ilerlemiş olgularda ise toksinden ziyade pozitif kültür sonucu ile tanı konur (36). Örnekler uygun epidemiyolojik koşullarda alınmalı ve saklanmalıdır. Toksin için en duyarlı test fare deneyidir (54). Toksinin letal etkisini göstermek için incelenen materyaller fare peritonuna enjekte edilir, letal etkinin tipe spesifik antiserum verilen farelerde kayıp olduğunun gösterilmesi de gerekir. Fare deneyine alternatif olarak, antijen tespit eden ELISA kitleri geliştirilmiş olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmamaktadır. Botulizm klinik belirtilerini gösteren hastaların 1/3'ünde serumda, 1/3'ünde dışkıda toksin tespiti ile 2/3'ünde ise dışkıdan mikroorganizmanın izole edilmesi ile tanı konulabilmektedir. Alternatif olarak toksin ELISA ile tespit edilebilir. Hastalığın başlangıcından itibaren toksin atılımı 1 ay boyunca sürebilir, bu periodda gaita kültürleri pozitif kalabilir.

Akut flaks paralizi gelişen hastalarda, özellikle bilateral 6. kranial sinir disfonksiyonu, gastrointestinal semptomlar, belirli bir gıda yeme öyküsü ve bu gıdadan yiyen başka hastalarda da aynı semptomların saptanması halinde botulizmden şüphelenmek gerekir. Botulizm olgularının myastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu, kene paralizi, Guillain-Barré sendromu, Polio, hipermagnezemi, difteri, baziler arter dallarını ilgilendiren serebrovasküler olaylar, trişinozis,

hipokalsemi, organofosfat zehirlenmesi, atropin intoksikasyonu ve psikiyatrik sendromlarla ayırıcı tanısının yapılması gerekir (50-55). Myastenia gravis ve Lambert-Eaton myastenik sendromu (LEMS) botulizmin bazı ortak özelliklerini paylaşır, ancak bunlar nadiren fulminan olurlar ve otonomik bulgu göstermezler. Edrofonium testinde kuvvetteki iyileşme myastenia gravise patognomonik değildir, botulizmde de tespit edilebilir (50). Kene paralizi iyi bir fizik muayene ile ayırt edilebilir, zira *Dermacentor* keneleri halen yapışık olacaktır. Klasik akut enflamatuvar polinöropati (AIPN, Guillain-Barré Sendromu) sıklıkla motor yakınmalarla başlar, hızla arefleksik olur, nadiren kranial sinir disfonksiyonu başlar ve pupiller tutulum göstermez. Botulizmde etkilenmiş kas grubu tam paralitik olmadığı sürece arefleksi olmaz. AIPN'li hastanın serumu farede paraliye neden olmaktadır. Bu nedenle fare deneyi ile botulizmden ayırt edilemez (55). AIPN'nin Miller Fisher varyantında okulomotor disfonksiyon saptanır, diğer kranial sinir tutulumu olabilir, ancak botulizmde görülmeyen belirgin arefleksi vardır. Polio'lu hastalarda başlangıçta ateş ve asimetrik kuvvetsizlik mevcuttur. Magnezyum entoksikasyonu botulizmi taklit edebilir (51).

## Elektrofizyolojik tanı

Botulizmin diğer nörolojik sendromlardan ayırt edilmesi için 40 Hz veya daha yüksek frekansta repetitif stimulyasyonlu elektromyografi kullanılabilir. Botulizme ait elektrofizyolojik anormallikler başlangıçta olmayabilir (56). Etkilenen kaslarda bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri küçüktür, ancak sinir ileti çalışmaları normaldir. Bazı hastalarda düşük frekanslı sinir ileti uyarımında dekremental patern gözlenebilir (56, 57). Bu test oldukça ağrı vericidir, ancak botulizm veya LEMS ciddi olarak düşünüldüğünde yapılmalıdır. Botulizm elektrofizyolojik olarak LEMS'den ayrılabilir (57).

Tek lif EMG'de ise belirgin artmış jitter ve blok gözlenir. Bu bulgular LEMS'dekine benzer şekilde, boşalım hızı arttıkça, azalma gösterebilir (56, 58).

İnfant botulizmindeki elektrofizyolojik bulgular erişkindekilere benzerlik gösterir (56). Tanıda şu triad kabul görmüştür (59);

1. Düşük amplitüdü bileşik kas aksiyon potansiyeli,
2. Tetanik ve posttetanik fasilitasyon,

### 3. Posttetanik tükenmenin olmaması.

Ayrıca en sık tanımlanan bulgu; 20-50 Hz'lik uyarı hızında % 20'den fazla inkremental paternin gözlenmesidir (42, 56).

## Tedavi

Botulizmde ortaya çıkan en önemli komplikasyon ani solunum durmasıdır. Bu nedenle hastalarda vital kapasitenin monitorize edilmesi ve ventilatör desteğinin sağlanması gerekir. Üst solunum yolu obstruksiyonu ya da diafragma kası güçsüzlüğü olan hastaların mekanik ventilasyon gereksinimi vardır (36, 37) (Tablo 2). En ağır tabloyu oluşturan tip A vakalarında ortalama 58 gün, tip B için ise 26 gün mekanik ventilasyon gerekmektedir (37). *C. botulinum* besin zehirlenmesinde esas ölüm sebebi respiratuvar veya bulber paralizisi ve destek tedavisi sırasında ortaya çıkan infeksiyöz komplikasyonlardır. Gastrointestinal sistemdeki toksinin uzaklaştırılması amacıyla, hastalığın erken fazında gastrik lavaj, katartik ve müşhil kullanılabilir. Kandaki toksini nötralize edebilmek için antitoksin, barsaklarda toksin üreten mikroorganizma sayısını azaltmak için oral penisilinler verilmelidir. Özellikle ventilatör desteğindeki ve yoğun bakımdaki ilerlemelerin etkisiyle, klostridial besin zehirlenmesi olgularının %60 üzerindeki mortalite hızı %10'un altına düşürülmüştür. Bu oranlar botulizm için destek tedavinin önemini vurgulamaktadır. Entübasyon kararı şu temeller üzerine oturtulmalıdır;

1. Üst solunum yollarının yeterliliğin yatak başında sağlanması,
2. Vital kapasitedeki değişiklikler (genel anlamda 12 ml/kg'dan daha düşük bir vital kapasite ölçümü entübasyon için yeterli endikasyondur).

Ayrıca hastanın entübe edilmesi için pCO<sub>2</sub>'nin artması veya pO<sub>2</sub>'nin düşmesi beklenmemelidir. Tetanozun aksine otonomik disfonksiyonlar botulizmde çok hayati tehlike oluşturmaz, iyi ve uygun hava yolu ve ventilatör uygulaması ile bir

**Tablo 2.** Mekanik ventilasyon gereksinim yüzdesi

Toksin ve olgu	%
Tip A	67
Tip B	52
Tip E	39
İndeks olgu	85
Toplu olgularda	42

komplikasyon gelişmedikçe hasta iyileşir. Düşük basınçlı endotrakeal tüp ve yüksek volümle entübe edilmiş hastalarda trakeostomi açılmamalıdır, mekanik nedenler hariç entübasyonun süresi de bu konuda önemli değildir (60).

Eğer halen kontamine gıda gastrointestinal traktusda bulunuyorsa ve ileus gelişmemişse purgatifler yararlı olacaktır.

Antitoksin tedavisi trivalan at serumu ile yapılır (tip A, B ve E). Bildirilmiş hipersensitivite oranı % 9 ile % 20 arasında değişmektedir. Anafilaksiye % 2 oranında rastlanır. Antitoksin uygulanımı öncesi deri testi yapılır. Standart antitoksin dozu her biri 7500 IU tip A, 5500 IU tip B ve 8500 IU tip E kapsayan iki flakondur. Bir flakon intravenöz ve diğeri intramusküler yoldan verilir. Ağır ya da progresif vakalarda her dört saatte bu doz tekrarlanır. Antitoksin tedavisi özellikle tip B ve tip E botulizmde çok yararlıdır. İnsan botulinum immunglobulini infant botulizminde klinik çalışmaların dışında henüz kullanıma girmemiştir (61).

Yara botulizmi olan hastalar, yara iyiye gidiyor gözükse bile debride edilmelidir. Anaerobik kültürler cerrahi döneminde alınmalıdır. Antitoksinin lokal uygulanımının yeri tam bilinmemektedir. Antibiyotik tedavisi tam net olmamakla birlikte 10-20 MU günlük penisilin G sıklıkla önerilir. Etkili bir alternatif tedavi de metronidazol'dur. Aminoglikozidler ve tetrasiklinler nöron kalsiyum girişini bozarak infant botulizmi kötüleştirirler (62). Bu etki erişkinde bildirilmemiştir.

Nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını artırmak amacıyla 15-50 mg/kg dozunda guanidin hidroklorit kullanılır. Ancak bu tedavinin etkinliği teyid edilmemiştir (63).

Botulizmin iyileşmenin ilk üç ayında en yüksek kas gücüne ulaşılmasına rağmen, hastalar bir yıla kadar uzanan iyileşme ve kuvvetlenme gösterirler (64). Botulizimli hastalarda ruh sağlığını etkileyecek kalıcı psikolojik disfonksiyonlar da görülebilir (65).

## Botulinum toksininin tedavi amaçlı kullanımı

Nöromusküler kavşakta, fonksiyonel denervasyona yolaçan botulinum toksini, bu özelliği nedeni ile bazı klinik tablolarda tedavi amaçlı kullanılmaya başlamıştır. Konvansiyonel olarak tip A toksini kullanılmaktadır. Temel kullanım alanı distonilerdir

(66). Küçük oranda enjeksiyon tekrarları sonucu tip A toksinine karşı antikör geliştirmekte bu durumda etkin kemodenerjasyon için diğer tip toksinler (sıklıkla tip F) kullanılmaktadır (67).

Botulinum toksin, blefarospazmda % 95, spazmodik disfonide % 90, servikal distonide % 85, oromandibular ve el distonilerinin büyük kısmında etkin olarak kullanılmaktadır (66, 67). El ve/veya kafa tremorlu olguların % 50'sinden fazlasında işe yararmaktadır (68).

Tedavinin komplikasyonu, ilgili sahaya lokalize güçsüzlükle sınırlıdır. Örneğin blefarospazm ve blefaroklonusdan sonra major problem pitoz olabilir (30, 66). Servikal distoni tedavisinde disfaji gelişebilir. Çoğu komplikasyonlar 2 ile 4 haftada spontan olarak çözülür (66).

### Acil yaklaşım

Alışıldık yolların dışında ortaya çıkan hafif botulizm tablosu kolaylıkla yanlış tanı alabilir. Bu nedenle akut kranial sinir disfonksiyonlarının bulgu ve semptomları olan olguların ayırıcı tanısında acil olarak botulizm mutlaka düşünülmalıdır (69).

Botulizm de dahil olmak üzere ciddi bir nöromusküler hastalıkla karşılaşan acil servis hekimlerinin klinik bozulmayı ve mevcut kas güçsüzlüğünün nedenini araştırırken öykü, fizik muayene ve nörolojik değerlendirmeden yola çıkarak geniş tabanlı ayırıcı tanı üzerinde çalışmaları gerekir (70).

### Korunma

Besin zehirlenmesi olgularının esas nedeni besinlerdeki sporların germine olması ve toksin üretilmesi olduğu için bu tür botulizmden korunmanın en önemli yolu gıdalardaki sporların yok edilmesi, germinasyonun inhibe edilmesi veya preforme haldeki toksinin tahrip edilmesidir. Bu amaçları gerçekleştirmek için; 1) Isı veya radyasyon uygulanarak gıdalardaki sporlar tahrip edilebilir. Tip A ve B *C. botulinum* sporları kaynamaya birkaç saat dayanıklıdır. Bu nedenle, özellikle suyun kaynama noktası düşük olan yüksek rakımlı bölgelerde besinler daha uzun süre pişirilmelidir. Dödüklü tencerede 120°C ısıda, en az, 30 dakika pişirilmelidir. Tip E *C. botulinum* sporları ısıya dayanıksızdır, 80°C'de 30

dakikada tahrip olurlar. 2) Gıdalardaki sporların germinasyonunu önlemek amacıyla gıdaların pH'nın düşürülmesi, pişirdikten sonra dondurarak saklanması, kurutulması veya tuz, şeker ya da sodyum nitrit gibi inhibitör maddelerin eklenerek işlenmesi ve hazırlanması gerekir. Oluşmuş toksinin inaktive edilmesi için gıdaların yenmeden önce 80°C'de 20 veya 90°C'de 10 dakika ısıtılması gerekir. Hafif şişkinleşmiş konserve kutularındaki gazda *C. botulinum* bulunabilmesi nedeniyle açılmamalıdır. Bozulmuş gözükten gıdalar tadılmamalıdır.

Ağır hastalık geçirilmesine rağmen botulinum toksinine karşı immünite gelişmemektedir, zira rekurrens vakaları bildirilmiştir (71). Laboratuvar pesoneli için deneysel aşılama çalışmaları mevcuttur.

### KAYNAKLAR

1. Abrutyn E. Botulism. In: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, ed(s). Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill New York 1998: 904-5.
2. Todd ECD. Costs of acute bacterial foodborne disease in Canada and the United States. Int J Food Microbiol 1989; 9: 313-26.
3. Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommende Vergiftung durch den Genuss gerauchter Würst. Tübingen 1820. In: Damon SR, ed. Infections and Food Intoxications. Baltimore: Williams Wilkins 1928: 67.
4. Young JH. Botulism and the ripe olive scare of 1919-1920. Bull Hist Med 1976; 50: 372-91.
5. van Ermengen E. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Z Hyg Infekt 1897; 26: 1-56.
6. Landman G. Ueber die Ursache der Darmstadter Bohnen Vergiftung. Hyg Rundsch 1904; 14: 449-52.
7. Davis JB, Mattman LH, Wiley M. Clostridium botulinum in a fatal wound infection. JAMA 1951; 146: 646-8.
8. Midura TF, Arnon SS. Infant botulism: Identification of Clostridium botulinum and its toxin in faeces. Lancet 1976; 2: 934-6.
9. Chia JK, Clark JB, Ryan CA, et al. Botulism in an adult associated with foodborne intestinal infection with Clostridium Botulinum. N Eng J Med 1986; 315: 239-41.
10. Lamanna C, Mc Elroy OE, Eklund HW. The purification and crystallization of Clostridium botulinum type A toxin. Science 1946; 103: 613-4.
11. Cato EP, Geroge WL, Finegold SM. Genus Clostridium praemozski 1880. In: Smeath PHA, Mair NS, Sharpe ME, ed(s). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. v. 2. Baltimore: Williams Wilkins 1986: 1141-200.
12. Eklund MW, Poysky FT, Habig WH. Bacteriophages and plasmids in Clostridium botulinum and Clostridium tetani and



- their relationship to the production of toxin. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego: Academic Press 1989; 25-51.
13. Hatheway CL. Botulism: the present status of the disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 195: 55-7.
  14. Shaffer N, Wainwright RB, Middaugh PJ, et al. Botulism among Alaska Natives. The role of changing food preparation and consumption practices. *West J Med* 1990; 153: 390-3.
  15. Gao QY, Huang YF, Wu JG, et al. A review of botulism in China. *Biomed Environ Sci* 1990; 3: 326-36.
  16. Centers for Disease Control and Prevention. Botulism and commercial pot pie-California. *MMWR* 1983; 32: 39-40, 45.
  17. Hughes JM. Botulism. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed(s). *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press 1991: 589-602.
  18. Smith LDS. The occurrence of *Clostridium botulinum* and *clostridium tetani* in the soil of the United States. *Health Lab Sci* 1978; 15: 74-80.
  19. Weber JT, Goodpasture HC, Alexander H, et al. Wound botulism in a patient with a tooth abscess: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 635-9.
  20. Midura TF, Snowden S, Wood RM, et al. Isolation of *Clostridium botulinum* from honey. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 282-3.
  21. Spika JS, Shaffer N, Hargrett-Bean N, et al. Infant botulism in the United States: An epidemiologic study of cases occurring outside of California. *Am J Public Health* 1983; 73: 1385-8.
  22. Hurst DL, Marsh WW. Early severe infantile botulism. *J Pediatr* 1993; 122: 909-11.
  23. Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, et al. Genetic confirmation of the identities of neurotoxicogenic *Clostridium baratii* and *Clostridium butyricum* implicated as agents of human botulism. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2191-2.
  24. Mac Donald KL, Cohen ML, Blake PA. The changing epidemiology of adult botulism in the United States. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 794-9.
  25. McCroskey LM, Hatheway CL, Woodruff BA, et al. Type F botulism due to neurotoxicogenic *Clostridium baratii* from an unknown source in an adult. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2618-20.
  26. Centers for Disease Control and prevention. Botulism in the United States, 1899-1973. *Handbook for Epidemiologist, Clinicians, and Laboratory Workers*. Atlanta: DHEW 1974.
  27. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984; 76: 794-8.
  28. Hauschild AHW. *Clostridium botulinum*. In: Doyle MP, ed. *Foodborne Bacterial Pathogens*. New York: Marcel Dekker 1989: 112-89.
  29. Tacket CO, Rogawski MA. Botulism. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego: Academic Press; 1989: 351-78.
  30. Patten J. *Neurological Differential Diagnosis*; 2nd ed. Glaskow: Springer-Verlag 1996.
  31. Critchley EMR, Mitchell JD. Human Botulism. *Br J Hosp Med*. 1992; 43: 290-2.
  32. Maselli RA, Burnett ME, Tonsgard JH. In vitro microelectrode study of neuromuscular transmission in a case of botulism. *Muscle Nerve* 1992; 15: 273-8.
  33. Terranova W, Palumbo JN, Berman JG. Ocular findings in botulism type B. *JAMA* 1979; 241: 475-7.
  34. Friedman DI, Fortanasce VN, Sadun AA. Tonic pupils as a result of botulism. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 236-7.
  35. Simcock PR, Kelleher S, Dunne JA. Neuro-ophthalmic findings in botulism type B. *Eye* 1994; 8: 646-8.
  36. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States 1975-1988. *J Infect Dis* 1992; 166: 1282-6.
  37. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, et al. Clinical features of types A and B foodborne botulism. *Ann Intern Med* 1981; 95: 442-5.
  38. Vita G, Girlanda P, Puglisi RM, et al. Cardiovascular-reflex testing and single fiber electromyography in botulism. A longitudinal study. *Arch Neurol* 1987; 44: 202-6.
  39. Griffin PM, Hatheway CL, Rosenbaum, et al. Endogenous antibody production to botulinum toxin in an adult with intestinal colonization botulism an underlying Crohn's disease. *J Infect Dis* 1997; 175: 633-7.
  40. Weber JT, Hibbs RG, Darwish A, et al. A massive outbreak of type E botulism associated with traditional salted fish in Cairo. *J Infect Dis* 1993; 167: 451-4.
  41. Colerbatch JG, Wolff AH, Gilbert RJ, et al. Slow recovery from severe foodborne botulism. *Lancet* 1989; 2: 1216-17.
  42. Cornblath DR, Sladky JT, Sumner AJ. Clinical electrophysiology of infantile botulism. *Muscle Nerve* 1983; 6: 448-52.
  43. Oken A, Barnes S, Rock P, et al. Upper airway obstruction and infant botulism. *Anesth Analg* 1992; 75: 136-8.
  44. Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: A review of 12 years experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1991; 87: 159-65.
  45. Glauser TA, Maquire HC, Sladky JT. Relapse of infant botulism. *Ann Neurol*. 1990; 28: 187-9.
  46. Thomas DG. Infant botulism: a review in South Australia (1980-89). *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 24-6.
  47. Elston HR, Wang M, Loo LK. Arm abscesses caused by *Clostridium botulinum*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2678-9.
  48. Kudrow DB, Henry DA, Haake DA, et al. Botulism associated with *Clostridium botulinum* sinusitis after intranasal cocaine abuse. *Ann Intern Med* 1988; 109: 984-5.
  49. Kuruoglu R, Cengiz B, Tokcaer A. Botulism with sensory symptoms diagnosed by neuromuscular transmission studies associated with edrophonium responsiveness. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36: 477-8.
  50. Edell TA, Sullivan CP, Osborn KM, et al. Wound botulism associated with a positive Tensilon test. *West J Med* 1983; 139: 218-9.
  51. Cherington M. Botulism. *Semin Neurol* 1990; 10: 27-31.
  52. Dunbar EM. Botulism. *J Infect* 1990; 20: 1-3.
  53. Dowell VR, McCroskey LM, Hatheway CL, et al. Coproexamination for botulinum toxin and *Clostridium*

- botulinum. A new procedure for laboratory diagnosis of botulism. *JAMA*; 238: 1829-32.
54. Notermans S, Nagel J. Assays for botulinum and tetanus toxins. In: Simpson LL, ed. *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. San Diego: Academic Press 1989: 319-31.
  55. Notermans SHW, Wokke JHJ, van den Berg LH. Botulism and Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1992; 340: 303.
  56. Sanders DB. Electrophysiologic study of disorders of neuromuscular transmission. In: Aminoff MJ ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1992: 347-8.
  57. Gutman L, Prott L. Pathophysiologic aspects of human botulism. *Arch Neurol* 1976; 33: 175-9.
  58. Schiller HH, Stalberg E. Human botulism studied with single-fiber electromyography. *Arch Neurol* 1974; 35: 346
  59. Gutierrez AR, Bodensteiner J, Gutmann J. Electrodiagnosis of infantile botulism. *J Child Neurol* 1994; 9: 362-5.
  60. Barrett DH. Endemic food-borne botulism: Clinical experience, 1973-1986. *Alaska Med*. 1991; 33: 101-8.
  61. Frankovich TL, Arnonm SS. Clinical trial of botulism immune globulin for infant botulism. *West J Med* 1991; 154:103.
  62. Wilson R, Morris JG, Snyder JD, et al. Clinical characteristics of infant botulism in the United States: A study of the non-California cases. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 148-50.
  63. Kaplan JE, Davis LE, Narayan V, et al. Botulism, type A, and treatment with guanidine. *Ann Neurol* 1979; 6: 69-71.
  64. Wilcox PG, Morrison NJ, Pardy RI. Recovery of the ventilatory and upper airway muscles and exercise performance after type A botulism. *Chest* 1990; 98: 620-6.
  65. Cohen FL, Hardin SB, Nehring SB, et al. Physical and psychosocial health status 3 years after catastrophic illness-botulism. *Issue Mental Health Nurs* 1988; 9: 387-98.
  66. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias, and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 633-9.
  67. Jankovic J, Brin M. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1186-94.
  68. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991; 41: 1185-8.
  69. Townes JM, Cieslak PR, Hatheway CL, et al. An outbreak of type A botulism associated with a commercial cheese sauce. *Ann Intern Med* 1996; 125: 558-60.
  70. Lo Vecchio F, Jacobson S. Approach to generalised weakness and peripheral neuromuscular disease. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15: 605-23.
  71. Beller M, Middaugh JP. Repeated type E botulism in an Alaskan Eskimo. *N Engl J Med* 1990; 322: 855.

**Yazışma adresi:** Dr. Hakan EKMEKÇİ  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji ABD  
44069 MALATYA