

# Botulinum Toksini (Uygulamaya Geçmeden Bilinmesi Gerekenler)

## Botulinum Toxin (Fundamentals Before Practice): Review

Dr. S. Pelin KARTAL DURMAZLAR,<sup>a</sup>  
Dr. Fatma ESKİOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği,  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.05.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. S. Pelin KARTAL DURMAZLAR  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
pelin@dr.com

**ÖZET** Çok az farmasötik ürün, bilinen en güçlü biyolojik toksin ve insanlara terapötik amaçlı ilk uygulanan mikrobiyal protein olan, botulinum toksini kadar kayda değer evrimsel bir gelişim gösterebilmiştir. Botulinum toksini, presinaptik kolinerjik sinir uçlarına geri dönüşümsüz olarak bağlandıktan sonra, asetilkolin salınımını engelleyerek uzun süreli kas gevşemesine sebep olur ve kas gevşemesi sinir uçlarının rejenerasyonu tamamlanana kadar sürer. Bilinen en etkili biyolojik toksin olan botulinum toksininin tedavideki kullanımı, nöromusküler blokaj oluşturma etkisinin gösterilmesi sonrasında 1980'li yıllarda strabismus tedavisindeki başarılı etkisinin gösterilmesi ile başlamıştır. Kozmetik uygulamalarda kullanımı ise strabismus nedeni ile tedavi edilen bir hastanın glabellar kırışıklığının kaybolmasının gözlemlenmesi sonucu olmuştur. Her ne kadar yakın zamanlarda kozmetik kullanımı nedeni ile oldukça popüler olmuş olsa da, çizgili ve düz kasların fazla kasılmasının sebep olduğu düşünülen birçok hastalıkta başarılı olarak kullanılmaktadır. Kozmetik olmayan tedavi amaçlı uygulamaları arasında nöromusküler, gastrointestinal, genitoüriner, oftalmolojik, laringeal, oromandibular hastalıklar ve ağrı sendromları vardır. Toksin, blefarospazm, strabismus, primer hiperhidroz, servikal distoni tedavisi, glabellar çizgiler ve kaş çatıklığı tedavisi için kullanımında "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır. Toksinin etkilerinden etkili ve güvenilir olarak kozmetik ve terapötik amaçlı faydalanabilmek için hakkında detaylı bilgi sahibi olmak gerekir. Bu nedenle bu derlemede, botulinum toksininin tarihsel gelişimi, yapısı ve etki mekanizması, biyolojik silah olarak kullanımı, ticari formları, dilüsyon ve saklama koşulları, toksisitesi, kontrendikasyonları, olası direnç gelişimi, tedavi edilmiş kasların durumu ve yan etkilerine son literatürler eşliğinde değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Botulinum toksin tip A, tarihçe, kimyasal özellikler

**ABSTRACT** Very few pharmaceutical preparations share an evolutionary development as remarkable as that of botulinum neurotoxin, the most potent biological toxin ever known and first microbial protein administered to be used therapeutically in humans. After irreversibly binding to presynaptic cholinergic nerve terminals, botulinum toxin prevents the release of acetylcholine, resulting in sustained muscle relaxation, which lasts until regeneration of the nerve terminals is accomplished. Botulinum toxin, the most potent biological toxin ever known, use has started as a therapeutic agent after the demonstration of its neuromuscular blocking effect and disappearance of glabellar frown lines in a patient who was treated for strabismus. Although it has been popular in recent years because of its successful cosmetic use, it has been used also for a number of disorders believed to be due to overactive striated or smooth muscles. The non-cosmetic therapeutic uses of the toxin includes neuromuscular, gastrointestinal, genitourinary, ophthalmological, laryngeal, oromandibular disorders and pain syndromes. Toxin received Food and Drug Administration (FDA) approval for treatment of blepharospasm, strabismus, primary axillary hyperhidrosis, cervical dystonia and glabellar wrinkles and brow furrows. Detailed information about the toxin is needed to achieve cosmetic and therapeutic aimed effective and safe benefits from its effects. For this reason this review discusses through the the latest related literature according to the historical development of botulinum toxin, its structure, mechanism of action and use as an biological warfare agent, preparations, dilution and storage, toxicity, contraindications, antibody formation, the condition of treated muscles and adverse effects.

**Key Words:** Botulinum toxin type A, history, chemistry

**T**oksinler genellikle zararlı olarak kabul edil-seler de hastalık tedavisinde faydalı bir şekilde kullanılabilirler. Botulinum nörotoksini insanlara tedavi amaçlı uygulanan ilk mikrobiyal proteindir ve çok az farmasötik ürün evrimsel gelişim göstererek onun kadar kayda değer bir geçmişe sahiptir.<sup>1</sup>

## TARİHÇE

*Clostridium botulinum* ekzotoksini, sıklıkla kullanılan adıyla botulinum toksini (BTX)'nin, spor oluşturan gram-pozitif, anaerob karakterde *Clostridium botulinum* bakterisinin ürettiği bir nörotoksin olduğu 1897 yılında Van Ermengem tarafından gösterilmiştir.<sup>2</sup> Aslında bu tarihten çok önce Almanya'daki bir sosis zehirlenmesi salgını sonrası bir doktor ve şair olan Justinus Kerner (1786-1862)'in bu hastalığı tariflemesi sonucu Kerner hastalığı olarak bilinmekteydi ve hastalığa 1871 yılında sosisin Latince karşılığı olan "botulus" adı verilmişti.<sup>3,4</sup> Asetilkolin (Ach) salınımı için gerekli proteinleri bağlayarak kaslarda denervasyon yapan BTX, bilinen en etkili biyolojik toksindir. 1949 yılında Burgen ve ark. tarafından BTX'nin nöromusküler blokaj oluşturmasının gösterilmesi sonucu 1970'li yıllarda bir göz cerrahı olan Dr. Alan B. Scott strabismus tedavisi için önce hayvanlarda uygulamalar yapmış ve daha sonra uzun süren araştırmalar sonucunda insanlarda uygulamaya geçerek 1980 yılından itibaren başarılı sonuçlarını yayımlamıştır.<sup>5-7</sup> Daha sonra blefarospazm, spinal kord yaralanması olan bir hastada detrusor sfinkteri, hemifasiyal spazm ve çocuklarda strabismus tedavisi için BTX'in başarılı sonuçlarını bildirmiştir.<sup>8-11</sup> Buna rağmen BTX ancak 1989 yılında strabismus ve blefarospazm için, 2000 yılında servikal distoni tedavisi için FDA onayı alabilmiştir.<sup>12</sup> BTX'in kozmetik uygulamalarda kullanımı ise bir plastik cerrah olan Dr. Clark'ın frontalis kasında unilateral paralizisi olan hastasının sağlam tarafına BTX uygulayıp asimetrinin düzeldiğini rapor etmesi ve ardından da 1992 yılında Dr. Jean Carruthers'in strabismus nedeni ile tedavi ettiği bir hastasında glabellar kırışıklığın yok olduğunu gözlemlemesi ile başlamış ve glabellar çizgilerin tedavisindeki etkisi nedeni ile de 2002 yılında FDA onayı almıştır.<sup>13,14</sup> Benzer şekilde hemifasiyal spazmlı hastalarda BTX uygulanması sonrasında uy-

gulanan bölgelerde terlemenin azalmış olduğunun tespiti ile hiperhidroz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>15</sup> Daha başka birçok alanda da başarı ile kullanılıyor olmasına rağmen henüz blefarospazm, strabismus, primer aksiller hiperhidroz, servikal distoni tedavisi, glabellar çizgiler ve kaş çatıklığı görüntüsünün düzeltilmesi için kullanımında FDA onayları vardır.

## BOTULİNUM TOKSİNİN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

BTX tek zincirli bir polipeptid olarak sentezlendikten sonra endojen bakteriyel proteazlar yardımıyla ikili zincir formunu alır. 100 kDa ağırlığında "ağır" ve 50 kDa ağırlığında "hafif" olarak ayrılan bu iki zincir disülfid bağı ile bir arada tutunur. Bakteri kültüründen elde edildiğinde ağırlıkları 300-900 kDa arasında değişmektedir. BTX ağır zincirinin karboksi terminali presnaptik kolinerjik nöromusküler son plaktaki bağlanmadan sorumlu yapıdır. Ekstraselüler bağlanma sonrası toksin reseptör bağımlı endositoz ile membranı geçer bunun sonucunda bir kanal yapısı oluşturarak hafif zinciri sitozole ulaştırır.<sup>16,17</sup> Sinaptobrevin, SNAP-25 ve sintaksinden oluşan aktif protein kompleksi olan "Soluble N-ethylmaleimidesensitive factor Attachment protein Receptor (SNARE)" kompleksinin varlığında, Ach taşıyan veziküller hücre membranı ile birleşerek içerdiği Ach'in nöromusküler kavşağa veya ekrin bezlerin otonomik boşluklarına salınmasını sağlar. Hafif zincir ise bu protein kompleksindeki (SNARE) bir alanı ortadan kaldırarak Ach salınımını engeller.

Özetle ağır zincir, bağlanma ve toksinin hücre içine alınmasından sorumluyken, hafif zincir Ach egzozitozunu engelleyerek paralizi oluşturur. Bu kimyasal denervasyon hem kaslarda hem de ekrin bezlerde etkili olur. Toksin saatler içerisinde irreversibl olarak presinaptik nörona bağlanır ancak etkisinin tamamlanması 2 hafta sürer. Etkinin yok olması ise sürekli olan rejenerasyon sonucu Ach veziküllerinin bir süre sonra nöromusküler kavşakta tekrar artması sonucu olur.<sup>18</sup> Bu süre de yaklaşık 3 ay sonra başlar ve 6. aya kadar devam eder. Klinik etkilerinin başlaması ve bitmesi de kabaca bu sürelerle denk düşer.

BTX'in 7 farklı serotipi (A, B, C, D, E, F, G) vardır. Bunlardan A en güçlüsü ve ilk tıbbi kullanıma giren formudur. A, B, E serotipleri insanlarda gıda zehirlenmesinden sorumludur. Günümüzde tedavi amacıyla yalnız A ve B tipleri kullanılmaktadır. Serotip A SNARE kompleksinin bir bileşeni olan SNAP-25 proteinini ayrıştırma görevi olan bir maddedir. Serotip B ise sinaptobrevini ayırarak Ach salınımını önler. Bir serotipe karşı geliştirilen blokan antikorların diğer serotiplerin biyolojik aktivitelerini engellemediği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Çünkü farklı serotipler farklı reseptörlere bağlanarak etki gösterirler.

### ■ BİYOLOJİK SİLAH OLARAK BOTULİNÜM TOKSİN

Dünyada biyolojik ve kimyasal silah üretimi ile ilgili ilk çalışmalar Birinci Dünya Savaşı sırasında Almanya'da başlamıştır. Daha sonra Amerika'da BTX biyolojik silah olarak izole edilip küçük kapsüller oluşturularak Çin'e gönderilmiş ve burada hayvanlar üzerinde test edilmiştir. Fakat hayvanların bu kapsülleri almasına rağmen yaşaması üzerine BTX'in biyolojik silah olarak kullanılması projesinden vazgeçilmiştir.<sup>20</sup>

İdeal biyolojik toksinler; kolay uygulanabilen, toplumda hızlı hastalık yayılmasına ve yüksek mortalite oranları ile toplumda paniğe sebep olan ajanlar olmalıdır.<sup>21</sup> İlk başta BTX'in bu özelliklere benzer etkilerinin olmasından ötürü iyi bir biyolojik silah olarak öngörülürken, bugün her ne kadar bilinen en etkili biyolojik toksin olsa da (1 gramı 1 milyon insanı öldürme potansiyeline sahiptir) iyi bir biyolojik silah olmadığı düşünülmektedir. Çünkü:

- Etki etmesi için ağızdan yeterli oranda alınmalıdır.
- Ağızdan alınması sonrası mortalite oranları değişkendir.
- Standart su arıtma yöntemler ile hızlıca inaktive olur (klorlama).
- İnsandan insana geçiş olmaz.
- Botulinum antitoksini, siprofloksasin ve diğer geniş spektrumlu antibiyotikler ile kolayca tedavisi mümkündür.<sup>21</sup>

Bugün antraks, suçiçeği ve bazı viral ajanlar BTX'ten çok daha etkili biyolojik silah olarak kullanılmaktadır.

### ■ TİCARİ FORMLAR

Ticari olarak üretilmiş ve kullanımı olan Botox® ve Dysport® serotip A'dan, Myobloc® ise serotip B'den yapılmıştır.

Botox®: BTX'in tarihçesinde bahsedilen göz cerrahı Dr. Scott'un ilk başta "occulinum" olarak adlandırdığı ve kısa süre sonra ise Botox® adıyla piyasaya sürülen ve bugüne kadar en çok kullanım deneyimine sahip olunan ticari formdur. Birçok Avrupa ülkesinde ayrıca Amerika ve Kanada'da tarihçede bahsedildiği şekilde FDA onayı vardır. Kuru toz halinde şişelenmiştir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 900 kDa'dur.

Dysport®: Kullanımı henüz yenidir ve ilgili bildiriler daha çok Avrupa ülkelerinden yapılmaktadır. Amerika'da FDA onayı yoktur. Botox®'a göre beklenen etki için dozları daha yüksektir ve daha çok diffüze olur bu nedenle istenmeyen yan etkilerin çıkması daha olasıdır. Etki süresinin Botox®'a göre daha kısa sürdüğü gösterilmiştir.<sup>22,23</sup> Botox®'un aksine sıvı formda hazırlanmıştır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 900 kDa'dur.

Myobloc®: Servikal distonide FDA onayı vardır. Tip A'ya antikor geliştirmiş hastalar ile yapılmış çalışmalar bildirilmiştir.<sup>24</sup> Kozmetik kullanımda onayı yoktur ancak yapılmış uygulamalar vardır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 700 kDa'dur.

Xeomin® (Merz Pharmaceuticals: Frankfurt/Main, Germany) yeni piyasaya sunulan ve 150 kDa ağırlığında nontoksin proteinden üretilen ve sadece Almanya'da bulunan bir üründür.<sup>23</sup> Hakkında yeterli çalışma sonuçları bulunmamaktadır.

Ticari BTX formlarının özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Büyük molekül ağırlığındaki toksinler (serotip A) pH 5-7 arası daha stabildir.<sup>25</sup> 7'den büyük pH'larda ise protein alt üniteleri ayrılır.

Daha yaygın kullanımı nedeni ile aksi ifade olmadığı sürece bu bölümden itibaren Botox=Botox® olarak bahsedilecektir.

**TABLO 1:** Kullanımda bulunan botulinum toksin ürünleri ve özellikleri.

Ticari isim	Toxin (serotip)	Flakon	Doz eş değeri	Üretici firma	Dilüsyon	Ünite/0.1 cc
Botox®	A	100 U	1 U	Allergan Inc. Irvine CA, USA	1cc	10 U
					2cc	5 U
					2.5cc	4 U
Dysport®	A	500 U	3-5 U	Ipsen Ltd. Maidenhead, Berkshire, UK		50 U
Myobloc®	B	2500 U	50-100 U	Solstice Neurosciences, Inc. South San Francisco, CA, USA		500 U
		5000 U				
		10000 U				

## DİLÜSYON VE SAKLAMA

100 ünitelik şişe başına genellikle 2.5 cc'lik dilüsyon kullanıldığı bildirilmiştir ancak bu konuda kesin konulmuş kurallar yoktur; uygulanan bölge ve amaca göre değişiklikler gösterebilir.<sup>22</sup> Literatürde 1 cc'den 10 cc'ye kadar yayın vardır. FDA'nın Botox® çalışmalarında kullandığı dilüsyon miktarı ise 2.5 cc'dir. Daha yüksek sulandırma oranları maddenin diffüzyonunu arttıracığından bu özelliği dikkate alınarak tercih yapılmalıdır. Örneğin hiperhidroz ve baş boyun bölgesine ağrı tedavisi için olan uygulamalarda daha yüksek dilüsyon oranları tercih edilir.

BTX hazırlanana kadar dondurularak saklanmalı ancak dilüsyon işlemi gerçekleştirildikten sonra tekrar dondurulmamalıdır. Botox®'un 100 ünitelik şişesi %0.9'luk koruyucu içermeyen serum fizyolojik ile dilüe edilir. Solüsyon enjekte edilirken toksinin denature olmasına ve etkisini kaybetmesine yol açan köpürtme ve kabarcıklanmaya yol açmayacak şekilde yavaşça enjekte edilmesine dikkat etmek gerekir. Ayrıca şişe sallanmamalı, enjektöre "fiskeleme" hareketinden de kaçınılmalıdır. Bu nedenle flakonun kapağı açılarak negatif basınç etkisi ortadan kaldırılarak dilüsyon işlemi yapılması önerilmektedir.

Botox® salınle dilüe olduktan sonra etkisini kaybetmeye başlar. İdeal olan uygulama sulandırıldıktan hemen sonra veya ilk 4 saatte kullanılmasıdır.<sup>26</sup> Her ne kadar literatürde dilüe edilen BTX'in 1 ay boyunca buzdolabında saklanması koşuluyla etkisinde belirgin azalma olmadan kullanılabilmesine dair bilgiler mevcut olsa da ilacın bu durumda etkinliğinin azaldığı görülmüştür.<sup>27,28</sup> Botox®

sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmayacak ise buzdolabında (2-8°C) saklanabilir.

## GÜVENLİK

BTX-A'nın sistemik öldürücü yan etkisi maymunlarda 39-40 U/kg'dır. İnsandaki tahmin edilen letal doz ise 2500-3000 U civarındadır.<sup>29</sup> Oysa tedavide çok düşük dozlar kullanılmaktadır. Yine de lisans almamış BTX ürünleri ile yetkisiz kişilerin işlem yapması nedeni ile Kasım 2004'de Florida'da 3 hasta mekanik ventilasyona bağlanmıştır.<sup>30</sup> Botox®'un ilk lisans aldığı Aralık 1989-Mayıs 2003 yılları arasında yaklaşık 13.5 yıllık FDA "yan etki" verilerinin incelenmesi sonucu yapılan kozmetik uygulamalarda ölüm bildirilmediği görülmüştür.<sup>31</sup> Yayınlanan bu rapora göre terapötik amaçlı Botox® kullanılan 28 hastada ise işlem yapıldıktan yaklaşık 3 gün sonra (1 saatten az-120 gün) ölüm bildirilmiştir. Bu hastaların: 6'sı respiratuar arrest, 5'i miyokard infarktüsü, 3'ü serebrovasküler olay, 2'si pulmoner emboli, 2'si pnömoni, 5'i diğer bilinen nedenler ve 5'i de bilinmeyen nedenlerden dolayı kaybedilmiştir. Ancak ölen hastaların genellikle alta yatan yüksek risk grubu hastalıkları olması sebebiyle Botox®'un bu ölümler ile ilişkisi kesinleştirilememiştir. Kozmetik uygulamaların terapötik amaçlı uygulamalara göre dozlarının daha düşük olduğu bu nedenle de yan etkilerin daha az olduğu ve ölüm görülmemesinin de bu sebeple olabileceği düşünülmüştür. Kozmetik uygulamalara göre terapötik amaçlı uygulamaların yan etki görülme sıklığı açısından 33 kat daha riskli olduğu, ürün dozunun ise 4 kat daha fazla kullanıldığı (100'e karşı 25 U) tespit edilmiştir. Yan etkilerin görüldüğü terapötik kullanım alanlarının ise boyun dışındaki

spastisite ve ağrı tedavisi, migren, akalazya, spazmotik disfoni, hiperhidroz, torasik çıkış sendromu, esansiyel tremor, gastroparezi, oksipital nöralji, tardif diskinezi tedavileri gibi uygulamalar olduğu belirtilmiştir.

## BOTULİNUM TOKSİN KONTRENDİKASYONLARI

■ Daha önce var olan kas hastalıkları [miyastenia gravis ve Eaton-Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar, Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi motor nöron hastalıkları ve periferik motor nöropatik hastalıklar],

■ Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon,

■ Formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen bir hipersensitivite,

■ Aminoglikozid antibiyotikler ya da diğer nöromusküler geçişi etkileyen ilaçlar (kürar gibi depolarizan olmayan blokörler, kalsiyum kanal blokerleri, kinidin, magnezyum sülfat, süksinil kolin) alan hastalar,

■ Gebelik ve laktasyon,

■ Gerçekçi olmayan beklenti içindeki hastalar,

■ Toksine karşı gerçekçi olmayan korku sahibi hastalar,

■ Psikolojik bozukluğu olan ya da vücut dismorfik sendromu olan hastalardır.

■ Potansiyel risk faktörleri ise: disfaji, kas zayıflığı, allerjik reaksiyonlar, grip-benzeri sendrom, enjeksiyon bölgesine travma, aritmi miyokard enfeksiyonudur.<sup>32</sup>

## GEBELİK VE LAKTASYON

Botox®'ta teratojenite rapor edilmemiş olmasına rağmen, fetus üzerinde olası teratojenite etkisi nedeni ile hamilelik kategorisi C'dir. Anne sütüne geçip geçmediği de tam olarak bilinmediğinden gebelik ve laktasyonda kullanılması önerilmemektedir.<sup>30</sup>

## BOTULİNUM TOKSİNİNE DİRENÇ GELİŞMESİ

Botox®'a karşı gelişebilen blokan antikolarlar maddenin tedavide etkin olmaması şeklindedir.<sup>30</sup> Bo-

tox® uygulanması sebebi ile allerjik reaksiyon oluşmamaktadır. Antikor oluşumunu engellemek için her bir tedavi seansında 100 U'den fazla doz uygulanmaması ve tedavi aralıklarının ise 1 aydan daha kısa olmaması önerilmektedir.<sup>33</sup> Çünkü vücuda alınan yabancı bir maddenin antijenitesi ile maddenin protein yükü neredeyse tamamen doğru orantılıdır. Bu nedenle Botox®'un üretici firması Aralık 1997 tarihinden itibaren daha az protein yükü içeren preparatını piyasaya sunmuştur ve bu yeni formülasyona karşı daha az direnç geliştiği belirtilmiştir.<sup>34</sup> Eski Botox® formülasyonu ile yapılan çalışma sonucuna göre direnç gelişim prevalansının %5'ten az olduğu ve doz ve uygulama sıklığı ile ilişkili olduğu ancak toplam tedavi süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.<sup>35,36</sup> Direnç gelişmesi durumunda BTX'in diğer formülasyonları kullanılabilir çünkü diğer serotiplere çapraz reaksiyon gelişmez.<sup>19</sup>

## UYGULAMA SONRASI KASLARIN DURUMU

Ürün uygulandıktan sonra yaklaşık 2.5-3 cm'lik bir alana dağılmaktadır.<sup>26</sup> Tekrarlayan yüksek dozlarda uzun süre uygulama yapılan distonik ya da spastik bozukluğu olan hastaların kaslarında kalıcı dejenerasyon ya da atrofi olduğuna dair bir kanıt yoktur. İki ila beş kez estetik nedenlerle BTX yaptırmış hastalardan işlem sonrası alınan biyopsi materyalinin histolojik incelenmesinde dejenerasyon ya da atrofi saptanmamıştır.<sup>26</sup>

## BOTULİNUM TOKSİNİN YAN ETKİLERİ

Özel kullanım durumlarındaki spesifik yan etkiler hariç olmak üzere görülen yan etkiler Tablo 2'de verilmiştir.

**TABLO 2:** Botulinum toksin yan etkileri.

• Gripe benzer sendrom
• Kas ağrıları, güçsüzlüğü
• Baş ağrısı
• Baş dönmesi
• Ateş-titreme
• Hipertansiyon
• Diyare
• Abdominal ağrı



## SONUÇ

Günümüzde kozmetik uygulamalarındaki başarısı nedeni ile oldukça popüler olan BTX aslında farklı branşlardaki hekimler tarafından uygun en-

dikasyonlarda, terapötik amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Gerek kozmetik gerekse terapötik amaçlı uygulamalarda başarılı sonuçların elde edilmesi, ancak toksinin özelliklerinin iyi bilinmesi ve doğru şekilde kullanılması durumunda mümkündür.

## KAYNAKLAR

- Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992;56(1): 80-99.
- van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. *Rev Infect Dis* 1979;1(4): 701-19.
- Erbguth FJ. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet* 1998;351(9118):1820.
- Torrens JK. Clostridium botulinum was named because of association with sausage poisoning. *BMJ* 1998;316(7125):151.
- Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949;109(1-2):10-24.
- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87(10): 1044-9.
- Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734-70.
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103(3): 347-50.
- Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;139(5):919-22.
- Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1992;15(9):1045-9.
- Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:174-80.
- Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin* 2004;22(2):131-3, v.
- Clark RP, Berris CE. Botulinum toxin: a treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(2):353-5.
- Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18(1):17-21.
- Bushara KO, Park DM. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(11):1437-8.
- Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33(3):155-88.
- Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;212(1):16-21.
- Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 1992;239(1):16-20.
- Dertzbaugh MT, West MW. Mapping of protective and cross-reactive domains of the type A neurotoxin of Clostridium botulinum. *Vaccine* 1996;14(16):1538-44.
- Sotos JG. Botulinum toxin in biowarfare. *JAMA* 2001;285(21):2716.
- Lamb A. Biological weapons: the facts not the fiction. *Clin Med* 2001;1(6):502-4.
- Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007;33(1 Spec No.):S37-43.
- Carruthers J, Carruthers A. The evolution of botulinum neurotoxin type A for cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9(3): 186-92.
- Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology* 1997;49(1):189-94.
- Bonventre PF, Kempe LL. Physiology of toxin production by Clostridium botulinum types A and B. III. Effect of pH and temperature during incubation on growth, autolysis, and toxin production. *Appl Microbiol* 1959;7:374-7.
- Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24(11):1179-80.
- Garcia A, Fulton JE Jr. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. A dose-response study. *Dermatol Surg* 1996;22(1):39-43.
- Elmas C, Ayhan S, Tuncer S, Erdogan D, Calguner E, Basterzi Y, et al. Effect of fresh and stored botulinum toxin on muscle and nerve ultrastructure: an electron microscopic study. *Ann Plast Surg* 2007;59(3):316-22.
- Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 1):249-59.
- Pena MA, Alam M, Yoo SS. Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26(1):29-33.
- Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):407-15.
- Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45(9):1743-6.
- Gonnering RS. Negative antibody response to long-term treatment of facial spasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1988;105(3): 313-5.
- Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Fujii H, Katayama M, Shimizu T, et al. Comparison of therapeutic efficacies of type A and F botulinum toxins for blepharospasm: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1995;45(3 Pt 1):506-8.
- Ludlow CL, Hallett M, Rhew K, Cole R, Shimizu T, Sakaguchi G, et al. Therapeutic use of type F botulinum toxin. *N Engl J Med* 1992;326(5):349-50.
- Sankhla C, Jankovic J, Duane D. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13(1): 150-4.