

# Botulinum Toksini: Tarihçe, Etki Mekanizması, Uygulama, Terapötik Kullanım

## Botulinum Toxin: History, Mechanism of Action, Therapeutic Applications

Feray KARAALİ SAVRUN

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Botulinum toksini (BoNT, BTX), Clostridium Botulinum denilen sporlu, anaerob, hareketli gram pozitif özellikte çubuk şeklinde bir bakteri tarafından üretilir. Bilinen en güçlü nörotoksin olan BoNT doğal yaşamda etken olarak karşımıza en sık kontamine gıda intoksikasyonu, bakterinin infant gastrointestinal sistemine veya yara enfeksiyonuna yerleşip çoğalması şeklinde çıkabilir. BoNT, antijenik ve serolojik olarak farklı fakat yapısal olarak benzer yedi nörotoksin tipine ayrılmaktadır: A, B, C (C1 ve C2), D, E, F ve G, BoNT'nin hikayesi 1817 yılında Alman hekim ve şair Justinus Kerner'in, iskelet kaslarında paraliz ve parasempatik fonksiyon kaybına yol açan gıda intoksikasyonu fark edip etkeninin St Vitus dansı, hipersalivasyon ve hiperhidrozis gibi bozuklukların tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmesiyle başlamıştır. 1973'te Oftalmolog Dr Alan B Scott strabismusu düzeltmek için göz kaslarına BoNT enjekte edilen maymunlarda başarılı sonuçlar elde etmiştir. Dr Scott'un bu yayınından sonra BoNT'nin terapötik alanda kullanımı başlamıştır. BoNT'in etkisini nöromusküler bileşke (NMB) üzerinden gösterir BoNT, nöromusküler bileşkede motor noron iletimini inhibe ederek çizgili kasların kasılmasını, düz kasların gama norönlarnını etkileyerek ise refleks hiperaktiviteyi engelleyebilir. Toksin ayrıca parasempatik postganglionik kolinerjik liflerden de asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu etki mekanizmaları BoNT'nin çeşitli endikasyonlarda tedavi amacıyla kullanımını sağlar. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47 Özel Sayı: 1-5*)

**Anahtar kelimeler:** Botulinum toksini, tarihçe, etki mekanizması, uygulama, endikasyon

### ABSTRACT

Botulinum toxin (BoNT) is produced by Clostridium botulinum, a gram-positive anaerobic bacterium. The clinical syndrome of botulism can occur following ingestion of contaminated food, from colonization of the infant gastrointestinal tract, or from a wound infection. BoNT is broken into 7 neurotoxins (labeled as types A, B, C [C1, C2], D, E, F, and G), which are antigenically and serologically distinct but structurally similar. The German physician and poet Justinus Kerner first developed the idea of a possible therapeutic use of botulinum toxin, which he called "sausage poison". In 1973, Dr. Alan B. Scott used BoNT-A in monkey experiments; in 1980, he used BoNT-A for the first time in humans to treat strabismus. Botulinum toxin acts by binding presynaptically to high-affinity recognition sites on the cholinergic nerve terminals and the postganglionic sympathetic cholinergic nerves in the sweat glands and decreasing the release of acetylcholine. This mechanism laid the foundation for the development of the toxin as a therapeutic tool. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47 Supplement: 1-5*)

**Key words:** Botulinum toxin, history, mechanism of action, indications, application

### Giriş

Botulinum toksini (BoNT, BTX), Clostridium Botulinum denilen sporlu, anaerob, hareketli gram pozitif özellikte çubuk şeklinde bir bakteri tarafından üretilir. Bilinen en güçlü nörotoksin olan BoNT doğal yaşamda etken olarak karşımıza en sık kontamine gıda intoksikasyonu, bakterinin infant gastrointestinal sistemine veya yara enfeksiyonuna yerleşip çoğalması şeklinde çıkabilir. Biyolojik silah olarak kullanımında ise aerosol şeklinde

olabileceği gibi su veya gıda kaynaklarının kontaminasyonu da söz konusu olabilir. İnhalasyon ile botulinum toksininin alınması sonrasında gelişen klinik tablo gıda ilişkili intoksikasyondakine benzer özellikler taşır. Ancak aerosol olarak alımından sonra klinik tablonun ortaya çıkışı için geçen süre genellikle daha uzundur. Herhangi bir şekilde botulinum toksini alımı sonrasında gelişen tabloya da botulizm adı verilmektedir (1).

Botulinum toksini, ağırlık etkinlik yönünden değerlendirildiğinde bilinen en zehirli toksindir, deneysel çalışmalarda, çalışılan

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Feray Karaali Savrun, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: feray@istanbul.edu.tr

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

hayvanların %50'sinin ölümü için hayvanın her kilogramı için 0,001 mikrogram botulinum toksini verilmesi yeterlidir. Ağırılık-toksikolojik etkinliği ile değerlendirildiğinde botulinum toksini, nörotoksik olduğu bilinen organofosfatlardan VX'e göre 15.000, sarine göre ise 100.000 kat daha güçlüdür (1). Klinik belirtiler toksine maruz kaldıktan yaklaşık 12-36 saat sonra başlar. Görme bulanıklığı, diplopi, disfaji, ağız kuruluğu, halsizlik, güçsüzlük, diyare ve/veya konstipasyon, bulantı, kusma, abdominal kramplar görülür. Sonrasında paraliziler ve mekanik ventilasyon gerektirebilen respiratuar yetmezlik gelişir. Klinik bulgular, şüpheli gıda alımı öyküsü veya yara enfeksiyonu varlığı ve botulizme benzeyen diğer nörolojik hastalıkların (Guillian Barré sendromu, Miyasteni sendromları gibi) ayırt edilmesi ile tanı konabilir. Tedavide trivalan botulinum antitoksini ve genel destek uygulanır.

BoNT tedavi amacıyla nöroloji başta olmak hemen her uzmanlık alanında ve yıllar içerisinde giderek artan pek çok endikasyonda kullanılmaktadır. BoNT, antijenik ve serolojik olarak farklı fakat yapısal olarak benzer yedi nörotoksin tipine ayrılmaktadır: A, B, C (C1 ve C2), D, E, F ve G. İnsanlarda A, B, E, F tipleri, hayvanlarda ise C ve D tipleri botulizme neden olmaktadır. G tipi ise hastalık oluşturmamaktadır.

Botulinum toksinin her bir tipinin etkinliği kendine özgüdür bu nedenle doğru kullanımı sağlamak ve uygulama hatalarından kaçınmak amacıyla ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından kabul onaylanmış endikasyonlarına göre aşağıdaki gruplara ayrılmıştır (2). İtalik olarak yazılmış olanlar Türkiye'de henüz bulunmamaktadır.

#### Onabotulinum Toksin A

*Botox*<sup>®</sup>: Servikal distoni, primer aksiler hiperhidrozis, strabismus, blefarospazm  
*Botox Cosmetic*<sup>®</sup>: Orta-ağır derecede glabellar çizgiler

#### Abobotulinum Toksin A

*Dysport*<sup>®</sup>: Servikal distoni, orta-ağır derecede glabellar çizgiler

#### Incobotulinum Toksin A

*Xeomin*<sup>®</sup>: Servikal distoni, blefarospazm

#### Rimabotulinum Toksin B

*Myobloc*<sup>®</sup>: Servikal distoni

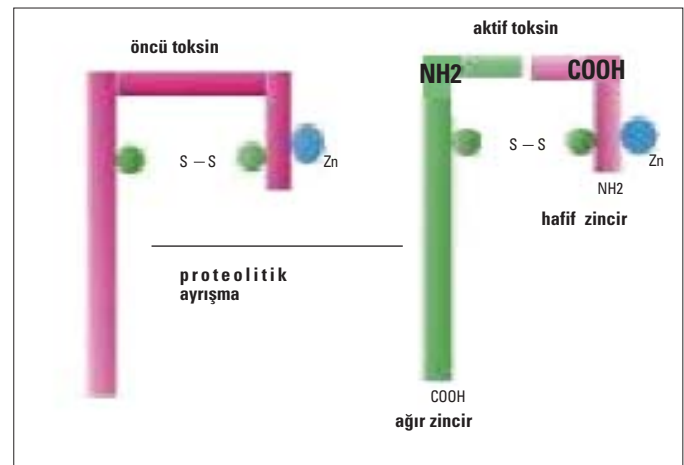
Toksinler sıcaklığa dayanıksız suda çözünebilir asitlere dirençli yüksek moleküllü proteinlerdir. Clostridium botulinum toksinleri çevresel faktörlerden oldukça etkilenir; havada 12 saat içerisinde özelliğini yitirirken, güneş ışığında 1-3 saat içerisinde inaktif hale geçer. Isıya duyarlıdır. Kaynama derecesinde birkaç saniyede tahrip olurlar. 80 derecede, 6 dakikada ve 72 derecede, 12 dakikada tamamen inaktif hale geçerler. Suda ise 3 mg/L serbest klorla muamele edildiğinde, 20 dakika içerisinde %99.7'si inaktive olur. Normal şehir şebeke sularının klorlanmasında serbest klor oranı %0.4 mg/L 'dir ve bu 20 dakikada toksinin %84'ünün inaktivasyonunu sağlar (1).

Botulinum toksin, yaklaşık 150 kD ağırlığında, tek zincirli bir polipeptit olarak sentezlenir. Daha sonra aktif formu olan çift zincirli polipeptide dönüşür. Toksin ağır zincire disülfid bağıyla bağlanan hafif zincir ve buna eşlik eden çinko atomundan

oluşur. Ağır zincir (100 kD) kolinerjik spesifiteden ve toksinin presinaptik reseptöre bağlanmasından, hafif zincir (50 kD) ise nörotransmitter salınımını inhibe ederek etkinlikten sorumludur (3) (Şekil 1).

## Tarihçe

BoNT'nin hikayesi 1817 yılında Alman hekim ve şair Christian Andreas Justinus Kerner'in, iskelet kaslarında paraliz ve parasempatik fonksiyon kaybına yol açan gıda intoksikasyonu fark edip etkeninin St Vitus dansı, hipersalivasyon ve hiperhidrozis gibi bozuklukların tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmesiyle başlamıştır. 1870 yılında başka bir Alman hekim Muller, bu klinik tabloya sosis tüketimine bağlı gıda intoksikasyonu sonrası geliştiği için Latince "sosis" anlamına gelen "botulus" kelimesinden türeterek "botulizm" demiştir. 1895 yılında Belçika da yaşanan infekte sosis tüketimine bağlı büyük salgından hemen sonra E. Van Ermengem tarafından ilk kez Clostridium Botulinum ve toksini ayrıştırılmıştır. Toksinin saf olarak ayrıştırılması ilk kez 1928 yılında Dr Herman Sommer, Clostridium Botulinum kültüründen kristalize BoNT formunun elde edilmesi ise 1946 yılında Dr Edward J Schantz tarafından sağlanmıştır. İkinci Dünya Savaşına denk gelen bu yıllarda ABD biyolojik silah olarak kullanmak amacıyla BoNT ihtiva eden jelatin kapsüller üretmiştir. 1969 yılında ABD, tek taraflı olarak sahip oldukları tüm biyolojik silah stoklarını imha edeceklerini açıklamıştır. 1972 yılında 100'den fazla ülke tarafından "Biological and Toxins Weapons Convention Treaty" imzalanmış ve sonrasında Başkan Nixon tarafından biyolojik silah üretme amacıyla kullanılan tüm laboratuvarlar kapatılmıştır. 1949 yılında İngiliz Dr A S Burgen BoNT'in nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını inhibe ederek etki gösterdiğini bulmuştur. 1964 yılında Johns Hopkins Üniversitesinden D B Drachman BoNT enjekte edilmiş kaslarda paraliz geliştiğini göstermiş ve Drachman'ın gözlemlerinden yola çıkarak 1973'de Oftalmolog Dr Alan B Scott (Smith-Kettlewell Eye Research Institute, San Francisco) strabismusu düzeltmek için göz kaslarına BoNT enjekte edilen maymunlarda başarılı sonuçlar elde etmiştir. Dr Scott'un bu yayınından sonra BoNT'nin terapötik alanda kullanımı başlamıştır (4).



Şekil 1. Botulinum toksinin yapısı

1989 Aralık ayında FDA tarafından BoNT-A (BOTOX®)'nın 12 yaş üzerindeki strabismus, blefarospazm ve hemifasiyal spazmlı hastalarda, 2000 yılında ise servikal distonide tedavi amacıyla kullanılabileceği onaylanmıştır. 1993'te Blitzer tarafından BoNT-A'nın alın bölgesi, platizma kırışıklıkları tedavisi için kullanımı tarif edilmiştir. 2002 yılında glabellar çizgilerin, 2004'te ise şiddetli primer aksiler hiperhidrozisin tedavisinde BoNT kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Günümüzde BoNT, FDA tarafından onaylanmamış olan bir çok endikasyonda (spastisite, fibromiyalji, baş ağrısı vb) Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. BoNT-A ve B tipine immünolojik olarak dirençli hastalarda BoNT-F kullanımı ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir (2).

### Etki Mekanizması

BoNT'nin etkisini nöromusküler bileşke (NMB) üzerinden gösterir. NMB motor sinir ucu ve bu sinirin innerve ettiği kas lifinden oluşan bölgedir. Bu kimyasal sinaps bölgesindeki aksiyon potansiyeli sinir sonlanmasına ulaştığında intraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu artış presinaptik membrandaki voltaja duyarlı  $Ca^{+2}$  kanallarını açar. Yükselen  $Ca^{+2}$  iyon düzeyleri sinaptik veziküllerin hücre membranı ile birleşmesini (füzyon) sağlar ve asetil kolin (Ach) sinaptik boşluğa geçer (ekzositoz) ve kas lifindeki postsinaptik nikotinik reseptörlere bağlanır ve böylece kas kontraksiyonu gerçekleşir. Sonrasında Ach, Ach esterase ile kolin ve asetata parçalanır. Kolin, kolin molekülünü nörona geri yollayan bir transport sistemi tarafından yeniden kullanılabilir. Kalsiyuma bağlı ekzositoz presinaptik membran ve sitozoldeki veziküllerin yapısındaki SNARE (soluble NSF [N-ethyl maleimide-sensitive factor] attachment protein receptor) proteinleri sağlanan oldukça karmaşık bir süreçtir. BoNT'nin etkisini bu proteinler üzerinden gösterir. Bu bilgiler ışığında BoNT'nin etkisi mekanizması 3 basamakta özetlenebilir. Bunlar bağlanma, içeri alınma ve blokaj aşamalarıdır:

1) Bağlanma: Ağır zincirin 50 kD'luk karboksi terminali yolu ile toksin presinaptik kolinerjik reseptöre irreversibl olarak bağlanır. Farklı toksin tiplerinde farklı reseptörlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür.

2) İçeri alınma: Reseptör aracılı endositoz BoNT sinir terminalinden içeri alınır. Bu süreç  $Ca^{+2}$ 'dan bağımsızdır ve kısmen sinir uyarılmasına bağlıdır. BoNT içeri alındıktan sonra disülfid bağı ayrılır.

3) Nöromusküler blokaj: Sinapta Ach veziküllerinin hücre membranı ile füzyonu ve ekzositozu için gerekli SNARE protein izoformları bulunur. Bu proteinler bulan kişi, bulunuş yılı ve proteine etki eden BoNT tipine göre tablo 1'deki gibi sınıflandırılabilir (5).

Her bir toksinin hafif zinciri kendi amino terminallerinde yoğunlaşan yüksek oranda spesifik  $Zn^{+2}$  bağımlı endopeptidaz içerir ve tek bir SNARE proteini ayırır. Yalnızca BoNT-C iki proteini ayırır. Ayrılma sonucunda Ach vezikülleri hücre membranı ile birleşemez ve salınamaz böylece kas kontraksiyonu oluşmaz. Önceleri nöromusküler bileşkedeki kolinerjik blokajın (kimyasal denervasyon) kalıcı olduğu ve hedef dokunun re-innervasyon aksional filizlenme ile sağlandığı düşünülmüştür. Sonraki hayvan çalışmaları aksional filizlenmenin sadece erken dönemde ortaya çıkan geçici bir re-innervasyona neden olduğunu; daha geç dönemde orijinal sinapsların fonksiyonlarını tekrar kazandıklarını ve aksional filizlerin gerilediğini göstermiştir. Re-innervasyon tamamlandıktan sonra hedef doku tamamen normale döner. BoNT-A tipi için nöromusküler iletinin yeniden sağlanması ve asetilkolin salgılanması için geçen süre yaklaşık 91 gün olarak bildirilmiştir. BoNT-C'nin etki süresi A tipine benzer BoNT-B, E ve F tipinin etkisi daha kısa sürer (5).

BoNT'ye karşı nötralizan antikorlar oluştuğu gösterilmiştir. Botulinum toksininin T cell ile teması sensitize T cell oluşumuna neden olur ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile antikorlar oluşur. Antikor saptanan hastalarda bunların daha sonra kaybolabileceği de bildirilmiştir. Nötralizan antikor gelişmesini kolaylaştıran faktörler:

- Genetik yatkınlık
- Sık tedavi seansları (3 ay<)
- Stabilizatör olarak kullanılan proteinlerin miktarı (insan serum albumini, jelatin gibi)
- Preparatın ihtiva ettiği: inaktif (öncü, tek zincirli) toksin miktarıdır.

Stabilizatör proteinlere karşı gelişen antikor tedaviye yanıtı etkilemez; nörotoksine karşı gelişen antikor sekonder cevapsızlığa neden olur. Bu oran BoNT-A için %1'dir. İnaktif BTX miktarı yüksek olan preparatlarda blokan antikor gelişme oranı daha yüksek olduğu için BoNT-A ile sekonder cevapsızlık gelişen hastalarda BoNT-B' ye geçildikten birkaç seans sonra (daha kısa sürede) ikinci kez cevapsızlık geliştiği bildirilmektedir (6).

BoNT ile ilgili olarak hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. İnsanlar için teratojenik etkileri bilinmemektedir ve bugüne kadar teratojeniyeye ait bildiri yapılmamıştır.

Tablo 1. Botulinum toksinlerinin hedef protein ve lokalizasyonları

BoNT Tipi	Hedef Protein	Bulan Kişi	Hedef Lokalizasyon
A	SNAP-25	Landman, 1904	Presinaptik hücre membranı
B	VAMP	Ermengem, 1897	Sinaptik vezikül
C1	Syntaxin	Bengton ve Seldon, 1922	Presinaptik hücre membranı
D	VAMP	Robinson, 1929	Presinaptik hücre membranı
E	SNAP-25	Gunnison, 1936	Presinaptik hücre membranı
F	VAMP	Moller ve Scheibel, 1960	Sinaptik vezikül
G	VAMP	Gimenez ve Ciccarelli, 1970	Çoklu mekanizma

## Uygulama

Bir ünite toksin; İsviçre Webster farelerinde intraperitoneal uygulamayı takiben farelerin yarısının 3 gün içinde ölümüne neden olan (LD50) toksin miktarıdır (3). Yetmiş kg ağırlığında bir yetişkin için LD50 değeri 2500-3000 U (35-40 U/kg) olarak hesaplanmıştır. Klinik olarak 1 U Botox® yaklaşık 3 U Dysport® a eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Dünyada kullanılan BoNT preparatları ve özellikleri aşağıdaki tablo 2'de özetlenmiştir (6).

Görüldüğü gibi ülkemizde bulunan preparatlardan Botox® flakonu, steril liyofilize formda 100 U BTX-A-hemaglutinin kompleksi, 0,5 mg insan albümini ve 0.9 mg sodyum klorur; bir Dysport® flakon, steril liyofilize formda 500 Ü BTX-A-hemaglutinin kompleksi, 125 µg %20'lik insan serum albümini, 2.5 mg laktoz içerir. Her iki preparat da kullanılmadan önce koruyucusuz, endikasyona göre değişebilen miktarda (1-4 ml) steril serum fizyolojik ile (%0.9 sodyum klorur) sulandırılır. Toksin kabarcıklaşma ile veya benzer sert hareketlerle denatüre olduğundan, çözücü flakon içine yavaşça enjekte edilmelidir. Enjeksiyon iğnesinin boyutu kullanım endikasyonuna göre seçilmelidir.

## Terapötik Kullanımı

BoNT, nöromusküler bileşkede motor nöron iletimini inhibe ederek çizgili kasların kasılmasını, düz kasların gama nöronlarını etkileyerek ise refleks hiperaktiviteyi engelleyebilir. Toksin ayrıca parasempatik postganglionik kolinerjik liflerden de asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu etki mekanizmaları BoNT'nin aşağıdaki durumlarda tedavi amacıyla kullanımını sağlar.

Botulinum toksinin tedavi endikasyonları:

• Fokal distoniler: İstemsiz, sürekli veya spazmodik kas aktivitesi

- Servikal distoni (spazmodik tortikolis)
- Blefarospazm
- Laringeal distoni (spazmodik disfoni)
- Ektremite distonisi (yazıcı krampı)
- Oromandibuler distoni
- Orolingual distoni
- Turunkal distoni

- Spastisite: Agonist veya antagonist kas tonusunda artma
- İnme
- Travmatik beyin hasarı
- Serebral palsy
- Multipl skleroz
- Spinal kord yaralanması
- İstemsiz kas aktivitesi (Nondistonik Bozukluklar)
- Hemifasiyal spazm
- Tremor
- Tikler
- Myokimi ve sinkinezi
- Myoklonus
- Hereditör kas krampları
- Strabismus (konjuge göz hareketlerinde bozukluk ve nistagmus)
- Lokal kas spazmlı ve ağrılı bozukluklar
- Kronik bel ağrısı
- Myofasiyal ağrı sendromu
- Artmış kas aktivitesi ile birlikte olan temporomandibuler eklem bozuklukları
- Gerilim tipi baş ağrısı
- Migren
- Servikojenik baş ağrısı
- Düz kasların hiperaktif bozuklukları
- Detrusor-sfinkter dissinerjisi
- Selim prostat hipertrofisi
- Akalazya kardiya
- Hirschsprung hastalığı
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu
- Kronik anal fissür
- Hemoroidektomi sonrası
- Kozmetik kullanım
- Hiperkinetik fasiyal çizgiler
- Hipertrofik platizma kas bantları
- Terleme bozuklukları
- Aksiler ve palmar hiperhidrozis
- Frey sendromu (aurikülotemporal sendrom):
- Parotis cerrahisinden sonra yanaklarda yemek yeme sırasında (tatsal) terleme

**Tablo 2.** Botulinum toksin içeren ürünlerin özellikleri

	Botox®	Dysport®	CBTR-A®	Xeomin®	Neurobloc®
Myobloc®					
Firma	Allergan Inc	Ipsen Ltd	Lanzho IBP	Merz Pharma	Solstice
Toksin Tipi	A	A	A	A	B
Flakon Dozu	50-100 U	500 U	100 U	100 U	5000,10000, 20000 U
Stabilizer protein	0.5 mg HSA	0.125 mg HSA	20 mg jelatin	1 mg HSA	0,5 mg/ml HSA
Ek madde	0.9 mg NaCl	2.5 mg laktoz	25 mg dekstran, 25m sukroz	25 mg sukroz	10 nM Na süksinat 100 nM Na klorit
Formülasyon tipi	Vakumlu kuru pudra	liyofilize	liyofilize	liyofilize	likit
Saklama derecesi °C	2-8 °	2-8 °	-5/-20 °	Oda sıcaklığı	2-8 °
Dayanıklılık	2 yıl	1 yıl	3 yıl	2 yıl	3 yıl
Açıldıktan sonra kullanma süresi	24 saat 2-8 °C	8 saat 2-8 °C	4 saat 2-8 °C	24 saat 2-8 °C	8 saat oda sıcaklığı

HSA: Human serum albumin

Botulinum Toksininin yeni ve daha az sıklıkla kullanılan endikasyonları (6):

- Nörolojik: Parkinson hastalığı  
Stiffperson sendromu  
Skolyoz  
Postherpatik nevralji  
Plantar fasiitis  
Huzursuz bacak sendromu  
Karpal tünel sendromu  
Epilepsi
- Cerrahi: İmmobilizasyon
- Kulak-Burun-Boğaz: Rinit
- Dermatoloji: Akne  
Psoriasis  
Dupuytren kontraktürü  
Kötü vücut kokusu

## Kaynaklar

1. Cheng LW, Onisko B, Johnson EA et al. Effects of purification on the bioavailability of botulinum neurotoxin type A. *Toxicology* 2008; 249:123-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
2. Divakara Kedlaya. Botulinum Toxin, Overview. <http://emedicine.medscape.com/article/325451>, 2010. [Full Text]
3. Foster KA, Adams EJ, Rogers DF. Understanding botulinum neurotoxin mechanism of action and structure to enhance therapeutics and improve care. Jankovic J, Albanese A, Dolly JO, Hallet M ve Mayer NH, editörler. *Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice & Science* içinde. Philadelphia Saunders Elsevier; 2009; s. 349-59.
4. Meyler Z, Cooper G. History and mechanism of action. Cooper G editör. *Therapeutic Uses of Botulinum Toxin* içinde. Totowa, New Jersey: Humana Pres; 2007; s. 1-5.
5. Brin MF, Dressler D, Aoki KR. Pharmacology of botulinum toxin therapy. Brin MF, Comella CL, Jankovic J editörler. *Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment* içinde. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; s. 93-112.
6. Bigalke H. Properties of pharmaceutical products of botulinum neurotoxins. Jankovic J, Albanese A, Dolly JO, Hallet M, Mayer NH editörler. *Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice & Science* içinde. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009; s. 389-97.