

Botulismus

Öğr. Görevlisi Dr. Deniz ÖZER TÜRK

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

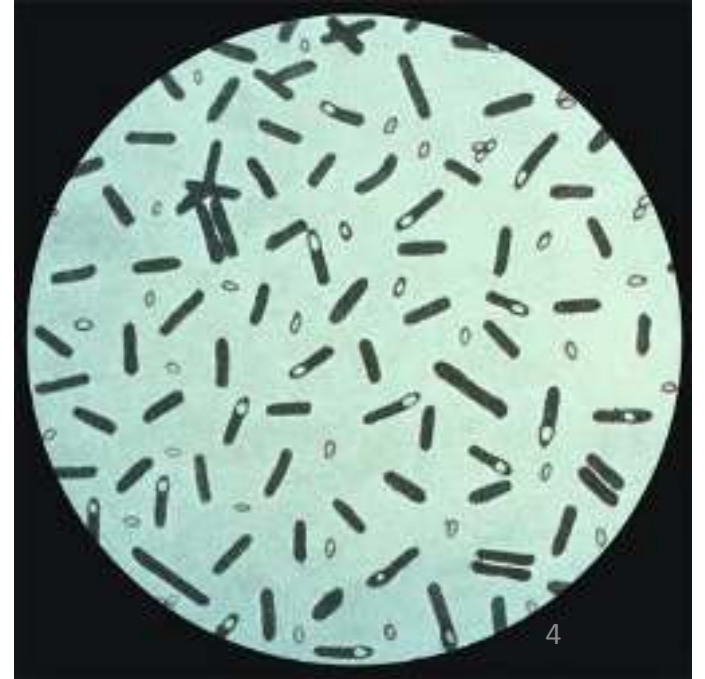
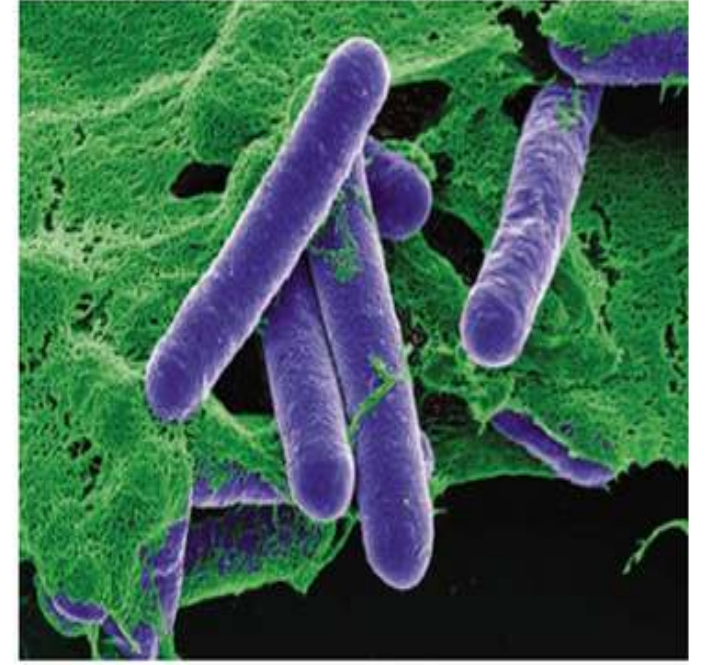
Sunum planı

- Giriş
- Mikrobiyoloji
- Patogenez
- Epidemiyoloji
- Klinik bulgular ve klinik tipleri
- Ayırıcı tanı
- Tanı
- Tedavi
- Korunma
- Türkiye' deki salgınlar

- *Clostridium botulinum* türlerine ait nörotoksinin neden olduğu hayatı tehdit eden nöroparalitik bir hastalık
- Almanya' nın güneyinde bir kasabada yüzlerce kişinin etkilendiği sosis zehirlenmesi (1820 yılı - Justinus Kerner - botulism terimi)
- 1897 yılı - Van Ermengen - etken tanımlanmış
Aynı dönem Rus bir hekim benzer klinik tablo balık zehirlenmesi
- Toksin tip B, 1904' de toksin tip A
- 1943' de yara botulizmi
- 1976' de infant botulizmi
- 1986' de GI kolonizasyonu ile ilgili sporadik vakalar tanımlanmış

Mikrobiyoloji

- Subterminal sporlu
- Gram pozitif
- Zorunlu anaerob basil
- Bilinen en kuvvetli ekzotoksin
- 25-37° C
- pH > 4.6
- Isıya dirençli (120° C de 5 dakika)
- Toksinleri ısıya duyarlı



Nerelerde bulunur ?

- Toprak (tarım alanları ve orman)
- Deniz suyu –tatlı su
- Tarım ürünleri
- Memeli ve balık bağırsağı
- Yengeç ve kabukluların yüzgeç ve iç organlarında



Patogenez

- A' dan H' ye olmak üzere 8 toksin

A-B-E-F-G-H insanda, C-D hayvanda

- Aktif nörotoksin (150 kDa) ağır (100 kDa) ve hafif zincir (50 kDa)
- Nörotoksin hematojen yol → nöromuskuler kavşak, postganglionik parasempatik sinir uçları, periferik ganglionlar (periferik kolinerjik sinir terminalleri)

1-Presinaptik membranda reseptörlere bağlanma

2-Endositoz & translokasyonla nöronal uptake

3-Presinaptik terminalden transmitter ekzositozunun inhibisyonu

Epidemiyoloji

Gıda kaynaklı botulizm

- Yaygın olan temel formu
- İntoksikasyondur
- Toksinin uygun olmayan şartlarda hazırlanan gıdalar ile alınması
- Toksin tip A, B ve E
- Piyasada satılan konserve, ev yapımı konserve (sebze, meyve, et ve balık)



Epidemiyoloji

- ABD' de cezaevi demeti (moonshine) diye bilinen içki

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: botulism from drinking prison-made illicit alcohol - Arizona, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:88.

Rao AK, Walters M, Hall J, et al. Outbreak of Botulism Due to Illicit Prison-Brewed Alcohol: Public Health Response to a Serious and Recurrent Problem. Clin Infect Dis 2017; 66:S85

- Çin' de ev yapımı fermente fasülye ve bezelye ile olan salgınlar

Gao QY, Huang YF, Wu JG, et al. A review of botulism in China. Biomed Environ Sci 1990; 3:326

- Uygun şekilde soğutulmamış havuç suyu ve sosis

Epidemiyoloji

- 1920-2014 yılları arasında gıda kaynaklı 197 salgını içeren botulizm vakalarının incelendiği derlemede (% 55' i ABD' de)
- ABD, Avrupa ve Asya' da toksin tip A
- Kanada' da toksin tip E
Fleck-Derderian S, Shankar M, Rao AK, et al. The Epidemiology of Foodborne Botulism Outbreaks: A Systematic Review. Clin Infect Dis 2017; 66:S73.
- % 34 toksin tip A, % 16 toksin tip B, % 17 toksin tip E, %1 toksin tip F
- Alaska yerlilerinde balık nedenli gıda botulizmi
Fagan RP, McLaughlin JB, Castrodale LJ, et al. Endemic foodborne botulism among Alaska Native persons- Alaska, 1947-2007. Clin Infect Dis 2011; 52:585.
Austin JW, Leclair D. Botulism in the North: a disease without borders. Clin Infect Dis 2011; 52:593.

Epidemiyoloji

Outbreaks of botulism with more than 10 cases – United States, 1973 to 2015

Year	State	Number of cases	Number of deaths	Implicated food	Home-canned ingredient	Setting
1977	Michigan	58	0	Peppers	Yes	Restaurant
1978	New Mexico	34	1	Bean and potato salad	Unknown	Country club
1983	Illinois	28	0	Fried onions	No	Restaurant
1994	Texas	23	0	Baked potatoes used in skordalia eggplant dip	No	Restaurant
2001	Texas	16	0	Frozen, canned chili	No	Church
2015	Ohio	29	1	Potato salad prepared with home-canned potatoes	Yes	Church

Reference:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne Disease Outbreak Surveillance System, unpublished data. Reproduced from: McCarty CL, Angelo K, Beer KD, et al. Notes from the field: Large outbreak of botulism associated with a church potluck meal - Ohio, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:802.

Epidemiyoloji

İnfant botulizmi

- 1 hafta -12 ay (çoğunluğu 2-8 ay)
- Toksin tip A, B, E ve F
- Tip A batı ABD' de, Tip B ise doğu ABD' de yaygın
- Normal bağırsak florasının bozulduğu durumlarda *C.botulinum* kolonizasyonu ve toksin üretimi



Epidemiyoloji

Yara botulizmi

Clostridium sporları ile kontamine

- Yara
- Crush injury
- Abse, derin boşluk enfeksiyonları
- Açık kırıklar
- Cerrahi insizyon bölgesinde
- En sık uyuşturucu kullananlarda (IM, SC) gelişir

Epidemiyoloji

Sınıflandırılmayan vakalar

- İyatrojenik tip
- İnhalasyon tipi botulismus sendromu
- Erişkin tip gastrointestinal kolonizasyon

Epidemiyoloji

İnsidans

- Nadir görülür
- CDC' ye göre ABD' de her yıl ortalama 110 vaka
% 70-75 infant botulizmi, % 20 -25'i gıda kaynaklı, % 5-10'u yara botulizmi
- İnfant botulizmi 1976'dan beri 900'dan fazla vaka bildirilmiştir (en sık)
- İnfant botulizmi ve gıda kaynaklı botulizm vaka sayılarında çok değişiklik olmazken yara kaynaklı olan vakalarda artış görülmüş

Klinik

- Klasik simetrik desendan güçsüzlükle birlikte akut, bilateral kraniyal nöropati
- CDC botulizm tanı kriterleri
 - Ateşin yokluğu
 - Simetrik nörolojik defisit
 - Bilinç açık
 - Normal nabız veya hipotansiyon yokluğunda yavaş nabız
 - Duyu kaybı yoktur (bulanık görme hariç)
- 2002-2015 yılları arası 322 vaka (hastaların %99'unda ateş yok, %98'inde kraniyal sinirle ilgili en az bir semptom, %93' ünde desendan paralizi, %91'i bilinci açık)

Rao AK, Lin NH, Jackson KA, et al. Clinical Characteristics and Ancillary Test Results Among Patients With Botulism-United States, 2002-2015. Clin Infect Dis 2017; 66:S4.

Klinik

- Bulanık görme (pupil dilatasyonu III, IV, VI. sinir tutulumu)
- Diplopi
- Nistagmus
- Pitozis
- Disfaji
- Dizartri
- Dizfoni
- Öğürme refleksi kaybı

Klinik

- Yüz kaslarında güçsüzlük
 - 400 yetişkin gıda botulizm olgusu (1/3'ünde 1-2, 1/3'ünde 3-4, 1/3'ünde 5-ve daha fazla kraniyal sinir etkilenmesi)

Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, et al. Clinical Features of Foodborne and Wound Botulism: A Systematic Review of the Literature, 1932-2015. Clin Infect Dis 2017; 66:S11.

- İnfant olmayan pediatrik olgularda disfaji, dizartri, genel güçsüzlük

Griese SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, et al. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. Clin Infect Dis 2017; 66:S17.

Klinik

- Kolinerjik otonom sinir sisteminin etkilenmesi ile
 - Tükrük salgısında azalma, ağız kuruluğu
 - Boğazda ağrı
 - İleus
 - Üriner retansiyon
- Bu dönemde
 - Karın ağrısı
 - Bulantı
 - Kusma
 - Diyare

Klinik

- Desenden motor sinir tutulumu, solunum kasları dahil periferik kaslar etkilenmesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı

➤ Solunum disfonksiyonu

Solunum esnasında zayıflamış glottisin kapanması nedeniyle üst solunum yolu obstrüksiyonu ya da diyafragma kasının güçsüzlüğü sonucu

Sistemik derlemede hastaneye başvuran hastaların % 40' ında solunum tutulumu (nefes darlığı ve solunum yetmezliği) aynı zamanda % 42' sinde güçsüzlük olduğu belirtilmiş

Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, et al. Clinical Features of Foodborne and Wound Botulism: A Systematic Review of the Literature, 1932-2015. Clin Infect Dis 2017; 66:S11.

Klinik

- Infant botulizmi

- Konstipasyon

- Beslenme güçlüğü

- Hipotoni

- Anoreksia

- Salya akıtma

- Azalan emme ve zayıf ağlama

Gıda kaynaklı botulizm

- 12-36 saat (birkaç saat- 2 hafta)
- Kraniyal nöropati ve desendan güçsüzlük öncesi veya herhangi bir zamanda
- Bulantı –kusma
- Karın ağrısı
- Diyare
- Ağız kuruluğu
- Boğaz ağrısı

Yara botulizmi

- Gıda kaynaklı botulizmin yaygın olan GI bozukluklarını göstermez
- Daha uzun bir kuluçka süresine sahip
- Ateş ve lökositozun görüldüğü botulizm türü
- Yaranın eş zamanlı bakteriyel enfeksiyonundan kaynaklanır

Ayırıcı tanı

- Miyastenia gravis
- Lambert-Eaton myastenik sendrom
- Kene paralizisi
- Guillain-Barre sendromu
- Poliomyelit
- Difterik polinöropati
- SVO
- Ağır metal zehirlenmeleri
- Organofosfat zehirlenmeleri
- Atropin intoksikasyonu
- Mantar zehirlenmeleri
- Kimyasal intoksikasyon (CO ve opioid)
- Hipertermi, hipokalsemi
- Psikiyatrik sendromlar
- Trişinozis

Tanı

- Dikkatli bir hikaye ve FM
- Ateşin yokluğu, kraniyal nöropatinin akut bulgularının olması, simetrik desendan kas güçsüzlüğünde özellikle şüphelenilmeli
(sensoriyal nöropati yokluğu)
- Bebeklerde akut başlayan emme zayıflığı, pitozis, inaktivite, konstipasyonda
- Benzer maruziyete sahip bireylerde benzer semptomların olması

Constellation of findings that should prompt consideration of botulism

At least one of the following symptoms of cranial neuropathy:
Blurred vision
Double vision
Difficulty speaking, including slurred speech
Any change in sound of voice, including hoarseness
Dysphagia/pooling of secretions/drooling
Thick tongue sensation
PLUS at least one of the following signs of neuropathy:
Ptosis
Signs suggestive of extraocular neuropathy
<ul style="list-style-type: none">• Extraocular palsy• Decreased tracking of objects• Fatigability manifested by avoiding light shining in the eye
Signs suggestive of facial neuropathy
<ul style="list-style-type: none">• Facial paresis• Loss of facial expression• Poor feeding or poor suck using pacifier• Fatigability while eating
Fixed pupils (not including abnormally or sluggishly reactive pupils)
Descending paralysis, beginning with cranial nerves
PLUS lack of fever (temperature $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ or $\leq 100.4^{\circ}\text{F}$)

These clinical criteria have been proposed as a tool to improve identification of patients with botulism. When all three are present, the sensitivity for botulism is approximately 78 to 89%. The specificity is unknown.

Tanı

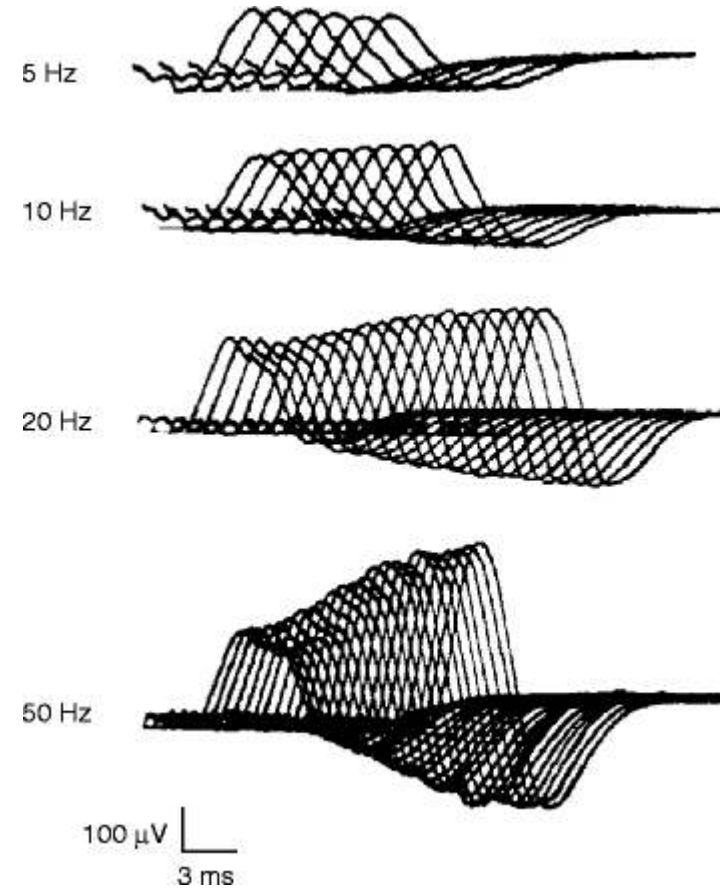
- Ev yapımı konserve yeme öyküsü, diğer olası gıdalara maruz kalma (bal gibi) parenteral uyuşturucu kullanımı, travma, botulismus toksini kozmetik kullanımı gibi
- Birden fazla vaka olması
- Emg gerekli değil ama bazı bulgular botulizm için tipik olabilir
- Serum, dışkı, kusmuk içeri ve gıda kaynaklarından toksin tanımlanması ya da dışkı, yara, gıda kaynaklarından *C.botulinum* izolasyonu
- Toksinin saptanması 4 gün (serumda 12 gün), anaerobik kültürde bakterinin üremesi 6 gün

Tanı

- Altın standart fare deneyi testi (1-4 gün)
- MALDI-TOF-MS
- Toksin ya da antijen tanımlayan ELISA
- PCR

EMG bulguları

- BKAP amplitüdüleri düşük
- 40 Hz ve daha yüksek frekansta EMG kullanılabilir
- Giderek artan amplitüdüler botulizm için tipiktir
- Başlangıçta anormallik olmayabilir
- Duysal sinir incelemeleri normal
- Nörolojik tutulumu rağmen kraniyal görüntüleme ve BOS analizi normal (nadiren BOS protein yüksekliği)



Tedavi

- *C. botulinum* zehirlenmelerinde esas ölüm sebebi respiratuvar, bulber paralizi ve destek tedavisi sırasında ortaya çıkan enfeksiyonlardır
- Vital kapasitenin monitorize edilmesi ve ventilatör desteğinin sağlanması
- Nazogastrik beslenme
- Gastrik lavaj, katartik ve müshil
- Antitoksin uygulama

Tedavi

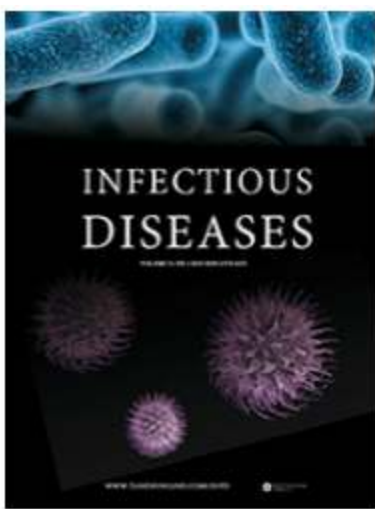
- At kaynaklı yedi valanlı botulizm antitoksini (>1 yaş ve yetişkin)
% 1-2 anafilaksi (deri testi, desensitizasyon)
yan etki: ateş, titreme, döküntü, kaşıntı, ajitasyon, bulantı
- İnsan kaynaklı botulizm immunglobulin (< 1 yaş) \longrightarrow 50mg/kg
- Trivalan antitoksin (tip A, B, E)
- Yara botulizminde debridman, tetanoz profilaksisi
- Antibiyoterapi (infant ve yetişkin gıda kaynaklı gis botulizmde önerilmiyor)
Penisilin G (6x3 milyon ünite IV), metronidazol (3x500 mg IV)
Aminoglikozid, polimiksin ve tetrasiklin kullanılmamalı

Deneyysel tedaviler

- Guanidin
- Nöromuskuler bileşkededen asetil kolin salınımını arttırır
- Etkinliği kesin kanıtlanmış değil
- Plazmaferez

Korunma

- Doğru gıda hazırlama ve işleme
- Bütünlüğü bozulmuş konserveler tüketilmemeli
- En az 10 dakika kaynatma
- 1 yaş altı bebeklere bal yedirilmemeli



Infectious Diseases

ISSN: 2374-4235 (Print) 2374-4243 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/infd20>

Foodborne botulism in Turkey, 1983 to 2017

Hasan Karsen, Mehmet Resat Ceylan, Hasan Bayındır & Hayrettin Akdeniz

To cite this article: Hasan Karsen, Mehmet Resat Ceylan, Hasan Bayındır & Hayrettin Akdeniz (2019) Foodborne botulism in Turkey, 1983 to 2017, *Infectious Diseases*, 51:2, 91-96, DOI: [10.1080/23744235.2018.1524582](https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1524582)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1524582>



Published online: 21 Jan 2019.

- 1983 öncesi - 2012 sonrası bilgi yok
- 95 hasta (57 kadın, 38 erkek)
- yaş aralığı (4-74) ort: 28.6
- inkübasyon süresi (3 - 72 saat) ort: 26.9 saat
- 71 olgunun EMG ve epidemiyolojik incelemesi tanıyı destekliyor
- 19 olgunun laboratuvar tanısı mevcut (9 olguda fare inokülasyon testi, 10 olguda ELİSA)
- 56 hastaya trivalan antitoksin verilmiş, 13 hasta için antitoksinle ilgili bilgi eksik, 26 hastaya antitoksine verilememiş

GIDA	SAYI
yeşil fasülye konservesi	17
yeşil fasülye ve biber karışımı konserve	11
süzme yoğurt	10
yöresel peynir	24
semizotu konservesi	16
çakşır otu konservesi	4
biber konservesi	1
yumurta, sarımsak ve sosis karışımı	1
kızarmış mantar konservesi	5
bozulmuş kutu	1
iyatrojenik	4
Bilinmeyen	1

Toplam 95

- 2 olgu hariç hepsi hastanede yatarak tedavi ediliyor
- ortalama yatış süresi : 20.2 ± 13.5 gün
- 24 hasta (%25) ybüde mekanik ventilasyon desteği alıyor
- ort. ybü yatış süresi : 6.6 ± 12.5 gün
- 11 hastada (%12) sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimi
- 18 hasta ex (% 19), 77 hasta tamamen iyileşmiş

Semptom ve bulgular	Sayı	%
yorgunluk	67	70
disfaji	61	64
güçsüzlük	58	61
ağız kuruluğu	56	58
diplopi	53	55
dizartri	52	54
dispne	47	49
bulanık görme	43	45
karın ağrısı	35	36
bulantı	33	34
pitozis	31	32
azalmış öğürme refleksi	29	30
boğaz ağrısı	27	28
kusma	26	27
baş dönmesi	25	26

Semptom ve bulgular	Sayı	%
dilde güçsüzlük	24	25
DTR kaybı	23	24
baş ağrısı	19	20
disfoni	15	15
konstipasyon	14	14
midriyazis	10	10
oftalmopleji	9	9
nistagmus	8	8
bilinçsizlik	8	8
diyare	8	8
parestezi	7	7
fasiyal paralizi	5	5
ataksi	4	4
ateş	2	2

Bir Botulismus Salgını: 24 Olgunun İrdelenmesi

Rahmet ÇAYLAN*, **Gamze ÇAN****, **Kemalettin AYDIN***, **Uğur KOSTAKOĞLU***,
Cavit BOZ***, **Zekeriya ALIOĞLU*****, **Müge ÜSTÜNAKIN***, **İftihar KÖKSAL***

Flora 2001;6(1):42-4842

- 2000'de Trabzon'un Ayvadere Köyü'nde ortaya çıkan botulizm salgını
- 24 olgu
- yöresel özelliklerle hazırlanan peynir
- 16 erkek, 8 kadın (yaş ortalaması 39.6 ± 14.9 (16-72))
- İnkübasyon süresi ortalama 86.5 ± 64 (8-192) saat
- % 96'sında ağız kuruluğu ve yorgunluk, %83'ünde görme bozukluğu, %79'unda yutma güçlüğü, %75'inde öğürme refleksinde azalma, %63'ünde diplopi

Tablo 1. Botulismus tanısı ile izlenen 24 olgunun klinik belirti ve bulguları

Klinik belirti ve bulgular	n	%
• Ağız kuruluğu	23	96
• Yorgunluk	23	96
• Görme bozukluğu	20	83
• Yutma güçlüğü	19	79
• Azalmış öğürme refleksi	18	75
• Diplopi	15	63
• Dilde hareket bozukluğu	14	58
• Dizartri	14	58
• Vokal kordlarda abduksiyon kısıtlılığı	13	54
• Boğaz ağrısı	12	50
• Solunum sıkıntısı	11	46
• Pitozis	11	46
• Üst ekstremitede kuvvet kaybı	11	46
• Alt ekstremitede kuvvet kaybı	9	38
• Nefes darlığı	9	38
• Baş ağrısı	8	33
• Konstipasyon	6	25
• Karın ağrısı	6	25
• Derin tendon reflekslerinde artış	5	21
• Bulantı	4	17
• Kusma	2	8
• Öğürme refleksinde kayıp	2	8
• Fasiyal asimetri	1	4
• Ataksi	1	4

24 Olgunun İrdelenmesi

- Ciddi solunum sıkıntısı olan Grup 1 (n= 11), solunum sıkıntısı olmayan genel durumu daha iyi olan hastalar Grup 2 (n= 13)
- Grup 1'deki 5 hastaya trakeotomi açılması (4'üne mekanik ventilasyon gerekti)
- Antitoksin, Grup 1'deki 8 olguya verilebildi. Sadece bir hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş
- Grup 1'de antitoksin verilebilen (n= 8) ve verilemeyen (n= 3) olguların ortalama yatış süresi 20.8 ± 15.9 (6-52) gün ve 35 ± 12.1 (28-49) gün ($p > 0.05$)
- Mortal seyir gösteren 3 olgu, Grup 1'de ve ciddi solunum sıkıntısı olan olgular (2 sine antitoksin verilirken birine verilememiş)
- Eksitus olan ve olmayan olguların inkübasyon süresi ortalamaları sırası ile 26.6 ± 20.1 ve 95.1 ± 63.7 saat, yaş ortalamaları 45.6 ± 19.4 ve 38.7 ± 14.6 ($p > 0.05$)
- Hastaların takibinde 3 ayın tamamlanmış olmasına rağmen, halsizlik, kas güçsüzlüğü gibi şikayetlerin devam ettiği gözlenmiş

24 Olgunun İrdelenmesi

- Lomber ponksiyon bulguları ve diğer laboratuvar tetkikleri normal
- Sinir ileti hızlarının normal, aksiyon potansiyellerinin düşük olarak saptanması ve 3 Hz'lik repetitif stimülasyon ile %10'dan %20'lere varan dekremental cevap saptanmış olması sinir kas kavşağı patolojisi ile uyumlu bulunmuş

Botulismus: Bir Ailede 6 Olgu

Vildan Yayla, Murat çabalar, zlem Yarka, Vildam Güzel, Samiye Uysal

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eđitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniđi, İstanbul

Bakırköy Tıp Dergisi, Cilt 6, Sayı 3, 2010 / Medical Journal of Bakırköy, Volume 6, Number 3, 2010

Ev yapımı semiz otu konservesi

Bir olguda 4. günde bulgu varken , ilk 24 saatte bulguların ortaya çıktığı olgu yok

Olguların çoğunda midriyazis, ışık ve mesafeye zayıf pupil cevabı, ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu gibi otonomik disfonksiyon bulguları var

Mental fonksiyonlar ve duyu normal

Tamamında bulantı, kusma, baş dönmesi, çift görme, konuşma ve yutma bozukluğu var

Elektrofizyolojik olarak BKAP amplitüdlerinde düşüklük, daha sonra yapılan 10 saniye egzersiz sonrası tek uyarımla inkrement elde edilmesi

teşekkürler