

Serebral palsi tedavisinde yüksek doz botulinum toksini tip-A tedavisinin etkinliği

The efficiency of high dose botulinum toxin type-A in the treatment of cerebral palsy

Alper İbrahim Dai

ÖZET

Amaç: Serebral palsi, çocukluk dönemindeki ağır fiziksel yetersizliğin sık görülen sebeplerinden birisidir. Botulinum toksini tip-A (BTX-A), farklı bir tedavi yolu olarak yaygın olarak kabul görmektedir. Bununla beraber, BTX-A'nın pediatrik optimal dozunun saptanması konusunda, klinisyenler arasında ortak bir konsensus mevcut değildir. Vücut ağırlığı kilogram başına 2-6 Ünitelik dozlardan, maksimum 29 ünite/kg'lık total doza kadar kullanıldığı bildirilmiştir. Pediatrik kullanım dozu hala kesin olmadığı için bu çalışma yapılmıştır.

Yöntemler: Bu çalışmada, rehabilitasyon merkezlerinden sevk edilen serebral palsi (SP) tanılı ve spastik ekinöz deformitesi alan toplam 12 hastaya 25 U/kg BTX-A tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası, tüm hastalar toplam 6 ay takip edildi. Tedavinin 3. ayında Gros Motor Fonksiyon Ölçümü (GMFÖ) ve Modifiye Ashwort Skorlaması (MAS) yapıldı. Aynı zamanda, BTX-A tedavi sonrası yan etkiler, çocuk hasta sorgulama formu (ÇHS) ile incelendi.

Bulgular: Altı kız ve 6 erkek hastanın yaş ortalaması $4,5 \pm 2,8$ yıl idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda yapılan GMFÖ ve MAS skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). ÇHS formunda, enjeksiyon yerinde kas ağrısı en sık bulgu idi.

Sonuç: Objektif testler olarak kullanılan bu iki skorlama ve ÇHS formları dikkate alındığında yüksek doz BTX-A tedavisi, istatistiksel olarak başarılı bulunmuştur. Yüksek dozda BTX-A tedavisinin, güvenli, etkili olduğu ve çocuklar tarafından iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Kas spastisitesi değişik hastalarda farklı düzeyde olduğu için tedavide BTX-A dozunun titrasyonu, hastaya göre uygun dozlarda ayarlanmalıdır

Anahtar kelimeler: Botulinum toksini, serebral palsi, medikal tedavi

GİRİŞ

Serebral palsi (SP), gelişmekte olan beyinin çeşitli nedenler ile hasar görmesi sonucunda nonprogresif, hareket ve postür bozuklukları ile seyreden hastalıklar grubudur. İnsidansı, 1-5 / 1000'dir. Beyin

ABSTRACT

Objective: Cerebral palsy is the most common cause of severe physical disability in childhood. Botulinum toxin type A (BTX-A), has rapidly gained acceptance as a different treatment for spasticity. However, no consensus exists among clinicians about optimal dose of BTX-A in pediatric patients. Doses of 2-6 U/ kg bodyweight with a maximum total dose of 29U/kg have been reported. This study was conducted due to uncertain dosage rage in pediatric use.

Methods: In this study, 12 patients with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity who referred to our center, were treated with BTX-A in the dosage of 25 U/kg. After treatment of BTX-A, patients were followed up total of 6 months. Three months after treatment, Gross motor functional measurement (GMFM) and Modified Ashwort scale (MAS) were done. At the same time, questionnaires (PCQ) were filled for possible side effects.

Results: Average age of 6 girls and 6 boys were 4.5 ± 2.8 years. GMFM and MAS were done before and 3 months after treatment and were found statistically significant ($p < 0.05$). Muscle soreness was the most common symptom at PCQ forms.

Conclusion: Using these two objective scales and PCQ form, high dose of BTX-A treatment was found statistically successful. Larger dose of BTX-A was used which was considered safe, effective and better tolerated by children. Titration of the dose of BTX-A, should be individualized for each patient due to different level of spasticity affecting patients in different ways. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (1): 93-97*

Key words: Botulinum toxin, cerebral palsy, medical treatment.

hasarı, prenatal, perinatal veya postnatal dönemde oluşabilir. En sık rastlanılan nedenlerden biri prenatüritedir [1]. Spastisite, üst motor nöron disfonksiyonu sonucu olan birçok hastada, yaygın ve engelleyici bir problemdir. Spastisitenin ana özelliklerinden

biri olan yüksek kas aktivitesi ve tonus artışı, serebral palsili hastalarda yaygın bir sağlık sorundur [2].

Spastisite tedavisi fonksiyonel kapasiteyi artırma ve rahatlama amacına yönelik olarak semptomatiktir. Tedaviye yönelik herhangi bir yaklaşım fizik tedaviyi, muhtemelen cerrahi tedaviyi ve bunlara ek olarak farmakoterapiyi kapsayacak şekilde multi-disipliner olmalıdır [3,4].

Tedavide, Botulinum toksin tip-A'nin (BTX-A) yaygın bir kullanım haline gelmesine rağmen, etkili pediatrik dozunun saptanması konusunda klinisyenler arasında ortak bir fikir birliği mevcut değildir. Vücut ağırlığı kilogram başına 2-6 Ünitelik dozlardan, 29 ünite/kg doza kadar uygulanan geniş bir tedavi aralığı bulunmaktadır [5]. Klinisyenler için etkili bir tedavi dozu günümüzde bulunmamakta, tedavinin etkinliği farklılık göstermektedir. Günümüzde, BTX-A'nin daha yüksek dozda enjekte edilmesi şeklinde bir uygulama mevcuttur [6,7]. SP'li hastalarda, BTX-A tedavisinin, daha emin, daha etkili ve daha iyi tolere edilebilen bir doz aralığı bulunması amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada, rehabilitasyon merkezlerinden merkezimize gönderilen SP tanılı ve spastik ekinöz deformitesi alan toplam 12 hastaya BTX-A tedavisi uygulanmış ve daha sonra hastaların klinik yanıtları incelenmiştir. Bu hastalar oral anti-spastik tedaviye rağmen gereken klinik yanıt göstermemiş, bu nedenle rehabilitasyon merkezlerindeki terapistler tarafından BTX-A endikasyon için fakültemize sevk edilmişlerdir.

Gaziantep Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Nisan-2011 ve Nisan 2013 tarihleri arasında gerçekleşen bu retrospektif klinik çalışmada, spastik dipleji deformitesi olan toplam 12 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların yaşları 2 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 4.5 olarak bulunmuştur. Bu hastalar en az 6 ay rehabilitasyon merkezlerinde takip edilmekte olup, oral anti-spazmolitik ilaçlar dışında başka bir tedavi almamaktadırlar.

Bu toplam 12 SP'li hasta merkezimize BTX-A tedavisi yönünden değerlendirilmesi ve endikasyon uygun bulunursa intramuskuler tedavi için gönderilmiştir. Çalışma grubunda tedavi endikasyonları şu şekilde düzenlenmiştir: Dinamik fonksiyon kayıplarına neden olan deformiteler, ağrılı ve ilerleyici klinik seyir gösteren deformiteler ve sabit kontraktür gelişmiş SP'li hastalar tedavi dışında tutulmuştur.

Kliniğimizdeki BTX-A uygulaması literatür bulguları ile uyumlu, hastanenin etik kurulu tarafından onaylanmış ve hastalardan onay formları imzalandıktan sonra başlanmıştır. Gross Motor Fonksiyon Ölçümü (GMFÖ) ve modifiye Ashworth skorlaması (MAS) tedaviden önce ve tedavi sonrasında takip eden 3. ayda tekrar edilmiştir. Hasta yakınları BTX-A tedavi sonrası yan etkileri sorgulanmış ve bu formlar daha sonra hasta yakınlarından toplanılmıştır. Bu 12 hasta toplam 25 U / kg intramuskuler BTX-A tedavileri uygulanmıştır. Daha sonra hastanın oral anti-spazmolitik ilaçları dereceli olarak azaltılmıştır.

Botox R (Allergan Pharma-ABD) kullanılmıştır. Kas gurubuna birkaç seviyede, 25-50 Unit enjeksiyonlar yapılmıştır. İşlem sırasında intranazal midazolam anestetik ajan olarak kullanılmıştır. Enjeksiyon sırasında hedef kas gurubu (gastrokinemus kasi) palpe edilerek tesbit edilmiş ve işaretlenmiş bölgeler steril bir şekilde EMG yardımı olmaksızın uygulanmıştır. Bu teknik literatürde kabul gören en yaygın kullanılan yöntemi olup, hem daha ekonomik olmakta hem de hasta daha az invazif işleme maruz kalmaktadır. Hiçbir hastaya genel anestezi veya iğne EMG yöntemi uygulanmamıştır. BTX-A enjeksiyonu sırasında soleus kas gurubunun etkilenmemesi için özel dikkat gösterilmiştir. Tedavi uygulaması tek kullanımlı insulin enjektörler ile yapılmıştır.

Tüm hastalar toplam 6 ay takip edilmiş ve tedavinin 3. ayında Gros Motor Fonksiyon Ölçümü (GFMÖ) ve Modifiye Ashwort Skorlaması (MAS) yapıldı. Aynı zamanda, aileler gözlemledikleri BTX-A tedavi sonrası yan etkiler çocuk hasta sorgulaması formu ile (CHS) sorgulandı [1,4,8].

BTX-A enjeksiyon sonrası tüm hastalar fakültemizin fizik-tedavi anabilim dalına bağlı polikliniklerden, ayrıca takip edilerek, gereken egzersiz programları 6 ay boyunca hem aile hem de rehabilitasyon merkezindeki terapistlere anlatılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science Inc., Chicago, USA) Windows ile uyumlu 10.0 versiyonu kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı sonuçlar $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 12 hastanın yaş ortalaması $4,5 \pm 2,8$ yıl olarak bulunmuştur. Altı kız ve 6 erkek SP'li hastalar, BTX-A tedavi öncesi GMFÖ ve MAS ile objektif olarak spastisiterleri değerlendirildi (Tablo 1). Tedavinin 3 ayında aynı testler tekrarlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Her iki ölçümdede, 25 ünite/kg/doz ile uygulanan BTX-A tedavisinin

daha etkili bir tedavi yolu olduğu bulundu. Çalışmamızdaki dozun, pediatrik hastalarda güvenli olarak kullanılabilmesi için, yan etkiler, tedavi sonrası yakın bir şekilde takip edildi. Çalışma grubundaki 12 hastada, hasta/ aile tarafından, kas ağrısı, halsizlik, gribal bulgular ve enjeksiyon yerinde ağrılar bildirildi (Tablo 2). Tedavi sonrası enjekte edilen kas ağrıları, CHS formunda en sık rastlanılan bulgu idi. Tüm hastalar sadece tek uygulama BTX-A tedavisine maruz kalmışlardı. Ciddi yan etkiler veya alerjik reaksiyonlar gözlenmedi.

Tablo 1'de hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. GMFÖ ve MAS, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. BTX-A tedavi öncesi ve sonrası skorlar karşılaştırıldığında hem GMFÖ skorlamasında ($p=0,01$) hem de MAS ile ($p=0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 1. Çalışma grubunda sosyodemografik ve klinik özellikleri (Ortalama \pm Standart sapma)

Cinsiyet, erkek/kız, n (%)	6/6 (50/50)
Yaş, yıl	4,5 \pm 2,8
BTX-A öncesi GMFÖ	48,81 \pm 2,1
BTX-A sonrası GMFÖ	61,96 \pm 2,7
BTX-A öncesi MAS	4,03 \pm 0,0
BTX-A sonrası MAS	5,53 \pm 0,5
BTX-A öncesi ÇHS	60,00 \pm 4,9
BTX-A sonrası ÇHS	73,16 \pm 4,1

GMFÖ, Gros Motor Fonksiyon Ölçümü; MAS, Modifiye Ashwort Skorlaması; ÇHS, Çocuk Hasta Sorgulaması; BTX-A, Botulinum Toksin Tip- A; SD, Standard Deviasyon.

Tablo 2. Botulinum toksin tip- A tedavisinde yan etkiler

Halsizlik	1 hasta
Kaslarda ağrı	4 hasta
Gribal bulgular	1 hasta
Enjeksiyon yerinde ağrı	6 hasta

TARTIŞMA

SP, her 1,000 canlı doğumda 2-5 görülme sıklığı ile çocuklardaki en sık motor bozukluktur [3,9]. SP esasında tek bir hastalık olmayıp, santral kaynaklı bir grup motor bozukluğun klinik tanımlamasıdır. Motor bozukluğa yol açan ve bulguları çocukluktan itibaren ortaya çıkan, ilerleyici olmayan, spastik çocuklarda yaygın olarak kullanılan bir terminolojidir

[4,9]. SP'li hastalarda aynı zamanda başka nörolojik problemler de mevcut olabilmektedir: görme-işitme-konuşma problemleri, duyu kayıpları, mental retardasyon, epilepsi ve davranış bozuklukları sık görülen sorunlardır [10].

Son 10-20 yılda, hipertoni tedavisi için çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar benzodiazepinler, baklofen, tizanidin gibi oral ilaçlar; selektif dorsal rizotomy gibi cerrahi girişimler; intratekal baklofen pompası gibi her iki tedavi modalitesinin birlikte uygulandığı durumlar olarak sayılmaktadır [11]. Bu tedavi yöntemleri jeneralize hipertonik semptomların tedavisinde kullanılmaktadır. Fokal hipertoni veya jeneralize hipertoninin fokal tedavisinde fenol veya alkol kullanılarak kimyasal denervasyon da uygulanan yöntemler arasındadır [12,13]. Ancak günümüzde artık tercih edilen bir metot değildir. Son 10 yılda botulinum nörotoksin tip A ise geriye dönen nöromusküler blokaj yapması nedeniyle fokal hipertoni için kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez 1993 yılında SP'li hastaların tedavisinde botulinum toksin tip A kullanımı yayınlanmıştır [14]. Günümüze kadar birçok vaka takdimi veya klinik çalışma ile SP'li hastaların botulinum toksiniyle tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir [15]. Botulinum toksin tip A'nın dinamik deformitelerde ve daha genç hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir [16]. Tedavinin optimum zamanının, bir ile beş-yedi yaş arasında, henüz kontraktürün gelişmediği zamanlarda yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda bu erken girişimin büyümekte olan çocukta ortopedik girişimleri geciktirmekte, bazen cerrahi müdahaleyi tamamen ortadan kaldırmaktadır [17].

Genel olarak 15-20 U/kg/seans veya toplam 300 U/seans, verilebilecek maksimum dozu oluşturmaktadır. Genel uygulama da buna paralellik göstermekte ve 7,7-10,8 U/kg/seans ortalama doz genel olarak bildirilmektedir [18]. Ancak gün geçtikçe dozajın üst limiti, enjeksiyon yapılan kas sayısı ve tedavi amaçları ile genişlemiştir. Genelde uygulama sırasında 100 U'luk botulinum toksin 1 veya 2 cc serum fizyolojik ile dilüe edilmekte ve enjeksiyon alanı başına 25-50 U'dan fazla uygulanmamaktadır [4,19].

Ancak kas başına uygulanabilecek optimum enjeksiyon sayısı halen kesin olarak belirlenmemiştir. Genelde büyük kaslar (gastrosoleus veya medial hamstring kasları) için iki-dört enjeksiyon alanı, orta boyutta kaslar (kalça adduktorları, biceps brachii) için iki enjeksiyon alanı ve daha küçük kaslar için (fleksör karpi radialis, adduktor pollicis) ise bir enjeksiyon alanı kullanılmaktadır [1,20].

Çocuklardaki doz için standart kurallar yoktur. Önceki yayınlar, serebral palsili çocuklarda kullanı-

lan dozun zaman içerisinde arttığına işaret etmektedir [13]. Mevcut uygulama, geçmişte bildirildiğinden daha fazla doz alan, her bir enjeksiyon seansında bir kaç kasa enjeksiyon yapmak şeklindedir [8,14]. Çalışmada kullanılan objektif testler ve hasta yan etki gözlem formları dikkate alındığında yüksek BTX-A tedavisi, istatistiksel olarak başarılı bulunmuştur.

BTX-A'nın dozajı her hastada kişisel olarak belirlenmelidir. Son zamanlardaki ortak bir görüş, bir defasında ve her enjeksiyon yerine 25-50 ünite olmak üzere, çocuk başına 300 ünitelik maksimum bir dozla, kg. ağırlık başına 12 ünitelik bir BTX-A önerilmiştir [6]. Önerilen tedavi aralığı, en az 3 ay olmak üzere, 6-12 aydır. Tecrübelerimize dayanarak şunu söyleyebilir ki daha az sıklıkla kullanılan büyük dozlar daha güvenilir, daha etkilidir, çocuklar tarafından daha iyi tolere edilir, aileleri tarafından daha iyi kabul edilir ve fonksiyonel sonuçlar daha uzun sürmektedir [12]. Vücut ağırlığı başına 16-24 ünitelik dozajlar şimdi, 2 veya 3 seviyeli bacak bölgeleri için deneyimli ellerde kullanımdadır. Bununla beraber doz-etki ilişkisi, belli bir bölge için sadece linear olabilir. Klinisyenler ilacın uygulanması sırasında, istenmeyen etkilere karşı uyanık olmalıdırlar [11,16].

Kullanılan BTX-A'nın ortalama dozu tedavi merkezine göre değişmektedir. Bu bütünüyle, farklı hasta popülasyonları üzerine açıklanamaz. Küçük bir doz BTX-A uygulaması, pratisyenin ihtiyatlı bir tutumunu veya tedavi masrafını azaltma teşebbüsünü yansıtabilir [6]. Bir başka alternatif ise, BTX-A'nın diğer antispastisite tedavileriyle bir arada kullanılmasıdır. Benzer şekilde, BTX-A'nın klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde, muayene yapan kişiler arasındaki değişkenlik farklı uygulamalar olabilmektedir [6,8].

Uzman klinisyenler, her iki hasta da aynı derecede kas spastisitesine sahip olmasına rağmen, kas tonusunun da istenen bir azalmaya ulaşmak için bir hastaya büyük bir doz BTX-A enjekte ederken, bir diğer hastaya daha küçük bir doz enjekte edebilir. BTX-A'nın dozunu titre etme ihtiyacı gereklidir, çünkü kas spastisitesi farklı hastaları, farklı şekillerde etkiler ve tedavi kararı genellikle terapötik amaçlara dayanır. Keza, terapötik müdahale tercihi, lokal olarak elde mevcut tecrübeli hekim ve kaynaklar tarafından etkilenmektedir [9].

Serebral palside BTX-A'nın dozu henüz netlik kazanmamıştır. Çocuklarda BTX-A'nın optimum tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. En büyük sorun serebral palsili yürüyen çocuklar için yerleşmiş protokol eksikliğidir. Şu anda BTX-A'nın

optimal dozunun nasıl saptanması konusunda klinisyenler arasında bir mutabakat yoktur ve çocuklarda BTX-A'nın dozu hakkında standart kurallar değişkenlik göstermektedir [7].

Literatürde farklı dozlar ile yapılan çalışmalar standart bir dozun tespiti için önem taşımaktadır [8,12]. Bu çalışmada, 25 ünite /kg/ doz BTX-A tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Serebral palsi tedavisinde, BTX-A uygulamasının daha etkili olabilmesi için tedavi dozunun önemli olduğunu düşünmekteyiz. BTX-A'nın antispastik etkisini doğrulamaya yönelik daha doğru sonuçlar için, büyük sayıda hasta gruplarıyla, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Koman LA, Smith BP, Shilt JS . Cerebral palsy. Lancet 2004;363:1619-1631.
2. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: a randomized prospective trial. J Pediatr Orthop 1998;18:304-311.
3. Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy Dev Med Child Neurol 2004;46:491-499.
4. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr Orthop 2012;20:108-115.
5. Edgar TS . Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. J Child Neurol. 2011;16:37-46.
6. Kita M, Goodkin DE . Drugs used to treat spasticity. Drugs 2000;59:487-495.
7. Priess RA, Condie DN, Rowley DI, Graham HK. The effects of botulinum toxin (Btx-A) on spasticity of the lower limb and on gait in cerebral palsy. J Bone Joint Surg Br.2003; 85:943-948.
8. Bakheit AMO, Severa S, Cosgrove A, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. Dev Med Child Neurol 2011;43:234-238.
9. Bakheit AMO, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after the intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62:198-204.
10. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al . Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. Gait Posture 2000;11:67-79.
11. Bell KR, Williams E. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. Phys Med Rehabil Clin N Am 2003;14:821-835.
12. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, et al . Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in chil-

- dren and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. *Neuropediatrics* 2012;30:120-124.
13. Wong V. Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1998;18:124-130.
 14. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture*. 1999;10:1-9.
 15. Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, et al . Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:32-41.
 16. Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane M. Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88) User's Manual. London, United Kingdom: Mac Keith Pres 2012:326-335
 17. Tilton AH . Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 2004;3;58-65.
 18. Damiano DL, Dodd K, Taylor NF (). Should we be testing and training muscle strength in cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 2002;44:68-72.
 19. Graham H.K, Aoki and Autti-Ramo I.et a I. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000; 11:67-79.
 20. Baker R., Jasinski and MaciagTymecka I.et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 44;2002:666-675.