

Serebral palsili çocuklarda hipersalivasyon tedavisinde botulinum toksin-A uygulaması

The efficacy of botulinum toxin-A in the treatment of hypersalivation
in children with cerebral palsy

Dr. Necat ALATAŞ,¹ Dr. Pelin YAZGAN,² Dr. Adil ÖZTÜRK,³ Dr. İmran SAN¹

Amaç: Serebral palsili (SP) çocuklarda hipersalivasyonu azaltmak amacıyla submandibüler tükürük bezine botulinum toksin A (BTX-A) uygulamasının etkinliği değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Serebral palsili üç çocuğa (1 kız, 2 erkek; ort. yaş 10; dağılım 7-13) BTX-A enjeksiyonu uygulandı. Hipersalivasyon nedeniyle hastaların ikisi günlük yaklaşık 50 adet peçete ve 5-6 defa elbise kirletirken, bir hasta günlük 100 adet peçete ve 8-9 defa elbise kirletiyordu. Hastalara salya oran ölçeğine göre puan verildi. Lokal anestezi altında ultrasonografi eşliğinde submandibüler beze BTX-A enjeksiyonu yapıldı. Yemekten iki saat sonra 30 dakikalık süreyle dudaklardan taşan tükürük miktarı düz tüp ile yedi defa (işlem öncesinde, işlem sonrası birinci gün ve birinci, ikinci, dördüncü, sekizinci ve 12. haftalarda) ölçüldü. BTX-A iki hastada üç ay süreyle her bir tükürük bezine 5 ünite'den 20 ünite'ye artırılarak uygulandı. Bir hastaya 20 ünite BTX-A uygulandı. Üç ay sonunda salyada %50 azalma başarılı olarak kabul edildi.

Bulgular: Düşük dozla başlanan iki hastada tükürük miktarında %50 azalma sağlanamadı. Yirmi ünite verildikten sonra tüm hastalar için tatmin edici sonuç elde edildi.

Sonuç: Uygun doz ve hasta seçimi yapıldığında, SP'li çocukların hipersalivasyonu için ultrasonografi eşliğinde BTX-A uygulanması etkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Botulinum toksin tip A/uygulama ve doz; serebral palsy/ilaç tedavisi; doz-yanıt ilişkisi; ilaç; injeksiyon; tükürük/ilaç etkisi; submandibüler bez.

Objectives: We evaluated the efficacy of botulinum toxin A (BTX-A) injection into the submandibular salivary gland to decrease hypersalivation in children with cerebral palsy (CP).

Patients and Methods: Three children (1 girl, 2 boys; mean age 10; range 7 to 13 years) with CP received BTX-A injections. Due to hypersalivation, two patients dirtied 50 napkins and 5-6 pieces of clothes daily, and one patient dirtied 100 napkins and 8-9 pieces of clothes. The severity of hypersalivation was assessed using the drool rating scale. Injections were performed in the submandibular gland under ultrasound localization and under local anesthesia. The amount of saliva flow at the mouth two hours after the meals and in a duration of 30 minutes was assessed seven times: before the first injection and at different intervals after injections up to 12 weeks. The dose of BTX-A was increased from 5 to 20 units per gland in two patients, while one patient received a standard dose of 20 units. At least 50% reduction in saliva secretion at the end of three months was accepted as a successful outcome.

Results: Lower doses of BTX-A were not effective to provide the desired amount of reduction in saliva in two patients. However, application of 20 units resulted in a satisfactory decrease in all the patients.

Conclusion: In selected patients and with appropriate doses, ultrasound-guided BTX-A injections may improve hypersalivation in patients with CP.

Key Words: Botulinum toxin type A/administration & dosage; cerebral palsy/drug therapy; dose-response relationship; drug; injections; salivation/drug effects; submandibular gland.

* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ³Radyodiagnostik Anabilim Dalı (Departments of 'Otolaryngology, ²Physical Therapy and Rehabilitation, and ³Radiodiagnosics, Medicine Faculty of Harran University), Şanlıurfa, Turkey.

* Dergiye geliş tarihi - 8 Mart 2004 (Received - March 8, 2004). Düzeltme isteği - 18 Nisan 2005 (Request for revision - April 18, 2005). Yayın için kabul tarihi - 30 Mayıs 2005 (Accepted for publication - May 30, 2005).

* İletişim adresi (Correspondence): Dr. Necat Alataş. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 63100 Şanlıurfa, Turkey. Tel: +90 414 - 313 89 68 Faks (Fax): +90 414 - 315 11 81 e-posta (e-mail): necat66@yahoo.com

Geçen 20 yıl süresince serebral palsili (SP) bireylerde salya akışının tedavisi cerrahi ve dahili tıp alanında çalışan uzmanlar arasında önemli bir tartışma konusu olmuştur.^[1] Siyalore yutmanın oral fazındaki bir defektin, koordinasyondaki bozukluğun klinik ifadesidir ve dört yaş üzerinde patolojik kabul edilir.^[2] Yapılmış çalışmalar SP'li hastalarda yutma mekanizmasında üç bölgede zorluk olduğunu göstermektedir. Bunlar ağızın tam kapanmaması, düşük emme basıncı, yutmanın emme ve ileriye itme evresi arasında gecikmedir.^[3] Sonuçta tükürük oral kavitenin ön tarafında göllenmektedir. Serabral palsili çocuklarda %10 ile 37.5 oranında siyalore bildirilmiştir.^[2]

Persistan siyalore SP'li çocuklar ve ebeveynleri için psikososyal ve hijyenik zorluklara neden olmaktadır. Bunlar ağız çevresi, çene ve boyun derisinde maserasyon, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, total vücut sıvısında azalma ve dehidratasyon, sürekli ıslak kötü kokulu elbise, diş çürükleri, dilde pamukçuk ve sosyal reddedilme olarak sayılmaktadır.^[3,4]

Erişkin bir insanda günlük yaklaşık 1.5 litre tükürük sekresyonu olmaktadır. Bu sekresyonun %95'i submandibüler, parotis ve sublingual tükürük bezlerinden olurken %5'i minör tükürük bezlerinden salgılanmaktadır.^[4] Parasempatik sistem sekresyon akışını, sempatik sistem tükürük kompozisyonunun ayarlanmasını sağlamaktadır. Dinlenme esnasında sekresyonun %60-70'ini submandibüler tükürük bezi (SMTB), %20-25'ini parotis bezi yapmaktadır.^[2]

Siyalore için önerilen antikolinergik ilaçların sıklıkla yeterli etkinlikte olmaması ve üriner retansiyon, kardiyak aritmi, görmede bulanıklık gibi yan etkileri, radyoterapinin uzun sürede sekonder malignensi riski, cerrahi yaklaşımların invaziv metotlar oluşu ve sıklıkla da hasta ve yakınlarınca kabul edilmemesi tedavi seçeneklerinin çoğunlukla memnuniyet verici olmadığını göstermektedir.^[3]

Clostridium botulinum anaerobik bir bakteridir ve yedi farklı antijenik özellikte toksini (BTX-A, B, C, D, E, F, G) bulunmaktadır. Botulinum toksin-A (BTX-A) asetil kolin sentezi ve depolarını etkilemez, salınım üzerine etkisi de geçicidir. Toksin sitozol içinde endosomal membrandan penetre olur ve asetil kolin sekresyonunu bloke eder. Tip A'nın nöromusküler bileşkede büyük etki gösterdiği, tip B'nin ise otonomik bileşkede büyük etki gösterdiği düşünülmektedir. Botulinum toksin-A'nın etkilerinin nöromusküler bileşkede yaklaşık üç ay, glandüler seviyede 12 ay ve üzerinde devam ettiği belirtilmek-

tedir. Bu etkilerin iki mekanizmayla ilişkili olabileceğini Naumann teorize etmiştir. Bunlar; ilk olarak presinaptik membranla sinaptik vesiküllerin füzyonunda gerekli olan bir stoplazmik protein SNAP-25'in (25 kDa synaptosome associated protein) BTX-A tarafından parçalanmasının nöroglandüler bileşkede sentez hızında bir yavaşlama sağlayabileceği, ikinci olarak da nöromusküler bileşkede reinnervasyonun aksonal tekrar oluşmayla ilişkili olduğudur.^[3]

Bu çalışma SP'li çocukların yutmayla ilgili motor kontrolde kısmen de olsa düzelme sağlanana kadar, dinlenme sırasındaki tükürük üretimini azaltarak SP'li çocuklar ve ebeveynleri için psikososyal ve hijyenik zorlukları azaltmaya katkıda bulunmak amacıyla yapılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda SP tanısıyla takip edilen, en az altı ay öncesine kadar diğer nedenlerle BTX tedavisi almamış üç hasta (1 kız, 2 erkek; ort. yaş 10; dağılım 7-13) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalara genel fizik muayene, nörolojik ve kulak burun boğaz (KBB) muayenesi yapıldı. Hastalar daha önce hipersalivasyon nedeniyle herhangi bir tedavi görmemişti ve ilaç alerjisi öyküleri yoktu. Salya derecelendirme ölçeğiyle^[3] hastaların salya miktarı ve bunun psikososyal etkisi araştırıldı. Hastalara işlem öncesi rutin olarak tam kan, biyokimya, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT), kanama ve pıhtılaşma zamanı, boyun ve tükürük bezleri ultrasonografisi (USG) yapıldı. Hastaların dinlenme esnasında tok karına tükürük üretiminden SMTB'lerinin majör sorumlu bezler olması nedeniyle öncelikle enjeksiyonun bu bezlere yapılması planlandı. Uygulamadan 30 dakika önce hastalara kilogram (kg) başına 0.40 mg midazolam verilerek sedatize edildi. Birinci ve ikinci hastaya, kliniğimizde bu uygulama ilk kez yapıldığından hastaları herhangi bir riske atmak için, literatür taramalarındaki düşük dozla^[5] başlayıp sonuca göre daha yüksek dozla (aşağıda belirtilmiş olan kg'ye göre doz miktarını) uygulamayı tekrarlamayı uygun gördük. Tüm hastalara lokal anestezi altında (EMLA® krem Astra – Zeneca lokal anestetik krem, uygulamadan bir saat önce uygulama sahasına sürülerek saha kapatıldı) sadece SMTB'lerinin tek bir alanına (tükürük bezi merkezi tercih edildi) USG (Toshiba SSA 340-A) yüzeyel probu eşliğinde BTX-A (Botox® Allergan Inc, Irvine, CA) 1 ml'lik enjektör ve 22 nolu iğne ucu kullanılarak uy-

TABLO I
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

	1. Hasta	2. Hasta	3. Hasta
Cinsiyet	Erkek	Kız	Erkek
Yaş	10	7	13
Ağırlık (kg)	35	15	40
Klinik tablo	Kuadropleji	-	-
Motor durum	Spastisite/korea/atetoz	Spastisite	Spastisite
Mental durum	Ciddi retardasyon	Orta derecede retardasyon	Hafif-orta derecede retardasyon
Günlük değiştirilen elbise sayısı	8-9 kez	4-5 kez	3-4 kez
Günlük kirlettiği peçete sayısı	100 adet orta boy	50 adet orta boy	40-50 adet orta boy
İlk muayenede 30 dakikadaki tükürük miktarı	12 ml	7 ml (Z plasti sonrası)	5 ml
Salya değerlendirme puanı	66	29	25

gulandı. Hastaların ağırlıklarına bağlı olarak bir uygulama sırasındaki toplam dozlar; 15 kg'ya kadar 30 Ü, 15-25 kg'a kadar 40 Ü, 25 kg üzeri 50 Ü idi.^[2] Tükürük miktarı BTX-A enjeksiyonu öncesi ve sonrasında, bir günde kirlettiği peçete sayısı, kirlettiği gömlek ve önlük sayısı, dinlenmede ve tok karnına (yemeklerden 2 saat sonra) 30 dakika süreyle dudaklardan dışarı taşan salya miktarı 10 ml'lik düz tüpler kullanılarak ölçüldü. Bu ölçümler BTX-A enjeksiyonu öncesinde bir defa ve sonrasında birinci gün ile birinci, ikinci, dördüncü, sekizinci, ve 12. haftalarda tekrarlanarak kaydedildi. On ikinci hafta sonunda ilk uygulamadan önceki salya miktarında %50 ve üzerindeki azalma sağlanması ve bunun devamı başarılı olarak kabul edildi. %50'nin altında bir azalma varsa ailenin görüşü alınarak uygulamanın tekrarı planlandı. Kontrollerde SMTB'nin USG ile tekrar değerlendirilerek işlem öncesi ve sonrası tükürük bezi yapısı karşılaştırıldı. Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alınarak yapıldı. Hasta ve/veya ebeveynine yapılacak işlem, ilaç bilgisi, çıkabilecek komplikasyonlar ve sonuçlar hakkında bilgi verilerek hasta bilgilendirme ve olur formu imzalatıldı.

BULGULAR

Hastaların özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Birinci hastanın KBB muayenesinde dişlerde multipl çürükler vardı, tükürük bezleri ve boyun USG'si

normaldi. İkinci hastada frenulum kısalığı söz konusuydu, tükürük bezleri ve boyun USG'de sağ SMTB'nin hipoplazik olduğu saptandı. Üçüncü hastanın KBB muayenesi normaldi, boyun ve tükürük bezleri USG normaldi. İkinci hastanın frenulum kısalığı Z plastiyle düzeltildikten sonra çalışmaya alındı. Birinci hastanın her iki SMTB'sine, ikinci hastanın sağ SMTB'si hipoplazik olduğundan sadece sol SMTB'sine, üçüncü hastanın şikayetleri diğer iki hastaya göre daha az şiddette olduğundan tek SMTB'sine BTX-A enjeksiyonu yapılması planlandı.

Birinci hastanın sağ SMTB'sine 7.5 Ü, sol SMTB'sine 5 Ü BTX-A enjekte edildi. Hastanın dördüncü haftadaki kontrolünde salya miktarı 5 ml azaldı. On ikinci hafta sonunda istenen %50 azalma sağlanamadı, 30 dakikadaki tükürük miktarı 8 ml'ydi (Şekil 1). Ailenin görüşü alınarak BTX-A'nın tekrar uygulanmasına karar verildi. Total 40 Ü; sağ SMTB'sine 20 Ü, sol SMTB'sine 20 Ü BTX-A enjeksiyonu yapıldı. Dördüncü hafta sonunda ölçülen salya miktarı 30 dakikada 4 ml'ydi ve 12. hafta sonunda %50 azalma devam etti (Şekil 2).

İkinci hastanın sol SMTB'sine 5 Ü BTX-A enjeksiyonu yapıldı. Dördüncü hafta sonunda 3 ml azalma saptandı. On ikinci hafta sonunda ölçülen tükürük miktarı 5 ml'ydi (Şekil 1). Ailenin de görüşü alınarak, BTX-A'nın tekrar uygulanmasına karar verildi. Sol SMTB'sine 20 ünite BTX-A enjeksiyonu yapıldı.

Dördüncü haftada ölçülen salya miktarı 2 ml'ydı. On ikinci hafta sonunda %50'nin üzerindeki azalma devam etti (Şekil 2).

Üçüncü hastanın sağ SMTB'sine 20 ünite BTX-A enjeksiyonu uygulandı. Dördüncü haftada salya miktarı 2 ml ölçüldü. On ikinci hafta sonunda %50'nin üzerindeki azalmanın devam ettiği saptandı (Şekil 2).

Üç hastanın takiplerinde sekizinci ay sonunda salya miktarında meydana gelen artış nedeniyle BTX-A enjeksiyonun tekrarlanmasına ihtiyaç duyulduğu görüldü.

TARTIŞMA

Serebral palside salyanın tedavisinde antikolinergik ilaçlar, radyasyon tedavisi, oral-motor fizyoterapi, davranış tedavileri, biofeedback ve çeşitli cerrahi prosedürler uygulanmıştır.^[1]

Bushara ve ark.^[6] hemifasial spazm nedeniyle periorbital bölgeye botulinum toksin uyguladıklarında, uygulanan bölgedeki yüz derisinde ısıya duyarlı terlemeyi de test etmiş ve bölgedeki ter bezlerinin, toksinin lokal difüzyonu sonucu selektif denervasyonunu görmüşlerdir. Bushara ve ark.^[6] bunun üzerine aksiller hiperhidrozis tedavisinde subkutan olarak BTX-A uygulamış ve 6-8 ay süreyle anhidrozis saptamışlardır. Yine Bushara^[7] tarafından amyotrofik lateral sklerozda siyalore tedavisinde parotid tükürük bezine BTX-A enjeksiyonu yapılmıştır.

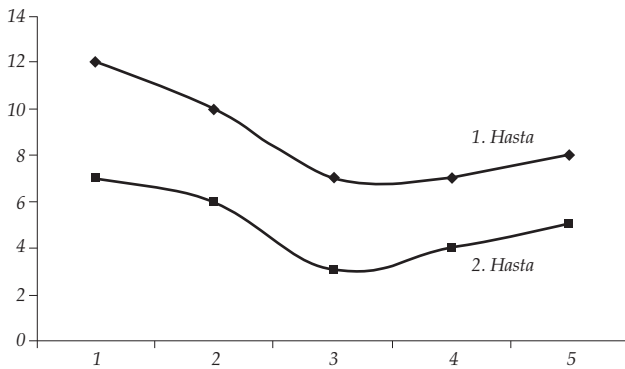
Genel olarak spastisite tedavisinde BTX-A'nın etkisinin 3-4 ay devam ettiği belirtilmektedir. Parkinson hastalığında siyalore tedavisinde intraparotid olarak uygulanan BTX-A'nın 4-7 ay etkili olduğu bildirilmektedir.^[2]

Çalışmalarda dört yaşın üzerindeki hipersalivasyonlu SP'li çocuklarda uygun dozda ve USG eşliğinde lokal olarak tükürük bezlerine BTX-A uygulandığında maksimal etkinlik ve etki süreleri farklı olmakla birlikte salya miktarının %50'den daha fazla azaldığı gözlenmiştir.^[2]

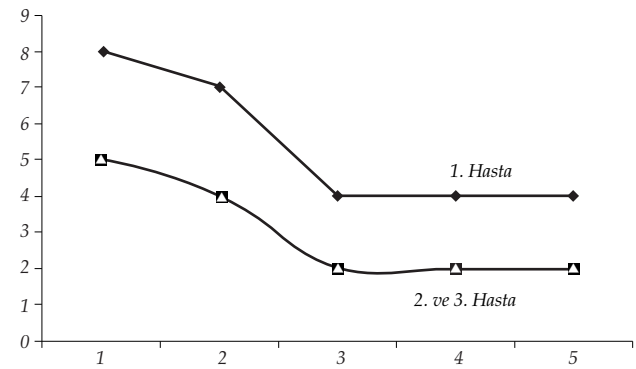
Suskind ve Tilton'un^[3] yaptığı araştırmada, hipersalivasyonlu sekiz ile 21 yaş arası 22 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların bir bölümüne sadece tek SMTB'sine, bir bölümüne de submandibüler ve parotis tükürük bezlerine BTX-A uygulanmıştır. Hastalara 10-40 U BTX-A/tükürük bezi uygulanmış, sadece tek SMTB'sine uygulama yapılanlarda %33, submandibüler ve parotis tükürük bezlerine uygulama yapılanlarda %80 yanıt alınmıştır.

Çalışmamızda, literatürlerde belirtilen^[2] kg başına toplam doz uygulamasının daha etkili bir yöntem olduğunu gözledik. İlk uygulanan dozların yetersiz kalması sonrasında artırılan dozlarla ortalama dördüncü haftada başlayan maksimal etkinin, üç hastada da 12. hafta sonunda devam ettiğini gördük. Üç hastada istenilen %50 ve üzerindeki azalma elde edilebildi. Ancak yaklaşık sekiz ay sonra yeni uygulamalara ihtiyaç olduğu görüldü.

Çalışmamızın amacı merkezi nedenlerden dolayı yutmada yetersiz kalınan, dudaklardan taşan tükürük miktarını azaltmak, hasta ve ebeveynlerin yaşam kalitesini yükseltmekti. Bu nedenle literatürde belirtilen yöntemlerle ölçülen oral kavitedeki tükürük sekresyon miktarı değil (ağız boşluğuna konan gazlı bezlere emilen tükürük miktarının gazlı bez ağırlığı ölçülerek değerlendirilmesi metodu)^[3], sadece istirahat esnasında tok karnına dudaklardan taşan yutulamayan tükürük miktarını ölçmeyi hedefledik. Tüple ölçtüğümüz salya miktarı diğer yönte-



Şekil 1 - Birinci ve ikinci hastanın ilk botulinum toksin-A uygulama sonuçları.



Şekil 2 - Birinci ve ikinci hastanın ikinci, üçüncü hastanın birinci botulinum toksin-A uygulama sonuçları.

me göre daha objektif ve hastaya ek yük getirmeyen bir yöntemdi.

Sonuç olarak, tekrarlayan dozlar gerektirmesine karşın, uygun dozda, uygun hasta seçimi yapıldığında, SP'li hastaların hipersalivasyon tedavisi için USG eşliğinde BTX-A uygulaması, tükürük bezi kanallarının orofarenkse doğru yer değiştirmelerinin sağlanması veya bağlanması, tükürük bezlerinin çıkarılması, transtimpanik nörektomi gibi (1) diğer tedavi yöntemlerine göre etkili ve morbiditesi daha az olan bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Harris SR, Purdy AH. Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:807-11.
2. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen F, Joosten F, van Hulst K, Gabreels FJ. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr* 2001;160:509-12.
3. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope* 2002;112:73-81.
4. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:538-40.
5. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000;54:244-7.
6. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin-a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:276-8.
7. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment--botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997;48:337-9.