

Serebral palside botulinum toksininin yeri

Halil Burç, Tolga Atay, Yakup Barbaros Baykal, Metin Lütüfi Baydar, Vecihi Kırdemir.

SDÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD., Isparta.

Özet

Serebral palsy hareket ve duruş bozuklukları ile seyreden bir hastalıktır. Serebral palsinin tedavi yöntemlerinden biri olan Botulinum toksin enjeksiyonu fokal spastisite tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntem olup, bu yazıda öncelikle serebral palsy, botulinum toksinin yapısı, tedaviye uygun hasta seçimi, doz, enjeksiyon tekniği, enjeksiyon sonrasındaki tedavi uygulamaları gibi dikkat edilmesi gereken teknik konular üzerinde yoğunlaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksin, serebral palsy.

Abstract

Role of botulinum toxin in cerebral palsy.

Cerebral Palsy is a disease that may show motion and posture disorders. One of the treatment methods of Botulinum toxin injection is a well tolerated, safe and effective procedure in the treatment of focal spasticity. In this article, cerebral palsy, structure of Botulinum toxin, then the technical issues including the selection of the patient suitable for treatment, the appropriate dosage, injection technique and aftercare have been discussed.

Key Words: Botulinum toxin, cerebral palsy.

Giriş

Serebral Palsy (CP) terimi ilk olarak İngiliz ortopedist W.J. Little tarafından 1853'te tanımlanmıştır (1). Serebral palsy, perinatal beyin hasarı sonucu oluşan piramidal disfonksiyon, ekstrapiramidal disfonksiyon ve apraksik rahatsızlığın kombinasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Piramidal disfonksiyonu santral parezi ile kendini gösterirken, ekstrapiramidal disfonksiyonlar sonucunda spastisite, rijidite, distoni, spazm ve korea gözlemlenmektedir. Rijidite çocuklarda nadiren görülmektedir. Bunların sonucunda etkilenen ekstremitelerde büyüme geriliği, kontraktürler ve eklem lezyonları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (1,2).

Güçsüzlük ve hipertoni, agonist ve antagonist kasların asimetrik kasılmasına yol açarak başlangıçta dinamik yani pasif manipülasyonla düzeltilebilen ancak zamanla kontraktürlere yol açan bir tabloya neden olur. Zamanla kontraktürler ilerleyici deformitelere yol açar ve torsiyonel kemik deformiteleri, eklem dislokasyonları ve omurga deformiteleri ortaya çıkar(1,3).

Serebral palsili birçok hastada eşlik eden proprioseptif duyu kaybı, motor bozukluğu daha da karmaşıklaştırmaktadır (4). Bazı hastalarda zayıf motor kontrol, güçsüzlük ve duyu kayıpları hipertoniye daha fazla hasara neden olmaktadır (5). Dünyada ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte insidans ortalama 2-3/1000 şeklindedir. Türkiyede yapılan dar kapsamlı çalışmalarda bu rakam 8/1000 olarak bildirilmektedir (1,6). CP insidansı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve tıp teknolojisindeki ilerlemelere rağmen son 30 yılda pek azalmamıştır. Bu durum daha önceleri sağkalım oranı düşük olan prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin günümüzde yaşatılıyor olmasına bağlanmaktadır.

Serebral palsy tedavisinde tek bir ideal tedavi yöntemi yoktur. Günümüzde serebral palsy tedavisinde cerrahi yöntemler, lokal veya sistemik terapötik ajanların yanı sıra botulinum toksinin kullanımı geniş yer bulmaktadır (1,7).

Botulinum Toksini

Botulinum toksin A (BTA) Clostridium botulinum tarafından üretilen yedi toksinden biridir (A,B,C,D,E,F,G). 100 kDalton'luk ağır (H) ve 50 kDalton'luk hafif (L) zincirlerden oluşur. Bu iki polipeptit zinciri birbirine tek bir disülfid bağı ile

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Halil Burç
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji AD Çünür, Isparta.
Tel: 0 246 2119264
Fax: 0 246 2119431
E mail: halilburc@gmail.com

Müracaat tarihi: 12.05.2010
Kabul tarihi: 23.09.2010

bağlanmıştır. BT nörotoksini kompleks ve çok kırılabilir bir makromoleküldür. PH, ışığa veya ısıya maruz kalma gibi durumlar sonrası biyolojik aktivitesini hızlı bir şekilde kaybeden bir nörotoksindir (8). Toksinlerin hedef hücreler üzerindeki etkileri birçok toksinde olduğu gibi ölüm değil, ekzositozun önlenmesidir. Botulinum nörotoksini nöromusküler kavşakta asetilkolin salgılanmasını bloke ederek, flask paraliziye yol açmaktadır. BT etkisinin moleküler-biyolojik mekanizmasına baktığımızda, BT ağır (H) zinciri kolinerjik sinir ucundaki BT reseptörlerine yapışarak başlar. Bu bağlanma sonucu kolinerjik sinir ucuna transport olan hafif (L) zincir, asetilkolin veziküllerinin sinaptik aralığa transportunda ve salınımında görev yapan transport molekülüne bağlanarak kolinerjik aktiviteyi bloke eder. Blok sonrası oluşan kas gevşemesi genellikle 12-16 hafta kadar sürer. Bunu longitudinal kas büyümesi takip edebilir ve etki 6 aya kadar uzayabilir (2,8,9).

Botulinum Toksinin Tedavi Amaçlı Klinik Kullanımı

İlk kez Alan Scott adlı göz doktoru tarafından maymunlarda yapılan deneyler sonrası klinik olarak strabismus ve blepharospazmi olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (13). Botulinum toksinin etkinliği klinisyenler tarafından fark edildikçe tedavi amaçlı kullanım araştırmaları da büyümüş ve şu anda düz kas (gastrointestinal ve genitoüriner) hastalıklarından çeşitli çizgili kas hastalıklarına ve kozmetik olarak yaşlanmanın sebep olduğu kırışıklıkların tedavisine kadar geniş bir alanda kullanılmaya başlanmıştır (10,11).

Serebral palside BT fonksiyonel iyileştirmeyi sağlamak amaçlı kullanılmaktadır. Bu amaçla baldır ve addüktör kaslardaki hiperaktivite bu yöntemle tedavi edilebilir. Üst ekstremitedeki hiperaktivite durumlarında da bazen kullanım bulmaktadır. Alt ekstremitede yetmezliği olan birçok hastada BT tedavisi sonrası yürüyüş paterninde klinik olarak önemli derece iyileşme elde edilebilmektedir. Paratik yan etkilerinden dolayı üst ekstremitede kullanımının daha az yararlı olduğu görülmüştür. BT tedavisinin erken başlanması sonucu kontraktür ve diğer sekonder lezyonların oluşması önlenir. Etkilenen ekstremitedeki devam eden büyüme normale gelebilir. Piramidal disfonksiyonlar BT tedavisi ile iyileştirilemez (8). Fonksiyonel iyileşmenin yanı sıra kas hiperaktivitesinden kaynaklanan ağrıların giderilmesinde de BT enjeksiyonları faydalı olmaktadır. Gevşetme ameliyatları sonrası oluşan ağrıların tedavisinde de yararlı olmaktadır. Serebral

palside BT tedavisi konvansiyonel tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilir (8).

Hasta Seçimi Ve Tedavinin Zamanlaması

Botulinum toksini spesifik kas enjeksiyonu ile ileri derecedeki kas kontraksiyonlarını kontrol etmede yararlı bir tedavi yöntemidir. Birkaç kasa lokalize dinamik kas kısılması olan hastalarda çok etkili bir yöntem olarak tedavide yerini almıştır. Uzun süreli kontraktür ve deformite varlığında etkinliği azdır. Yeterli selektif motor kontrolü olan hastalarda en iyi sonuçlar alınmaktadır. Pratikte eğer dörtten fazla büyük kas grubu tutulmuş ise iyi bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu durumlarda oral tedavi, intratekal baklofen uygulaması, alt ekstremitede için dorsal rizotomi seçenekleri daha uygun bir seçenek olarak düşünülmelidir (2).

Maksimum cevap ve uzun vadeli etki için erken tedavi tercih edilmelidir, bu sayede kontraktürlerin azalması ve cerrahinin geciktirilmesi gibi kazançlar elde edilebilmektedir. İleri yaşlardaki çocuklarda fikse kontraktürler nedeni ile etkisi daha az olmakla birlikte kısa vadeli iyileşme elde edilmektedir. Alt ekstremitede için optimal zamanlama dinamik motor gelişimi zamanı olan 1-5 yaş arasında olmalıdır, bu sayede hastalığın seyrini değiştirmede büyük bir şans yakalanmış olacaktır. Üst ekstremitede maksimum cevap 4 yaşından sonra yapılan uygulamalarda elde edilmektedir. Botulinum toksini ile tedavi edilen bu çocuklarda ileri dönemlerde düzeltici cerrahi prosedürlere ihtiyaç duymaktadır (2).

Botulinum Toksin-A Dozajı

Ticari olarak iki botulinum toksin preparatı bulunmaktadır (Botox ve Dysport). Kas grubu için bakılacak olunursa genel kabul gören dozajları(2): Botox için alt ekstremitede kas başına 3-6 U/kg, üst ekstremitede dirsek üstü kas başına 2-3 U/kg, üst ekstremitede dirsek altı, tibialis posterior, fleksör hallucis longus ve diğer küçük kaslar için kas başına 0.5-2 U/kg uygulanır. Avuç içinin küçük kaslarına (addüktör pollicis, opponens pollicis ve lumbricaller) istisnai olarak bu dozdan daha düşük doz uygulanır. Örneğin eğer başparmak kavrama fonksiyonuna katılıyor ise totalde 5-7.5 U uygulanırken, katılmazken totalde 10 U uygulanır.

Genel olarak 12 U/kg/seans ve bir seansta maksimum 300U uygulanmalıdır. Enjeksiyon sıklığı 3 aydan az olmamalıdır. Genellikle 6-12 ayda bir enjeksiyon uygulanmalıdır. Genel uygulama sırasında 100 U toksin 1 yada 2 ml %0.9 NaCl ile sulandırılmalıdır

ve her enjeksiyon bölgesine uygulanan maksimum doz 50 U'den fazla olmamalıdır.

Kas başına düşen enjeksiyon yeri morfolojiye göre değişiklik göstermektedir. Genelde büyük kaslar (gastrosoleus veya medial hamstring) için iki-dört enjeksiyon alanı, orta boyutta kaslar (kalça adduktorları, biceps brachii) için iki enjeksiyon alanı ve daha küçük kaslar için (fleksör karpı radialis, adduktor pollicis) ise bir enjeksiyon alanı kullanılmaktadır.

Dysport için ise genellikle 25/U/kg/seans veya toplam 900 U'yu geçmemek tavsiye edilmektedir (12). Genelde uygulanan ortalama Dysport dozajı 22.9 U/kg/seans olarak bildirilmektedir (13).

Botulinum Toksinin Uygulama Tekniği

Her ne kadar etkinliği tartışmalı olsa da enjeksiyondan 0.5-1 saat önce enjeksiyon bölgesine lokal anestetik krem uygulanmalıdır. Küçük veya heyecanlı çocuklarda oral, nazal veya rektal benzodiazepinlerle sedasyon uygulanabilir. Bu yöntemin avantajı, yakın takip gerektirmemesi ve resüsitasyon gerektirecek bir koşul olmamasıdır.

Birden fazla kasa ve birden fazla enjeksiyon elektrik stimülasyonu yardımı ile uygulanacak ise mutlaka genel anestezi altında yapılmalıdır. Tibialis posterior, fleksör hallucis longus ve önkol, el ve ayak küçük kasları gibi yeri tam olarak belirlenemeyecek durumlarda elektromiyografi veya elektrik stimülasyonu kullanılabilir. El ile muayenede rahatlıkla belirlenebilecek addüktör, hamstring, baldır ve biceps kası için bu yöntem gerekli değildir.

Botulinum Toksinin Etkinliğinin Ölçülmesi

Botulinum toksin etkinliğinin ölçülmesinin en hassas yöntem dinamik kas testleridir. BT'nin ilk etkisi kas sertliğini azaltmaktır, bu arada germe egzersizlerine bağlı olarak kas boyunda artışta görülmektedir (diplejik hastalarda hemiplejik gruba göre daha erken sonuç alınır) (14). BT sonrası kazanılacak olan motor yetenekler serebral palsili bir çocukta hemen ortaya çıkmayacaktır. Kaslardaki uzama ve gerginliğin azalması ile birlikte hasta bu kaslarını kullanmayı yeniden öğrenmeye ve fonksiyonel iyileşmesine katkıda bulunmaya başlaması zaman alacaktır. Çeşitli değerlendirme testleri, video yardımcı analizler, yürüme analizleri, iki ve üç boyutlu kinematik çalışmalar, kas uzunluğunun ölçülmesi, elektromiyografi ve enerji tüketimini ölçen çalışmalar ile BT enjeksiyonu sonrası değerlendirme yapılabilir (1,2,8).

Botulinum Toksinin Yan Etkileri

Genelde dikkatli kullanım sonrası yan etkiler az ve hafif olarak bildirilmektedir. Juvenil primatlarda yapılan deneysel çalışmalarda 12 U/kg/kas Botox dozu aşılandığında sistemik toksisitenin (kilo almada güçlük) başladığı bildirilmiştir (2). Bu nedenle insanlarda genel olarak 6-7 U/kg/kas dozajı aşılanmamaktadır.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise Botox uygulanan 145 çocuğun %17'sinde yan etki olduğu bildirilmiştir. Bu hasta grubu 2-4 U/kg/kas Botox'u gastrosoleus kası içerisine iki enjeksiyon alanına uygulanarak almışlardır. Bu doz dört hafta sonra tekrarlanmış ve böylece uygulanan toplam doz 4-8 U/kg/kas olmuştur. Ancak plasebo uygulananların ancak %4'ünde yan etki bildirilmiştir. Çalışmadaki bütün yan etkiler hafif-orta olarak bulunmuş ve hiçbir hasta yan etki yüzünden çalışmayı bırakmamıştır. En sık görülen problemler ise bacak güçsüzlüğü, bacak ağrısı ve artan düşme oranları (hastaların %3'ünde) bildirilmiştir. Yine bildirilen yan etkiler arasında hafif şiddette ateş ve kabızlık da yer almaktadır (15).

Yine Dysport ile bildirilen yan etkilere bakılacak olunursa basit analjezi gerektirecek şiddette bacak ağrısı, enjeksiyon sonrası artan düşme, hırıltılı solunum, artmış nöbet bildirilmiş ve bütün yan etkilerin kendiliğinden geçtiği rapor edilmiştir. Ayrıca, literatürde Dysport uygulanması sonrası üriner inkontinans, jeneralize güçsüzlük, yorgunluk, uykuya meyil, grip benzeri semptomlar, ateş ve kaşıntılı cilt döküntüsü bildirilen yan etkiler arasındadır (16).

Botulinum Toksinin Enjeksiyonu Sonrası Uygulanan Yardımcı Tedaviler

Fizyoterapi

BT enjeksiyonu sonrası ilgili kasın motor eğitimi için bir fizik tedavi programı başlanmalıdır. Bu tür eğitimlerin yanı sıra kaslarda uzama ve esneklikte artma da meydana gelmektedir. Bu nedenle fizyoterapinin katkısı, tedavinin başarısı için önem arz etmektedir (1,2).

Ortezler

Özellikle alt ekstremitede uygulanan BT enjeksiyonu sonrası fizyoterapi ile birlikte ortezler hedeflenen kaslardaki motor kontrolde düzelmeye katkıda bulunurlar. Kasların efektif bir şekilde gerilmesine yardımcı olurlar. Ortezler uygun bir biyomekanik dizilim sağlayarak pratik ve fonksiyonel eğitimlerde fizyoterapistin yardımcı olurlar (1,2).

Seri Alçılama

BT enjeksiyonu sonrası seri alçılamanın optimal zamanı ve değeri konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Düzelmeyen sebebinin BT enjeksiyonunu yoksa alçılamanın sonucunu ayırımının daha iyi yapılacağı düşüncesi ile bir çok klinisyen alçılamanın enjeksiyon sonrası 2 hafta geciktirilmesi tercih etmektedir. Diğer grup klinisyen ise enjeksiyon sonrası alçılamanın sonucu daha iyiye götüreceği görüşündedir. Eğer kontraktür erken dönemde, yumuşak ve hafif ise baldır ve hamstring kaslarına yapılan enjeksiyon sonrası uygun ortezeleme ve germe egzersizleri yeterli olacaktır. Kalça adduktörlerine yapılan enjeksiyonlar sonrası kalça abduksiyon ortezi uygulaması endikasyonu vardır. Eğer kontraktür fikse ama dinamik hareket açıklığı var ise BT uygulamasından 3 hafta sonra kısa süreli alçılama rezidü kontraktürlerin hafifletilmesinde katkıda bulunur (1,14). Dinamik ekinus deformitesi varlığında tek başına BT uygulama ile tek başına alçı uygulama arasında benzer miktarda cevap ve etki süresi olduğu gösterilmiştir (17).

Kaynaklar

1. Badawi N, Watson L, Petterson B, et al. What constitute cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:520-7.
2. Graham H.K, Aoki K.R, Autti-Ramö I, Boyd R.N, Delgado M.R, Deborah J et al. Recommendation for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 11, 2000, 67-79.
3. Dabney KW, Lipton GE, Miller F. Cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9:81-8.
4. Cooper J, Majnemer A, Rosenblatt B, et al. The determination of sensory deficits in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol* 1995; 10:300-9.
5. Russman BS. Cerebral palsy. Current treatment options. *Neurology* 2000; 2:97-108.
6. Anonymous. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SSPE). *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:816-24.
7. Çil A, Aksoy M.C, Çeliker R. Serebral palsi tedavisinde botulinum toksini uygulamaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:43-48.
8. Boyd R.N, Graham H.K. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999;(Suppl.4):523-35.
9. Sathyamurthy V, Dasgupta BR. Separation, purification, partial characterization and comparison of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin types A, B, and E. *J Biol Chem* 1985; 260:10461-6.
10. Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Decker, 1994.
11. Moore P, ed. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Oxford: Blackwell Science, 1995.
12. Carr LJ, Cosgrove AP, Gringrass P, et al. Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1998; 79:271-3.
13. Mathiowetz V, Federman S, Wiemer D. Box and block test of manual dexterity: norms for 6-19 year olds. *Can J Occup Ther* 1985;52:241-5
14. Boyd R.N, Graham H.K. Botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol* 1997;4:S15-22.
15. Delgado MR. The use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: a retrospective study. *Eur J Neurol* 1999; 6(Suppl 4):11-8.
16. Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A, et al. Safety profile of botulinum toxin (DYSPORT) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:234-8.
17. Corry I, Cosgrove A, Duffy C, McNeil S, Taylor T, Graham H. Botulinum toxin type A compared with stretching cast in the treatment of spastic equinus, a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998;18:304-11.