

İnme Sonrası Gelişen Spastisite Tedavisinde Botulinum Toksin A İntramusküler Enjeksiyonu Etkinliği

The Efficacy of Botulinum Toxin A Intramuscular Injections in After-Stroke Spasticity

Melek Karaçam, Deniz Selçuki

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:133-140

ÖZET

Amaç: Spastisite, inmeli hastalarda sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Spastisite günlük aktiviteleri gerçekleştirmeyi önemli derecede engeller ve yaşam kalitesini düşürür. Bu çalışmada inme sonrası gelişen fokal spastisiteli olgularda, botulinum toksin A tedavisinin özürüllük, kas tonusu, ağrı ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Botulinum toksin uygulama polikliniğinde takip edilen, inme nedeniyle botulinum toksin A uygulanan fokal spastisiteli 15 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası birinci ve üçüncü ay kontrolde spastisitenin şiddeti (Modifiye Ashworth Skalası-MAS), kas gücü skoru (Medical Research Council Scale-MRC), özürüllük ölçeği, görsel ağrı derecelendirilme ölçeği (Visual Analogue Pain Scale), Barthel indeksi karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Biz çalışmamızda; tüm olgularda, klinik durumu yansıtan ölçekler kullanarak, botulinum toksin A tedavisinin etkili olduğunu saptadık. Kas tonusu ve özürüllükte belirgin azalma elde ettik ($p < 0.05$). Bu sonuçla birlikte ağrıdaki anlamlı azalmanın ($p < 0.05$) da fonksiyonel düzelmeye ciddi katkısı olduğunu gözlemledik ($p < 0.01$). Skorlardaki düzelmelerin yanı sıra, yaşam kalitesinin artması, kişinin kendini iyi hissetmesi, fizyoterapiye yardımcı olması, diğer sistemik ilaçlara gereksinimi azaltması açısından da spastisite tedavisinde botulinum toksin A'nın önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

Yorum: Spastisite, etkilenen olgularda önemli özürüllüğe neden olan karmaşık bir hastalıktır. Botulinum toksini, spastisite gibi aşırı motor aktivite içeren birçok hastalığın tedavisinde tercih edilmektedir. Uzun süreli ancak geri dönüşümlü etkisi, uygulama kolaylığı, uygun güvenilirlik ve yan etki profili botulinum toksin A'yı fokal spastisitenin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek haline getirmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnme, kas spastisitesi, botulinum toksinler.

ABSTRACT

The Efficacy of Botulinum Toxin A Intramuscular Injections in After-Stroke Spasticity

Melek Karaçam, Deniz Selçuki

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey

Objective: Spasticity is a common dysfunction in stroke patients. It hinders the performance of everyday living activities and lowers the quality of life. In this study, it was aimed to investigate the effects of botulinum toxin A therapy on various aspects, such as muscle tone, pain, daily living activities and disability.

Patients and Methods: Fifteen patients with stroke presenting with focal spasticity in the botulinum toxin outpatient unit were evaluated. Results before and after treatment were evaluated by applying different scales. Modified Ashworth Scale was applied for the severity of spasticity. The Medical Council Research Scale was used to test muscle power, and the disability scoring scale, Visual Analogue Pain Scale and Barthel index were the other measures tested.

Results: It was found that therapy with botulinum toxin A was effective in spasticity. The increased muscle tone and the disability scores decreased prominently after the treatment ($p < 0.05$). Lower values in pain scores ($p < 0.05$) also contributed to better functional outcome ($p < 0.01$). Along with the significantly good outcome according to the scales, the higher scores in quality of life, feeling of well-being, good performance during the physiotherapy sessions, and less medications needed for spasticity were also indications in commencing the therapy of botulinum toxin A in spasticity.

Conclusion: Spasticity is a complicated condition causing serious disability. Botulinum toxin A is a preferred therapy when there is an increased motor activity. The effects of the agent are reversible and reliable. The duration of the treatment is long-lasting. Since botulinum toxin A is easily applied and the outcome in focal spasticity is favorable, it is recommended as the first-line choice in the treatment of focal spasticity.

Key Words: Stroke, muscle spasticity, botulinum toxins.

GİRİŞ

Spastisite; medulla spinalis veya serebrumun, travma, inme, hipoksi, inflamatuvar veya demiyelinizan hastalıklar, dejeneratif veya ailesel hastalıklar ya da kitle basısı gibi nedenlerle hasarlanması sonucu ortaya çıkan, tedavisi güç bir sorundur. Etkilenen olgularda önemli özürüllülüğe neden olmaktadır (1). Normal kas tonusunun idamesi için gerekli olan alt motor nöronların normal inhibisyonunun kaybolması ve üst motor nöron fonksiyonlarının öne çıkması sonucu kas genişliğinde azalma, kas tonusu ve sertliğinde artış, pasif eklem hareketi sırasında izlenen hıza bağlı direnç meydana gelir (1-3). Spastisitenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Üst motor nöron hasarı sonrası kas ve bağ dokusunda kollajen ve elastik doku infiltrasyonu ile oluşan bazı dejeneratif ya da atrofik değişikliklerin katkısı olduğu ileri sürülmekle birlikte temelde birçok farklı spinal ve supraspinal mekanizmanın rol aldığı, artmış bir motor nöron eksitabilitesi mevcuttur (2,4).

İnme, gelişmiş toplumlarda üçüncü ölüm nedeni ve birinci sakatlık sebebi olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 700.000 kişi inme geçirmektedir. İnme hastalarının %20-40'ında spastisite gelişmektedir (5). İnme sonrası hemipareziye ortaya çıkan anormal kas tonusu artışı, bu hastalıkta morbidite ve disabilitenin ana nedenidir (6). Disabilite gelişmiş inme hastalarının %30'unda hasta-

ne bakımı gerektiği bildirilmiştir (7). Bu hastalarda spastisitenin yoğun olduğu kas grupları, üst ekstremitede; parmak fleksörleri, el bileği fleksörleri, dirsek fleksörleri, omuz addüktörleri olarak, alt ekstremitede ise diz ekstansörleri, ayak bileği plantar fleksörleri, ayak invertörleridir. Tutulan kas grupları nedeniyle hastanın görünümü, dengesi ve yürüyüşü bozulur (3). Bu belirtiler hastayı mobilitasyon, pozisyonlama, bakım ve günlük yaşam aktiviteleri açısından olumsuz yönde etkiler (8). Spastisite, kaslardaki istem dışı aktivite artışı olup, hareket sırasında enerji gereksinimini artırır, ortez kullanımını zorlaştırır, bası yarası oluşumunu kolaylaştırır, kontraktür ve ağrıya neden olur.

Spastisite tedavisinde birincil amaç fonksiyonel iyileşme sağlamaktır. Bunun yanı sıra mobilitayı artırmak, ağrıyı ve spazmları azaltmak, eklem hareket genişliğini artırmak, ortez kullanımını ve pozisyonlamayı kolaylaştırmak, kozmetik yarar sağlamak, cerrahiye önmek veya geciktirmek tedavi amaçları arasında sayılabilir (9,10). Günümüzde spastisitede uygulanan standart koruyucu tedavi yöntemleri; uygun pozisyonlama, germe ve egzersizler, fizik tedavi, oral antispastik ilaçlar (baklofen, diazepam, tizandin, dantrolen), fenol ya da botulinum toksin ile nöromusküler blokaj, intratekal baklofen ve cerrahi uygulamaları içermektedir.

İlk kez 1989 yılında, Das ve Park tarafından inme sonrası spastisite gelişen hastaların tedavisinde botulinum toksin tip A kullanımı ile ilgili çalışma yayınlanmıştır

(11,12). Uzun süreli ancak geri dönüşümlü etkisi, uygulama kolaylığı, uygun güvenilirlik ve yan etki profili botulinum toksin tip A'yı fokal spastisitenin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek haline getirmiştir (13).

Clostridium botulinum tarafından üretilen ve bilinen en güçlü nörotoksin olan botulinum nörotoksini, periferik kolinerjik sinirin presinaptik terminallerinde asetil kolinin salınımını engelleyerek sinir iletimini önler. Toksin en çok nöromusküler kavşakta etkili olmasına rağmen, etkisi sadece motor sinir sonlanmalarına sınırlı değildir. Ayrıca otonomik sinir sisteminin pre ve postganglionik kolinerjik sinir sonlanmalarında da nörotransmitter salınımını bloke eder. Toksin hem nöroglandüler hem de nöromusküler kavşakta etkilidir. Botulinum toksinin duyuşal sistem üzerinde analjezik özelliği olduğu da bildirilmiştir (6,14). Botulinum toksin kasta geri dönüşümlü paralizi yapar. Yaklaşık iki-üç ay gibi bir süreden sonra aksonal filizlenme ile yeni sinir terminalleri oluşur ve sinir iletimi tekrar başlar. Botulinum toksinin immünolojik olarak sekiz serotipi tanımlanmıştır ve A, B, C1, C2, D, E, F ve G olarak adlandırılmıştır. Bildirilen bu etki mekanizması tüm botulinum toksin serotipleri için geçerlidir (15-19). Botulinum toksin aktivitesinin ölçümünde, "mouse unit (MU, LD50, U)" birimi kullanılmaktadır (16). Botulinum toksin A preparatlarının dozları ürettiği firmanın kullandığı yöntemlere ve serotiplere göre değişir. Serotip A, Botox® (Allergan Limited, US), Dysport® (Ipsen Limited, UK), Hengli (Lanzhou Institute of Biologic Products, China) ve Xeomin (Merz Pharmaceuticals) isimli preparat adlarıyla piyasada bulunmaktadır. Dysport'un bir flakonunda 500 MU (12.5 ng), Botox'da 100 MU (5 ng) toksin bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan bu iki preparatın dozlarını karşılaştırmak gerekirse 1 MU Botox yaklaşık 3-5 MU Dysport'a eşittir. Botulinum toksin uygulaması ile bazı yan etkiler ortaya çıkabilir: Enjeksiyon yapılan kaslara veya komşu kaslara ait aşırı kas zafı, komşu anatomik yapıların etkilenmesi, ağrı, lokal hematoma, döküntüler, pruritis, nezle benzeri sendrom vs. (6,14). Bu çalışmada, inme sonrası gelişen spastisitede botulinum toksin A etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Botulinum toksin uygulama polikliniğinde takip edilen ve inme nedeniyle botulinum toksin A uygulanan fokal spastisiteli 15 hasta retrospektif değerlendirilmiştir. Botulinum toksin A enjeksiyonu öncesinde hastadan veya hastaya bakmakla yükümlü kişilerden enjeksiyon yapılmasının kabul edildiğine dair onam formu alınmıştır.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındıktan ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra, mevcut beyin görüntülemesi (kranial manyetik rezonans görüntüleme) ve kan tetkikleri değerlendirilip, botulinum toksin uygulama formu doldurulmuştur. Forma göre hastaların demografik özellikleri, tutulum yeri, spastisitenin şiddeti [Modifiye

Ashworth Skalası (MAS)]; 0: Kas tonusunda hiç artış yok, 1: Kas tonusunda hafif artış mevcuttur, 1+: Etkilenmiş kısım fleksiyon ya da ekstansiyonda hareket ettirildiğinde eklem hareket açıklığının sonunda hissedilen minimal bir direnç vardır, 2: Kas tonusunda hafif artış mevcuttur. Eklem hareket açıklığının yarısından daha azında hissedilen minimal bir direnç vardır, 3: Kas tonusunda oldukça belirgin artış vardır ve pasif hareketler güçtür, 4: Etkilenmiş kısımlar fleksiyon veya ekstansiyonda rijittir, kas gücü skoru [Medical Research Council Scale (MRC); 0: Kasılma yok, 1: Çok hafif kasılma, 2: Yer çekimi yokken aktif kasılma, 3: Yer çekimine karşı aktif kasılma, 4: Yer çekimine ve dirence karşı aktif hareket, 5: Normal kas gücü], özürülük ölçeği (1: İlimli, işlevsel bozulma olmaksızın zor fark edilebilir spazm, tremor, ağrı, 2: İlimli, minimal işlevsel bozulma ile fark edilebilir spazm, tremor, ağrı, 3: Orta, orta derecede işlevsel bozulma ile spazm, tremor, ağrı, 4: Şiddetli ve özürülük oluşturan spazm, tremor, ağrı), görsel ağrı derecelendirilme ölçeği [Visual Analogue Pain Scale (VAS)]; bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler), Barthel indeksi belirlenmiştir (3). Uygulamaya alınan olgularımızın çoğuna daha önce botulinum toksin dışı medikal tedavi uygulanmış, hiç yarar görmemiş veya kısmi yarar görmüştür. Uygulama yerleri; üst ekstremitede fleksör kas grubu, alt ekstremitede addüktör, diz ekstensör, plantar fleksör ve invertör kas grubu olarak seçilmiştir. Her kas için belirlenmiş botulinum toksin doz marjı dikkate alınarak Dysport 500 veya 1000 MU, 2 mL koruyucu içermeyen %0.9 sodyum klorür ile köpürtülmeden sulandırılarak, küçük hareketlerle sallayıp, çözünmesi sağlanarak hazırlanmıştır. İki saat içinde, uygulama yeri %70'lik alkol ile dezenfekte edildikten sonra intramusküler olarak uygulanmıştır. Tüm uygulama yapılan olgular uygulamadan sonra 30-40 dakika gözlem altında tutulmuştur. Olguların hepsinde fizyoterapi planlanmıştır. Spastisite gelişmiş, tedavi planlanan ekstremitede kontraktür veya kas atrofi olması dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Olgular; uygulama sonrası birinci ve üçüncü ay kontrolünde, MAS, MRC, özürülük ölçeği, VAS ve Barthel indeksine göre tekrar değerlendirilmiş, sonuçlar tedavi öncesi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler Microsoft SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı test olarak Friedman test, Wilcoxon Signed Ranks testi (Wilcoxon işaretli sıralar testi) ve Mc Nemar testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Botulinum toksin uygulama polikliniğinde takip edilen inme sonrası fokal spastisitesine yönelik botulinum toksin A uygulanmış 15 hasta retrospektif değerlendirilmiştir. Ol-

guların sekizi erkek, yedisi kadındı. Yaş ortalaması 57.6 ± 18.5 (15-81) idi. Hastalık süresi 6.7 ± 5.8 (1-21 yıl) idi. On beş hastanın 11'inde iskemik inme, dördünde hemorajik inme tanısı mevcuttu. Hastaların üst (n= 9) ve alt (n= 6) ekstremitelerine ortalama 700 ± 253.5 MU Dysport® tedavisi uygulandı (Tablo 1).

Hastalar tedavi öncesi özürülük ölçeği ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Olgular özürülük ölçeğine göre değerlendirilmesi sırasında skor 3 ve 3'ün altı ile skor 4 olarak iki grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Tedavi öncesi değerleri skor 3 ve altında olan iki hasta saptanmış, tedavi sonrası birinci ay kontrolde (T1 kontrol) aynı grupta 14 hasta bulunmuştur. Tedavi öncesi 15 hastanın 13'ünde şiddetli özürülük (skor 4) bulunurken, T1 kontrolde; sadece bir hastada şiddetli özürülük devam etmiştir. Hem klinik gözlem hem de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir ($p= 0.000$ Mc Nemar testi). Aynı grup hastaların tedavi öncesi ve T3 kontrol skorları da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir ($p= 0.001$ Mc Nemar testi).

Hastaların tedavi öncesi MAS ile spastisite skoru değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Olgular MAS'a göre değerlendirilmesi sırasında skor 2

ve 2'nin altı ile skor 3 olarak iki grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Tedavi öncesi değerleri skor 2 ve altında olan altı hasta, tedavi sonrası birinci ay kontrolde aynı grupta 15 hasta saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olup ($p= 0.016$ Mc Nemar testi) olguların klinik takiplerinde de belirgin düzelme gözlenmiştir. Aynı grup hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü ay kontrol değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmakla birlikte sadece iki hastada skor 3'e gerileme olmuştur ($p= 0.01$ Mc Nemar testi).

Hastaların kas gücü, tedavi öncesi MRC ölçeği ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi 15 hastanın dördünde MRC skoru 5, beşinde MRC skoru 4, beşinde MRC skoru 3 ve birinde skor 1 olarak saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerleri arasında değişiklik olmamıştır.

Tedavi öncesi değerlendirmede 15 hastanın sekizinde ağrı yakınması vardı. Bu 15 hastanın başlangıç (tedavi öncesi), birinci ay ve üçüncü ay VAS puan değerlerine göre dağılımı yapılmıştır (Şekil 1). Başlangıç grubunda yedi hasta ağrısızken (0-1 puan alan), birinci ay kontrol grubunda bu sayı 11'e ve üçüncü ay kontrol grubunda bu sayı 13'e yükselmiştir. Üçüncü ay kontrol grubunda sadece iki has-

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Yaş (ortalama \pm SD, min-maks)	57.6 ± 18.5 (15-81)		
Hastalık süresi (ortalama \pm SD, min-maks)	6.7 ± 5.8 (1-21 yıl)		
Cinsiyet (n, %)	Erkek	8	53.3
	Kadın	7	46.7
İnme tipi (n, %)	İskemik	11	73.3
	Hemorajik	4	26.7
Uygulama yeri (n, %)	Üst ekstremité	9	60.0
	Alt ekstremité	6	40.0
Dysport® dozu (ortalama MU)	Dysport®	700 ± 253.5	

Tablo 2. Özürülük ölçeği skorlarının dağılımı

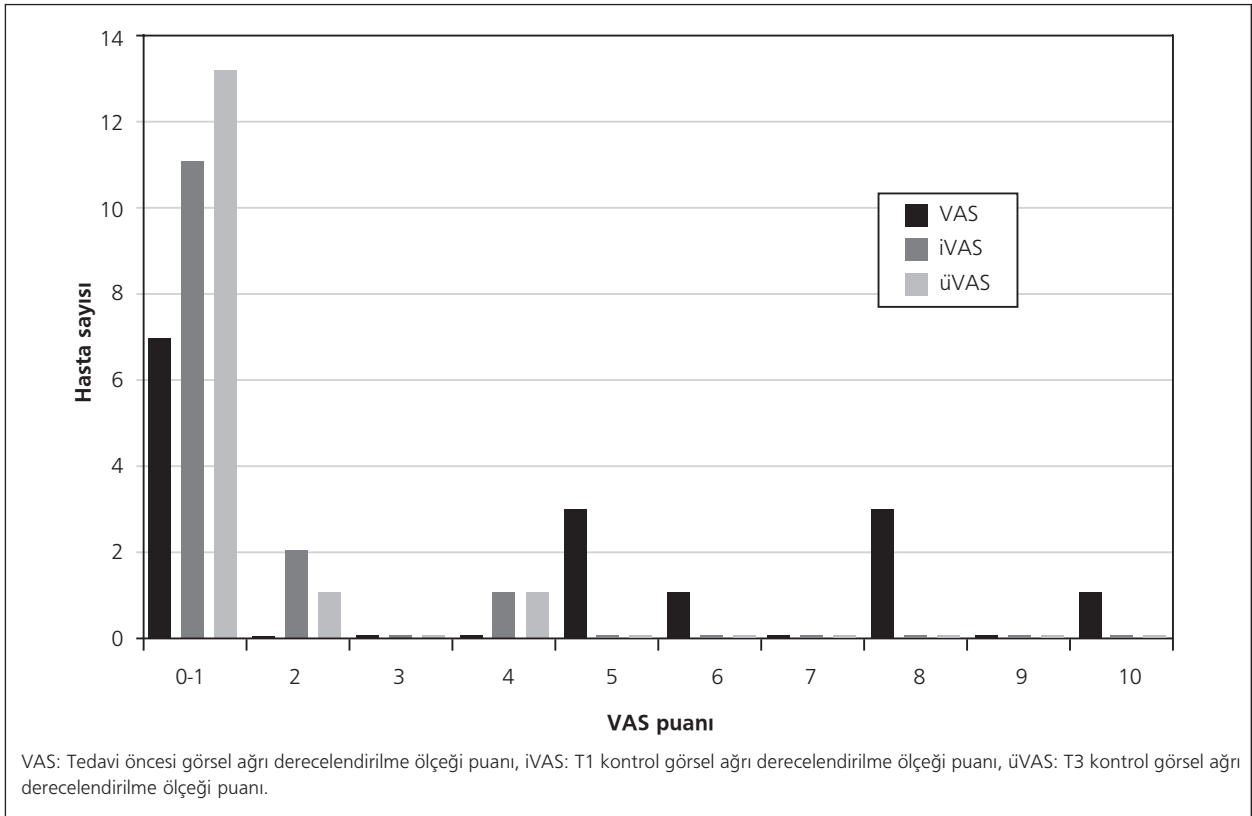
Özürülük ölçeği	Tedavi öncesi		T1 kontrol		T3 kontrol	
	n	%	n	%	n	%
0 (yok)	0	0	0	0	0	0
1 (ılımlı)	0	0	1	6.7	1	6.7
2 (minimal işlevsel bozulma)	1	6.7	7	46.6	8	53.3
3 (orta)	1	6.7	6	40	4	26.7
4 (şiddetli)	13	86.6	1	6.7	2	13.3

T1: Tedavi sonrası birinci ay kontrol, T3: Tedavi sonrası üçüncü ay kontrol.

Tablo 3. Modifiye Ashwort ölçeğine göre skor dağılımı

Spastisite skoru	Tedavi öncesi		T1 kontrol		T3 kontrol	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0	0	0	0	-
1	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	10	66.7	11	73.4
2	6	40	5	33.3	2	13.3
3	9	60	0	0	2	13.3
4	0	0	0	0	0	0

T1: Tedavi sonrası birinci kontrol, T3: Tedavi sonrası üçüncü ay kontrol.



Şekil 1. Görsel ağrı derecelendirilme ölçeği (VAS) değerlerine göre hastaların dağılımı.

tada ağrı yakınması bildirilmiştir. Tedavi etkinliğini istatistiksel olarak ifade edebilmek için her grubun puan ortalaması yapılmıştır. VAS, iVAS, üVAS puan ortalamaları sırasıyla 2.53, 1.80 ve 1.67 olarak bulunmuştur. Başlangıç, birinci ay ve üçüncü ay VAS puanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (Friedman testi $p=0.001$). Farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmada iVAS-VAS, üVAS-VAS ve üVAS-iVAS gruplarının p değerleri sırasıyla 0.011, 0.010 ve 0.197 bulunmuştur. Bu durumda tedavi öncesi VAS puan ortalamasının birinci ve üçüncü ay VAS puan ortalamalarından an-

lamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Wilcoxon işaretli sıralar testi. $p<0.05$). Ancak birinci ay ve üçüncü ay VAS puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Wilcoxon işaretli sıralar testi. $p<0.197$)

Araştırmaya katılan kişilerin günlük yaşam aktiviteleri Barthel indeks ile değerlendirilmiştir. Başlangıç, birinci ay ve üçüncü ay Barthel indeks puan ortalamaları sırasıyla 1.07, 2.50 ve 2.43 olarak bulunmuştur. Her üç grup Barthel indeks puanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (Friedman testi $p=0.000$). İstatistiksel farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırma-

da iBarthel-Barthel üBarthel-Barthel ve üBarthel-iBarthel grupları arası skorlar değerlendirilmiş ve tedavi öncesi Barthel puan ortalamasının birinci ve üçüncü ay Barthel puan ortalamalarından anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (Wilcoxon işaretli sıralar testi. $p= 0.01$). Ancak birinci ay ve üçüncü ay Barthel puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Wilcoxon işaretli sıralar testi. $p< 0.154$).

TARTIŞMA

Spastisite, inmeli hastalarda sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bölgesel ve fokal spastisite olarak karşımıza çıkar. Üst ve alt ekstremitede belirli kas gruplarında daha yoğun olarak gözlenmektedir. Tutulum alanına bağlı olarak da ciddi disabilite meydana getirmektedir. Spastisiteyi tespit etmede ve takibini değerlendirmede fiziksel ölçümler, kantitatif ölçümler, standardize edilmiş ölçekler gibi birtakım ölçütler kullanılmaktadır. Bu ölçütlerden en sık kullanılanlar MAS, MRC, VAS, Barthel indeksidir. İnme sonrası gelişen spastisite tedavisinde botulinum toksin A etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışma bu skalalar ile yapılmıştır (3).

Literatür incelendiğinde, inme sonrası gelişen spastisitede botulinum toksin A ile ilgili yapılmış 15 adet randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların beş tanesi Botox® ile dokuz tanesi Dysport® ile yapılmıştır. Spastisite bu çalışmaların dokuzunda Ashworth skoru (AS) veya MAS ile değerlendirilmiştir. Bu klinik araştırmalarda ağrının azaldığı, pasif ve aktif fonksiyonlarda düzelmeler tespit edilmiştir. İnme sonrası üst ekstremitede spastisitesinde botulinum toksin A etkinliğine yönelik yapılmış randomize çift-kör, plasebo kontrollü ilk çalışma Simpson ve arkadaşlarına aittir. Botox® 75/150/300 MU dozları ile plasebo karşılaştırılmış ve altı hafta sonra yüksek doz verilen grubun kas tonusunda anlamlı azalma tespit edilmiştir (20). Benzer çalışma Smith ve arkadaşları tarafından Dysport® 500/1000/1500 MU dozları ve plasebo karşılaştırmalı yapılarak yüksek dozlarda kas tonusunda anlamlı azalma ve beraberinde günlük yaşam aktivitelerinde belirgin düzelmeler saptanmıştır (21). Breashea ve arkadaşları inme sonrası spastisite gelişen 126 hastada üst ekstremitede el bileği ve parmak fleksörlerine 200-240 ünite Botox® enjeksiyonuyla 12 hafta sonunda AS değerlerinde anlamlı gerileme, hijyen, giyinme, ağrıda belirgin düzelmeler tespit etmişler ve yan etki ile karşılaşmamışlardır. Benzer şekilde; Bakheit ve arkadaşları 59 hastada üst ekstremiteye 1000 MU Dysport® uygulamışlar, Barbud ve arkadaşları 23 hastada alt ekstremiteye 1000 MU Dysport® uygulamışlar ve ikisi de AS değerlerinde gerileme saptamıştır (3,22). Slovek J ve arkadaşları üst ekstremitede spastisiteli 18 hastada, ortalama 255 MU Botox® uygulaması ile MAS değerlerinde anlamlı gerileme olduğunu bulmuştur (23). Biz çalışmamızda sadece üst veya sadece alt ekstremiteye uygulama yaptık. Her iki grupta da ortalama 700 MU Dysport® uygulamasıyla, spazm ve ağrı nedeniyle

ortaya çıkan özürüllükte, MAS değerlerinde azalma, Barthel indeksi ile belirlenen günlük yaşam aktivitelerinde düzelmeler tespit ettik. Ayrıca, olguların ortez kullanımının kolaylaştığını klinik olarak da gözlemledik. Olguların hiçbirinde ilaç yan etkisine rastlanmamıştır.

Spastisitede özürüllüğe katkısı nedeniyle ağrı yakınması oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü hastaların ağrısı geriledikçe günlük yaşam aktivitelerinde de iyilik gözlenmektedir. Botulinum toksin A'nın ağrı üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar çok fazla sayıda değildir. 2000 yılında Aoiki ve Cui tarafından yapılan çalışmada, hayvanlarda formalin ile indükleyerek ağrı oluşturulmuş ve bunun giderilmesi için botulinum toksin A uygulanmıştır. Sonuçta botulinum toksin A'nın, asetilkolin üzerindeki etkisine benzer şekilde, Substans P, glutamat ve kalsitonin gen serbestleştirici peptid gibi nörotransmitterlerin salınımını baskıladığı, doğrudan analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir. Morris ve arkadaşları bir başka çalışma ile bu sonucu desteklemiştir (15). İnsanlarda ağrıya etkisi konusunda yapılan çalışmalarda VAS, global ağrı skalası veya "Modifiye Rating of Response" gibi ölçekler ile ağrı yakınmasındaki azalma değerlendirilmiştir. Pittock ve arkadaşları alt ekstremitede spastisitesi olan 234 hastada Dysport® 500/1000/1500 MU dozları ve plasebo karşılaştırmalı olarak yaptıkları incelemede her grupta ağrıda anlamlı azalma elde etmiştir. Wissel ve arkadaşları çeşitli nedenlerle spastisite gelişmiş 60 olguya ortalama 165.7 MU Botox® tedavisi uygulamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ağrı yakınmasının karşılaştırıldığı bu çalışmada, 54 (%90) hastada ağrıda anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Biz çalışmamızda olguları VAS değerleriyle takip ettik. Her kontrolde ağrıda belirgin azalma saptadık. Tedavi öncesine göre birinci ay ve üçüncü ay kontrol VAS puanındaki gerilemeyi istatistiksel olarak da anlamlı bulduk. Üçüncü ay kontrolde %75 ağrısızlık elde ettik. Ağrı yakınmasını gidermenin, olgularımızın günlük yaşam aktivitelerini olumlu katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ilgi çekici bir yönü de, botulinum toksin A tedavi etkinliğinin, üçüncü ay kontrollerinde hala belirgin bir şekilde devam ediyor olmasıdır. Literatürde bazı çalışmalarda, sekizinci ve on ikinci hafta kontrolleri karşılaştırıldığında etkinlikte kısmen azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durumun daha çok, yetersiz doz uygulamaları, spastisite şiddeti ve rehabilitasyon programının düzenli uygulanmaması ile ilgili olduğu saptanmıştır (3,7,20). Breashea ve arkadaşları da, inme sonrası spastisite gelişen hastalarında, Botox® enjeksiyonuyla 12 hafta sonunda AS değerlerinde anlamlı gerileme, hijyen, giyinme, ağrıda belirgin düzelmeler tespit etmişler ve yan etki ile karşılaşmamışlardır (24).

Botulinum toksin A tedavisinde yüksek doz uygulamalar, kas güçsüzlüğü, fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanabilir. Bazı araştırmacılar tarafından özellikle yüksek dozlarda geçici bir süreyle bu tablo bildirilmekle birlikte ço-

ğunda kas gücü değişikliği tespit edilmemektedir (3). Çalışmamızda MRC ile yaptığımız kas gücü takibinde uygulamamızda uygulama öncesi ve sonrası kontrol takiplerinde herhangi bir farklılık saptamadık.

Botulinum toksin A tedavisi planlanan hastaların uygulama sonrası mutlaka rehabilitasyon programına alınması önemle vurgulanmaktadır. Çalışmalarla da etkinlikteki artış gösterilmektedir (3,7,25). Rehabilitasyon programına tedaviden bir-üç gün sonra başlanmalıdır. Etkilenen tüm eklemlere uygulanan pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri spastisite ve kontraktürleri önlemede yararlıdır. Birkaç hafta süresince günde birkaç kez, daha sonra günde en az bir kez yapılmalıdır. Çok güçlü, hızlı ya da yoğun pasif hareket yerel travma meydana getirebilir. Yerel doku travmasından kaynaklanan ağrı spastisiteyi artırır ve hareket azalmasına neden olur. Spastik kaslara yavaş ve dikkatlice germe yapılır. Günlük statik germe, refleks hiperaktiviteyi azaltır ve bu durum egzersizden sonra saatlerce sürebilir. Lokal soğuk uygulama, spastisitenin azalmasını sağlayarak, egzersizlerin daha aktif ve işlevsel biçimde yapılabilmesine yardımcı olur. Benzer şekilde, yüksek doz (1.9 watt/cm²) ultrason uygulamalarının 10-15 dakika süreyle spastisiteyi azalttığı ve egzersizler için kolaylık sağladığı bildirilmiştir. Elektriksel stimülasyonun 15 dakika uygulanması ile birkaç saat süreli tonus azalması elde edilebildiği ve rehabilitasyona katkısı vurgulanmaktadır. Biz olgularımızın tümünde rehabilitasyon programı planladık ve anlamlı sonuçlar elde etmemizde büyük katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Spastisite tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bu grup içerisinde nöroloji uzmanı, fizik tedavi uzmanı, fizyoterapist, psikolog yer almalıdır. Hastanın disabilitesi ve rehabilitasyonu sağlanmalı ve hasta belirli periyotlarda takip edilmelidir. Fizik tedavi, botulinum toksin A'dan sağlanacak etkiye olumlu yönde katkıda bulunmaktadır. Page ve arkadaşları botulinum toksini ile kombine tedavilerin etkinliğini araştırmışlar ve fizik tedavi ile botulinum toksin uygulamasının birlikte yapılmasıyla daha olumlu etki ve daha düşük doz düzeyleri oluşturduğu yanıtını almışlardır (26). Bizim çalışmamızda da hastaların tümü fizik tedavi programına alınmıştır.

Etki-maliyet analizinin yapıldığı bir çalışmada, botulinum toksininin maliyetinin oral antispastik ilaçlara oranla daha yüksek maliyet içermesi belirtilmekle birlikte oral antispastik bir ajanla tedaviye yanıt alınmadığı takdirde daha sonra başlanan bir tedavinin maliyetinin daha yüksek olacağı vurgulanmaktadır (7).

Bizim çalışmamızda ve diğer birçok çalışmada da görüldüğü üzere botulinum toksin A, inme sonrası gelişen spastisite tedavisinde etkili, fonksiyonel düzelmede yararlı bir tedavidir.

KAYNAKLAR

1. Simpson DM. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. In: Mayer NH, Simpson DM (eds). *Spasticity: Etiology, Evaluation, Management and the Role of Botulinum Toxin*. New York: We Move, 2002:125-30.
2. Little JW, Massgli TL. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In: DeLisa JA, Gans BM (eds). *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:997-1013.
3. Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res* 2007;5:132-8.
4. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:773-7.
5. Yablon SA, Brashear A, Gordon MF, Elovic EP, Turkel CC, Daggett S, et al. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type a for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther* 2007;29:683-90.
6. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve* 1997;6(Suppl):S1-S13.
7. Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med* 2005;37:252-7.
8. Bergfeldt U, Borg K, Kullander K, Julin P. Focal spasticity therapy with botulinum toxin: effect on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients. *J Rehabil Med* 2006;38:166-71.
9. Bruke D. Spasticity as an adaptation to pyramidal tract injury. *Adv Neurol* 1988;47:401-23.
10. Umphred DA, McCormack GL. Classification of common facilitatory and inhibitory treatment techniques. In: Umphred DA (ed). *Neurological Rehabilitation*. Missouri: Mosby, 1990:111-61.
11. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 1989;65:208-10.
12. Das TK, Park DM. Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989;4:401-3.
13. Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 1991;41:1505-10.
14. Denny-Brown D. *The cerebral control of movement*. Liverpool: Liverpool University Press, 1966:124-43, 171-84.
15. Dressler D, Saberi FA. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol* 2005;53:3-9.
16. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:951-7.
17. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000;80:717-66.
18. Brin MF, Aoki KR. Botulinum toxin type A: pharmacology. In: Mayer NH, Simpson DM (eds). *Spasticity: Etiology, Evaluation, Management and the Role of Botulinum Toxin*. New York: We Move, 2002:110-24.
19. Anthony HV, Schapira MD. Synaptic transmission. In: Schapira AH (ed). *Neurology and Clinical Neuroscience*. Philadelphia: Elsevier Inc., 2007:108-16.
20. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996;46:1306-10.

21. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000;14:5-13.
22. Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil* 2005;27:176-84.
23. Slowek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualized, flexible injection regimens. *Neurol Sci* 2005;26:32-3.
24. Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:705-9.
25. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691-8.
26. Gracies JM, Hefter H, Simpon DM, Moore P. Spasticity in adults. In: Moore P, Naumann M (eds). *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science Ltd., 2003:219-71.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Deniz Selçuki

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Manisa/Türkiye

E-posta: dmselcuki@yahoo.com

geliş tarihi/received 30/03/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 03/08/2010