

T.C. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

SPASTİSİTE TEDAVİSİNDE BOTULİNUM TOKSİN- A'NIN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melek KARAÇAM

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Deniz SELÇUKİ

MANİSA,2008

T.C. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

SPASTİSİTE TEDAVİSİNDE BOTULİNUM TOKSİN- A'NIN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melek KARAÇAM

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Deniz SELÇUKİ

MANİSA,2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve destekleyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hatice Mavioğlu'na ve Sayın Doç. Dr. Hikmet Yılmaz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bana yol gösteren Sayın Uzm. Dr. Gül Saatli'ye,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca yardım ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim tüm hekim arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Sabrı, ilgisi ve sonsuz sevgisiyle her zaman yanımda olan eşime, canım oğluma ve güzel aileme minnetlerimi sunarım.

Dr.Melek Karaçam

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
II.1.Spastisitenin Tanımı	3
II.2.Spastisitenin Patofizyolojisi	3
II.3.Spastisitenin Özellikleri	4
II.4.Spastisitenin Etkileri	8
II.5.Spastisiteyi Etkileyen Faktörler	9
II.6.Spastisite Tedavisi	10
II.7.Botulinum Toksini.....	12
II.8.Botulinum Toksini Tip – A	17
II.9.Hasta Seçimi ve Tedavi Zamanlaması	24
II.10.Hastanın Değerlendirilmesi	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	30
IV. BULGULAR	37
V.TARTIŞMA.....	47
VI. SONUÇLAR.....	53
VII. ÖZET	54
VIII. SUMMARY	55
IX. EKLER	56
X. KAYNAKLAR	62

I. GİRİŞ:

Spastisite, etkilenen olgularda önemli özürllülüğe neden olan karmaşık bir hastalıktır. Yaygın veya lokalize serebral veya spinal patoloji sonucu, üst motor nöron lezyonuna bağlı motor disfonksiyon tablosudur (1). Klinik olarak, pasif eklem hareketi sırasında izlenen hıza bağlı direnç ile teşhis edilir. 1980 yılında Lance, spastisiteyi, üst motor nöron lezyonlarından kaynaklanan hıza bağlı tonik germe reflekslerinde (kas tonusunda) artma, germe reflekslerindeki hipereksitabilite sonucu artmış tendon refleksi ile karakterize bir motor bozukluk olarak tanımlamıştır (2). Spastisitenin etyolojisi ve patofizyolojisi değişiktir ve günümüzde varolan tedavilerin yararı sınırlıdır (1).

Spastisite tedavisinde birincil amaç fonksiyonel iyileşme sağlamaktır. Bunun yanı sıra mobilitiyi arttırmak, ağrıyı ve spazmları azaltmak, eklem hareket genişliğini arttırmak, ortez kullanımını ve pozisyonlamayı kolaylaştırmak, hijyeni sağlamak, kozmetik yarar sağlamak, cerrahiye önlemek veya geciktirmek tedavi amaçları arasında sayılabilir. Spastisite tedavisi uzun ve zorlu bir süreçtir, başarılı bir tedavi için multidisipliner yaklaşım zorunludur (3).

Spastisitenin konservatif tedavisi, birçok tedavi yöntemini içermektedir. Bunlar hasta eğitimi, fizik tedavi, sistemik etkili ilaçlar, lokal tedavi yöntemleri ve sinir cerrahisine ilişkin yöntemlerdir (4). 1980'li yılların sonlarından itibaren çeşitli çalışmalarla botulinum toksin tip A(Btx-A) lokal uygulanması ile yapılan kimyasal denervasyonun spastisite tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (5).

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Botulinum Toksin Uygulama Polikliniğinde takip edilen fokal spastisiteli hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. İnme, heredodejeneratif hastalık ve serebral palsi nedeniyle Btx-A uygulanan 30 olgu çalışmaya alınmıştır. Btx-A uygulama

formuna göre hastaların spastisite şiddeti (Modifiye Ashworth Skalası - MAS), kas gücü skoru (Medical Research Council Scale – MRC), kalça adduktörleri için spastisite skoru, spazm sıklık ölçeği, özürölük ölçeği, görsel ağrı derecelendirme ölçeği (Visüel Analog Pain Scale - VAS), Barthel indexi uygulama öncesi, uygulamadan sonraki birinci ve üçüncü ayda kontrollerle karşılaştırılmıştır. Buna göre; fonksiyonel düzelme, semptomatik düzelme, görünümün düzelmesi, rehabilitasyon sürecinde düzelme, bakıma ihtiyacın azalması ve diğer medikal gereksinimlerde azalma olup olmadığı saptanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1.Spastisitenin Tanımı

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. Normal kas tonusunun idamesi için gerekli olan alt motor nöronların normal inhibisyonunun kaybolması ve üst motor nöron fonksiyonlarının öne çıkması sonucu olarak; kas genliğinde azalma, kas tonusu ve sertliğinde artış, spastisiteye özgü olan harekete karşı direnç meydana gelir (1,6).

II.2.Spastisitenin Patofizyolojisi

Spastisitenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Üst motor nöron hasarı sonrası kas ve bağ dokusunda kollagen 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 (6,7). Hipertoniye (tonus artışına) katkıda bulunan en basit sinir döngüsü kas reseptörleri, medulla spinalisdeki bağlantı nöronları ve kasa giden motor nöron çıktısından oluşan segmental refleks arkıdır ve bu ark içinde alfa motor nöron son ortak yolu oluşturur. **Sonuçta oluşan yanıt**, çeşitli sinaptik ve düzenleyici etkilerin toplamıdır. Spinal ve supraspinal yollardan gelen binlerce eksitasyon ve inhibisyon uyarısının birleşmesi sonucunda ortaya çıkan denge, motor nöronun harekete geçip geçmeyeceğini belirler. Her deşarj, innerve ettiği kas liflerine iletilir ve kasılma ile sonuçlanır. Spastisite, supraspinal iletilerin bir bölümü ya da tümünün yitiminden sonra hiperaktif spinal germe reflekslerinin ortaya çıkmasıdır (8,9,10). İki ana tip muskuler hiperaktivite meydana gelir;

dinamik hipraktivite ve statik hiperaktivite. **Dinamik hiperaktivite**, fleksör ve ekstansör spazmları içerir. **Statik hiperaktivite**, spastik distoni diye de bilinen, tonik kas spazmına eşlik eden uzamış anormal postürdür. Spastisite bulguları ve kliniği, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) lezyonu sonrası geçen zamana bağlıdır. Spinal ve beyin sapı refleksleri akut dönemde çoğu kez depresedir (spinal ya da serebral şok), birkaç gün ya da hafta içinde giderek hiperaktif hale dönüşür. Daha sonra kas liflerinin kısılması ya da eklem kapsülü gerginliği de hipertoniye katkıda bulunur. MSS'deki lezyonun yeri ve yaygınlığı da spastisiteyi etkiler. Örneğin; serebral korteks, beyin sapı ve medulla spinalis lezyonlarında ortaya çıkan spastisite birbirinden farklıdır. Medulla spinalis lezyonlarında sadece hiperaktif spinal refleksler görülürken, serebral lezyonlarda bulgulara hiperaktif beyin sapı refleksleri de eşlik eder. İstemli motor kontrolün daha az düzelme gösterdiği büyük lezyonlarda daha fazla tonus artışı gözlenir. MSS' deki lezyonların çoğu büyüklüklerine bağlı olarak kortikospinal yollar dışında birçok yapıyı hasarlar; sıklıkla medulla spinalis, beyin sapı, bazal ganglionlar veya korteksteeki çeşitli ekstrapiramidal yapıları da etkiler. Dolayısıyla; bu tabloda, her hasta kortikospinal sistem hasarına bağlı spastisite ve ekstrapiramidal yapıların lezyonlarına bağlı distoni bileşkesine sahiptir. Distoni, daha sonra kontraktürlere yol açacak kas dengesizliğine büyük katkı oluşturur. Tümör, spinal stenoz, multiple skleroz gibi yavaş gelişen lezyonlarda genel olarak spinal ya da serebral şok yoktur. İlk olarak ekstansör hipertonus tabloya egemen olabilir. Bu olgularda hiperaktif refleksler ve spastisite, spinal ya da serebral patolojik süreçlerin erken bulgularıdır. Parezi daha geç durumlarda görülür (11).

II.3. Spastisitenin Özellikleri

II.3.1. Medulla Spinalis Yaralanmalarında

Akut komplet medulla spinalis yaralanması sonrası lezyon düzeyinin altında spinal refleksler alınmaz ya da depresedir. Spinal şok olarak adlandırılan bu dönem normal tonik desendan fasiliteye kaybına bağlıdır. Belirli bir sürede çeşitli nöronal mekanizmalar harekete geçer, refleks

eksitabiliteyi artırır, spinal refleksler geri döner, sonra da hiperaktif olur. Reflekslerin hiperaktif olma süresi 6 ay gibi uzun bir süre alabilir (6) Aktif ya da pasif eklem hareketi, tendona vurma ile oluşturulan kas gerimi ile refleks kontraksiyonlar açığa çıkar. Bunlar fazik ya da tonik germe refleksleridir. Fazik germe refleksi; hıza bağımlı grup Ia kas içiği afferent reseptörleri yoluyla hızlı ekstremiteler hareketi ile ortaya çıkarılır ve kas kontraksiyonları birkaç saniye içinde hızlı bir biçimde kaybolur. Bunun tipik örnekleri klonus ve sustalı çakı refleksleridir. **Sustalı çakı belirtisi** spastik bir kasın belli bir uzunlukta gerildiğinde ortaya çıkan kasılma aktivitesi ve sonrasında ani güç azalmasıdır (12). İnhibisyonun başlaması ile ilk karşılaşılan şiddetli direnç ortadan kalkar (çakı gibi katlanır). Tonik germe refleksleri ise uzunluğa bağımlı grup II kas içiği afferentleri yoluyla etkinleştirdiğinden; hem hızlı, hem de yavaş eklem hareketiyle ortaya çıkarılır ve kas gerimi sürdükçe refleks kas kasılması da sürer. Daha çok fleksör kaslarda gözlenir ve kontraktürlere eğilimi artırır. Medulla spinalis yaralanması sonrası hiperaktif olan bir diğer spinal refleks, fleksör geri çekme refleksi ya da kutanomüsküler refleksdir. Ağrılı bir uyarı kalça ve diz eklemi fleksiyonu ile ayak bileği dorsifleksiyonuna yol açar. Bu fleksör spazmlar spontan olarak birkaç saniye ya da dakikada bir görülür. İnhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları, dış üretral sfinkter spazmları, detrusör dış sfinkter dissinerjisi bu refleksleri ortaya çıkarabilir. Basınç ülserleri nedeniyle ekstremitelerde tonik fleksör spazm olabilir; spazmlar derinin gerilip yıpranmasına, bu durum da yeni spazmların ortaya çıkmasına neden olarak bir kısır döngü oluşur. İnkomplet medulla spinalis yaralanmasında spinal refleksler başlangıçta depresedir ancak bu durum komplet yaralanmasındaki kadar belirgin değildir. Tendon refleksleri, klonus ve hipertonus, inkomplet yaralanmadan sonra daha hızlı geri döner ve çoğu kez istemli hareketlerle birlikte. İstemli hareketin korunması ile spastisitenin derecesi arasında ilişki vardır. Geriye kalan kas gücü ile hareketlerini denetleyen hastalarda spastisitenin derecesi daha az, kas gücünü iyi kullanamayan hastalarda ise daha şiddetlidir. Minimal kas gücü olan hastalar, diz ekstansiyonuna yardım etmek için diz ve ayak bileği ekstansör hipertonusunu kullanmayı öğrenebilirler.

II.3.2.Serebral Etkilenmelerde

İnme sonrası başlangıç döneminde refleksler ve istemli hareketler kaybolur, kaslar flastır (serebral şok). Günler, haftalar içinde refleksler geri dönmeye başlar ve haftalar aylar içinde hiperaktifleşir. Hemiplejik hastalarda değişen derecelerde, ilkel lökomotor paternler içinde kasların stereotipik birlikte aktivasyonu gözlenir. Önceleri Twitchell tarafından ortaya konan bu stereotipik hareketler daha sonra Brunnstrom tarafından “sinerjiler” olarak tanımlanmıştır. İyileşme evreleri boyunca istemli hareket arttıkça, hiperaktif refleksler azalır. İyileşme süreci herhangi bir noktada durduğunda, bir miktar hiperrefleksi ve güçsüzlük kalır. İnme sonrası fleksör refleks spazmlar sık görülmesi de Babinski işareti karakteristiktir. Babinski refleksi, spastik hipertoniye eşlik eden bir kavrama yanıtının fleksiyon çekme refleksine dönüşümüdür. Beyin sapı yollarında etkilenme düzeyi ile ilişkili olarak hiperaktif tonik boyun refleksi ve tonik vestibuler refleksler görülebilir. Hemiplejik üst ekstremitede fleksör tonus ve hareketler çoğunlukla ekstansörlere baskındır. Kas tonusu değişiklikleri serebral felcin erken bir bulgusudur. Doğum sonrası birkaç hafta ile 1 yıl sonrasına kadar sürebilen bir hipotoni yerini hiperrefleksi, klonus, postür bozukluklarına bırakır. Spastisiteye atetoz, kore ya da distoniler eşlik edebilir (13,14).

II.3.2.1.İnme ve Spastisite

İnme, gelişmiş toplumlarda üçüncü ölüm nedeni ve birinci sakatlık sebebi olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutar. Amerikada her yıl 700,000 kişi inme geçirmektedir. İnme hastalarının %20-40'ında spastisite gelişmektedir (15). İnme sonrası hemiparezide ortaya çıkan anormal kas tonusu artışı, bu hastalıkta morbidite ve disabilitenin ana nedenidir (16). Disabilite gelişmiş inme hastalarının %30 unda hastane bakımı gerekir (17). Bu hastalarda spastisitenin yoğun olduğu kas grupları, üst ekstremitede; parmak fleksörleri, el bileği fleksörleri, dirsek fleksörleri, omuz adduktörleri olarak, alt

ekstremitelerde ise diz ekstansörleri, ayak bileği plantar fleksörleri, ayak invertörleridir. Tutulan kas grupları nedeniyle hastanın görünümü, dengesi ve yürüyüşü bozulur (2). Bu belirtiler hastayı mobilizasyon, pozisyonlama, bakım ve günlük yaşam aktiviteleri açısından olumsuz yönde etkiler (18).

İlk kez 1989 yılında, Das ve Park tarafından inme sonrası spastisite gelişen hastaların tedavisinde botulinum toksin tip A kullanımı ile ilgili çalışma yayınlanmıştır (19,20).

II.3.2.2.Serebral Palsi ve Spastisite

Serebral palsi her 1000 canlı doğumda 2–3 görülme sıklığı ile çocuklardaki en sık motor bozukluktur (21). Serebral palsi esasında tek bir hastalık olmayıp, serebral kaynaklı bir grup motor bozukluğun klinik tanımlamasıdır. Dolayısıyla motor bozukluğa yol açan ve bulguları çocukluktan itibaren ortaya çıkan geniş bir aralıktaki serebral bozukluğu tanımlayan bir terimdir (22). Serebral palsili hastalarda aynı zamanda başka nörolojik problemler de mevcut olabilmektedir: görme–işitme–konuşma problemleri, duyu kayıpları, mental retardasyon, epilepsi ve davranış bozuklukları (23,24). Beyin hasarı statik olarak kabul edilse de nörolojik semptomların etkileri dinamik ve ilerleyici olabilmektedir (25).

Serebral palsili hastaların çoğunda kas güçsüzlüğüne eşlik eden hipertoni bulunmaktadır. Hipertoni bulguları, spastisite, distoni veya rijidite olarak sayılabilir. Rijidite çocuklarda nadiren görülmektedir. Serebral palsili çocukların çoğunda spastisite ve distoninin karışık bir resmiyle karşı karşıya kalınmaktadır. Crothers ve Paine serebral palsiyi üç gruba ayırmaktadır: spastik, ekstrapiramidal ve mixt (26). Anatomik dağılım olarak ise; hemipleji, dipleji (alt ekstremitelerin üst ekstremitelere göre daha fazla etkilenmesi), paraparezi, tripleji ve quadripleji olarak tanımlanmıştır.

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. Zaten anormal olan motor hareket, kontraktürlerin gelişimiyle daha fazla fonksiyonel kayba yol açmaktadır. Zamanla kontraktürler ilerleyici deformitelere

yol açar ve torsiyonel kemik deformiteleri, eklem dislokasyonları ve omurga deformiteleri ortaya çıkar (27).

İlk kez 1993 yılında serebral palsili hastaların tedavisinde botulinum toksin tip A kullanımı yayınlanmıştır (28).

II.3.2.3.Herediter Spastik Paraparezi ve Spastisite

Bu hastalık Seeligmuller tarafından 1874 yılında, daha sonra da Almanya'dan Strümpell ve Fransa'dan Lorraine tarafından bildirilmiştir. Kalıtım paterni genellikle otozomal dominanttır, daha az sıklıkla da otozomal resesiftir. Sporadik formları da bilinmektedir. Hastalık çocukluktan yaşlılık çağına kadar her yaşta saptanabilir, yavaş ilerleyicidir. Klinik tabloda, bacaklardaki spastik güçsüzlüğe bağlı olarak, artan yürüme güçlüğü saptanır. Tendon refleksleri hiperaktiftir ve plantar refleksler de ekstansördür. Spastisite sıklıkla kalça fleksör ve adduktorleri, ayakta plantar fleksörlerde belirgindir. Üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri hiperaktif olup, çoğunlukla kas güçsüzlüğü ve spastisite saptanmaz. Az sayıdaki patolojik çalışmada, tüm spinal kord boyunca olan kortikospinal traktus dejenerasyonuna ek olarak, yaşam boyunca hiç duysal anormallik bildirilmemiş olsa da, özellikle lumbosakral bölge ve spinoserebellar traktustaki Goll kolonlarında incelmeye olduğu saptanmıştır (29). Şimdiye kadar, nedene yönelik tedavi yoktur, semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Semptomatik tedavi; fizyoterapi ve oral antispastik tedaviyi içermektedir. İnme ve farklı hastalıklara bağlı görülen fokal spastisitelerde botulinum toksin etkinliği saptanması üzerine, bu grup hastalarda da botulinum toksin tedavisi verilmiş ve fayda görülmüştür (30).

II.4.Spastisitenin Etkileri

Spastisitenin işlevsel yönünü değerlendirmek için belirtilerin, hangi kas gruplarında bulunduğu, bu belirtilerin yararlı mı, yoksa sakıncalı mı olduğunun saptanması gereklidir.

Yararlı Etkileri

1.İşlevsel olarak ekstansör spastisite ve spazmlar, ayakta durma ve yürümeye yardımcı olabilir.

2.Konsantrik kasılmalar zayıf olsa da, izometrik ve eksentrik kasılmalar güce katkı sağlar.

3.Spastisite atrofiyi engeller, kemik mineralizasyonu üzerine olumlu etkisiyle osteoporoz oluşumunu bir ölçüde önleyebilir.

4.Spazmlar venlere pompa etkisi oluşturarak alt ekstremitelerin dolaşımına yardım eder, ödemi ve derin ven trombozu riskini azaltır.

Zararlı Etkileri

1.Şiddetli spastisite, spontan fleksör spazmlar ve klonus istemli kas kontrolünü engeller, yürüyüş siklusunda hastanın dengesini bozabilir.

2.Hastanın yatakta ve tekerlekli sandalyede bağımsız hareketlerine ve transferlere engel olabilir.

3.Hareket için gerekli enerji miktarı artar, ortezlerin uygulanması güçleşir.

4.Giyinme, banyo yapma, tuvalet etkinlikleri kısıtlanabilir.

5.Perine bakımı ve katater uygulaması sırasında kalça fleksör ve adduktor kaslarında spazm artar ve işleme engel olabilir.

6.Yineleyici klonus ve fleksör spazmlar özellikle malleoler ve topukların derisini gerip, basınç ülserlerinin oluşmasına ortam hazırlarken, kalça adduktor spazmı, dizlerin iç bölümündeki derinin zedelenmesine yol açar.

7.Ciddi tonik fleksör spazmlar şiddetli ağrıya neden olabilir.

II.5.Spastisiteyi Etkileyen Faktörler

1.Spastisiteyi arttıran etmenlerin başında eklem kontraktürleri gelmektedir. Bu nedenle yaralanmadan sonra verilecek uygun bir yatak postürü ve alınacak önlemler oldukça yararlıdır.

2.Konstipasyon da spastisiteyi artıran önemli nedenlerden biridir ve yaralanmadan hemen sonra birkaç gün içinde düzenlenen iyi bir bağırsak eğitimiyle bu sorun çözümlenebilir.

3.Deri lezyonları, idrar yolları patolojileri, cinsel organ lezyonları

- 4.Kas iskelet sistemi patolojileri
- 5.Çok soğuk ve sıcak ortam, ani ısı değişiklikleri, nem
- 6.Stres, emosyonel bozukluk, depresyon
- 7.Toplum ve aile çevresiyle uyumsuzluk, hastane çalışanlarıyla iletişim bozukluğu da spastisiteyi artıran etmenlerdir.

Kas spastisitesinin rahatlatılması, kalıcı hasara ilerlemeyi büyük ölçüde yavaşlatabilir. Spastisite tedavisinde birincil amaç, fonksiyonel iyileşme sağlamaktır. Bunun yanısıra mobilitiyi artırmak, ağrıyı ve spazmları azaltmak, eklem hareket genişliğini artırmak, ortez kullanımını ve pozisyonlamayı kolaylaştırmak, kozmetik yarar sağlamak, cerrahiye önlemek veya geciktirmek tedavi amaçları arasında sayılabilir. Uygun tedavi planı yapmak için birçok faktör gözönünde bulundurulmalıdır. Tedavi planı her zaman piramit şeklinde olmayabilir. Bazen çok erken dönemde daha agresif tedavileri uygulamak iyi sonuç verirken, ileri dönemde invaziv yaklaşımlar dahi yeterince yararlı olmayabilir. Tedavi kararı hastanın klinik ve sosyal durumu göz önüne alınarak verilmelidir (31).

II.6.Spastisite Tedavisi

Spastisitenin konservatif tedavisi, birçok tedavi yöntemini içermektedir.

A) Temel tedavi; zararlı uyaranları giderme, uygun yatak pozisyonu sağlama, günlük egzersizler ve hasta eğitimini içermelidir.

B) Fizik tedavi olarak; lokal soğuk uygulama, ultrason, elektriksel stimülasyon, biofeedback, splint ve alçı uygulamaları yapılmaktadır.

C) Farmakoterapi: Spastisite için ilaç tedavi seçeneği, selektif özelliklerine göre tanımlanmaktadır. Bu ilaçlar daha çok inhibisyonu artırarak eksitasyonu dengelemektedir.

Baklofen (Lioresal®), Gama-amino bütirik asit (GABA)-B reseptör agonisti olup, primer afferent terminallerden eksitatör nörotransmitter salınımını azaltır. GABA, supraspinal alanda başlıca iki inhibitör nörotransmitterden biridir.

Diazepam (Diazem®, Nervium®), GABA-A reseptör agonisti olup, GABA'nın postsinaptik etkilerini kolaylaştırarak ve artırarak GABAerjik iletinin etkinliğini arttırmaktadır. Tedavide kullanılabilen diğer benzodiazepinler;

Klorazepat dipotasyum (Tranxene®), Ketozolam (Loftran®), Klonazepam (Rivotril®, Klonopin®), Tetrazepam (Myolastan®) olarak tanımlanmıştır. Bazıları için henüz açık uçlu çalışmalar yapılmış olup çift kör çalışmaları yoktur. GABAerjik etkili olan ve tedavide kullanılması yönünde çeşitli çalışmalar yapılmış diğer ajanlar ise; Pirasetam (Nootropil®, Nörotrop®), Progabid, Gabapentin (Neurontin®), Tiagabin (Gabitril®) ve Carisoprodol (Soma®)dur.

Dantrolen (Danitrium®), direk olarak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınmasını inhibe ederek, iskelet kasında eksitasyon-kasılma kontrol mekanizmasının etkinliğini azaltır ve sonuçta kasılmayı azaltır.

Riluzol (Rilutek®), Lamotrijin (Lamictal®) ve Fenitoin (Hidantin®, Dilantin®) iyon kanalları üzerinden etkili olmaktadır ancak belli bir antispastik etki gösterse de primer olarak bu amaçla kullanılmayan ajanlardır.

Tizanidin (Sirdalud®) merkezi etkili alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir, alfa-1 reseptörlere çok az afinitesi vardır. Medulla spinaliste eksitatör bir aminoasit olan aspartat salınımını inhibe ettiği saptanmıştır. Tizanidin'in antispastik etkisini lokal spinal döngülerde eksitatör iletiyi azaltarak ya da medulla spinalisdeki Lokus Seruleus'taki noradrenerjik nöronların tonik kolaylaştırıcı aktivitesini azaltarak etki gösterdiği kabul edilmektedir. Ayrıca spinal yollarda nosiseptif uyarıların sinaptik iletilsinin inhibisyonu ile ortaya çıkan antinosiseptif bir etkisi de vardır. Klonidin (Catapres®) ve Thymoxamine (Opsilon forte®) diğer etkili monoaminejik ilaçlardır.

Belli bir antispastik etki gösterse de primer olarak bu amaçla kullanılmayan ajanlar da tanımlanmıştır (klorpromazin (Flexeril®), propranolol (Dideral®), anestezikler, bazı antikolinergikler, steroidler, tetrahidrokannabinol ve morfin gibi).

Bunlardan başka, etkinliği yeterince kontrollü klinik çalışma ile desteklenmemiş, araştırma aşamasında çeşitli maddeler de vardır (Topikal benzokain, okskarbazepin (Trileptal®), siproheptadin (Periactin®) ve siklobenzoprin (Flexeril®) gibi). Glisin ve prekürsörü (L-treonin) ile ilgili olarak birçok çift kör çalışma bulunmaktadır. Oral tedavi, hedef kaslar üstünde

odaklanmak yerine, sistemik etkiye sahiptir ve önemli sistemik yan etkilere neden olmaktadır (4,32,33,34).

D) Spastisitede **lokal tedavi yöntemleri** ise, kaslara ya da innerve eden sinir çevresine uygulanacak lokal anestezipler, alkol enjeksiyonu, fenol blokajı, intratekal baklofen ve botulinum toksin uygulamalarını içermektedir. Böylece bölgesel etki sağlanmaktadır (4).

E) Spastisitenin tedavisinde uygulanan **cerrahi yöntemler** ise; selektif dorsal rizotomi, nörektomi ve miyelotomidir. Düzeltici cerrahi girişim, hedeflenmiş fokal bir yaklaşımdır ve çoğu kez işlevsel hedeflere ulaşmak için kesin tedavidir. Ne var ki, işlemin kalıcılığı, özellikle çok erken uygulanmışsa, büyük bir dezavantaj da olabilir (35).

Tüm tedaviler gözönüne alındığında yaygın spastisitede öncelikle oral sistemik etkili ilaçlar, cevap alınmazsa intratekal baklofen veya cerrahi tedaviler önerilmektedir. Fokal spastisitede ise fenol, alkol ve botulinum toksin uygulamaları tercih edilmektedir.

1980'li yılların sonlarından itibaren çeşitli açık ve çift kör çalışmalarla botulinum toksin tip A (Btx-A) lokal enjeksiyonlarıyla yapılan kimyasal denervasyonun, spastisite tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli ancak geri dönüşümlü etkisi, uygulama kolaylığı, uygun güvenilirlik, yan etki profili ve diğer lokal tedavilerle yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar Btx-A' yı fokal spastisitenin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek haline getirmiştir (5,36).

II.7.Botulinum Toksini

II.7.1.Botulinum Toksin Tarihçesi

Botulizm 18.yüzyılda tanımlanmakla birlikte anaerobik bir organizmanın ürettiği toksinin besin zehirlenmesine neden olabileceği 1897'ye kadar anlaşılamamıştır. Genellikle kötü hazırlanmış ev konservelerinde üreyen Clostridium botulinum'un neden olduğu botulizm ölümcül bir hastalıktır.

1895'de Belçika'nın Ellezelles köyünde bir müzik kulübünün 35 üyesi cenaze töreni için hazırlanmış olan salamura jambon yedikten 20–36 saat

sonra çoğu müzisyende nöroparalitik bir sendrom gelişmiş ve Justinus Kerner bu hastalık için Latince sosis anlamına gelen botulus kelimesinden esinlenerek botulizm terimini kullanmıştır. Aynı dönemde Rus bir hekim benzer klinik tabloyu balık zehirlenmesi olarak tanımlamıştır.

Profesör Van Ermengem etkeni yiyeceklerden ve etkilenenlerden izole etmiş ve Bacillus botulinus olarak adlandırmış; bu anaerobik bakteri daha sonra Clostridium botulinum olarak isimlendirilmiştir. Sonraki yıllarda bu toksinin tip B olduğu bildirilmiş, 1904'de ise tip A tanımlanmıştır (37).

1920'lerde Dr. Hermann Sommer tip A toksinini pürifiye etme girişimlerinde bulunmuştur. II. Dünya Savaşı yıllarında çalışmaların çoğu tip-A toksin üzerine yapılmış olmasına rağmen hatırı sayılır sayıda çalışmada tip B, C, D ve E üzerine yapılmıştır.

Savaşın sonlanmasından sonra 1946'da Dr. Carl Lamana Btx'ini ilk kez kristalize etmiş ve tip-A toksininin bazılarının hemolitik olan non-toksik proteinlere bağlı toksik ünitlerden oluştuğunu göstermiştir.

Fizyolog Dr. Vernon Brooks 1950'lerde Btx'in hiperaktif kasların aktivitesini azaltmakta kullanılabileceğini göstermiştir (38).

Btx.'nin terapötik uygulamaları Edward Schantz'dan aldığı materyelle Alan Scott öncülüğünde başlamıştır (38,39).

1973'de Dr. Scott hayvan deneylerinde Btx.'nin şaşılık sağaltımında yararlı olduğunu kanıtlamış, 1977 yılından sonra gönüllü insanlarda kullanılmaya başlanarak terapötik bir ajan haline gelmiştir.

1980'li yıllarda spastisite tedavisinde kullanımı başlamıştır (37,40,41,42,43). 1989 yılında strabismus, blefarospazm ve 7. sinir bozukluklarında kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır.

2000 yılında servikal distonide, 2004 yılında da hiperhidrozda FDA onayı almıştır. Son yıllarda migren ve gerilim baş ağrıları, Frey sendromu, sialore ve rinore gibi otonom bozukluklarda da kullanılır olduğu ispatlanmıştır.

II.7.2.Botulinum Toksini Yapısı ve Etki Mekanizması

Clostridium botulinum tarafından üretilen ve bilinen en güçlü nörotoksin olan Btx'in oral yoldan alınan 1 nanogramı insanlar için öldürücü olmaya yeterlidir (44).

Botulinum nörotoksini, periferik kolinerjik sinirin presinaptik terminallerinde asetil kolinin salınımını engelleyerek sinir iletimini önler. Toksin en çok nöromuskuler kavşakta etkili olmasına rağmen, etkisi sadece motor sinir sonlanmalarına sınırlı değildir. Ayrıca otonomik sinir sisteminin pre ve post ganglionik kolinerjik sinir sonlanmalarında da nötransmitter salınımını bloke eder. Toksin hem nöroglandular, hem de nöromuskuler kavşakta etkilidir.

Toksin 150 kD molekül ağırlığında olup, birbirine disülfid bağı ile bağlı çift zincirden oluşur. Btx çinko endopeptidi olup, çinko bağlayıcı metalloendoproteaz içeren molekül ağırlığı 100.000 kD olan ağır ve molekül ağırlığı 50.000 kD olan hafif zincirden oluşmaktadır (42,43,45,46,47).

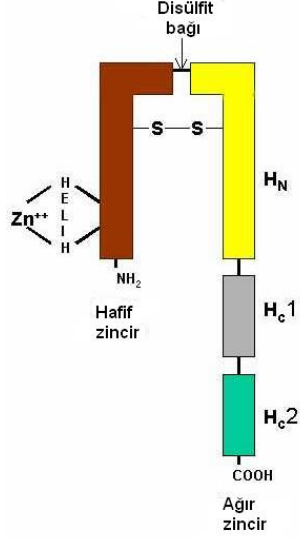
Ağır zincirde C ve N terminalleri bulunmaktadır (Şekil 1). C terminali kolinerjik sistem terminaline afiniteden ve presinaptik reseptörlerin aracılık ettiği hücreye bağlanmadan sorumludur. N terminali ise toksinin hücre içinde yer değiştirmesini ve hafif zincirin endozomal membrana geçişini sağlar.

Hafif zincir ise intrasellüler etkili nörotoksin parçasını oluşturmaktadır. Bu parça, endozom membranı ile presinaptik membranın birleşmesinden sorumlu SNARE (soluble N-ethyl maleimide- sensitive factor attachment proteine receptor) proteinlerine bağlanır.

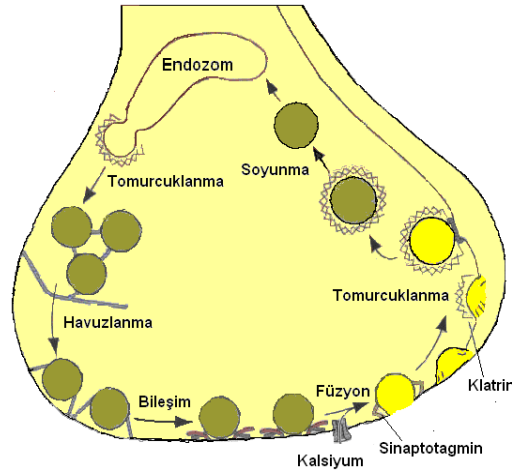
SNARE proteinleri; Veziküle eşlik eden membran proteini (vesicle associated membrane protein=VAMP, Sinaptobrevin olarak da bilinir), Sinaptosomal'e eşlik eden protein (synaptosomal associated protein=SNAP-25), Sintaksin ve Sinaptotagminden oluşur.

Nörotoksin, SNARE proteinlerinin bir veya birkaçını parçalayarak kalsiyum kanalı aracılığıyla olan membran füzyonunu önler ve sinaptik aralığa asetilkolin salınımını engelleyerek kasta geri dönüşümlü paralizi yapar (Şekil 2). Böylelikle Btx.'in nöromusküler kavşakta etkisi ortaya çıkar.

Yaklaşık 2-3 ay gibi bir süreden sonra aksonal filizlenme ile yeni sinir terminalleri oluşur ve sinir iletimi tekrar başlar.



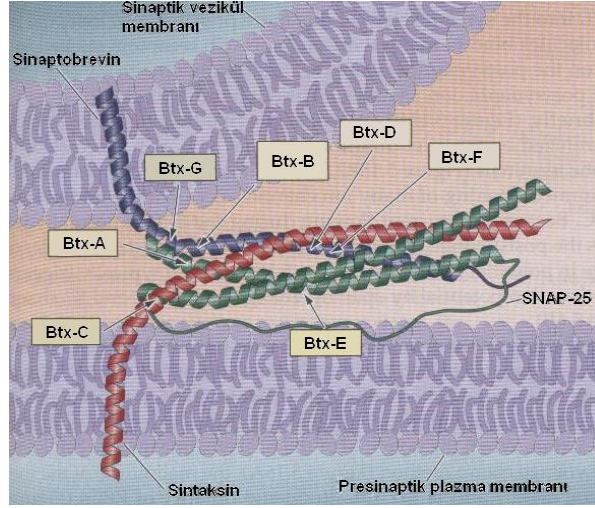
Şekil 1. Btx çinko endopeptidi olup, çinko bağlayıcı metalloendoproteaz içeren molekül ağırlığı 100.000 kD olan ağır ve molekül ağırlığı 50.000 kD olan hafif zincirden oluşmaktadır



Şekil 2. Endozom; Klatrin gibi kılıf proteinlerinin membranı çevreleyip çukurcuk ve tomurcuklanarak vezikül oluşturması ile meydana gelir. Asetilkolin içeren sinaptik veziküller de endozomdan tomurcuklanarak oluşur ve asetilkolin havuzuna katılır. Daha sonra asetil kolinin sinaptik aralığa boşalması için birleşim ve füzyon aşamalarından geçer.

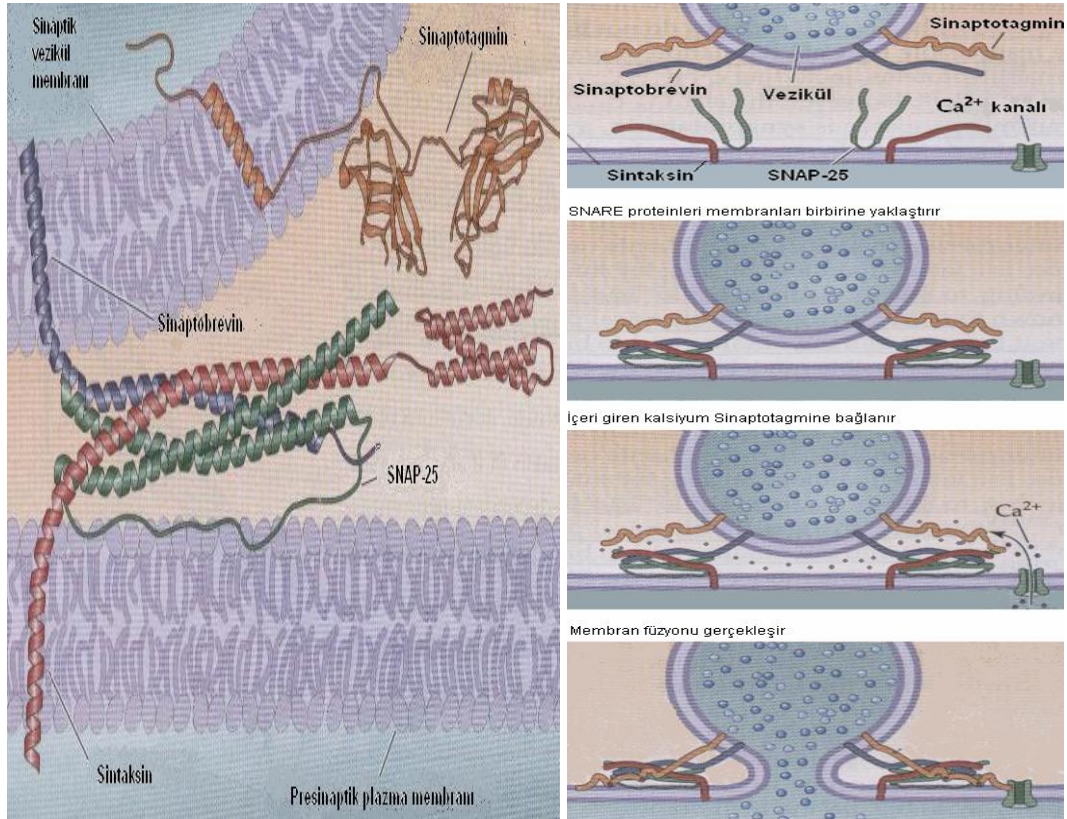
Btx.'in immünolojik olarak 8 serotipi tanımlanmıştır ve A,B,C1,C2,D,E,F ve G olarak adlandırılmıştır. Her toksin serotipi (A-G) SNARE proteininde farklı bir peptid bağıya spesifik olarak bağlanarak, nörotransmitter vezikül egzozitozunu engeller ve enfekte konakta paraliziyeye neden olur.

Klinik kullanımı en sık olan Btx-A preparatı SNAP-25'e bağlanarak etkisini gösterir. Diğer serotiplerden Btx-E, SNAP-25'e bağlanarak, Btx-C; Sintaksin'e bağlanarak, Btx-B,D,F,G ise Sinaptobrevin'e bağlanarak etki eder (42,43,45,47) (Şekil 3).



Şekil 3.

Normal fizyolojide ise, hücre sitoplazmasında yer alan bu proteinlerin bir bölümü endozom membranına, bir bölümü de bunlara karşılık olarak presinaptik hücre membranına yerleşir ve kalsiyum kanalı aracılığı ile hücre içersine kalsiyum girişi ve sintagmin proteinin katkısıyla membranların birleşmesi, füzyonu gerçekleşir ve asetilkolin sinaptik aralığa boşalır (Şekil 4).



Şekil 4.

Yapılan çalışmalarda Btx. A serotipi için nöromusküler iletinin yeniden sağlanması ve asetilkolin salgılanması için geçen süre yaklaşık 91 gün olarak bulunmuştur. C serotipinin etki süresi A serotipine benzer. Diğer Btx. serotipleri için (B,E,F) bu süre daha kısa sürelidir (45,47,48).

Btx., asetilkolin sentezini, depolanmasını ve sinir boyunca elektriksel iletiyi etkilemez. Uzun süreli Btx kullanımında geri dönüşümlü denervasyon atrofi gelişir. Ek olarak Btx.'in duysal sistem üzerinde analjezik özelliği olduğu da bildirilmiştir (46,47).

II.8.Botulinum Toksini Tip – A

İlk pürifiye edilen ve en çok çalışılan serotip-A'dır (Btx-A). Saflaştırılmış Btx-A tedavi edici etkisini, seçici olarak, periferik kolinerjik sinir uçlarından asetilkolinin sinir- kas bileşkesine salınımını engelleyerek yapar ve bu etki üç ile dört bazen altı ayda sonlanır (49).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında Btx-A'nın retrograd transport yolu ile yayılarak santral sinir sistemine ulaştığı gösterilmiştir. Santral sinir sistemine kabulü beyin sinaptosomları ile olmaktadır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş Btx'in kasa enjeksiyonundan sonra radyoaktivite (olasılıkla toksin) spinal korda retrograd olarak ventral kökler yoluyla geçmektedir (50). Btx'in santral sinir sistemine geçebilmesine rağmen beyin ve spinal korda bağlanmasının herhangi bir klinik etki oluşturması olası görülmemektedir (51). Sulandırılmış toksinin enjeksiyonundan sonra uygulama yerine komşu bölgelerde güçsüzlük oluşabilir. Tek enjeksiyon yerinden 4,5cm kadar diffüze olabilir (52). Btx'in enjeksiyon yerinden uzak bölgelerdeki nöromusküler transmisyon üzerine olan subklinik uzak etkileri SFEMG (single fiber elektromyografi= tek lif EMG) ile saptanabilir (44)

Birçok yayında Btx-A enjeksiyonunun spastisiteyi umulduğundan daha fazla alanda azalttığı ve difüzyon ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir. Bu gözlem Btx-A'nın gama motor nöronlar üzerinde kas içciklerinden gelen la afferent sinyallerini azaltmasıyla ve böylece lokal enjeksiyon yerinden daha geniş alanda spastisiteyi azaltması ile ilişkili olabilir. Btx-A enjeksiyonu ektrafusul kas lifleri üzerinde alfa motor nöron aktivitesini ve kas

kontraksiyonunu azaltır. Tüm kas kontraksiyonunun azaltılması eşlik eden ağrıyı da azaltır (39,53).

II.8.1.Doç

Btx. aktivitesinin ölçümünde mouse unit (MU,LD50,U) birimi kullanılmaktadır. 1 MU aktivitesi, 18–20 gramlık Webster türü fare grubuna yapılan intraperitoneal Btx enjeksiyonu ile farelerin %50'sini öldüren doz olarak tanımlanır (43).

Btx-A preparatlarının dozları üretici 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 500MU (12,5ng), Botox®'da 100MU (5ng) toksin bulunmaktadır. Yaygın olarak kullanılan bu iki preparatın dozlarını karşılaştırmak gerekirse 1 MU Botox® yaklaşık 3–5 MU Dysport®'a eşittir (54,55). Ülkemizde bulunmayan Btx B serotipi ABD'de Neurobloc® (Elan), Avrupa'da Myobloc® (Athena) adı altında satılmaktadır. B serotipine insanlar dah a az duyarlı oldukları için daha yüksek MU kullanılır (54).

II.8.2.Yan Etki ve Kontrendikasyonlar

Btx-A ile oluşan yan etkiler genellikle geçici ve lokalizedir. Toksinin güvenilirliği uygulanan doz ve uygulama bölgesinde kalma süresi ile orantılıdır (54,55). Yan etki oluşturacak kesin dozu belirlemek güçtür. Doz belirlemede yan etki ve terapötik indeks aralığı uygulama bölgesine göre değişir. Uygulanan dozun tekrarlanan uygulamalarda ayarlanabilir olması ilacın güvenilirliği ile ilgili en önemli özelliğidir (54). Btx-A'nın tanımlanmış güvenilirlik profilini diğer Btx serotiplerine adapte etmek uygun değildir (55).

Btx-A'nın en erken görülen yan etkileri enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ağrı, ekimoz, kaşıntı, yanma ve daha sonra hedef kaslarda aşırı kuvvet kaybı, komşu kaslarda istenmeyen paralizi veya otonomik disfonksiyonlardır.

Ciddi sistemik yan etkiler standart dozlarda nadiren görülür. Buna karşın toksinin sistemik dağılımına veya immünolojik reaksiyona bağlı sistemik hafif yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu durumda tedavi genellikle semptomatiktir.

Uzun süren sistemik yan etki bildirilmemiştir. Objektif bir kas güçsüzlüğü olmaksızın genel bir yorgunluk hissedilebilir. Btx-A tedavisi altında yatan ciddi nöromusküler hastalıkları (Lambert-Eaton gibi) maskeleyebilir (54).

Teorik olarak botulizm tablosunda görülen paralitik ileus, gastrik dilatasyon ve hipotansiyon gibi tüm otonomik bozukluklar görülebilir.

Boyun bölgesine yapılan enjeksiyonlar sonucunda orta derecede anormal kardiyovasküler reflekslerin ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Immünolojik reaksiyon olarak sistemik anafilaksi bildirilmemiştir. Fakat allerjik reaksiyonlar olabilir ve bir sonraki enjeksiyon için kesin kontrendikasyon nedenidir.

Brakial pleksopati, grip benzeri hastalık gibi immün sistem kaynaklı başka sistemik yan etkiler görülebilir (54). Fakat bunlar bir sonraki enjeksiyon için kontrendikasyon nedeni değildir.

Hamilelerde terapötik dozda kullanımı ve teratojenik etkisi hakkında çok az bilgi vardır. Bir çalışmada gebeliği sırasında Btx-A uygulanan 30 kadından 27'sinin normal doğum yaptığı bildirilmiştir (56). Daha geniş serilerin olmaması ve bu konudaki bilgilerin sınırlı olması nedeni ile gebelik sırasında uygulanması önerilmemektedir.

Emzirme döneminde ilacın güvenilirliği konusunda kesin bilgi yoktur. Mutlaka uygulanmak isteniyorsa ilacın dokuya oturduğu süre olarak düşünülen uygulama sonrası ilk iki gün emzirmeye ara verilmesi önerilir.

Uzun dönem yan etkiler ilaca karşı antikor gelişmesi ve yeni akson sonlanmalarının oluşması ile ilgili olabilir. Btx preparasyonları aktif toksinin yanı sıra birçok proteini de beraberinde bulundurur. Ilacın tüm bu komponentlerine karşı antikor oluşabilir. Toksini nötralize eden antikor gelişimi nedeni ile ilaca tolerans gelişebilir. Antikor oluşma prevalansını belirlemede çeşitli zorluklar olmasına rağmen Btx'un benzer dozlarda kullanıldığı servikal distoni için bu oranın %2,5 ile %15,3 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (54).

Eğer uygulanan ekstremitede aşırı kuvvetsizlik gelişmişse splintle o ekstremitede desteklenir.

Toksinin enjeksiyonu sonrası yapılan ağır germe egzersizleri kasın germeye direnci azaldığı için yumuşak doku ve hatta eklemde hasara yol açabilir.

İlaç etkileşimleri; aminoglikozidler gibi nöromüsküler kavşağı etkileyen ilaçların etkisini potansiyalize eder. Spektinomisin, tetrasiklin, linkomisin ile beraber kullanılacaksa dikkat edilmelidir.

II.8.3.Güvenlik

Btx-A'nın toksik dozları, toksine hangi yöntemle maruz kalındığına bağlı olarak değişir. **3500MU insan zehirlenmesine** yol açar. 30000MU ağır zehirlenmeye neden olur. Yapılan çalışmalarda insan LD50'sinin 30-40MU/kg olduğu gösterilmiştir (57).

II.8.4.Antikor Oluşumu (İmmun rezistans) ve Ölçümü

Bazı olgularda Btx'un başlangıçtaki yararlı etkisi kaybolur. Bu olgulara sekonder yanıtızlar veya olaya sekonder direnç gelişimi denir. Bazı olgularda da başlangıçtan itibaren yanıtızlık vardır. Bu olgulara da primer yanıtızlar veya olaya primer direnç denir (58).

Birkaç enjeksiyon sonrası bazı olgularda Btx'ine karşı antikor oluşur. Antikorlar bazı olgularda Btx'ine karşı gelişen toleranstan sorumlu olabilir (44). Btx ile sağaltılan olguların %5-10'u sonunda Btx'ne yanıtız olmaktadır. Bu olguların bazılarında toksine karşı saptanabilir antikorlar vardır. Diğer olgularda titreler bugünkü varolan tekniklerle değerlendirilemeyecek kadar düşük titrelerde olabilir veya bilinmeyen başka nedenler sorumlu olabilir (39). Nötralizan antikorlar oluştuğunda tedavi başarısız olmaktadır.

Toksinin 8–12 haftadan daha sık uygulanması, gerekenden daha yüksek dozların kullanımı olası Btx-A immün rezistansını arttırabilir ve bunlardan kaçınılmalıdır. İmmünrezistansın genç başlangıç yaşı, her tedavide yüksek dozların kullanımı ve yüksek kümülatif dozların kullanımına eşlik ettiği gösterilmiştir. Saflığı yüksek olan toksinlerin kullanımı immunojeniteyi azaltabilir.

Nötralizan antikorlar gelişmiş olan olgulara birkaç ay Btx-A uygulanmazsa seronegatif hale gelebilmektedir, ancak tekrar uygulanmaya başlandığında hızla antikorlar oluşmaktadır (59). Bazı olgularda Btx antikor titreleri zamanla spontan olarak azalabilmektedir (60).

Btx antikorlarının tanımlanması in vitro metodlarla, fare biyolojik deneyi ve klinik yatak başı testlerle yapılır (61). Btx antikorları MPA (Mouse protection assay) , MDA (Mouse diaphragm assay) ve İmmunopresipitation assay (IPA) ile saptanabilir (62). MPA ile nötralizan antikor saptamada spesifite %100, sensitivite %30–53 arasında değişmektedir. IPA ise daha sensitif olarak bildirilmektedir. Yalancı pozitiflik ise MPA'da %0, IPA'da %12–22 olarak saptanmıştır (15). Enzym-linked immunoabsorbent assay (ELİSA) ve Western blot assay (WBA) Btx antikorlarını saptamak için kullanılır. Antikor oluşumundan kuşku duyulan kişilerde ekstensör digitorum brevis testi ve frontal veya kaş kaslarına enjeksiyon sonrası kas fonksiyonunun görsel kontrolü klinik yatak başı testleridir. Bu testler yararlıdır ama her birinin spesifik sınırlamaları vardır; çoğu in vitro test nötralizan Btx antikorlarını saptamak için yeterince spesifik değildir. Bir çalışmada kantitatif sudomotor akson refleks yanıtının nötralizan Btx antikorlarını saptamada yararlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (61). Düşük Btx-A antikorları hastanın kas yanıtını değiştirmedeği, orta titrelerin parsiyel, yüksek titrelerin tam bloaj yaptığı bildirilmekte ve parsiyel tedavi yetmezliği kabul edilmektedir (60).

II.8.5.İmmun Rezistansın Tedavisi

Btx-A immün rezistansına yönelik birçok tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Birkaç olguda plazma değişimi yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (59). İmmüpresyonun da başarılı olabileceği bildirilmiştir (54). Diğer bir yaklaşım ise farklı serotiplerin kullanımı şeklindedir (62). İntravenöz immunglobulin kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur (63). Hibrid ve şimerik Btx moleküllerinin geliştirilme çalışmaları, immünrezistans gelişiminin önlenmesi, nöroparalitik aktivite süresinin uzatılması amaçlarını kapsamaktadır (64).

II.8.6.Botulinum Toksin Diğer Serotipleri

Botulinum toksin B (Neurobloc® / Myobloc®), 2000 yılında servikal distonide kullanımına yönelik FDA onayı almış bir toksin preparatıdır. Yaklaşık 10000MU Neurobloc® (Avrupa'da) / Myobloc® (ABD'de) 200MU Botox®'a karşılık gelir. Yapılan fizyolojik çalışmalarda Btx-B'nin Btx-A'dan belirgin olarak daha kısa etki süresi olduğu gösterilmiştir (59). Buzdolabında 2–8 derecede saklandığında 2 yıl, oda sıcaklığında 25 derecede 6 aydan uzun süre saklanabilir (65).

Btx tip A, B ve E insanlar için patojenikken, tip C ve D sıklıkla hayvan botulizminde izole edilir (66). Btx-C, Btx-A'ya benzer geçici bir profil oluşturur, gelecekte bir alternatif olabilir. Btx-D, invitro olarak insan kas sinir kavşağında çalışılmış ve nöromuskuler blok yapmadığı gözlenmiştir(66). Btx-E, kısa etki süresine sahiptir.

Toksin serotipleri arasında cross-reaktivite olmadığı için tip A toksoide karşı gelişen antikolar tip F üzerinde belirgin nötralize edici etkiye sahip değildir. Bu da tip F'nin Btx-A'ya karşı antikor gelişen hastalarda bir tedavi alternatifini olabileceğini düşündürmektedir. 1991'de insanlarda deneysel amaçlı olarak kullanılmaya başlandığında ciddi sistemik veya lokal etki gözlenmeden, Btx-F'in etki süresi 2–6 hafta olarak daha kısa bulunmuştur (59).

II.8.7.Botulinum Toksini Uygulaması

Btx. enjeksiyonu öncesinde hastadan veya hastaya bakmakla yükümlü kişilerden enjeksiyon yapılmasının kabul edildiğine dair bilgilendirilmiş onay formu alınmalıdır.

Btx, enjeksiyon anında dilue edilecek şekilde toz form olarak flakon ambalajdadır. Açılmamış Botox® flakonu -5° C'nin altında saklanmalıdır; sulandırıldıktan sonra ise 2–8°C'de buzdolabında 4 saat saklanabilir. Açılmamış Dysport® flakonu ise 2–8°C'de saklanmalı ve dondurulmamalıdır, sulandırıldıktan sonra 2–8°C'de 8 saat boyunca saklanabilir. Her iki ilaç da 1-4cc koruyucu içermeyen serum fizyolojik (%0,9 NaCl) ile sulandırılır. Flakonu fazla sallamak veya hava kabarcığı oluşturmak toksini inaktive edebilir. Hazırlandıktan sonra 2–4 saat içinde kullanılması önerilmektedir. Oda

sıcaklığında 12 saatten uzun tutulduğunda aktivasyonun %44 ya da daha fazla kayba uğradığını gösteren çalışmalar vardır. Sulandırıldıktan sonra buzdolabında 24 saatten fazla tutulmaması ve dondurucuda hiç saklanmaması önerilmektedir (67).

İğne kasın boyutuna ve hekimin seçimine göre belirlenmekle beraber genellikle 22–26G' lik en az 1,5 cm. boyunda iğne ucu tercih edilir. Eğer EMG veya elektrik stimulatör (ES) kullanılacaksa teflon kaplı monopolar enjeksiyon iğnelere ihtiyaç vardır.

Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörler; doğru kas ya da kas gruplarının belirlenmesi ve uygun enjeksiyon tekniğidir (68,69,70,71).

Enjeksiyon hafif sedasyon, lokal anestezi altında yapılabilir. Teorik olarak enjeksiyon için en iyi noktalar kas içinde derin yerleşimli sinir son plaklarıdır.

Küçük ve orta boyutlu kaslarda kasın en şişkin noktasına yapılacak enjeksiyon genellikle başarılı olur. Enjeksiyon noktasının kesin olarak belirlenmesi çok önemli değildir. Çünkü botulinum toksini aktif sinir kas kavşağına yayılır. Her ne kadar kas içinde yayılma söz konusu ise de belirgin kompartmanların olduğu kuadriseps, hamstring gibi kaslarda her bir bölüme ayrı enjeksiyonlar gerekir. Liflerin paralel seyrettiği kaslarda kasın en şişkin yerine yapılacak çok sayıdaki transvers enjeksiyonlar daha etkili olurken liflerin longitudinal seyrettiği kaslarda ise kas boyunca yapılacak çok sayıdaki enjeksiyonlar daha etkilidir.

Uygulayıcı çok sayıdaki enjeksiyonların rahatsız edici olduğunu dikkate almalı ve bu durumun hastanın daha sonraki enjeksiyonları reddetmesine neden olabileceğini akılda tutmalıdır.

EMG eşliğinde uygulama; uygun noktanın belirlenmesinin dışında denerve kas liflerinin belirlenmesi ve tedavinin etkilerinin izlenmesinde de kullanılabilir. Elektrik stimulatörler ve EMG eşliğinde enjeksiyon, aktif kas kontraksiyonu yapamayan ve şişman hastalarda derin yerleşimli ve küçük kasların belirlenmesinde kullanılabilir (70,71).

Uygun enjeksiyon nokta sayısı kasın boyutuna bağlı olarak değişir. Birden fazla noktaya küçük dozlarda enjeksiyon tek noktaya yüksek doz enjeksiyondan daha çok tercih edilmektedir.

Enjeksiyon noktaları arasında en az 4–5 cm aralık olmalıdır. Çok sayıda enjeksiyon noktası Btx'in kasta eşit dağılımına ve dolayısıyla daha fazla sinir son ucuna ulaşmasına neden olur. Ancak bu yaklaşımda sinir sonlanmalarının olmadığı kas tendon bileşkelerine gereksiz enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Çocuklarda mümkün olan en az enjeksiyon nokta sayısı tercih edilmelidir.

Btx enjeksiyonunda uygulanacak doza hastanın vücut ağırlığı, hastanın gereksinimleri, kasın gücü ve kütlesine göre değerlendirme yapılarak karar verilir. Aynı dozlar farklı hastalarda farklı etki gösterebilir. İlk enjeksiyonda mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Maksimum doz konusunda farklı görüşler olmakla birlikte, Botox® için her bir uygulama seansında 400-600MU, Dysport® kullanımında ise üst ekstremitede 1500MU, alt ekstremitede 2000MU, Myobloc® / Neurobloc® da ise üst ekstremitede için 10.000MU konusunda literatür desteği yoğundur. Myobloc® / Neurobloc® için alt ekstremitede için maksimal doz bilgisine literatürde rastlanmamıştır (70,71).

Enjeksiyon sonrası uygulamalar tedavinin başarısı açısından önemlidir. Bu nedenle uygulama sonrası enjeksiyon yapılan kasın gerilmesi, splint kullanılması ve antagonist kaslara germe ve fasilitasyon uygulaması yapılması önerilmektedir (69).

II.9.Hasta Seçimi ve Tedavi Zamanlaması

Tedavi planı yaparken dikkate alınması gereken faktörler olayın süresi, spastisitenin şiddeti, dağılımı, lezyonun lokalizasyonu ve eşlik eden diğer sorunlardır (36,72).

II.9.1.Hastalığın Süresi

Spastisitenin süresi, tedavi amacı ve seçimi üzerine etkilidir. Başlangıçta hipotonik olan kaslarda günler, haftalar veya aylar içinde tonus artışı olur. Nörolojik iyileşme ile birlikte spastisite de azalabilir. Kısa süreli bir lezyonu ve minimal spastisitesi olan ve hızlı iyileşme gösteren hastada çok kısa süreli bir spastisite tedavisi gerekebilir. Bu şekilde erken uygulanacak tedavi santral sinir

sistemi plastisitesinin de katkısı ile agonist – antagonist kas dengesini sağlar, kontraktürleri önler ve rehabilitasyona katkıda bulunur. Kronik spastisite uzun süreli tedavi yaklaşımlarından yarar görür ancak bu dönemde en önemli sorun kontraktürlerin varlığıdır. Ayrıca hasta bu dönemde fonksiyon kayıpları için kompensatuar yöntemler geliştirmiştir. Bu hastalarda avuç hijyeni gibi daha spesifik amaçlar için kemodenervasyon planlanabilir (36,72).

II.9.2.Spastisite Şiddeti

Spastisite şiddeti Ashworth (AS), Modifiye Ashworth veya kalça addüktör skalaları ile değerlendirilir (73,74). Hafif spastisite sıklıkla eklem hareket açıklığı egzersizleri, cihazlama ve antispastik ilaçlarla kontrol edilebilir. Şiddetli spastisite ise bu konservatif tedavilere yanıt vermeyebilir. Bu durumda intratekal baklofen ve cerrahi yöntemler gibi daha agresif yaklaşımlar gerekebilir (36,72).

II.9.3.Spastisitenin Dağılımı

Spastisitenin dağılımı fokal veya sistemik tedavi seçiminde rol oynar. Ciddi spastik paraplejisi olan bir hastada izole bir kasın denervasyonu belirgin fonksiyonel iyileşme sağlamayabilir. Bu tip hastalarda, oral antispastik ajanlar veya intratekal baklofen tedavisi tercih edilmelidir. Buna karşın, inmeli hastalarda sadece bir grup kasın kemodenervasyonu belirgin fonksiyonel düzelme sağlayabilir (2,17,36,72).

II.9.4.Lezyonun Lokalizasyonu

Lezyonun santral sinir sistemindeki lokalizasyonu da tedaviyi etkiler. Spinal kord kaynaklı spastisitede oral baklofen serebral kökenliye oranla daha iyi yanıt verir (75). Serebral kökenli spastisitede de tizanidin oldukça etkili bulunmaktadır. Selektif dorsal rizotomi ile spastik serebral palside başarılı sonuçlar bildirilmiştir (36).

II.9.5.Spastisiteye Eşlik Eden Diğer Sorunlar

Hastanın selektif motor kontrolü, kuvveti, koordinasyonu değerlendirilmeli ve spastisitenin azaltılması ile kazanılacak fonksiyonlar dikkate alınmalıdır. Eğer hastanın motor kontrolü zayıfsa spastisitenin azaltılması mobilitede iyileşme sağlamayabilir. Bu durumda tedavi pozisyonlama ve bakım aktivitelerini kolaylaştırmak amacıyla da planlanabilir. Bilişsel fonksiyonlarda kaybı olan kişilerde spastisite tedavisine uyum problemi olabilir. Bu hastalarda spastisite tedavisi bakımı kolaylaştırmak amacıyla gündeme gelmelidir. Kontraktürler spastisitenin en korkulan sonucudur ve tedavi maliyeti spastisite tedavisinden çok yüksektir. Erken dönemde müdahale edilmez ise tek tedavi seçeneği cerrahi olur. Germe, cihazlama ve seri açılama diğer tedavilere eşlik etmelidir (76).

II.10.Hastanın Değerlendirilmesi

Kullanılan tüm değerlendirme yöntemleri, spastisiteye bağlı ortaya çıkan belirti ve bulguları belirlemeyi amaçlar (35,77). Fokal spastisite tedavisi için kullanılan Btx-A uygulaması için hasta değerlendirmesi enjeksiyon öncesi ve sonrası olmak üzere iki aşamada yapılır. Btx-A uygulaması öncesinde, tedaviyi planlayan hekimler, hasta ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler tarafından da onaylanan amaçları belirlerler. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında bu amaçlar doğrultusunda özel ölçüm yöntemleri ile gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır. Hastanın değerlendirilmesi öncelikle fonksiyonlarının ve günlük yaşam aktivitelerinin ne kadar etkilendiğinin ortaya konmasıyla başlar. Hastada mevcut spastisiteyi tetikleyen faktörlerin saptanması ve mümkünse ortadan kaldırılması gereklidir. Yapılan değerlendirmeler, hastanın ağrısı, pozisyonlanma güçlüğü, hijyen zorluğu, ortez kullanım zorluğu, hastanın bakımından sorumlu kişilerin sorunlarını da içermelidir. Amacı belirlemek için kullandığımız ana başlıklar Tablo 1’de yer almaktadır (78).

Hastaların kas gücünü değerlendirmede de, “Kas Gücü Skoru (Medical Research Council Scale – MRC)” kullanılmaktadır (2,43).

Btx-A uygulamasını takiben sonuçların değerlendirilmesi; fiziksel ölçümler hastaya özgü yakınmaların kantitatif olarak değerlendirilmesi, amaca ulaşılabilirliğin saptanması ve standardize edilmiş ölçeklerin kullanımını kapsar.

TABLO 1. Tedavi için sıklıkla belirlenen amaçlar (78)

Fonksiyonel Düzeltme	Mobilitenin artması: -Yürümenin hızı, kalite ve enduransı -Tekerlekli sandalye kullanım enduransının artması -Transferlerin kolay ve güvenli olması Beceri ve hedefe ulaşılabilirliğin artması
Semptomatik Düzeltme	-Spazm sıklığında azalma -Ağrının azalması -Cinsel işlevleri yerine getirebilme
Görünümün Düzeltmesi	-Vücut imajının düzelmesi -Giyisilerin rahat giyilmesi
Rehabilitasyon Sürecinde İzlenen Düzeltme	-Jeneralize spastisitenin azalması -Oturma dengesi, pozisyonlama kolaylığı, ayakta durmada rahatlık sağlanması -Ortez kullanım kolaylığı
Bakıma İhtiyacın Azalması	-Pozisyonlama (ör: yemek yerken) -Hijyen kolaylığı -Giyinmede kolaylık -Bakım için ayrılan sürenin azalması
Diğer Medikal Gereksinimlerin Azalması	-Antispastik ilaçlara gereksinimin azalması veya ortadan kalkması -Komplikasyonların azalması, örn: bası yaraları -Cerrahi girişime ihtiyacın kalmaması veya ertelenmesi

II.10.1.Fiziksel Ölçümler

Bu ölçümlerin kullanımında, hastada eşlik eden duyu defisitleri, kognitif disfonksiyon, afektif bozukluklar gibi çeşitli faktörler ölçümlerin güvenilirliğini kısıtlar. Fonksiyonel kazanımların ortaya konulabilmesi için öncelikle yetersizlikleri iyi değerlendirmek gereklidir. Bu amaçla, en yaygın kullanılan ölçümler; goniometrik ölçüm (eklem hareket açıklığı ölçümleri) (79), mesafe ölçümleri (adductor spastisitesi için dizler arası mesafe ölçümü gibi) ve spazm sıklığıdır (80).

II.10.2.Yakınmaların Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

İnme veya kafa travmalı hastalarda dil, algılama, görme ile ilgili sorunlar olabileceği için, tedavinin hasta açısından değerlendirilmesine olanak sağlayan, mümkün olduğunca anlama ve cevaplama kolay metodlar kullanılmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler, VAS (78) ve verbal skalalardır (hafif, orta, ağır gibi) (81).

II.10.3.Amaca Ulaşılabilirliğin Saptanması

Enjeksiyon öncesi belirlenen amaçlara enjeksiyon sonrasında ne derecede ulaşılabildiğinin tespitinde kullanılan yöntemler bulunmaktadır. Mobilitedeki artışı değerlendirmek için video-kayıt yöntemi, ortez giyme ve kullanma süresinin değerlendirilmesi, bazı fonksiyonları yapabilme süresinin hesaplanması gibi zamana dayalı testlerdir (78).

II.10.4.Standardize Edilmiş Ölçekler

Bu ölçekler bireyler ve gruplar arasında karşılaştırma yapma olanağı sağlar ve hangisinin tercih edileceği amaca bağlıdır.

1. Spastisiteye bağlı yetersizliği saptamaya yönelik ölçekler

Ashworth ve Modifiye Ashworth Ölçeği (73,74) sıklıkla kullanılır. Spastisitenin günün değişik saatlerinde farklılık göstermesi, tedavi ile modifiye olması ve birçok faktörle tetiklenebilmesi nedeniyle ölçümü oldukça zordur. Bu nedenle Ashworth ölçeğinin güvenilirliği de sınırlıdır.

Ayrıca aynı amaçla spazm frekans skoru, kalça addüktör skalası, kas germe refleks skalası, plantar stimülasyon yanıtı değerlendirilir.

2. Spesifik fonksiyonel ölçümler

“Nine Hole Peg” testi (82), Frenchay kol testi (83), 10 m yürüme testi (78) veya yürüme analizi gibi amaca yönelik ölçüm yöntemleri global ölçeklere oranla fonksiyonel değişimlere daha duyarlıdır.

3. Genel fonksiyonel değerlendirme yöntemleri

Barthel İndeksi (84) ve FIM (Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü) (85) gibi özürsüzlüğün global değişimini göstermeye yönelik, gerektiğinde amaca yönelik alt gruplarının da kullanılabileceği geçerliliği mevcut olan ölçeklerdir.

4. Bağımlılık ve bakıma ihtiyacın değerlendirildiği ölçekler

Spastisite nedeniyle günlük aktivitelerinde bakım ihtiyacı artmış olan ve bağımlı olan hastalarda Btx-A'a bağlı değişimleri ortaya koymak amaçlı kullanılan ölçekler arasında ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş değerlendirme yöntemleri olmamakla birlikte “Northwick Park Dependency Score” ve “Care Needs Assessment ” gibi ölçekler kullanılabilir (78).

5. Engellilik

Rehabilitasyon ekibi için tedavi başarısında yetersizlik ve özürsüzlük daha ön plandadır. Buna karşın, hastalar ve aileler açısından engellilik ve yaşam kalitesindeki düzelme daha önemlidir.

Sonuç olarak, spastisite tek bir ölçekle değil, özürsüzlük, engellilik, yaşam kalitesi, hastanın kendini ve sağlık ekibinin hastayı değerlendirmesi gibi birçok ölçeğin birlikte kullanımıyla çok boyutlu olarak değerlendirilmelidir.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Botulinum Toksin Uygulama Polikliniğinde takip edilen fokal spastisiteli hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. İnme, heredodejeneratif hastalık ve serebral palsi nedeniyle Btx-A uygulanan 30 olgu çalışmaya alınmıştır. Tüm olgulara tedavi öncesi etki mekanizması ve olası yan etkiler açısından bilgi verilerek onam alınmıştır.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındıktan ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra, mevcut beyin görüntülemesi (kraniyal manyetik rezonans görüntüleme) ve kan tetkikleri değerlendirilip, Btx. uygulama formu doldurulmuştur. Forma göre hastaların demografik özellikleri, spastisite nedeni, tutulum yeri, spastisitenin şiddeti - MAS (tablo2), kas gücü skoru – MRC (tablo 3), kalça adduktörleri için spastisite skoru (tablo4), spazm sıklık ölçeği (tablo5), özürülük ölçeği (tablo 6), VAS (şekil 5) , Barthel indexi (tablo 7) belirlenmiştir.

Uygulamaya alınan olguların 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 adduktor, diz ekstensör, plantar fleksör ve invertör kas grubu olarak seçilmiştir. Her kas için belirlenmiş botulinum toksin doz marjı dikkate alınarak Botox® 100MU veya 200MU ve Dysport® 500 veya 1000MU (tablo 8a,8b,9) , 2 ml koruyucu içermeyen %0,9 sodyum klorür ile köpürtülmeden sulandırılarak, küçük hareketlerle sallayıp, çözünmesi sağlanarak hazırlanmıştır. 2 saat içinde, uygulama yeri %70'lik alkol ile dezenfekte edildikten sonra intramüsküler olarak uygulanmıştır. Tüm uygulama yapılan olgular uygulamadan sonra 30–40 dakika gözlem altında tutulmuştur. Olguların hepsinde fizyoterapi planlanmıştır.

Spastisite gelişmiş, tedavi planlanan ekstremitelerde kontraktür veya kas atrofisi olması dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Olgular; uygulamadan sonraki birinci ve üçüncü ayda kontrole çağırılmıştır. Kontrolde MAS, MRC, kalça adduktörleri için spastisite skoru, özürülük ölçeği, spazm sıklık ölçeği, VAS ve Barthel indexine göre tekrar değerlendirilmiştir. Buna göre, fonksiyonel düzelme, semptomatik düzelme, görünümün düzelmesi, rehabilitasyon sürecinde düzelme, bakıma ihtiyacın azalması ve diğer medikal gereksinimlerde azalma olup olmadığı saptanmıştır.

Tablo 2. Modifiye Ashworth Skalası (Yeniden düzenlenmiş Ashworth Ölçeği) (73,74)

0	Kas tonusunda hiç artış yok
1	Kas tonusunda hafif artış mevcuttur. Etkilenmiş kısım fleksiyon ya da ekstansiyonda hareket ettirildiğinde eklem hareket açıklığının sonunda hissedilen minimal bir direnç vardır
1+	Kas tonusunda hafif artış mevcuttur. Eklem hareket açıklığının yarısından daha azında hissedilen minimal bir direnç vardır
2	Kas tonusunda eklem hareket açıklığının tümü boyunca hissedilen daha belirgin tonus artışı vardır. Fakat etkilenmiş kısımlar kolayca hareket ettirilebilir
3	Kas tonusunda oldukça belirgin artış vardır ve pasif hareketler güçtür
4	Etkilenmiş kısımlar fleksiyon veya ekstansiyonda rijittir

Tablo 3. Kas Gücü Skoru (Medical Research Council Scale – MRC) (2,43)

0	Kasılma yok
1	Çok hafif kasılma
2	Yer çekimi yokken aktif kasılma
3	Yer çekimine karşı aktif kasılma
4	Yerçekimine ve dirence karşı aktif hareket
5	Normal kas gücü

Tablo4. Kalça adduktörleri için spastisite skoru (80)

0	Tonus normal
1	Tonus artmış, kalçalar bir kişi tarafından kolaylıkla 45 derece abdüksiyona getirilebiliyor
2	Bir kişinin hafif efor sarfetmesi ile kalçalar ancak 45 derece abdüksiyona getirilebiliyor
3	Bir kişinin ileri efor sarfetmesi ile kalçalar ancak 45 derece abdüksiyona getirilebiliyor
4	Kalçaları 45 derece abdüksiyona getirilebilmek için iki kişiye ihtiyaç var

Tablo5. Spazm sıklık ölçeği (80)

0	Spazm yok
1	Günde bir veya birkaç
2	Günde 1–5 spazm
3	Günde 5–9 spazm
4	Günde 10 veya daha fazla spazm veya sürekli kontraksiyon

Spazm tanımı: Kas veya ekstremitelerin kontrolü dışında sıçrama veya seyirme (Bir vücut bölümünü istemsiz olarak fırlatabilir. Arka arkaya olan hızlı spazmlar önemli bir durma- aralık yoksa bir spazm sayılır)

Tablo6. Özürlülük Ölçeği (2,43)

1	İlimli, işlevsel bozulma olmaksızın zor fark edilebilen 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 özürlülük oluşturan spazm, tremor, ağrı

Şekil 5.VAS (Görsel ağrı derecelendirme ölçeği) (78)

0 5 10

(Bir ucunda ağırsızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler)

Tablo7. Barthel İndexi (84)

Bağırsak Kontrolü	0	İnkontinans (veya enema vermeye gerek olmayabilir)
	1	Ara sıra kaçırma (haftada bir gibi)
	2	Kontrol var
Mesane Kontrolü	0	İnkontinans (veya yalnız başına kontrolünü sağlayamaz)
	1	Ara sıra kaçırma (maksimum günde bir kez)
	2	Kontrol var
Bakım	0	Bir kişinin yardımına ihtiyaç var
	1	Bağımsız (yüz, saç, diş, traş bakımı aletlerini kullanma)
Tuvalet kullanımı	0	Bağımlı
	1	Biraz yardıma ihtiyaç var
	2	Bağımsız (Tuvaleti açma, kapama, giyinme, silinme)
Beslenme	0	Yapamaz
	1	Kesme, yağ sürme gibi işlerde yardım gerekir
	2	Bağımsız
Transfer (yataktan sandalyeye ve geriye)	0	Yapamaz, dengede oturamaz
	1	Büyük yardım ihtiyacı var (Bir veya iki kişinin fiziksel yardımıyla)
	2	Küçük yardım ihtiyacı var (sözel veya fiziksel)
	3	Bağımsız
Mobilite (Hareket)	0	İmmobil (hareket edemez)
	1	Tekerlekli sandalye ile bağımsız
	2	Yürüme bir kişinin yardımıyla
	3	Bağımsız (ancak baston gibi cihazlar yardımcı olabilir)
Giyinme	0	Bağımlı
	1	Yardıma ihtiyaç var ancak yarısını kendi başına yapabilir
	2	Bağımsız düğmeleme, bağlama gibi işleri içerir
Merdiven kullanma	0	Yapamaz
	1	Yardıma ihtiyaç var
	2	Bağımsız
Banyo	0	Bağımlı
	1	Bağımsız (veya duş yapabilir)

Tablo8a. Üst ekstremitelerde spastisitede uygulanabilecek Btx. referans dozları (54,55)

KAS	BOTOX® (MU)	DYSPORE® (MU)	MYOBLOC®/ NEUROBLOC® (MU)	UYGULAMA YAPILAN ALAN SAYISI
ÜST EKSTREMİTE				
Biceps brachii	25–100	100–300	1500–5000	2–4
Triceps brachii	25–100	100–300	-	2–4
Brakioradialis	25–50	75–150	1000–2500	1
Supinator	30–40	120–160	1000–3000	1
Extensör carpi radialis longus	30–40	120–160	-	1
Extensör carpi radialis	30–40	120–160	-	1
Extensör carpi ulnaris	30–40	120–160	-	1
Extensör digitorum communis	20–40	80–160	-	2–3
Extensör digiti minimi	10–30	40–120	-	1
Extensör policis longus	15–30	40–120	-	1
Extensör policis brevis	15–25	40–100	-	1
Adductor policis longus	10–30	40–120	-	1
Extensör indicis	10–30	40–120	-	1
Pronator teres	30–40	120–160	1000–2500	2
Fleksör carpi radialis	30–50	120–200	1000–3000	2
Fleksör carpi ulnaris	20–40	80–160	1000–3000	2
Fleksördigitorum superficialis	20–50	80–200	1000–3000	1–2
Fleksör digitorum profundus	20–50	60–200	1000–3000	2–3
Fleksör policis longus	15–30	60–120	1000–2500	1
Pronator quadratus	20–30	80–120	1000–2500	1

Tablo8b. Alt ekstremitelerde spastisitede uygulanabilecek Btx. referans dozları (54,55)

KAS	BOTOX® (MU)	DYSPOORT® (MU)	MYOBLOC®/ NEUROBLOC® (MU)	UYGULAMA YAPILAN ALAN SAYISI
ALT EKSTREMİTE				
İliopsoas	100-150	400-800	3000-7500	2
Rectus femoris	100-150	400-600	2500-5000	2-4
Vastus lateralis, intermedialis, medius	100-150	400-600	5000-7500	2-4
Adductor magnus, longus, brevis	100-200	400-800	5000-10000	2-4
Gracilis	80-120	300-400	-	1
Semimembranosus	80-100	300-400	3000-7500	1
Semitendinosus	80-100	300-400	3000-7500	1
Biceps femoris	100-150	400-600	2500-7500	2-4
Popliteus	30	120	-	1
Tibialis anterior	75-120	300-500	2500-5000	1
Extensör digitorum longus	50-80	200-300	2000-4000	2
Extensör halucis longus	50-60	200-250	2000-4000	1
Peroneus longus	50-80	200-300	-	1
Gastrocnemius (medial ve lateral)	80-200	300-800	3000-7500	2-4
Soleus	50-100	200-400	2500-5000	1
Fleksör hallucis longus	30-50	120-200	1500-3500	1
Fleksör digitorum longus	30-80	120-300	2500-5000	1-2
Tibialis posterior	50-100	200-400	3000-7500	2
Flexör hallucis brevis	10-20	40-80	-	1
Flexör digitorum brevis	10-20	40-80	-	1

Tablo9.Çocuklarda (serebral palsi) spastisitede uygulanabilecek Btx. referans dozları (52)

KAS GRUBU	BOTOX®(MU)		DYSPOORT® (MU)	
	Her bir kasa / Vücut ağırlığının her kg'ı için	Total her kasa	Her bir kasa / Vücut ağırlığının her kg'ı için	Total her kasa
Küçük kas grubu Adductor pollicis brevis El ve parmak fleksörleri Brachialis Brachioradialis	1–3	10–50	5–10	50–150
Büyük kas grubu Gastrocnemius Soleus Tibialis posterior Adduktor kaslar Gracilis Hamstring kaslar Rectus femoris İliopsoas Biceps brachii	3–6	30–100	10–30	100–500

İstatistiksel değerlendirmeler Microsoft SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı test olarak Friedman test, Wilcoxon Signed Ranks testi (Wilcoxon İşaretili Sıralar testi) ve Mc Nemar Testi kullanılmıştır. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

IV.BULGULAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Botulinum Toksin Uygulama Polikliniğinde takip edilen fokal spastisiteli hastalar retrospektif değerlendirilmiştir. Onbeş İnme, on serebral palsi ve beş heredodejeneratif hastalıklı, toplam 30 olguya Btx-A uygulanmıştır. Olguların 14'ü erkek, 16'sı kadındı. Yaş ortalaması $46\pm 21,2$ 'idi. Hastalık süresi $16,4\pm 12,2$ 'idi.

Hastaların demografik özellikleri:

Yaş(ortalama \pm SD, min-max)	46 \pm 21,2 (12–69)		
Hastalık süresi(ortalama \pm SD, min-max)	16,4 \pm 12,2 (1–42 yıl)		
Cinsiyet (n, %)	Erkek	14	46,7
	Kadın	16	53,3
Hastalık tipi (n, %)	İnme	15	50,0
	Serebral palsi	10	33,3
	Heredodejeneratif hastalık	5	16,7
Uygulama yeri (n, %)	Üst ekstremité	13	43,3
	Alt ekstremité	8	26,7
	Üst ve alt ekstremité	4	13,3
	Her iki alt ekstremité	5	16,7
İlaç türü (n, %)	Botox®	11	36,7
	Dysport®	19	63,3
İlaç dozu (ortalamaMU)	Botox®	136,4	
	Dysport®	815,8	

Özürllülük ölçeği skorlarının dağılımlı:

Özürllülük ölçeği	Tö hasta sayısı		T1 kontrol		T3 kontrol	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0 (yok)	0	0	0	0	0	0
1 (ılımlı)	0	0	2	6,7	2	6,7
2 (minimal işlevsel bozulma)	2	6,7	12	40	14	46,7
3 (orta)	6	20	14	46,7	12	40
4 (şiddetli)	22	73,3	2	6,7	2	6,7

Tö: Tedavi öncesi T1:Tedavi sonrası 1.ay kontrol T3:Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Hastalar tedavi öncesi (Tö) özürllülük ölçeği ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır. Olgular özürllülük ölçeğine göre değerlendirilmesi sırasında skor 3 ve altı ile skor 4 olarak iki grup şeklinde sınıflandırıldı. Tedavi öncesi değerleri skor 3 ve altında olan 8 hasta saptanmış, tedavi sonrası birinci ay kontrolde (T1 kontrol) aynı grupta 8 hasta sayısında değişiklik olmamıştır. Tedavi öncesi 30 hastanın 22'sinde şiddetli özürllülük(skor 4) bulunurken, T1 kontrolde; sadece 2 hastada şiddetli özürllülük devam etmiştir. Hem klinik gözlem hem de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,000 Mc Neman Testi). Aynı grup hastaların Tö ve tedavi sonrası üçüncü ay kontrol (T3 kontrol) skorları da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p=0,000 Mc Neman Testi). Ancak T1 ve T3 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,000 Mc Neman Testi).

Bazal değere göre özürölülük ölçeğindeki değışiklik

Bazal değere göre özürölülük ölçeğindeki değışiklik	T1 kontrol				T3 kontrol			
	Dysport®		Botox®		Dysport®		Botox®	
	500Ü (n)	1000Ü (n)	100Ü (n)	200Ü (n)	500Ü (n)	1000Ü (n)	100Ü (n)	200Ü (n)
4 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	0
3 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	0
2 puan gerileme	2	2	2	1	2	3	2	1
1 puan gerileme	5	9	4	2	4	7	5	3
Hiç değışiklik yok	0	1	1	1	1	2	0	0

T1:Tedavi sonrası 1.ay kontrol T3:Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Uygulanan ilaç dozu ve bazal değere göre özürölülük ölçeği değışikliğı karşılaştırıldığında, T1 kontrolde; 500Ü Dysport uygulanan 7 hastanın 5'inde 1 puan, 2'sinde 2 puan gerileme, 1000Ü Dysport uygulanan 12 hastanın 1'inde hiç değışiklik olmayıp, 9'unda 1 puan gerileme, 2'sinde 2 puan gerileme saptanmıştır. 100Ü Botox uygulanan 7 hastanın 1'inde hiç değışiklik olmayıp, 4'ünde 1 puan gerileme, 2'sinde 2 puan gerileme, 200Ü Botox uygulanan 4 hastanın 1'inde hiç değışiklik olmayıp, 2'sinde 1 puan, 1'inde 2 puan gerileme saptanmıştır. T3 kontrolde ise; 500Ü Dysport uygulanan 7 hastanın sadece 1'inde ilk değere dönüş saptanmıştır. 1000Ü Dysport uygulanan 12 hastanın 1'inde ilk değere dönüş olup, 1'inde de 1 puan daha gerileme saptanmıştır. 100Ü Botox uygulanan 7 hastada aynı sonuçlar elde edilmiştir. 200Ü Botox uygulanan ve ilk kontrolde hiç değışiklik olmayan 1 hastada da 1 puan gerileme saptanmıştır. Bu bulgular ışığında Botox ve Dysport grubu skorları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

MAS'a göre skor dağılımı

Spastisite skoru	Tö		T1 kontrol		T3 kontrol	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	1	3,3	1	3,3
1+	0	0	18	60	22	73,3
2	13	43,3	10	33,3	5	16,7
3	17	56,7	1	3,3	2	6,7
4	0	0	0	0	0	0

Tö: Tedavi öncesi **T1:** Tedavi sonrası 1.ay kontrol **T3:** Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Hastaların Tö MAS ile spastisite skoru değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır. Olgular MAS'a göre değerlendirilmesi sırasında skor 2 ve altı ile skor 3 olarak iki grup şeklinde sınıflandırıldı. Tö değerleri skor 2 ve altında olan 13 hasta saptanmış, T1 kontrolde aynı grupta 13 hasta sayısında değişiklik olmamıştır. Bununla birlikte Tö, skoru 3 olan 17 hastanın, T1 kontrolde; 16'sının skor2 ve altı gruba dahil olduğu saptanmış, 1 hastanın ise aynı skorda kaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olup (p=0,000 Mc Nemar Testi) olguların klinik takiplerinde de belirgin düzelleme gözlenmiştir. Aynı grup hastaların Tö ve T3 kontrol değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı düzelleme saptanmakla birlikte sadece 1 hastada skor 3'e gerileme olmuştur (p=0,000 Mc Nemar Testi). Ancak T1 ve T3 skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,000 Mc Nemar Testi).

Bazal değere göre MAS değeriindeki değışiklik

Bazal değere göre MAS'daki değışiklik	T1 kontrol				T3 kontrol			
	Dysport®		Botox®		Dysport®		Botox®	
	500Ü	1000Ü	100Ü	200Ü	500Ü	1000Ü	100Ü	200Ü
4 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	0
3 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	0
2 puan gerileme	0	4	2	2	0	7	2	2
1 puan gerileme	7	8	4	1	7	3	5	2
Hiç değışiklik yok	0	0	1	1	0	2	0	0

T1:Tedavi sonrası 1.ay kontrol T3:Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Uygulanan ilaç dozu ve bazal değere göre MAS değerleri karşılaştırıldığında, T1 kontrolde; 500Ü Dysport uygulanan 7 hastanın 7'sinde 1 puan(evre) gerileme, 1000Ü Dysport uygulanan 12 hastanın 8'inde 1 puan gerileme, 4'ünde 2 puan gerileme saptanmıştır. 100Ü Botox uygulanan 7 hastanın 1'inde hiç değışiklik olmayıp, 4'ünde 1 puan gerileme, 2'sinde 2 puan gerileme, 200Ü Botox uygulanan 4 hastanın 1'inde hiç değışiklik olmayıp, 1'inde 1 puan, 2'sinde 2 puan gerileme saptanmıştır. T3 kontrolde ise; 500Ü Dysport uygulanan 7 hastada aynı sonuçlar elde edilmiştir. 1000Ü Dysport uygulanan 12 hastanın 2'sinde ilk değere dönüş olup, 3'ünde de 1 puan daha gerileme saptanmıştır. 100Ü Botox uygulanan ve ilk kontrolde hiç değışiklik olmayan 1 hastada ve 200Ü Botox uygulanan ve ilk kontrolde hiç değışiklik olmayan 1 hastada da 1 puan gerileme saptanmıştır. Bu bulgular ışığında Botox ve Dysport grubu skorları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

MRC'ye göre skor dağılımı

MRC	Tö		T1 kontrol		T3 kontrol	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0	0	0	0	0	0	0
1	1	3,3	1	3,3	1	3,3
2	0	0	0	0	0	0
3	7	23,3	7	23,3	7	23,3
4	16	53,3	16	53,3	16	53,3
5	6	20	6	20	6	20

Tö:Tedavi öncesi T1:Tedavi sonrası 1.ay kontrol T3:Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Hastaların kas gücü, tedavi öncesi MRC ölçeği ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi 30 hastanın 6'sında MRC skoru 5, 16'sında MRC skoru 4, 7'sinde MRC skoru 3 ve 1'inde MRC skoru 1 olarak saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerleri arasında değişiklik olmamıştır.

Spazm sıklığına göre skor dağılımı

Spazım ölçeği	Tö		T1 kontrol		T3 kontrol	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0	16	53,2	25	83,4	26	86,7
1	5	16,7	0	0	1	3,3
2	2	6,7	3	10	2	6,7
3	2	6,7	1	3,3	1	3,3
4	5	16,7	1	3,3	0	0

Tö:Tedavi öncesi T1:Tedavi sonrası 1.ay kontrol T3:Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Tedavi öncesi 30 hastanın 16'sında spazm yakınması yoktu. Geride kalan 14 hasta tedavi öncesi spazm ölçeği ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır. Olgular spazm skoruna göre değerlendirilmesi sırasında skor 2 ve altı ile skor 3 ve üzeri olarak iki grup şeklinde sınıflandırıldı. Tö ve T1 kontrol karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken olgularda klinik olarak spazm sıklığında belirgin azalma görülmüştür. Tö 7

hasta, skor 3 ve üzeri gruptayken, T3 kontrolde 6 hasta skor 2 ve altında olan gruba geçmiş, biri ise aynı grupta devam etmiştir. Tö 7 hasta skor 2 ve altında olan grupta bulunurken, T3 kontrolde değişiklik olmamıştır. Başlangıca göre 10 hastada spazm yakınması kalmamıştır.

Sonuç olarak; Tö ile T1 kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş olmasına karşın, Tö ve T3 kontrol karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır (p=0,03 Mc Neman testi).

Bazal değere göre spazm sıklığındaki değişiklik

Bazal değere göre spazm sıklığındaki değişiklik	T1 kontrol				T3 kontrol			
	Dysport®		Botox®		Dysport®		Botox®	
	500Ü	1000Ü	100Ü	200Ü	500Ü	1000Ü	100Ü	200Ü
4 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	1
3 puan gerileme	0	2	0	0	1	2	0	0
2 puan gerileme	1	1	2	1	0	1	2	1
1 puan gerileme	1	4	1	0	1	4	1	0
Hiç değişiklik yok	0	0	0	1	0	0	0	0

T1:Tedavi sonrası 1.ay kontrol T3:Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Uygulanan ilaç dozu ve bazal değere göre spazm sıklığı değerleri karşılaştırıldığında, T1 kontrolde; 500Ü Dysport uygulanan 2 hastanın birinde 1 puan gerileme, diğerinde 2 puan gerileme; 1000Ü Dysport uygulanan 7 hastanın 4'ünde 1 puan gerileme, birinde 2 puan gerileme, 2'sinde de 3 puan gerileme saptanmıştır. 100Ü Botox uygulanan 3 hastanın birinde 1 puan gerileme, 2'sinde 2 puan gerileme; 200Ü Botox uygulanan 2 hastanın birinde hiç değişiklik olmayıp, birinde 2 puan gerileme saptanmıştır. T3 kontrolde ise; 500Ü Dysport uygulanan 2 hastadan birinde 1 puan daha gerileme elde edilmiştir. 1000Ü Dysport uygulanan 7 hasta ile 100Ü Botox uygulanan 3 hasta da aynı sonuçlar devam etmiştir. 200Ü Botox uygulanan ve ilk kontrolde hiç değişiklik olmayan bir hastada 2 puan ve diğer bir hastada da 2 puan daha gerileme saptanmıştır. Bu bulgular ışığında Botox ve Dysport grubu spazm skorları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Kalça adduktörleri için spastisite skoru

Adduktör spastisite skoru	Tö		T1 kontrol		T3 kontrol	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0	14	46,7	22	73,4	21	70
1	8	26,6	4	13,3	5	16,7
2	3	10	1	3,3	2	6,7
3	2	6,7	2	6,7	1	3,3
4	3	10	1	3,3	1	3,3

Tö: Tedavi öncesi T1: Tedavi sonrası 1. ay kontrol T3: Tedavi sonrası 3. ay kontrol

30 hastanın 16'sında kalça adduktör spastisite skoru değerlendirilmiştir. Hastaların adduktör spastisite skoru tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi 16 hastanın 3'ünde skor 4, 2'sinde skor 3, 3'ünde skor 2 ve 8'inde skor 1 olarak saptanmıştır. T1 kontrolde; sadece bir hastada skor 4 spastisite, 2'sinde skor 3, birinde skor 2 ve 4'ünde skor 1 olarak değerlendirilmiştir ve 4 hastada normal adduktör kas tonusu saptanmıştır. T3 kontrolde; bir hastada skor 4, birinde skor 3, 2'sinde skor 2 spastisite ve 5'inde skor 1 adduktör spastisitesi saptanmış olup, T1 kontrole göre normal tonustan hafif spastisite yönünde artış olmuştur.

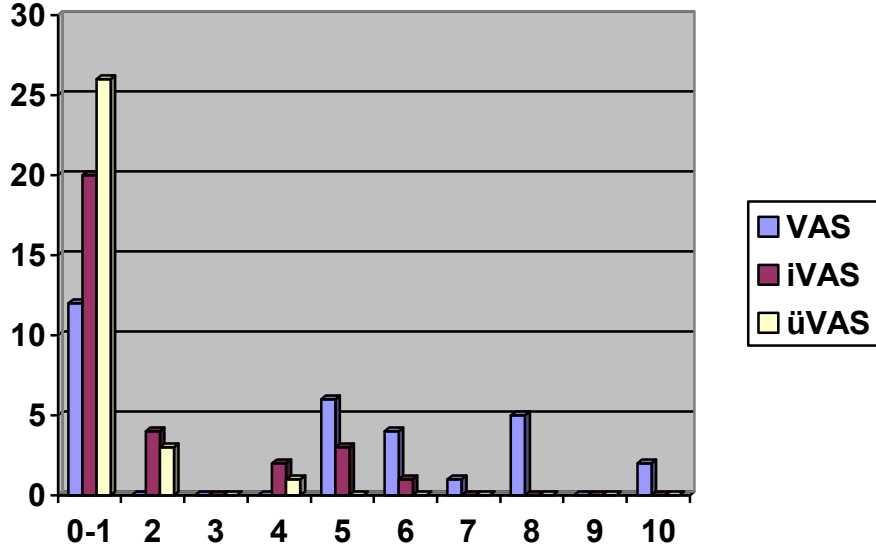
Bazal değere göre kalça adduktör spastisitesindeki değişiklik

Bazal değere göre kalça adduktör spastisitesindeki değişiklik	T1 kontrol				T3 kontrol			
	Dysport®		Botox®		Dysport®		Botox®	
	500Ü	1000Ü	100Ü	200Ü	500Ü	1000Ü	100Ü	200Ü
4 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	0
3 puan gerileme	0	0	0	0	0	0	0	0
2 puan gerileme	0	2	0	0	0	2	0	0
1 puan gerileme	3	6	0	3	3	4	1	4
Hiç değişiklik yok	0	0	1	1	0	2	0	0

T1: Tedavi sonrası 1. ay kontrol T3: Tedavi sonrası 3. ay kontrol

Uygulanan ilaç dozu ve bazal değere göre adduktör spastisite skoru değerleri karşılaştırıldığında, T1 kontrolde; 500Ü Dysport uygulanan 3

hastanın 3'ünde 1 puan gerileme, 1000Ü Dysport uygulanan 8 hastanın 6'sında 1 puan gerileme, 2'sinde 2 puan gerileme saptanmıştır. 100Ü Botox uygulanan 1 hastada hiç değişiklik olmayıp, 200Ü Botox uygulanan 4 hastanın 1'inde hiç değişiklik olmayıp, 3'ünde 2 puan gerileme saptanmıştır. T3 kontrolde ise; 500Ü Dysport uygulanan 3 hastada aynı sonuçlar elde edilmiştir. 1000Ü Dysport uygulanan 8 hastanın 2'sinde ilk değere dönüş olup, diğerlerinde aynı değerler elde edilmiştir. 100Ü Botox uygulanan ve ilk kontrolde hiç değişiklik olmayan 1 hastada ve 200Ü Botox uygulanan ve ilk kontrolde hiç değişiklik olmayan 1 hastada da 1 puan gerileme saptanmıştır. Bu bulgular ışığında Botox ve Dysport grubu kalça adduktör spastisitesi skorları arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.



VAS: tedavi öncesi, iVAS: T1 kontrol, üVAS:T3 kontrol

Grafik 1. VAS değerlerinin dağılımı

Tedavi öncesi değerlendirmede 30 hastanın 18'inde ağrı yakınması vardı.

	Ortalama değer
VAS	2,57
iVAS	1,85
üVAS	1,58

	iVAS - VAS	üVAS - VAS	üVAS - iVAS
Z	-3,575(a)	-3,759(a)	-2,442(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,015

Araştırmaya katılan kişilerin başlangıç, 1.ay ve 3. ay VAS puan ortalamaları sırasıyla 2,57, 1,85 ve 1,58 olarak bulunmuştur. Başlangıç, 1.ay ve 3. ay VAS puanındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (Friedman testi $p=0,000$). Farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmada ivas-vas, üvas-vas ve üvas-ivas gruplarının p değerleri sırasıyla 0,000, 0,000 ve 0,015 bulunmuştur. Bu durumda her üç grup (ivas-vas, üvas-vas ve üvas-ivas) VAS puan ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Wilcoxon işaretli sıralar testi $P<0,05$).

Barthel İndeksi:

	Ortalama değer
Barthel	1,07
iBarthel	2,37
üBarthel	2,57

	iBarthel - Barthel	üBarthel - Barthel	üBarthel - iBarthel
Z	-4,687(a)	-4,666(a)	-1,465(a)
Asymp. Sig.	0,000	0,000	0,143

Barthel İndeksi: tedavi öncesi, **iBarthel İndeksi:** T1 kontrol barthel, **üBarthel İndeksi:**T3 kontrol barthel

Araştırmaya katılan kişilerin başlangıç, 1.ay ve 3. ay Barthel puan ortalamaları sırasıyla 1,07, 2,37 ve 2,57 olarak saptanmıştır. Her üç grup arasında Bartel İndeks puanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Friedman testi $p=0,000$). İstatiksel farkın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmada iBartel-Bartel üBartel-Bartel ve üBartel-iBartel grupları arası skorlar değerlendirilmiş ve farklılığın tedavi öncesi Barthel grubundan kaynaklandığı, bir başka anlatı ile tedavi öncesi Barthel puan ortalamasının 1. ve 3. ay Barthel puan ortalamalarından anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (Wilcoxon işaretli sıralar testi. $P<0,01$). Ancak 1. ay ve 3. ay Barthel puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Wilcoxon işaretli sıralar testi $P<0,143$).

V.TARTIŞMA

Spastisite, etkilenen bireylerde önemli özürölülüğe neden olan, tedavisi uzun ve zorlu bir süreçtir. Btx-A bu süreçte, uygun bir aşamada ve rasyonel beklentiler doğrultusunda kullanıldığı takdirde önemli bir katkıda bulunur. Uzun süreli ancak geri dönüşümlü etkisi, uygulama kolaylığı, uygun güvenilirlik ve yan etki profili Btx-A'yı fokal spastisitenin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek haline getirmiştir (43,46).

Btx-A'nın spastisite tedavisindeki etkinliği konusunda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Genel olarak değerlendirmeler; inme, multiple skleroz, serebral palsi gibi her bir hastalık grubunda tek tek ele alınmıştır (2,43,54). Biz çalışmamızda farklı olarak, hastalık grubu ve tutulan ekstremitiyi ayırt etmeksizin spastite gelişmiş tüm olguları birlikte değerlendirdik. Olgularımız aynı zamanda, diğer çalışmalarda da olduğu gibi, oral medikal tedaviye iyi yanıt alınamamış hastalardan oluşmaktadır.

Spastisiteyi tespit etmede ve takibini değerlendirmede; fiziksel ölçümler, hastaya özgü yakınmaların kantitatif ölçümü, amaca ulaşılabilirliğin saptanmasına yönelik video kayıt yöntemi, yürüme analizi vb. ve standardize edilmiş ölçekleri içeren bir takım ölçütler kullanılmaktadır (73,74,78–85).

Literatür incelendiğinde yapılmış karşılaştırmalı çalışmalarda olgular, Btx-A uygulaması öncesi ve sonrası (genelde 2, 4, 6, 8, 12 ve 16. haftalarda); kas tonusu şiddeti, spazm sıklığı, goniometrik ölçüm, ağrı, disabilite ve günlük yaşam aktiviteleri değişiklikleri ile değerlendirilmektedir (2,43,54,86). Biz de olgularımızı, uygulama öncesi ve uygulamadan sonraki birinci ve üçüncü ay kontrolde Modifiye Ashworth Skalası (MAS), Medical Research Council Scale (MRC), kalça adduktörleri için spastisite skoru, özürölülük ölçeği, spazm sıklık ölçeği, Visüel Analog Pain Scale (VAS) ve Barthel İndexi'ne göre değerlendirdik. Buna göre, fonksiyonel düzelme, semptomatik düzelme, görünümün düzelmesi, rehabilitasyon sürecinde düzelme, bakıma ihtiyacın azalması ve diğer medikal gereksinimlerde azalma olup olmadığı araştırıldı.

Kas tonusunu değerlendirmede MAS veya AS tüm araştırmacılar tarafından tercih edilmiş standardize ölçeklerdir (73,74,87). Bir başka kas tonusu değerlendirme ölçeği olarak kalça adduktorleri için spastisite skoru, uygun hasta grubunda tercih edilmektedir.

İnme sonrası üst ekstremitelerde spastisitesinde Btx-A etkinliğine yönelik yapılmış randomize çift kör, plasebo kontrollü ilk çalışma Simpson ve arkadaşlarına aittir. Botox® 75/150/300 MU dozları ile plasebo karşılaştırılmakta ve 6 hafta sonra yüksek doz verilen grubun kas tonusunda anlamlı azalma tespit edilmektedir (88). 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 düzelme saptanmaktadır (89). Bu araştırmalara karşın Bakheit ve arkadaşları Dysport® 500/1000/1500 MU dozları ile yapılan tedavide MAS değerlerinde 1000MU ile 1500MU' den daha anlamlı sonuçlar elde etmekte olup günlük yaşam aktivitelerinde belirgin düzelme saptanmamaktadır (90). Serebral palsi olguları ile yapılan çalışmalardan; Friedman ve arkadaşları Botox® ile MAS' da anlamlı azalma elde ederken, Fehlings ve arkadaşları yine Botox® uygulaması ile anlamlı bir değişiklik tespit etmemektedir (91,92). Biz olgularımızın tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ve 3. ay kontrol MAS değerlerini karşılaştırdığımızda, her iki kontrolde istatistiksel ve de klinik olarak anlamlı düzeyde kas tonusunda azalma saptadık. Literatürde pek karşılaşmadığımız ancak disabilitiyi tanımlamada kullanılan başka ölçekler de bulunmaktadır. Biz aynı zamanda hastaları spazm, ağrı nedeniyle ortaya çıkan özürürlüğü yönünden de değerlendirdik ve MAS'daki gibi özürürlükde de tedavi sonrası 3 ay boyunca devam eden anlamlı azalma saptadık. Bu sonuçlar ile birlikte olguların günlük yaşam aktivitelerini değerlendirdiğimizde, 1. ve 3. ay Barthel İndeksi puan ortalamalarının, tedavi öncesi Barthel İndeksi puan ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Btx-A tedavisi ile olgularımızda fonksiyonel ve semptomatik düzelme ile bakıma ihtiyacın azaldığını gözledik. Ancak Botox® veya Dysport® uygulananlar arasında etkinlik olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Adduktor spastisitesi, alt ekstremitte tutulumlarında karşımıza çıkan önemli bir sorundur. Hastanın hijyen, mobilizasyon ve bakımını olumsuz yönde etkiler. Yapılan birçok çalışmada olguları değerlendirmede kullanılan bir başka ölçüttür. Hecht ve arkadaşları tarafından 19 herediter spastik paraparazili olguda spastisiteye, özellikle adduktor spastisitesine yönelik olarak Btx-A tedavisi uygulanmış. Bir kısmında Botox® bir kısmında Dysport® tercih edilmiş. Preparatlar açısından anlamlı farklılık olmamakla birlikte adduktor spastisitesinde belirgin gerileme elde edilmiştir (93). Olgularımızdaki deneyimiz yapılan çalışmalara benzer olup, adduktor spastisitesi olan 16 hastanın 15'inde kas tonusunda anlamlı gerileme saptadık. Ve bu sonucun hastaların hijyen, mobilizasyon ve bakımında fayda sağladığını gördük.

Spastisite hastalarının takibinde kullanılan "spazm frekans ölçümü", bizim olgularımızda da uygulanmıştır (86). Snow ve arkadaşları, Botox® 400 MU ve plasebo kontrollü çalışmalarında Btx-A ile spazm sıklığında anlamlı azalma saptamıştır (94). Benzer bir çalışma Grazko ve arkadaşları tarafından Botox® 90–250 MU dozları ile yapılmış ve spazm sıklığında belirgin azalma elde edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda Botox® için ortalama 136 MU ve Dysport® için ortalama 815 MU dozları ile 1. ay kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasa da, klinik ve diğer parametrelerce desteklenen iyilik hali gözlenmiş ancak 3. ay kontrolde istatistiksel olarak da spazm sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir.

Spastisitede özürllülüğe katkısı nedeniyle ağrı yakınması oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü hastaların ağrısı geriledikçe günlük yaşam aktivitelerinde de iyilik gözlenmektedir. Btx-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 Btx-A uygulanmış. Sonuçta Btx-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 (42). 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 ekstremitte 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 hastalık alt tipi ayırmaksızın spastisitesi olan 60 olguda Btx-A tedavisi ile ağrıda anlamlı gerileme saptamıştır (96). Bizim çalışmamızda olguları VAS değerleri ile takip ettik. Her kontrolde ağrıda belirgin azalma saptadık. Tedavi öncesine göre 1.ay ve 3. ay kontrol VAS puanındaki gerilemeyi istatistiksel olarak da anlamlı bulduk. Ağrı hastanın yaşam kalitesini oldukça fazla etkileyen önemli bir yakınmadır. Ağrı yakınmasını gidermenin, olgularımızın günlük yaşam aktivitelerine olumlu katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Btx-A tedavisine yanıtı etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan biri doz seçimidir. Birçok çalışma belirli dozları veya birbirine yakın doz aralığını tanımlamış ve seçmiştir. Bir kısmında yüksek doz ile daha etkin tedavi bildirilirken, bir kısmında düşük dozlar ile iyi sonuçlar bulunmuştur. Supittitada ve arkadaşları Dysport® 350/500/1000 MU dozlarını karşılaştırmış. Kas tonusu ve günlük yaşam aktivitelerindeki en iyi düzelmelerin 350 ve 500 MU dozlarında elde edildiğini bildirmiş. Ayrıca düşük doz uygulamada etkinliğin 8. haftada devam ederken, yüksek doz ile 2. haftada etkinlik görüldüğü ancak 8. haftada plasebo ile bir fark olmadığı saptanmış (97). Francisco ve arkadaşları Btx-A'yı iki farklı dilüsyonda hazırlayarak karşılaştırmış, yüksek ve düşük konsantrasyon uygulanan gruplar arasında farklılık saptanmamış. Ancak diğer bir çalışmada ise yüksek konsantrasyon ile spastisitede daha büyük gerileme saptanmış(98). Olgularımıza uygulanan Botox® 100MU veya Dysport 500 MU şeklinde düşük veya Botox® 200MU veya Dysport 1000 MU şeklinde yüksek dozlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

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

çoğunda kas gücü değişikliği tespit edilmemektedir (2). Çalışmamızda MRC ile yaptığımız kas gücü takibinde olgularımızda uygulama öncesi ve sonrası kontrol takiplerinde herhangi bir farklılık saptamadık.

Tedavide etkili olabilecek bir başka olay da spastisite süresidir. Uzun süreli spastisite hem kas hem de eklemlerde sekonder değişikliklere neden olabileceğinden uygulamada kötü sonuçlar elde edilmesine neden olabilir (37,99,100,101). Bizim olgularımızın hastalık süresi ortalama $16,4 \pm 12,2$ yıl olup en kısa hastalık süresi 1 yıl, en uzun hastalık süresi 42 yıldır. Olgularımızın sonuçlarında, süre faktörü farklılık oluşturmamıştır.

Btx-A tedavisinde; EMG, elektriksel stimülasyon ile kombine tedavilerin vurgulandığı birçok kontrollü çalışma vardır (2,99). Spastisite için genel olarak büyük kas grubunda çalışıldığından, uygun enjeksiyonu yapabilmeye pek sorun beklenmemektedir. Hesse ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1000 MU Dysport®, 1000 MU Dysport® ile elektrik stimülasyonu kombinasyonu ve plesabo + elektrik stimülasyonu uygulanan üç grubu karşılaştırmaktadır. Tüm gruplarda etkin cevap alınmış ancak gruplar arasında anlamlı farklılık bildirilmemektedir (102). Bayram ve arkadaşları bir başka çalışmada, 100 MU Botox® + kısa süreli elektrik stimülasyonu ile 400 MU Botox® grubunu karşılaştırmaktadır. Yine her iki grupta anlamlı değişiklik olmakla birlikte gruplar arasında cevap farklılığı saptanmamaktadır (103). Biz çalışmamızda EMG ve elektriksel stimülasyon kullanmadık. Ancak gelecekte yapılacak çalışmalarda elektriksel stimülasyon kullanılarak tedaviler daha etkin hale getirilebilecektir.

Btx-A tedavisi planlanan hastaların uygulama sonrası mutlaka rehabilitasyon programına alınması önemle vurgulanmaktadır. Çalışmalarla da etkinlikteki artış gösterilmektedir (2,17,93,99). Rehabilitasyon programına tedaviden 1–3 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 stimulasyonun 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.

Spastisitede başarılı bir tedavi için multidisipliner yaklaşım zorunludur. En iyi sonuçları sağlamak için konuyla ilgili hekimler, fizyoterapist ve hemşirelerin programlı ve işbirliği içinde çalışması gerekmektedir (17,99).

VI. SONUÇLAR

Botulinum toksin, spastisite gibi aşırı motor aktivite içeren birçok hastalığın tedavisinde tercih edilmektedir. Bununla birlikte endikasyonlara cevapta farklılıklar olabilmektedir. Yapılacak yeni çalışmalar, hangi hasta grubunun en iyi cevabı vereceğini gösterecektir.

Biz çalışmamızda; inme, serebral palsi ve heredodejeneratif hastalığı olan tüm olgularda botulinum toxin-A tedavisinin etkili olduğunu saptadık. Kas tonusu ve ağrıda elde ettiğimiz belirgin azalmanın fonksiyonel düzelmeye ciddi katkısı olduğunu gözlemledik. Skorlardaki düzelmelerin yanı sıra, yaşam kalitesinin artması, kişinin kendini iyi hissetmesi, fizyoterapiye yardımcı olması, diğer sistemik ilaçlara gereksinimi azaltması açısından da spastisite tedavisinde Btx-A'nın önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

Bugünkü kanıtlar ve önceki sonuçlar ışığında, inanıyoruz ki, özenle seçilmiş hastalar ve uygun klinik ölçümler ile yapılacak büyük boyutlu çalışmalar, Btx'in klinik kullanımı ve etkinliği konusunda daha fazla deneyim kazandıracaktır.

VII. ÖZET

Spastisite, etkilenen olgularda önemli özürülülüğe neden olan karmaşık bir hastalıktır. Yaygın veya lokalize serebral veya spinal patoloji sonucu, üst motor nöron lezyonuna bağlı motor disfonksiyon tablosudur. Botulinum toksin, 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 Btx-A'yı fokal spastisitenin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek haline getirmiştir.

Bu çalışmada, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Botulinum Toksin Uygulama Polikliniği'nde takip edilen 30 fokal spastisiteli hasta retrospektif değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı, Btx-A tedavisinin fokal spastisiteli olgularda özürülülüğe olan etkinliğini değerlendirmektir.

Biz çalışmamızda; inme, serebral palsi ve heredodejeneratif hastalığı olan tüm olgularda, klinik durumu yansıtan ilişkili ölçekler kullanarak, Btx-A tedavisinin etkili olduğunu saptadık. Kas tonusu ve ağrıda elde ettiğimiz belirgin azalmanın fonksiyonel düzelmeye ciddi katkısı olduğunu gözlemledik. Skorlardaki düzelmelerin yanı sıra, yaşam kalitesinin artması, kişinin kendini iyi hissetmesi, fizyoterapiye yardımcı olması, diğer sistemik ilaçlara gereksinimi azaltması açısından da spastisite tedavisinde Btx-A'nın önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

VIII.SUMMARY

Spasticity is complex disease that can induce an important disability in a group of patients. Spasticity is a dysfunction due to generalized/localized cerebral or spinal pathology of upper motor neuron lesions. Botulinum Toxin is preferred in the treatment of various diseases excessive motor neuron activity like spasticity. Long term but reversible effect, easy application, favorable solidity and low side effect profile makes Botulinum toxin - A a first choice in pharmacological treatment of focal spasticity.

In this study, 30 patients who are in follow-up in Celal Bayar University Medical Faculty Neurology Department, that have focal spasticity were evaluated retrospectively. The aim of this study is to evaluate the effect of Botulinum-A Toxin in the treatment of spasticity.

In our study, we applied measurements reflecting the clinical situation, Btx-A treatment is effective in all patients with stroke, cerebral palsy and heredodegenerative diseases. We observed that significant decrease in muscle tonicity and pain, it has has a great effect in functional recovery. As a result Btx-A has an significant effect in the therapy of spasticity in various aspects such as: increasing quality of life, positive feeling, additive to the physiotherapy and decreasing the need for the other medical drugs.

IX.EKLER

Tablo 2. Modifiye Ashworth Skalası (Yeniden düzenlenmiş Ashworth Ölçeği)

0	Kas tonusunda hiç artış yok
1	Kas tonusunda hafif artış mevcuttur. Etkilenmiş kısım fleksiyon ya da ekstansiyonda hareket ettirildiğinde eklem hareket açıklığının sonunda hissedilen minimal bir direnç vardır
1+	Kas tonusunda hafif artış mevcuttur. Eklem hareket açıklığının yarısından daha azında hissedilen minimal bir direnç vardır
2	Kas tonusunda eklem hareket açıklığının tümü boyunca hissedilen daha belirgin tonus artışı vardır. Fakat etkilenmiş kısımlar kolayca hareket ettirilebilir
3	Kas tonusunda oldukça belirgin artış vardır ve pasif hareketler güçtür
4	Etkilenmiş kısımlar fleksiyon veya ekstansiyonda rijittir

Tablo 3. 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	Yerçekimine ve dirence karşı aktif hareket
5	Normal kas gücü

Tablo4. Kalça adduktörleri için spastisite skoru

0	Tonus normal
1	Tonus artmış, kalçalar bir kişi tarafından kolaylıkla 45 derece abdüksiyona getirilebiliyor
2	Bir kişinin hafif efor sarfetmesi ile kalçalar ancak 45 derece abdüksiyona getirilebiliyor
3	Bir kişinin ileri efor sarfetmesi ile kalçalar ancak 45 derece abdüksiyona getirilebiliyor
4	Kalçaları 45 derece abdüksiyona getirilebilmek için iki kişiye ihtiyaç var

Tablo5.Spazm sıklık ölçeği

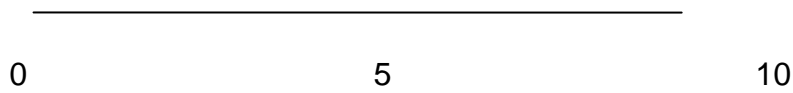
0	Spazm yok
1	Günde bir veya birkaç
2	Günde 1–5 spazm
3	Günde 5–9 spazm
4	Günde 10 veya daha fazla spazm veya sürekli kontraksiyon

Spazm tanımı: Kas veya ekstremitelerin kontrolü dışında sıçrama veya seyirme (Bir vücut bölümünü istemsiz olarak fırlatabilir). Arka arkaya olan hızlı spazmlar önemli bir durma-aralık yoksa bir spazm sayılır)

Tablo6.Özürlülük Ölçeği

1	İlimli, işlevsel bozulma olmaksızın zor fark edilebilen 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 özürlülük oluşturan spazm, tremor, ağrı

Şekil 5.VAS (Görsel ağrı derecelendirme ölçeği)



(Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrıyı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler)

Tablo7.Barthel İndexi

Bağırsak Kontrolü	0	İnkontinans (veya enema vermeye gerek olmayabilir)
	1	Ara sıra kaçırma (haftada bir gibi)
	2	Kontrol var
Mesane Kontrolü	0	İnkontinans (veya yalnız başına kontrolünü sağlayamaz)
	1	Ara sıra kaçırma (maksimum günde bir kez)
	2	Kontrol var
Bakım	0	Bir kişinin yardımına ihtiyaç var
	1	Bağımsız (yüz, saç, diş, traş bakımı aletlerini kullanma)
Tuvalet kullanımı	0	Bağımlı
	1	Biraz yardıma ihtiyaç var
	2	Bağımsız (Tuvaleti açma, kapama, giyinme, silinme)
Beslenme	0	Yapamaz
	1	Kesme, yağ sürme gibi işlerde yardım gerekir
	2	Bağımsız
Transfer (yataktan sandalyeye ve geriye)	0	Yapamaz, dengede oturamaz
	1	Büyük yardım ihtiyacı var (Bir veya iki kişinin fiziksel yardımıyla)
	2	Küçük yardım ihtiyacı var (sözel veya fiziksel)
	3	Bağımsız
Mobilite (Hareket)	0	İmmobil (hareket edemez)
	1	Tekerlekli sandalye ile bağımsız
	2	Yürüme bir kişinin yardımıyla
	3	Bağımsız (ancak baston gibi cihazlar yardımcı olabilir)
Giyinme	0	Bağımlı
	1	Yardıma ihtiyaç var ancak yarısını kendi başına yapabilir
	2	Bağımsız (düğmeleme, bağlama gibi işleri içerir)
Merdiven kullanma	0	Yapamaz
	1	Yardıma ihtiyaç var
	2	Bağımsız
Banyo	0	Bağımlı
	1	Bağımsız (veya duş yapabilir)

Tablo8a. Üst ekstremitelerde spastisitede uygulanabilecek Btx. referans dozları

KAS	BOTOX® (MU)	DYSPOORT® (MU)	MYOBLOC®/ NEUROBLOC® (MU)	UYGULAMA YAPILAN ALAN SAYISI
ÜST EKSTREMİTE				
Biceps brachii	25-100	100-300	1500-5000	2-4
Triceps brachii	25-100	100-300	-	2-4
Brakioradialis	25-50	75-150	1000-2500	1
Supinator	30-40	120-160	1000-3000	1
Extensör carpi radialis longus	30-40	120-160	-	1
Extensör carpi radialis	30-40	120-160	-	1
Extensör carpi ulnaris	30-40	120-160	-	1
Extensör digitorum communis	20-40	80-160	-	2-3
Extensör digiti minimi	10-30	40-120	-	1
Extensör policis longus	15-30	40-120	-	1
Extensör policis brevis	15-25	40-100	-	1
Adductor policis longus	10-30	40-120	-	1
Extensör indicis	10-30	40-120	-	1
Pronotor teres	30-40	120-160	1000-2500	2
Fleksör carpi radialis	30-50	120-200	1000-3000	2
Fleksör carpi ulnaris	20-40	80-160	1000-3000	2
Fleksördigitorum superficialis	20-50	80-200	1000-3000	1-2
Fleksör digitorum profundus	20-50	60-200	1000-3000	2-3
Fleksör policis longus	15-30	60-120	1000-2500	1
Pronotor quadratus	20-30	80-120	1000-2500	1

Tablo8b. Alt ekstremitelerde spastisitede uygulanabilecek Btx. referans dozları

KAS	BOTOX® (MU)	DYSPOORT® (MU)	MYOBLOC®/ NEUROBLOC® (MU)	UYGULAMA YAPILAN ALAN SAYISI
ALT EKSTREMİTE				
İliopsoas	100-150	400-800	3000-7500	2
Rectus femoris	100-150	400-600	2500-5000	2-4
Vastus lateralis, intermedialis, medius	100-150	400-600	5000-7500	2-4
Adductor magnus, longus, brevis	100-200	400-800	5000-10000	2-4
Gracilis	80-120	300-400	-	1
Semimembranosus	80-100	300-400	3000-7500	1
Semitendinosus	80-100	300-400	3000-7500	1
Biceps femoris	100-150	400-600	2500-7500	2-4
Popliteus	30	120	-	1
Tibialis anterior	75-120	300-500	2500-5000	1
Extensör digitorum longus	50-80	200-300	2000-4000	2
Extensör halucis longus	50-60	200-250	2000-4000	1
Peroneus longus	50-80	200-300	-	1
Gastrocnemius (medial ve lateral)	80-200	300-800	3000-7500	2-4
Soleus	50-100	200-400	2500-5000	1
Fleksör hallucis longus	30-50	120-200	1500-3500	1
Fleksör digitorum longus	30-80	120-300	2500-5000	1-2
Tibialis posterior	50-100	200-400	3000-7500	2
Flexör hallucis brevis	10-20	40-80	-	1
Flexör digitorum brevis	10-20	40-80	-	1

Tablo9.Çocuklarda (serebral palsi) spastisitede uygulanabilecek Btx. referans dozları

KAS GRUBU	BOTOX®(MU)		DYSPOORT® (MU)	
	Her bir kasa / Vücut ağırlığının her kg'ı için	Total her kasa	Her bir kasa / Vücut ağırlığının her kg'ı için	Total her kasa
Küçük kas grubu Adductor pollicis brevis El ve parmak fleksörleri Brachialis Brachioradialis	1-3	10-50	5-10	50-150
Büyük kas grubu Gastrocnemius Soleus Tibialis posterior Adduktor kaslar Gracilis Hamstring kaslar Rectus femoris İliopsoas Biceps brachii	3-6	30-100	10-30	100- 500

X.KAYNAKLAR

1. Simpson D.M. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity: Etiology, Evaluation, Management and the Role of Botulinum Toxin, chapter 10. 2002;125-30
2. Ozcakır S, Sivrioğlu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. Clinical medicine and Research 2007;5,2:132-38
3. Sheean G.L. The management of spasticity with botulinum toxin. Euro J Neurol 1997;4 (suppl 2):41-45
4. Gracies JM, Nance P, Elovic E, et al: Traditional pharmacological treatments for spasticity Part I: Local treatments. Muscle and Nerve 1997 (Suppl 6):61-91
5. Ward AB (Chairman), Working party report on the management of adults with spasticity using botulinum toxin. Byfleet: Radius Healthcare; April 2001
6. 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
7. Brown P. Pathophysiology of spasticity. J Neurol, Neurosug Phychiatry 1994;57;773-7
8. Umphred DA, Mc Cormack GL: Classification of common fasilitatory and inhibitory treatment techniques. In Umphred DA (Ed): Neurological Rehabilitation. Missouri, Mosby 1990;111-61
9. Young RR, Wiegner AW: Spasticity. Clin Orthop .1987;219:50-62
10. Gracies JM. Pathophysiology of impairment in spasticity: strech as a treatment of spastic hipertonia. Phys Med Rehabil Clin N Am 2001;12; 747-68
11. Wissel J, Müller J, Dressnandt J et al. Management of Spasticity Associated Pain with Botulinum Toxin A. Journal of Pain and Symptom Management 2000;20(1):45-49

12. Bruke D: Spasticity as an adaptation to pyramidal tract injury. *Advances in Neurol* 1988; 47: 401-423
- 13 Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA et al. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurolog* 1991;41:1505-10
14. Denny-Brown D. *The Cerebral Control of Movement*. Liverpool: Liverpool University Press, 1966:124-143, 171-84
15. Stuart A. Yablon, MD, Brashear A. 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. *Clinical Therapeutics* 2007;29:4:683-90
16. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl* 1997;6:1-13
17. Ward A, Graeme R, Juliet W, Samantha G. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. *J. Rehabil Med* 2005;37:252-57
- 18 Bergfeldt U, Borg K, Kullander K, Julin. 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
- 19 Das TK, Park DM: Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 1989;65:208-210
20. Das TK. Park DM: Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989;4:401-3
21. Anonymous. Surveillance of cerebral palsy in Europe(SSPE). *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816-24
22. Badawi N, Watson L, Petterson B, et al. What constitute cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:520-7
23. Shapiro BK, Palmer FB, Wachtel RC, et al. Associated dysfunction In: Thomson GH, Rubin IL, Bilenker RM, eds. *Comprehensive management of cerebral palsy*. New York: Grune and Stratton, 1983;87-95

24. Mc Dermott S, Coker AL, Mani S, et al. A population based analysis of behaviour problems in children with cerebral palsy. *J Pediatr Psychol* 1996;21:447-63
25. Hoffer MM, Knoevel RT, Robert R. Contractures in cerebral palsy. *Clin orthop* 1987; 219:70-7
26. Crothers B, Paine RS. Classification of cerebral palsies. In: Crothers B, Paine RS, eds. *The natural history of cerebral palsy*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1959;34-52.
27. Dabney KW, Lipton GE, Miller F. Cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:81-8
28. Russman BS. Cerebral palsy. Current treatment options. *Neurology* 2000;2:97-108
29. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Ankara: Güneş Kitapevi, 2006:1086
30. Fink J. Hereditary spastic paraplegias. In Beal M, Lang AEL, Ludolph AC, editors. *Neurodegenerative diseases*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005; 794-802.
31. Katz RT, Dewold JPA, Schmitz BD. Spasticity. In: Braddom RL (ed): *Physical medicine and rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000;593-615
32. Emre M: New developments in the medical treatment of spasticity. In Thilman AF, Burke DJ, Rymer WZ (Eds): *Spasticity: Mechanisms and Management*. Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag 1993;372-384
33. Gündüz Ş: Spinal spasticite tedavisinde yenilikler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve rehabilitasyon dergisi* 2(özel sayı)1999:17-28
34. Katrak PH, Cole AMD, Poulos CJ, et al: Objective assesment of spasticity, strenght and function with early exhibition of dantrolene sodum after cerebrovascular accident:a randomized double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:4-9
35. Ko CK, Ward AB: Management of spasticity (Review) *Br J of Hospital medicine* 1997;58:400-405

36. Spasticity Study Group. Brin MF (ed). Spasticity: Etiology, evaluation and management of spasticity, and the role of botulinum toxin type A. Muscle & Nerve 1997 (suppl 6); S1-231
37. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: Historical perspective and potential new indications. In Nathaniel H. Mayer, David M. Simpson eds. Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin, We move, 2002:100-109
38. Schantz EJ. Historical Perspective. In: Joseph Jankovic, Mark Hallett. Therapy with Botulinum toxin, New York: Marcel Dekker:1994
39. Aoki KR, Ismail M, Liu DT. Botulinum Toxin Type A: From Toxin to Therapeutic Agent. Eur. J of Neurol 1997, 4 (suppl 2):1-3
40. Naumann M, Toyka KV, Moore P. History and current applications of botulinum toxin – from poison to remedy. In Peter Moore, Marcus Naumann, eds. Handbook of botulinum toxin treatment, 2nd ed. Blackwell Science Ltd. Massachusetts, 2003:3-8.
41. Gracies JM, Simpson DM. Botulinum toxin therapy. Neurologist 2000;6:98-115
42. Dressler D, Saberi F.A. Botulinum toxin: Mechanisms of action. European Neurology 2005;53:3-9
43. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75: 951-957
44. Lange DJ. Systemic Effects of Botulinum Toxin. In: Joseph Jankovic, Mark Hallett. Therapy with Botulinum toxin, New York: Marcel Dekker:1994: 109-118
45. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. Physiol Rev 2000; 80: 717-66.
46. Brin MF, Aoki KR. Botulinum toxin type A: pharmacology. In Nathaniel H. Mayer, David M. Simpson eds. Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin, We move, 2002:110-124.
47. Anthony HV, Schapira MD. Synaptic transmission. In: Anthony H.V., Schapira, MD, DSc, FRCP, FMed Sci, eds. Neurology and Clinical Neuroscience, Philadelphia: Elsevier Inc. 2007:108-16

48. Coffield J, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M (eds). Therapy with botulinum toxin. Marcel Dekker: 1994:3-13
49. Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *J Neurol Sci.* 1997 Nov 25;152(2):132-5.
50. Roger Kurlan. Treatment of Movement Disorders. Philadelphia: J.B. Lipincott Company, 1995:183-246
51. Jankovic J. Botulinum Toxin In Movement Disorders. *Current Opinion in Neurology.* 1994;7:358-86
52. Chutonen AM, Root L. Management of Spasticity in Children with Botulinum –A Toxin. *Int. Pediatr,* 1994;9(2):129-37.
53. Aoki KR. Pharmacology and Immunology of Botulinum Toxin Serotypes *J. Neurol* 2001;248 (suppl 1): 3-10
54. Naumann M, Moore P. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In *Handbook of botulinum toxin treatment (2nd ed)* Moore P, Naumann M (eds)., Blackwell Science Ltd. Massachusetts, 2003:28-75
55. Brin FM, Hallet M, Jankovic J (Eds) Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. *Lipincott Williams&Wilkins, New York.* 2002;110-112
56. Moser E, Ligon KM, Singer C. Botulinum toxin A (Botox) therapy during pregnancy. *Neurology.* 1997;(suppl.1) :399
57. Schantz EJ, Johnson EA. Preparation and Characterization of Botulinum Toxin Type A for Human Treatment. In: Joseph Jankovic, Mark Hallet. *Therapy with Botulinum Toxin, New York: Marcel Dekker: 1994:41-50*
58. Ruiz PG, Bernardos VS. Intramuscular phenol injection for severe cervical dystonia. *J.Neurol.* 2000;247:146-147
59. N. Mahant MBBS Fracp, P.D. Clouston MBBS PhD Fracp, I.T. Lorentz MBBS Fracp. Current Use of Botulinum Toxin. *J.Clin Neuroscience.* 2000;7 (5):389-94
60. Dressler D. Managing Patients with Botulinum Toxin Antibodies. *International Conferans 1999, Orlando,FL,USA,November 16-18, 1999, Movement Disorders* 2000;15(2):14

61. Birklein F, Walther D, Bigalke H, et al. Sudomotor Testing Predicts the Presence of Neutralizing Botulinum A Toxin Antibodies. *Ann Neurol* 2002;52:68-73
62. D. Dressler, H. Bigalke, J.C. Rothwell. The sternocleidomastoid test: an in vivo assay to investigate botulinum toxin antibody formation in humans. *J. Neurol.* 2000;247:630-32
63. Dressler D, Zettl U, Benecke R, Bigalke H. Can intravenous immunoglobulin improve antibody-mediated botulinum toxin therapy failure? *Mov. Disord* 2000;15(6):1279-81
64. Johnson E, Goodnough M.C., Malizio C.M. Hybrid and Chimeric Botulinum Toxin Molecules. *Movement Disorders* 2000;15(2):16
65. Callaway J, Patel N, Chung J et al. Biochemical Characterization of Neurobloc (Botulinum toxin type B). *Movement Disorders* 2000;15(2):11
66. Gresler F, Böhnel H. Production and Purification of Clostridium Botulinum Type c and D Neurotoxin. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1999;24:361-67.
67. Huang W, Karamfilov T, Arlene S. Pharmacology of Botulinum Toxin. *J. Am Acad Dermatol.* 2000;43:249-59
68. Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. A benefit-risk assessment. *Drug Safety* 2006;29:31-48
69. Pathak MS, Nguyen HT, Graham HK, Moore AP. Management of spasticity in adults: practical application of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2006;13(suppl 1):42-50
70. On AY. Spastisite tedavisinde botulinum toksin uygulamaları. *Türk Fiz Tıp Reh Derg* 2004;50:17-25
71. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001;8:559-65.
72. The We Move Spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of Botulinum toxin type A for adult – onset muscle overactivity in patients with an upper motorneuron lesion. In Nathaniel H.

- Mayer, David M. Simpson eds. Spasticity: Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin, *We move*, 2002:154-66
73. Bohannon RW, Smith MB: Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1986;67:206-7.
74. Gregson JM, Leathley M, Moore AP et al: Reliability of the tone assessment scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1013-16.
75. Katz RT, Compagnolo DI. Pharmacological management of spasticity. In: Katz RT(ed): *Spasticity: State of the art reviews; Physical Medicine and Rehabilitation, Volume 8*. Philadelphia: HanleyBelfus, 1993; pp:473-80.
76. Çil A, Aksoy MC, Çeliker R. Serebral palsi tedavisinde botulinum toksini uygulamaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37:43-8
77. Ward AB. Botulinum toxin in spasticity management. *Br J Ther Rehab* 1999;6:9
78. Guidelines for the use of botulinum toxin in management of spasticity in adults. Royal Collage of Physicians of London Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. Royal Collage of Physicians: London; July 2002
79. Greene WB, Heckman JD (eds): *The clinical measurement of joint motion*. American of orthopaedic surgeons. Rosemont, Illinois. 1994
80. Snow BJ, Tsui JKC, Bhart MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB: Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double blind study. *Ann Neurol* 1990;28:512-15
81. Gracely RH, McGrath P, Dubner R: Rating scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain* 1978;5: 5-18
82. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for the nine hole peg test of finger dexterity. *Occup Ther J Res* 1985;5:24-38
83. DeSouza LH, Langton Hewer R, Miller S. Assessment of recovery of arm control in hemiplegic stroke patients. *Int Rehabil Med* 1980;2:3-9.
84. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965;14: 61-5

85. Granger CV, Hamilton BB, Katyon R. Guide for the use of the Functional Independence Measure of the Uniform Data set for medical rehabilitation. Buffalo, NY: Research Foundation, State University of New York, 1993.
86. Calderon- Gonzalez R, Calderon-Sepulveda RF. Treatment of spasticity in cerebral palsy with botulinum toxin. *Rev Neurol*. 2002;34(1): 52-9
87. Ansari NN, Naghdi S, Moammeri H. Ashworth Scales are unreliable for the assessment of muscle spasticity. *Physiotherapy Theory and Practice*, 2006;22(3):119-125
88. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF 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.
89. 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.
90. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, doseranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000;31:2402-6.
91. Friedman A, Diamond M, Johnston MV, Daffner C. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:53-9
92. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol* 2001;8(suppl 5):145-9
93. Hecht MJ. Botulinum Neurotoxin Type A Injections Reduce Spasticity in Mild to Moderate Hereditary Spastic Paraplegia Report of 19 Cases. *Movement Disorders* 2008;23(2):228–233.
94. Snow BJ, Tsui JC, Bhatt MH et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double blind study. *Ann Neurol* 1990;28:512-15.
95. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity. *Neurology* 1995;45(4):712-17

96. Wissel J, Müller J, Dressnandt J. Management of Spasticity Associated Pain with Botulinum Toxin A. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2000; 20(1):44-9
97. 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.
98. Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:355-63.
99. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK et al. Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (anevidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70;1691-98
100. Gracies JM, Hefter H, Simpson DM, Moore P. Spasticity in adults. In *Handbook of botulinum toxin treatment (2nd ed)* Moore P, Naumann M (eds). Blackwell Science Ltd. Massachusetts, 2003:219-71
101. Berweck S, Graham H.K, Heinen F. Spasticity in children. In *Handbook of botulinum toxin treatment (2nd ed)* Moore P, Naumann M (eds), Blackwell Science Ltd. Massachusetts, 2003:28-75.
102. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998;12:381-388.
103. Bayram S, Sivrioglu K, Karli N, Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:75-81