



İnme Sonrası Spastisite Tedavisinde Botulinum Toksin Enjeksiyonu Etkinliğinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Botulinum Toxin Injection Effect for Poststroke Spasticity Treatment

Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, inme sonrası üst ya da alt ekstremité spastisitesi gelişen hastaların tedavisinde Botulinum toksin-tip A (BTX-A) enjeksiyonunun spastisite ve spastisiteye bağlı ağrı tedavisindeki etkinliği ile günlük yaşam aktivitelerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya inme sonrası üst ekstremité ya da alt ekstremitéde spastisite nedeni 249±41 U BTX-A uygulanmış 35 (23 sağ taraf, 12 sol taraf) hasta alındı. Üst ekstremitéde dirsek, el bileği ve parmaklarda, alt ekstremitéde ise bacak, diz ve ayak bileğinde spastisite derecesi; BTX-A enjeksiyonu öncesi, işlem sonrası 1. ay ve işlem sonrası 3. ay Modifiye Ashworth Skalası (MAS) ile değerlendirildi. Ayrıca BTX-A işlemi öncesi, işlem sonrası 1. ay ve işlem sonrası 3. ay günlük yaşam aktiviteleri Barthel indeksi ile, spastisiteye bağlı ağrı ise Vizüel Analog Skalası (VAS) ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60±6 idi. Hastaların %69'unda üst ve alt ekstremité, %31'inde ise üst ya da alt ekstremité etkilenmişti. MAS, VAS ve Barthel indeksi kullanılarak BTX-A'nın tedavi öncesine göre anlamlı olarak spastisite ve ağrı şiddetinde azalma, fonksiyonellikte ve yaşam kalitesinde ise artma sağladığı sonucuna varıldı. Birinci ayda sağlanan faydanın 3. ay takiplerinde de sürdüğü saptandı.

Sonuç: İnmeyle ilgili spastisite tedavisinde BTX-A uygulanması yan etki açısından güvenli, hastaların ağrısını azaltan, fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini artıran, uzun süreli etkinlik sağlayabilen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: İnme, spastisite, botulinum toksin, ağrı

Abstract

Objective: In this study we aimed to evaluate the effectivity of treatment with the botulinum toxin-type A (BTX-A) on spasticity, spasticity-related pain, and the daily living activities in post-stroke patients with upper or lower limb spasticity.

Materials and Methods: A total of 35 (23 right side, 12 left side) post-stroke patients who had upper and/or lower limb spasticity were enrolled to the study. BTX-A (249±41 U) was applied to their affected extremities. The degree of spasticity in the upper (elbow, wrists, and fingers) and lower (leg, knee and ankle) extremities was evaluated before treatment, 1 month, and 3 months after treatment using Modified Ashworth Scale (MAS). Daily life activities and severity of spasticity-related pain were also evaluated using the Barthel index and Visual Analogue Scale (VAS) at the same time points.

Results: The average age of the patients in the study was 60±6 years. Both upper and lower extremities were affected in 69%, whereas upper or lower extremities were affected in 31% of patients. BTX-A provided improvement in severity of the spasticity, pain scale, functionality, and quality of life according to the MAS, VAS, and Barthel indexes. The benefits were sustained in the first 3 months of the post-treatment.

Conclusion: BTX-A in the treatment of post-stroke spasticity is a reliable method in terms of adverse effects, pain reduction, its ability to provide long-term effectiveness, and increase functionality and quality of life.

Keywords: Stroke, spasticity, botulinum toxin, pain

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bekir Enes Demiryürek, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

Tel.: +90 536 933 79 04 E-posta: bekirenes@mynet.com

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.11.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Üst motor nöron bozukluklarına bağlı gelişen spastisite; güncel olarak 1980'de Lance tarafından tanımlanmıştır. Buna göre spastisite; kas tonusu veya tonik gerim reflekslerinde hız-bağımlı direnç artışı, kas sertliğinde artış ve kas genişliğinde azalma ile seyreden, artmış derin tendon reflekslerinin eşlik ettiği bir bozukluktur (1). Spastisite vücutta fokal, multifokal ve jeneralize olmak üzere üç şekilde görülebilir. Tedavisi multidisipliner olup tetikleyicilerin ortadan kaldırılması, fizyoterapi, medikal tedavi (sistemik, bölgesel) ve cerrahi (intratekal, ortopedik, nörocerrahi) tedavi seçenekleri mevcuttur (2).

Clostridium Botulinum bakterisinden üretilen ve bir nörotoksin olan Botulinum toksin-tip A (BTX-A) otonom ve motor sinir sonlanım noktalarında presinaptik asetilkolin salınımını engelleyerek sinir kas kavşağında blok oluşturur. Kimyasal denervasyona neden olan BTX-A, spastisitede bölgesel tedavi seçeneklerindendir (2,3,4). Çalışmalarda BTX-A'nın, fokal ve multifokal spastisitenin tedavisinde sistemik medikal ajanlara göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (1,2,3,4,5,6,7). Tüm spastik kaslar yerine spastisiteden en çok etkilenmiş kaslara BTX-A uygulamak tedavi başarısını artırmaktadır (1,2,8).

Bu çalışmada, inme sonrası üst ya da alt ekstremitte spastisitesi gelişen hastaların tedavisinde BTX-A enjeksiyonunun spastisite ve spastisiteye bağlı ağrı tedavisindeki etkinliği ile günlük yaşam aktivitelerine olan katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Çalışmaya Haziran 2015 ile Mart 2016 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği'ne inme sonrası gelişen spastisite ile başvuran ve bu nedenle üst ekstremitte, alt ekstremitte ya da üst ve alt ekstremitteye BTX-A uygulanmış 35 hasta dahil edildi. Bu hastaların kliniğimizde rutin olarak kayıt edilen nörolojik muayene bulguları, demografik verileri, inme süresi, inme tarafı ve inme etiyojisi dosya tarama yöntemiyle retrospektif olarak değerlendirildi. Üst ekstremitte dirsek, el bileği ve parmaklarda; alt ekstremitte ise bacak, diz ve ayak bileğinde spastisite derecesi botulinum toksin işlemi öncesinde, işlem sonrası 1. ay ve 3. ayda Modifiye Ashworth Skalası (MAS) ile değerlendirildi. Ayrıca önceden kayıtlı olan tedavi öncesindeki, tedavi sonrası 1. ay ve 3. aydaki, inme sonrası fonksiyonel durumunu ölçen Barthel indeksi ve spastisiteye bağlı ağrı şiddetini ölçen Vizüel Analog Skalası (VAS) skorları değerlendirildi. BTX-A uygulamasını yazılı onam formuyla kabul etmiş, bilinç bozukluğu olmayan, nörolojik iyileşme evresini tamamlamış olan (inmenin üzerinde en az 6 ay geçen hastalar), MAS'ında 2 ve üzeri spastisitesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinç ve kognitif bozukluğu, iletişim ve konuşma problemi ya da kontrollere gelmemeleri nedeniyle kayıtlamaları tam yapılamayan, kayıtlamalar sırasında not edilmiş ve daha önce spastisiteye yönelik BTX-A uygulanmış ya da ek bir anti spastisite tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. BTX-A uygulaması yapılan hastaların tümüne işlem sonrası hastanemiz fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları tarafından fizyoterapi planlandı. Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul onay no: 71522473/050.01.04/69).

Botulinum toksin uygulaması: Tüm hastalara 170-350 U arası BTX-A (Botoks®) intramusküler olarak uygulandı. Bir flakon (100 U) BTX-A, 2 ml serum fizyolojik ile sulandırıldı. Sulandırma sonrası beklenilmeden uygulandı. Tüm hastalarda enjeksiyon yapılacak kaslar aynı araştırmacı tarafından belirlendi. Tüm hastalara aynı araştırmacı tarafından elektromiyografi eşliğinde BTX-A uygulandı. Uygulamadan sonra tüm hastalar ortalama 30 dakika gözlem altında tutuldular. Hiçbir hastada komplikasyon gözlenmedi.

MAS: Spastisitenin şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Hekimin, muayene sırasında hissettiği direnci subjektif olarak derecelendirmesi esasına dayanır (9).

Barthel indeksi: İnme sonrası günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek için sık kullanılan bir ölçektir. Beslenme, yıkanma, kendine bakım, giyinip soyunma, barsak ve mesane bakımı, tuvalet kullanabilme, tekerlekli sandalyeden yatağa transfer, tekerlekli sandalye kullanabilme, düzgün yüzeyde yürüme ve merdiven inip çıkabilme düzeyleri puanlama sistemiyle değerlendirilir. Toplam 100 puan olan bu ölçeğe göre 0-20 puan alan hastalar tam bağımlı, 21-61 puan alanlar ileri derecede bağımlı, 62-90 puan alanlar orta derecede bağımlı, 91-99 puan alanlar hafif derecede bağımlı, 100 puan alan hastalar ise tam bağımsız olarak değerlendirilir (10).

VAS: 0 ve 10 noktasının belirtildiği bir cetvel şeklinin üzerinde hastanın hissettiği ağrı şiddetini işaretlenmesi istenir. Geçerliliği ve güvenilirliği yüksek olan bir testtir (11).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal verilerin tekrarlanan ölçümlerinin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlü varyans analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya inme geçirmiş 35 (20 erkek ve 15 kadın) hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 60 ± 6 idi (aralık=46-71). Hastaların %71'i iskemik, %29'u hemorajik inme geçirmişti. Hastaların inme üzerinden geçen zaman ortalaması $3 \pm 1,5$ yıldır (aralık=1-6 yıl). Hastaların %66'sında ($n=23$) sağ taraf, %34'ünde ($n=12$) sol taraf etkilenmişti. Hastaların büyük çoğunluğunda hem üst hem alt ekstremitte etkilenmişti (yalnızca üst ekstremitte %14, yalnızca alt ekstremitte %17 ve hem alt hem üst ekstremitte %69). Hastalara yapılan BTX-A miktarı 240 ± 41 IU idi.

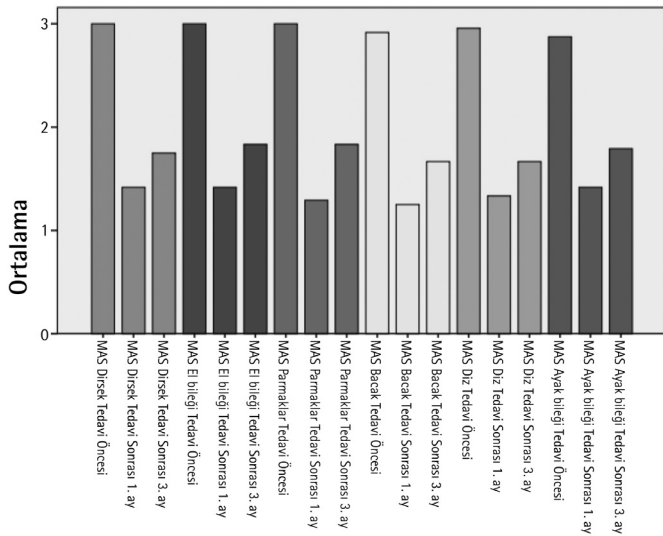
İnme hastalarında BTX-A uygulaması ile tedavi öncesine göre 1. ve 3. aylarda MAS ve VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanırken Barthel indeksi skorlarında artış gözlemlendi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Tablo 1).

Tedavi öncesine göre 1. ve 3. aylarda MAS skorlarındaki değişiklik Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesine göre 1. ve 3. aylarda VAS skorları değerlendirildiğinde tedavi öncesi hastaların beşinde (%14,3) ağrı yokken, 16'sında (%45,7) orta şiddette, 14'ünde (%40) ağır şiddette ağrı mevcuttu. Tedavi sonrası 1. ayında hastaların beşinde (%14,3) ağrı yokken, 28'inde (%80) hafif şiddette, ikisinde (%5,7) orta şiddette ağrı mevcuttu. Üçüncü ayında ise hastaların beşinde

(%14,3) ağrı yokken, 25'inde (%71,4) hafif şiddette, beşinde (%14,3) orta şiddette ağrı mevcuttu. Hastaların VAS skorunun tedavi sonrası 1. ay ortalama %59,5 azaldığı saptandı. Tedavinin 3. ayında VAS skoru 1. ay ile karşılaştırıldığında 25 hastada değişiklik izlenmezken on hastada ortalama %56,6 artış izlendi.

Tedavi öncesi ve sonrası Barthel indeks skoru değerlendirildiğinde tedavi öncesi hastaların ikisi (%5,7) tam bağımlı iken 24'ü (%68,6) ileri derecede, sekizi (%22,9) orta derecede, biri (%2,9) hafif derecede bağımlıydı. Tedavi sonrası 1. ayında hastaların üçü (%8,6) tam, 16'sı (%45,7) ileri derecede, 15'i (%22,9) orta derecede ve biri (%2,9) hafif derecede bağımlıydı. Tedavi sonrası 3. ayında hastaların ikisi (%5,7) tam, 18'i (%51,4) ileri derecede, 14'ü (%40) orta derecede ve biri (%2,9) hafif derecede bağımlıydı. Hastaların Barthel indeks skorunun tedavi sonrası 1. ayında 11 hastada değişiklik izlenmezken 24 hastada ortalama %35 artış izlendi.



Şekil 1. Botulinum toksin uygulanan hastaların ekstremitelerinde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay Modifiye Ashworth Skalası skoru değişiklikleri

MAS: Modifiye Ashworth Skalası

İnme hastaları etkilenen bölgeye göre karşılaştırıldığında, sağ tarafı etkilenen inme hastalarında BTX-A uygulaması ile Barthel indeksi skorlarının 1. ve 3. ayda sol tarafı etkilenen hastalara göre daha fazla arttığı saptandı ($p=0,03$ ve $p=0,02$) (Tablo 2).

İnme hastaları etiyolojiye göre karşılaştırıldığında, iskemik ve hemorajik inme öyküsü olan hastaların MAS, VAS ve Barthel indeksi skorlarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p>0,1$, $p>0,1$, $p>0,1$) (Tablo 3).

Tartışma

İnmeye bağlı gelişen spastisite tedavisinde BTX-A'nın etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda MAS, VAS ve Barthel indeksi kullanılarak BTX-A'nın spastisite şiddetinde, ağrı skalasında, fonksiyonellikte ve yaşam kalitesinde fayda sağladığı sonucuna varıldı. Birinci ayda sağlanan faydanın 3. ay takiplerinde de sürdüğü saptandı.

Spastisite, inmenin ardından kronik dönemde sık görülen ve önemli komplikasyonlarından biri olup görülme oranı %20-40 olarak bildirilmiştir (12,13,14). İnmeyle bağlı spastisite tedavisinde BTX-A kullanımı ile ilgili çalışmalar ilk kez 1989 yılında Das ve Park (15,16) tarafından yayımlanmıştır. Tedavide baklofen, dantrolen, tizanidin ve diazepam gibi oral ilaçların yeri olsa da BTX-A uygulamasının daha etkin olduğu kanıtlanmıştır. Etkinliğin yanı sıra yaygın kas güçsüzlüğü, sersemlik hissi, konfüzyon, sedasyon, bulantı, kusma, diyare gibi oral ilaçların yol açtığı sistemik yan etkilere BTX-A neden olmamaktadır (6,15). Türkiye'de bulunan iki BTX-A formu olan Botulinum toksin® ve Dysport® uygun doz ayarlamaları ile kullanılmaktadır. Etkinlikleri arasında bilinen fark yoktur. Bizim çalışmamızda tüm hastalara Botulinum toksin® uygulanmıştır. Uygulama tüm hastalarımız tarafından iyi tolere edilmiş ve lokal veya sistemik herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Günümüze dek inmeyle bağlı spastisitede üst ekstremiteye, alt ekstremiteye veya hem alt hem üst ekstremiteye yönelik BTX-A uygulanmasının etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yayımlanmıştır. Üst ekstremiteye BTX-A uygulanarak yapılmış bazı randomize kontrollü çalışmalarda, uygulamanın spastisite ve fonksiyonellikte artış sağladığı ancak ağrı açısından plaseboya kıyasla anlamlı fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır (16,17,18). Alt ekstremiteye yönelik yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde

Tablo 1. İnme hastalarında Botulinum toksin-tıp A uygulaması ile Modifiye Ashworth Skalası, Vizüel Analog Skalası ve Barthel indeksi puanlarındaki değişiklikler

	Tedaviden önce	1. ay	3. ay	p	3. ay- Tedaviden önce	1. ay- Tedaviden önce	3. ay-1. ay
MAS-dirsek	2,97±0,18	1,41±0,56	1,69±0,66	<0,001	<0,001	<0,001	0,009
MAS-el bileği	2,97±0,18	1,41±0,50	1,76±0,68	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
MAS-parmaklar	2,97±0,18	1,38±0,56	1,83±0,65	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MAS-bacak	2,83±0,37	1,33±0,66	1,77±0,67	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MAS-diz	2,87±0,34	1,47±0,73	1,73±0,69	<0,001	<0,001	<0,001	0,030
MAS-ayak	2,87±0,34	1,47±0,57	1,87±0,62	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Barthel	49,43±21,65	58,14±20,00	57,86±19,10	<0,001	<0,001	<0,001	0,600
VAS	5,46±2,61	2,17±1,12	2,49±1,22	<0,001	<0,001	<0,001	0,002

VAS: Vizüel Analog Skalası, MAS: Modifiye Ashworth Skalası

ortak olarak spastisitede belirgin azalma sağlandığı sonucuna varılmıştır. Literatürde hem alt hem üst ekstremiteleri değerlendiren randomize kontrollü çalışma sayısı azdır (8). Kaji ve ark. (19) tarafından 2010 yılında yayımlanan iki randomize kontrollü çalışmada inmeyle ilgili spastisitede hem alt hem üst ekstremitelere Botulinum toksin uygulanmış, üst ekstremiteler için MAS ölçeği kullanılarak spastisite değerlendirilmiş ve 6 haftalık sürede daha yüksek dozla daha fazla fayda görüldüğü saptanmış, alt ekstremiteler için yapılan çalışmada spastisitede iyileşme olurken yürümede plaseboya kıyasla herhangi bir fark saptanmamıştır (18,19). Çok merkezli, çift-kör, randomize prospektif bir çalışmada da üst ve alt ekstremitelere inme sonrası uygulanan BTX-A etkinliği değerlendirilmiştir (20). Biz de çalışmamıza dahil olan inmeli hastalarda hemiparetik tarafın alt ve üst ekstremitelerine BTX-A uyguladık.

MAS, spastisitenin şiddetini değerlendirebilmek amacıyla klinik pratikte en sık kullanılan ölçektir. Pasif eklem hareketlerine karşı hissedilen direnç klinisyen tarafından 0-4 arasında puanlandırılır (21). Literatürde birçok çalışmada kullanıldığı görülmüştür (22,23,24). Bizim çalışmamızda da spastisite derecesi MAS kullanılarak değerlendirilmiş olup BTX-A uygulanması

sonrası hem 1. ay hem de 3. ay puanlarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$).

Güçsüz olan alt ekstremitelerde gelişen spastisite erken dönemde fonksiyonellikte ve mobilizasyonda fayda sağlayabilmekte ancak inmeli hastalarda artmış spastisite varlığında yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Fonksiyonellik bozulmakta ve özürüllük artmaktadır (25,26). Fonksiyonel iyileşme ve yaşam kalitesini değerlendirebilmek amacıyla bizim çalışmamızda Barthel indeksi kullanılmıştır. Barthel indeksinde hastalarımızın 1. ay ve 3. ay değerlerinde anlamlı artış tespit edildi ($p<0,001$). Bu artış, çalışmamızda hastaların hem üst hem de alt ekstremitelerine BTX-A uygulanmış olması, böylelikle mobilizasyonlarının yanı sıra kol ve el hareketlerinde de fonksiyonelliğin artması ve bu ekstremitelerde MAS ile saptanan spastisite şiddetinde anlamlı azalma tespit edilmiş olması ile açıklanabilir.

BTX-A uygulanması sonrası ağrıda azalma görülmesi, BTX-

Tablo 2. Etkilenen bölgeye göre inme hastalarının klinik özellikleri ile Modifiye Ashworth Skalası, Vizüel Analog Skalası ve Barthel indeksi puanlarının karşılaştırılması

	Sağ (n=23)	Sol (n=12)	p
Yaş	59,7±7	61,1±7,1	0,48
İnme süresi	2,5±1,3	3,8±1,3	0,006
BTX-A dozu	233±38	281,7±29	0,001
MAS üst ekstremiteler tedavi öncesi	8,8±0,7	9±0	0,81
MAS üst ekstremiteler 1. ay	4,6±1,5	3,7±1,2	0,12
MAS üst ekstremiteler 3. ay	5,4±3	5,1±1,4	0,85
MAS üst ekstremiteler Δ0. ay-1. ay	4,2±1,4	5,3±1,2	0,59
MAS alt ekstremiteler tedavi öncesi	8,6±1	8,5±1	0,55
MAS alt ekstremiteler 1. ay	4,7±1,5	3,6±1,6	0,07
MAS alt ekstremiteler 3. ay	5,7±1,6	4,9±1,3	0,23
MAS alt ekstremiteler Δ0. ay-1. ay	3,8±1,9	4,9±1,5	0,18
Barthel tedavi öncesi	54,6±24,2	39,6±10,8	0,13
Barthel 1. ay	63,1±20,3	48,8±16,4	0,03
Barthel 3. ay	62,8±19,9	48,3±13,7	0,02
Barthel Δ1. ay-0. ay	8,5±9,4	9,1±17,9	0,32
VAS tedavi öncesi	5,2±3,1	6±1,2	0,91
VAS 1. ay	2±1,2	2,4±0,9	0,55
VAS 3. ay	2,4±1,4	2,8±0,8	0,64
VAS Δ0. ay-1. ay	3,1±2,1	3,5±1,0	0,82

BTX-A: Botulinum toksin-tip A, MAS: Modifiye Ashworth Skalası, VAS: Vizüel Analog Skalası

Tablo 3. İnme etiyojisine göre inme hastalarının klinik özellikleri ile Modifiye Ashworth Skalası, Vizüel Analog Skalası ve Barthel indeksi puanlarının karşılaştırılması

	İskemik (n=25)	Hemorajik (n=10)	p
Yaş	60,4±7	59,8±7,1	0,98
İnme süresi	2,6±1,4	3,6±1,3	0,07
BTX-A dozu	238,4±40,8	278±30,5	0,02
MAS üst ekstremiteler tedavi öncesi	8,8±0,7	9±0	0,84
MAS üst ekstremiteler 1. ay	4,4±1,5	3,8±1,3	0,35
MAS üst ekstremiteler 3. ay	5,3±2	5,3±1,4	0,77
MAS üst ekstremiteler Δ0. ay-1. ay	4,4±1,4	5,2±1,3	0,22
MAS alt ekstremiteler tedavi öncesi	8,7±0,9	8,4±1	0,35
MAS alt ekstremiteler 1. ay	4,7±1,5	3,5±1,7	0,08
MAS alt ekstremiteler 3. ay	5,6±1,6	5±1,4	0,42
MAS alt ekstremiteler Δ0. ay-1. ay	4,0±1,8	4,9±1,6	0,30
Barthel tedavi öncesi	52,8±24	41±11,3	0,36
Barthel 1. ay	61,2±20,5	50,5±17,4	0,14
Barthel 3. ay	61±20,1	50±14,3	0,11
Barthel Δ1. ay-0. ay	8,4±9,1	9,5±19,8	0,28
VAS tedavi öncesi	5,2±3	6,1±1,2	0,73
VAS 1. ay	2,2±1,3	2,2±0,8	0,82
VAS 3. ay	2,4±1,4	2,6±0,7	0,87
VAS Δ0. ay-1. ay	3,0±2,0	3,9±0,7	0,35

BTX-A: Botulinum toksin-tip A, MAS: Modifiye Ashworth Skalası, VAS: Vizüel Analog Skalası

A'nın asetilkolinin yanı sıra substans P, glutamat ve kalsitonin gen ilişkili polipeptid gibi nörotransmitterlerin salınımını baskılayıcı etkisi nedeniyle beklenen bir durumdur. Migren, diyabetik nöropatik ağrı, kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi tablolarda analjezik amaçlı BTX-A kullanılmaktadır (27,28). Dunne ve ark. (29) 85 hastada alt ekstremiteye 200 veya 300 U BTX-A uygulamışlar ve 12 haftanın sonunda spastisitede ve beraberinde ağrıda belirgin oranda azalma saptamışlardır (30). Yapılan bir çalışmada inme sonrası spastik omuz ağrısı nedeniyle pektoralis major kasına 500 U BTX-A uygulanmasının ardından oluşan ağrıda azalmanın 6 aya dek sürdüğü bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda ağrıyı VAS skalası ile değerlendirdik. Tedavi öncesine oranla 1. ay ve 3. ay VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0,001$). Literatürdeki bazı çalışmaların aksine ağrı azalması ile birlikte ileri derecede etkinlik gözlenmesinin, çalışmamızdaki hastaların büyük bir kısmına tek ekstremita yerine hem alt hem üst ekstremitenin birden çok noktasına BTX-A uygulanmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Brashear ve ark. (31) inme sonrası spastisitede BTX-A uygulaması ardından 12. haftada spastisitede gerileme, fonksiyonellikte artış ve ağrıda belirgin azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 1. aydaki etkinliğin 3. ayda da sürmekte olduğu görülmüştür. Üçüncü ayda BTX-A'nın etkinliğinin devam etmesi literatür ile uyumludur. Bhakta ve ark. (32) düzenli rehabilitasyon programıyla beraber BTX-A uyguladıkları çalışmada etkinliğin 11. ayında dahi sürdüğünü bildirmiştir. Bazı çalışmalarda ise 12. haftada etkinlikte azalma görülebilmemesinin veya yayınlarda bildirilen fonksiyonel sonuçlardaki farklılıkların; yetersiz doz uygulamaları, hasta seçimi, kontraktür varlığı ve efektif ve uygun bir rehabilitasyon programı uygulanmaması ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür (3,7,10).

İnme sonrası erken dönemde ve efektif bir fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulanmasının, spastisitenin çözülmesi açısından faydalı olduğu bilinmektedir ve yapılan çalışmalarla BTX-A ve etkin bir fizyoterapi programının birlikte uygulanmasının tek başına uygulamaya kıyasla daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (32,33,34,35). Bizim çalışmamızda tüm hastalarımız fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı tarafınca değerlendirilmiş ve hepsine erken dönemde fizyoterapi uygulanmıştır. Çalışmamızda tüm ölçeklerde anlamlı düzelme saptanmasının sebeplerinden birinin bu olduğu düşünüldü.

BTX-A'nın spastisite gelişiminin erken döneminde uygulanmasının, fonksiyonellikte daha fazla düzelmeyi sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (36,37). Bizim çalışmamızda ise ortalama inme üzerinden geçen süre $2,9 \pm 1,4$ yıldır.

Yan etki profili açısından güvenilirliği kanıtlanmış olan BTX-A uygulanmasının ardından en sık enjeksiyon bölgesinde ağrı ve çevre kaslarda istenmeyen güçsüzlük gibi lokal yan etkiler görülürken, bunların dışında disfaji, dizartri, disfoni, solunum yetmezliği ve nadir olarak ölüm görülebilir. Uzun dönemde ise tekrarlayan enjeksiyonlardan fayda görmeyen hastalarda nötralizan antikör oluşumu düşünülebilir (38). Bizim çalışmamızda ise hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarındandır. Literatürde alt ekstremita spastisitesini BTX-A uygulanması sonrası değerlendiren az sayıda

çalışma mevcuttur. Çalışmamız, hem alt hem üst ekstremiteye uygulanan BTX-A tedavisini hastanın genel tablosu üzerinden değerlendirmesi nedeniyle değerlidir.

Sonuç

İnmeye bağlı spastisite tedavisinde BTX-A uygulanması yan etki açısından güvenli, hastaların ağrısını azaltan, fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini artıran, uzun süreli etkinlik sağlayabilen bir yöntemdir. Fizyoterapiyle beraber ve erken dönemde uygulanması önemlidir. İnme sonrası spastisite gelişiminin takibi yapılmalı ve uygun ölçekler kullanılarak hastaların fonksiyonellik durumu değerlendirilmelidir. Daha geniş hasta popülasyonu ile randomize kontrollü çalışmalar yapılması önerilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul onay no: 71522473/050.01.04/69). Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkısı

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu, Konsept: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu, Dizayn: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu, Veri Toplama veya İşleme: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu, Analiz veya Yorumlama: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu, Literatür Arama: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu, Yazan: Bekir Enes Demiryürek, Aslı Aksoy Gündoğdu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kocak FA, Aras M, Koseoglu BE. Upper extremity spasticity treatment in stroke patients with botulinum toxin type-a. J PMR Sci 2014;17:24-32.
2. Yablon SA, Brashear A, Gordon ME, Elovic EP, Turkel CC, Daggett S, Liu J, Brin ME. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type a for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. Clin Ther 2007;29:683-690.
3. Atalay NS, Akkaya N, Ozlu A, Sahin F. The efficacy of botulinum toxin a in poststroke spasticity. Anatol J Clin Invest 2012;6:92-96.
4. Coban A, Matur Z, Hanagasi H, Parman Y. Efficiency of repeated botulinum toxin type-a injections in post-stroke distal limb spasticity. J Neurol Sci 2014;31:21-27.
5. Şen N, Günaydın R, Karatepe Göksel A, Kaya T. İnmeli hastalarda üst ekstremita spastisitesi üzerine botulinum toksin a enjeksiyonlarının etkinliği. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2014;18:25-35.
6. Matur Z, Parman Y. Use of botulinum toxin type a in the treatment of spasticity. Archives of Neuropsychiatry 2010;47:40-43.
7. Karacam M, Selcuki D. Botulinum toxin a after-stroke spasticity. Turk J Neuro 2010;16:133-140.
8. Kaku M, Simpson DM. Spotlight on botulinum toxin and its potential in the treatment of stroke-related spasticity. Drug Des Devel Ther 2016;10:1085-1099.
9. Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin a in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. Clin Rehabil 2007;21:28-35.

10. Ozcakir S, Sivrioğlu K. Botulinum Toxin in Poststroke Spasticity. *Clin Med Res* 2007;5:132-138.
11. Eraslan L, Yuce D, Kermalli AM, Baltacı G. Comparison of short-term effects of rigid tape and night splint on pain and function in patient with carpal tunnel syndrome: a randomized clinical trial. *Turk J Physiother Rehabil* 2014;25:8-15.
12. Matur Z, Parman Y. Botulinum toksininin nörolojide kullanım alanları. *Klinik Gelişim* 2010;23:121-127.
13. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:140-175.
14. Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1194-1199.
15. Das TK, Park DM. Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989;4:401-403.
16. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 1989;65:208-210.
17. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, Walcott JM, Jenkins SW, Turkel C, Molloy PT. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1063-1069.
18. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, Duraski SA, Denby FA, McCarty S, Bravi LA, Polo KM, Fierstein KM. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:1007-1019.
19. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1983-1992.
20. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2010;257:1330-1337.
21. Borg J, Ward AB, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertzgaard P, Åkerlund P, Reuter I, Herrmann C, Satkunam L, Wein T, Girod I, Wright N; BEST Study Group. Rationale and design of a multicenter, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: Evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med* 2011;43:15-22.
22. Pandyan AD, Johnson GR, Price CIM, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil* 1999;13:373-383.
23. Bakheit AM, Thilman AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, Benecke R, Collin C, Muller F, Ward CD, Neumann C. A randomized, double-blind, placebo controlled, dose-ranging 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;31:2402-2406.
24. 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.
25. Wang HC, Hsieh LF, Chi WC, Lou SM. Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:272-278.
26. Gündüz B, Atamaz F. İnme ve hayat kalitesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52 (Özel Ek B):B45-B49.
27. Welmer AK, von Arbin M, Widen Holmqvist L, Sommerfeld DK. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:247-253.
28. Memin B, Pollak P, Hommel M, Pemet J. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Rev Neurol* 1992;148:212-214.
29. Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ, Group MS. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. *Clin Rehabil* 2012;26:787-797.
30. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180-185.
31. Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:705-709.
32. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:30-35.
33. Baricich A, Carda S, Bertoni M, Maderna L, Cisari C. A single-blinded, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot. *J Rehabil Med* 2008;40:870-872.
34. Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med* 2005;37:252-257.
35. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691-1698.
36. Franceschini M, Iocco M, Molteni F, Santamato A, Smania N. Management of stroke patients submitted to botulinum toxin type A therapy: a Delphi survey of an Italian expert panel of specialist injectors. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50:525-532.
37. Cousins E, Ward A, Roffe C, Rimington L, Pandyan A. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clin Rehabil* 2010;24:501-513.
38. Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci* 2005;26:32-39.