



Serebral palsi tedavisinde baklofen pompası uygulamasında güncel durum

Latest advances at baclofen pump in cerebral palsy treatment

Elif Bolat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bornova, İzmir

Serebral palsi, gelişmekte olan fetal ya da infant beyinde ortaya çıkan, progresif (ilerleyici) olmayan bozukluklar sonucu görülen, hareket ve duruşun bir grup gelişimsel bozukluğudur. Motor kayıpların yanında sıklıkla epilepsi, sekonder kas-iskelet sistemi problemleri, duyu ve algı bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve davranışsal problemler görülebilir. Etkilenen hastalarda görülen ciddi motor fonksiyon bozukluğu ve ağrı nedeniyle yürüme, beslenme, giyinme, tuvalet ihtiyacını giderme gibi günlük aktiviteleri gerçekleştirme ve bağımsız hareket edebilme güçleşir. Serebral palside görülen spastisite veya distoninin tedavisinde standart bir fikir birliği yoktur. Spastisite derecesi ve neden olduğu klinik etkiler multidisipliner olarak ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra uygun bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Spastisite tedavisinde; oral antispastik ajanlar gibi farmakolojik tedaviler, fizik tedavi, lokal botulinum toksin enjeksiyonları ilk basamak tedaviler olarak kabul edilmekle birlikte etkinlikleri her zaman istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle zaman zaman ortopedik ve intratekal baklofen tedavisi gibi nöroşirürjikal prosedürlere ihtiyaç duyulabilmektedir.

Anahtar sözcükler: serebral palsi; baklofen; intratekal tedavi

Cerebral palsy is a group of developmental disorder of movement and posture that occurs in developing fetal or infant brain because of non-progressive pathologies. Epilepsy, secondary musculoskeletal system problems, cognitive disorders and behavioral problems can be generally seen beside motor functional deficiencies. Performing daily activities like gait, feeding, clothing and toileting are affected because of severe motor disability and pain in cerebral palsy patients. There is not a consensus in the treatment of spasticity and dystonia seen in cerebral palsy. An appropriate treatment strategy must be decided after evaluating the degree of spasticity and clinical features in a multidisciplinary manner. Pharmacologic treatments as oral antispastic agents, physical therapy, local Botulinum toxin injections are the first line treatment modalities in spasticity therapy but they are not always effective. So orthopedic or neurosurgical procedures like intrathecal baclofen therapy can be also needed in the treatment of spasticity.

Key words: cerebral palsy; baclofen; intrathecal therapy

Serebral palsi, gelişmekte olan fetal beyinde ya da infant (süt çocuğu) beyinde ortaya çıkan, progresif (ilerleyici) olmayan bozukluklar sonucu görülen, hareket ve duruşun bir grup gelişimsel bozukluğudur. Motor kayıpların yanında sıklıkla epilepsi, sekonder kas-iskelet sistemi problemleri, duyu ve algı bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve davranışsal problemler görülebilir.^[1-3] Etkilenen hastalarda görülen ciddi motor fonksiyon bozukluğu ve ağrı nedeniyle yürüme, beslenme, giyinme, tuvalet ihtiyacını giderme gibi günlük aktiviteleri gerçekleştirme ve bağımsız hareket edebilme güçleşir.^[2,4] Serebral palsi

prevalansı yüksek gelirli ülkelerde 1000 canlı doğumda 2,11 iken düşük gelirli ülkelerde 1000 canlı doğumda 2,9-3,7'dir.^[1,5]

Serebral palsi, baskın olan motor bozukluk temelinde 3 tipe ayrılır; spastik, diskinetik ve ataksik. Spastik tip, %80'lik bir oranla en sık görülen tiptir ve ikinci sıklıkta diskinetik tip görülür. Serebral palsi hastalarının büyük kısmında kliniğe hâkim olan spastisite, gerilme refleksinin aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan bir üst motor nöron bulgusudur ve inhibitör suprasegmental uyarıların kronik kaybı sonucunda, alfa motor nöron hiperaktivitesi oluşmasıyla ortaya çıkar.^[1,2]

• İletişim adresi: Op. Dr. Elif Bolat, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bornova, İzmir

Tel: 0530 - 878 18 02 e-posta: welifsahin@gmail.com

• Geliş tarihi: 6 Mart 2021 Kabul tarihi: 29 Mart 2021

TEDAVİ

Serebral palside, spastisite veya distoninin tedavisinde standart bir fikir birliği yoktur. Spastisite derecesi ve neden olduğu klinik etkiler ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra uygun bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Spastisite tedavisinde; oral antispastik ajanlar gibi farmakolojik tedaviler, fizik tedavi, lokal botulinum toksin enjeksiyonları ilk basamak tedaviler olarak kabul edilmekle birlikte etkinlikleri her zaman istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle zaman zaman ortopedik ve nöroşirürjikal prosedürlere ihtiyaç duyulabilmektedir. Uygulanan cerrahi prosedürler arasında miyotomi, kordotomi, periferik nörotomi, selektif dorsal rizotomi, derin beyin stimülasyonu (DBS) ve intratekal baklofen (İTB) pompası yerleştirilmesi sayılabilir.^[3]

Serebral palside spastisite ve distonide sıklıkla kullanılan terapötik (tedavi edici) ajanların başında baklofen (γ-aminobütirik asit) gelir. Baklofen, GABA-B reseptör agonisti olarak görev yaparak polisinyaptik ve monosinyaptik refleks yollarını inhibe eder.^[6-8] Kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda, intratekal baklofenin (İTB), “Kaba Motor İşlev Sınıflama Sistemi” (*Gross Motor Function Classification System*, GMFCS) dereceleri 4 ve 5 olan serebral palsili hastalarda, spastisitenin en etkin tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.^[1]

Cerrahi Tedavi

Oral baklofen tedavisine dirençli olan ya da oral baklofen tedavisinden yeterli yanıt alınamayan olgularda İTB yerleştirilmesi etkin bir seçenek olabilmektedir. İntratekal baklofen, spastisite tedavisinde ilk olarak 1984’te Penn ve Kroin tarafından önerilmiştir.^[9] Dralle ve ark. 1985’te İTB’nin serebral palsiye sekonder spastisite tedavisinde etkin olduğunu göstermişlerdir.^[10] İTB’nin popülerite kazanmasının nedenleri arasında oral alımda görülen yan etkilerin daha az görülmesi ve kan-beyin bariyerini oldukça kısıtlı oranda geçmesi sayılabilir. İntratekal olarak uygulanan sıvı baklofen, GABA reseptörlerini agonize ederek direkt ve selektif olarak spinal kord üzerine etki eder. Oral baklofen tedavi uygulamasında elde edilen 12-96 µg/ml’lik seviyelerle karşılaştırıldığında, İTB pompası yoluyla uygulandığında serebrospinal sıvıda 400 µg/ml gibi yüksek seviyelere ulaşır. Dolayısıyla terapötik etkinlik oldukça artırılmış olur.^[6]

Sürekli İTB infüzyonu uygulamasında amaç spastisiteyi tamamen ortadan kaldırmak olmasa bile hayat kalitesini belirli bir seviyeye getirecek kadar spastisiteyi azaltmaktır. Bu nedenle İTB pompası tedavi hedefleri; hareket açıklığını artırmak, hareketi hızlandırmak, ve kontraktür gelişim riskini azaltmaktır.^[6,7]

Intratekal baklofen pompası yerleştirmede önemli nokta ise hasta seçimidir. Klasik literatür bilgisi olarak konservatif metotlarla en az altı ay tedavi edilmiş ve spastisite açısından etkin bir sonuç elde edilememiş olgularda İTB pompası yerleştirilmesi önerilmektedir. Amaç, henüz kontraktür gelişmediyse, kontraktür gelişiminden önce etkin tedavi elde etmektir. İntratekal baklofenin erken uygulanması kontraktür gibi osteotendinöz (kemik-tendon) komplikasyonların gelişimini önlemektedir. Bu nedenle kabul gören güncel yaklaşım, medikal tedaviye yanıt alınamıyorsa, mümkünse kontraktür gelişiminden önce İTB pompasının yerleştirilmesi yönündedir.^[6]

Pompa Yerleştirilmesi

Intratekal baklofen pompası yerleştirilme işleminin beş aşaması vardır; İTB pompa yerleştirilmesi için endikasyonların ve amaçların belirlenmesi, geçerli bir sonuç ölçütünü kararlaştırma, pre-implantasyon testi ile İTB pompasının etkinliğinin ön değerlendirilmesi, gerçek İTB pompa implantasyonu ve ameliyat sonrası izlemedir.^[11] İTB pompa yerleştirilmesi için endikasyonların ve amaçların belirlenmesi için multidisipliner bir değerlendirme gerekmektedir. Pompa yerleştirilmesine karar verildiğinde, tedavinin potansiyel etkinliği pre-implantasyon testiyle değerlendirilmelidir. Bu test ile, saf spastik veya mikst distonik ve spastik olgularda, tedaviden umulan sonuçlarla ilgili ön tahminde bulunulabilir.^[1,12] Pre-implantasyon testi, aynı zamanda, olgunun ailesinin tedavi kararı aşamasında karara dahil edilmesine olanak sağlar. Rutin pratiğe ve literatür bilgisine göre, pre-implantasyon testi, lomber ponksiyonla tek uygun doz, bolus şekilde baklofenin uygulanması esasına dayanır. Gerekli görülen olgularda doz progresif olarak artırılıp test tekrarlanabilir. Ayrıca tek doz intratekal baklofen uygulamasıyla pompa yerleştirilmesi kararı verilemeyen olgularda eksternal bir lomber drenaj kateteri yoluyla, doz titrasyonu ile sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir.^[1,12,13]

Pre-implantasyon test dozuna veya infüzyon testi pozitif yanıt alındığında sürekli infüzyon pompası yerleştirilmesi işlemi düşünülebilir. İTP’deki pompa genel anestezi altında yerleştirilir. Yaklaşık 2 cm’lik bir cilt insizyonu sonrası cilt altı dokular disseke edildikten sonra spinal kateter, lomber subaraknoid boşluğa perkütan olarak gönderilir. Alt ekstremité spastisitesinin kliniğe hâkim olduğu olgularda spinal kateter ucunun T10-11 (torakal vertebra 10-11)’de sonlanması hedeflenmelidir ve mutlaka skopi kontrolüyle hedeflenen seviyede olunup olunmadığı doğrulanmalıdır. Spinal kateterin sakral alana malpozisyonu sıklıkla görülebileceğinden işlem mutlaka skopi

kontrolünde yapılmalıdır. Üst ekstremitte spastisitesinin de belirgin olduğu olgularda kateter ucunun C7-T1 (servikal vertebra 7 - torakal vertebra 1) seviyesine kadar çıkması gerekmektedir.^[6] Pompa genellikle abdomen sağ alt kadranda bölgesine subkutan veya subfasial cep açılarak yerleştirilir. Subkutan olarak abdominal alana getirilen spinal kateter pompa ile bağlantılanarak açılan cebe yerleştirilir.

Komplikasyonlar

Intratekal baklofen pompası yerleştirilmesi, etkin bir tedavi seçeneği olmakla birlikte cerrahi tekniğe ve uzun dönem mekanik bir aletle tedavi gerekliliğine bağlı bir takım komplikasyonlar görülebilmektedir. Literatürde İTB pompa yerleştirilmesine bağlı genel komplikasyon oranı %4-30 arasında bildirilmektedir.^[14,15] Elbette bu oranlar, komplikasyonun ne olduğuna, hastanın özelliklerine, yaşa ve takip süresine göre değişkenlik gösterir.

İTB tedavisinin majör komplikasyonları; ilaç ilişkili komplikasyonlar, erken ameliyat sonrası komplikasyonlar ve geç komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. İlaç ilişkili komplikasyonlar ilaç yan etkileri, yüksek doza bağlı yan etkiler ve ilaç çekilme etkileridir. Erken ameliyat sonrası komplikasyonlar arasında serebrospinal sıvı kaçağı ve cilt altında birikmesi, postür spinal baş ağrısı, yara yeri problemleri, pompa veya kateter bölgesinde enfeksiyon sayılabilir. Geç komplikasyonlar arasında pompa ve kateter problemleri gibi mekanik problemler, özellikle kaşektik hastalarda pompanın cildi kronik olarak rahatsız etmesi sonucu görülebilen ciltte yara açılması sayılabilir. Kateter ayrılması, kateterin kıvrılması, oklüzyonu, kayması, pompanın ters çevrilmesi, pompanın çalışmaması ise diğer görülebilen komplikasyonlardır. Pompa ve kateterle ilgili komplikasyonlar plan dâhilinde olmayan ikinci bir cerrahi gereksinimi doğurur. Bununla birlikte, ortalama ameliyat sonrası 5-6 yıllık zaman diliminde batarya ömrünün tükenmesi nedeniyle ikinci cerrahi kaçınılmazdır.^[14-16]

Enfeksiyon, halen, teknolojik gelişmelerden etkilenmeyen majör bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde bildirilen enfeksiyon oranları %9-15 arasında değişkenlik göstermektedir. Ameliyat sonrası dönemde 90 güne kadar görülen enfeksiyonlar akut, 90 günden sonra görülenler ise geç enfeksiyonlar olarak adlandırılır. Çeşitli mekanik komplikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilen tekrarlayan cerrahiler enfeksiyon riskini artırmaktadır. Serebrospinal sıvı kaçağı da enfeksiyon riskini artıran faktörler arasındadır. En sık izole edilen mikroorganizma metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)'tur. Enfeksiyon geliştiğinde tedavi stratejileri arasında yara yeri

drenajı ve irrigasyonla pompanın korunması, antibiyotik uygulanması, pompanın çıkarılması, uygun antibiyoterapi sonrasında aynı tarafa ya da karşı tarafa yeni bir pompanın yerleştirilmesi yer alır. Birçok çalışmada pompanın subfasial yerleştirilmesinin, subkutan yerleştirmeye karşılaştırıldığında enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir.^[6,15]

SONUÇ

Intratekal baklofen tedavisi, uygun seçilmiş olgularda hem serebral hem de spinal kaynaklı spastisiteyi azaltarak hayat kalitesini ve fonksiyonel bağımsız hareket yeteneğini artırır. Medikal tedaviyle istenilen yanıt alınamayan olgularda, özellikle kontraktür gelişiminden önce, intratekal baklofen tedavisi değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bonouvrie L, Becher J, Vles J, Vermeulen RJ, Buizer AI, IDYS Study Group. The Effect of Intrathecal Baclofen in Dyskinetic Cerebral Palsy: The IDYS Trial. *Ann Neurol* 2019;86:79-90. [Crossref](#)
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17370477/>
3. Kim JH, Jung NY, Chang WS, Jung HH, Cho SR, Chang JW. Intrathecal baclofen pump versus globus pallidus interna deep brain stimulation in adult patients with severe cerebral palsy. *World Neurosurg* 2019;126:550-6. [Crossref](#)
4. Miller F. *Cerebral Palsy*. New York, NY: Springer-Verlag; 2005. [Crossref](#)
5. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:509-19. [Crossref](#)
6. Uçar T, Kazan S, Turgut U, Samancı NK. Spastisitede intratekal baclofen tedavisi sonuçları [Outcomes of intrathecal baclofen (ITB) therapy in spasticity]. *Turk Neurosurg* 2011;21:59-65. http://www.turkishneurosurgery.org.tr/pdf/pdf_JTN_818.pdf
7. Civelek GM, Atalay A. Serebral palside spastisite tedavisi. *J Curr Pediatr* 2016;14:136-41. [Crossref](#)
8. Young RR, Delwaide PJ. Drug Therapy: spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981;304:96-9. [Crossref](#)
9. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984;8385:1078. [Crossref](#)
10. Dralle D, Müller H, Zierski J, Klug N. Intrathecal baclofen for spasticity. *Lancet* 1985;326:1003. [Crossref](#)
11. Dan B, Motta F, Vles JSH, Vloeberghs M, Becher JG, Eunson P, Gautheron V, Lütjen S, Mall V, Pascual-Pascual SI, Pauwels P, Roste GK. Consensus on the appropriate use of intrathecal baclofen therapy in paediatric spasticity. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:19-28. [Crossref](#)
12. Armstrong RW, Steenbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg* 1997;87:409-14. [Crossref](#)

13. Samson-Fang L, Gooch J, Norlin C. Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:561–5. [Crossref](#)
14. Imerci A, Rogers KJ, Pargas C, Sees JP, Miller F. Identification of complications in pediatric cerebral palsy treated with intrathecal baclofen pump: a descriptive analysis of 15 years at one institution. *J Child Orthop* 2019;13:529–35. [Crossref](#)
15. Bayhan IA, Sees JP, Nishnianidze T, Rogers KJ, Miller F. Infection as a complication of intrathecal baclofen treatment in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2016;36:305–9. [Crossref](#)
16. Haranhalli N, Anand D, Wisoff JH, Harter DH, Weiner HL, Blate M, Roth J. Intrathecal baclofen therapy: complication avoidance and management. *Childs Nerv Syst* 2011;27:421–27. [Crossref](#)