

# Serebral Palsi Tanısı ile İzlediğimiz Hastalarda Botulinum Toksin Kullanımı

## Botulinum Toxin Use in Patients with Cerebral Palsy Diagnosis

<sup>ID</sup> Ayla ÇAĞLIYAN TÜRK<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Hülya DEVECİ<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Sumru ÖZEL<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Tokat, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Serebral palsi (SP) tanısı ile polikliniğimize başvuran hastalarda spastisite tedavisinde botulinum toksini (BoNT) kullanımını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Spastik SP tanılı yaş aralığı 2-16 yıl olan 106 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, spastisite tedavisi, fizyoterapi uygulaması, ortez kullanımı, BoNT uygulaması, oral antispastik ajan kullanımı kaydedildi. Spastisiteye yönelik geçirilmiş ortopedik ve nöroşürjrik operasyonlar sorgulandı. Hastaların kaba motor fonksiyonlarındaki bozukluğun ciddiyetini sınıflandırmak için Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi kullanıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 105 hastanın ortalama yaşı 91,69±47,87 ay idi. Problemin fark edilme yaşı ortalama 10,61±15,01 ay idi. Hastalarımızın %41 (n=43)'i kız, %59 (n=62)'u erkekti. Hastalarımızın %53,3 (n=56)'üne BoNT uygulanmıştı. BoNT uygulama yaşı ortalama 69,07±42,10 ay olarak bulundu. Fizyoterapi uygulaması Grup 1'de %89,2 (n=50) iken Grup 2'de %73,4 (n=36) oranında idi. Grup 1'de hastaların %21'4 (n=12)'ü, Grup 2'de ise %12,2 (n=6)'si oral antispastik ilaç kullanıyordu. İntratekal baklofen pompası uygulanan 1 hasta Grup 1'de yer alıyordu. Cerrahi öyküsü Grup 1'de %23,2 (n=13), Grup 2'de %16,3 (n=8) idi. Gruplar arasında fizyoterapi uygulaması, oral antispastik ilaç kullanımı ve cerrahi öykü açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). **Sonuç:** BoNT uygulamaları SP'de spastisite tedavisinin önemli bir parçasıdır. Spastisite tedavisinde konservatif tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleriyle birlikte kombine olarak kullanılması SP'li hastaların gerek mobilizasyonu gerekse pozisyonlanması ve hijyeni açısından olumlu katkılar sağlayacaktır.

**ABSTRACT Objective:** To investigate the use of botulinum toxin (BoNT) in the treatment of spasticity in patients with cerebral palsy (CP). **Material and Methods:** A total of 106 patients with spastic CP between the ages of 2-16 were retrospectively evaluated. Age, gender, spasticity treatment of the patients, physiotherapy, orthotic use, BoNT administration, oral antispastic agent use, intrathecal baclofen pump usage were recorded. Previous orthopedic and neurosurgical operations for spasticity were asked. The Gross Motor Function Classification System was used to classify the severity of impaired motor function. **Results:** The mean age of the 105 patients included in the study was 91.69±47.87 months. The mean age at which the problem was recognized was 10.61±15.01 months. 41% (n=43) of the patients were female and 59% (n=62) were male. BoNT was applied to 53.3% (n=56) of our patients. The mean age of BoNT application was 69.07±42.10 months. Physiotherapy was 89.2% (n=50) in Group 1 and 73.4% (n=36) in Group 2. In group 1, 21.4% of the patients and in group 2, 12.2% (n=6) were using oral antispastic drugs. Surgical history was 23.2% (n=13) in Group 1 and 16.3% (n=8) in Group 2. There was no significant difference between the groups in terms of physiotherapy, oral antispastic drug use and surgical history (p>0.05). **Conclusion:** In conclusion, BoNT applications are an important part of spasticity treatment in CP. The combination of conservative and surgical treatment options in the treatment of spasticity will provide positive contributions in terms of mobilization, positioning and hygiene of patients with CP.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral palsi; botulinum toksin; KMFSS

**Keywords:** Cerebral palsy; botulinum toxin; GMFCS

Serebral palsi (SP); perinatal, natal ve postnatal dönemde herhangi bir nedenle beyinde oluşan kalıcı hasara bağlı olarak, çocuklarda hareket ve postür bo-

zukluğu ile kendini gösteren, kronik bir klinik tablodur.<sup>1</sup> SP, çocukluk çağındaki motor bozukluklarının en yaygın nedenidir. SP prevalansı gelişmiş ülkeler

**Correspondence:** Ayla ÇAĞLIYAN TÜRK

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** drayla1976@hotmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

**Received:** 12 Nov 2019

**Received in revised form:** 14 Jan 2020

**Accepted:** 15 Jan 2020

**Available online:** 28 Sep 2020

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

için 1.000 canlı doğumda 1,5-2,5 olarak verilmektedir. Türkiye’de ise SP prevalansı 1.000 canlı doğumda 4,4 olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Spastisite, üst motor nöron sendromunun bir parçası olarak gelişen, kas tonusunda hızla bağımlı artıştır.<sup>3</sup> Tonik germe refleksinin hipereksitabilitesi söz konusudur, derin tendon reflekslerinde artışla birlikte seyreder. Spastik kas, hafif gerime normalden çok daha fazla yanıt verir ve artmış bir kısalma gösterir. Bu durum, kısa dönemde hareket kısıtlılığına neden olurken; uzun dönemde ise oluşan ikincil değişikliklerle kontraktür, atrofi ve fibrozis gelişimine neden olur.<sup>4</sup>

SP’li hastalarda spastisite 1. yaştan itibaren ortaya çıkmaya başlar.<sup>5</sup> Spastisite zarar verici olduğunda, yani hareket kısıtlılığına, ağrıya, pozisyonlamada güçlüğü, eklem kısıtlılıklarına yol açtığında tedavi edilmelidir. Tedavi hastaya özel planlanmalıdır. Tedavinin hedefleri belirlenmeli ve bu hedeflere uygun yaklaşımlar seçilmelidir (Tablo 1).<sup>4</sup> Spastisite; fonksiyonel tedaviler (fizyoterapi, kısıtlamaya bağlı hareket terapisi, robotik rehabilitasyon vb.), ortez, splint ve alçılama, farmakoterapiler (oral-intratekalbaklofen, dantrolen, diazepam), kimyasal nöroliz [fenol, alkol, botulinum toksin (BoNT)], selektif dorsal rizotomi ve ortopedik cerrahi içereren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilir.<sup>6,7</sup>

Spastisite Vücutta dağılımına göre spastisite; jeneralize, multifokal ve fokal olarak sınıflandırılır. BoNT, multifokal ve fokal spastisite tedavisinde kullanılır.<sup>6</sup> BoNT son 20 yıldır SP’li çocuklarda giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır, etkinliği de şüphesiz kabul edilmektedir.<sup>8</sup>

Bu çalışmada, SP tanısı ile polikliniğimize başvuran hastalarımızda spastisite tedavisinde BoNT kullanımının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Nisan 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine ayaktan müracaat eden spastik SP tanılı, yaş aralığı 2-16 yıl olan 105 hasta retrospektif olarak incelendi. Lokal etik kurul onayı (Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2020/321) alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, problemin fark edilme yaşı kaydedildi.

Hastaların spastisite tedavisi sorgulandı. Fizyoterapi, ortez kullanımı, BoNT uygulaması, oral antispastik ajan kullanımı, intratekal baklofen pompası kullanımı soruldu. Spastisiteye yönelik geçirilmiş ortopedik ve nöroşirürjik operasyonlar kaydedildi. Daha önce yapılan BoNT uygulama zamanı ve BoNT uygulanan ekstremit (alt-üst ekstremit) sorgulandı. BoNT uygulanan hastalar Grup 1, diğerleri Grup 2 olarak tanımlandı. BoNT uygulanan hastalar yan etki açısından değerlendirildi.

Klinik sınıflama İsveç sınıflamasına göre yapıldı.<sup>9</sup> Alınan hastaların tümü spastik SP olduğundan alt gruplar belirlendi (tetraplejik, diplejik, hemiplejik, monoplejik).

Hastaların kaba motor fonksiyonlarındaki bozukluğun ciddiyetini sınıflandırmak için Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (KMFSS) kullanıldı. KMFSS, SP’li çocukların kaba motor fonksiyonlarını 5 seviyede sınıflayan geçerli ve güvenilir standardize bir sistemdir. SP’li çocuklar motor fonk-

**TABLO 1:** Spastisite tedavisinde hedefler.<sup>6</sup>

Yürüme, ayakta durma, transferlerin iyileştirilmesi
Otururken ve/veya yatarken eklem pozisyonlarının sağlanması
Kas tonusunun azaltılarak ikincil gelişecek kas boyunda kısalma, kontraktür gelişimi gibi komplikasyonların önlenmesi
Spastik elin pozisyonlanması, ince-kaba motor hareketlerin iyileştirilmesi
Ağrının azaltılması veya giderilmesi, ağrılı spazmların ve klonik atımların önlenmesi
Deformitelerin, dekübital ülserlerin, postür bozukluklarının önlenmesi
Kişisel bakım ve hijyenin iyileştirilmesi

siyonlarda seviye 1’de en az bağımlı, seviye 5’te ise en fazla bağımlıdır.<sup>10</sup>

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli nicel değişkenler; n, ortalama ve standart sapma olarak; parametrik olmayan ya da nitel değişkenler ise n, ortanca değer, 25. ve 75. yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen verilere Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise ki-kare testleri uygulanmıştır.  $p < 0,05$  olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri SPSS 21 paket programları ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan 105 hastanın ortalama yaşı  $91,69 \pm 47,87$  ay idi. Problemin fark edilme yaşı ortalama  $10,61 \pm 15,01$  ay idi. Hastalarımızın %41 (n=43)’i kız, %59 (n=62)’u erkekti. Hastalarımızın %38,1 (n=40)’i diplejik, %36,2 (n=38)’si tetraplejik, %20,9 (n=22)’u hemiplejik ve %4,8 (n=5)’i monoplejik idi.

Hastalarımızın %53,3 (n=56)’üne BoNT uygulanmıştı. BoNT uygulama yaşı ortalama  $69,07 \pm 42,10$  ay olarak bulundu. BoNT uygulama sayısı minimum 1, maksimum 7 olup, ortalama  $3,94 \pm 1,45$  idi. BoNT hastalarımızın tümünde alt ekstremiteye uygulanmıştı.

Fizyoterapi uygulanan hasta sayısı 86 (%82) idi. Oral antispasik ilaç kullanım oranı %17,1 (n=18) idi.

İntratekal baklofen pompası kullanan 1 hasta mevcuttu. Hastalarımızın %20’sinin ortopedik cerrahi öyküsü vardı.

BoNT uygulanan hastalar (Grup 1) ile uygulanmayanlar (Grup 2) arasında yaş, problemin fark edilme yaşı ve cerrahi uygulama yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

Grup 1’de en fazla görülen spastik alt grup %39,3 (n=22) ile dipleji iken, Grup 2’de %37,8 (n=19) ile tetrapleji idi (Tablo 3).

KMFSS dağılımına göre gruplar incelendiğinde Grup 1’de en fazla %39,2 (n=22) ile KMFSS seviye 3 bulunduğu, Grup 2’de ise en fazla %26,5 (n=13) ile KMFSS seviye 4 olduğu saptandı (Tablo 4).

Fizyoterapi uygulaması Grup 1’de %89,2 (n=50) iken, Grup 2’de %73,4 (n=36) oranında idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Ortez kullanımı Grup 1’de %75 (n=42), Grup 2’de %46,9 (n=23) oranındaydı. En fazla kullanılan ortez solid ayak-ayak bileği ortezi [ankle-foot-orthosis (AFO)] idi. Aynı anda hem fizyoterapi alan hem ortez kullanan hasta oranı Grup 1’de %67,8 iken, Grup 2’de %42,8 idi.

Grup 1’de hastaların %21,4 (n=12)’ü, Grup 2’de ise %12,2 (n=6)’si oral antispasik ilaç kullanıyordu. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

İntratekal baklofen pompası uygulanan 1 hasta Grup 1’de yer alıyordu.

Cerrahi öyküsü Grup 1’de %23,2 (n=13), Grup 2’de %16,3 (n=8) idi. Gruplar arasında cer-

**TABLO 2:** Gruplara göre bazı değişkenlerin karşılaştırılması.

	Grup	n	Ortalama	Standard sapma	Standard hata ortalaması	p
Yaş (ay)	1	56	98,64	48,689	6,506	>0,05
	2	49	83,73	46,144	6,592	
Problemin fark edilme yaşı	1	56	10,02	13,581	1,815	>0,05
	2	49	11,29	16,615	2,374	
Cerrahi uygulanma yaşı	1	56	15,63	35,634	4,762	>0,05
	2	49	6,12	22,990	3,284	
Botulinum toksin uygulanma yaşı	1	56	69,07	42,107	5,627	>0,05
	2	49	5,14	22,978	3,283	

**TABLO 3:** Gruplara göre serebral palsi alt tipleri.

Tip	Grup 1	Grup 2
Diplejik	22	18
Tetraplejik	17	21
Hemiplejik	16	6
Monoplejik	1	4

**TABLO 4:** Gruplara göre fonksiyonel seviyelerin dağılımı.

Kaba motor fonksiyon	Grup 1	Grup 2
Seviye 1	10	10
Seviye 2	9	11
Seviye 3	22	4
Seviye 4	10	13
Seviye 5	5	11

**TABLO 5:** Grupların çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	p
Oral antispastik ilaç kullanımı (%)	21,4	12,2	>0,05
Cerrahi uygulama öyküsü (%)	23,2	16,3	>0,05
Fizyoterapi uygulaması (%)	89,2	73,4	>0,05

rahi öykü açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

BoNT uygulanan hastalarımızın hiçbirinde herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

## TARTIŞMA

SP'de spastisiteye bağlı fonksiyonel kayıpları gidermek, rehabilitasyon profesyonellerinin en öncelikli amaçlarından biridir. SP'de uzun yıllardır uygulanan fizyoterapi, ortez kullanımı, seri açılma gibi yöntem ve yaklaşımlara son yıllarda kullanılmaya başlanan BoNT olumlu katkılar sunmaktadır.<sup>11</sup>

BoNT, spastisite tedavisinde klasik metotların etkinliğini artıran ve tedavi seçeneklerini çeşitlendiren yararlı bir yardımcı tedavi seçeneği olarak tanımlanmakta ve mutlaka konservatif veya cerrahi tedavilerle kombine edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Kombine tedavi ile daha fazla fonksiyonel yarar sağlandığı gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Çalışmamızda, SP'li hastalarımızın kombine tedavi aldıklarını saptadık. BoNT uygulanan grupta hastaların %67,8'i fizyoterapi alıyor ve ortez kullanıyordu, %23,22'si

ortopedik cerrahi geçirmişti, %21,4'ü oral antispastik ilaç kullanıyordu.

Eriman ve ark.nın 2009 yılında 202 SP'li çocuğun demografik verilerini inceledikleri çalışmalarında, hastaların %5'ine BoNT uygulandığı, %21'ine cerrahi işlem yapıldığı bildirilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda, hastalarımızın %53,3'üne BoNT, %20'sine ortopedik cerrahi uygulanmıştı. BoNT uygulamasının yıllar içinde artış göstermesi, bizim oranımızdaki yüksekliği açıklayabilir.

SP'de BoNT uygulamaları için ideal zaman, alt ekstremité için dinamik motor gelişimi zamanı olan 1-5 yaş arasında olmalıdır, bu sayede hastalığın seyirini değiştirmede büyük bir şans yakalanmış olacaktır. Üst ekstremitéde ise maksimum cevabın 4 yaşından sonra yapılan uygulamalarda elde edildiği bildirilmektedir.<sup>15</sup> Biz de çalışmamızda, BoNT uygulama yaşını ortalama 69,07±42,10 ay olarak saptadık. BoNT uygulamalarının hepsi alt ekstremitéye yapılmıştı.

SP'de genellikle ağrının azaltılması, pozisyonlama ve bakımın sağlanması amacı ile oral antispastik ilaçlar kullanılmaktadır.<sup>16</sup> Oral antispastik ilaçlar (baklofen ve benzodiazepin başta olmak üzere) SP'li çocuklarda jeneralize spastisitenin azaltılmasında kullanılmaktadır. Uygulanan dozlara tolerans gelişmesi nedeni ile tedavi sıklıkla kısa ya da orta süreli fayda ile sınırlıdır.<sup>5,8</sup> Eriman ve ark.nın çalışmalarında, hastaların %19'unun oral antispastik ajan kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda yer alan tüm hastaların %17,14'ü oral antispastik ilaç (baklofen) kullanıyordu.

Genel yan etkileri olmasına rağmen BoNT enjeksiyonları göreceli olarak emniyetli bilinmektedir.<sup>17</sup> BoNT uygulaması sonrası yan etki insidansı, çoğu geçici ve ılımlı olmak üzere %3-23 olarak bildirilmektedir.<sup>16</sup> Etki gibi yan etkiler de geçicidir. En önemli yan etki; nadir de olsa jeneralize güçsüzlük, çabuk yorulma, disfaji ve solunum sıkıntısıyla seyreden botulizm tablosudur.<sup>4</sup> Şiddetli SP'li çocuklar (GMFCS IV ve V) yan etki açısından daha fazla risk altında olabilir.<sup>18</sup> Bir çalışmada bu grup hastalarda yan etki sıklığı %5 olarak bildirilmiştir.<sup>19</sup> Biz, BoNT uygulanan hastalarımızda herhangi bir yan etki ile karşılaşmadık.

SP'li çocuklarda BoNT kullanımı ile ilgili Avrupa Bildirisi'nde BoNT uygulamalarının 2 yaştan itibaren tüm KMFSS seviyelerinde endikasyonu olduğu belirtilmektedir. BoNT uygulamalarının KMFSS seviye 1-3'te fonksiyonel endikasyonu, KMFSS seviye 4-5'te yapısal endikasyonu vardır. KMFSS seviye 1-3'te amaç kas dengesizliğinin giderilerek dinamik deformitelerin önlenmesi ve bu yolla üst ve alt ekstremitelerinin geliştirilmesidir. Ortez toleransının artırılması, salivasyonun azaltılması da diğer endikasyonlardır. Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi seviye 4-5'te yer alan hastalardaki yapısal endikasyonu ise ağrının azaltılması, bakımın ve hijyenin sağlanması, düzgün pozisyonlama, oturmanın sağlanması vb.dir. Özel ve ark.nın 187 SP hastasını inceledikleri çalışmalarında, en fazla KMFSS seviye 3'te olmak

üzere, her şiddet seviyesinde 2 yaştan itibaren BoNT uygulaması yapıldığı, sonuçların SP Avrupa Bildirisi tedavi yöntemleri-kaba motor fonksiyon grafikleriyle uyumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Çalışmamızda, BoNT uygulanan hastalarımızın en büyük bölümü (%39,2) KMFSS seviye 3 grubunda yer alırken, hastaların %8,9 oranı KMFSS seviye 5 grubunda yer alıyordu.

## SONUÇ

Sonuç olarak, BoNT uygulamaları SP'de spastisite tedavisinin önemli bir parçasıdır. Spastisite tedavisinde konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleriyle birlikte kombine olarak kullanılması, SP'li hastaların gerek mobilizasyonu gerekse pozisyonlanması ve hijyeni açısından olumlu katkılar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.
- Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, et al. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:413-6.
- Bar-On L, Molenaers G, Aertbeliën E, et al. Spasticity and its contribution to hypertonia in cerebral palsy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:317047. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Matur Z, Parman YG. Botulinum toksininin nörolojide kullanım alanları. *Klinik Gelişim.* 2010;23:121-7.
- Özel S. Serebralpalsi. Kutsal YG, Beyazova M, editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p.2681-724.
- Matur Z, Parman AG. Use of botulinum toxin type a in the treatment of spasticity. *Archives of Neuropsychiatry.* 2010;47:40-3.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated european consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:45-66.
- Özel S, Çulha C, Delialioğlu SÜ, et al. The relationship between the Gross Motor Function Classification System and treatment modalities in children with cerebral palsy. *Turk J PhysMed Rehab.* 2016;62:116-22. [Crossref]
- Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr.* 1993;82:387-93. [Crossref] [PubMed]
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:214-23. [Crossref] [PubMed]
- Dinçer Ü, Çakar E, Kırpalı MZ, et al. Comparison of the effectiveness of physiotherapy and ankle foot orthosis after botulinum toxin injection in diplegic cerebral palsy patients. *Turk J Phys Med Rehab.* 2008;54:41-5.
- Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10:215-25. [Crossref] [PubMed]
- Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:170-5. [Crossref] [PubMed]
- Eriman EÖ, İçağasıoğlu A, Demirhan E ve ark. Serebral palsili 202 olgunun demografik verileri ve klinik özellikleri. *Turk J Phys Med Rehab.* 2009;55:94-7.
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, et al. Recommendation for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture.* 2000;11:67-79. [Crossref]
- Papavasiliou AS, Nikaina I, Foska K, et al. Safety of botulinum toxin a in children and adolescents with cerebral palsy in a pragmatic setting. *Toxins (Basel).* 2013;5:524-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Naidu K, Smith K, Sheedy M, et al. Systemic adverse events following botulinum toxin a therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:139-44. [Crossref] [PubMed]
- Narayanan UG. Botulinum toxin: does the black box warning justify change in practice? *Dev Med Child Neurol.* 2011;53:101-2. [Crossref] [PubMed]
- Mesterman R, Gorter JW, Harvey A, et al. Botulinum toxin type A in children and adolescents with severe cerebral palsy: a retrospective chart review. *J Child Neurol.* 2014;29:210-3. [Crossref] [PubMed]