

Kemodenervasyon ve Cerrahi Dışı Diğer Tedavi Prensiplerinin Abdusens Paralizisindeki Yeri

Ayşe Gül Koçak - Altıntaş (*)

ÖZET

Abducens (6. sinir) paralizileri, farklı etiyolojik faktörleri olan ve oftalmolojide sık rastlanan paralizilerdir. Bu yazıda 6. sinir paralizilerinin insidansları, etiyolojik faktörleri, oklüzyon, prizmatik cam, Botulinum nörotoksin A uygulamalarını içeren, cerrahi dışı tedavi prensipleriyle, bu konulardaki gelişmeler incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Abdusens, 6. sinir paralizileri, oklüzyon, prizmatik cam, Botulinum nörotoksin A

SUMMARY

Abducens (6th nerve) palsies, which is due to different ethiological factors, are observed frequently in ophthalmology. In this article the incidence and ethiological factors of sixth nerve palsies, nonsurgical treatment methods including occlusion, prisms, Botulinum Toxin-A and its advanced researches are discussed.

Key Words: Abducense, sixth nerve palsies, occlusion, prisms, Botulinum Toxin-A

KLİNİK ÖZELLİKLER

Altıncı kranial sinir paralizileri, bazı sistemik hastalıkların okuler bulgusu olabildiği gibi, diğer kranial sinir paralizileriyle kombine de görülebilir. Göz kliniklerinde görülen 6. sinir paralizileri ise sıklıkla izole formdadır. Kranial sinir paralizileri içinde sık rastlanmaları, farklı etiyolojik nedenlerden kaynaklanmaları, değişik tedavi prensipleri içermeleri açısından oftalmolojide önemli bir yer tutmaktadır (1-3).

6. Sinir parezi yada paralizilerinde abduksiyon kısıtlılığı, inkomitan ezotropya, horizontal diplopi, baş pozisyonu gibi klinik bulgular gözlenmektedir (1-3). Kaymanın düzeyi genellikle 6. Sinir paralizisinde pareziden, bilateral olgularda unilateral olgulardan daha fazladır.

Ancak, lateral rektus (LR) fonksiyonunun düzeyiyle kayma miktarı paralel olmayabilir. Kronikleşen olgularda ipsilateral medial rektusda (MR) kontraktür gelişmesi, LR fonksiyonunun geri dönmesine rağmen deviasyonun fazla olmasına neden olur. LR paralizisinde ipsilateral MR kontraktüründen başka Hering yasasına bağlı olarak kontrilateral MR'da hiperfonksiyon ve LR'da sekonder inhibisyon görülür (1-5).

6. Sinir paralizisine bağlı olarak gelişen esotropya (ET) horizontal diplopiye neden olur. Hafif parezi olgularında diplopi sadece binoküler vizyonun bulanıklaşması ya da intermittant diplopi tarzında olabilir. Diplopi LR fonksiyonu yönünde, primer pozisyona yada adduksiyon yönüne göre, uzak bakışta yakın bakışa göre daha belirgindir (1-7).

(*) Doç. Dr., Dr. Muhittin Ülker Acil Yardım ve Trafik Hastanesi Göz Kliniği Şef Yardımcısı

Diplopinin rahatsız edici etkisinden kurtulmak için baş paralizinin olduğu tarafa çevrilir.

ETİOLOJİ:

6. Sinirin trasesi boyunca siniri etkileyen değişik faktörler izole ya da kombine paralizilere neden olabilir. Rucker 2000 (8-9) olgu üzerinde yaptığı incelemelerde olguların zaman içindeki değerlendirilmesinde %28.2 ile %22.1 oranında etiyojik bir faktör bulamamıştır. Rush ve Younge(10) 6. sinir paralizili 419 olgunun %29.6'sında etiyojik bir faktör saptayamamışlar, %17.7 olguda diabet, hipertansiyon, atheroskleroz gibi vasküler bir nedenin olduğunu, %16.7 olgunun kafa travması geçirdiğini, %14.6 olgunun neoplazmaya sekonder 6. sinir paralizisi geçirdiğini bildirmişlerdir. Diğer olgularda ise multiple skleroz, viral enfeksiyonlar, intrakranial basınç artışı gibi faktörler gözlenmiştir (10). Richards ve ark.(11) CT ve MRI gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlandıkları 1918 6. sinir paralizili olgunun 503'ünde etiyojik faktör saptayamamış olup bu grubu sırasıyla neoplazma, kafa travması, vasküler nedenlerin izlediğini bildirmiştir. Moster ve ark.(12) genç erişkinlerde görülen 6 sinir paralizililerinde %22 oranında etiyojik bir faktör bulamamıştır. Başlangıçta idiopatik olarak değerlendirilen olguların %4'ünde zaman içinde menenjiom, kondrosarkom gibi neoplazmlar yada multiple skleroz geliştiği gözlenmiş, idiopatik olarak değerlendirilen olguların takipten çıkartılmaması önerilmiştir (11).

Değişik çalışmalarda farkı etiyojik faktörlere bağlı 6. sinir paralizilerinin %49.6-57.3'ünde spontan düzelme gözlenmiştir (8-11). Rush ve Young 10 vasküler patolojilere bağlı paralizilerin düzelme şansının %71 gibi yüksek bir oranda bildirmişlerdir. İdiopatik olguların %50'sinde, kafa travmalarının %40'ında belli bir oranda spontan düzelme gözlenmektedir (10,11).

Spontan düzelme birkaç haftadan, bir kaç yıla kadar değişik sürelerde olmaktadır. En sık 2.5 ayda kısmi yada tam düzelme gözlenir. Etiyojik faktör ne kadar benign ise düzelme o kadar hızlı ve yüksek oranda olmaktadır. Diabet, hipertansiyon gibi vasküler nedenlere bağlı olanlar 4-6 hafta içinde genellikle tam düzeldir, travma, tümör ve özellikle multiple paralizilerde düzelme zamanı (7.7ay) daha uzundur ve çoğu zaman kısmi düzelme görülür. Bazı olgularda spontan düzelmeden sonra bir yada daha fazla nöks görülebilir (8-11).

6. sinir paralizilerinde spontan düzelme şansının yüksek olması nedeniyle erken dönem olarak değerlendirilen ilk 6 aylık dönemde cerrahi müdahale önerilmekte semptomatik yaklaşım uygun olmaktadır. Oklüzyon, prizmatik camlar ve kemodenervasyon erken dönemde uygulanabilecek yaklaşımlardır.

TEDAVİ

A-) OKLÜZYON:

Erken dönemde diplopi ve buna sekonder gelişen baş pozisyonunu rahatsız edici etkisinden kurtulmak için bir göze oklüzyon uygulanabilir. Oklüzyon LR fonksiyonuna ve görme seviyelerine bağlı olarak paratik yada nonparatik göze yapılabilir. LR'da hiç fonksiyon yoksa paratik gözün oklüzyonu tercih edilirken, çocukluk yaş grubunda ambliyopi gelişmemesi amacıyla alternan oklüzyon yapılır. LR fonksiyonunun belli oranda olduğu parezi durumlarında nonparetik göz kapatılır. Guibor'un proflaksisi olarak bilinen bu yöntemde paratik LR'a fazla stimulus giderek paratik göz olabildiğince orta hatta gelecek ve ipsilateral MR'da kontraktür gelişmesi önlenecektir (1,13,14).

B-) PRİZMA UYGULAMALARI:

Diplopinin önlenmesinin bir başka yolu da prizmatik düzeltmedir. Kaymanın derecesi ile semptomlar her zaman doğru orantılı değildir. Bazan 1-2 PD kayma semptomatik olabilirken, özellikle çocuklarda çok daha geniş açılar tolere edilebilmektedir. 6. sinir paralizili olgulardaki okuler tortikolis bazan, gözdeki deviasyon ve diplopiden de önemli olabilmektedir. Bu olgularda amaç düzgün bir baş pozisyonunda binoküler tek görmenin elde edilmesidir (15,16). Primer pozisyondaki kayma açısının küçük olduğu olgularda, klasik prizmatik camlar denenebilir. Prizmalara giren ışınlar prizmanın tabanına doğru deviyelerken görüntü prizmanın tepesine doğru yaklaşmış olarak görülür. LR paralizililerinde prizmalar tabanları dışarıya gelecek şekilde yerleştirilir. Prizmalara giren ışınların prizmaya giriş açılarındaki farklılıklar oluşması, görüntüde de distorsiyonların oluşmasına, düz çizgilerin bükülmüş, yüzeylerin eğrilmiş gibi görülmesine yol açar. Bu da uzaysal algılama problemleri oluşturabilmektedir. Prizmaların farklı dalga boyundaki ışınları farklı kırması, renk distorsiyonuna neden olur. Bu optik problemler ince ve küçük açılı prizmalarda daha azdır. Ayrıca prizmaların ağır olması da dezavantajdır. Bütün bu özellikler nedeniyle bir göze genellikle 6 PD ve daha düşük değerlikli prizmalar uygulanır. Adaptasyonlarının yüksek olması nedeniyle çocuklar daha yüksek değerleri tolere edebilirler (14-16).

Klasik prizmaların tolere edilmesinin güç olduğu büyük açılı kaymalarda Fresnel membran prizmaları uygulanabilir. Fresnel membran prizmaları saydam polivinil Kloridden yapılmış, hafif, ince, elastik, aynı dioptri-deki bir çok prizmanın yanyana gelmesiyle yapılan prizmalardır. Gözlük camının arka yüzüne yapıştırıcısız, su dolu bir ortam içinde yada ara yüzeye su damlatılarak, suyun vakum etkisiyle, monte edilir. Arayüzeydeki su

buharlaşınca prizma cama sıkıca bağlanır. Yapıştırıcısız uygulama gözlük camına zarar vermemekte, tespit pozisyonunda modifikasyonlar yapılabilen ve tekrarlayan uygulamalar söz konusu olabilmektedir. Kayma açısının değişken olduğu durumlarda, özellikle spontan düzelme şansının yüksek olduğu olgularda zamanla farklı dioptriler de de uygulama şansı olabilmektedir. Prizmalar 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25, ve 30 prizma dioptride olmak üzere, düşük dioptrilerde dar aralıkta, yüksek dioptrilerde geniş aralıklarda imal edilirler. İstenilen dioptri-deki prizma hastanın tolerans durumuna göre iki göze bölünerek ya da tek göze uygulanabilir. Özellikle çocuklar 20 PD'ye kadar olan Fresnel prizmalarını tek gözde rahatlıkla tolere ederken klasik prizmaları maksimum 10-12 PD'ye kadar tolere edebilirler. Bu olumlu özelliklerinin yanısıra ışığın prizmalar arasında yansımaları kontrast kaybına, dolayısı ile görme kalitesinde bozulmaya ve görme keskinliğinde bir dereceye kadar azalmaya yol açar. Işığın prizma ara yüzeylerinden yansımaları, yüzey oluklarının görünür olması bir başka dezavantajdır (14,16).

Fresnel prizmaları ile primer pozisyonda diplopi önlenirken parezi olgularında etkilenmiş kasın kullanımı artırılıp ipsilateral MR kontraktürü önlenmiş ya da minime indirilmiş olur. Ayrıca 6. Sinir paralizilerinde paralitik göz kapatılarak sağlam göz önüne tabanı dışarıda olacak şekilde Fresnel prizmaları konarak fikse eden gözü zorlu adduksiyon yaratıp paralitik gözün MR'unda tonusu azaltmakta ve kontraktür önlenmektedir. Ancak bu son yöntem hastalar tarafından kolayca kabul edilmektedir (15,16).

C-) KEMODENERVASYON:

Alan B Scott'un 1972 yılından itibaren yaptığı çalışmalarda Botulinum nörotoksin A'nın oftalmolojide özellikle 6. Sinir paralizisinde kullanımı yaygınlaşmıştır (17,18). Clostridium Botulinum Gram (+) anaerobik bir mikroorganizma olup antijenik olarak birbirinden farklı ancak etkileri birbirine benzeyen 8 tip ekzotoksin (A, B, C, C2, D, E, F ve G) üretirler. Bu toksinler farklı omurgalıları etki ederler. İnsanlar A,B ve F tiplerinden etkilenmektedirler (18,19). Botulinum nörotoksin A etkisini bir kaç aşamada gösterir. Motor sinirin terminal bölgesindeki reseptör alanlarına bağlanır, sinirin terminal bölgesine girer, asetilkolin salınmasını önleyerek nöromusküler blokaja neden olur. Böylece kemodenervasyon olarak bilinen lokalize kas paralizisi gelişir. Zamanla ekstrasjunctional asetil kolin reseptörleri oluşarak kas reinerve olur ve geçici paralizisi düzelir. Paralitik etki doza bağımlı olup enjeksiyondan 1-2 gün sonra başlar. 5 ila 7 gün sonra pik yapar. 2-3 ayda anatomik olarak yeni

nöromusküler kavşak oluşur. 6 ila 9 ay sonra toksinin fonksiyonel etkisi geçer. Kas enjeksiyon öncesi fonksiyonuna kısmen ya da tamamen ulaşır (5,17-24).

Botulinum nörotoksin A'nın etkisinin başlaması ve süresi doza bağlıdır. İlk 30 dakika içinde aynı alana, enjekte edilen antitoksinle etki ortadan kalkar ya da önceden yapılmış toksoid immünizasyonu ile toksinin lokal etkisi önlenir, immün sistem tarafından tanınmadığı için kalıcı antikör gelişimi olmaz, bu sayede aynı bireye tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilir (18,25,26).

UYGULAMA ALANLARI

6. sinir paralizisinde ipsilateral MR'a Botulinum nörotoksin A enjeksiyonu değişik amaçlarla uygulanır.

1. LR zayıflığına sekonder gelişecek olan MR kontraktürü önlenir. Zamanla LR'un fonksiyonu geri döndüğünde oküler motilite kısıtlılığı önlenmiş olur. Yani profilaktik amaçla kullanılır (18,19).

2. LR tutulumunun düzeyinin anlaşılması paralizisi ve parezinin ayırımı amacı ile kullanılır, böylece ameliyat seçimine karar verilir (17-19).

3. Genel anestezi uygulanamayan veya ameliyat istemeyen hastalara kozmetik ve fonksiyonel rahatlık sağlamak için tekrarlayan enjeksiyonlar şeklinde tedavi amacı ile uygulanır (18-20).

4. Kronik olgularda gelişmiş kontraktürü belirli bir oranda ortadan kaldırmaktadır. Böylece LR fonksiyonu geri dönmüşse kalıcı tedavi gerçekleşmiş olur. Botulinum nörotoksin A'nın kontraktürü azaltıcı ve kronik olguları tedavi edici etki mekanizması tam açıklanamamış olup değişik teoriler ileri sürülmüştür. Santral etki teorisinde, toksin nöromusküler kavşaktan akson boyunca SSS'deki nöronlara doğru retrograd olarak ilerler. Motor nöronlardan diğer nöronlara geçebilmektedir. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda toksinin beyinden nörotansmitter salınımını nonspesifik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir başka teori ise kasdaki yapısal değişikliktir. Rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda toksin enjekte edilen kasın dik kesitlerinde tek tek innerve edilen yüzeyel liflerde toksin uygulanmamış kaslara göre, azalma gözlenmiştir. Ancak bu konu tam olarak açığa kavuşmamış olup tartışmalıdır (3,27-31).

5. LR fonksiyonlarında az bir düzelmenin olduğu ve horizontal cerrahi planlanan olgulara antagonist MR'da kontraktür gelişimini önlemek amacıyla yapılan Botulinum nörotoksin A MR'daki normal uzama gerilme özelliğinin korunmasını sağlar. Böylece ameliyat hesaplanması daha doğru, sonuçlar daha başarılı olabilmektedir (13,18,32).

6. LR'da rezüdüel fonksiyonun olmadığı paralizi durumlarında ipsilateral MR'u cerrahi yada kemodenervasyonla zayıflatıp, globa LR yönünde fonksiyon kazandırmak için vertikal kasların lateral transpozisyonu yada Jensen prosedürü olarak bilinen kas birleştirme ameliyatı yapılır. Transpozisyon cerrahisi ile MR geriletmesinin aynı seansta yapılması özellikle 20 yaş üzerindeki olgularda ön segment iskemisine yol açmaktadır (1,33,34). Bu nedenle MR geriletmesi ile transpozisyon cerrahisi arasında 4.8-5.5 aylık bir dönem geçmesi önerilmektedir (1,34,35). Floresein iris anjiyografisi anterior segment perfüzyonunda vertikal rektus kaslarındaki anterior silier arterlerin horizontal rektuslardakine göre daha önemli olduğu gösterilmiştir (3). Frey 36 gibi araştırmacılar MR geriletmesiyle aynı seansta yapılan Jensen ameliyatı sonrası ön segment iskemisi gözlemişlerdir. Ön segment iskemisinin önlenmesi için önerilen yöntemlerden biri olan, ön silier damarların korunarak transpozisyon cerrahisi yapılması, mikroskop altında yapılan tecrübe gerektiren zor bir teknik olması yada iki farklı zamanda ameliyat yapılmasındaki arada geçen bekleme süresi, söz konusu yöntemlerin dezavantajıdır. Bu nedenle MR zayıflatılmasında kemodenervasyon tercih edilen bir yöntem olmuştur.

Botulinum toksin enjeksiyonu ameliyattan önce (2-20 gün), ameliyat sırasında ya da postoperatif dönemde (2 gün-15 gün) uygulanabilmektedir (4,18). Botulinum nörotoksin enjeksiyonunun farklı zamanlarda uygulanmasının etkisi farklı değildir. Eğer cerrah elektromiyografik kontrolla toksin enjeksiyonunda tecrübeli ise postoperatif dönemde enjeksiyon önerilmektedir. Böylece transpozisyon cerrahisine bağlı bir vertikal deviasyon gelişmişse Botulinum nörotoksine bağlı bir vertikal deviasyonunda klinik tabloya ilave olabileceği ve tolere edilemeyecek vertikal diplopi oluşabileceği için bu olgulara toksin enjeksiyonu önerilmemektedir (4). Eğer cerrah elektromiyografik tekniğe alışık değilse yada olanağı yoksa ameliyat sırasında açık alan tekniği ile enjeksiyon yapılmalıdır (6,18,37). Ancak Keech ve ark.38 MR'a cerrahi sırasında kemodenervasyon uygulanan 74 yaşındaki bir olguda postoperatif 2. günde ön segment iskemisi bildirmişlerdir. Limbal konjonktival manupülasyon LR'a traksiyon uygulanmasının veya muhtemel sistemik vasküler bir hastalığın iskemi nedeni olabileceğini düşünmüş ameliyattan birkaç gün sonra Botulinum nörotoksini uygulamasının ön segment iskemi riskini azaltacağını savunmuşlardır.

UYGULAMA YÖNTEMLERİ VE DOZ AYARLANMASI

Botulinum nörotoksin A liyofilize formda üretilmiş olup şişelenmiş formu 4 yıl stabil kalır. 100 İÜ Clostrid-

yum Botulinum A toksin tip A hemaglutinin kompleksi içerir. Preservatif madde içermeyen normal %0.9 NaCl ile enjekte edilecek şekilde dönüştürülür. Şeffaf, beyazdan hafif sarıya doğru değişen renkte partikül içermeyen bir sıvıdır. Sulandırıldıktan sonra 2-8°C'de 4 saat kalabilir (18). Toksin şişenin hızlı çalkalanması, hızlı enjeksiyon gibi mekanik streslere duyarlı olup ısı, pH farkı, konsantrasyon ve değişik kimyasal maddeler gibi uygun olmayan solüsyonlardan etkilenir (18).

Botulinum nörotoksin A uygulaması açık ya da kapalı alan teknikleri ile yapılabilir. Açık alan yöntemi genellikle cerrahi müdahale ile kombine uygulanır. MR üstündeki konjonktiva MR'a paralel limbusta dik radial olarak açılır MR'a kas huku geçirilip Botulinum nörotoksini 30 gauge'lık iğne ile kas insersiyonunun yaklaşık 10 mm uzağından kasa direkt enjekte edilir. Bu yöntemde elektromiyografik kontrole gerek yoktur (29).

Kapalı alan tekniği elektromiyografik kontrolla yapılır. Toksin enjeksiyonundan önce topikal anestezi ile birlikte konjonktival vazokonstriksiyon sağlanması için %2.5 fenilefrin damlatılır. İnfant elektrokardiografik toprak hattı elektrotu ise hastanın alınının ortasına yerleştirilir. Hasta oturur yada yata pozisyonunda iken 1cc'lik Tuberculin enjektöre bağlı 27 gauge'lık monopolar teflon elektrot elektromiyografik kontrol altında hedef kasa limbustan 8-10 mm. uzaktan transkonjonktival olarak uygulanır. Hasta, enjeksiyon yapılacak kasın daha kolay belirlenebilmesi için karşı tarafa baktırılır yada glob forsepsle fikse edilir. Enjektör transkonjonktival olarak kasa girdikten sonra 10-12mm ilerletilir ve göz enjeksiyon yapılan kas tarafına döndürülür, böylece kastaki motor unitler aktive edilir. EMG, amplifier ve ossiloskopla moniterize edilmiştir. İğnenin ucu nöromusküler kavşakta iken EMG sesi pik yapar. İğne kastan çıkmışsa ses aniden düşer, bu dönemde enjeksiyona ara verilmelidir. Böylece toksinin ekstramusküler alana enjekte edilmesi önlenmiş olur. Enjeksiyon boyunca EMG sinyalinde yavaş bir azalma duyulur. Bu durum solüsyonun iğne ucundaki fibrilleri uzaklaştırdığını ve toksinin kas içinde ilerlediğinin belirtisidir. İğne 15-30 sn kadar kasta kaldıktan sonra yavaşça çekilir (5,13,18).

Enjekte edilecek Botulinum nörotoksin A'nın oranı kayma düzeyi, kaymanın kronik olup olmadığı, yaş ve kilo gibi parametrelere bağlı olarak belirlenir. 62.5 pikogramlık toksin 2.5 Avrupa Ünitidir. Sıklıkla Avrupa Ünitisi kullanılır. Lee (13) ve ark. 2.5 Avrupa Ünitini yaklaşık 5 Amerikan Ünitine denk geldiğini bildirmişlerdir. Doz ayarlanması toksinin sulandırma oranı yada enjekte edilecek miktar değiştirilerek yapılabilir. En sık kullanılan doz 0.1ml'de 5 Üdir. Bu oranı elde etmek için 100 Ü'lik flakon 2.0 ml salin ile sulandırılmalıdır. Salin

miktarı 4.0 ml olunca doz 0.1ml'de 2.5 Ü, 8.0 ml ile sulandırılınca 1.25 Ü olmaktadır. 5.0Ü/0.1ml'lik dilüsyondaki solüsyonun 0.15 ml uygulanması, 7.5 Ü'lik toksin içerirken, 0.05 ml'lik hacimde 2.5 Ü toksin bulunur.

Erişkin ve 2-3 yaşından büyük çocuklarda 2.5-5 U enjekte edilebilirken 6 kg'lık infantlarda 1.2 Ü, 12 kg'mın altındakilere 1.2 ila 2.5 Ü önerilmektedir.(18).

Kayma düzeyi arttıkça uygulanan doz artırılmalıdır.

- 20 PD 'den az kaymalarda bir kasa 1.25-2.5 Ü,
- 20-50 PD aradındaki kaymalarda tek kasa 2.5-5 Ü
- 1 ay yada daha uzun süre devam eden paralizilerinde 1.25-2.5 Ü uygulanır (18).

Metz ve Dickey (39) olgularının %93'üne tek enjeksiyonunu yeterli olduğunu ancak %3 olguya ikinci, %3 olguya da üçüncü enjeksiyonu uyguladıklarını yayınlamışlardır. Repka ve ark 5 ise olgularının %41'inde başarıya ulaştıklarını ve bu olgulara ortalama 2 enjeksiyon uyguladıklarını, bazı olgulara 5 kez toksinuygulaması gerektiğini bildirmişlerdir.

İlk enjeksiyonda istenilen paraliği sağlanan olgular da sonraki enjeksiyonlarda benzer doz yeterli olur. İlk enjeksiyonda amaçlanan paralitik etki oluşmamışsa ikinci enjeksiyonda doz 2 katına çıkartılır. İkinci enjeksiyon ilk enjeksiyon etkisi geçtikten sonra uygulanmalıdır. Bir kasa tek bir enjeksiyonda uygulanabilecek maksimum doz 25 U dir. Toksinin paraliziyi takip eden 3. ayda uygulanması önerilirken, Murray5 paralizinin gelişiminden sonraki 2. ayda düzelme gözlenmeyen olgulara daha fazla beklemeden hemen uygulanmasını önermektedir.

Botulinum nörotoksin A bazı ilaçlarla etkileşmekte aminoglikozid, spektinomisin gibi nöromusküler kavşağa etki eden maddeler, polimiksin, tetrasiklin, linkomisin, tubokürarin tipi kas gevşeticilerle etkilenmekte ve toksinin etkisi artmaktadır. Genel anestezi uygulanması gereken olgularda uzun etkili kas gevşeticileri yerine vecronium ya da atracurium gibi orta etkili ilaçlar kullanılmalıdır (18).

Diabet, hipertansiyon, atheroskleroz gibi mikrovasküler yada post viral gibi 3 ay içinde spontan düzelme şansı fazla olgularda uygulanan Botulinum nörotoksinin tedavi edici etkisi tümör travma gibi spontan düzelme şansı az olan olgulara göre daha fazladır. Fitzsimon ve ark.(17) selektif olgulardan oluşan serilerinde %72 oranında Botulinum nörotoksinine bağlı iyileşme gözlemişlerdir. Lee ve ark.(13) 47 olguluk randomize çalışmalarında profilaktik amaçla Botulinum nörotoksini uygulanan olgularda %87, kontrol grubunda ise %80 oranında semptomatik düzelme bildirmişlerdir. Lee ve ark.'nın

(13) serisinde olguların %72.3'ü mikrovasküler etiyojjiye %17'si belirsiz bir faktöre, %6'sı multipleskleroza bağlı olup bu seride tümör veya kafa travması gibi spontan düzelme şansının az olduğu olgular yer almamaktadır. Çalışmanın sonucu akut olgularda Botulinum nörotoksininin uygulanmasının profilaktik açıdan spontan düzelmeye göre bir üstünlüğünün olmadığını düşündürse de, bu durum spontan düzelme şansının fazla olduğu olgular için geçerlidir.

Metz ve Mazow 33 farklı etiyojji faktörlere bağlı gelişen akut 6. Sinir paralizili olgularının %71'inde Botulinum toksini ile düzelme bildirirken, enjeksiyon, uygulanmayan kontrol grubunda %31 düzelme saptamışlardır. Murray 7 Botulinum toksin enjeksiyonunda %87 düzelme bildirmiştir. Metz ve Dickey 39 farklı etiyojji-deki olguların %76'sında motilitenin tamamen normale döndüğünü gözlemlemiş %93'ünde de cerrahi müdahale gerekmeyecek kadar düzelme saptamışlardır. Repka ve ark 5 kronik olgulardan oluşan serilerinde %41 oranında, kemodenerveysyondan fayda gözlemişler, %32 olguyu sadece kemodenerveysyonla tedavi edebilmişlerdir. Bütün bu sonuçlar Botulinum nörotoksini enjeksiyonun spontan düzelme şansının az olduğu olgularda profilaktik ve kronik olgularda teröpatik etkinin olduğunu düşündürmektedir.

Botulinum toksini enjeksiyonu sırasında retrobulber hemoraji, retinal sirkülasyonun bozulması gibi görmeyi tehdit edici potansiyel komplikasyonlara rastlanmaktadır. Fitzsimons ve ark.(17) olgularının %10'unda komplikasyon gözlerken farklı serilerde %20-40 arasında komplikasyon bildirilmiştir (39). Scott 26 erişkin yaş grubunda %16, çocuklarda %25 ptozis gözlerken, Osaku ve ark.(18) %15, Repka ve ark.(5) ise %5 oranında blefaroptosis gözlemişlerdir. Levator Botulinum nörotoksinine oldukça duyarlı olup Scott (22) ve bazı araştırmacılar MR'a uygulanan enjeksiyonların diğer kaslara oranla daha sık ptozis yaptığını savunurken, Stavis (34) oturur durumda enjeksiyon uygulamasının ya da enjeksiyondan hemen sonra oturup o gece boyunca dik durmanın ptozisi azaltacağını bildirmiştir.

Vertikal deviasyon Scott'un serisinde (29) %17 olup, %2'si 6 aydan uzun süre devam etmiştir. Repka ve ark.(5) %18 olguda 2-16 PD arasında değişen vertikal deviasyon gözlemiş ve olguların tamamı 3 ayda spontan düzelmiştir. Osaka ve Keltner (18) ise 10 PD'den fazla vertikal deviasyonu %5 olguda gözlemlemiştir. MR'a uygulanan enjeksiyonlarda vertikal deviasyon gelişme riski daha fazla olup toksinin enjekte edilen kastan diğer kaslara diffüzyonla geçmesi sonucu olur. Bu yan etkinin önlenmesi için Botulinum nörotoksin enjeksiyondan sonraki 5 saat içinde vertikal adalelere antitoksin yapılması önerilmektedir (23,40,41).

Botulinum nörotoksin enjeksiyonu silier gangliona etki ederek Adie pupillası, akomodasyonun azalmasına yol açarken, iris sfinkterine etki edip pupiller dilatasyona neden olur (18,40,41).

Retrobulber hemoraji %0.2, skleral perforasyon %0.11 oranında bildirilmektedir. Daha önce cerrahi müdahale geçirmiş skar dokusu oluşmuş ve ekstraoküler kas lokalizasyonları değiştiği için iğne ucunun lokalizasyonunun saptanmasının zor olduğu olgularda rastlanmaktadır. Intravitral Botulinum nörotoksini enjeksiyonunun toksik etkisi olmadığı gözlenmiştir. Tedavi amaçlı kullanılan toksinin kas yapısında histolojik atrofi, nekroz gibi kas fibrillerinin internal yapısında kalıcı değişiklik yapmamaktadır (18,31,40,41).

Botulinum nörotoksini enjeksiyondan sonra MR'da kısmen ya da tamamen adduksiyon kaybı gelişir, yaklaşık 4-8 hafta devam edip, yavaş yavaş 8-12 haftada deviasyon stabil hale gelir (6). Bazı olgularda ezodeviyasyon ekzodeviyasyona dönüşüp geçici revers diplopi oluşturabilir. Acherson ve ark.(30) MR'a Botulinum nörotoksini enjeksiyonundan hemen sonra sakkadik hızda büyük bir azalmanın olduğunu bunun 2-4 hafta arasında normale döndüğünü ancak kaymanın düzelmenin devamlı olduğunu bildirmiştir. Toksinle paraliz edilen kasta enjeksiyon öncesine göre %10-20'lik bir güçle sakkadik hareket sağlanır ve okuler rotasyon gerçekleştirilebilmektedir. Santral yolla sakkadik uyarım bu adaptasyona neden olabilir. Bir başka açıklama ise toksinin kas lif alt gruplarına olan etkisinin farklı olabileceği şeklindedir. Başlangıçta toksin tüm kas fibrillerine etki etmekte, ancak tek tek innerve edilen kas liflerine olan etki uzun olmakta, bu da verjens tonunun azalması yani kaymanın düzelmesini sağlarken sakkadik hareketleri sağlayan liflerdeki etki kısa süreli olup motilite kısıtlılığı kısa sürede düzelmektedir. Sarkomer sayısındaki artmanın, sakkadik hareketin kazanılmasını sağlayan bir mekanizma olduğunda düşünülmektedir. Böylece olgularda enjeksiyonun hemen sonrasında adduksiyonda da kısıtlılık olmasına rağmen, bu durum geçici olmaktadır (22,30,32).

Botulinum nörotoksin enjeksiyonundan daha etkili ve kalıcı sonuç elde etmek amacı ile yapılan çalışmalarda, hemifasial spazm, esansiel blefarospazm gibi klinik tablolarda kullanılan bir antineoplastik ajan olan daksorubisin, ekstraoküler kas paralizisi tedavisinde de alternatif bir yöntem olarak incelenmektedir. Ancak daksorubisin kas ve sinir hücrelerinin ölümüne ve LR'da kalıcı destriksiyona neden olur. Botulinum nörotoksin enjeksiyonu kemodenervasyon yaparken daksorubisin kemomyektomi yapmaktadır. Henüz rutin kullanım alanına girmemiş olup bu konuda araştırmalar devam etmektedir (41,42).

Abdusens sinir paralizileri farklı etiyojilere bağlı, sık görülen paralizilerdir. Spontan düzelme şansının fazla olması nedeniyle erken dönemde semptomların giderilmesi, uzun dönemde komplikasyonların gelişmemesi amacıyla klasik tedavi yöntemlerine ilave olarak alternatif yöntemlerin gelişmesi başarı oranını arttırmakta, yine de daha etkili yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berk T: 6. sinir paraliziler. T.O.D. XVI. Ulusal Oftalmoloji Kursu. Şaşılık. Ankara 1996: 140-150
2. Özden RG, Atilla H, Erkam N: Kliniğimizde 1990 - 1995 yılları arasında başvuran paralitık şaşılık olgularının değerlendirilmesi. MN Oftalmoloji 1994;3:5-8
3. Söylev MF, Özkan SB, Kasım R, Duman S: III., IV. ve VI. kranial sinir felçlerinde etiyojok değerlendirme. T Klin Oftalmoloji 1994;3:5-8
4. Riardan -Eva P, Lee JP: Management of VIth nerve palsy avoiding unnecessary surgery. Eye 1992;6:386-390
5. Repka MX, Lam GC, Morrison NA: The efficacy of Botulinum Neurotoxin A for the treatment of complete and partially recovered chronic sixth nerve palsy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994;31:79-83
6. Rosenbaum AL, Kushner BJ, Kirschen D: Vertical rectus muscle transposition and Botulinum Toxin (Oculinum) to medical rectus for Abducence Palsy. Arch Ophthalmol 1989;107:820-823
7. Murray ADN: Early Botulinum Toxin treatment of acute sixth nerve palsy. Eye 1991;5:45-47
8. Rucker CW: Paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. Am J Ophthalmol 1958;46:787-794
9. Rucker CW: The causes of paralysis of the third, fourth, and sixth cranial nerves. Am J Ophthalmol 1966;61:1293-1298
10. Rush JA, Younge BR: Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI. Arch Ophthalmol 1981;99:76-79
11. Richards BW, Jones FR, Younge BR: Causes and Prognosis in 4278 Cases of Paralysis of the Oculomotor, Trochlear, and Abducens Cranial Nerves Am J Ophthalmol 1992;113:489-496
12. Moster ML, Savina PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NJ: Isolated sixth-nerve palsies in younger adults. Arch Ophthalmol 1984;102:1328-1349
13. Lee J, Harris S, Cohen J, Cooper K, MacEwen C, Jones S: Results of a prospective randomized trial of Botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994;31:283-286
14. Flom ML, Adams AJ: Fresnel Optics. In Clinical Ophthalmology. Ed: Duane TD. Philadelphia. Harper and Row Publications Philadelphia 1986 pg 1-15
15. Maden A: Prizmalar. In X. Ulusal Oftalmoloji Kursu. Refraksiyon. Ankara 1990 pg 48-58

16. Dale RJ: The use of prisms in strabismus management. In: *Fundamentals of Ocular Motility and Strabismus*. Gruneand Stratton. London 1982, pg 389-394
17. Fitzsimons R, Lee J, Elston J: The role of Botulinum toxin in the management of sixth nerve palsy. *Eye* 1989;3:391-400
18. Osako M, Keltner JL: Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology therapeutic review. *Survey of Ophthalmol* 1991;36:28-46
19. Lee J: Botulinum toxin for strabismus in T.O.D. XVI. *Ulusal Oftalmoloji Kursu. Şaşılık* 1996 pg;186-193
20. Scott AB: Clostidial toxin as therapeutic agents. In Simpson LL (ed). *Botulinum Neurotoxin and Tetanus toxin*. New York, Academic Press. 1989 pg; 399-412
21. Hoffman Ro, Helveston EM: Botulinum in the treatment of adult motility disorders. *Int Ophthalmol Clin* 1986;26:241-250
22. Scott AB, Kraft SP: Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology* 1985;92:676-683
23. Scott AB: Antitoxin reduced Botulinum side effects. *Eye* 1988;2:29-32
24. Ruiz MF, Moreno M, Sanchez-Garrido CM, Rodriguez JM: Botulinum Treatment of Infantile Esotropia with Abduction Nystagmus. *J. Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37:196-205
25. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC: Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973;12: 924-927
26. Scott AB: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734-770
27. Ashton AC, Dolly Jo: Characterization of the inhibitory action of Botulinum neurotoxin type A on the release of several transmitters from rat cerebrocortical syruptosomes. *J Neurochem* 1988;50:1808-1816
28. Jankovic JJ, Bran MF: Therapeutic uses of Botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1184-1194
29. Campus EC, Schiavi C, Bellusci C: Critical age of Botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:328-332
30. Acherson JF, Bentley CR, Hoffman JS, Gresty MA: Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Br J Ophthalmol* 1988;82:67-72
31. Harris CP, Anderson K, Nebeker J, Holds JB, Anderson RL: Histologic features of human orbicularis oculi treated with Botulinum A toxin. *Arch Ophthalmol* 1991;109:393-395
32. Magoon EH, Scott AB: Eye muscle paralysis relationship of muscle force to ocular rotation and saccadic velocity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:226
33. Metz HS, Mazow M: Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:141-144
34. Stavis M: Ptosis:A preventable side effect following Botulinum injection for strabismus. *Am Orthoptic J* 1985;35:53-58
35. Altıntaş AGK, Bıçakçı H, Koçak İ, Duman S: Abdusens paralizili olguların klinik incelemesi. *MN Oftalmol* 1997; 4: 430-433
36. Frey T: Anterior segment ischemia caused by Jensen procedure. *J Ocular Therapy and Surgery* 1985; 3: 242-245
37. Mc Keawn CA, Lambert HM, Shore JW: Preservation of the anterior ciliary vessels during extraocular muscle surgery. *Ophthalmology* 1989;96:498-506
38. Keech RV, Morris RJ, Ruben JB, Scott WE: Anterior segment ischemia following vertical muscle transposition and Botulinum toxin injection. *Arch Ophthalmol* 1990;108:176-181
39. Metz HS, Dickey CF: Treatment of unilateral acute sixth-nerve palsy with Botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1991;112:381-384
40. Sanaç Aş, Şener EC: Şaşılık ve tedavisi Ankara, Pelin ofset 2001; pg 261-265
41. Han SH, Lew H, Jeang CW, Lee JB: Effect of Botulinum Toxin A Chemodenervation in sensory strabismus. *J. Pediatr. Ophthalmol Strabismus* 2001; 38: 68-71
42. Gomez-Ramirez AM, Villegas-Perez MP, Imperial JM, Salvador-Silva M, Vidal-Sonz M: Effects of intramuscular injection of Botulinum toxin and Daxorubicin on the survival of Abducens Motorneurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 414-424