

## Akut Altıncı Sinir Paralizisinde Botulinum Toksin Kullanımı\*

Özge Yabaş (\*), Şule Ziylan (\*), Nilüfer Zorlutuna (\*\*), İnci Daruga (\*)

### ÖZET

**Amaç:** Akut 6. sinir paralizili hastalarda botulinum toksin uygulananının iyileşme sürecine ve oranına etkisi araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 22 hasta dahil edildi. 14 hasta toksin grubunda, 8 hasta kontrol grubunda yer aldı. Toksin grubuna dahil edilen hastalarda, paralitik kasın ipsilateral antagonist kası içine 2,5-5 IU botulinum toksin enjeksiyonu uygulandı. Birinci hafta, birinci, dördüncü ve altıncı ayda kontrol muayenelei yapıldı. Primer pozisyonda 10 prism dioptri veya daha az kayma olması ve çift görme olmaması iyileşme olarak kabul edildi. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** 6. ay sonunda iyileşme oranı toksin grubunda %85.7 (12/14), kontrol grubunda %87.5 (7/8) olarak bulundu, bu oranlar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ( $p=0.907$ ). Ezotropanya miktarlarında, abduksiyon kısıtlılığında ve dolayısıyla çift görme şikayetindeki anlamlı düzelme toksin grubunda 1. ayda, kontrol grubunda ise 4. ayda gözlemlendi.

**Sonuç:** Akut 6. sinir paralizilerinde botulinum toksin kullanımı iyileşmeyi hızlandırıp, erken semptomatik rahatlama sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** 6. sinir paralizi, botulinum toksin, çift görme

### SUMMARY

#### Botulinum Toxin in Acute Sixth Nerve Palsy

**Purpose:** To investigate the effect of botulinum toxin therapy in acute sixth nerve palsy.

**Methods:** 22 patients were enrolled in the study; 14 were in the toxin group and 8 were in the control group. Patients in the toxin group received botulinum toxin injections of 2.5 to 5 IU into the ipsilateral antagonist of the paralyzed muscle. Follow up was sixth months with intervening visits at first week, first and fourth month. Absence of diplopia and esotropia of  $\leq 10$  prism diopters at primary position was defined as recovery.  $P < 0.05$  was needed for statistical significance.

**Results:** At the end of six months, recovery rate was 85.7% in the toxin group and 87.5% in the control group; difference was not statistically significant ( $p=0.907$ ). Significant improvement in esotropia, abduction deficiency and consequently diplopia was seen at the end of the

(\*) Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Göz Kliniği

(\*\*) Asis. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Göz Kliniği

♦ Bu çalışma 2004 38. TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Özge Yabaş, Sezai Bey cad. Haydar Rıfat sok. No:3/4 34467, Baltalimanı - İstanbul

Mecmuaya Geliş Tarihi: 22.08.2005

Kabul Tarihi: 10.02.2006

first month in the toxin group. In the control group significant improvement was not observed until the end of the fourth month.

**Conclusion:** In acute sixth nerve palsy, botulinum toxin therapy can provide faster recovery and early symptomatic relief.

**Key Words:** 6th nerve palsy, botulinum toxin therapy, diplopia

## GİRİŞ

Akut paralitik strabismusta cerrahi tedavi en az altı aylık bir izlem süresinden sonra düşünülmelidir. Bu süre içinde çift görme, anormal baş pozisyonu gibi rahatsız edici semptomların düzeltilmesi amacıyla cerrahi dışı tedavi yöntemleri uygulanır. Clostridium botulinum bakterisinin pürifiye bir ekstresi olan Botulinum toksin A, akut paralitik strabismus'un cerrahi dışı tedavisinde kullanılmaktadır. Paralitik kasın antagonist kasına enjekte edilen toksin, sinir uçlarında asetilkolin salınımını engelleyerek geçici denervasyon paralizisi geliştirir. Bu süreçte, agonist ve antagonist kasların uzunluk ve sarkomer sayılarındaki değişimler ile gözün pozisyonunda düzelme sağlanır.

Çalışmamızda, botulinum toksin enjeksiyonunun, akut 6. sinir paralizili hastaların iyileşme süreci üzerindeki etkisini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2003 - Ocak 2005 tarihleri arasında şaşılık biriminde akut altıncı kranial sinir felci tanısı konulan hastalar bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Şikayetleri iki aydan daha uzun süreden beri varolan olgular kronik parali olarak değerlendirildi ve çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara veya hasta velilerine yapılan araştırma hakkında bilgi verilerek, kendilerine uygulanacak tedavi için onay alındı.

Tüm hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Primer pozisyonda kayma açıları, hasta 6 m uzaklıktaki hedefe paralitik olmayan gözü ile bakarken Hirschberg veya prizma örtme-açma testi ile ölçüldü. Horizontal ve vertikal bakış yönlerindeki hareket kısıtlılığı 0 ile -5 arasında derecelendirildi. Bu derecelendirme Scott ve Kraft tarafından tarif edilen ölçeğe göre yapıldı (1). Toksin uygulanmasını kabul etmeyen hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubundaki hastalar kapama tedavisi uygulanarak takibe alındı. Toksin grubuna dahil edilen hastalarda, paralitik kasın ipsilateral antagonist kası içine 0,1 ml solüsyon içerisinde 2,5-5 IU botulinum toksin enjeksiyonu yapıldı. Erişkinlerde proparacaine preparatı ile topikal anestezi, çocuklara ise genel anestezi uygulandı. Toksin enjeksiyonu direkt vizualizasyon altında yapıldı. Konjonktiva kas üzerinden açıldı,

kas kroşe ile tutuldu ve botulinum toksini 1ml'lik 27 gauge iğne ile insersiyonun yaklaşık 1cm gerisinden kas içine enjekte edildi. Saha bol miktarda sıvı ile irrigе edildi ve kesi bir adet 8/0 ipek sütür ile kapatıldı.

Toksin grubundaki hastalar toksin enjeksiyonu sonrasında, kontrol grubundaki hastalar ise başvuru muayenesi sonrasında 1.hafta, 1.ay, 4.ay ve 6.ay'da kontrole çağrıldı. Her kontrol muayenesinde, hastanın şikayetleri, primer pozisyonda primer kayma açısı ve glob hareketlerinin kısıtlılık derecesi kaydedildi. Altı aylık takip süresi sonunda primer pozisyonda diplopi olmaması ve primer pozisyonda 10 prizm dioptri veya daha az kayma olması semptomatik iyileşme olarak kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Friedman testi, Dunn's çoklu karşılaştırma testi, Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza akut altıncı sinir paralizili 10 kadın 12 erkek toplam 22 olgu dahil edildi. Olguların 21'inde parali tek taraflı iken 1'inde çift taraflıydı. Tüm hastalarda çift görme ve gözde kayma şikayetleri mevcuttu. 14 hasta toksin grubunda, 8 hasta kontrol grubunda yer alıyordu. İki grup arasında, yaş, cinsiyet ve parali süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu.

### a. Toksin grubu:

Yaşları 2,5 ile 74 arasında değişen 8 erkek 6 kadın toplam 14 hastadan 13'ünde tek taraflı, 1'inde çift taraflı parali mevcuttu. Bu grupta parali etyolojisi çoğunlukla mikrovaskülerdi (%35.7). 4 (%28.6) hastada travma, 2 hastada (%14.3) nazofarenks kanseri mevcuttu. Hastaların %21.4'ünde ise paralizin sebebi bulunamadı. Başvuru muayenesinde ölçülen ezotropya ortalama 27.8 (14-50) prizm dioptri idi. Abdüksiyon kısıtlılığı -2 ila -5 arasında değişmekteydi. Toksin enjeksiyonu parali başlangıcını takip eden 6-8 hafta içinde yapıldı.

14 hastanın 3'ünde birinci hafta, 9'unda 1.ay sonunda primer pozisyonda ezotropya 10 prizm dioptrinin altı-

na düşmüş ve çift görme düzelmişti. 2 hastada ise altı aylık takip süresi sonunda 10 prism dioptriden fazla rezidüel ezotrope ve çift görme devam etmekte idi.

**Şekil 1.** Toksin grubu, olgu 1: travmatik altıncı sinir paralizisi olan hastanın toksin enjeksiyonundan önce ve 1 ay sonraki görünümü



Toksin enjeksiyonu sonrasında geçici olarak 3 hastada geçici kapak düşüklüğü ve 1 hastada geçici vertikal deviasyon meydana geldi. 3 hastada subkonjonktival hemoraji görüldü. Glob perforasyonu ve sistemik yan etkiler hiçbir hastada gözlenmedi.

#### b. Kontrol grubu:

Bu grup, yaşları 21 ile 55 arasında değişen 4 kadın ve 4 erkek hastadan oluşuyordu. Toplam sekiz hastanın hepsinde tek taraflı paralizisi mevcuttu. Paralizi 3 (%37.5) hastada mikrovasküler nedenlerle gelişmişti. 2 (%25) hastada travma, 1 (%12.5) hastada prostat kanserini hikayesi vardı. 1 (%12.5) hasta serebellopontin köşe tümörü nedeniyle beyin cerrahisi geçirmişti. 1 (%12.5) hastada paralizisi nedeni bulunamadı. Başvuru muayenesinde ortalama ezotropeya 23.25 (14-40) prism dioptri idi. Abdüksiyon kısıtlılığı -1 ile -5 arasında değişiyordu.

**Şekil 2.** Kontrol grubu, olgu 6: diabetik altıncı sinir paralizisi olan hastanın başvuru muayenesindeki ve 4 ay sonraki görünümü



Kontrol grubundaki 8 hastadan 2'sinde 1.ay, 5'inde ise 4.ay muayenesinde primer pozisyonda ezotropeya 10 prism dioptrinin altına düşmüş ve çift görme düzelmişti. 1 hastada ise altı aylık takip süresi sonunda çift görme ve 10 prism dioptrinin üzerinde ezotropeya devam etmekteydi.

**Tablo 1.** Ezotropeya miktarlarının karşılaştırılması

Ezotropeya (PD)*	Toksin Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç	27,79±11,14	23,25±9,38
1.Hafta	13,71±15,25	22,25±11,03
1. Ay	4,36±10,1	15,38±8,02
4. Ay	4,36±10,1	6,25±5,28
6. Ay	3,57±8,71	5,5±5,63
Fr	48,24	29,32
p	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>

\*prism dioptri

Çalışmamızda, hem toksin hem kontrol grubunda, başvuru muayenesindeki ortalama ezotropeya miktarı ile 6. aydaki ortalama ezotropeya miktarı arasında anlamlı bir fark izlendi (Tablo 1). Ezotropeya miktarlarındaki bu anlamlı değişimin toksin grubunda daha erken dönemde başladığı görüldü. Ezotropeya miktarlarındaki azalma hastaların çift görme şikayetindeki azalma ile paralel idi; çift görme şikayeti toksin grubunda, kontrol grubuna göre daha erken düzeldi. Abdüksiyon kısıtlılığı değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar izlendi (Şekil 1). Ezotropeya miktarları ve abdüksiyon kısıtlılığındaki düzelme miktarları karşılaştırıldığında, iki grup arasında, ilk başvuru ile 1.ay arasındaki düzelme miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, ilk başvuru ile 6.ay arasındaki düzelme miktarları arasındaki fark anlamsız idi (Tablo 2).

Primer pozisyonda 10 prism dioptriden az ezotropeya ve çift görmeye düzelme olarak belirlediğimiz semptomatik iyileşme kriterlerine göre değerlendirme yaptığımızda, 6.ay sonunda iyileşme oranı toksin grubunda %85.7, kontrol grubunda %87.5 olarak bulundu; oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.907).

## TARTIŞMA

Botulinum toksininin göz dışı kasların farmakolojik olarak zayıflatılmasında kullanımı ile ilgili ilk klinik çalışmalar Scott ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (2-4). O yıllardan bu yana botulinum toksini, akut ve kronik nörojenik oküler paralizilerin tedavisinde tek başına ve ya cerrahiyle kombine olarak kullanılmaktadır (5,6,7).

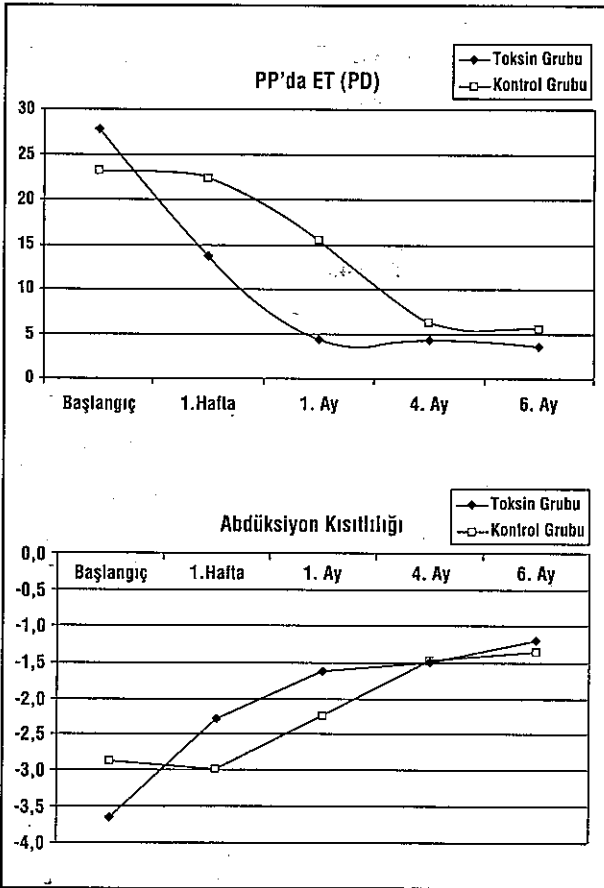
Scott ve Kraft (1), lateral rektus paralizisinde ilk sekiz hafta içinde iç rektusa toksin enjeksiyonu ile iç rektus kontraktürünün önlenilebileceğini ve toksin enjeksiyonunun, paretik kasa, kısalmış bir antagoniste karşı çek-

Tablo 2. Ezotropya ve abdüksiyon kısıtlılığındaki düzelme farkları

Düzelme Farkları		Toksin	Kontrol	MW	p
Ezotropya (PD)*	başvuru -1.Ay	23,43±12,35	7,88±6,24	13	0,003
	başvuru -6.Ay	24,21±11,76	17,75±7,96	35,5	0,159
Abdüksiyon kısıtlılığı	başvuru -1.Ay	-2±1,18	-0,63±0,52	16,5	0,005
	başvuru -6.Ay	-2,43±1,16	-1,5±1,07	30,5	0,073

\*prism diopter

Şekil 3. Toksin ve kontrol grubundaki hastalarda ezotropya ve abdüksiyon kısıtlılığındaki düzelmenin grafiği. Toksin grubunda 1.ayda, kontrol grubunda ise 4.ayda belirgin düzelme izleniyor



toksin enjeksiyonu ile önlenebildiğini savunmaktadır (9).

Lee ve arkadaşları akut altıncı sinir paralizisi tedavisinde botulinum toksin kullanımının etkinliğini araştıran prospektif, randomize çalışmalarında (10) tedavi edilen ve edilmeyen gruptaki iyileşme oranları arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Bununla birlikte tedavi edilen grupta, vizüel aksların erken düzelmesi sayesinde hastalar subjektif olarak fayda gördüklerini bildirmişlerdir. Lee, botulinum toksininin bu olgularda iyi bir semptomatik tedavi olduğunu da belirtmektedir. Bizim çalışmamız da bu sonuçla uyum göstermektedir.

Holmes ve arkadaşlarının (5), akut travmatik altıncı sinir paralizisinde konservatif tedavi ve botulinum tedavisi karşılaştırdıkları çalışmada, iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamış, botulinum toksininin konservatif tedaviye üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte çocuklarda botulinum toksin enjeksiyonunun binoküleritenin sağlanması ve ambliyopinin önlenmesi için endike olduğu, erişkinlerde ise, erken binokülerite ve diplopi azalmasının yaşam kalitesini arttıracakı belirtilmiştir. Holmes ve arkadaşlarının da belirttiği gibi özellikle çocuklardaki abduzens paralizilerinde, baş pozisyonu ile füzyon sağlanamıyorsa, ambliyopi gelişimini önlemek için erken dönemde botulinum toksin enjeksiyonu düşünülmelidir. Ancak küçük çocuklarda toksinir blefaroptozis, vertikal şaşılık gibi füzyonu engelleyecek komplikasyonları da hatırlanmalıdır (11).

Ekstraoküler kaslara botulinum toksin enjeksiyonunun komplikasyonları çoğunlukla hafif ve geçici olup toksinin bitişik dokulara yayılımına bağlıdır. En sık rastlanan komplikasyonlar blefaroptozis ve vertikal deviasyondur. Akar ve arkadaşlarının şaşılık tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonunun komplikasyonlarının irdediği çalışmalarında (12) erken dönemde gelişen rahatsız edici bir komplikasyon olarak aşırı düzelme ve buna bağlı diplopi ve baş pozisyonundan bahsedilmiştir. Bu durum füzyonel sonuç için esas olup, kısa sürede düzeltilmektedir (13,14). Glob perforasyonu, nadir de olsa, bo-

mek zorunda kalmadan iyileşme olanağı sağladığını bildirmişlerdir. Metz ve Dickey'e göre (8), antagonist medial rektus kasının farmakolojik olarak denerve edilmesi ve böylece o kasın kontraktürünün rahatlatılması veya önlenmesi ile ortaya çıkan güç dengesi, paretik lateral rektus kasının iyileşmesini kolaylaştırmaktadır. Murray, altıncı sinir paralizisi iyileştiği halde rezidüel kayma görülmesine yol açan iç rektus kontraktürünün, botulinum

tulinum toksini enjeksiyonu sırasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur (15,16) ve işlemi yapan cerrahın ve hastanın bunun bilincinde olması gerekmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar, botulinum toksininin retinal fonksiyon üzerinde zararlı bir etkisi olmadığını düşündürmektedir (17,18).

## SONUÇ

Akut 6. sinir paralizisi olgularından oluşan bu çalışmada, toksin grubu ve kontrol grubunda iyileşme oranları benzer şekilde yüksek olup, aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, botulinum toksini kullanımı ile hastaların çift görme ve kayma yakınmaları daha hızlı düzelmiş, böylece hastanın yaşam kalitesinde artma sağlanmıştır. Çalışmamızda, toksin uyguladığımız hastalarda rahatsız edici veya günlük hayatı aksatıcı ciddi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Akut 6. sinir paralizilerinde botulinum toksin kullanımının, erken dönemde semptomatik rahatlama sağlayan güvenli ve etkin bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Scott AB, Kraft SP: Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology* 1985; 92:676-83
2. Scott AB: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 74:734
3. Scott AB: Botulinum toxin therapy of the eye muscle disorders: safety and effectiveness. *Ophthalmic procedures assessment recommendations*. American Academy of Ophthalmology 1985
4. Scott AB, Rosenbaum AL, Collins CC: Pharmacological weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 1973; 12:924
5. Holmes JM, Beck RW, Kip KE ve ark: Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS* 2000; 4:145-9
6. Muthane UB, Panikar JN: Botulinum toxins: Pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India* 2003; 51:455-60
7. Metz HS, Mazow M: Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 141-4
8. Metz HS, Dickey CF: Treatment of acute sixth nerve palsy with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 381-4
9. Murray ADN: Early and late btulinum toxin treatment of acute sixth nerve palsy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989; 92:676-83
10. Lee J, Harris S, Cohen J: Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 1994; 31:283-6
11. Altınsoy Hİ: Paralitık Şaşılıklar. *MN Oftalmoloji* 1997; 4(6):398-402
12. Akar S, Kutluk S, Kural G: Şaşılık tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonuna bağlı komplikasyonlar. *MN Oftalmoloji* 2000; 7(1):76-9
13. Biglan AW, Burstine RA, Rogers GL, Saunders RA: Management of strabismus with botulinum A toxin. *Ophthalmology* 1989; 96:935-43
14. Osako M, Keltner JL: Botulinum A Toxin (Oculinum®) in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991; 36:28-46
15. Mohan M, Fleck BW: Globe perforation during botulinum toxin injection. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(4):503-4
16. Scott AB: Botulinum toxin treatment of strabismus. *Focal Points* 1989: Clinical Modules for Ophthalmologists 7:1-11. San Francisco, American Academy of Ophthalmology
17. Kutluk S, Akar S, Topcu M, Kural G: Effect of botulinum toxin injections into rabbit eye. *Strabismus* 1999; 7(4):221-6
18. Wienkers K, Helveston EM, Ellis FD, Cadera W: Botulinum toxin injection into rabbit vitreus. *Ophthalmic Surg* 1984; 15:310-4