

Oftalmolojide Botulinum Toksin Tedavisi

BOTULINUM TOXIN TREATMENT IN OPHTHALMOLOGY

Sühan TOMAÇ*

Botulinum toksini, Clostridium botulinum denilen anaerobik spor oluşturan, gram pozitif bir bakterinin salgıladığı nörotoksindir. C. botulinumun salgıladığı nörotoksinler, gereğince ısıtılmadan hazırlanan ve yeterince girişilmeyen konserve yiyeceklerin yenmesiyle botulizm denilen besin zehirlenmesine neden olur. Botulizmde intraoküler ve ekstraoküler kaslarda paralizisi oluşması, toksinin şaşılığın düzeltilmesinde kullanılabileceği düşüncesini akla getirmiştir. İlk olarak 1980'de Dr. Alan Scott tarafından şaşılık tedavisi için toksin kullanılmıştır (1). Daha sonra esansiyel blefarospazm ve hemifasial spazm gibi hastalıkların tedavisinde de faydalı olduğu görülmüştür (2). Yurdumuzda da 1988'den beri Hacettepe Üniversitesi Göz Kliniğinde bu tedavi uygulanmaktadır (3).

Farmakolojisi ve Etki Mekanizması

Botulinum nörotoksinleri, immünolojik olarak farklı sekiz ayrı tiptir (A,B,C1,Ca, D,E,F ve G). Bunlardan tip A'nın paralizik etkisi daha potent ve kalıcı olduğu için Oftalmolojide sadece A tipi kullanılmaktadır (4,5). Botulinum toksini (BT), bilinen biyolojik ve kimyasal toksinlerin en potentidir, letal dozu 10 mg/kg'dır. Ancak Oftalmolojide kullanılan dozları, zehirlenmeye neden olan miktarın çok altında olup sistemik hiç bir komplikasyona yol açmaz. Ayrıca kullanılan dozları, immün sistem tarafından tanınma eşiğinin altında olup antikor yapımına neden olmadığından tekrarlanan enjeksiyonlarla etkisi azalmaz (6-8). FDA tarafından da onaylanan toksinin ticari ismi Oculinum'dur.

Botulinum toksini, asetilkolinin kolinerjik sinir ucundan salınımını inhibe ederek iskelet kaslarında geçici paralizisi oluşturur. Toksin, enjekte edildikten sonra hızla sinir terminal membranına bağlanır ve 24-48 saat içinde terminal membrandan içeri girer. Burada haftalarca kalır ve Ca^{2+} 'a bağlı ekzositozu engelleyerek asetilkolin salınımını inhibe eder (4,5). Enjeksiyondan 2-4 gün sonra paralizisi başlar ve ekstraoküler kaslarda 8-12

hafta, oküler ve fasial kaslarda ise 3-4 ay devam eder (9,10). Bu esnada elektron mikroskopunda kas fibrillerinde atrofi görülür. Nöromüsküler blokaj kalıcı olmasına rağmen aksondan yeni sinir uçları oluşması ile kaslar fonksiyonlarını daha sonra tümü ile kazanırlar (7,10).

Botulinum toksininin strabismus tedavisinde kullanılmasında amaç, bir süre için ekstraoküler kasta zayıflık yaratmak ve bu sırada antagonist kasın güçlenmesine yardımcı olmaktır. Tekrarlanan enjeksiyonlarla karşılıklı çalışan iki horizontal rektus kasındaki nöromüsküler denge, tedavi edilmemiş kasın lehine değişir. Böylece enjeksiyon yapılan kasın tümü ile fonksiyonuna kavuşmasına rağmen kayma miktarı kalıcı olarak azalmış olur (3,7,11).

Teknik

Botulinum toksininin paralizik etkisi doza bağlıdır (6). Toksinin dozu ne olursa olsun steril izotonik salın solüsyonu ile 0.1 ml'tye dilue edilerek kasa enjekte edilir (10,12).

Şaşılıklarda ilk doz genellikle 2.5 ünite olarak başlanır. Kayma miktarındaki azalma istenen düzeyde değilse, bir sonraki enjeksiyonda doz iki misli artırılır (13). Doz hastanın yaşına, kilosuna ve oküler deviasyon miktarına bağlı olarak değişir (11). Bir enjeksiyonda maksimum 10-12.5 üniteye kadar verilebilir (13,14).

Şaşılıklarda enjeksiyon öncesi topikal propakain anestezi si veya intravenöz ketamin anestezisi kullanılır. Erişkinlerde ve 1 yaşın altında infantlarda topikal propakain damla yeterlidir. 1-6 yaş arasındaki çocuklarda ise genellikle intravenöz düşük doz (0.1-1 mg/kg) ketamin sedasyonu gerekir. Ketamin, kasın elektromyografik aktivitesini koruduğundan BT enjeksiyonu için uygun bir sedatifdir (14,15).

Enjeksiyon, elektromyografik ses kaydı yardımıyla yapılır. Sadece uç noktasından uyarım alan özel iğne şeklindeki elektrod, gözde konjonktivadan geçilip adale içinde ilerletilir. Nöromüsküler kavşağa geldiği zaman elde edilen sinyaller ile doğru bölgede bulunduğu anlaşılır ve toksin enjekte edildikten sonra iğne çıkarılıp işleme son verilir (7,16).

Geliş Tarihi: 15.11.1993

Kabul Tarihi: 13.4.1994

* Op.Dr.Ank.Etmesgut Devlet Hast. Göz. Hast. Uzm., ANKARA

Strabismus Tedavisinde Botulinum Tedavisi

Botulinum ile kemodenerjasyon, çeşitli tip şaşılıkların ve nöromüsküler hastalıkların tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır (Tablo 1). Özellikle kaymanın 20A'den az olduğu küçük deviasyonlarda daha az sayıda enjeksiyon gerektiğinden tedaviye cevap çok iyidir. Kaymanın 40A'den fazla olduğu şaşılıklarda, A-V patterninde, oblik kas disfonksiyonunda, infantil ezotropyada ise şaşılık cerrahisi halen en uygun tedavidir, infantil ezotropyada hem tekrarlanan enjeksiyonlarla binoküler görmenin sağlanması gecikir hem de pitozis ve hipertropya gibi komplikasyonlarla bu yaşta ambliyopi gelişebilir. Bu nedenle cerrahi tedavi daha uygundur (8,9,11).

Korneal opasiteler, konjenital ve travmatik kataraktlar, maküler lezyonlar ve optik atrofiler nedeniyle gelişen sekonder deviasyonlarda botulinum tedavisi ideal bir yöntem olarak görülmektedir (8,11). Bu hastalarda görme çok azdır ve füzyon olmadığı için cerrahi sonrasında göz tekrar kayar. Tedavinin amacı estetik açıdan iyi bir görünüm elde edilmesidir. Botulinum enjeksiyonlarının birkaç kez uygulanması bunu sağlar.

Botulinum toksini, uzun süredir kayması olan erişkin ve ileri yaştaki çocuk hastalarda postoperatif diplopi gelişip gelişmeyeceğinin anlaşılması için ameliyat öncesinde diagnostik amaçla kullanılabilir (8,10). Enjeksiyon sonrası diplopi gelişirse, deviasyonun zamanla eski haline dönmesiyle göz eski supresyon durumuna geleceğinden diplopi kaybolur. Bu hastalarda kaymanın düzeltilmesinden sonra çift görme şikayeti olacağından ameliyattan vazgeçilir.

Toksinin en başarılı uygulamalarından biri de strabismus cerrahisi sonrası hipokorreksiyonu veya hiperkorreksiyonu olan hastalarda kullanılmasıdır. Böylece az miktardaki deviasyonlar tekrar bir operasyona gerek kalmadan düzeltilir (11,14,17).

Vertikal konkomitant şaşılıklarda alt rektus veya üst rektusa toksin enjekte edilir (14,18). Üst rektusa yapıldığında levator kasını etkileyerek pitozise neden olabileceğinden alt rektusa enjeksiyon tercih edilir (17).

Ekzoforya, kayma miktarı fazla olduğunda dekompanse olarak manifest hale gelebilir. Bu durumda botulinum enjeksiyonu ile deviasyon miktarı azaltılarak kaymanın kontrol edilmesine yardımcı olunur (10).

Akut altıncı sinir paralizisinde antagonist adale olan medial rektusa BT enjekte edilir. Bu şekilde medial rektusta zayıflık yaratılarak ve kontraktür gelişmesi önlenerek lateral rektusun tekrar fonksiyonunu kazanması sağlanır (9-11,16). Kronik altıncı sinir paralizisinde ise toksin tek başına etkisizdir. Ancak vertikal rektusların lateral transpozisyonuyla birlikte uygulanan medial rektusun kemodenerjasyonu, ön segmentte iskemi riskini azaltır (10,19). Üçüncü ve dördüncü sinir paralizilerinde toksin tedavisi ile alınan sonuçlar, altıncı sinir paralizisindeki kadar iyi değildir (10).

Tablo 1. Botulinum Toksininin Oftalmolojide Kullanılma Endikasyonları

1. Strabismus
 - Kaymanın 40A'den az olduğu horizontal nonparalitik strabismus
 - Sekonder deviasyonlar
 - Ameliyat öncesinde postoperatif diplopi değerlendirilmesinde
 - Cerrahi sonrası hipokorreksiyon ve hiperkorreksiyon
 - Vertikal nonparalitik strabismus
 - Dekompanse ekzoforya
 - Paraütik strabismus
 - Tiroid oftalmopati
 - Retina dekolman cerrahisi sonucu oluşan strabismus
 - Cerrahi istenmediğinde veya genel anestezi kontrendike olduğunda
2. Esansiyel blefarospazm
3. Hemifasiyal spazm
4. Akkiz nistagmus
5. Yedinci sinirin aberan rejenerasyonu

Tiroid oftalmopatinin akut döneminde şiddetli inflamatuvar reaksiyon, uygulanacak şaşılık cerrahisinin sonuçlarını değiştirebilir. Bu nedenle erken dönemde cerrahi kontrendikedir. Bu süre içinde kaymanın düzeltilmesi, diplopinin kontrol altına alınması ve adalede kontraktür gelişmesini önlemek amacıyla botulinum enjeksiyonu uygulanabilir (10,18,20). En sık tutulan adale inferior rektus. sonra medial rektustur. Erken dönemde tutulan adaleye yapılan enjeksiyon ile adalede kontraktür gelişmesi önlenir. Kronik dönemde ise adalelerde fibrozis geliştiği için toksin etkisizdir (8).

Retina dekolman cerrahisinden sonra ortaya çıkan diplopinin tedavisinde, botulinum enjeksiyonu uygulanabilir (10,21). Bu vakalarda şaşılık cerrahisi, eksplantın çıkması ve dekolmanın nüks etmesi açısından risklidir.

Botulinum tedavisinin çeşitli şaşılık tiplerindeki başarı oranı ortalama %61'dir. Hastalar, son enjeksiyondan sonra en az 6 ay takip edildiklerinde, kayması 10A ve daha az olanlar başarılı olarak değerlendirilmektedir. Sonuçlar, kayması 20A den az olan ezotropyalarda %72'lere çıkmakta; botulinumun etkisinin az olduğu kayması fazla olan ekzotropyalarda ise %33'lere düşmektedir (7-9,13). Magoon ve arkadaşları, 6 ay-2 yıl takip ettikleri ve % 85 düzelmeye sağladıkları hastaları 2-5 yıl izlediklerinde başarı oranını yine aynı bulmuşlardır (15). Biglan ise 5 yıl izledikleri hastaların %34'ünde kaymanın kontrol altına alındığını belirtmektedir (11).

Yapılan bu çalışmalarda tekrarlanan enjeksiyon sayısı ortalama 2.5 tur, Scott, ikinci enjeksiyonun sonuçlarının (%62), ilk enjeksiyonunkinden (%35) daha iyi olduğunu belirtmektedir. Bu durumu, toksinin kümülatif etkisine ve ilk dozun sonucuna göre ikinci dozun ayarlanmasına bağlamaktadır (13). Cerrahiyle karşılaştırıldığında toksinin dezavantajı, etkisinin kalıcı olmayabilişi ve hastaların yaklaşık yansında enjeksiyonların tekrarı gerektirmesidir. Strabismus cerrahisinde tek operasyon ile vakaların %70-90 ında başarılı sonuç alınır.

Avantajları ise şunlardır: Uygulanması kolaydır. Ameliyathane şartlarını gerektirmez. Topikal anestezi yeterlidir. Enjeksiyon sadece birkaç dakika sürer, insizyon gerekmediği için skar da yoktur. Enjeksiyon sonrası rahatsızlık oluşturmadığından kişi hemen normal yaşamına devam edebilir. Ayrıca istenilen sonucun alınması halinde cerrahi şansı kaybolmaz (8,13).

Botulinum tedavisinin sistemik hiçbir komplikasyonu yoktur. Enjekte edilen ekstraoküler kastan etraf dokuya yayılarak yakınındaki adalelerde geçici kuvvet azlığı şeklinde lokal komplikasyonlara neden olabilir (7,11,16,17). En sık görülen yan etkiler, levator kasa ve inferior rektusa yayılmasıyla pitozis (%25) ve hipertropya'dır (%17) (8,9,13). Her ikisi de hafif ve geçicidir, genellikle 3 hafta -3ay içinde düzelir. Altı aydan sonra pitozis %0.16,2a den fazla vertikal deviasyon %2 görülür (9). Toksinin uygulanmasını takiben ilk beş saat içinde levator adaleye ve inferior rektusa antitoksin enjekte edilerek bu komplikasyonlar önlenir (22). Diğer komplikasyonlar subkonjonktival hemoraji, silier ganglionun etkilenmesiyle pupil dilatasyonu (%0.6) ve Sklera perforasyonudur (%0.13) (9). Sklera perforasyonu en ciddi komplikasyondur. Şimdiye kadar birkaç hastada ortaya çıkmış fakat hiçbirinde retina dekolmanı görülmemiştir.

Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasial Spazm Tedavisinde Botulinum Tedavisi

Esansiyel blefarospazm, orbikularis oküli kas gruplarının spazmik kasılmalarına bağlı olarak göz kapaklarının tekrarlayan, istemsiz kasılmaları halidir. Blefarospazm ile birlikte ağız, çene, boyun ve yumuşak damağın distonisi Meige sendromu olarak adlandırılır ki, bu durumda çiğneme ve konuşma bozukluğu da vardır. Blefarospazm genellikle bilateraldir (%88) ve progresif seyidir. Hastaların çoğu 60 yaş ve üstünde olup yaklaşık üçte ikisi kadındır. Emosyonel nedenlerle agreve olup uykuda kaybolmaktadır.

Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Eskiden psikiyatrik nedenlerle olduğu düşünülürken şimdi beyin sapındaki organik bir bozukluk sonucu olduğu düşünülmektedir. Çeşitli psikiyatri ilaçları ile farmakolojik tedaviye cevap değişkendir. Orbiküler miyektomi ve fasial sinir dallarının kesilmesi gibi cerrahi yöntemler de tedavide kullanılmaktadır. Ancak hastaların yarısından fazlasında nüks görülmesinin yanısıra alında hissizlik ve sarkma, lagoftalmi gibi komplikasyonlara neden olabilmektedirler.

Esansiyel blefarospazm'da botulinum enjeksiyonu ilk kez 1983'te kullanılmaya başlanmıştır (2). Toksinin etkisi yaklaşık 3 ay sürmektedir. Enjeksiyonların periodik olarak tekrarını gerektirmekle birlikte hastaların %90'dan fazlasında başarılı olduğu belirtilmektedir (2,8,23).

Hemifasial spazm ise yüzün bir yarısındaki kasların periodik, tonik kasılmaları ile karakterizedir. Genel-

likle orta yaşta başlar ve kadınlarda daha sık görülür. Spazmlar uykuda kaybolmaz. Fasial sinir kökünün serebellopontin açıda mekanik veya vasküler kompresyona uğraması sonucu olduğu düşünülmektedir. Hastaların %90'dan fazlasında neden vasküler olup anterior inferior serebellar arter ve posterior inferior serebellar artere bağlı kompresyon en sık görülür. Hastaların %Tden daha azında neden posterior fossa tümörleridir

Tedavide fasial sinirin mikrovasküler dekompresyonu, vakaların %88'inde başarılı olup nüks %10 oranında görülür. Ancak işitme kaybı, kalıcı fasial paralizi, **Otitis media**, menenjit, intrakranial hemoraji, epilepsi gibi komplikasyonlara neden olabilir. Botulinum enjeksiyonu ile bu hastaların %90'dan fazlasında başarılı olunmaktadır. Etkisi yaklaşık 4 ay sürmekte ve gerektiğinde enjeksiyonlar tekrarlanmaktadır (2,8,24,25).

Blefarospazm'da enjeksiyonlar, alt ve üst göz kapaklarına temporal ve nazal kadrantlardan cilt altına yapılır. Meige sendromunda ve hemifasial spazm'da, blefarospazm'dakine ilaveten yüzün alt dış kısmına da cilt altına enjeksiyon yapılır. Konuşma ve çiğneme güçlüğüne yol açmamak için ağız kenarına enjeksiyon yapılmaz. Ayrıca pitozis gelişmemesi için de üst göz kapağının ortalarına enjeksiyondan kaçınmak gerekir. Spazmın şiddetine göre değişmekle birlikte genellikle her kadrandan 10 ünite toksin enjekte edilir (2.8).

Orbikularis oküli bölgesinde cilt altına yapılan toksinin sistemik hiçbir yan etkisi yoktur. Pitozis, diplopi, azalmış göz kırpması sayısı ve lagoftalmiye bağlı eksojür keratit, kuru göz, yaşarma, ekimoz gibi lokal komplikasyonlar görülebilmektedir. Ancak bunlar da hafif ve geçici olmaktadır (17.24.25).

Akkiz Nistagmus ve Fasial Sinirin Aberan Rejenerasyonunda Botulinum Tedavisi

Nistagmusun cerrahi tedavisi, konjenital nistagmusla sınırlıdır. Akkiz nistagmusta botulinum toksini bir göze retrobulber olarak enjekte edilebilir (26). Ekstraoküler kasların hepsinde parezi oluşturarak osiopsiyi azaltır ve görme keskinliğini artırır. Bazı vakalarda hafif bir pitozis gelişebilir. Başka hiçbir komplikasyonu yoktur. Dezavantajı, etkisinin geçici olmasıdır (4-20 hafta).

Yedinci sinirin aberan rejenerasyonu, fasial sinir travması veya Bell paralizi sonrası oluşur. Hastada sauece gülümseme esnasında o taraf kapak aralığında daralma olur. Pitozis ameliyatları, hasta gülümsemek için üst göz kapağında retraksiyona neden olacağından uygulanamaz. Üst ve alt göz kapaklarına botulinum enjeksiyonu ile bu durum giderilebilir (27).

Sonuç olarak botulinum tedavisinin yukarıda anlatıldığı gibi geniş bir kullanım alanı vardır. Özellikle kayması 20A'den fazla daha az olan şaşılıklarda, görmenin düşük olduğu sekonder deviasyonlarda, cerrahi sonrası hipokorreksiyonu veya hiperkorreksiyonu olan

hastalarda ve genel anestezi alması riskli olan hastalarda ekstraoküler cerrahiye alternatif, etkili bir tedavi yöntemidir. Blefarospazm ve hemifasial spazm tedavisinde ise diğer yöntemlerin etkin ve güvenilir olmayışı nedeniyle botulinum enjeksiyonu bugün için en iyi tedavi şekli olarak gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Scott AB. Botulinum toxin into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17(1): 21-5.
2. Freuh BR, Felt DP, Wojno TH, Müsch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin: a preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1464-8.
3. Sanaç AŞ, Çuhadaroğlu H, Dinç L. Botulinum toksin-A'nın oftalmolojideki yeri. XXIV. Türk Oft Kong Bült 1990; 86-93.
4. Sellin LC. The pharmacological mechanism of botulism. *Trends in Pharmacological Science* 1985; 6: 80-2.
5. Meiling J, Hambleton P, Shone CC. Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye* 1988; 2: 16-23.
6. Biglan AW, Gonnering R, Lockhart LB, Rabin B, Fuerste FH. Absence of antibody production in patients treated with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 232-5.
7. Elston JS, Lee JP, Powell CM, Hogg C, Clark P. Treatment of strabismus in adults with botulinum toxin A. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 718-24.
8. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991; 36(1): 28-46.
9. Committee on Ophthalmic Procedures Assessment. Chemodenevation treatment of strabismus and blepharospasm using botulinum toxin. San Francisco, American Academy of Ophthalmology 1990-1991; 6: 331-2.
10. Lee J, Elston J, Vickers S, Powell C, Ketley J, Hogg C. Botulinum toxin therapy for squint. *Eye* 1988; 2: 24-8.
11. Biglan AW, Burnstine RA, Rogers GL, Saunders RA. Management of strabismus with botulinum A toxin. *Ophthalmology* 1989; 96: 935-43.
12. Balkan RJ, Pode T. A five-year analysis of botulinum toxin type A injections: some unusual features. *Ann Ophthalmology* 1991; 23: 326-33.
13. Scott AB, Magoon EH, Mc Neer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology* 1990; 97:1434-8.
14. Mc Neer KW. An investigation of the clinical use of botulinum toxin A as a postoperative adjustment procedure in the therapy of strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990; 27: 3-9.
15. Magoon EH. Chemodenevation of strabismus children. A 2- to 5-year follow-up study compared with shorter follow-up. *Ophthalmology* 1989; 96: 931-4.
16. Sanaç AŞ. Şaşılık ve tedavisi. Ankara, Pelin Matbaası, 1993; 211-3.
17. Lingua RW. Sequelae of botulinum toxin injection. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 303-7.
18. Magoon EH, Dakoske C. Botulinum toxin injection for vertical strabismus. *Am Orthoptic J* 1985; 35: 48-52.
19. Metz HS, Mazow M. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 141-4.
20. Dunn WJ, Arnold AC, O'Connor PS. Botulinum toxin for the treatment of dysthroid ocular myopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 470-5.
21. Scott AB. Botulinum treatment of strabismus following retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 509-10.
22. Scott AB. Antitoxin reduces botulinum side effects. *Eye* 1988; 2: 29-32.
23. Shorr N, Seift SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 542-6.
24. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347-5.
25. Biglan AW, May M. Treatment of facial spasm with Oculinum (C. botulinum toxin). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986; 23: 216-21.
26. Helveston EM, Pogrebniak AE. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 585-6.
27. Putterman AM. Botulinum toxin injections in the treatment of seventh nerve misdirection. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 205-6.