



Şaşılıkta Botulinum Toksini Kullanımına Genel Bir Bakış ve Altın Endikasyonlar

Golden Indications and an Overview on the Use of Botulinum Toxin in Strabismus

© Seyhan B. Özkan

Serbest Hekim, Aydın, Türkiye

Öz

Botulinum A toksini (BAT) şaşılıkta cerrahiye alternatif oluşturan farmakolojik bir tedavi ajanı olarak düşünülmektedir. Çeşitli konkomitan, paralitik ve restriktif sorunlarda hem tanı hem tedavi amacıyla kullanılabilir. BAT tedavisinin ana avantajı, invazif olmama özelliği ve istenen cevabın alınamaması durumunda daha sonraki cerrahi tedavi şansını etkilememesidir. Bazı seçilmiş sorunlarda BAT, tedavideki ana seçenek durumuna gelmiş olsa da diğerlerinde cerrahi tedavi daha etkili bulunmuştur. Zaman içinde oluşan bilgi ve deneyim, BAT'ın sadece cerrahiye alternatif olmakla kalmayıp, değişken kaymalar ve cerrahiye yardımcı uygulamalar gibi ek ve özel endikasyonları olduğunu göstermiştir. Çok sayıda cerrahi geçirmesine karşın tekrarlayan kayması olan olgular da BAT tedavisi için uygun adaylardır. Ana amaç kalıcı bir sonuç elde etmek olsa da BAT'ı idame bir tedavi olarak da kullanmak mümkündür. Bu yazıda şaşılıkta güncel BAT endikasyonları, özellikle "altın endikasyonlar" olarak anılan ideal ilk seçenek uygulamaları üzerinde durularak yazarın BAT ile ilgili 30 yılı aşkın klinik deneyim bakışı ile ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, şaşılık, şaşılık cerrahisi, paralitik şaşılık, şaşılığın farmakolojik tedavisi

Abstract

Botulinum toxin A (BTXA) is considered a pharmacological agent that may provide an alternative treatment to surgery in strabismus. It can be used as both a diagnostic and therapeutic agent in various concomitant, paralytic, and restrictive disorders. The major advantage of BTXA treatment is that it is non-invasive and does not impact the patient's chance for future surgery in case of an unfavorable response. In some selected disorders, BTXA has become the primary choice of treatment, whereas surgery is found to be more effective in others. Accumulated knowledge and experience have demonstrated that BTXA is more than merely an alternative treatment and has additional specific indications such as in unstable deviations and as an adjunct to surgery. Patients with recurrent deviations despite multiple surgeries are also good candidates for BTXA treatment. Although the major expectation is to obtain a permanent result, BTXA can also be used as a maintenance treatment. This paper mainly focuses on the current indications for the use of BTXA in strabismology, with special emphasis on ideal first-choice applications referred to as "golden indications," within the scope of the author's own experience with the use of BTXA over 30 years.

Keywords: Botulinum toxin, strabismus, strabismus surgery, paralytic strabismus, pharmacological treatment of strabismus

John P. Lee ve Alan B. Scott'ın anısına...

Cite this article as: Özkan SB. Golden Indications and an Overview on the Use of Botulinum Toxin in Strabismus. Turk J Ophthalmol 2023;53:377-385

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Seyhan B. Özkan, Serbest Hekim, Aydın, Türkiye

E-posta: sboskan@superonline.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0469-4885

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.37806

Giriş

Botulinum A toksini (BAT) şaşılığın farmakolojik tedavisinde 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Şaşılık ile ilgili çoğu literatürde bunun şaşılık uzmanının tercihiyle bağlı alternatif bir tedavi olduğundan bahsedilmektedir. Oysa oluşan bilgi birikimi ve deneyimler, BAT'ın sadece alternatif bir tedavi olmayıp cerrahinin uygun seçenek olmadığı bazı durumlarda ilave endikasyonları olduğunu göstermiştir.^{1,2} Yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmamasına karşın, seçilmiş motilite sorunlarında BAT sonuçları cerrahi ile benzer düzeylerde bulunmuştur.^{3,4,5} Bu yazıda BAT'ın "altın endikasyonlar" olarak anılacak olan ideal endikasyonları literatür bilgisi ve yazarın BAT uygulamasında 30 yılı aşkın deneyimi ışığında ele alınacaktır.

Tarihsel Bakış

Ekstraoküler kasların (EOK) fonksiyonunu farmakolojik bir ajan enjeksiyonuyla zayıflatma fikri ilk olarak, alkol ile doku nekrozu ve kalıcı paralizi nedeniyle başarısız sonuçlar alan

Conrad Behrens tarafından ortaya atılmıştır.⁶ Scott^{6,7} maymun EOK üzerinde farklı ilaç denemeleri yaptıktan sonra, BAT'ın şaşılık tedavisinde kullanılabileceğini bulan kişi olmuştur. İnsan çalışmaları 1977'de başlamış olup Amerikan Gıda İlaç Kurulu onayı yetişkinler ve 12 yaş üstü şaşılıklar için 1989'da alınmıştır.

Etki Mekanizmaları

Botulinum toksininin 8 antijenik tipi tanımlanmış olup şaşılıkta tip "A" kullanılmaktadır. BAT asetilkolin salınımını bloke eder, kalsiyum metabolizması ile etkileşir ve bir "kemodenervasyon" etkisi yaratır. EOK enjeksiyonundan sonra maksimum etkiye 5-7. günlerde ulaşılır ve paralitik etki 2 ay sürer. BAT'ın zayıflatma etkisi toplamda 6-9 ay arasında devam eder. BAT'ın etkisi sırasında antagonist EOK'de göreceli bir kontraktür gelişmesi beklenir.⁸

Kullanımda olan veya piyasaya çıkmak üzere olan pek çok yeni ürün olmakla beraber neredeyse tüm dünyada kabul gören BAT ürünleri Botox (onabotulinumtoksin A, Allergan), Dysport (abobotulinumtoksin A, Ipsen) ve Xeomin'dir (incobotulinumtoksin A, Merz). BAT'ın EOK üzerindeki etkisi geçici olmasına karşın kaymada kalıcı bir düzelme oluşturabilir. Kalıcı etki için olası mekanizmalar BAT etkisi sırasında oluşabilen sarkomer sayısı değişiklikleri, immünohistokimyasal değişimler, binoküleritenin düzelmesiyle kendini gösteren santral adaptif mekanizmalar ve bizim öne sürdüğümüz aşırı düzelme sırasında ortaya çıkan "traksiyon sütürü benzeri" etki olarak sayılabilir.^{9,10,11,12}

Enjeksiyon Teknikleri ve Doz

Enjeksiyonun hedef dokuya ulaştığından emin olabilmek için BAT enjeksiyonunun altın standart yöntemi enjeksiyonun topikal anestezi altında monopolar iğne ile elektrod ile elektromiyografi (EMG) rehberliğinde uygulanmasıdır ve esas olarak poliklinikte uygulanan bir tedavidir. Enjeksiyon, EOK Mendonça forseps'i ile kavranarak insülin şırıngası ile de yapılabilir ancak bu kaçınılmaz olarak enjeksiyonun daha anteriorda olması ve hasta açısından daha rahatsız edici olması anlamına gelir. Bu yöntem daha önce getirilme yapılmamış medial rektus (MR) enjeksiyonlarında daha iyi sonuç verir. Önceden getirilme yapılmış EOK'yi kavrayabilmek güçtür ve hedef dokuya ulaşabilme şansı azdır. İnferior rektus (İR) kas enjeksiyonlarının EMG kontrolü ile alt kapaktan geçerek ve depresyon sırasında EMG sinyali alınırken yapılması daha uygundur. EMG kontrolü olmaksızın enjeksiyonun inferior oblik kasa mı, İR'ye mi yapıldığı anlaşılamaz. SubTenon enjeksiyonlar çok kaba olup çevre dokuya daha fazla sızma riski içerirler. Cerrahi giriş ile direkt görüş altında enjeksiyon yapılması invazif bir yöntem olup, tedavinin invazif olmama özelliği ile çelişmekte ve sadece cerrahi ile birlikte yapılan uygulamalarda kullanılmalıdır.

Çocuklarda enjeksiyon EMG sinyallerini bozmamak için ketamin anestezisi altında yapılmalıdır. Biz sadece infantlarda EMG kullanmaksızın enjeksiyonu tercih etmekteyiz.

Kullanılan doz, EOK için 2,5-10 ünite (Ü) arasındadır ve iskelet kasından farklı olarak Botox ve Dysport için aynı doz kullanılabilmektedir. BAT enjeksiyonu için gerçek bir doz cevap

eğrisi bulunmamaktadır. Bizim tercih ettiğimiz standart doz 5 Ü olup, infantlarda dozu 2,5 Ü'ye indirmekte, tiroid orbitopatide ise 10 Ü'ye kadar çıkartmaktayız. Daha yüksek dozlar artan etki yerine komşu doku yayılımının artması nedeniyle artan komplikasyonlara yol açmaktadır ve erken aşırı düzelme daha iyi sonuç göstergesidir.^{13,14} İstenen etkiye ulaşılamıyorsa bir hafta sonraki kontrol muayenesinde BAT enjeksiyonu tekrarlanabilir.

En sık enjeksiyon uygulanan EOK'ler MR, lateral rektus (LR) ve İR'dir. Genel olarak oblik kas enjeksiyonları rektus kasları kadar başarılı değildir.

BAT Tedavisinin Avantajları

BAT tedavisinin cerrahiye kıyasla en önemli avantajları tedavinin invazif olmaması, skar dokusu oluşturmaması ve daha sonraki cerrahi şansını etkilemeden sınırsız sayıda tekrarlanabilmesidir. BAT enjeksiyonu daha önce çok sayıda başarısız şaşılık cerrahisi geçirmiş olanlar ve herhangi bir nedenle cerrahinin istenmediği durumlarda idame tedavi olarak kullanılabilir. Erişkinlerde poliklinik koşullarında ayaktan uygulanan bir tedavi olup, çocuklarda çok kısa süreli ketamin anestezisi gerektirmektedir. Yoğun kliniklerde ilacın maliyeti ciddi bir mali yük getirmemektedir.

Genel Endikasyon Kategorileri

BAT'ın geçici etkisi her ne kadar bir dezavantaj olarak görülse de cerrahinin düşünülemeyeceği değişken kaymalar ve postoperatif diplopi riski gibi durumlarda avantaj oluşturmaktadır. BAT'ın paralitik, restriktif ve konkomitan şaşılıkların akut dönemlerinde kullanılabilmesi cerrahinin alternatif olmadığı yeni bir endikasyon alanı oluşturmaktadır.

Botulinum toksininin ana endikasyonları tanısız, tedavi amaçlı ve cerrahinin başarısını destekleyici kullanım olarak ele alınabilir.

BAT'ın Tanısal Kullanımı

Botulinum toksini paretik kasın antagonist kontraktürü nedeniyle maskelenebilen fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Antagonist kasın BAT enjeksiyonu ile gevşetilmesi sonucunda paretik kasın fonksiyonu artıyorsa bu bulgu cerrahi planı değiştirir.¹⁵

Postoperatif diplopi riskinin değerlendirilmesi tanısal kullanımın diğer bir önemli endikasyonudur. Gözler cerrahi olarak düzeltilindiğinde postoperatif diplopi testinde diplopi tanımlayan olguların bir kısmı diplopi algılamayabilmekte ancak bazılarında kalıcı diplopi gelişebilmektedir. BAT enjeksiyonu geçici bir ortoforik süre sağlamakta ve böylece kalıcı diplopi sorunu yaşayacak hastaların belirlenmesine olanak tanımaktadır.^{16,17}

Santral füzyon kaybı tedavisi yüz güldürücü olmayan sıkıntılı bir sorundur.^{18,19,20} Santral füzyon kaybına bağlı dirençli diplopi BAT kullanımında altın endikasyondur.^{21,22,23} BAT'ın prizma kullanımına göre ana avantajı gerçek yaşam koşullarında ortoforik bir süreç yaşanmasına olanak tanımasıdır. Fresnel prizmalarına göre daha az oranda bile olsa konvansiyonel prizmalar da görme kalitesini olumsuz şekilde etkilemekte ve bu etki prizma gücü ile artmaktadır.^{24,25} Daha önce santral

füzyon kaybı veya uzun süreli düzeltilmemiş afakiye bağlı dirençli diplopsi ve şaşılığı olan bir grup hastada uygun EOK'ye uyguladığımız BAT sonuçlarımızı yayınlamıştık.²³ Bizim çalışma grubumuzda %64 olguda füzyon tekrar kazanılmış ve bazı olgularda BAT enjeksiyonu sonrasında kalıcı düzelme elde edilmişti. Füzyon kapasitesi olmayan olguların herhangi bir cerrahi tedavi yapılmadan belirlenmesi gerekmektedir ve BAT bunu sağlamak için çok uygun seçimidir.

BAT'ın Tedavi Amaçlı Kullanımı

BAT çeşitli konkomitan, restriktif ve paralitik şaşılıkların tedavisinde kullanılabilir. Endikasyonlar listesi BAT'ın altın endikasyonlarına özel vurgu yapılarak özetlenmektedir.

Konkomitan şaşılıklarda BAT

BAT konkomitan şaşılıkların çeşitli tiplerinde tedavi amaçlı olarak kullanılabilir. Konkomitan şaşılıklarda BAT orta büyüklükteki açılarda daha etkilidir. Bazı motilite sorunlarında idame tedavi olarak tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmektedir bazıları bir veya iki enjeksiyon ile kaymada kalıcı düzelme elde edilebilmektedir. Binoküler füzyon kalıcı etki için gözlerdeki düzelmeyi sabitleyen belirleyici mekanizmadır, ancak tekrarlayan enjeksiyonlar gerektiren olgularda zaman içinde enjeksiyon aralıklarında uzama ve kayma açısından azalma eğilimi vardır.^{26,27}

BAT tedavisi sonuçları çocuklarda ve erişkinlerde benzer bulunmuştur.^{28,29,30,31} Çocukluk çağı şaşılıklarında bizim sonuçlarımız küçük açılı kayma ve binoküleritesi olanlarda sonuçların daha iyi olduğu, buna ek olarak küçük açılı kayması olup binoküleritesi olmayan ve konsektif kayma riski yüksek olan olguların da BAT tedavisi için uygun aday olduğunu göstermiştir.

Konkomitan şaşılıklarda BAT endikasyonları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Infantil ezotropya
- Nörolojik sorunlara eşlik eden kaymalar/serebral palsy
- Rezidüel/konsektif kaymalar
- Geçirilmiş çoklu cerrahi
- İntermitan kaymalar
- Konverjans yetmezliği
- Konverjans spazmı
- Küçük açılı kaymalar
- Duyusal ezo/ekzodeviasyonlar
- Akut komitan ezotropya
- Siklik deviasyonlar

İnfantil ezotropyada sonuçlar cerrahi ile benzer olup erken enjeksiyon ve ≤ 30 prizma dioptri (PD) olan kaymalarda sonuçlar daha iyidir.^{32,33,34,35,36,37} Büyük açılı kaymalarda cerrahi tedavi daha başarılı bulunmuştur. Infantil ezotropyası olup mikroftalmi gibi eşlik eden anomalileri olan olgular, BAT için altın endikasyonlardan birini oluşturmaktadır.

Çocukluk çağı konkomitan şaşılıklarında BAT'ın diğer bir ilk seçenek uygulaması, nörolojik sorunlar, serebral palsy veya gelişme geriliği gibi sorunlara eşlik eden kaymalardır. Bu gruptaki olgularda, konsektif şaşılık riskinin yüksek olması

ve tam genel anesteziyle ilgili potansiyel riskler nedeniyle cerrahiye erteleme eğilimi vardır. Oysa bu olguların motor gelişiminde kaymanın düzeltilmesiyle belirgin bir kazanç sağlanabilmekte ve binoküleritedeki düzelme ile kalıcı sonuçlar elde edilebilmektedir. Daha önceki çalışmalar bu olguların BAT enjeksiyonundan fayda görebileceğini göstermiştir.^{38,39,40} Nörolojik sorunu olan 50 olguluk serimizde başarı oranı %60 olup ekzodeviasyonlarda ve kayma süresinin kısa olduğu olgularda sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür.⁴⁰ Bizim sonuçlarımıza göre bu olgularda cerrahiye ertelemek yerine daha iyi bir sonuç için zaman kaybetmeden BAT tedavisi uygulanmalıdır. Bu nedenle bizim klinik uygulamamızda bu olgular BAT'ın altın endikasyonları arasında yer almaktadır.

Daha önce çok sayıda cerrahi geçirmiş ve hala tekrarlayan kayması olan olgularda kaymayı düzeltmek ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için BAT çok uygun bir seçenek oluşturmaktadır.^{26,27} Başka cerrahi tedavi şansı görünmeyen bu olgularda BAT bizim altın endikasyon olarak ilk seçenek uygulamalarımız arasındadır, ancak bu olgularda genellikle tekrarlayan enjeksiyonlara gerek duyulmaktadır.

İntermitan ekzotropyası olan çocuklarda BAT enjeksiyonu sonuçları son derece tatminkardır.^{41,42,43} Biz intermitan ekzotropyada BAT'ı yakın zamanda dekompanze olan erişkin olgularda tercih etmekteyiz.

Bir gözde az görme ve binoküler füzyonun olmamasına bağlı olarak tekrarlayan cerrahilere gerek duyulabilen diğer bir zor grup duyusal ezo ve ekzo deviasyonlardır. İlk başvuruda çok geniş açılı kayması olabilen bu olgularda bizim tercihimiz öncelikle cerrahi uygulayıp kayma tekrarlırsa kayma açısı büyümeden BAT uygulamak şeklindedir.

Geç başlangıçlı akut komitan ezotropya aşırı ekran aktivitesi nedeniyle son yıllarda artan bir sorun haline gelmiştir. BAT bu olgularda ortoforyayı sağlayarak binoküler sistemin iyileşmesi için uygun ortam oluşturur ve kalıcı düzelme sağlayabilir. Cerrahi ile karşılaştırmalı çalışmalarda başarı oranları hem çocuk hem de erişkinlerde cerrahi ile benzer bulunmuştur.^{44,45,46,47} Karşılaştırmalı başka bir çalışmada yazarlar cerrahiye göre daha düşük başarı bildirmişlerdir ancak bu çalışma çok geniş bir yaş aralığını içermektedir.⁴⁸ Aşırı ekran aktivitesine bağlı geç başlangıçlı akut komitan ezotropyalarda yazarın altın endikasyon olarak ilk seçenek uygulaması BAT enjeksiyonu olup, cerrahi tedaviyi BAT enjeksiyonu ile kalıcı düzelme elde edilemeyen olgularda uygulamak şeklindedir.

Siklik kaymalar ender görülen bir şaşılık tipidir. Kayma olan günlerdeki kayma açısına göre yapılan cerrahi aşırı düzelme riski içermektedir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere daha önceki serilerde BAT enjeksiyonu sonuçları umut verici bulunmuştur.^{49,50,51} Bizim olgu serimizde 8 yıllık uzun izlemde BAT'ın ya tedaviyi sağladığı ya da siklusu kırdığı saptanmıştır ve bu nedenle siklik kaymalar bizim altın endikasyonlarımız arasında yer almaktadır.⁵¹

Paralitik şaşılıklarda BAT

Paralitik şaşılıkların akut döneminde BAT kullanımı cerrahinin alternatif olmadığı ek bir endikasyon alanını

oluşturmaktadır. Herhangi bir cerrahi tedavi düşünebilmek için en az 6 aylık bir süreç gerekirken ve bu süre, özellikle üçüncü sinir felcinde geç dönem spontan düzelme olasılığı nedeniyle bir yıla kadar uzayabilmektedir. Paralitık şaşılıkların akut döneminde BAT enjeksiyonunun amacı diplopide semptomatik düzelme, kayma ve anormal baş pozisyonunda azalma, büyük açılı kaymalarda antagonist kontraksiyonunda azaltma ve santral füzyon kaybı olan olgularda füzyon potansiyelini değerlendirmektir.^{23,52,53,54,55}

BAT enjeksiyonunun en sık kullanıldığı altın endikasyon hızlı semptomatik düzelmenin sağlandığı altıncı sinir felcidir. BAT'ın spontan düzelme üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.^{56,57} Ancak tam altıncı sinir felcinde, akut dönemde BAT tedavisi uygulanmış olanlarda konservatif olarak izlenen olgulara göre nihai kayma açısının daha küçük olduğu gösterilmiştir ve bu durum daha sonraki cerrahi tedavi için bir avantaj oluşturmaktadır.⁵⁸

Kronik olgularda vertikal rektus transpozisyonu ile birlikte MR kasına BAT enjeksiyonu anterior segment iskemisi riskini azaltır.⁵⁹ BAT enjeksiyonu cerrahiden önce veya sonra uygulanabilir. Cerrahi öncesi uygulamanın avantajı LR'nin potansiyel fonksiyonunu değerlendirmek ve transpozisyon cerrahisini tam BAT etkisi altında yapmaktır. Dezavantajı ise bazen 6 aydan uzun sürebilen aşırı düzelme dönemidir. Cerrahi sonrası BAT enjeksiyonunun avantajı ise transpozisyon cerrahisi sonucunu gördükten sonra enjeksiyon yapıp yapmama kararını vermektir. Büyük açılı kronik kayması olan olgularda cerrahiden bir hafta önce BAT enjeksiyonu yapmayı, orta düzeyde kayması olan olgularda ise önce transpozisyonu yapmayı tercih ediyoruz.

Tam altıncı sinir felci ile ilk başvuran bir olguda yaklaşımımız akut dönemde BAT enjeksiyonudur. BAT enjeksiyonundan 6 ay sonra kayması 35 PD altında olanlarda, yazarın tercihi ek MR yayıflatması yapmadan modifiye Nishida transpozisyonu uygulamak ve BAT enjeksiyonunu daha sonra gerekirse eklemektir. Altıncı sinir felcinde modifiye Nishida transpozisyonu ile ilgili çok merkezli bir çalışmada sadece modifiye Nishida transpozisyonu ile ortalama düzelmenin 29,4 PD olduğu, MR geriletmesi veya BAT eklendiğinde düzelmenin 62,6 PD'ye yükseldiği, BAT ile artırılmış geriletme ile kombine uygulandığında ise düzelmenin 95 PD'ye ulaştığını saptamıştık.⁶⁰

Tam üçüncü sinir felcinde ana zorluklar LR kontraktürü ve orbita fibrozisidir.⁵² BAT kontraktür gelişimini engellemeye yardımcı olarak ileride yapılacak cerrahi tedavide başarıyı artırmaya yardımcı olabilir. Kronik olgularda geniş geriletme-rezeksiyon ve superior oblik transpozisyonu ile birlikte traksiyon sütürü fonksiyonu görece şekilde kullanılabilir.⁶¹

BAT dördüncü sinir felcinde fazla kullanılmamaktadır. İpsilateral inferior oblik, az düzelmelerde kontralateral İR, süperior rektus (SR) geriletmesi sonrası aşırı düzelmelerde ipsilateral İR enjeksiyonu düşünülebilir.^{54,55,62,63,64,65} Biz oblik kas enjeksiyonu uygulamamaktayız. Uzun süreli dördüncü sinir felci ve SR kontraktürü olan olgularda SR geriletmesi aşırı düzeltmeye yol açabilir ve akut dönemde ipsilateral İR enjeksiyonu kalıcı düzelme sağlayabilir.⁶⁵ Geniş açılı kayması ve SR kontraktürü

olan küçük bir olgu serisinde, aşırı düzeltmeyi önlemek için inferior oblik disinersiyosu ile kombine olarak SR'ye BAT enjeksiyonu uygulamanın uzun dönemde etkili olabileceğini göstermiştik.⁶⁶

BAT supranükleer felçlerde akut ya da kronik dönemde etkilidir.^{67,68,69} Bu olgularda cerrahi şansını azaltan eşlik eden anomaliler bulunabilir ve BAT hem semptomatik rahatlama hem de tedavi açısından çok yardımcı olabilir.

Restriktif şaşılıklarda BAT

Konjenital restriksiyonlar arasında Duane sendromu BAT enjeksiyonundan fayda görebilir.^{70,71,72} Duane sendromunda inervasyonel yapının değişmediği bilinmektedir. Ancak, ko-kontraksiyon yapan EOK'ler arasındaki denge ve sekonder kontraksiyon değişiklik göstererek primer pozisyondaki kaymanın ve anormal baş pozisyonunun artışına yol açabilir. BAT paradoksik kontraktil güçlerin kalıcı olarak reorganizasyonunda yardımcı olabilir. BAT genç yaşlarda ve tercihen infantil dönemde kullanıldığında daha etkili görünmektedir.⁷⁰ Bunun yanı sıra cerrahi sonrası aşırı veya az düzelmelerin kontrolünde de yardımcı olabilir. Bizim Duane sendromunda BAT tedavisi endikasyonlarımız, infantil dönemde anormal baş pozisyonu, herhangi bir yaşta yakın zamanda artış gösteren anormal baş pozisyonu ile rezidüel ve konsekütf kaymalardır.

Edinsel restriktif sorunlarda BAT fibrotik değişimleri çözemez. Ancak fibrozis tam olarak gelişmemişse BAT faydalı olabilir. Tiroid orbitopati, orbital miyozit, retina dekolman cerrahisi sonrası şaşılıklar, cerrahi sonrası restriksiyonlar, adherens sendromunun akut dönemi, seçilmiş olgularda BAT tedavisi endikasyonlarıdır.^{12,73,74,75,76} Tiroid orbitopati sık görülen bir restriktif sorundur ve cerrahi tedavinin hastalığın inaktif döneminde yapılması gerekmektedir. Ancak bazı olgularda inaktif döneme girme süreci çok uzun sürebilir ve bu olgularda aktif enflamatuvar dönemde BAT tedavisi ile semptomatik rahatlama sağlanabilir.

Cerrahiye Yardımcı Olarak Özel BAT Endikasyonları

Aşağıda belirtilen durumlarda BAT, cerrahinin başarısını artırmak amacıyla kullanılabilir:

1. Geriletme-rezeksiyon cerrahisinin etkisini artırmak amacıyla geriletme ile kombine olarak,
2. Transpozisyon cerrahilerinde ön segment iskemisi riskini azaltmak amacıyla geriletme yerine,
3. Fibrozis veya kontraktür sorunlarının üstesinden gelmek için traksiyon sütürleri yerine,
4. Cerrahi başarısızlık ve komplikasyonları kurtarmak amacıyla.

Geriletmenin etkisini artırmak için BAT

BAT geriletme-rezeksiyon veya geriletme cerrahisinin etkisini artırmak amacıyla geriletme ile kombine olarak kullanılabilir ve böylece supramaksimal geriletmelerin EOK fonksiyonunda kalıcı azalma dezavantajı olmaksızın cerrahinin etkisinin artmasına olanak sağlar.^{77,78} Daha önceki bir çalışmamızda geniş kayma açısı olan ezo ve ekzodeviasyonlarda geriletilen kasa cerrahi sırasında BAT enjeksiyonu ile uzun dönemde tatminkar kalıcı düzelme elde etmiştik.⁷⁷ Lueder ve

ark.⁷⁹, 65 PD üzerinde geniş kayma açılı infantil ezotropyalarda BAT ile artırılmış bimedial gerileme ile supramaksimal gerilemeye göre başarının daha yüksek, konsektif kaymaların ise daha düşük olduğunu bildirmiştir.⁸⁰ Başka bir çalışmada yazarlar geniş açılı infantil ezotropyada BAT artırmalı ve artırmasız geriletmelerin sayısal etkisini sırasıyla 5,7 PD/mm ve 4 PD/mm olarak hesaplamışlardır.⁸¹

Duyusal ezo ve ekzodeviasyonlarda gerileme-rezeksiyon cerrahisinde BAT'ın geriletmenin etkisini artırmada uzun dönemde etkili olduğunu daha önce bildirmiştik.⁸² Geriletmeyi BAT ile kombine kullanmanın getirdiği en önemli avantaj "sağlam göz" cerrahisinin istenmediği duyusal kaymalarda supramaksimal cerrahiye veya üçüncü ve dördüncü kas cerrahisine gerek bırakmamasıdır.

Ön segment iskemisi riskini azaltmak amacıyla gerileme yerine BAT

Üçüncü kas gerilemesiyle birlikte tam tendon transpozisyonu gerektiren paralitık olgularda BAT, gerileme yerine kullanılabilir. EOK ve silier arter hasarı olan travmatik olgularda da antagonist kası daha az ön segment iskemisi riski ile zayıflatmak amacıyla BAT kullanılabilir.

Traksiyon sütürleri yerine BAT

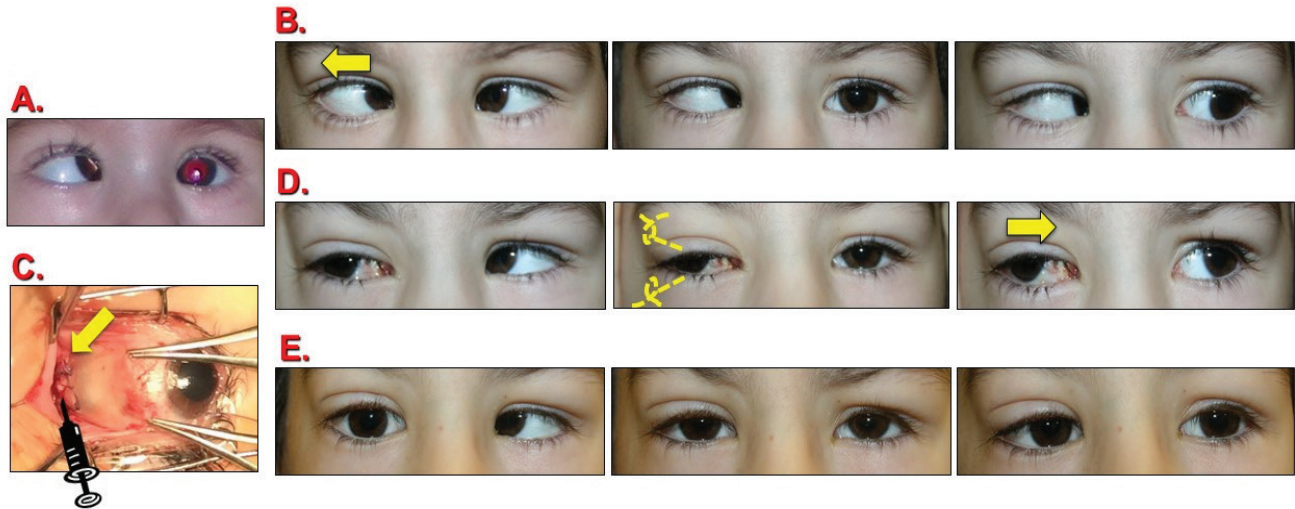
Traksiyon sütürleri kompleks şaşılık olgularında ağır kontraktür ve orbita fibrozisini yenmek amacıyla kullanılmaktadır ve hasta açısından sıkıntılı bir süreç olan 6 hafta boyunca yerinde kalması tercih edilmektedir. Geriletmenin etkisi BAT ile artırılarak transpozisyon veya antagonist rezeksiyonu ile birlikte uygulanması, benzer bir süreçte belirgin bir aşırı düzelme sağlayarak traksiyon sütürü benzeri bir etki yaratır ve bu etki "farmakolojik traksiyon" olarak adlandırılır (Şekil 1). Kendi klinik deneyimlerimizde bu yöntemi üçüncü sinir felci, uzun süreli altıncı sinir felci ve

travmatik olgularda iyi hasta toleransı ile birlikte çok etkin bulmaktayız.^{1,61} Traksiyon sütürü etkisi oluşturmak amacıyla BAT'ın rezeksiyon ya da transpozisyon ile birlikte uygulanması bizim altın endikasyonumuz haline gelmiştir.

Cerrahi komplikasyonların yönetiminde BAT

Cerrahiden sonra en sık yaşanan sorunlar olan aşırı ve az düzelmelerde BAT "farmakolojik ayarlama" etkisi oluşturabilir.^{83,84} Hem edinsel hem de infantil ezotropyada cerrahi başarısızlıkları kurtarmada BAT'ın cerrahi ile eşdeğer oranda etkili olduğu ve BAT'ın cerrahi sonrası ilk 3 ay içinde yapıldığında daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.^{85,86} Cerrahi sonrası enjeksiyonlarda ana etki mekanizmaları mekanik kontraktıl kuvvetlerdeki değişiklikler, erken dönemde yumuşak doku iyileşmesi, kronik dönemde ise santral adaptif mekanizmadır.^{1,2,84} Uzamış skar ve veya kaymış kas sorunu olan reoperasyonlarda kısalan kas sertleşir ve uzamış skarın eksizyonu veya ilerletme cerrahisi sonrasında ayarlanabilir cerrahiye rağmen aşırı düzelmeler görülebilir. Cerrahi sonrası erken dönemde BAT, kontraktürü gevşetmede çok faydalıdır ve bizim altın endikasyonlarımız arasında yer almaktadır.⁷⁶

Kayıp kas sorunu olan olgularda herhangi bir nedenden ötürü cerrahi girişim ertelenirse, antagonist kontraktürünün 2 hafta gibi kısa bir sürede geliştiği gösterilmiştir.⁸⁷ Antagonistin BAT enjeksiyonu ile gevşetilmesi başarılı sonuç için çok fayda sağlayabilir ve ayrıca kayıp kasın çevresindeki yumuşak dokuların daha anteriora yapışmasına da olanak sağlar (Şekil 2).^{76,88} Kayıp kası bulmak için gecikmiş girişimlerde başarısız denemelerden sonra herhangi bir transpozisyon cerrahisi düşünülüyorsa ön segment iskemisini önlemek amacıyla antagonist kontraktürünü çözmek için uygun seçim BAT enjeksiyonudur. Gecikmiş cerrahi girişim uygulanan kayıp kas BAT için bizim altın endikasyonlarımız arasındadır.



Şekil 1. (A) Prematür doğan ve 5 aylıkken intrakraniyal hemorajiye bağlı sağ 6. sinir felci tanısı olan bir olgu. (B) Daha önce tedavi görmeyen hasta 7 yaşında tekrar geldiğinde çok geniş açılı sağ ezotropya ve bariz abduksiyon kısıtlılığı vardı. Ağır düzeyde antagonist kontraktürü ve orbita fibrozisi bulunmaktaydı. (C) Modifiye Nishida transpozisyonu ile birlikte medial rektusa insersiyon 14 mm gerileme ve botulinum A toksini enjeksiyonu uygulandı. Ameliyatın sonunda zorlu düksiyon testi hala pozitif. (D) Cerrahi sonrası 13. günde addüksiyon kısıtlılığı ile birlikte belirgin aşırı düzelme izlenmekteydi ve oluşan etki hayali bir traksiyon sütürünü andırırmaktaydı. (E) Cerrahi sonrası 16. ayda sonuçlar sabitleşmiş olup abduksiyon kısıtlılığı ve bir miktar addüksiyon kısıtlılığı bulunmaktaydı

Ciddi bir komplikasyon olan Adherens sendromunda BAT'ın akut enflamatuvar dönemde fibrozis gelişmeden uygulandığında çok etkili olabileceğini daha önce göstermiştik.^{12,76} Enflamatuvar dönemde göz primer pozisyonda tutulabilirse yağ dokusu yapışıklıklarının daha posterior alanda gelişmesi sonucu motilite kısıtlılığının daha az olması sağlanır ve Adherens sendromunun akut dönemi uygun zamanlama ile uygulandığında BAT'ın altın endikasyonları arasındadır (Şekil 2).¹

Travma Sonrası Şaşılıkta BAT

Posttravmatik EOK hasarı ve/veya adherens sendromu sorunlarında uygun EOK'ye BAT enjeksiyonu; ön segment iskemisi riskini azaltmak, antagonist kontraksiyonunu önlemek veya Adherens sendromuna bağlı motilite sorunlarını azaltmak için çok faydalı olabilir.^{1,2} Akut dönemde BAT enjeksiyonu gözü primer pozisyonda tutarak antagonist kontraksiyonunu azaltır ve yumuşak doku iyileşmesinin primer pozisyonda gerçekleşmesini sağlayarak orbita fibrozisinin oküler motilite üzerindeki etkisini azaltabilir (Şekil 2). Kronik dönemde ise idame tedavi olarak veya çoklu kas cerrahisinde önsegment iskemisi riskini azaltmak amacıyla kullanılabilir.

BAT Tedavisinin Komplikasyonları

Botulinum toksin enjeksiyonunda ana sorun ilacın çevre dokulara yayılımına bağlı oluşan ve %9-42 arasında görülen ptosis ile %8,3-18,5 arasında görülen komşu kas etkilenmesidir.⁸⁹ Hyaluronik asit ile birlikte yapılan BAT enjeksiyonunda ptosisin daha az görüldüğü bildirilmiştir.⁹⁰ Akut dönemde aslında komplikasyon değil BAT'ın doğal etkisi olan ve aşırı düzelme veya motilite kısıtlılığına bağlı oluşan diplopi bazı olgularda rahatsız edici olabilir. Tonik pupilla %0,16-11 arasında görülebilir ve muhtemelen BAT etkisine değil iğne travmasına bağlı olarak gelişir.⁹¹ Akomodasyon yetmezliği, subkonjonktival hemoraji ve retrobulber hemoraji BAT tedavisinin diğer olası komplikasyonlarıdır. En az görülen ancak en ciddi olan komplikasyon bir seride %0,28 oranında görülen skleral perforasyondur. Kendi klinik deneyimlerimizde skleral perforasyona hiç rastlamadık. Aşırı skar dokusu oluşumu olanlar, miyopiye bağlı büyük gözküresi olanlar gözküresi perforasyon

için yüksek risk grubundadır. Deneyisel bir çalışmada BAT'ın retinal doku için toksik olmadığı gösterilmiştir.⁹²

BAT Tedavisinde Sorunlar

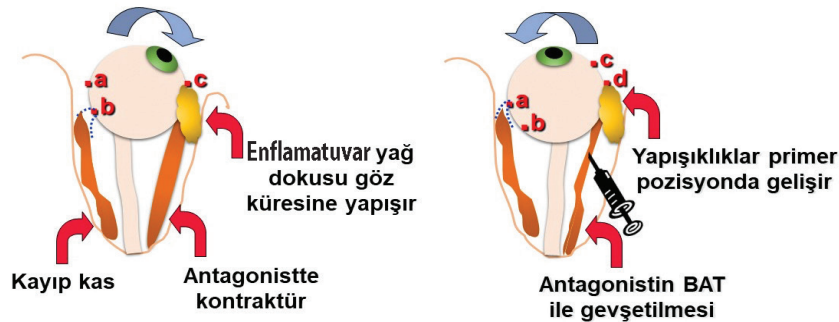
BAT tedavisinin pek çok avantajı olmasına karşın belli durumlarda kullanımını sınırlayan bazı sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Hedef dokuya ulaşmadaki sorunlar: EMG kontrolüne karşın hala bir sorundur.
- Erken dönemde BAT etkisinin düzeyindeki belirsizlik: Bazı olgularda tam paralitik etki elde edilirken, bazılarında aşırı düzelme veya motilite kısıtlılığı olmaksızın sadece kaymada azalma ortaya çıkabilir.
- Gelişmiş fibroziste etki etmemesi: Pek çok durumda BAT enjeksiyonunun fayda sağlaması için fibrozis tam olarak gelişmeden hızlı karar verilerek uygulanması gerekmektedir.
- Tekrarlayan enjeksiyon gerekme olasılığı: İyi bir etki elde edilmezse enjeksiyon sonrası erken dönemde enjeksiyon tekrarı gerekmesi özellikle çocuklarda önemli bir sorun olabilmektedir. Yeterli etki elde edilemeyen erişkinlerde enjeksiyon sonrası birinci haftada ek doz uygulanması genellikle sorunu çözmektedir.
- Çocuklarda endikasyon dışı kullanım.
- Maliyet/sigorta sorunları-bölgeye göre değişkenlik gösterir.
- Doz-cevap derecelendirmesi olmayışı: Yazarın görüşüne göre etki uygulanan dozdan ziyade hedef dokuya ulaşılmasıyla ilgilidir.

Şaşılıkta BAT tedavisi için altın endikasyonlar

Bütün avantaj ve dezavantajları yazarın bu ajanın klinik uygulamalarındaki deneyimleriyle birlikte değerlendirildiğinde BAT tedavisi için altın endikasyonlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Geç başlangıçlı akut komitan ezotropeya,
- Serebral palsiye eşlik eden stabil olmayan deviasyonlar,
- Eşlik eden anomalilerin olduğu infantil ezotropeya,



Şekil 2. Kayıp kas ve Adherens sendromunda etki mekanizması. Ekstraoküler bir kas kaybedildiğinde antagonistte kontraktür gelişerek gözküresini çeker. Akut dönemde antagonist ekstraoküler kasa uygulanan botulinum A toksini enjeksiyonu, antagonist kontraktürünü önleyerek ve gözü primer pozisyonda tutar. Böylelikle ekstraoküler kas çevresindeki olası yapışıklıklar gözküresine daha önde ("b" noktası yerine "a" noktasında) gerçekleşir. Adherens sendromunda benzer şekilde yağ dokusundaki enflamatuvar reaksiyon göz küresini çeker ve göz hareketlerini kısıtlar. Akut dönemde botulinum A toksini enjeksiyonu gözü primer pozisyonda tutarak yapışıklıkların daha arkada ("c" yerine "d") gelişmesini ve göz hareketlerinin daha az kısıtlanmasını sağlar

BAT: Botulinum A toksini

- Paralitık/restriktif şaşılıklarda-akut dönem,
- Aşırı ve az düzelmelerin erken dönemi,
- Adherens sendromunun erken dönemi,
- Geç girişim yapılan kayıp kas,
- Santral füzyon kaybına bağlı dirençli diplopi,
- Ön segment iskemisi riski varlığında rektus kası zayıflatma gerektiren durumlar,
- Geçirilmiş çoklu cerrahiye rağmen tekrarlayan kaymalar,
- Siklik deviasyonlar.

Sonuç

Özet olarak şaşılıkta BAT tedavisinde beş endikasyon kategorisi bulunmaktadır:

- Seçili konkomitan, restriktif ve paralitık şaşılıklarda cerrahiye alternatif,
- Cerrahinin bir alternatif olamadığı akut kaymalarda ihtiyaç duyulan ilave bir tedavi ajanı,
- Cerrahi başarısızlıklarda iyi bir seçenek,
- Cerrahinin başarısını artırmak için iyi bir seçenek,
- Herhangi bir nedenle cerrahinin uygulanamadığı durumlarda tek seçenek.

Sonuç olarak BAT belli bazı şaşılık sorunlarında ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. BAT tedavisi hekimin seçimine bağlı olarak, sadece alternatif bir tedavi olmanın ötesinde kendine özel endikasyon alanları bulduğu ve zor motilite sorunlarında ek bir tedavi rolü taşıdığı için şaşılıkla uğraşan göz hekimlerinin bu yöneme aşına olmaları önerilmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Scott A, Özkan SB, Namgalies T. Injection of eye muscles to treat strabismus. In: Ludwig I, ed. Strabismus Surgery. 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2021:46-60.
2. Özkan SB. ESA Lecture - Botulinum toxin in strabismus - Just an alternative or more? In: Cioplean DE, ed. Transactions 39th Meeting of the European Strabismological Association, Porto, Portugal: Corint Books; 2017:21-30.
3. Binenbaum G, Chang MY, Heidary G, Morrison DG, Trivedi RH, Galvin JA, Pineles SL. Botulinum Toxin Injection for the Treatment of Strabismus: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2021;128:1766-1776.
4. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD006499.
5. Bort-Martí AR, Rowe FJ, Ruiz Sifre L, Ng SM, Bort-Martí S, Ruiz Garcia V. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3:CD006499.
6. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:734-770.
7. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology. 1980;87:1044-1049.
8. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in Ophthalmology. Surv Ophthalmol. 1991;36:28-46.
9. Scott AB. Change of Eye muscle sarcomers according to eye position. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994;31:85-88.
10. Kranjc BS, Sketelj J, D'Albis A, Erzen I. Long-term changes in myosin heavy chain composition after botulinum toxin a injection into rat medial rectus muscle. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:3158-3164.
11. Croes SA, Baryshnikova LM, Kaluskar SS, von Bartheld CS. Acute and long-term effects of botulinum neurotoxin on the function and structure of developing extraocular muscles. Neurobiol Dis. 2007;25:649-664.
12. Ozkan SB, Kir E, Dayanir V, Dündar SO. Botulinum toxin A in the treatment of adherence syndrome. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2003;34:391-395.
13. Sener EC, Sanaç AS. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. Eye (Lond). 2000;14:873-878.
14. Niyaz L, Yeter V, Beldagli C. Success rates of botulinum toxin in different types of strabismus and dose effect. Can J Ophthalmol. 2023;58:239-244.
15. Özkan SB. Pearls and pitfalls in surgical management of paralytic strabismus. In: Lorenz B, Brodsky M, eds. Essentials of Ophthalmology - Pediatric Ophthalmology, Neuro-ophthalmology, Genetics. Springer- Verlag Berlin Heidelberg; 2010:195-206.
16. Ansons AM, Davis. Diagnosis and Management of Ocular Motility Disorders. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001:143-162.
17. Khan J, Kumar I, Marsh IB. Botulinum toxin injection for postoperative diplopia testing in adult strabismus. J AAPOS. 2008;12:46-48.
18. Pratt Johnson JA. Fusion ability lost and regained in visual adults. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988;226:111-112.
19. Pratt-Johnson JA, Tillson G. Intractable diplopia after vision restoration in unilateral cataract. Am J Ophthalmol. 1989;107:23-26.
20. Digout LG, Awad AH. Restoration of binocular single vision after long term fusion disruption. J AAPOS. 2003;7:185-189.
21. Hakin KN, Lee JP. Binocular diplopia in unilateral aphakia: The role of botulinum toxin. Eye (Lond). 1991;5:447-450.
22. Murthy R, Kesarwani S. Botulinum toxin in the management of acquired motor fusion deficiency. Indian J Ophthalmol. 2009;57:463-464.
23. Özkan SB, Akyüz Ünsal Aİ. Role of botulinum toxin A in treatment of intractable diplopia. J AAPOS. 2017;21:354-356.
24. Veronneau-Troutman S. Fresnel prisms and their effects on visual acuity and binocularity. Trans Am Ophthalmol Soc. 1978;76:610-653.
25. Wright D, Firth A, Buckley D. Comparison of the visual effects of Fresnel prisms in normal and amblyopic eyes. J AAPOS. 2008;12:482-486.
26. Gardner R, Dawson EL, Adams GG, Lee JP. Long-term management of strabismus with multiple repeated injections of botulinum toxin. J AAPOS. 2008;12:569-575.
27. Horgan SE, Lee JP, Bruce C. The long term use of botulinum toxin for adult strabismus. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1998;35:44-45.
28. Magoon E, Scott AB. Botulinum toxin chemodenervation in infants and children: an alternative to incisional strabismus surgery. J Pediatr. 1987;110:719-722.
29. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. Ophthalmology. 1990;97:1434-1438.
30. Rayner SA, Hollick EJ, Lee JP. Botulinum toxin in childhood strabismus. Strabismus. 1999;7:103-111.
31. Gomez de Liano R, Jimenez Gonzalez R, Piedrahita E, Zuloaga P. BT in small angle esotropia. In: Özkan SB, ed. Advances in Strabismus, Proceedings of the XII. th Meeting of the International Strabismological Association. Ankara, Turkey: Kyoto, Rotatıp Publisher; 2015:186-190.
32. Gomez de Liano R, Rodriguez JM, Gomez de Liano P, De Andres ML. Botulinum toxin in esotropic patients up to 3 years of age. In: Lennerstrand G, ed. Update on Strabismus and Pediatric Ophthalmology. Baco Raton, Fla: CRC Press; 1996:25.
33. McNeer KW, Tucker MG, Spencer RF. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. Arch Ophthalmol. 1997;115:1411-1418.
34. Baggesen K, Arnlot HM. Treatment of congenital esotropia with botulinum toxin type A. Acta Ophthalmol. 2011;89:484-488.

35. Gursoy H, Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Aydin Y, Colak E. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *J AAPOS*. 2012;16:269-273.
36. Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37:354-355.
37. de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Campomanes Eguiarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J AAPOS*. 2010;14:111-116.
38. Ameri A, Mirmohammadsadeghi A, Makateb A, Bazvand F, Hosseini S. Clinical outcomes of botulinum toxin injection in patients with cerebral palsy and esotropia. *Strabismus*. 2015;23:8-13.
39. Mangan MS, Basar E. Comparison of the Efficiency of the Botulinum Toxin for the Treatment of Esotropia in Children with and without Neurological Disease and/or Prematurity. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2020;70:163-169.
40. Tugcu B, Araz-Ersan B, Özkan SB. Botulinum toxin A for the treatment of strabismus in children with neurological impairment. *Arq Bras Oftalmol*. 2023. S0004-27492023005002301. Online ahead of print.
41. Spencer RF, Tucker MG, Choi RY, McNeer KW. Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology*. 1997;104:1762-1767.
42. Li Y, Wu X. Observation of botulinum toxin A management in childhood with intermittent exotropia. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2008;44:967-971.
43. Su H, Fu J, Wu X, Sun A, Zhao B, Hong J. Comparison of Botulinum toxin type A with surgery for the treatment of intermittent exotropia in children. *BMC Ophthalmol*. 2022;22:53.
44. Wan MJ, Mantagos IS, Shah AS, Kazlas M, Hunter DG. Comparison of Botulinum Toxin With Surgery for the Treatment of Acute-Onset Comitant Esotropia in Children. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:33-39.
45. Shi M, Zhou Y, Qin A, Cheng J, Ren H. Treatment of acute acquired concomitant esotropia. *BMC Ophthalmol*. 2021;21:9.
46. Huang X, Meng Y, Hu X, Zhao Y, Ye M, Yi B, Zhou L. The Effect of Different Treatment Methods on Acute Acquired Concomitant Esotropia. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:5001594.
47. Song D, Qian J, Chen Z. Efficacy of botulinum toxin injection versus bilateral medial rectus recession for comitant esotropia: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261:1247-1256.
48. Suwannaraj S, Rojanasaksothron C, Methapisittikul Y, Wongwai P, Yospaiboon Y. Botulinum Toxin Injection versus Extraocular Muscle Surgery for Acute Acquired Comitant Esotropia. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:413-420.
49. Jones A, Jain S. Botulinum toxin: a novel treatment for pediatric cyclic esotropia. *J AAPOS*. 2014;18:614-615.
50. Wipf M, Bok-Beaube C, Palmowski-Wolfe A. Botulinum Toxin for the Treatment of Cyclic Strabismus in Children: Three Case Reports. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235:465-468.
51. Akyuz Unsal AI, Özkan SB, Ziyilan S. Role of Botulinum Toxin Type A in Cyclic Esotropia: A Long-Term Follow-up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56:360-364.
52. Metz HS, Masow M. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226:141-144.
53. Murray AD. Early botulinum toxin treatment of acute sixth nerve palsy. *Eye (Lond)*. 1991;5:45-47.
54. Lozano-Pratt A, Estanol B. Treatment of acute paralysis of the fourth cranial nerve by botulinum toxin A chemodenervation. *Binocul Vis Strabismus Q*. 1994;9:155-158.
55. Talebnejad MR, Tahamtan M, Nowroozzadeh MH. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Acute Traumatic Superior Oblique Muscle Palsy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10:263-267.
56. 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.
57. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *J AAPOS*. 2000;4:145-149.
58. Hung HL, Kao LY, Sun MH. Botulinum toxin treatment for acute traumatic complete sixth nerve palsy. *Eye (Lond)*. 2005;19:337-341.
59. 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;31:79-84.
60. Hernandez-García E, Burgos-Blasco B, Özkan SB, Sharma P, Aguilar Ruiz A, Dominguez DP, Lai YH, Carreño Cevallos D, Molinari A, Gómez-de-Liaño R. A comparative multicentric long-term study of un-augmented modified Nishida procedure vs augmentation in unilateral sixth nerve palsy. *Eye (Lond)*. 2023;37:170-175.
61. Pineles SL, Chang MY, Holmes JM, Kekunnaya R, Özkan SB, Velez FG. Innovative techniques for the treatment of adult strabismus. *J AAPOS*. 2019;23:132-139.
62. Bagheri A, Eshaghi M. Botulinum toxin injection of the inferior oblique muscle for the treatment of superior oblique muscle palsy. *J AAPOS*. 2006;10:385-388.
63. Merino P, Gómez de Liaño P, García C, Bartolomé G, Rodríguez C, De Juan L. Parálisis bilateral IV par y toxina botulínica [Bilateral superior oblique palsy and botulinum toxin]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79:119-123.
64. Garnham L, Lawson JM, O'Neill D, Lee JP. Botulinum toxin in fourth nerve palsies. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1997;25:31-35.
65. Özkan SB, Akyuz Unsal AI, Kagnici DB. The efficacy of superior rectus recession with simultaneous inferior oblique disinsertion on superior oblique palsy with superior rectus contracture. *Strabismus*. 2019;27:16-23.
66. Özkan SB, Balica E. Botulinum toxin injection of superior rectus muscle in superior oblique palsy with large vertical deviation. In: Cioplean DE, ed. *Transactions 38th Meeting of the European Strabismological Association*, Budapest: Hungary; 2016:117-119.
67. Newman NJ, Lambert SR. Botulinum toxin treatment of supranuclear ocular motility disorders. *Neurology*. 1992;42:1391-1393.
68. Kipioti A, Taylor RH. Botulinum toxin treatment of "one and a half syndrome". *Br J Ophthalmol*. 2003;87:918-919.
69. Murthy R, Dawson E, Khan S, Adams GG, Lee J. Botulinum toxin in the management of internuclear ophthalmoplegia. *J AAPOS*. 2007;11:456-459.
70. Dawson EL, Maino A, Lee JP. Diagnostic use of botulinum toxin in patients with Duane syndrome. *Strabismus*. 2010;18:21-23.
71. Maya JF, de Liaño RG, Catalán MR, Rayward O. Botulinum toxin treatment in patients up to 3 years of age who have esotropic Duane retraction syndrome. *Strabismus*. 2013;21:4-7.
72. Sener EC, Yilmaz PT, Fatihoglu ÖU. Botulinum toxin-A injection in esotropic Duane syndrome patients up to 2 years of age. *J AAPOS*. 2019;23:25.
73. Gair EJ, Lee JP, Khoo BK, Maurino V. What is the role of botulinum toxin in the treatment of dysthyroid strabismus? *J AAPOS*. 1999;3:272-274.
74. Bessant DA, Lee JP. Management of Strabismus due to orbital myositis. *Eye (Lond)*. 1995;9:558-563.
75. Lee JP, Page B, Lipton J. Treatment of strabismus after retinal detachment surgery with botulinum neurotoxin A. *Eye (Lond)*. 1991;5:451-455.
76. Özkan SB. Restrictive problems related to strabismus surgery. *Taiwan J Ophthalmol*. 2016;6:3:102-107.
77. Ozkan SB, Topaloglu A, Aydin S. The role of botulinum toxin A in augmentation of the effect of recession and/or resection surgery. *J AAPOSi*. 2006;10:124-127.
78. Khan AO. Two horizontal eye muscle surgery combined with botulinum toxin for the treatment of very large angle esotropia. A pilot study. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2005;20:15-20.
79. Lueder GT, Galli M, Tychsen L, Yildirim C, Pegado V. Long-term results of botulinum toxin-augmented medial rectus recessions for large-angle infantile esotropia. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:560-563.
80. Stager DR, Weakley DR Jr, Everett M, Birch EE. Delayed consecutive exotropia following 7-millimeter bilateral medial rectus recession for congenital esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:147-150.
81. Wan MJ, Gilbert A, Kazlas M, Wu C, Mantagos IS, Hunter DG, Shah AS. The Effect of Botulinum Toxin Augmentation on Strabismus Surgery for Large-Angle Infantile Esotropia. *Am J Ophthalmol*. 2018;189:160-165.

82. Tuğcu B, Sönmezay E, Nuhoglu F, Özdemir H, Özkan SB. Botulinum toxin as an adjunct to monocular recession-resection surgery for large-angle sensory strabismus. *J AAPOS*. 2017;21:117-120.
83. Dawson EL, Marshman WE, Lee JP. Role of botulinum toxin A in surgically overcorrected exotropia. *J AAPOS*. 1999;3:269-271.
84. Özkan SB. Role of Botulinum toxin to rescue failed strabismus surgery. In: Özkan SB (ed) Update on Strabismology, Ankara, Rotatıp Publishers, Proceedings of the XIth Meeting of the International Strabismological Association, İstanbul, Rotatıp Publisher, Ankara, Turkey, 2010:37-41.
85. Tejedor J, Rodriguez JM. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: reoperation versus botulinum injection. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:110-114.
86. Tejedor J, Rodriguez JM. Early retreatment of infantile esotropia: comparison of reoperation and botulinum toxin. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:783-787.
87. Murray AD. Slipped and lost muscles and other tales of the unexpected. Philip Knapp Lecture. *J AAPOS*. 1998;2:133-143.
88. Özkan SB. Lost muscle in strabismus surgery - How to handle the problem? *DOS Times*. 2017;23;52-55.
89. Rowe F, Noonan C. Complications of botulinum toxin a and their adverse effects. *Strabismus*. 2009;17:139-142.
90. Chen J, Deng D, Zhong H, Lin X, Kang Y, Wu H, Yan J, Mai G. Botulinum toxin injections combined with or without sodium hyaluronate in the absence of electromyography for the treatment of infantile esotropia: a pilot study. *Eye (Lond)*. 2013;27:382-386.
91. Pediatric Eye Disease Investigator Group; Christiansen SP, Chandler DL, Lee KA, Superstein R, de Alba Campomanes A, Bothun ED, Morin J, Wallace DK, Kraker RT. Tonic pupil after botulinum toxin-A injection for treatment of esotropia in children. *J AAPOS*. 2016;20:78-81.
92. Kutluk S, Akar S, Topcu M, Kural G. Effect of botulinum toxin injections into rabbit eye. *Strabismus*. 1999;7:221-226.