

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TAVŞAN EKSTRAOKÜLER KASLARINA  
BUPIVAKAİNİN ETKİSİ:ŞAŞILIKTA POTANSİYEL BİR  
TEDAVİ YÖNTEMİ**

**Dr. Burak BİLGİN**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2012**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TAVŞAN EKSTRAOKÜLER KASLARINA  
BUPİVAKAİNİN ETKİSİ:ŞAŞILIKTA POTANSİYEL BİR  
TEDAVİ YÖNTEMİ**

**Dr. Burak BİLGİN**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Hikmet BAŞMAK**

**ESKİŞEHİR  
2012**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Burak BİLGİN'e ait "Tavşan ekstraoküler kaslarına bupivakainin etkisi:şaşıklıkta potansiyel bir tedavi yöntemi" isimli çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 13.02.2012

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK Göz Hastalıkları Anabilim
Üye	Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Yrd.Doç. Dr. Hüseyin GÜRSOY Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..../..../.....  
Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Oftalmoloji eğitimim süresince bize sağladığı her türlü destek ve imkanlar nedeniyle Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof.Dr. H.Hikmet BAŞMAK'a, teorik ve pratik eğitimimde bilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Seyhan TOPBAŞ'a, Prof.Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof.Dr. Ahmet ÖZER'e, Doç.Dr. Nazmiye EROL'a ve Yrd.Doç.Dr. Afsun ŞAHİN'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Tez çalışmamı hazırlamamda büyük katkıları olan ve güven veren desteğinden dolayı Yrd.Doç.Dr. H.Hüseyin GÜRSOY'a teşekkür ederim. Tez çalışmamda emeği geçen Prof.Dr. Neşe TUNCEL'e, Doç.Dr. Serap IŞIKSOY'a, Yrd.Doç.Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, Uzm.Dr. Funda CANAZ'a ve Arş Gör.Dr. Mete ÖZKURT'a teşekkür ederim. Tez çalışmamı proje kapsamında finansal olarak destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Bilgin,B. Tavşan ekstraoküler kaslarına bupivakainin etkisi:şaşıklıkta potansiyel bir tedavi yöntemi.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2012.** Bu çalışmanın amacı kas içi bupivakain enjeksiyonunun ve bupivakain enjeksiyonu ile birlikte verilen oral nitrik oksitin, tavşan ekstraoküler kasları üzerine olan etkilerini göstermektir. Çalışmaya 24 adet erişkin erkek New Zealand albino tavşanın 24 gözü dahil edildi. Tavşanlar kontrol (grup 1), bupivakain (grup 2) ve bupivakain+NO (grup 3) grupları olmak üzere, her grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna hic müdahalede bulunulmadı. Grup 2 ve grup 3'deki tavşanların üst rektus kaslarına bupivakain enjeksiyonu yapıldıktan sonra grup 2'deki tavşanlara ek müdahale yapılmazken, grup 3'deki tavşanlara 21 gün boyunca oral yoldan isosorbid dinitrat verildi. 21 gün sonra üç gruptaki tavşanların üst rektus kaslarının 15 V tek uyarı ile tekli kasılmalarında ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz , 15 V 100 Hz 'lerdeki çoklu uyarılar ile tetanik kasılmalarında oluşan gerimler karşılaştırıldı. Fizyolojik testlerin tamamlanmasından sonra tavşanların üst rektus kasları eksize edilerek histopatolojik incelemeleri yapıldı. Grup 1 ve grup 3' deki tavşanlar karşılaştırıldığında, üst rektus kaslarından 15 V tek uyarı ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz, 15 V 100 Hz' lik uyarı yoğunluklarında kaydedilen gerimlerin hepsi, grup 3'de grup 1'e (kontrol grubu) kıyasla daha yüksek olarak bulundu. Histopatolojik değerlendirmede, grup 2 ve grup 3'teki santral ve periferik kas lifi kalınlık ortalamaları grup 1'e (kontrol grubu) kıyasla daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bu çalışmada sistemik Nitrik oksit verilmesi ile bupivakainin indüklemiş olduğu kas hipertrofisinin miktarının daha da arttırılabileceği gösterilmiştir. Bupivakain ile elde edilen kas hipertrofisinin potansiyelize edilmesiyle hedef kas üzerindeki artan etki, şaşılık cerrahisine alternatif tedavi yolları açısından istenilen sonuçların elde edilmesinde büyük avantaj sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: bupivakain enjeksiyonu, intramusküler enjeksiyon, isosorbid dinitrat, ekstraoküler kas hipertrofisi, şaşılık tedavisi

Destekleyen Kurum: TÜBİTAK (proje no:111S019)

## ABSTRACT

**Bilgin,B. The Effect of bupivacaine on rabbit extraocular muscles:a potential treatment method in strabismus.Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Ophthalmology Department, Eskişehir 2012.** The purpose of this study is to show the effects of both bupivacaine injection into extraocular muscles and bupivacaine injection with orally given systemic nitric oxide, on rabbit extraocular muscles. 24 eyes of the 24 adult male New Zealand albino rabbits were included in to the study. 3 groups each has 8 rabbits were created as control group (group 1), bupivacaine group (group 2) and bupivacaine+NO group (group 3). No intervention was made to the control group. After bupivacaine injection in to the superior rectus muscles of the group 2 and group 3, no additional intervention was made to the group 2. Rabbits in the group 3 had isosorbid dinitrate by oral way for 21 days. After 21 days, single twitch muscle tensions of the superior rectus muscles of the all rabbits from the three groups with single stimulation of 15 V and tetanic tensions with multipl stimulations of 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz and 15 V 100 Hz were compared. After physiologic tests were done, the superior rectus muscles of the all rabbits were removed for the histopathological examination. In the comparison of group 1 and group 3, all of the recorded tensions with single stimulation of 15 V and multipl stimulations of 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz, 15 V 100 Hz were higher in the group 3 than group 1 (control group). Histopathological examination of muscle tissues showed that, the mean diameters of the myofibers in the orbital and global layers of group 2 and group 3 were higher than the group 1 (control group) ( $p<0,05$ ). This study showed that bupivacaine induced muscle hypertrophy could be amplified by systemic isosorbid dinitrate. The potentialization of the bupivacaine induced muscle hypertrophy on the target muscle is an advantage for the alternative methods on the way of achieving the desired results on strabismus management.

Key Words: bupivacaine injection, intramuscular injection, isosorbid dinitrate, extraocular muscle hypertrophy, strabismus management

Supported by: TÜBİTAK (project no:111S019)

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Göz Anatomisi	3
2.2.Ekstraoküler Kasların Anatomisi	4
2.2.1.Rektus Kasları	4
2.2.2.Oblik Kaslar	6
2.3.Kas Makaraları	7
2.4.Ekstraoküler Kasların Kanlanması	7
2.5.Ekstraoküler Kasların İnnervasyonu	8
2.6.Ekstraoküler Kasları Çevreleyen Fasyaların Anatomisi	8
2.6.1.Kas Kapsülü	8
2.6.2.İntermusküler Septum	9
2.6.3.Tenon Kapsülü	9
2.6.4.Lockwood Ligamenti	9
2.6.5.Check Ligamentleri	10
2.7.Göz Dışı Kasların Mikroskopik Anatomisi	10
2.7.1.Ekstraoküler Kas Lifi Tipleri	10
2.7.2.Göz Dışı Kasların Histokimyası	10
2.7.3.Göz Dışı Kas-Sinir Kavşağı ve Propriyosepsiyon	11
2.8.Göz Dışı Kasların Fizyolojisi	11
2.9.Göz Hareketleri ile İlgili Kanunlar	12
2.10.Şaşılık Cerrahisi	12



	Sayfa
2.10.1.Zayıflatma İşlemleri	13
2.10.2.Kuvvetlendirme İşlemleri	14
2.10.3.Şaşılık Cerrahisinde Komplikasyonlar	15
2.11.Şaşılıkta Kemodenervasyon Tedavisi	16
2.12.Bupivakain	17
2.13.Nitrik Oksit	17
2.13.1.Kas Rejenerasyonunda NO'nun Rolü	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

ADP	Adenozin difosfat
BAT	Botulinum A toksini
cNOS	Constructional nitric oxide synthase (yapısal nitrik oksit sentaz)
DVD	Disosiyasyon vertikal deviasyon
EDRF	Endotel derived relaxing factor (endotel kaynaklı gevşetici faktör)
iNOS	İnducible nitric oxide synthase (indüklenebilen nitrik oksit sentaz)
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz

## ŞEKİLLER

	Sayfa
3.1. Tavşanların ağırlıklarının ölçülmesi	20
3.2. Anestezinin verilmiş yöntemi	21
3.3. Üst rektus kasına bupivakain enjeksiyonu	21
3.4. İsosorbid dinitratın oral yoldan verilmiş	22
3.5. Tavşan üst rektus kasının izole edilmesi	24
3.6. Stereotaktik çerçeve ile başın sabitlenmesi	24
3.7. Güç dönüştürücünün yerleştirilmesi	25
3.8. Bipolar platin elektrotların yerleştirilmesi	25
3.9. Tek uyarı (15 V) ile elde edilen üst rektus tekli kasılması	26
3.10. Çoklu uyarı (15 V 50 Hz) ile elde edilen üst rektus tetanik kasılması	26
4.1. Supramaksimal stimülasyon (15 V 100 Hz) yoğunluğunda, optimum gerimde (4250 mgr) üst rektus kasının tetanik kasılma gerim grafiğı	29
4.2. Kontrol grubunda hücrelerin periferinde nüveleri izlenen regüler yerleşmiş normal görünümlü kas lifleri	38
4.3. Bubivakain enjekte edilen grupta orbital ve global tabakada kas liflerinin boyutlarındaki artış	39
4.4. Bubivakain enjekte edilip, sistemik isosorbid dinitrat verilen grupta orbital ve global tabakada kas liflerinin boyutlarındaki artış	39
4.5. Kontrol grubunda kas lifleri arasında normal görünümlü interstisyum ve myosepta varlığı	40
4.6. Bubivakain enjekte edilen grupta farklı boyutlardaki kas lifleri arasında fibrozis	40
4.7. Bubivakain enjekte edilip, sistemik isosorbid dinitrat verilen grupta farklı boyutlardaki kas lifleri arasında fibrozis	41

**TABLolar**

	Sayfa
4.1. Tavşanların ağırlık ortalamaları ve gruplara göre dağılımları	28
4.2. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1, grup 2 ve grup 3'deki kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerleri	30
4.3. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 (kontrol grubu) ve grup 2 (bupivakain grubu)'nin kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması	31
4.4. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 ve grup 3'ün kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması	32
4.5. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 ve grup 3'ün kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin karşılaştırılması	33
4.6. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 2 ve grup 3'ün kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması	34
4.7. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1, grup 2 ve grup 3'deki kas gerimlerinin miligram cinsinden ortalama değerleri ve parantez içerisinde standart sapmaları	35
4.8. Her bir ayrı voltaj ve frekansta üç grubun kas gerimlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması	36
4.9. Her üç gruptan alınan periferik ve santral kas lifleri örneklerinin patolojik inceleme sonucu, çap ortalamaları ve parantez içerisinde minimum ve maksimum değerleri ve eşleştirilmiş t testi ile istatistiksel kıyaslanması.	36
4.10. Her üç gruptan alınan periferik ve santral kas lifleri örneklerinin patolojik inceleme sonucunda elde edilen çap ortalamalarının gruplar arasında; ANOVA ve Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleriyle kıyaslanması.	37

## 1.GİRİŞ

Normalde gözlerimiz aynı anda, aynı noktaya bakarlar ve bu sayede beyin her iki gözden gelen görüntüyü birleştirerek üç boyutlu hale getirir. Bu bir fizyolojik bir süreçtir. Görüntünün üç boyutlu olması, hassas işlerin yapılmasına olanak veren derinlik hissini oluşturarak görmenin mükemmelleşmesini ve evrimsel gelişmeyi sağlar.

Her iki gözünde normal pozisyonda olması için kasların denge içinde bulunması ve uyumlu bir şekilde hareket etmesi gerekir. Şaşılık ise, görme eksenlerindeki paralelliğin bozulduğu bir klinik durumdur (1).

Şaşılığın patofizyolojisi halen tartışılmakta olup, gözün kırılma kusurları, sensöryel bozukluklar, motor bozukluklar, travmalar gibi innervasyonel ya da mekanik faktörlerin kaymanın ortaya çıkışı üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir (2). Bu durum görmenin fizyolojik sürecini olumsuz etkileyerek binoküler görmeyi engeller.

Şaşılık tedavisinin amacı, estetik düzeltmenin yanında, gözlerin paralelliğini sağlayarak görme düzeyini optimum hale getirmek ve binoküler tek görmeyi geliştirmektir. Bu da kaslar arasında bozulan dengenin tekrar sağlanması ile olur. Bu dengeyi sağlamak üzere; kasların güçlendirilmesi ya da zayıflatılması tedavinin temel prensibini oluşturur.

Şaşılık tedavisinde tercih edilen yöntemler arasında en çok başvurulan cerrahi seçenektir. Cerrahiden doğabilecek riskler ve maliyetler, araştırmacıları göz çevresindeki kasların dengesini sağlamak adına, alternatif tedaviler geliştirmeye yöneltmiştir. Bu tedavide amaç gözde herhangi bir kesi oluşturmadan direkt olarak kasa müdahale etmektir. Kas içine enjeksiyon fikri bu şekilde doğmuştur. Bu tekniğin cerrahiden üstünlüğü, cerrahi prosedürlerden daha kolay, daha az maliyetli ve bazı durumlarda daha etkili olmasıdır (3).

Kas içine enjeksiyon tedavisi ile ilgili ilk uygulamalar, 1980 yılında Scott (4) tarafından Botulinum toksin A uygulaması ile yapılmıştır. Botulinum toksini presinaptik olarak etki gösterir. Sinir sonlanmalarındaki asetilkolin salınımını engelleyerek, kolinerjik iletimi durdurur (4). Bu etki ile göreceli olarak güçlü olabileceği varsayılan kas zayıflatılarak, fizyolojik dengenin sağlanması amaçlanır.

Şaşılık tedavisinde önemli bir basamak olan bu uygulamanın da öncesinde çok sayıda ajan hayvan modelleri üzerinde denenmiş fakat Botulinum toksin A dışında pratikte uygulama alanı bulamamıştır. Günümüzde, Botulinum toksin A uygulaması ile bazı şaşılık türlerinin tedavisinde büyük başarı sağlanmıştır (3). Ancak etki süresinin kısa olması, orbitadan çevre dokulara sızıntı, komşu göz çevresi kasları etkilemesi, göz kapağı düşüklüğüne yol açması, sistemik yan etkilerinin olması ve antikor oluşumuna yol açarak olası direnç gelişmesi başka bir ajan arayışına yol açmıştır.

Bupivakain, göz cerrahisinde, lokal anestezi amacıyla, yaygın olarak kullanılan bir anestetik maddedir. Retrobulber alana bupivakain enjeksiyonu sırasında, ajanın istenmeden göz çevresindeki kasların içine geçmesi sonrası şaşılık olgularının görülmesi ve bu olgularda ekstraoküler kas hipertrofinin gösterilmesi, bu yan etkinin avantaja dönüştürülmesi fikrini doğurmuştur. Nitekim ilk kez Scott (5) tarafından bu ajanın insanlarda başarıyla uygulandığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Ekstraoküler kaslar içine bupivakain enjeksiyonunda, verilecek olan doz, etki süresi ve oluşturulan etkinin miktarı halen tam olarak standardize edilememiştir. Bupivakainin gösterdiği bu etkinin istenilen düzeyde olmayışı, bu ajanın farklı ajanlarla kombine edilerek kullanılmasını gündeme getirmiştir (6). Bu noktadan yola çıkarak isosorbid dinitrat ile bu etkinin artırılabilceğini düşündük.

İsosorbid dinitrat, koroner arter hastalığında yaygın olarak kullanılan, iyi bilinen bir nitrik oksit (NO) donörüdür. Kas rejenerasyonunda önemli bir role sahip olan satellit hücrelerinin aktivasyonuna NO aracılık eder (7,8). Nitrik oksitin bu özelliğinden yararlanarak, bupivakain enjeksiyonuyla birlikte uygulandığında, lokal bupivakain enjeksiyonuna bağlı ekstraoküler kaslarda oluşabilecek muhtemel hipertrofiyi artırabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada, tavşanlarda kas içine tek başına bupivakain enjeksiyonu ve bupivakain enjeksiyonu ile birlikte sistemik olarak verilen NO'nun etkilerini, mekanik ve histopatolojik olarak göstermeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Göz Anatomisi

Göz orbita içerisinde yerleşmiş olup, ön beyin ile yakın ilişki içerisinde olan sensöryel bir organdır. Orbita kemikleri ve kıkırdak yapısında olan göz kapakları tarafından dış çevreden korunur. Gözün ağırlığı yaklaşık olarak 7,5 gr., hacmi yaklaşık olarak 6,5 cc. ve yoğunluğu yaklaşık olarak 1.02-1.09 kadardır (9).

İnsanlarda üç çift göz dışı kas vardır. Bunlardan bir çifti yatay, bir çifti dikey ve bir çifti oblik kasdır. Göz ve orbita arasında uzanan kasların bağlanma şekilleri ve bunlar arasındaki fasyalar, gözün hareketini sağlar ve mekanik özelliklerini belirler. Rektus kasları orbita derinlerinden ekvatorun önüne kadar uzanarak korneaya yakın mesafede skleraya yapışırlar. Oblik kaslar orbitanın medial kenarında, önden göz küresine yaklaşır ve göz küresinin temporal tarafına doğru oblik ve lateral olarak uzanarak ekvatorun arkasında skleraya yapışır (10).

Her kasın kendine ait bir kapsülü bulunur. Kaslar, kasları saran kapsülleri ve bu kapsüllerden kaslar arası alanlara doğru olan uzantılar birlikte kas konusunu oluştururlar. Kas konusu arkada Zinn halkasına yapışır. Zinn halkası ile gözün arka yüzeyi arasında orbita yağ dokusu uzanır. Kas konusu içinde optik sinir, oftalmik arter ve ven, okülomotor sinir dalları ve silyer ganglion bulunur (10).

Göz hareketleri eksen ve düzlemlere göre belirtilir. Bu eksenler göz küresinden geçtikleri varsayılarak X, Y ve Z eksenleri olarak tanımlanmıştır. X eksenini ekvator hizasından geçer ve göz küresini transvers olarak keser. Dikey hareketler X eksenini etrafında gerçekleşir. Y eksenini önden arkaya doğru uzanan ve pupillayı ortalayarak geçen sagittal eksenidir. Y eksenini etrafında torsiyon hareketleri yapılır. Z eksenini yukarıdan aşağıya doğru uzanır. Yatay göz hareketleri Z eksenini etrafında yapılır. Rektus kaslarının kasılması ile göz küresi arkaya ve nazal tarafa çekilirken, oblik kasların kasılması ile göz küresi öne ve nazal tarafa çekilir.

Göz hareketleri bir çok göz dışı kasın aynı anda kasılması ve gevşemesi ile gerçekleşir. Göz dışı kaslardan hiçbiri tek başına kasılmaz. Kasın globa yapışma yeri, optik aksla arasındaki açı ve globun orbita içindeki pozisyonu gibi farklı durumlarda

çeşitli göz hareketleri sağlanır. Tenon kapsülü ve retrobulber doku, kasların gerilmeleri arasındaki dengeyi sağlayan diğer yapılardır.

## **2.2.Ekstraoküler Kasların Anatomisi**

### **2.2.1. Rektus Kasları**

Rektus kasları orbita apeksinden köken alırlar. Kasların başlangıç kısımları sirküler bir yapı şeklinde, optik kanalı ve kısmen de üst orbital fisürü çevreler ve bu bölge Zinn halkası olarak adlandırılır. Bu halkanın içini kas başlangıçları, optik sinir, oftalmik arter, 3. ve 4. kafa çifti kısımları oluştururlar.

Rektus kasları orbitanın önüne doğru kavislenerek tendinöz bir yapı şeklinde ekvatoru geçtikten sonra skleraya yapışırlar. Eğer rektus kasları yollarına asıl başlangıç istikametlerinde devam etselerdi göz küresi ile temas edemezlerdi. Rektus kas tendonları incedir ve göz küresine geniş olarak tutunurlar. Rektus kaslarının yapışma yerleri korneal limbusa eşit uzaklıkta olmadığı için dairesel bir halka oluşturmazlar. Rektus kasları skleraya yapışma yerlerinde spiral bir şekili andırırlar. Bu görüntü Tillaux spirali olarak adlandırılır (9). Scobee (11), kasların yapışma yerinden önce kas gövdesinden ayrılan ve geriye doğru uzanan kas liflerini 'footplate' olarak tanımlamış ve ezotropyanın etyolojisinde rol oynadıklarını iddia etmiştir.

Kasların tendon uzunlukları iç rektusta 3,7 mm, dış rektusta 8,8 mm, üst rektusta 5,8 mm, alt rektusta ise 5,5 mm'dir. Limbus ve kas yapışma yerleri arasındaki normal mesafeler ekstraoküler kasların cerrahisinde önemlidir. Tendon yapışma yerlerinin konumu ve ora serrata arasında anatomik bir ilişki vardır. Ora serrata ile limbus arasındaki mesafenin göz küresinin ön, arka çapına bağlı olarak değişebileceğinden, tendonların limbustan olan uzaklıkları yaşa ve kırılma kusurlarına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Yapışma yerlerinin yerleşimindeki bu farklılıklar cerrahi öncesi öngörülemezse kaslara uygulanacak cerrahinin sonuçları ile cerrahi öncesi yapılan hesaplar uyuşmaz. Souza Dias ve arkadaşlarına (12) göre, limbus ve yapışma yeri arasındaki mesafe farkları 6 aydan büyük çocuklardaki şaşılık cerrahilerinde ihmal edilebilir. Bazı yazarlar, bu yaşta gözün aksiyel uzunluğunun tamamlanmadığını düşünerek, şaşılık cerrahisinde önerilen doz cevap eğrilerinin, 2 yaşından büyük çocuklarda doğru sonuç vereceğini



düşünmektedirler (13,14). Rektus kaslarının uzunluğu tendon da dahil olmak üzere genellikle sabittir. Fakat yapışma yerlerinin genişliği ve tendon uzunlukları kaslara göre değişkenlik gösterebilir (14).

İç ve üst rektus kasları orijin aldıkları bölgede, optik sinirin durası ile aralarında bağlantılar yapmaktadırlar. Bu bağlantılar nedeniyle optik nöritli hastalarda göz hareketleriyle ortaya çıkan ağrılara rastlanabilmektedir (15).

**İç Rektus:** Orbita mediyal duvarına yakın seyreder. Fasyayı geçtikten sonra 3,7 mm uzunluğundaki tendonu ile limbusa mediyalde 5,5 mm uzaklıkta skleraya yapışır. Diğer kaslara göre limbusa en yakın mesafeli olanıdır. Okülomotor sinirin alt dalı ile innerve olur. İç rektus diğer göz dışı kaslarla doğrudan bağlantısı olmayan tek kastır. Bu yüzden cerrahi esnasında yapışma yerinden ayrıldığı zaman orbitada arka tarafa kaçma ihtimali yüksektir. İç rektus kası üstte üst oblik kası, oftalmik arter ve onun dalları, nazosilier sinir, altta ise orbita alt duvarı ile komşudur (16). İç rektus kasının kasılmasıyla addüksiyon hareketi gerçekleşir.

**Dış Rektus:** Orbita lateral duvarına yakın olarak seyreder. Fasyayı geçtikten sonra 8,8 mm' lik tendonu ile limbusun latereline 6,9 mm uzaklıkta skleraya yapışır. Dış rektusun tendonunun ince ve uzun olması sebebiyle cerrahi esnasında dikkat edilmesi gerekir. Dış rektus üstte lakrimal arter ve sinir, altta orbita alt duvarı, mediyalde abduzens siniri ve orbita yağ dokusu ile komşuluk gösterir. Diğer rektus kaslarından farklı olarak tek ön siliyer artere sahiptir. İnnervasyonu abduzens sinir tarafından sağlanır. Görevi abdüksiyondur (16).

**Üst Rektus:** Köken aldığı yer optik sinirin dural kılıfına yapışıklık gösterir. 5,8 mm uzunluğunda olan tendonu ile üstten limbusa 7,7 mm uzaklıkta skleraya yapışır. Yapışma yeri yay şeklindedir. Ora serratanın gerisine yapışan tek göz dışı kasıdır. Üst rektus kası ve levator palpebra superiorun kasının fasyal kılıfları bağ dokusu kılıfı ile birbirlerine bağlı olduğu için hareketleri birlikte dir. Şaşılık cerrahisinde geriletme ve rezeksiyon sırasında bu bağlantılar sebebiyle üst kapak retraksiyonu oluşma riski mevcuttur. Özellikle 5 mm'yi aşan cerrahilerde bu risk daha fazladır. Levator palpebra superior, üst rektusu orbita tavanından ayırır. Üst rektus kası üstte levator palpebra superioris, frontal sinir ve orbita üst duvarı, altta optik sinir, oftalmik arter ve nazosiliyer sinir ile komşuluk gösterir. Tendonunun altında üst oblik kasının tendonunun insersiyosu bulunur. Üst rektus kasına yapılan

cerrahi işlemler, komşuluğunda bulunan vasküler, musküler ve fasyal yapılar nedeniyle özel dikkat gerektirmektedir. Üst rektus 3. kafa çiftinin üst dalından innervasyon alır. Aynı sinir, levator palpebra superioru innerve etmek için kasın içinden geçer (16). Primer bakış pozisyonunda, üst rektus kası esas olarak elevasyon, ikincil olarak da intorsiyon ve addüksiyon yaptırır. Göz 23° abdüksiyonda iken sadece elevasyon, 67° addüksiyonda (bu pozisyon pratikte mümkün değildir) iken sadece intorsiyon yaptırır.

**Alt Rektus:** Tendonu 5,5 mm uzunluğundadır ve limbusa alttan 6,5 mm uzaklıkta skleraya yapışır. Yapışma yerinin temporal yanı nazal tarafa oranla 2,5 mm geride yer almaktadır. Alt rektus yapışma yerinin arkasındaki komşu alanda vorteks venlerinin göze giriş yerlerinin bulunması nedeniyle, cerrahi sırasında kasın bulunması aşamasında dikkatli olunmalıdır. Alt rektusun fasyal kılıfı diğer rektus kaslarına kıyasla daha kalındır. İnférieur rektus ve inferior oblik kaslarının kılıfları birbirlerine ve gözün asıcı ligamentine bağlıdırlar. Uzunluğunun yarısı kadar bir mesafede orbita tabanı ile komşuluğu vardır. Alt kapak ile de bağlantısı vardır. Bu nedenle alt rektusa yapılacak olan geniş geriletme veya rezeksiyonlar alt kapak retraksiyonuna sebep olabilirler. Alt rektus üstte okülomotor sinir, optik sinir ve göz küresi, altta alt oblik kası, orbita alt duvarı, infraorbital damarlar ve maksiler sinüs ile komşuluk gösterir. Okülomotor sinirin alt dalı tarafından innerve olur (16). Göz primer pozisyonunda iken birincil olarak depresyon, ikincil olarak ekstorsiyon ve addüksiyon yaptırır. Göz 23° abdüksiyonda iken sadece depresyon, 67° addüksiyonda ( teorik olarak) ise sadece ekstorsiyon yaptırır.

### 2.2.2. Oblik Kaslar

**Üst Oblik Kas:** Tendon halkasının dışında sfenoid kemiğin gövdesinden köken alır. Üst ve medial orbita duvarları boyunca öne doğru ilerler. Tendonu trokleadan geçer. Troklea 4-6 mm uzunluğunda, frontal kemiğin oluşturduğu bir tüptür. Üst oblik kası trokleadan geçtikten sonra optik eksenle 54° açı yaparak aşağı, arkaya ve laterale doğru ilerler, fasya kılıfından çıkarak üst rektus kasının altından geçer. Ekvatorun gerisinde skleraya yapışır. Distal 1/3 kısmını tendonu oluşturur. Üst oblik kası üstte orbita üst duvarı, altta ise oftalmik arter, onun dalları ve nazosilyer sinir ile komşudur. En az cerrahi uygulanan göz dışı kasıdır. Cerrahi sırasında

yapışma yerinin temporal tarafında bulunan vorteks venlerine dikkat edilmelidir (17). Üst oblik kas troklear sinir ile innerve olur.

Üst oblik kasın birincil görevi intorsiyondur. İkincil olarak abdüksiyon ve depresyon yaptırır. Göz 54° addüksiyon pozisyonunda iken gözü aşağı baktırarak, bir miktar da intorsiyon yaptırır. Göz abdüksiyonda iken öncelikle intorsiyon yaptırır. İkincil görevi abdüksiyondur (16,18).

**Alt Oblik Kas:** Orbita tabanında maksiler kemiğin orbital parçasından orijin alarak, arkaya, dışa ve yukarıya doğru orbita duvarı ile 51° açı yaparak, alt rektus kasının altından geçer. Ekvatorun gerisinde, alt temporal kadranda skleraya yapışır. Kasın yapışma yerinin ön ucu, dış rektusun yapışma yerinden ortalama 7-10 mm geridedir. Toplam kas uzunluğu 37 mm olup, bu uzunluğun 1 mm'sini tendonu oluşturur. Ortalama 15 mm' lik bir bölümü globa yakın temastadır. Alt oblik kası makula ile yakın komşuluk içindedir. Kas makulanın 1 mm aşağı ve 1-2 mm kadar önünde skleraya yapışır. İnnervasyonu üçüncü kranial sinirin alt dalı ile olur. Göz primer pozisyonda iken esas olarak ekstorsiyon yaptırır. İkincil olarak da abdüksiyon ve elevasyon yaptırır. Göz 51° addüksiyonda iken esas görevi elevasyondur fakat bir miktar ekstorsiyon da yaptırır. Göz 39° abdüksiyonda iken ise birincil görevi ekstorsiyon, ikincil görevi ise abdüksiyondur (18,19,20).

### 2.3.Kas Makaraları

Göz küresi hareket ederken, kasların orbital duvara göre pozisyonları değişmezken, skleral bağlantılar nedeniyle göz küresi ile birlikte kasların ön yüzleri de hareket ederler. Demer ve arkadaşları (21), göz küresinin hareketleri esnasında kasların pozisyonlarını korumalarını sağlayan muskülo-orbital doku bağlantıları olabileceğini düşünmüşlerdir. Orbita diseksiyonları, histolojik ve histokimyasal çalışmalar, kas kasılmaları sırasında kasların hareketini sınırlayarak pozisyonlarını korumasını sağlayan düz kas, kollajen ve elastinden oluşan fibroelastik doku bağlantılarının olduğunu göstermiştir (22). Bu yapılara kas makaraları denmektedir. Kaslar makara gibi işleyen bu yapılar ile oluşturulmuş bir sistem içerisinde hareket ederler.

## **2.4.Ekstraoküler Kasların Kanlanması**

Bütün ekstraoküler kasların kanlanması, oftalmik arterin iç ve dış musküler dalları tarafından sağlanır. Dış dalı, dış rektus ve üst rektus ile üst oblik kas ve üst göz kapağının levator kasını besler. İç dalı ise alt ve iç rektus ile alt oblik kası besler. Alt rektus kası ve alt oblik kası ek olarak infraorbital arterden dal alırken, iç rektus kası da ek olarak lakrimal arter tarafından beslenir. Gözün ön segmentinin beslenmesinden sorumlu olan ön silier arterler rektus kaslarından geçerler ve skleraya yapışma yerlerinin önünde sklerayı delerler. Dış rektusta bir adet, diğer rektuslarda ise ikişer adet silier arter vardır. Cerrahi nedeniyle bu damarlar kesildiğinde, bir süre sonra uzun posterior silier arterlerden kollateral dolaşım gelişebilir. Ekstraoküler kasların venleri üst ve alt orbital venlere boşalır (18,23). Sıklıkla 4 adet olan ve ekvator gerisinde yerleşen vorteks venleri genellikle alt ve üst rektus kaslarının nazal ve temporal kenarlarının komşuluğunda yer alırlar. Koroid ve irisin tüm kanı vorteks venlerince alınır.

## **2.5.Ekstraoküler Kasların İnnervasyonu**

Göz dışı kaslarının innervasyonu, 3., 4. ve 6. kafa çiftleri tarafından sağlanır. Bu sinirler kavernoöz sinüsün dış yan komşuluğunda ilerleyerek üst orbital fissürden orbitaya giriş yaparlar. Üçüncü ve altıncı kafa çiftleri Zinn halkasının içinden geçerler ve kas konüsü içinde ilerlerler. Üçüncü sinir, orbita içinde üst ve alt dallara ayrılır. Üst dalın bazı lifleri üst rektusu innerve eder. Diğer lifleri üst rektusu çaprazlayarak Levator palpebra superior kasını innerve ederler. Alt dal önce iç ve alt rektusa uzanan lifler gönderir daha sonra optik sinirin altından geçer ve orbita tabanına doğru ilerleyerek alt oblik kasını innerve eder. Altıncı sinir ise sadece dış rektusu innerve eder. Dördüncü sinir, üst orbital fissürden orbitaya girdikten sonra levator kasın üzerinden geçerek üst oblik kası uyarır (19,23,24).

## **2.6.Ekstraoküler Kasları Çevreleyen Fasyaların Anatomisi**

### **2.6.1.Kas Kapsülü**

Göz dışı kaslarını ve tendonlarını saran bağ dokusudur. Tenon kapsülünün uzantısından oluşmaktadır. Kapsül avasküler olup, parlak görünümlü ve düz

yüzeyledir böylece kas diğer dokular içerisinde öne ve arkaya rahatca hareket edebilir. Kapsülün iç yüzeyi kas liflerine yapışmıştır. Kasa yapılan cerrahi müdahaleler kanamaya sebep olur. Kasın vasküler sisteminin bütünlüğünün korunması için kas kapsülünün sağlam olması gerekir. Ancak bazı cerrahi girişimlerde kapsül bütünlüğü korunamaz. Rektus kaslarının tendinöz bölümleri avasküler yapıdadır. Bundan dolayı tendona yapılacak cerrahi müdahaleler kapsül içi kanamaya neden olmazlar.

### **2.6.2.İntermusküler Septum**

Kas kapsülünden komşuluğundaki kaslara uzanan ve birbirlerine bağlayan, ince avasküler bir dokudur. Böylece bütün göz dışı kaslar birbiri ile bağlantı halinde olurlar. İntermusküler septumdan uzanan fibröz uzantılar globun orbitaya tutunmasını sağlar. Globun arkasındaki yağ dokusu, bu fasya ile kas konusu içi ve kas konusu dışı olmak üzere iki bölüme ayrılır (19).

### **2.6.3.Tenon Kapsülü**

Tenon kapsülü, gözü ve göz dışı kasları çevreleyen elastik bağ dokusu yapısında, sıkı, saydam, vaskülarize, limbustan optik sinire kadar uzanan bir fasyal tabakadır. Tenon kapsülünün içinden ekstraoküler kaslar geçerek skleraya yapışırlar. Korneal limbusta konjonktiva ile sıkı bağlantı halindedir. Limbustan yapılan kesilerde direkt skleraya ulaşılabilirken, limbustan uzakta yapılan kesilerde skleraya ulaşmak için önce konjonktiva, tenon kapsülü ve intermusküler septumu kesmek ve ayırmak gerekir (19). Cerrahi esnasında arka tenon kapsülünün sağlam olmasına dikkat edilmelidir. Arka tenon kapsülünün delinmesi durumunda orbita yağ dokusu bu bölgeden fitıklaşarak inflamasyona ve göz hareketlerinde kalıcı kısıtlılıklara neden olacaktır (19).

### **2.6.4.Lockwood Ligamenti**

Alt oblik ve alt rektus arasındaki kılıflar birbiriyle birleştikten sonra yukarıya doğru uzanarak iç ve dış rektusun kas kılıfları ile birleşir. Bu yapı göz küresini yukarıya doğru asar ve Lockwood ligamenti olarak adlandırılır. Lockwood ligamenti aşağıya doğru orbital septuma, orbita periostuna ve alt kapak tarsına doğru uzantılar verir (19).

### 2.6.5."Check" Ligamentleri

İç ve dış rektus kaslarının fibröz membranlarının orbita duvarlarına doğru yaptıkları üçgen şeklindeki uzantılarıdır (19).

### 2.7.Ekstraoküler Kasların Mikroskopik Anatomisi

Ekstraoküler kaslar sürekli işlev gösterebilme, hızlı kontraksiyon ve bu kontraksiyonların miktarının hassas ayarlanabilmesi için kendine özel anatomi ve fonksiyona sahiptir. Göz kası lifleri silindirik şekildedir ve her bir lifin uzunluğu tüm kas uzunluğu boyunca tendona kadar uzanır. Sarkomerler kas lifinde uç uca eklenmiş olarak bulunurlar ve hepsinin bir anda kasılmasıyla kasın doğrultusu boyunca hareket sağlanmış olur.

#### 2.7.1.Ekstraoküler Kas Lifi Tipleri

**Tek İnnervasyonu Olan Seğirme Hücreleri:** Bir hücrede tek bir sinir sonlanması vardır. Motor son plak yapısı iskelet kasındakine benzerdir ve konum olarak kasın 1/3 ortasındadır. Sarkoplazmik retikulumla sınırlanan miyofibril demetleri ışık mikroskobu ile bakıldığında çizgili bir görünüm oluşturur. Aksiyon potansiyeli iskelet kasındakine benzer şekilde hücre membranı boyunca yayılır. Kas hücresi sarkolemma adı verilen hücre zarı ile çevrilidir. Sarkolemmannın depolarizasyonu sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınmasına neden olur. Ortaya çıkan aksiyon potansiyeline ya tam kasılarak yanıt verir ya da hiç yanıt vermez.

**Birden Fazla İnnervasyonu Olan Tonik Kas Hücreleri:** Bir hücrede birden fazla sinir sonlanması vardır. Birbiriyle kısmen birleşim gösteren, düzensiz miyofibriller sebebiyle ışık mikroskobunda homojen bir görünümdeydir. Sinirsel uyarım miktarına bağlı olarak tonik kasılır. Kasılması için aksiyon potansiyeli olmasına gerek yoktur. Sinirsel uyarımın frekansına bağlı olarak kasılma miktarı hassas olarak ayarlanır.

#### 2.7.2.Ekstraoküler Kasların Histokimyası

Histokimyasal olarak 3 tip adale hücresi vardır.

**Granüler Lifler:** Büyük boyutta, hızlı kasılan liflerdir. Az sayıda mitokondri olması nedeniyle çabuk yorulurlar.

**İnce Lifler:** Küçük boyutlu, yavaş kasılan liflerdir. Mitokondri sayısının daha fazla olması nedeniyle yorgunluğa daha dirençlidir.

**Kaba Lifler:** Sürekli kasılabilmek için yüksek miktarda oksidatif enzim içerirler.

Kasın orbital yüzeyindeki hücreler daha küçük çaplıdır. Tek ve birden fazla sinir uyarısı alan lifler bulunmaktadır. Histokimyasal olarak %90 oranında kaba liflerden oluşurken, kalanlar granüler liflerdir.

Kasın göz küresi yüzeyindeki hücreler daha büyük çaplıdır. Küçük ve orta çaplı seğirme lifleri ve büyük çaplı tonik liflerden oluşur.

### 2.7.3. Ekstraoküler Kas-Sinir Kavşağı ve Propriyosepsiyon

Kasın üst veya alt 1/3'ünde ekstraoküler kas-sinir kavşağı yer alır. İskelet kasına göre daha küçük, ince ve basit yapıda olup, özel yapıda bir motor sonlanmadır. Gözün pozisyonu, en iyi retina aracılığı ile iletilmektedir. Gözün pozisyonunun değerlendirilmesinde üç mekanizma rol almaktadır;

- 1) Göz kaslarına giden efferent uyarıların algılanması.
- 2) Kas propriyosepsiyonu.
- 3) Her iki mekanizmanın birlikte kullanılması.

### 2.8. Ekstraoküler Kasların Fiziyojisi

Bir ekstraoküler kas kasılmaya izometrik olarak başlar. Göz hareketlenmeye başladıktan sonra kas izotonik olarak kasılır ve izometrik olarak gevşer. Kasta meydana gelen kasılma kuvveti, birim zamanda aldığı uyarı ve kas uzunluğuna bağlıdır. Gözün orbitada hangi konumda bulunacağını kasın uzunluk-gerginlik eğrisi ve antagonist kasların uyarı şekli belirler. Ortam hep bir denge halindedir. Kas uyarımındaki herhangi bir değişiklikle uzunluk-gerginlik eğrisinde bir değişiklik olduğunda adale, antagonistini daha kuvvetli olarak çeker. Bu çekim kuvveti nedeniyle antagonist gerilir fakat kuvvetini de artırır. Agonist kasılmaya devam

ederken kuvvetini azaltır ve belli bir kas uzunluğunda karşılıklı kuvvetler dengeye ulaşırlar ve göz yeni bir pozisyonda sabitlenir. Gözler primer pozisyondan uzaklaşmaya başladığında sekonder fonksiyonlar belirgin hale gelir ve kasların fonksiyonları değişmeye başlar. Bakış yönünün değişmesiyle kas fonksiyonunun değişmesi kasın skleraya yapışma yerinin genişliği ile ilişkilidir (23).

## 2.9.Göz Hareketleri ile İlgili Kanunlar

**Donders Kanunu:** Donders kanununa göre herhangi bir bakış pozisyonunda, gözün hangi pozisyondan mevcut pozisyona geldiğinin önemi olmaksızın oryantasyonu hep aynıdır. Örneğin; gözün yukarı ve sağa bakarken ki oryantasyonu ile gözün önce sağa bakıp daha sonra yukarı bakarak veya önce yukarı daha sonra sağa bakarak yukarı-sağa bakar pozisyona geldiğindeki oryantasyonu aynıdır (25).

**Listing Kanunu:** Listing kanunu gözün üç boyutlu oryantasyonunu ve rotasyon eksenlerini tanımlar. Gözün rotasyon merkezinden geçen frontal düzleme Listing düzlemi denir. Donders kanunu, gözün belli bir yöne bakışı esnasındaki oryantasyonunun her zaman aynı olduğunu belirtirken, Listing kanunu bu oryantasyonun ne olduğunu belirtir (26).

**Sherrington Kanunu:** Göz dışı kaslarından herhangi birisi kasıldığında, bu kasın antagonist kası da aynı miktarda gevşeme gösterecektir. Örneğin; sol gözün sağa bakışı esnasında, sol gözün iç rektus kası kasılırken, dış rektus kası gevşeyecektir (10).

**Hering Kanunu:** Her iki gözdeki yöndeş kaslardan herhangi birisi uyarı alıp kasıldığında, diğer gözdeki yöndeş kas da eşit miktarda sinirsel uyarı alarak kasılır. Örneğin sola bakış esnasında sol gözün dış rektusu ile sağ gözün iç rektusu eşit miktarda uyarı alırlar. Paralitik şaşılıklarda ortaya çıkan primer ve sekonder deviyasyonlar Hering kanunu ile açıklanır (10).

## 2.10.Şaşılık Cerrahisi

Şaşılık cerrahisinde hedef göz eksenlerini paralel hale getirmektir. Cerrahi müdahale ile göz kaslarına geriletme işlemi uygulanarak güçleri azaltılabilir,



rezeksiyon yapılarak güçlendirilebilir veya kasların skleraya yapışma yerleri değiştirilerek transpozisyon uygulanabilir.

### 2.10.1.Zayıflatma İşlemleri

En sık tercih edilen zayıflatma işlemi geriletmedir. Geriletme işleminde kas yapışma yerinden ayrılarak daha geride bir bölgede skleraya suture edilir. Aşırı derecedeki geriletmeler kasın rotasyonel kuvvetini azaltır ve kasın hareketinde kısıtlılık ortaya çıkar. Geriletmenin etkisi göz küresinin boyutlarına ve kasın yapışma yerinin limbusa olan uzaklığına göre değişiklik gösterir. Aksiyel uzunluğu fazla olan gözlerde, geriletmenin etkisi daha az olur (27).

**Yatay Rektus Kasları:** İç rektusa yapılabilecek en fazla geriletme 8 mm'dir. Dış rektusa 10-12 mm kadar geriletme uygulanabilir. İç rektusa yapılan geriletme dış rektusa yapılan geriletmeden daha etkili olmaktadır. Von Noorden (23), dikey rektuslara yapılan geriletmelerin yatay rektuslara yapılandan daha etkili olduğunu belirtmiştir. Von Noorden (23), dış rektuslara 5 mm den az geriletme yapmanın etkisinin kısıtlı olduğunu belirtmekte ve genellikle 6-8 mm'lik geriletmeler önermektedir. İç rektusa gereğinden fazla yapılan geriletmeler fasyal bağlantılar nedeniyle alt kapak retraksiyonuna yol açabilir. Uzun süreli kaymalarda konjonktiva ve tenonda yapışıklıklar gelişebileceğinden bu dokulara da geriletme işlemi uygulanabilir.

**Dikey Rektus Kasları:** Alt rektusa yapılacak müdahalelerde, alt kapakta pozisyonel değişiklikler gelişmemesi için bu kasın alt kapakla ve alt kapak retraktörleri ile olan bağlantılarının kesilmesine dikkat edilmelidir. Üst rektus ile levator palpebra arasındaki yapışıklıklar zayıf olduğundan ciddi problemler oluşmaz. Dikey rektuslara yapılacak müdahaleler yatay rektuslara göre daha etkili olduğundan 5 mm' den fazla geriletme ve rezeksiyon bazı özel durumlar (Disosiyasyon vertikal deviasyon (DVD), endokrin oftalmopati, ekstraoküler kasların fibrozisi) haricinde gerekli olmamaktadır (23).

**Alt Oblik Kası:** Alt oblik kası için uygulanan zayıflatma işlemleri miyotomi, dezensersiyon, transpozisyon, denervasyon, ekstirpasyon, geriletme, miyektomi ve anteriorizasyondur. Von Noorden (23), bu yöntemler içerisinde alt temporal konjonktival kesiden sonra yapılan miyektominin en tahmin edilebilir sonuçlara

sahip ve etkili bir yöntem olduğunu belirtmiştir. Geriletme cerrahisinde alt oblik kasının alt rektusun temporal kenarının 6 mm gerisine ve 6 mm temporaline konumlandırılması ile 8 mm geriletme, 3 mm gerisine ve 2 mm temporaline konumlandırılması ile 10 mm geriletme, alt temporal vorteks veninin yanına konumlandırılması ile 14 mm geriletme elde edilmektedir. Geriletmenin bir avantajı aşırı düzeltme olduğunda, kasa tekrar ulaşmanın kolay olmasıdır. Denervasyon ve ekstirpasyonda ise kası innerve eden sinir bulunup koterize edilmektedir. Alt oblik cerrahileri sırasında dikkat edilmesi gereken nokta, tek taraflı alt oblik zayıflatması yapılacak olan olgularda diğer tarafta alt oblik fonksiyonunun tamamen normal olduğundan emin olunması gerekir. Bilateral asimetric alt oblik hiperfonksiyonu olan olgularda her iki alt oblik kasa da müdahale edilmez ise daha az hiperfonksiyon gösteren kas operasyon sonrası dönemde aşırı fonksiyon kazanarak, tekrar cerrahi müdahaleyi gerekli kılabilir (28).

Alt oblik kasın ortaya çıkarılması sırasında kanama olmamasına dikkat edilmelidir. Kanama cerrahi alandaki görüntüyü bozarak, kasa ulaşmayı zorlaştıracaktır. Alt oblik kas komşuluğunda alt temporal vorteks veninin ve foveanın olması ayrıca önemlidir (10).

**Üst Oblik Kası:** Üst oblik kası için uygulanan zayıflatma işlemleri geriletme, tendon uzatma ve tenotomi/tenektomidir. Üst oblik kasta ön lifler intorsiyondan, arka lifler ise depresyondan sorumludur. İstenen etkiye göre kısmi tenotomi yapılabilir. Üst oblik hiperfonksiyonunun daha az belirgin olduğu olgularda geri dönebilir olması nedeniyle geriletme tercih edilebilir. Wright (29), tarafından ortaya atılan bir diğer yöntem de sörklaj bandı kullanılarak tendon uzatılmasıdır. İşlemin komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemektedir.

### 2.10.2.Kuvvetlendirme İşlemleri

Ekstraoküler kasları kuvvetlendirmek için yapılan işlemler rezeksiyon, katlama ve ilerletmedir. En sık tercih edilen yöntem rezeksiyondur. Daha önceden geriletilmiş kasların kuvvetlendirilmesi planlanıyorsa ilerletme tercih edilir.

**Yatay Rektus Kasları:** İç rektus ve dış rektus kaslarına yapılacak minimal ve maksimal rezeksiyon miktarları 4-8 mm'dir. Daha fazla düzeltme istendiğinde ilerletme ilave edilebilir (23).

**Dikey Rektus Kasları:** Kuvvetlendirme işlemlerinde de dikey rektus kaslarının kapaklar ile olan ilişkisine dikkat edilmelidir. Yapılacak olan rezeksiyon miktarları 2-5 mm arasında olmalıdır. Geriletme işleminde olduğu gibi rezeksiyonda da dikey rektuslara yapılan aynı miktardaki işlem yatay rektuslara göre daha etkilidir (23).

**Alt Oblik Kası:** Alt oblik rezeksiyonu veya ilerletmesi yakın komşulukta bulunan foveayı tehdit ettiğinden ve çok etkili olmadığından pek tercih edilmemektedir. Bunun yerine karşı göz üst rektus kasına geriletme yapılabilir. Eğer alt oblik paralizisi varsa üst oblique tenotomi yapılabilir (23).

**Üst Oblik Kası:** Üst oblik kası kuvvetlendirmek için 'katlama' tekniği kullanılır. Böylece göz addüksiyonda iken depresyon artacak aynı zamanda eksiklotropya da azalacaktır. Katlama miktarı 6-12 mm arasında değişmektedir. Katlama işleminde absorbe olmayan sütürler tercih edilmelidir. Katlama miktarının aşırı olduğu durumlarda iyatrojenik Brown sendromu gelişebilir (23).

### 2.10.3.Şaşılık Cerrahisinde Komplikasyonlar

**Kanama:** Konjonktivanın açılması esnasında konjonktival damarlara paralel olarak kesi yapılmalıdır. Bu aşamada gerektikçe koter kullanılmalıdır.

**Enfeksiyon:** Ameliyat öncesi, hastada eşlik eden başka bir göz enfeksiyonu varlığı araştırılmalıdır. Enfeksiyon varlığında tedavisinin başlanıp, bulgular gerileyene kadar operasyonun ertelenmesi gerekir.

**Sütür İğnesi ile Globun Perforasyonu:** Çok sık görülmeyen bir komplikasyondur. Sütür iğnesi ile globun perforasyonu sonrasında en sık retina dekolmanı görülürken, endoftalmi de gelişebilir. Amerikan oftalmoloji akademisi tarafından yapılan bir çalışmada; şaşılık cerrahisi sırasında skleral perforasyon insidansı 0.8%-1.8% olarak bulunmuştur (30).

**Orbital Sellülit:** Çok sık görülmeyen bir komplikasyondur. Genellikle operasyondan 2-3 gün sonra ortaya çıkar. Kapaklarda ödem, proptozis ve konjonktivada kemozis önemli bulgulardandır.

**Sütür Reaksiyonu:** 1-7 gün arasında ortaya çıkan sütür materyaline karşı gelişmiş alerjik bir reaksiyondur. Konjonktivada hiperemi, kemozis ve kapaklarda ödem görülebilir. Apse veya granülom oluşumu görülebilir.

**Ön Segment İskemisi:** Ön segmentin dolaşımı yedi adet ön silyer arter ve iki adet arka silyer arterden sağlanır. Dış rektusta bir adet, diğer rektus kaslarında ikişer adet ön silyer arter mevcuttur. Yirmi yaşın üzerindeki hastalarda ikiden fazla rektus kasının kesildiği durumlarda ön segment iskemisi gelişebilecek en ciddi komplikasyondur. Ameliyattan yaklaşık 24 saat sonra ortaya çıkan bulanık görme, kapak, konjonktiva ve kornea ödemi ön segment iskemisini akla getirmelidir. Işık reaksiyonu zayıf olarak alınır ve pupil dilatedir. Ön kamarada hücre mevcuttur.

**Adalenin Kaybedilmesi:** Operasyon esnasında kasın check ligamenti ve tenon kapsülü ile olan bağlantıları tam olarak ayrıldıktan sonra kaybedilirse, geriye doğru kaçarak kas konusuna doğru gider. Bazen kas tekrar bulunabilse de çoğu zaman bulunamaz.

**Adezyon:** Cerrahi sırasında gelişen aşırı kanama, adale kapsülünün hasar görmesi veya orbita yağ dokusunun prolabe olması sonucu meydana gelen skar dokusu ve yapışıklıklar göz hareketlerinde mekanik kısıtlılığa yol açar.

## 2.11.Şaşılıkta Kemodenervasyon Tedavisi

Ekstraoküler kaslara ilaç enjeksiyonu ile kas zayıflatma girişimlerinde çeşitli ajanlar denenmiş ve Scott (4), botulinum A toksininin (BAT) bu amaçla kullanılabileceğini belirtmiştir. Biglan ve ark. (31) tarafından bildirilen bir seride; BAT uygulaması ile en iyi sonuçların cerrahi olarak fazla düzeltme yapılan hastalarda ve ağır olmayan 6. kranyal sinir paralizili olgularda alındığı belirtilmiştir. Aynı seride, komitan ezotropyalı ve infantil ezotropyalı olgularda başarı oranı daha düşük bulunmuştur. Her hangi bir nedenle cerrahinin istenmediği veya hastanın genel anestezi almasının sakıncalı olduğu durumlarda BAT tedavisi endikasyonu doğabilir. Konkomitan, restriktif ve paralitik şaşılıklarda tedavi amaçlı tercih edilebilir (31).

BAT tedavisi esnasında oluşabilecek en önemli komplikasyon göz küresinin perforasyonudur (32). BAT istenmeden göz içine enjekte edilecek olursa retina üzerinde toksik bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (33). BAT enjeksiyonu sonrasında görülebilen diğer komplikasyonlar, levator kasının etkilenmesine bağlı ptozis ve komşu ekstraoküler kasların etkilenmesine bağlı olarak gelişen sekonder kaymalardır. Enjeksiyonun erken döneminde BAT uygulanan kasta gelişen hareket kısıtlılığına bağlı gelişen diplopi beklenen bir durumdur.

BAT tedavisi sadece cerrahiye alternatif bir yöntem değildir. Başka tedavi yönteminin önerilmediği pek çok olguda ve artık cerrahi şansı olmayan olgularda tedavi seçeneği oluşturması BAT uygulamasının en önemli avantajıdır.

### **2.12.Bupivakain**

1963 yılında Ekenstein AF ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Amid yapıda bir lokal anestezi ajanıdır (34). Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Oftalmik cerrahide lokal anestezi olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Etkisi en uzun lokal anestetiklerden biridir (3-5 saat). Kısa etki süreli lokal anestetik ajanlara oranla daha lipofiliktir (35). Bupivakain uzun etki süresi, güçlü duyu, sempatik ve motor blokaj özelliğine sahiptir. Duyusal, sempatik ve motor blokajın belirgin şekilde birbirinden ayrılması özelliğini taşıyan ilk lokal anestetiktir (36). Anestezi etkisine ek olarak, bupivakain çizgili kas hücrelerinde sinirleri, destek hücrelerini, hücresel yapıları ve satellit hücreleri sağlam bırakarak selektif bir hasar oluşturur (37-40). Hasar gören hücreler, insülin benzeri büyüme hormonu gibi otokrin fonksiyon gösteren büyüme faktörleri salgılayarak satellit hücrelerin çoğalıp yeni kas lifleri olarak bir araya gelmesine dolayısıyla hasarın onarılmasına neden olur (41,42). Hayvan modellerinde kas içine bupivakain enjeksiyonu sonrasında hızlı ve yaygın kas lifi dejenerasyonu ve Z bandındaki myofibrillerin ayrıştığı bildirilmiştir (38-43). Bazal lamina, kas liflerini oluşturan satellit hücreleri, vasküler yapılar ve sinirler gibi diğer yapılarda değişiklik gözlenmemiştir (40,44-46). İki ile 10. günler arasında inflamatuvar hücreler ve makrofajlar dejenerasyon kas liflerini temizlerler (38,46). İkinci günden itibaren satellit hücrelerin aktive olmasıyla, rejenerasyon başlar ve kas 21. günde enjeksiyon öncesi boyutlarına ve gücüne ulaşır (39,43). Satellit hücrelerin yeni fibriller oluşturmaya devam etmesi, kas hipertrofisi ile sonuçlanır (39,47). Retrobulber anestezi ile gerçekleştirilen oküler cerrahi sonrasında gelişen şaşılık vakalarının, bupivakainin indüklediği kas hipertrofisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (48-50).

### **2.13.Nitrik Oksit**

Nitrik oksit (NO) ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadski tarafından (51) tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Damar düz kasını gevşetici etkisinden dolayı, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF: Endotel

Derived Relaxing Factor) adı verilmiştir. 1987 yılında Palmer ve ark. (52,53) EDRF'nin gösterdiği biyolojik etkilerin NO isimli bir gaza bağlı olduğunu buldular. Nitrik oksit renksiz bir gazdır ve oksijen yokluğunda oldukça stabildir.

NO çok yönlü ve farklı biyolojik etkiler gösteren bir moleküldür. Vücutta birçok organda farklı fonksiyonlar gösterir. NO endotel hücrelerinden başka hücrelerde de sentezlenir ve damarsal tonusun düzenlenmesi, nöronal iletim, immün yanıt, inflamasyon gibi birçok fizyolojik olayda önemli işlevlere sahiptir.

Asetilkolin, bradikinin, glutamat, adenosin difosfat (ADP) gibi fizyolojik uyarılar damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazı (NOS) aktive ederek, L-Arginin ve oksijenin reaksiyona girmesi sonucu NO sentezini sağlarlar (54). NO sentezini sağlayan NOS enziminin nöronal, endotelyal ve immünolojik olmak üzere üç farklı izoformu mevcuttur. Bunlardan nöronal ve endotelyal izoformlar yapısal NO-sentaz (cNOS) şeklinde isimlendirilmiştir (55).

**Yapısal NO-Sentaz (cNOS):** Küçük miktarlarda fakat sürekli NO üreten sistemdir. Nöronal yapılar, endotel hücreleri, endokard, miyokard ve trombositlerde bulunur.  $Ca^{+2}$ /kalmoduline bağımlıdır. Hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyinin yükselmesi ile aktive olur (55).

**İndüklenebilen NO-Sentaz (iNOS):** Endotoksin ve sitokinler tarafından indüklendirir.  $Ca^{+2}$  dan bağımsız bir sistemdir. Aktive olduğunda büyük miktarlarda NO üretilir. Makrofajlarda, epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunur(56).

### 2.13.1.Kas Rejenerasyonunda NO'nun Rolü

Kas rejenerasyonunda önemli bir role sahip olan kas satellit hücrelerinin aktivasyonuna NO aracılık eder (7,8). İn vivo şartlarda aktivasyon kas yaralanmasından 1 dakika sonra başlar. NOS aktivitesinin farmakolojik olarak inhibisyonunun, yaralanmaya bağlı hızlı miyojenik hücre salınışını engellediği ve bu kastaki satellit hücrelerinin hipertrofinin ertelendiği hücre izolasyonları ve histolojisinde gösterilmiştir (7).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kasım 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından, Fizyoloji Ana Bilim Dalı ve Patoloji Ana Bilim Dalı' nın katkıları ile yapıldı. Bu çalışma 25 Ağustos 2010 tarih ve 170 sayılı karar no'su ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya 24 adet erişkin erkek New Zealand albino tavşanın (1700-2970 gr) 24 gözü (sol göz) dahil edildi. Tavşanlar kontrol (grup 1), bupivakain (grup 2) ve NO (grup 3) grupları olmak üzere, her grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Tüm gruplarda, tavşanların ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Ağırlık ölçüm işlemi şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Ekstraoküler kas içine bupivakain enjeksiyonu öncesinde; bupivakain ve NO gruplarındaki 16 tavşana 10mg/kg intramusküler ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve 2mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) kullanılarak anestezi uygulandı. Kontrol grubundaki tavşanların ekstraoküler kaslarına enjeksiyon yapılmadı. Anestezinin veriliş yöntemi şekil 3.2'de gösterilmiştir.

Intramusküler enjeksiyonla genel anesteziyi takiben, göze uygulanan tüm işlemlere başlamadan önce, ilave lokal anestezi için proparakain hidroklorid (Alcaine, Alcon, İstanbul-Türkiye) damla alt konjonktival keseye uygulandı. % 5' lik povidon iyot damla ile antisepsi sağlandı. Cerrahi mikroskop altında, aseptik teknik kullanılarak üst rektus kasının trasesi ve yapışma yeri bulundu. Üst rektus kası limbosa olan yakınlığı, cerrahi ulaşımının kolay olması ve fizyolojik testler için uygun olmasından dolayı tercih edildi. Üst rektus kasının yapışma yerinden en az 5 mm geride, 26 G insülin enjektörü kullanılarak 2,5 mg bupivakain (Marcaine, AstraZeneca, İstanbul-Türkiye) 0,5 ml hacminde üst rektus kası içine enjekte edildi. Enjeksiyonun yapılışı şekil 3.3'de gösterilmiştir. Kas ve çevresindeki fasyaların şiştiği görüldü. Sızıntıyı önlemek ve ajanın kas içine iyice yayılmasını sağlamak amacıyla, enjeksiyon yavaş bir şekilde yapıldıktan sonra yaklaşık 30 sn iğnenin ucu kas içinde bekletildi. İşlem sonrası göze Terramycin oftalmik pomad (Pfizer, İstanbul-Türkiye) ve Maxidex oftalmik pomad (Alcon, İstanbul-Türkiye). Üç grup hayvan farklı kafeslerde yeterli su ve yem verilerek 21 gün sonra yapılacak olan

deney gününe kadar bakıldılar. Bu süreçte bupivakain ve kontrol grubundaki tavşanlara ek müdahalede bulunulmazken, NO grubundaki tavşanlara bir NO donörü olan isosorbid dinitrat (İsordil, Fako, İstanbul-Türkiye) 20 mg/ml olacak şekilde 1 ml distile suda çözülerek, anestezi uygulanmadan, 20mg/gün dozunda 21 gün boyunca oral yoldan insülin enjektörü ile verildi. İsosorbid dinitrat verilmesinin ardından tavşanlar 5 dk. süre ile izlendi. İsosorbid dinitratın oral yoldan verilmesi şekil 3.4'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Tavşanların ağırlıklarının ölçülmesi.





Şekil 3.2. Anestezinin verilış yöntemi.



Şekil 3.3. Üst rektus kasına bupivakain enjeksiyonu.



Şekil 3.4. İsosorbid dinitratın oral yoldan verililişi.

Yirmi bir gün sonra, her tavşana (24 tavşan) müdahale öncesinde intramusküler 10 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve 2 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) kullanılarak anestezi yapıldı. Proparakain damla (Alcaine, Alcon, İstanbul-Türkiye) göz kırpma refleksini azaltmak için alt konjonktival keseye uygulandı. % 5' lik povidon iyot damla ile antisepsi sağlandı.

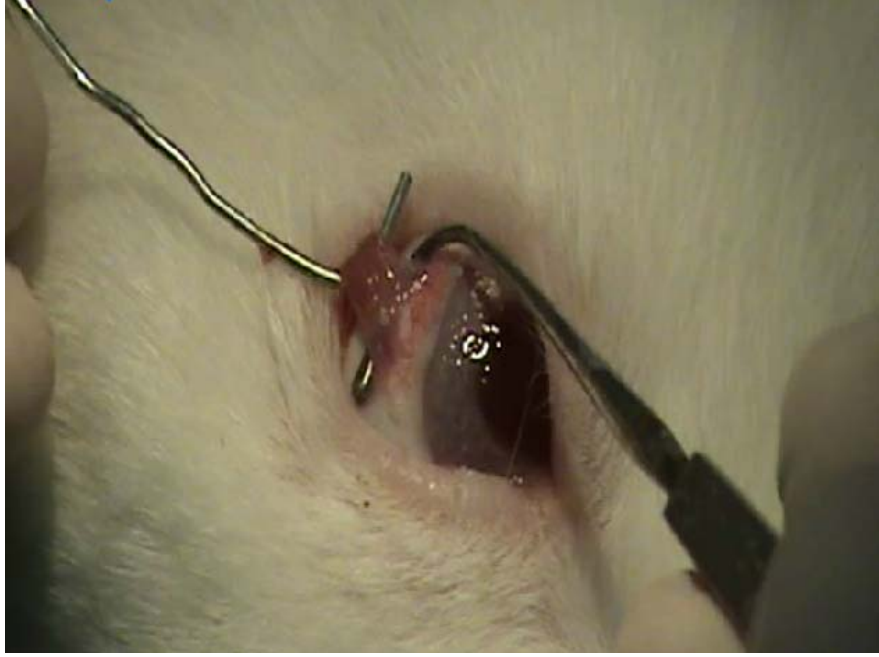
Cerrahi mikroskop altında, aseptik teknik kullanılarak, üst konjonktival peritomi ile üst rektus kasının distal kısmı bulundu. Üst göz kapağı ve üst bulber konjonktiva eksize edilerek üst rektus kasının proksimalde kalan kısmı ortaya çıkarıldı. Kasın insersiyonel tendonu bulunarak 4-0 ipek ile suture edildi ve tendon kesilerek globa yapıştığı yerden ayrıldı. Hayvanın başı stereotaktik çerçeve ile sabitlenerek hareket etmesi önleildi. 4-0 ipek suture aracılığıyla üst rektus tendonu izometrik güç dönüştürücüye bağlandı. Güç dönüştürücü izometrik gerilim sağlayan mangelere entegre edilerek, hayvanın orta hattına dik, kafa seviyesinden yatay düzlemde yüksek olacak şekilde yerleştirildi. Güç dönüştürücünün yerleştirilme

biçimi şekil 3.7’de gösterildi. Bu pozisyon ile kasın istirahat uzunluğunda, global minimum teması sağlandı ve sürtünme etkisi azaltıldı.

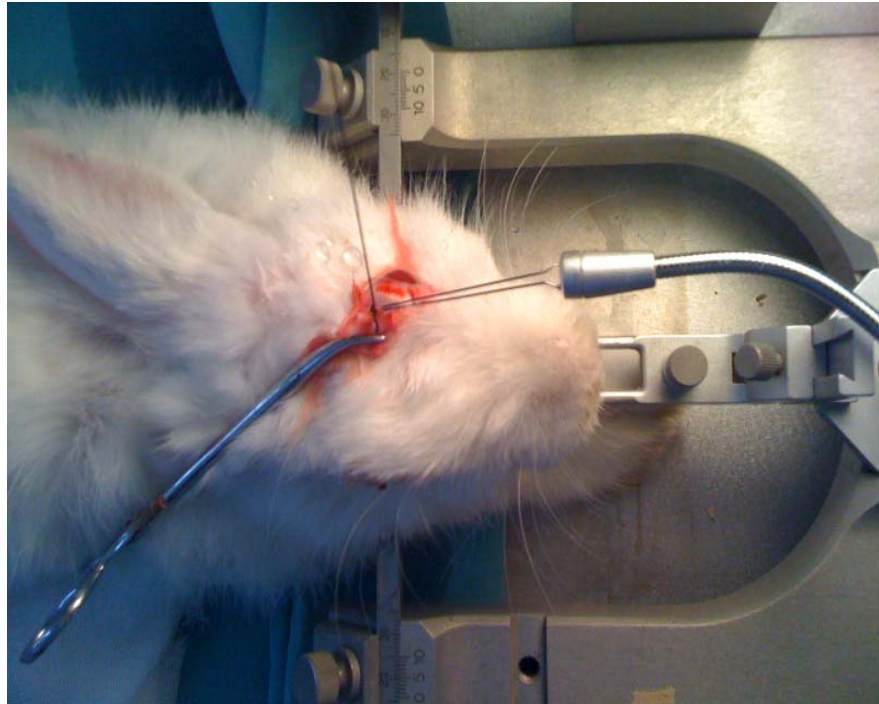
Bipolar platin kontakt elektrotlar, üst rektus kasının distal 1/3’lük kısmında, tendonun distal kısmına yakın yerleştirildi. Elektrotların yerleştirilme biçimi şekil 3.8’de gösterildi.

Kas kasılma gerimlerinin ölçümü aşamasında; entegre bir sistem olan elektrotlar, voltaj kontrol paneli, uyarı süresinin ve frekansının ayarlanabildiği ve elde edilen kas kasılma gerimlerinin kaydedildiği bir yazılımı da içeren stimulatör modül sistemi (Biopac systems, Inc., MP36, U.S.A) kullanıldı. Supramaksimal stimülasyon yoğunluğu, 5 milisaniyelik sürelerle verilen uyarılar aracılığıyla maksimum kontraksiyon sağlanana kadar voltajın yükseltilmesi ile belirlendi. Kasın dinlenme uzunluğu üzerinde değişiklik yapılarak, maksimum izometrik kasılma gücünün alındığı optimum gerim belirlendi. Bir tek uyarı ile oluşturulan kas gerimi sistemde kaydedildi (5 milisaniye uyarı süresi, 15 V). Daha sonra kas her uyarı sonrası 4 dk dinlenme süresi bırakılarak 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz ve 15 V 100 Hz’de (5 milisaniye uyarı süresi) uyarılarak tetanik kasılma gerimleri alındı. Tetanik kasılma gerimlerinin değeri belirlenirken kas kasılma grafiğindeki maksimum tavan ve minimum taban değerler arasındaki fark hesaplandı. Kas kasılma grafiği ve taban-tavan değerler şekil 3.10’da gösterilmiştir. Test sırasında kas her 4 dakikada bir Krebs solüsyonu ile ıslatılarak dış çevreden etkilenmesi önlendi. Oluşturulan kas gerimleri miligram cinsinden sistemde kaydedildi.

Kas gerimlerini ölçmek için uygulanan işlemlerin tümü her üç gruptan toplam 24 tavşanın hepsine uygulandı. Kas gerimini ölçmek için yapılan işlemlerin, üst rektus kasına bupivakain enjeksiyonu yapıldıktan sonra 21. güne denk gelmesi için ve 24 tavşanın hepsinin üst rektus kaslarının kasılma gerimlerinin aynı günde ölçülmesinin mümkün olmaması nedeniyle, bir günde 4 tavşanın ölçümleri alınacak şekilde plan yapıldı. Bupivakain enjeksiyonu yapılacak olan 2. ve 3. gruptaki toplam 16 tavşanın üst rektus kaslarına ardışık 4 günde bupivakain enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra bu tavşanların kas gerimlerinin ölçümü enjeksiyondan sonraki 21. güne denk gelecek şekilde, enjeksiyon yapılmayan kontrol grubu da dahil edilerek toplam 24 tavşanın üst rektus kaslarının kasılma gerim değerleri 6 ardışık günde kaydedildi.



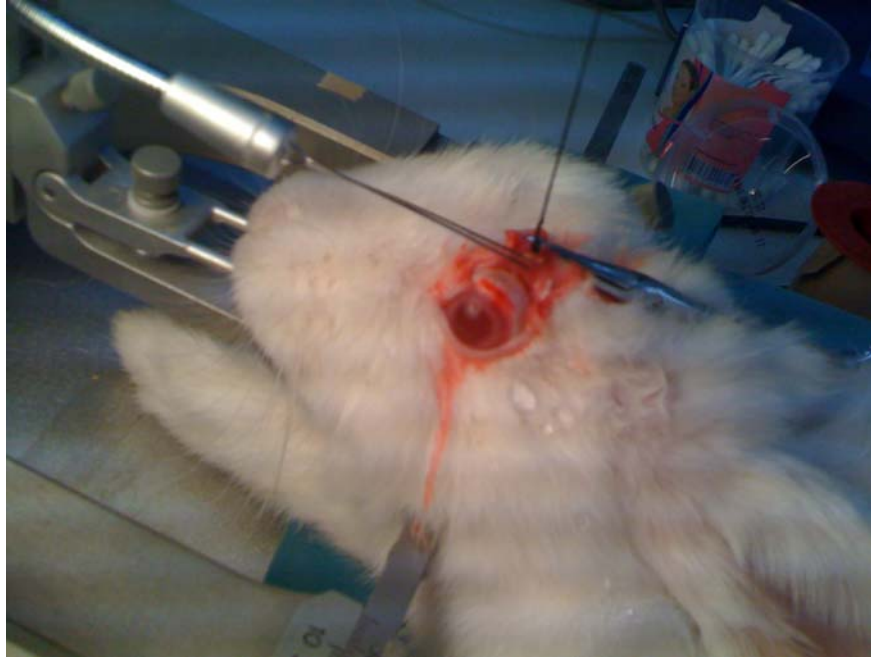
Şekil 3.5. Tavşan üst rektus kasının izole edilmesi.



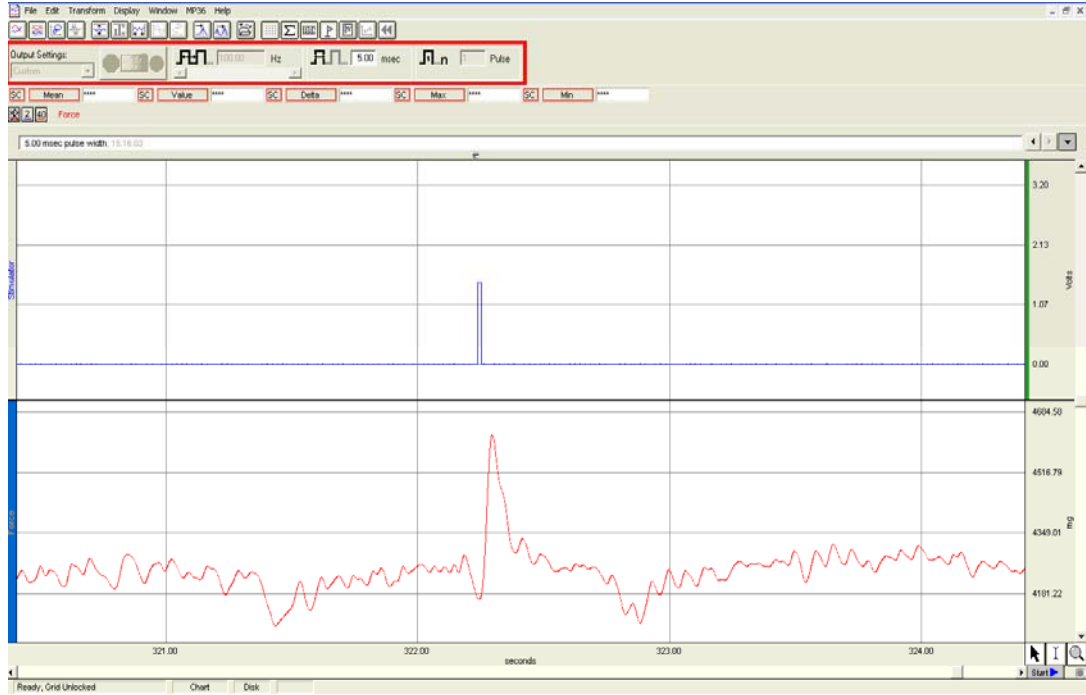
Şekil 3.6. Stereotaktik çerçeve ile başın sabitlenmesi.



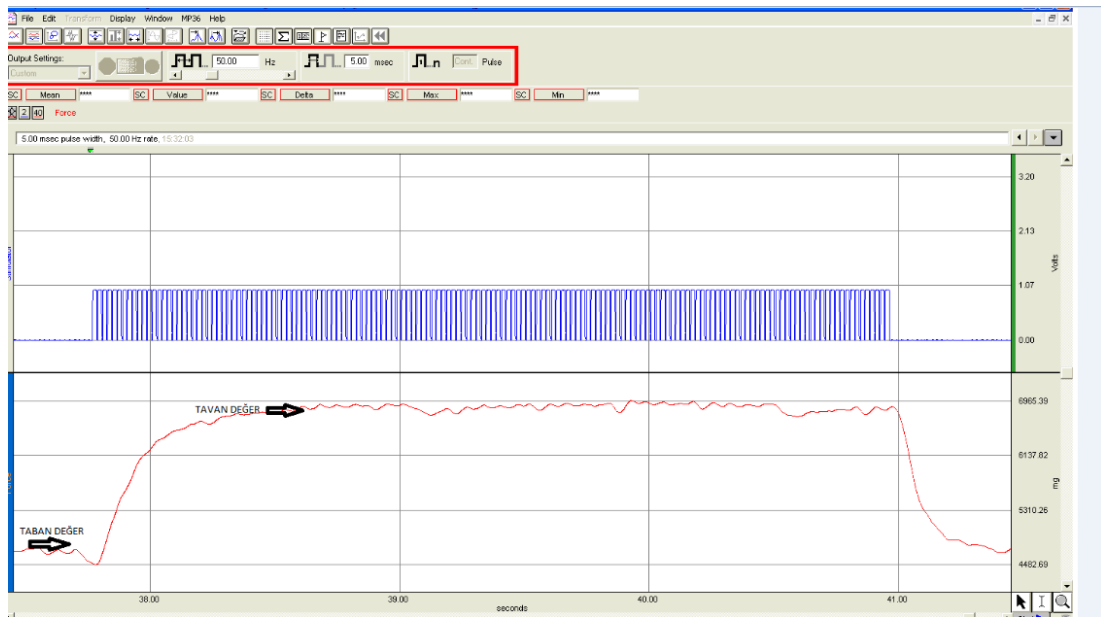
Şekil 3.7. Güç dönüştürücünün yerleştirilmesi.



Şekil 3.8. Bipolar platin elektrotların yerleştirilmesi.



Şekil 3.9. Tek uyarı (15V) ile elde edilen üst rektus tekli kasılması.



Şekil 3.10. Çoklu uyarı (15 V 50 Hz) ile elde edilen üst rektus tetanik kasılma geriminin taban ve tavan değerleri.

Kas gerimlerinin ölçüldüğü deney sonrasında, üç gruptaki 24 tavşanın üst rektus kasları histopatolojik inceleme için yapışma yerinden en az 10 mm geriden kesilerek çıkarıldı. Çıkarılan ekstraoküler kaslar 24 saat % 10 nötral formalinde fikse edildikten sonra parafine gömüldü. Kas örneğinden 4-5 mikronluk kesitler alınarak Hematoksilen-eozin ve Mason-trikrom ile boyandı. Tüm kas kesitleri yapışma bölgesinin en az 5 mm gerisinde olan enjeksiyon bölgesinden alındı. Kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirildi (Nikon eclipse 80 i,Nikon corporation,Japan). Sadece transvers kesitli kas liflerinin çapları ölçüldü. Mikroskoba bağlı olan 5.24 megapiksellik dijital kamera (Nikon Digital sight, DS-Fi 1,Nikon corporation,Japan) ve kamara kontrol ünitesi (DS camera control unit DS-L2 Ver.4.3, Nikon corporation,Japan) ile değişikliğin en belirgin olduğu bölgeden 100 adet rastgele seçilen (50 fibril orbital tabakadan, 50 fibril global tabakadan) liflerin en büyük ve en küçük yarıçapları ölçüldü. Ortalama çap istatistiksel analiz için kullanıldı. Mason-trikrom ile boyanan kesitlerde fibrozis varlığı veya yokluğu değerlendirildi.

Kas gerim kuvvetlerinin ölçüldüğü fizyolojik testler sonrasında; kontrol, bupivakain ve bupivakain+NO gruplarından elde edilen verilerin Shapiro-Wilk normalite testine göre normal dağılım göstermemelerinden dolayı; medyan değerler kullanılarak, non-parametrik testler uygulandı. Non-parametrik testlerden '*Kruskal-Wallis one way analysis of variance on ranks*' testi kullanıldı. Ortalama ve standart sapmalar ayrıca hesaplandı.  $P<0.05$ = istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Histopatolojik değerlendirmede hesaplanan periferik ve santral kas liflerinin ortalama çapları her grupta kendi içinde eşleştirilmiş t testi ile, gruplar arasındaki karşılaştırmalar ise periferik ve santral kas lifleri için ayrı ayrı ANOVA ve Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleriyle yapıldı.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 24 adet erişkin erkek New Zealand albino tavşanın 24 gözü (sol göz) dahil edildi. Tavşanlar kontrol (grup 1), bupivakain (grup 2) ve bupivakain+NO (grup 3) grupları olmak üzere, her grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Deney öncesinde tavşanların ortalama ağırlıkları grup 1, grup 2 ve grup 3 için sırasıyla 2315gr, 2512gr, 2540gr olarak bulundu. Tavşanların ağırlık ortalamaları ve gruplara göre dağılımları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tavşanların ağırlık ortalamaları ve gruplara göre dağılımları.

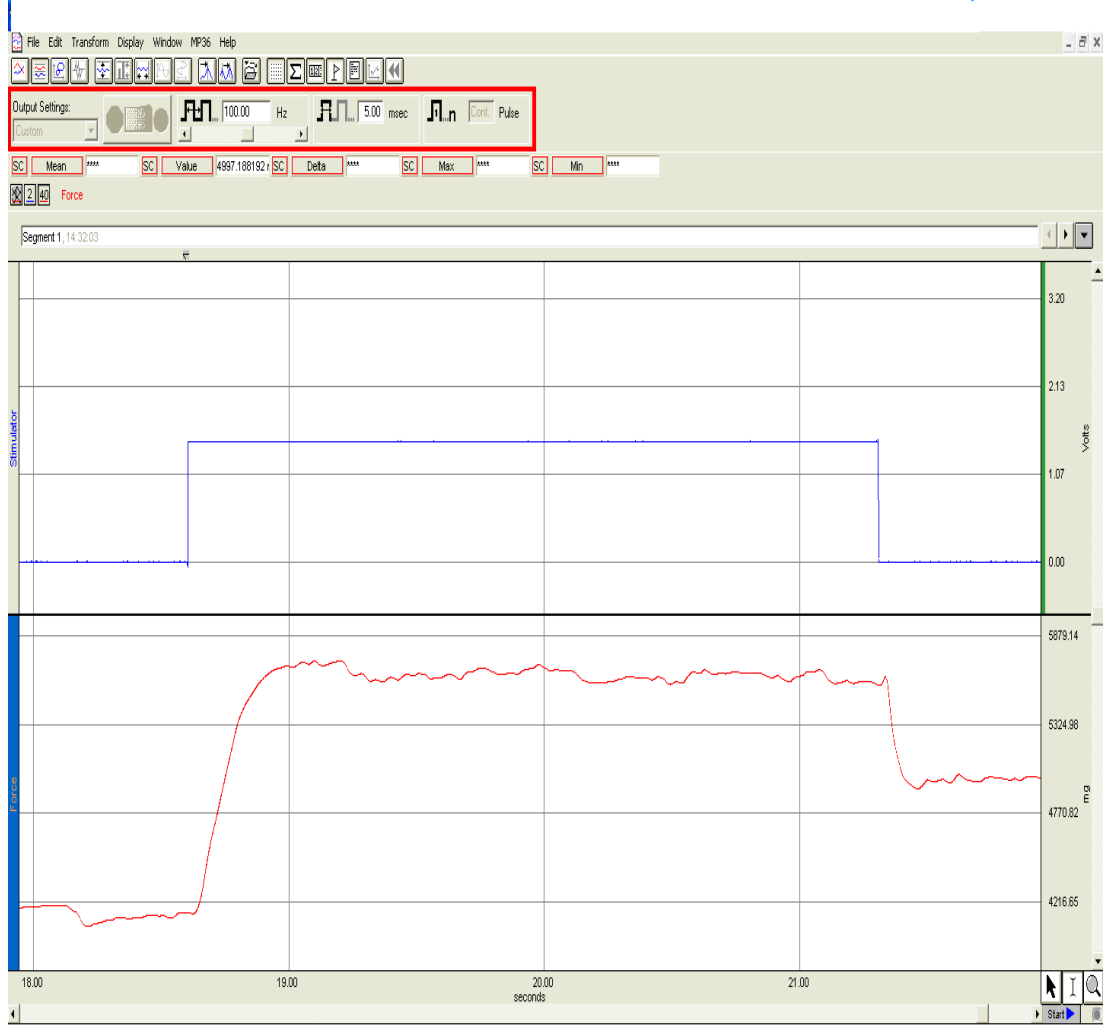
Gruplar:	Sayı	Ortalama ağırlık (gram)	Minimum- maksimum ağırlık
Grup 1	8	2315±485,4	1700-2970
Grup 2	8	2512±264,3	2200-2900
Grup 3	8	2540±191,2	2340-2900
Genel	24	2455±338,7	1700-2970

Üst rektus kasına intramusküler bupivakain enjeksiyonu yapılan 16 tavşanın hiçbirinde kas gerimlerinin ölçüldüğü fizyolojik test öncesindeki dönemde, intramusküler bupivakain enjeksiyonuna bağlı komplikasyon (enfeksiyon, apse, granülom, aşırı skar oluşumu veya yapışıklık) görülmedi. Enjeksiyon uygulanan kaslarda aşırı skar oluşumu veya yapışıklık gözlenmedi. Lokal veya sistemik toksisite bulguları görülmedi.

İsosorbid dinitrat verilen 8 tavşanda herhangi bir sistemik toksisite, alerjik reaksiyon ve kusma gibi komplikasyonlar görülmedi.

Stimulatör modül kullanılarak (Biopac systems,Inc., MP36, U.S.A) kasın supramaksimal stimülasyon yoğunluğu, 5 milisaniyelik sürelerle verilen uyarılar aracılığıyla maksimum kontraksiyon sağlanana kadar voltajın yükseltilmesi ile 15 V 100 Hz. olarak belirlendi. Kasın dinlenme uzunluğu üzerinde değişiklik yapılarak, maksimum izometrik kasılma gücünün alındığı optimum gerim 4250 mgr olarak belirlendi. Supramaksimal stimülasyon yoğunluğu ve optimum gerimde üst rektus kasının tetanik kasılma grafiği şekil 4.1’ de verilmiştir.





Şekil 4.1. Supramaksimal stimulyasyon (15 V 100 Hz) yoğunluğunda, optimum gerimde (4250 mgr) üst rektus kasının tetanik kasılma gerim grafiği.

Üç gruptaki tavşanların üst rektus kaslarının 15 V tek uyarı ile tekli kasılmalarında ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz , 15 V 100 Hz 'lerdeki çoklu uyarılar ile tetanik kasılmalarında oluşan gerimler karşılaştırıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için istatistiksel analiz için ortanca değerler kullanıldı. Gruplardan farklı voltaj ve frekanslarda alınan kas gerimleri tablo 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 (kontrol grubu), grup 2 (bupivakain grubu) ve grup 3 (NO grubu)'deki kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerleri ve parantez içerisinde '% 25-% 75' güven aralıkları.

<b>Gruplar</b>	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>Voltaj-Frekans</b>	(mg)	(mg)	(mg)
Tek uyarı kasılması-15 V	69,9 (66,7-77,6)	187,7 (114,9-252,1)	204,2 (135,3-311,6)
Tetanik kasılma-10 V-50 Hz	491,9 (286,4-709,5)	496,9 (386,4-1180,9)	868,1 (721,3-1429,9)
Tetanik kasılma-15 V-50 Hz	649,8 (386,9-797,8)	726 (591-1476)	1265,9 (1083,6-1625,8)
Tetanik kasılma-10 V- 75 Hz	584,8 (396,7-704,1)	612,7 (441,1-1329,4)	943,4 (679,6-1419,1)
Tetanik kasılma-15 V- 75 Hz	679,3 (471,6-924,9)	694,1 (627,2-1615,4)	1614 (1253-1815,6)
Tetanik kasılma-10 V- 100 Hz	628,4 (339,2-904,2)	570,6 (479,2-1355,9)	1145,5 (959,4-1352,8)
Tetanik kasılma-15 V- 100 Hz	995,8 (515,6-1279,7)	1034,3 (888,1-1646,1)	1420 (822,6-1938,4)

Grup 1 ve grup 2' nin istatistiksel olarak kıyaslanması tablo 3'de, grup 1 ile grup 3'ün ki tablo 4'de ve grup 2 ile grup 3'ün ki tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 4.3. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 (kontrol grubu) ve grup 2 (bupivakain grubu)' nin kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması. \*=istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Artış yüzdesi	P
<b>Voltaj-Frekans</b>	(mg)	(mg)		
Tek uyarı kasılması- 15 V	69,9	187,7	% 168	p<0,05*
Tetanik kasılma- 10 V-50 Hz	491,9	496,9	% 1	p>0,05
Tetanik kasılma- 15 V-50 Hz	649,8	726	% 11,7	p>0,05
Tetanik kasılma- 10 V-75 Hz	584,8	612,7	% 4,7	p>0,05
Tetanik kasılma- 15 V-75 Hz	679,3	694,1	% 2,1	p>0,05
Tetanik kasılma- 10 V-100 Hz	628,4	570,6	- % 9,1	p>0,05
Tetanik kasılma- 15 V-100 Hz	995,8	1034,3	% 3,8	p>0,05

Grup 1 ve grup 2'deki tavşanlar karşılaştırıldığında, intramusküler bupivakain enjeksiyonu yapılan üst rektus kaslarından (grup 2) tek uyarı (15 V) ile elde edilen kas gerimi, kontrol grubuna (grup 1) kıyasla artmış bulundu (p<0,05).

İntramusküler bupivakain enjeksiyonu yapılmış olan kaslarda tek uyarı (15 V) ile elde edilen kas gerimlerinin ortanca değeri 187,7 miligram olarak bulunurken, kontrol grubunda bu değer 69,9 miligram olarak bulundu (p<0,05).

10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz ve 15 V 100 Hz' lik çoklu uyarı yoğunlukları ile alınan tetanik kas gerim değerleri kıyaslandığında, 10 V 100 Hz' lik uyarı yoğunluğunda alınan tetanik gerimler hariç, diğer tüm uyarı yoğunluklarında bupivakain enjeksiyonu yapılan üst rektus

kaslarından (grup 2) alınan gerimler kontrol grubuna (grup 1) kıyasla daha yüksek bulundu ( $p>0,05$ ).

10 V 100 Hz'lik uyarı yoğunluğu ile kaydedilen tetanik kas gerimleri ortanca değeri grup 2' de 570,6 miligram iken grup 1' de 628,4 miligram olarak kaydedilerek, grup 1' de grup 2'ye göre daha yüksek bulundu ( $p>0,05$ ).

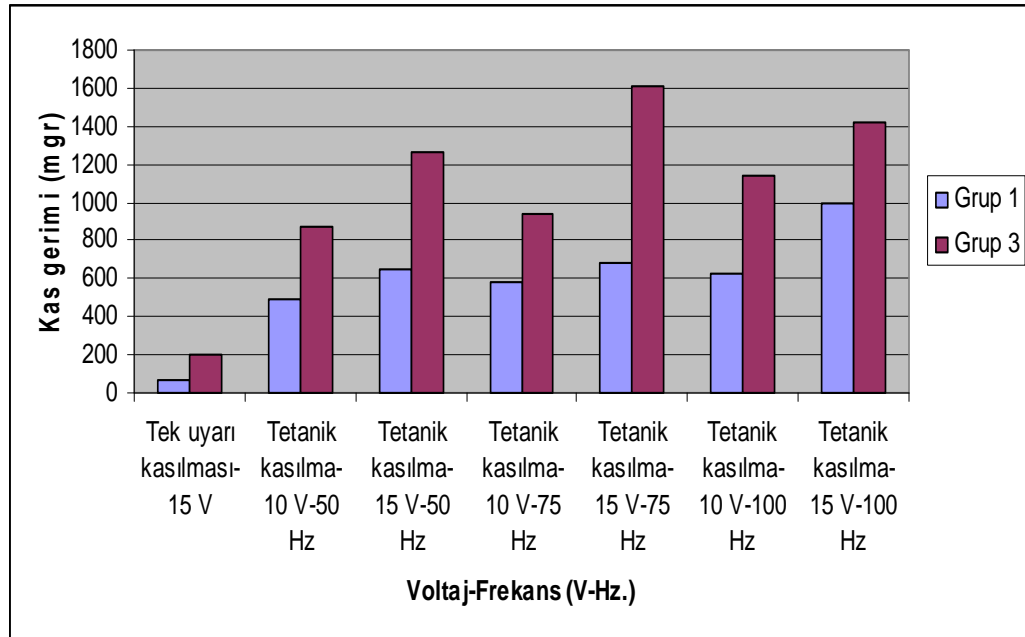
Tablo 4.4. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 (kontrol grubu) ve grup 3 (NO grubu)'ün kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması. \*= istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar	Grup 1	Grup 3	Artış yüzdesi	P
<b>Voltaj-Frekans</b>	(mg)	(mg)		
Tek uyarı kasılması-15 V	69,9	204,2	% 192,1	$p<0,05^*$
Tetanik kasılma-10 V-50 Hz	491,9	868,1	% 81,4	$p<0,05^*$
Tetanik kasılma-15 V-50 Hz	649,8	1265,9	% 94,8	$p<0,05^*$
Tetanik kasılma-10 V-75 Hz	584,8	943,4	% 61,3	$p>0,05$
Tetanik kasılma-15 V-75 Hz	679,3	1614	% 137,5	$p<0,05^*$
Tetanik kasılma-10 V-100 Hz	628,4	1145,5	% 82,2	$p<0,05^*$
Tetanik kasılma-15 V-100 Hz	995,8	1420	% 42,5	$p>0,05$

Grup 1 ve grup 3' deki tavşanlar karşılaştırıldığında, üst rektus kasına intramusküler bupivakain enjeksiyonu yapıldıktan sonra 21 gün boyunca oral yoldan isosorbid dinitrat alan tavşanların (grup 3) üst rektus kaslarından 15 V tek uyarı ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz, 15 V 100 Hz' lik

uyarı yoğunluklarında kaydedilen gerimlerin hepsi, kontrol grubuna (grup 1) kıyasla daha yüksek olarak bulundu. 15 V tek uyarı ile elde edilen gerimler grup 1’de 69,9 miligram iken grup 3’de 204,2 miligram olarak bulundu ( $p<0,05$ ). 10 V 50 Hz. ile çoklu uyarımlar sonrası elde edilen tetanik kasılma gerimleri grup 1’de 491,9 miligram iken grup 3’de 868,1 miligram olarak bulundu ( $p<0,05$ ). 15 V 50 Hz. ile çoklu uyarımlar sonrası elde edilen tetanik kasılma gerimleri grup 1’de 649,8 miligram iken grup 3’de 1265,9 miligram olarak bulundu ( $p<0,05$ ). 15 V 75 Hz. ile çoklu uyarımlar sonrası elde edilen tetanik kasılma gerimleri grup 1’de 679,3 miligram iken grup 3’de 1614 miligram olarak bulundu ( $p<0,05$ ). 10 V 100 Hz. ile çoklu uyarımlar sonrası elde edilen tetanik kasılma gerimleri grup 1’de 628,4 miligram iken grup 3’de 1145,5 miligram olarak bulundu ( $p<0,05$ ). 10 V 75 Hz. ve 15 V 100 Hz.’ lik çoklu uyarılarla kaydedilen kas gerimleri grup 3’ de grup 1’e kıyasla daha yüksek bulundu ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.5. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 ve grup 3’ün kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin karşılaştırılması.



Tablo 4.6. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 2 ve grup 3' ün kas gerimlerinin miligram cinsinden ortanca değerlerinin Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak karşılaştırılması.

<b>Gruplar</b>	Grup 2	Grup 3	Artış yüzdesi	P
<b>Voltaj-Frekans</b>	(mg)	(mg)		
Tek uyarı kasılması- 15 V	187,7	204,2	% 8,7	p>0,05
Tetanik kasılma- 10 V-50 Hz	496,9	868,1	% 78,9	p>0,05
Tetanik kasılma- 15 V-50 Hz	726	1265,9	% 74,3	p>0,05
Tetanik kasılma- 10 V-75 Hz	612,7	943,4	% 53,9	p>0,05
Tetanik kasılma- 15 V-75 Hz	694,1	1614	% 132,5	p>0,05
Tetanik kasılma- 10 V-100 Hz	570,6	1145,5	% 100,7	P>0,05
Tetanik kasılma- 15 V-100 Hz	1034,3	1420	% 37,2	p>0,05

Grup 2 ve grup 3'deki tavşanlar karşılaştırıldığında, üst rektus kaslarından 15 V tek uyarı ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz, 15 V 100 Hz' lik uyarı yoğunluklarında kaydedilen gerimlerin hepsi, grup 3'de grup 2'ye kıyasla daha yüksek bulundu (p>0,05).

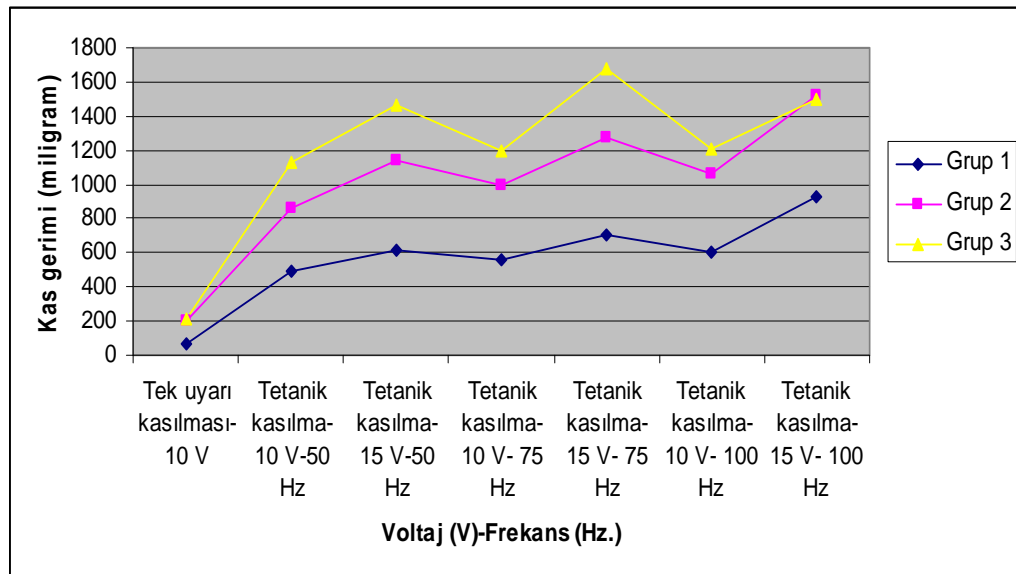
Tablo 4.7. Her bir ayrı voltaj ve frekansta grup 1 (kontrol grubu), grup 2 (bupivakain grubu) ve grup 3 (NO grubu)'deki kas gerimlerinin miligram cinsinden ortalama değerleri ve standart sapmaları verildi.

<b>Gruplar</b>	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>Voltaj-Frekans</b>	(mg)	(mg)	(mg)
Tek uyarı kasılması-15 V	67,9± 19,3	204,1± 124,5	215,6±110,9
Tetanik kasılma- 10 V-50 Hz	496,9±236,9	859,4±781,3	1126,1±640,7
Tetanik kasılma- 15 V-50 Hz	610,2±239	1138,1±893,8	1460,2±765,8
Tetanik kasılma- 10 V- 75 Hz	559,1±232,8	998,4±917,4	1198,8±837,9
Tetanik kasılma- 15 V- 75 Hz	703,9±331,4	1270,4±1118,5	1676,2±782,6
Tetanik kasılma- 10 V- 100 Hz	607,9±327	1064,6±1032,3	1205,9±461,8
Tetanik kasılma- 15 V- 100 Hz	924,7±467,2)	1521,8±1207,2	1493,3±794,9

Her üç grubun ayrı voltaj ve frekanslardaki kas gerimlerinin miligram cinsinden ortalama değerlerine bakıldığında, tek uyarı (15 V) ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz'lik çoklu uyarılar ile elde edilen kas gerimleri yüksekten düşüğe doğru sıralandığında grup 3, grup 2 ve grup 1 şeklindedir. 15 V 100 Hz'lik çoklu uyarılar ile elde edilen tetanik gerimler kıyaslandığında; grup 2'de 1521,8 miligram ile en yüksek değer, grup 3'de 1493,3

miligram ile ortanca değer ve grup 1'de 924,7 miligram ile en düşük değer elde edildi.

Tablo 4.8. Her bir ayrı voltaj ve frekansta üç grubun kas gerimlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



Kesilerek çıkarılan üst rektus kası örneklerinden alınan 4-5 mikronluk kesitlerin Hematoksilen-eozin ve Mason-trikrom ile boyanarak yapılan değerlendirmesinde hesaplanan santral ve periferik kas liflerinin ortalama çapları ve her grupta kendi içinde istatistiksel olarak karşılaştırılması tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9. Her üç gruptan alınan periferik ve santral kas lifleri örneklerinin patolojik inceleme sonucu, çap ortalamaları ve parantez içerisinde minimum ve maksimum değerleri ve eşleştirilmiş t testi ile istatistiksel kıyaslanması.

	Santral kas lifleri çap ortalaması ( $\mu\text{m}$ )	Periferik kas lifleri çap ortalaması ( $\mu\text{m}$ )	P değeri
Grup 1	25,99 $\pm$ 5,67 (21,10-39,27)	15,54 $\pm$ 1,45 (13,29-17,99)	<0,001
Grup 2	39,31 $\pm$ 7,12 (28,37-48,42)	24,80 $\pm$ 6,02 (15,52-35,88)	0,001
Grup 3	38,20 $\pm$ 5,93 (28,50-48,83)	25,41 $\pm$ 3,56 (19,66-30,22)	<0,001



Alınan tüm patolojik kas kesitlerinden ortalama santral kas lifleri çap ortalamaları, periferik kas liflerinin çap ortalamalarına göre, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu.

Her üç gruptan alınan periferik ve santral kas lifleri örneklerinin çap ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması tablo 4.10'da gösterildi.

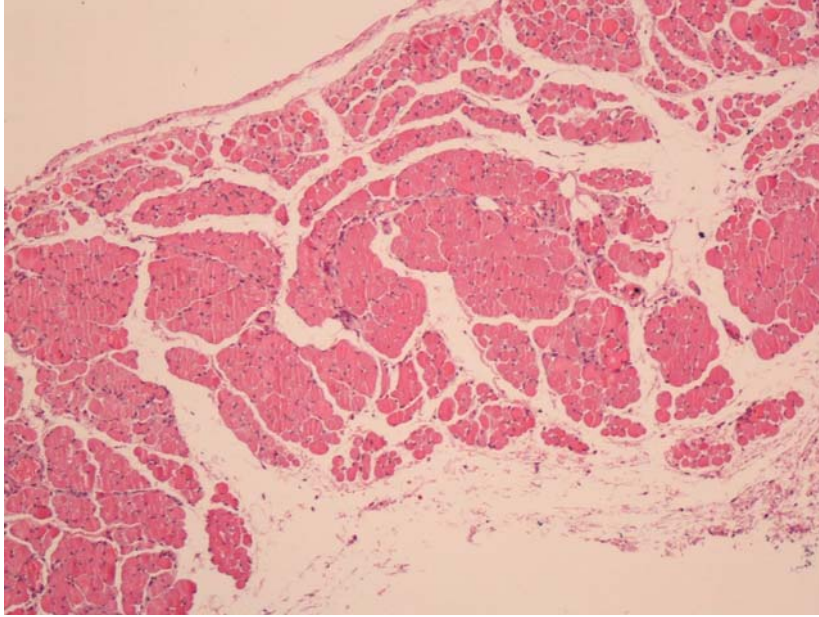
Tablo 4.10. Her üç gruptan alınan periferik ve santral kas lifleri örneklerinin, patolojik inceleme sonucunda elde edilen çap ortalamalarının gruplar arasında; ANOVA ve Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleriyle kıyaslanması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	ANOVA testi P değeri	Çoklu karşılaştırmalar P değeri
Santral kas lifleri çap ortalaması ( $\mu\text{m}$ )	25,99 $\pm$ 5,67	39,31 $\pm$ 7,12	38,20 $\pm$ 5,93	0,001	Grup1-grup 2= 0,001 Grup 1-grup 3= 0,002 Grup 2-grup 3= 0,933
Periferik kas lifleri çap ortalaması ( $\mu\text{m}$ )	15,54 $\pm$ 1,45	24,80 $\pm$ 6,02	25,41 $\pm$ 3,56	<0,001	Grup 1-grup 2= 0,001 Grup 1-grup 3< 0,001 Grup 2-grup 3= 0,953

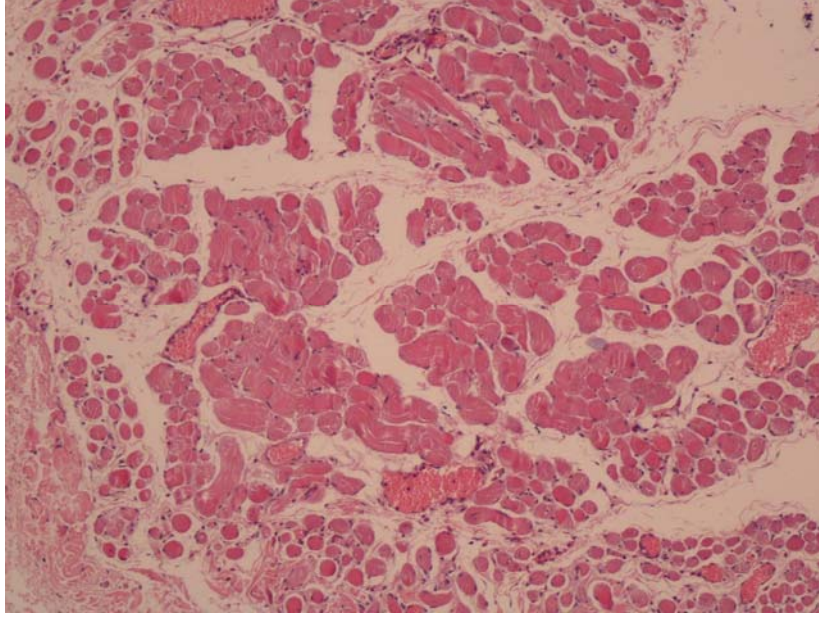
Her gruptan alınan patolojik kas kesitlerinin ortalama çap değerleri birbirleriyle kıyaslandığında, ANOVA testine göre hem periferik hem de santral kas liflerinin çap ortalamaları istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde farklıydı. Ancak gruplar birbirleriyle Tukey HSD çoklu karşılaştırma testiyle kıyaslandığında, grup 2 ve 3 arasında fark çıkmazken, diğer grupların kıyaslanması ileri düzeyde anlamlıydı. Bupivakain enjeksiyonu yapılan 2. gruptaki ve bupivakain enjeksiyonu yapılmasının ardından sistemik isosorbid dinitrat alan 3. gruptaki hem periferik hem de santral kas liflerinin çap ortalamaları, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu.

Masson-trikrom ile boyanan kesitlerdeki fibrozis oranları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda hiç fibrozis görülmedi. Kontrol grubunun Masson-trikrom ile

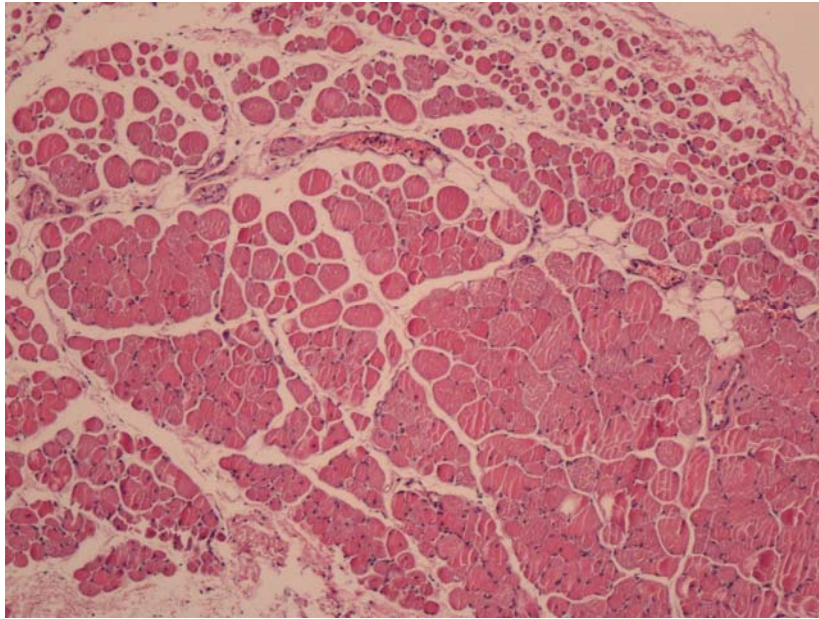
boyanmış kesitinde normal görünümlü interstisyum ve myoseptalar şekil 4.5’de gösterildi. Grup 2’deki 8 tavşandan alınan kas kesiti örneklerinin bir tanesinde hiç fibroze rastlanmadı. Grup 2’deki diğer 7 tavşanda fibrozis varlığı mevcuttu. Grup 2’de farklı boyutlardaki kas lifleri arasında fibrozis varlığı şekil 4.6’da gösterildi. Grup 3’de 8 örnekten bir tanesinde hiç fibrozis görülmedi. Grup 3’deki diğer 7 tavşandan alınan örneklerde fibrozis mevcuttu. Grup 3’de kas lifleri arasındaki fibrozis varlığı şekil 4.7’de gösterildi.



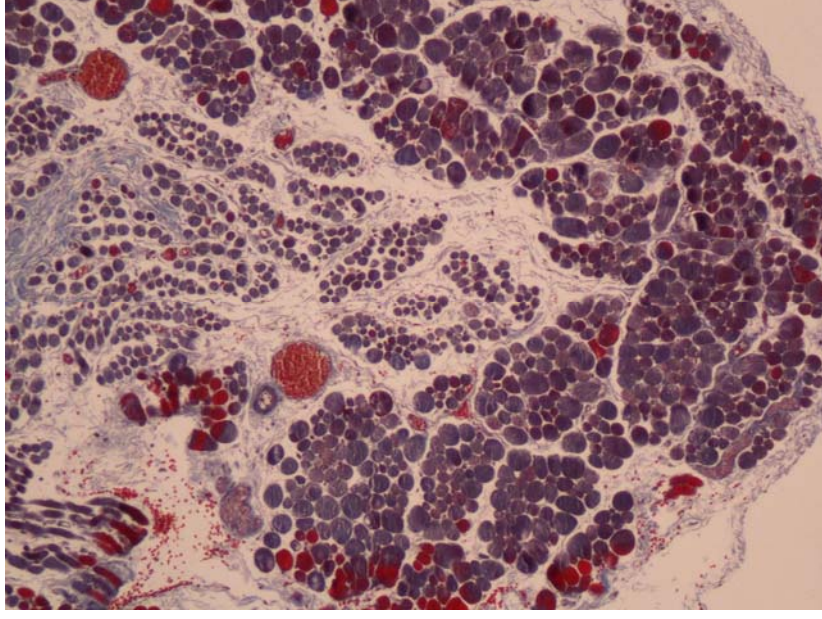
Şekil 4.2. Kontrol grubunda hücrelerin periferinde nüveleri izlenen, regüler yerleşmiş normal görünümlü kas lifleri (H&E, x100).



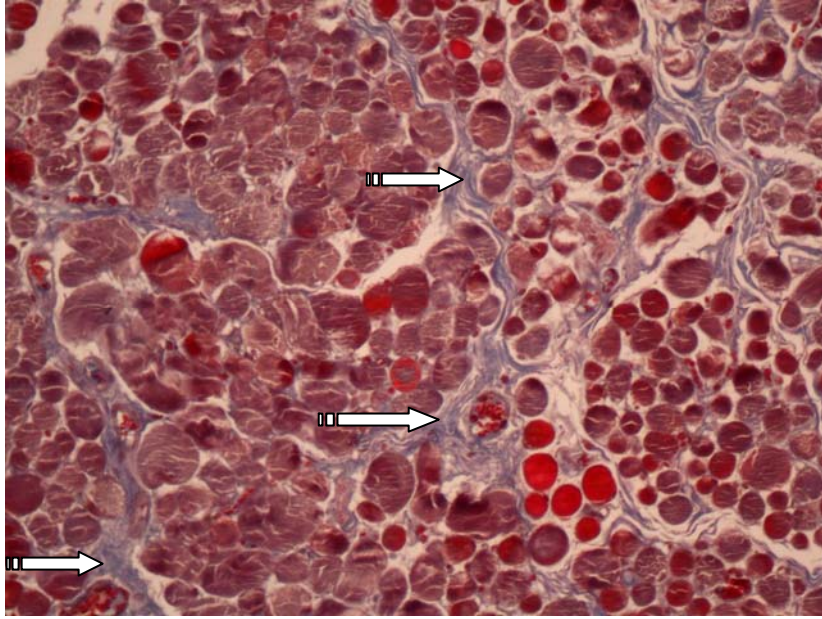
Şekil 4.3. Bubivakain enjekte edilen grupta orbital ve global tabakada kas liflerinin boyutlarındaki artış (H&E, x100).



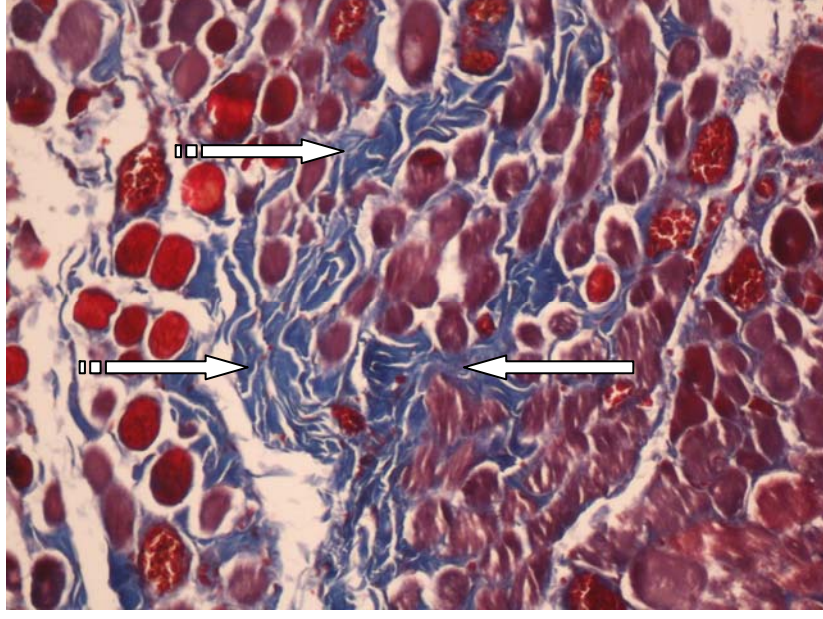
Şekil 4.4. Bubivakain enjekte edilip, sistemik isosorbid dinitrat verilen grupta orbital ve global tabakada kas liflerinin boyutlarındaki artış (H&E, x100).



Şekil 4.5. Kontrol grubunda kas lifleri arasında normal görünümlü interstisyum ve myosepta varlığı (Masson Trikrom, x100).



Şekil 4.6. Bupivakain enjekte edilen grupta farklı boyutlardaki kas lifleri arasında fibrozis (Masson Trikrom, x200).



Şekil 4.7. Bubivakain enjekte edilip, sistemik isosorbid dinitrat verilen grupta farklı boyutlardaki kas lifleri arasında fibrozis (Masson Trikrom, x200).

## 5.TARTIŞMA

Şaşılık görmenin fizyolojik sürecini olumsuz etkileyerek binoküler görmeyi engeller. Şaşılık tedavisinin amacı gözlerin paralelliğini sağlarken görmenin optimum hale getirilmesi ve binoküler tek görmenin oluşturulmasını sağlamaktır. Bu da kaslar arasında bozulan dengenin tekrar sağlanması ile olur. Tedavinin temel prensibi, göreceli olarak güçlü olabilecek kasın zayıflatılması, ya da göreceli olarak zayıf olabilecek kasın kuvvetlendirilerek, fizyolojik dengenin sağlanmasıdır.

Şaşılık tedavisinde tercih edilen yöntemler arasında en çok başvurulan cerrahi tedavidir. Ancak cerrahi müdahale çoğu zaman genel anestezi gerektirir, hastanın konforunu bozar, maliyet yükler ve cerrahi tecrübe gerekir. Ayrıca şaşılık cerrahisinde peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar gelişmesi durumunda istenmeyen sonuçlar ile karşılaşılabilir. Bu nedenle şaşılık tedavisinde cerrahi riskleri azaltan, maliyeti düşük farklı alternatif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Alternatif yaklaşımlarda amaç, gözde herhangi bir kesi oluşturmadan direk olarak hedef kasa müdahale etmek olmuştur. Kas içine enjeksiyon uygulaması, cerrahi prosedürlerden daha kolay, daha az maliyetli ve bazı durumlarda daha etkili bir yöntemdir (3).

Kas içine enjeksiyon tedavisinin benimsenmeye başlamasıyla birlikte, insan göz çevresi kasına ilk uygulama Scott (4) tarafından yapılmıştır. Bu uygulamada BAT kullanılarak bazı şaşılık türlerinin tedavisinde büyük başarı sağlanmıştır (3). Ancak etki süresinin kısa olması ve tekrarlayan uygulamalar gerektirmesi, orbitadan çevre dokulara sızıntı olabilmesi, komşu göz çevresi kasları etkilemesi, göz kapağı düşüklüğü, emilime bağlı sistemik yan etkileri ve olası direnç gelişimi bu ajanın kullanımını kısıtlayan faktörlerdir (57).

Kas içine BAT'dan başka uygulama yapılan diğer bir ajan bupivakaindir. İlk defa Park ve ark. (39) tavşan ekstraoküler kaslarına bupivakain enjeksiyonu uygulayarak kas dokusu örneklerinin histopatolojik incelemesini yapmışlardır. Çalışmalarında, enjeksiyon sonrası 1. haftada belirgin myofibril rejenerasyonunun olduğu bildirilirken, kas kuvvetindeki değişiklik incelenmemiştir.

Bupivakain ile insan göz çevresi kaslarına intramusküler enjeksiyon ilk olarak Scott ve ark. (5) tarafından uygulanmıştır. İçe kayması ve çift görmesi olan olgunun sağ dış rektus kasına intramusküler bupivakain enjeksiyonu uygulayarak, hastanın

çift görme şikayetinin kaybolduğunu ve içe kaymada belirgin gerileme olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme ile, bupivakain enjeksiyonu yapılan kasın boyutlarında bölgesel olarak artış olduğunu göstermişlerdir. Ancak çalışmada da kasın fonksiyonu ve kasılma özellikleri hakkında bilgi verilmemiştir.

Scott ve ark.'larının yaptıkları başka bir çalışmada (58), komitan ezotropyası olan 6 hastanın bir dış rektus kasına bupivakain enjeksiyonu yapıldıktan sonra, klinik düzelme ve manyetik rezonans görüntüleme ile kas boyutlarındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Gözler arasındaki paralelliğin sağlanması ile kas boyutu artışında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da bupivakainin kasın kontraktıl ve elastik komponentlerine etkisi fizyolojik testler ile değerlendirilmemiştir.

Scott ve ark. tarafından insanlar üzerinde yapılan diğer bir başka çalışmada (6), agonist kasa bupivakain, antagonist kasa BAT enjeksiyonu yapılarak oluşturulan etkinin daha önce tek başına bupivakain enjeksiyonu uygulamasına göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Wutthiphan ve ark. (59) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, hedef kasa intramusküler bupivakain enjeksiyonu ile hem içe kayma hem de dışa kayma olan hastalarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Biz, tavşan ekstraoküler kaslarında bupivakainin ve bupivakain ile birlikte verilen sistemik NO'nun etkisini göstermek için yaptığımız çalışmada, iki deney grubundan birinde üst rektus kaslarına bupivakain enjeksiyonu yaptık (grup 2). Diğer gruptaki tavşanlara ise üst rektus kaslarına bupivakain enjeksiyonunu takiben 21 gün boyunca oral yoldan bir NO donörü olan isosorbid dinitrat verdik (grup 3). Kas gücüne olan etkisini göstermek için izometrik kasılma kuvveti ölçümü, doku üzerine olan etkisini göstermek için histopatolojik değerlendirme yaptık. Daha önceki çalışmalarda tavşan ekstraoküler kas gerim kuvvetlerini saptamaya yönelik bir çalışma literatürde bulamadık. Bu nedenle, kontrol grubunu (grup 1) hiç müdahale edilmemiş tavşanlardan oluşturduk ve bazal kas gerim gücünü saptadık. Kontrol grubuna göre hem izometrik kasılma gerimlerini hem de doku histopatolojisini karşılaştırarak değişiklikleri araştırmak istedik.

Daha önceki çalışmalarda, ekstraoküler kaslara bupivakain enjeksiyonunun hipertrofik etkisi Scott ve ark. tarafından bildirilmiştir (5). Biz de çalışmamızda, tavşan göz kası üzerinde bupivakainin etkisini göstermeyi amaçladık. Ayrıca

bupivakaini, etkinliğini arttırdığını düşündüğümüz NO ile birlikte vererek, kas kuvvetindeki ve doku yapısındaki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, grup 2 ve grup 3’de tek uyarı (15 V) ile elde edilen kas gerimini, kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak artmış bulduk ( $p<0,05$ ). Kontrol grubuna kıyasla bu artış grup 2’ de % 168, grup 3’de % 192,1 oranında kaydedildi.

Üst rektus kaslarına intramusküler bupivakain enjeksiyonu yapıldıktan sonra 21 gün boyunca oral yoldan isosorbid dinitrat verilen tavşan grubunda (grup 3), üst rektus kaslarından 15 V tek uyarı ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz, 10 V 100 Hz, 15 V 100 Hz’ lik çoklu uyarılar sonrasında kaydedilen kas gerimleri, kontrol grubuna kıyasla sırasıyla % 192,1, % 81,4, % 94,8, % 61,3, % 137,5, % 82,2, % 42,5 oranında yüksek bulundu.

Üst rektus kaslarına sadece bupivakain enjeksiyonu yapılan tavşan grubunda (grup 2), üst rektus kaslarından 15 V tek uyarı ve 10 V 50 Hz, 15 V 50 Hz, 10 V 75 Hz, 15 V 75 Hz ve 15 V 100 Hz’ lik çoklu uyarılar sonrasında kaydedilen kas gerimleri, kontrol grubuna kıyasla sırasıyla % 1, %11,7, % 4,7, % 2,1, % 3,8 oranında yüksek bulundu.

Grup 3’de elde edilen kas gerim değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmasına karşın, grup 2 ile kontrol grubu kıyaslandığında tetanik kasılma sonuçlarındaki farklılığın tekli kasılmadaki (% 168 artış) gibi istatistiksel olarak anlamlı olmaması, deneysel çalışmadaki olgu sayısının azlığı ile açıklanabileceği gibi, NO’nun bupivakainin etkisini arttırdığının da bir göstergesi olabilir.

Park ve ark. (39), göz kası içine bupivakain enjeksiyonunun ardından ikinci günden itibaren satellit hücrelerinin aktive olduğunu böylece rejenerasyonun başladığını ve kasın 21. günde enjeksiyon öncesi boyutlarına ve gücüne ulaştığını bildirmişlerdir. Ayrıca hasar gören hücreler insülin benzeri büyüme hormonu gibi otokrin fonksiyon gösteren büyüme faktörleri salgılayarak satellit hücrelerin çoğalıp yeni kas lifleri olarak bir araya gelmesine dolayısıyla hasarın onarılmasına yardımcı olur (41,42). NO, kas rejenerasyonunda önemli bir role sahip olan satellit hücrelerinin aktivasyonuna aracılık eden bir ajandır (7,8). Literatürde NO’nun tavşan ekstraoküler kasları üzerine olan etkisini araştıran bir çalışma saptamadık. Bu nedenle deneysel modelimizde, uygulama kolaylığı ve invaziv olmadığı için



enfeksiyon riskinin olmaması nedeniyle tavşanlara bu ajanı oral yoldan vermeyi tercih ettik. 21 gün boyunca grup 3'deki tavşanlara bir NO kaynağı olan isosorbid dinitrat verdik.

Çalışmamızın histopatolojik değerlendirmesinde, alınan tüm kas kesitlerinin ortalama santral kas lifleri çap ortalamaları, periferik kas liflerinin çap ortalamalarına göre, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu. Mevcut literatürde, yapılan morfolojik analizler sonrasında ekstraoküler kasların iki tabakadan oluştuğu, santralde daha kalın çapta liflerden oluşan ve kasın skleraya yapıştığı tendinöz yapı şeklinde devam eden global tabakanın yer aldığı, periferde daha küçük çapta kas liflerinden oluşan ve rektus kas makarası içinde yer alan orbital tabakanın yer aldığı bildirilmiştir (60,61). Elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bulundu.

Çalışmamızda gruplar arasındaki kas lifi kalınlığı karşılaştırmaları hem santral hem de periferik lifler için ayrı ayrı yapıldı. Böylece tek başına bupivakain enjeksiyonu ve bupivakain enjeksiyonu ile birlikte sistemik isosorbid dinitrat verilmesinin etkileri her tabaka için ayrı ayrı değerlendirildi. Hem grup 2'de hem de grup 3'de santral ve periferik kas lifi çap ortalamaları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.

Kesitlerin Masson-trikrom boyaması ile yapılan değerlendirmesinde bupivakain enjeksiyonu yapılmış olan grup 2 ve bupivakain enjeksiyonu ile birlikte sistemik NO verilen grup 3'de kas lifleri arasında fibrozis varlığının gösterilmesi, kas liflerindeki kalınlık artışı ile beraber değerlendirildiğinde, bupivakain enjeksiyonunun kasın histolojik yapısında yaptığı değişikliğin hem kontraktıl komponentlerde hem de çevre dokularda olduğu söylenebilir.

Park ve ark. (39) nın, tavşan ekstraoküler kaslarına bupivakain enjeksiyonu sonrası yaptıkları histopatolojik değerlendirmenin sonuçlarına baktığımızda; enjeksiyondan 1 hafta sonra enjeksiyon bölgesinde lokalize kas fibril hasarı, fibrozis ve inflamatuvar hücre göçünün olduğunu göstermişlerdir. İnflamasyonun hem orbital hem de global tabakada enjeksiyondan 2 hafta sonra hızla gerilediğini, rejenere olan kas fibrillerinin enjeksiyondan 1 hafta sonra görülmeye başladığını fakat enjeksiyondan sonraki 2. ve 4. haftalarda orbital ve global tabakalarda çok nadir olarak görüldüklerini bildirmişlerdir. Biz yaptığımız çalışmada kasların

histopatolojik incelemesini 21. günden sonra gerçekleştirdiğimiz için sonuçlarımızı bu çalışma ile karşılaştırmamız mümkün olmamaktadır. İnflamatuar süreç erken dönemde sonlandığı için değerlendirmesini yapmadık. Kas doku örneklerinin histopatolojik değerlendirmesini yaparken kas gücünü ve elastikiyetini etkileyen parametrelere odaklanarak myofiber kalınlıkları ve fibrozis varlığına baktık.

Grup 2 ile grup 3'deki tavşanlardan alınan kas doku örneklerinde santral ve periferik tabakalardaki kas lifi kalınlık ortalamaları arasında anlamlı bir fark oluşmamasının nedeni, bupivakainin her iki grupta (grup 2 ve grup 3) indüklediği kas hipertrofinin yanında 3.grupta (bupivakain ile birlikte sistemik NO verilen grup) NO'nun olumlu etkisinin olmasını beklediğimiz yeni kas lifleri oluşumunu 3. haftada gösterememiş olmamız olabilir. NO'nun yeni kas lifleri oluşumuna yönelik etkilerini incelemek için, kas içine bupivakain enjeksiyonundan sonraki erken dönemde histopatolojik incelemelerin yapılacağı çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamızın sonuçlarını incelediğimizde, çalışmanın sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek faktörlerin olduğunu düşünmekteyiz.

Grup 2 ve grup 3'deki tavşanların üst rektus kaslarına deneyden 21 gün önce yapılan bupivakain enjeksiyonu sırasında çevre dokuların da şiştiği görülmüştü. Kas içine verilen bupivakain dozu tavşanlar arasında farklılık gösterebilir. Bu etkiyi en aza indirmek için, bupivakain dozu 0,5 ml içerisinde toplam 2,5 mg olarak ayarlanarak çevre dokulara sızıntı olsa bile, kas içine yeterli dozda bupivakain ulaşması sağlanmaya çalışıldı.

Üst rektus kaslarına bupivakain enjeksiyonunun ardından grup 3' deki tavşanlara 21 gün süreyle oral yoldan isosorbid dinitrat 20 mg/gün dozunda verildi. Tavşanların oral yoldan verilen dozun ne kadarını yuttukları veya yuttuktan sonra bir kısmını çıkarıp-çıkarmadıkları bilinmemektedir. Bu ihtimali en aza indirmek için, tavşanlara oral yoldan insülün enjektörü ile isosorbid dinitrat verilirken dozun hepsini alıp-almadıklarına dikkat edildi. Alınan dozu geri çıkarma ihtimali nedeniyle tavşanlar 5 dk süre ile izlendi.

Birbirlerine yakın olmakla birlikte gruptaki tavşanların ağırlıkları farklıydı. Oral yoldan verilen 20 mg/gün dozundaki isosorbid dinitrat tavşanların ağırlığına oranlandığında, bu oran her tavşan için farklı çıkmaktadır. Verilen isosorbid dinitrat dozunun her tavşanın ağırlığına göre özel olarak ayarlanması daha uygun olabilirdi.

Cerrahi diseksiyon sırasında; konjonktivanın açılması, üst rektus kasının bulunması, çevresindeki tenon kapsülünden izole edilmesi ve kasın skleraya yapışma yerinden kesilmesi sırasında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmamasına rağmen, bu işlemler sırasında kas miyofibrillerinde oluşturmuş olduğumuz hasar her tavşanda aynı olmayabilir. Kasın deneye hazırlanması aşamasındaki manipülasyonlar sonuçları etkilemiş olabilir.

Kontakt elektrotların yerleşim yeri, literatüre uygun olarak, üst rektus kasının distal 1/3'lük kısmında, insersiyonel tendonun yakınında olacak şekilde belirlendi (62,63). Fakat her bir deney için bu yerleşim yerinin tam olarak aynı olması mümkün görünmemektedir. Bu elektrotların yerleşim yerlerinin deneyden deneye farklılık göstermesi, elde edilen sonuçları etkileyebilir.

Kasların kontakt elektrotlar ile uyarılması aşamasında, biz çevre dokulara temas olmaması konusunda hassas davrandık. Ancak yine de çevre dokuların kasın proksimal kesimleri ile olan bağlantıları aracılığıyla istenmeden uyarılması sonuçları etkilemiş olabilir.

Kas gerimlerinin ölçüldüğü farklı uyarı yoğunlukları ve voltajlarda uyarılar arasında 4 dakikalık bir bekleme süresi bırakıldı. Tavşan ekstraoküler kas gerim kuvvetlerinin farklı uyarı yoğunluklarında değerlendirildiği farklı çalışmalarda da bu süre 2-5 dakika olarak belirlenmiştir (62-64). Her bir deney için, ilk ölçüm ile son ölçüm arasında geçen süre sonuca etki etmiş olabilir. Bu etkiyi azaltmak için her uyarı sonrası 4 dakika aralarla Krebs solüsyonu kasın açıkta kalan kısmı üzerine damlatılarak, dış çevreden etkilenmesi en aza indirilmeye çalışıldı. Yapılan benzer çalışmalarda Krebs solüsyonu in vitro deneyler için kullanılmış (64). Literatür incelendiğinde, in-vivo şartlarda ekstraoküler kaslarla yapılan deneylerde Krebs solüsyonu kullanılmamıştır. Kasın dolaşımına her hangi bir müdahalede bulunmamamıza rağmen, konjonktivanın açılması ve kası saran tenon kapsülünün delinmesi nedeniyle çevre şartlarına bağlı kasın kurummasını ve buna bağlı performans azalmasını en aza indirmek için in vivo şartlarda Krebs solüsyonu kullanmaya karar verdik. Ayrıca Krebs solüsyonu, kasın fizyolojik olarak çalışması için kullanılan elektrolit ve glukozu dışarıdan takviye edeceğinden dolayı, kas yorgunluğunu azaltacağını düşündük.

Her üç gruptaki 24 tavşanın kas gerimlerinin ölçüldüğü deney aşamasına kadar bizim kazandığımız tecrübe ve deneyimlerin her tavşan için giderek arttığı düşünülürse, ilk tavşan ile 24. tavşanın kas gerim kuvvetlerinin ölçüm değerlerinin, güvenilirliği arasında farklılıklar olabilir.

Bupivakain enjeksiyonu yapılan grupta elde ettiğimiz tetanik kasılma gerimlerinin hepsi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek çıkmasına rağmen, elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Deney gruplarındaki tavşan sayısının daha fazla tutulması ile bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkabilir.

Bilgilerimize göre daha önce göz çevresi kası içine bupivakain enjeksiyonu ile yapılan insan ve hayvan modeli çalışmalarında, fizyolojik testler ile kasın kontraktıl özellikleri ve farklı uyarı modalitelerinde elde edilen kas gerimleri ölçülmemiştir. Biz çalışmamızda bu eksikliğin giderilmesi açısından, histopatolojik değerlendirmelerle beraber fizyolojik ölçümler de yaparak, mevcut literatürde, klinik bulgularla, histopatolojik incelemelerle ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş olan kas hipertrofini, kasın gerim kuvvetindeki artışı ölçerek farklı bir açıdan göstermiş olduk (4,5,6,58). Bunlara ek olarak, göz çevresi kaslara intramusküler bupivakain enjeksiyonu ile birlikte sistemik olarak verilen NO'nun bupivakainin indüklemiş olduğu kas hipertrofinin miktarını daha da arttırılabileceğini göstermeye çalıştık.

Bupivakain ile elde edilen kas hipertrofinin potansiyelize edilmesiyle hedef kas üzerindeki artan etki, şaşılık cerrahisine alternatif tedavi yolları açısından istenilen sonuçların elde edilmesinde büyük avantaj sağlayabilir.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Şaşılıkta cerrahi tedaviye alternatif olarak geliştirilmeye çalışılan yöntemler her ne kadar cerrahi riskler almadan, düşük maliyetle olumlu sonuçlar verse de, henüz istenilen etkiyi oluşturarak, cerrahi müdahaleye tam bir alternatif sağlayabilecek yöntem geliştirilememiştir. Göreceli olarak güçlü olan kasların gücünü zayıflatma amacıyla kullanılan botulinum toksin A enjeksiyonu ve göreceli olarak güçsüz olan kasların gücünü arttırmak amacıyla kullanılan bupivakain enjeksiyonu tekniklerinin geliştirilerek etkinliklerinin artırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda daha önceden etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan göz çevresi kaslara bupivakain enjeksiyonunun kaslar üzerindeki hipertrofik etkisinin (4,5,6,39,58,59), sistemik isosorbid dinitrat verilerek artırılması amaçlandı. Fizyolojik testler ve histopatolojik inceleme ile bu etki gösterildi.

Üst rektus kasına intramusküler bupivakain enjeksiyonu yapıldıktan sonra 21 gün boyunca oral yoldan isosorbid dinitrat alan tavşanların üst rektus kaslarından farklı uyarı yoğunluklarında kaydedilen kas gerimlerinin hepsi, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu.

Şaşılıkta cerrahi tedavi her ne kadar en sık tercih edilen tedavi yöntemi olsa da, çoğu zaman genel anestezi gerektirmesi, cerrahiye bağlı hasta konforunun etkilenmesi, maliyetlerin yüksek olması, ameliyat sırasında ve sonrasında komplikasyonların görülebilmesi nedeniyle şaşılığın gelecekteki ideal tedavi yöntemi olmaktan uzaktır. Yeni geliştirilen daha az invaziv yöntemler, şaşılığın tedavisinde cerrahiye alternatif olabilirler.

Çalışmamızın sonucunda, intramusküler bupivakain enjeksiyonu ile birlikte sistemik isosorbid dinitrat verilmesinin, kas gücünü arttırmaya yönelik olumlu sonuçları olduğu görülmüştür. Yakın gelecekte, insanlarda klinik uygulamalar ile cerrahiye alternatif bir yöntem olarak geliştirilebilir.

**KAYNAKLAR**

1. Miller SJH.Parsons' Göz Hastalıkları.Ankara:Atlas Tıp Kitapçılık;1989.
2. Fırat T.Göz ve Hastalıkları,2.cilt.Ankara:Saypa Ofset;1990.s.701-753.
3. de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Campomanes Eguiarte G.Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantil esotropia.J AAPOS.2010;14(2):111-6.
4. Scott AB.Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery.J Pediatr Ophthalmol Strabismus.1980;17(1):21-5.
5. Scott AB, Alexander DE, Miller JM.Bupivacaine injection of eye muscles to treat strabismus.Br J Ophthalmol.2007;91(2):146-8.
6. Scott AB, Miller JM, Shieh KR.Treating strabismus by injecting the agonist muscle with bupivacaine and the antagonist with botulinum toxin.Trans Am Ophthalmol Soc.2009;107:104-9.
7. Anderson JE.A role for nitric oxide in muscle repair:nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells.Mol Biol Cell.2000;11(5):1859-1874.
8. Charge SB, Rudnicki MA.Cellular and molecular regulation of muscle regeneration.Physiol Rev.2004;84(1):209-238.
9. Aydın P, Akova Y.Temel Göz Hastalıkları.2.baskı.Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri;2010.
10. Kanski, JJ. Clinical Ophthalmology.6 th ed.China:Butterworth-Heinemann;2007.
11. Scobee RC.Anatomic factors in etiology of strabismus.Am J Ophthalmol. 1948;31:781.
12. Souza-Dias C, Prieto-Diaz J, Uesuqui CF.Topographical aspects of the insertions of the extraocular muscles.J Pediatr Ophthalmol Strabismus.1986;23(4):183-189.
13. Selim S.Anatomik faktörlerin şaşılık cerrahisi sonuçlarına etkisinin incelenmesi.Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,İzmir,2009.

14. Rosenbaum AL. Clinical strabismus management: principles and surgical techniques. New York: WB Saunders Company; 1999.
15. Sevel D. The origins and insertions of the extraocular muscles: development, histologic features, and clinical significance. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:488-526.
16. Hasırıpı H, Recep ÖF. *Pratik Göz Anatomisi*. Ankara: Işık Göz Kliniği Yayınları; 2001. s. 85-86.
17. Coats DK, Olitsky ES. *Strabismus surgery and its complications*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
18. Sanaç AŞ. *Şaşılık ve Tedavisi*. Ankara: Pelin Ofset. s. 95-107.
19. Parks MM. *Clinical Ophthalmology*. In: Duanne TD, editor. *Extraocular muscles*. New York: Harper and Row Publishers; 1986. p. 1-12.
20. Wilson FM. *Pediatric ophthalmology and strabismus*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1990. sec. 6. p. 199-213.
21. Demer JL, Miller JM, Poukens V, Vinters HV, Glasgow BJ. Evidence for fibromuscular pulleys of the recti extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(6):1125-1136.
22. Demer JL, Oh SY, Poukens V. Evidence for active control of rectus extraocular muscle pulleys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1280-1290.
23. Von Noorden GK. *Binocular vision and ocular motility*. 5 th ed. St Louis: Mosby Year Book; 1996.
24. Fırat T. *Göz ve Hastalıkları*, 1. cilt. Ankara: Saypa Ofset; 1990.
25. Tweed D. Three-dimensional model of the human eye-head saccadic system. *J. Neurophysiol.* 1997;77:654-666.
26. Fesharaki M, Karagiannis P, Tweed D, Sharpe JA, Wong AMF. Adaptive neural mechanism for Listing's law revealed in patients with skew deviation caused by brainstem or cerebellar lesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:204-214.

27. Shauly Y, Miller B, Meyer E. Clinical characteristics and long-term postoperative results of infantile esotropia and myopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34(6):357-64.
28. Yılmaz SG, Üretmen Ö, Köse S. Primer alt oblik kas hiperfonksiyonunun tedavisinde dezensersiyon, geriletme ve miyektomi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türkiye klinikleri J Ophthalmol*. 2009;18(2):113-118.
29. Wright K. Superior oblique silicone expander for Brown syndrome and superior oblique overaction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991;28(2):101-7.
30. Mills MD, Coats DK, Donahue SP, Wheeler DT. Strabismus surgery for adults: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1255-62.
31. Biglan A, Burnstine R, Rogers G, Saunders R. Management of strabismus with botulinum A toxin. *Ophthalmology*. 1989;96:935-43.
32. Roowe F, Noonan C. Complications of botulinum toxin a and their adverse effects. *Strabismus*. 2009;17(4):139-42.
33. Kutluk S, Akar S, Topçu M, Kural G. Effects of botulinum toxin injections into rabbit eye. *Strabismus*. 1999;7(4):221-6.
34. Saka ÖB. Bupivakain, levobupivakain ve ropivakainin toksik dozlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon, 2008.*
35. Morgan GA, Maged SM. *Clinical Anesthesiology*. Los Angeles: Appleton Lange; 2002. p. 220-232.
36. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth*. 1986; 58(7):701-716.
37. Benoit PW, Belt WD. Destruction and regeneration of skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic, bupivacaine (Marcaine). *J Anat*. 1970;107:547-56.



38. Bradley WG. Muscle fiber splitting. In: Mauro A, editor. Muscle regeneration. New York: Raven Press; 1979. p. 215-32.
39. Park CM, Park SE, Oh SY. Acute effects of bupivacaine and ricin mAb 35 on extraocular muscle in the rabbit. *Curr Eye Res.* 2004;29(4-5):293-301.
40. Hall-Craggs EC. Survival of satellite cells following exposure to the local anesthetic bupivacaine (Marcaine). *Cell Tissue Res.* 1980;209(1):131-5.
41. Hill M, Wernig A, Goldspink G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat.* 2003;203(1):89-99.
42. Anderson BC, Christiansen SP, Grandt S, Grange RW, McLoon LK. Increased extraocular muscle strength with direct injection of insulin-like growth factor-I. *Investigative Ophthalmol Visual Sci.* 2006;47(6):2461-7.
43. Hall-Craggs EC. Early ultrastructural changes in skeletal muscle exposed to local anaesthetic bupivacaine (Marcaine). *Br J Exp Pathol.* 1980;61(2):139-49.
44. Grim M, Stingle J, Mrazkova O. The impairment of muscle blood vessels after intramuscular injection of local anaesthetics. *Histochem J.* 1983;15:314-316.
45. Nonaka I, Takagi A, Ishiura S, Nakase H, Sugita H. Pathophysiology of muscle fiber necrosis induced by bupivacaine hydrochloride (Marcaine). *Acta Neuropathol.* 1983;60:167-174.
46. Komorowski TE, Shepard B, Okland S, Carlson BM. An electron microscopic study of local anesthetic-induced skeletal muscle fiber degeneration and regeneration in the monkey. *J Orthop Res.* 1990;8(4):495-503.
47. Plant DR, Beitzel F, Lynch GS. Length-tension relationships are altered in regenerating muscles of the rat after bupivacaine injection. *J Appl Physiol.* 2005;98(6):1998-2003.
48. Capo H, Roth E, Johnson T, Munoz M, Siatkowski RM. Vertical strabismus after cataract surgery. *Ophthalmology.* 1996;103(6):918-21.
49. Corboy JM, Jiang X. Postanesthetic hypotropia: A unique syndrome in left eyes. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23(9):1394-8.

50. Hamed LM, Mancuso A. Inferior rectus muscle contracture syndrome after retrobulbar anesthesia. *Ophthalmology*. 1991;98(10):1506-12.
51. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373.
52. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
53. Palmer RM, Ashton DS, Moncada J. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333(6174):664-6.
54. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2002-12.
55. Atalık KE, Doğan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Derg*. 1997;7(3):167-169.
56. Thiemermann C. The role of the L-arginine:nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol*. 1994;28:45-79.
57. Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of strabismus in children. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1989;87:174-80, discussion 80-84.
- 58.** Scott AB, Miller JM, Shieh KR. Bupivacaine injection of the lateral rectus muscle to treat esotropia. *J AAPOS*. 2009;13(2):119-22.
59. Wutthiphon S, Srisuwanporn S. Bupivacaine injection to treat exotropia and esotropia. *Strabismus*. 2010;18(4):137-41.
60. Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, Brueckner K. Extraocular muscles: basic and clinical aspects of structure and function. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:451-484.
61. Oh SY, Poukens V, Demer JL. Quantitative analysis of rectus extraocular muscle layers in monkey and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;42:10-16.
62. McLoon LK, Christiansen SP. Increasing extraocular muscle strength with insulin-like growth factor II. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3866-72.

63. Christiansen SP, Becker BA, Laizzo PA, McLoon LK. Extraocular muscle force generation after Ricin-mAb35 injection: implications for strabismus treatment. *J AAPOS*. 2003;7(1):1-6.
64. Frueh BR, Hayes A, Lynch GS, Williams DA. Contractile properties and temperature sensitivity of the extraocular muscles, the levator and superior rectus, of the rabbit. *Journal of Physiology*. 1994;475(2):327-36.

