



# Anizokori

## Anisocoria

Berker Bakbak, Şansal Gedik

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Özet

İki pupilla arasında büyüklük farkının bulunması olarak tanımlanan anizokori, her zaman potansiyel patolojik bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Bu derlemede pupilla anatomisi, fizyolojisi ve patolojik anizokoriye yol açan sebepler tartışıldı. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: Özel Sayı 68-72*)

**Anahtar Kelimeler:** Anizokori, adie sendromu, tonik pupilla, pilokarpin, horner sendromu, apraklonidin, üçüncü sinir felci

### Summary

Anisocoria is a term used for unequal size of the pupils and should be evaluated as a pathological sign. In this review, the anatomy and physiology of the pupil, and the causes of pathologic anisocoria are discussed. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: Supplement 68-72*)

**Key Words:** Anisocoria, adie syndrome, tonic pupil, pilocarpine, horner syndrome, apraclonidine, third nerve palsy

### Giriş

Her iki pupilla çapı arasında 0,1 mm'den fazla fark bulunmasına anizokori adı verilir. Pupilla büyüklükleri arasında boyut farkının bulunması fizyolojik ve patolojik sebeplere bağlı olabilmektedir. Bu sebeple anizokori etiyojisini saptamak için pupillanın ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

#### Genel Bilgiler

Yunanlılar kendi görüntülerini karşısındaki insanların gözünde görerek 'küçük adam' anlamındaki pupilla terimini kullanmışlardır. Pupillanın kendisi bir organ olmayıp irisin ortasındaki açıklıktan ibarettir. Fonksiyonları; göze giren ışığı ayarlaması, sferik ve kromatik aberasyonları engellemesi ve odak derinliğini ayarlamasıdır.

Pupillanın çapı ve verdiği reaksiyonlar ortamın aydınlığına, sempatik ve parasempatik uyarıların şiddetine, ilaç kullanımına,

oküler ve sistemik hastalıklara göre değişebilir. Pupillanın büyüklüğü; iristeki dilatör ve sfinkter kaslar ile belirlenir. Bu kaslar sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Anizokori, sempatik ve parasempatik sistemin efferent bozukluğu sonucu gelişmesinden dolayı, tanıyı koyabilmek için sempatik ve parasempatik sistem yollarının ayrıntılı bilinmesi gerekir.

Pupillanın sempatik uyarılması hipotalamustan başlayan üç nöron zincirinden oluşmaktadır (Şekil 1). Göz ve adnekslerin sempatik innervasyonu santral sinir sisteminden başlayıp uzun bir yol kat ederek gözde sonlanan, üç nöronlu bir yolak tarafından sağlanmaktadır. Birinci sıra nöronlar posterior hipotalamustan başlar ve beyin sapı içerisinde C8-T2 servikotorakal spinal kord bölgesinde Budge-Waller siliyospinal merkezine kadar devam eder. İkinci sıra pregangliyonik nöronlar superior servikal gangliyonda sinaps yaparlar. Üçüncü sıra postgangliyonik nöronlar süperior orbital fissürden geçerek orbitaya girerler ve uzun

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Berker Bakbak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel.: +90 332 241 50 00/44489 E-posta: drberkerbakbak@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 16.03.2012

**Bu derleme, TOD 9.Mart Sempozyumunda panel konuşması olarak sunulmuştur, Adana, 2012.**

posterior siliyer sinirler aracılığı ile iris dilatatör kaslarında sonlanırlar. Sonuç olarak irisin sempatik uyarılması sonucu pupilla genişler.<sup>1</sup>

Pupillanın parasempatik uyarılması beyin sapında somatik okülomotor nükleusun rostralinde yer alan pretektal nükleer kompleks olan Edinger –Westphal'den başlar (Şekil 2). Buradan çıkan lifler, üçüncü sinir lifleriyle beraber seyrederek inferior oblik kasa giden lifler aracılığıyla siliyer gangliyonuna, oradan da kısa siliyer lifler aracılığı ile irisin sfinkter kaslarına ulaşır. Sonuç olarak irisin parasempatik uyarılması sonucu pupilla daralır.<sup>1</sup>

Anizokorili bir hasta ile karşılaşıldığında pupillanın ayrıntılı incelenmesi gerekir. Pupilla muayenesi ilk önce loş aydınlatılmış bir odada, ardından oda ışıkları açılarak hasta uzaktaki bir hedefe bakarken değerlendirilir. Tüm anizokorili hastalarda pupillanın şekli, karanlık ve aydınlıktaki boyutu, ışık ve yakın reaksiyonu, göz kapağının durumu ve göz hareketleri değerlendirilmelidir.

Pupillanın şekli, hekime anizokorinin nedeni hakkında bilgi verebilir. Konjenital iris sfinkteri veya dilatatör kas yokluğu, iris iskemisine bağlı sfinkter paralizi, intraoküler inflamasyon, göz içi merceğin irisi yakalaması veya iris tümörleri, iridektomi veya iridotomi, ve travma gibi nedenler iris yapısında anormalliğe yol açarak anizokoriye neden olabilir.

Anizokori, karanlık ortamda daha belirgin ise küçük pupillada bir patoloji mevcuttur ve sempatik sistemi ilgilendiren hastalıklar araştırılır. Anizokori, aydınlık ortamda daha belirgin ise büyük pupillada bir patoloji mevcuttur ve parasempatik sistemi ilgilendiren hastalıklar araştırılır. Ancak bazı durumlarda pupillanın karanlık ve aydınlıkta değerlendirilmesi kolay olmayabilir ve anizokori miktarındaki değişiklik anlaşılabilir. Böyle durumlarda pupillanın ışık reaksiyonu değerlendirilir ve ışığa zayıf yanıt veren pupillada bozukluk olabileceği düşünülür.

Pupillanın ışık reaksiyonu, anizokorinin nedeni hakkında bilgi verebilir. Fizyolojik anizokori ve sempatik sistem patolojilerinde ışık reaksiyonu normaldir. Işık reaksiyonunu azaltan nedenler; parasempatik sistem patolojileri, iris sfinkter patolojileri, pupil tutulumlu 3. sinir felçleri, iris iskemisi ve farmakolojik pupilladır.<sup>2</sup>

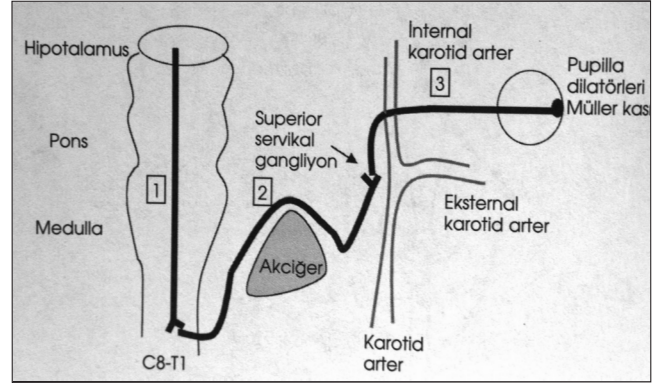
Yakın reaksiyonu, ışık reaksiyonu zayıf olan olgularda bakılır. Işık reaksiyonu normal olan olgularda yakın reaksiyon her zaman normal olacaktır. Işık reaksiyonunun olmadığı fakat yakın reaksiyonun bulunduğu durumlara ışık-yakın disosiasyonu adı verilir. Böyle bir durumda; tonik pupilla, sifiliz, herpes zoster, diabetes mellitus, myotonik distrofi, ailevi amiloidoz ve 3. sinirin aberan rejenerasyonu düşünülmelidir.<sup>3</sup>

Kapak muayenesi ve göz hareketlerinin muayenesi ile Horner sendromu ve 3. kranial sinir paralizi gibi anizokoriye yol açan daha önemli sebepleri tanımlamak mümkün olacaktır.

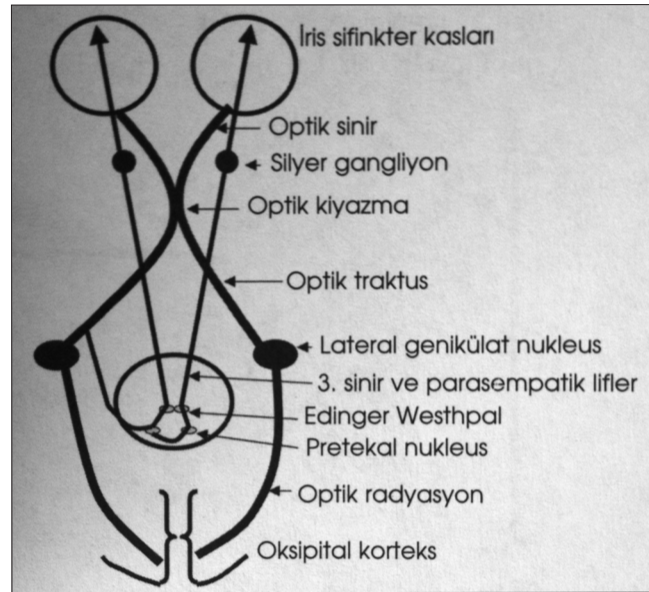
Anizokorilerin yaklaşık %10-20'si fizyolojiktir. Fizyolojik anizokorili olgularda anizokori miktarı gün içerisinde ve gözler arasında değişkenlik gösterebilir. Eski vesikalık fotoğraflarda da anizokori varsa fizyolojik anizokori tanısı konulabilir. Fizyolojik anizokori olan hastalarda her iki gözde ışık ve yakın pupilla

reaksiyonları normal olup, anizokori miktarı ışık seviyesine göre aydınlık ve karanlıkta değişmez.<sup>2</sup>

Pratik yaşamda patolojik anizokorilerden en sık olarak Adie'nin Tonik pupillası, Horner Sendromu ve pupil tutulumlu üçüncü sinir felci ile karşılaşılmaktadır. Bundan sonraki bölümlerde bu üç klinik tablodan bahsedilecektir.



Şekil 1. Pupillanın sempatik uyarılması



Şekil 2. Pupillanın parasempatik uyarılması



Resim 1. Bilateral Adie'nin Tonik Pupillası bulunan bir olguda bilateral dilate pupilla ve anizokori

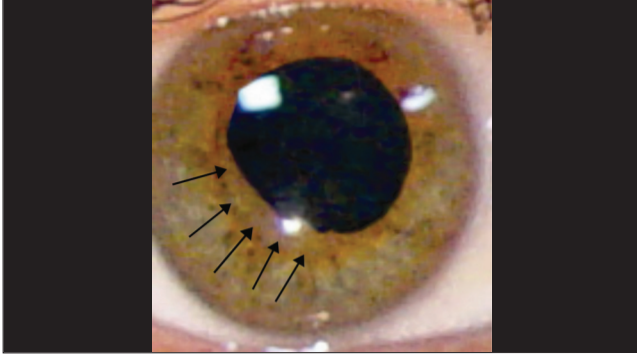
### Adie'nin Tonik Pupillası

Tonik pupilla; zayıf ışık refleksi, ışık-yakın disosiyasyonu, iriste bölgesel paralizisi, kolinerjik aşırı duyarlılık, yakına bakışta pupillada tonik kasılma ve yavaş gevşeme ile karakterize, ender görülen bir durumdur (Resim 1,2,3). Tonik pupillaya yol açan bir neden bulunmadığında bu tabloya, idiyopatik tonik pupilla veya Adie pupillası adı verilir. Bu klinik tablonun, göz içi kasların postgangliyonik parasempatik uyarılmasında oluşan bir hasar neticesinde oluştuğu düşünülmektedir.<sup>4</sup>

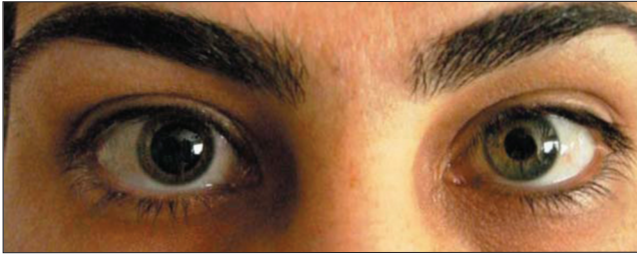
Adie pupillası, tek veya çift taraflı olabilir; beraberinde derin tendon reflekslerinde azalmanın eşlik ettiği durumlarda Adie-



**Resim 2.** Yakına bakışta pupillada küçülme



**Resim 3.** İriste, saat 6 ile 9 arası bölgesel sfinkter kasılması



**Resim 4.** Adie Tonik Pupillalı bir olguda sağ gözde midriyazis



**Resim 5.** %0,1'lik pilokarpin damla sonrası sağ pupillada miyozis

Holmes Sendromu adını alır. Sendromun görülme sıklığı yılda 4-7/100000'dür.<sup>1</sup> Bayanlarda ve otuzlu yaşlarda daha sık rastlanılır.<sup>5</sup> Oküler enfeksiyon ve enflamasyonlar, periferik ve otonomik nöropatiler, paraneoplastik sendromlar, toksisite, tümör ve travmaları içeren birçok hastalık tonik pupillaya sebep olabilirken literatürde en sık olarak idiyopatik olgulara rastlanılmaktadır.<sup>6-8</sup>

Denervasyon aşırı duyarlılık, tonik pupillanın, postgangliyonik parasempatik denervasyon neticesinde %0.125 pilokarpine, sağlam olan diğer göze kıyasla aşırı yanıt vermesi olarak adlandırılır.<sup>1,7,9</sup> Denervasyon aşırı duyarlılığı sağlam gözlerde bulunmayacağından, tonik pupillalı olgularda dilüe pilokarpin testinin tanı koymadaki önemi büyüktür (Resim 4,5). Buna karşın Thompson ve ark.<sup>7</sup> kolinerjik aşırı duyarlılığın tonik pupilla için tipik olduğunu ancak patognomonik bir bulgu olmadığını öne sürmüştür. Jacopson ve Verkant,<sup>10</sup> pupilla tutulumlu okülomotor sinir felçli olguların da dilüe pilokarpin ile miyozis geliştirdiğini bildirmişler.

Tonik pupilla etiolojisi incelendiğinde, tek taraflı başlayan ve zamanla ikinci gözü tutulan bilateral tonik pupillalı olguların sıklıkla idiyopatik olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Yaygın periferik veya otonomik nöropatili olgularda gelişen tonik pupilla sıklıkla çift taraflı tutulum sergilerler. Bremner ve ark.<sup>11</sup> bilateral tonik pupillalı olgularda yaptıkları bir çalışmada, 1 mm'den büyük anizokori ve iriste bölgesel felç bulunan olguların, %90 spesifite oranı ile jeneralize nöropati sonucu oluşmadıklarını göstermişlerdir. Benzer şekilde her iki gözde 1 mm'den büyük anizokori ve iriste bölgesel felci olmayan olgularda yaygın periferik veya otonomik nöropati saptamıştır.

Tonik pupillada, siliyer gangliyon hasarının ışık-yakın disosiyasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür.<sup>12</sup> Siliyer gangliyon



**Resim 6.** Endoskopik torakoskopik sempatektomi sonrası gelişen Horner Sendromlu bir olguda sağ tarafta ptozis ve miyozis



**Resim 7.** Apraklonidin sonrası sağ midriyazis ve ptoziste düzelme



hasarı sonrası iris sfinkterinde postgangliyonik parasempatik denervasyon geliştiği ve bu denervasyon bölgelerine akomodatif liflerin anormal yönlendiği gösterilmiştir (reinnervasyon). Kardon ve ark.<sup>13</sup> kızıl ötesi videografik transillüminasyon tekniği ile iris sfinkterinde denervasyon ve reinervasyon bölgelerini göstermiştir. Bu teknik ile iris sfinkterindeki reinnervasyon bölgeleri gösterilmiş ve bu bölgelerin kolinerjik ajanlara karşı tepkisiz kaldığı saptanmıştır. Neticede, reinnervasyon miktarının artışı ile kolinerjik duyarlılığında azalma olduğu gösterilmiştir.

Tonik pupillalı olgularda tutulan tarafta akomodasyon sırasında tonik kasılma ve akomodasyon sonrası uzağa bakışta tonik gevşeme görülür (Tonik kasılma-gevşeme). Bu sebeple yakındaki bir hedefe odaklanma sırasında tutulmayan taraftaki pupilla daha önce küçüleceğinden anizokori miktarında artma gözlenebilir. Tutulan tarafta iris sfinkterindeki tonik kasılma nedeniyle geç ve yavaş bir kasılma görülecektir. Yakındaki hedef kaldırıldığında tutulan tarafta aynı şekilde yavaş ve geç bir dilatasyon görülecektir. Tonik pupillada oluşan bu tonik kasılma-gevşeme, denervasyon sonrası akomodatif liflerin reinnervasyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>12</sup>

Tonik pupillanın ayırıcı tanısında ışık-yakın disosiyasyonu yapan diğer nedenler, Argyll Robertson pupillası, herpes zoster oftalmikus, üçüncü sinirin aberan dejenerasyonu, juvenil diabet, miyotonik distrofi, Parinaud'un dorsal orta-beyin sendromu, hipofiz tümörleri, ensefalit ve kronik alkolizm düşünülmelidir.<sup>12</sup> Adie'nin tonik pupillası; sıklıkla (%80) tek taraflı bulunması, iristeki bölgesel kasılan kasların varlığının saptanması ve kolinerjik süpersensitivitenin gösterilmesi ile diğer ışık-yakın disosiyasyona neden olan hastalıklardan ayrılır.

#### **Horner Sendromu**

Horner sendromu; pitozis, miyozis ve ipsilateral yüz tarafında terleme kaybı ile kendini gösteren bir klinik tablodur.<sup>14</sup> İlk defa 1869 yılında İsveçli oftalmolog Johann Friedrich Horner tarafından tanımlanmıştır.<sup>15</sup> Bu sendromun etiolojisinde santral, pregangliyonik ve postgangliyonik yerleşim gösteren patolojiler yer alır.

Horner Sendromlu hasta sıklıkla asemptomatiktir veya hafif bir pitozis fark eder (Resim 6, 7). Başvuru sırasında eşlik eden bulgu ve semptomlar lezyonun seviyesinin tespiti için yardımcı olabilir. Üst kapak pitozisi ile beraber görülen alt kapak elevasyonu, kapaklar arası mesafenin daralmasına ve enoftalmus görünümüne (psödoenoftalmus) sebep olur.<sup>16</sup> İris dilatatör kasını uyaran sempatik sistemin sekteye uğramasından dolayı etkilenen tarafta miyozis görülür ve anizokori karanlıkta artar.

Yüze giden postgangliyonik sudomotor lifler üst servikal gangliyonda sinaps yaptıktan sonra eksternal karotid arteri takip eder ve postgangliyonik lezyonlarda alın bölgesi derisinde terleme azalması oluşur. Bu sebeple, birinci ve ikinci sıra nöron hasarında yüzün yarısında terleme azlığı görülürken, karotid

arter bifürkasyonundan sonra meydana gelen üçüncü sıra lezyonlarda aynı taraf alın ve burun mediyal kesimlerinde terleme azlığı izlenir.

Hipotalamus ve beyin sapının iskemik ve tümoral lezyonların yanı sıra servikal spinal kordun lezyonları santral (birinci sıra) Horner sendromuna sebep olur. İkinci sıra (pregangliyonik) Horner sendromu olgularının %25'inde akciğer ve meme kansinomu gibi tümoral lezyonlar bulunmaktadır.<sup>3</sup> Doğum travmasının yanı sıra radikal boyun diseksiyonu, torakoskopik sempatektomi cerrahileri sonrasında da ikinci sıra Horner sendromu görülebilmektedir.<sup>17</sup> Postgangliyonik (üçüncü sıra) Horner sendromuna sebep olan lezyonların çoğunluğu vasküler kökenlidir.

Horner sendromu tanısında kullanılan hidroksiamfetamin solüsyonu (paredrin) üçüncü nöronun noradrenalin salgılanmasını artırarak santral ve pregangliyonik olgularda pupilla dilatasyonu yaparken, postgangliyonik Horner sendromlu olgularda dilatasyon oluşturmaz. Apraklonidin %0,5 ise alfa-adrenerjik agonisti olan bir sempatomimetik ajandır. Ticari olarak mevcuttur (%0,5 Iopidine, Alcon). Günümüzde kokain damlaları yerine kullanılmaya başlanmıştır. Apraklonidin normal pupillada presinaptik alfa 2 inhibisyonu ile miyozis yaparken, Horner'li pupillalarda süpersensitiviteye bağlı olarak dilatasyon yapar ve anizokorinin terse dönmesine sebep olur.<sup>18,19</sup>

#### **Pupil Tutulumlu 3. Sinir Felci**

Edinger-Westpal nükleer kompleksinden çıkan parasempatik lifler beyin sapı ventralinden 3. sinirin süperomedial lifleri içerisinde devam eder. Bu bölgede üçüncü sinir içerisinde devam eden parasempatik lifler bası lezyonlarına karşı hassastır. Kompresyona yol açan lezyon sıklıkla tümör veya anevrizmadır. Ortaya çıkan klinik tablo pitozis, oküler hareket bozukluğu ve dilate pupilladır.

Anizokori ve dilate pupillanın bulunması, anevrizmaya bağlı üçüncü sinir felci teşhisinde kritik bir öneme sahiptir. Kompresyon yapan en sık lezyon posterior komünikan arter anevrizmasıdır.<sup>3</sup> Bu olgularda pupil dilatedir; ışık ve yakına zayıf reaksiyon bulunur. Dilate pupillada pilokarpine yanıt görülebilir.<sup>2,10</sup> Göz hareketlerinde kısıtlılık ve pitozisin tespiti ile anizokorinin etiolojisi bulunabilmektedir.

Sonuç olarak anizokorinin tanısı dikkatli bir muayeneyi gerektirir. Anizokori ile başvuran hastalarda pupillanın şekli, karanlıkta ve aydınlıktaki boyutu, ışık ve yakın reaksiyonları ve göz kapağı değerlendirilmelidir. Farmakolojik testler tanı ve lezyonun lokalizasyonunda yardımcı olabilmektedir. Nörolojik belirtilere eşlik eden veya akut gelişen anizokori olgularında görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekir.

\*Hastaların fotoğraflarının yayınlanması için olur onayı alınmıştır.

\*\*Şemalar için Prof.Dr.Tülay Kansu'ya teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Wilhelm H. The pupil. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:36-42.
2. O'Dwyer AP. Nöro-oftalmoloji El Kitabı. Pupilla. Aydın PO, Kansu T, Torun N. Ed. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2008:29-39.
3. Kawasaki A. Disorders of pupillary function, accommodation, and lacrimation. In: Walsh & Hoyt's Clinical Neuroophthalmology, Miller NR, Newman NJ, ed.6 baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005.p.739-805.
4. Lowenfield IE, Thompson HS. The tonic pupil: a re-evaluation. *Am J Ophthalmol*. 1967;63:46-87.
5. Martinelli P. Holmes-Adie syndrome. *Lancet*. 2000;356:1760-1.
6. Thompson Hs, Hurwitz J, Czarnecki JSC. Aberrant regeneration and the tonic pupil. In: Glaser JS, ed. *Neuro-ophthalmology*. St Louis: CV Mosby;1980: v. 10, chap.9.
7. Thompson HS. Adie's syndrome: some new observations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977;75:587-626.
8. Bakbak B, Dönmez H. Adie'nin Tonik Pupillası. *Turk Norol Derg*. 2009;15:153-4.
9. Bakbak B, Gedik Ş, Köktekir EB. Bilateral tonic pupils in the absence of pupillary cholinergic supersensitivity. *Neuro-Ophthalmology*. 2012;36:76.
10. Jacobson DM, Vierkant RA. Comparison of cholinergic supersensitivity in third nerve palsy and Adie's syndrome. *J Neuroophthalmol*. 1998;18:171-5.
11. Bremner FD, Smith SE. Bilateral tonic pupils: Holmes Adie syndrome or generalised neuropathy? *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1620-3.
12. Wilhelm H, Wilhelm B. Diagnosis of pupillary disorders. In: Schiefer U, Wilhelm H, Hart W, eds. *Clinical Neuro-Ophthalmology*. Berlin/Springer;2007;55-69.
13. Kardon RH, Corbett JJ, Thompson HS. Segmental denervation and reinnervation of the iris sphincter as shown by infrared videographic transillumination. *Ophthalmology*. 1998;105:313-21.
14. Walton KA, Buono LM. Horner syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*.
15. Thompson HS. Johann Friedrich Horner (1831-1886). *Am J Ophthalmol*. 1986;102:792-5.
16. Gedik Ş. Nöro-oftalmoloji El Kitabı. Pupilla Fizyolojisi ve Patolojileri. Aydın PO, Kansu T, Torun N. Ed. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2008:313-21.
17. Gedik Ş, Köktekir EB, Bakbak B, Güzel H, Sunam GS. El terlemesi cerrahisi (Endoskopik torakoskopik sempatektomi) sonrası Horner Sendromu-Olgu sunumu. *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:72-4.
18. Koc F, Kavuncu S, Kansu T, Acaroğlu G, Fırat E. The sensitivity and specificity of 0.5% apraclonidine in the diagnosis of ocular sympathetic paresis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1442-4.
19. Bakbak B, Çelebi ARC, Şener C. Herpes zoster oftalmikus sonrası gelişen Horner Sendromu. *Turk Norol Derg*. 2009;15:82-84.