

Anizometrik Ambliyopide Levodopa Uygulamasının Görsel Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etkileri

THE EFFECT OF LEVODOPA ON VISUAL EVOKED POTENTIALS IN ANIZOMETROPIC AMBLYOPIA

Samim ÖNDEŞ*, Gülay NURLU**, Bayazıt İLHAN*, Cumhuriyet ŞENER**, Ali Şefik SANAÇ***

* Arş.GöT.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Doç.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD,

*** Prof.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Tek doz oral levodopa-benserazid kombinasyonunun (LDBA) görme keskinliği ve pateni görsel uyarılmış potansiyeller (p GUP) üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma, çift kör plaseho kontrollü olarak düzenlenmiş olup 14 olgu içermektedir. LDBA 'un, ambliop ve sağlam gözlerde PI latenslerini kısalttığı gözlenmiştir. Görme fonksiyonunda önemli rolleri olan dopaminin, ambliyopideki etkinliği önceki çalışmalarda da vurgulanmıştır. Bu sonuçlar LDBA 'un, ambliyopi tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanımı açısından ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler : Anizometropik ambliyopi,
Levodopa, p GUP

T Klin Oftalmoloji 1998, 7:92-95

Ambliyopi, görme azlığının önemli bir nedenidir. Anormal binoküler interaksiyon ya da form görme deprivasyonunun neden olduğu unilaterale veya bilateral görme azlığıdır. Klinik muayenede fizik bulgu gözlenmezken, hastanın çok az gördüğü bir durumdur. Strabismik ambliyopi ve anizometrik ambliyopi en sık görülen tipleridir. Her ikisinde de foveanın aktif inhibisyonu söz konusudur. Anizometrik ambliyopide, fiksasyon noktasından fokus edilen ve edilemeyen iki imajın superimpoze olmasıyla meydana gelen algısal yanıtı engellemek amacıyla supresyon oluşur. Santral görme keskinliğinin azalması yanında kontrast sensitivitede düşme vardır ve strabismik ambliyopiden farklı olarak periferik retinayı da kapsar. Ambliyopi esas itibarı ile, uzaysal görmedeki (spatial vision) bir bozukluktur. Bu yüzden damalı tahta ya da ızgara biçiminde-

Geliş Tarihi: 08.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Samim ÖNDEŞ
Yunus Emre Cad. No:26/7
06010 Etlik, ANKARA

*2. Ulusal Nöroloji Kmg'n'sinde (Ekim 1996) sunulmuştur.

Summary

This study has attempted to investigate the effect of single dose levodopa-henserazid combination (LDBA) on visual acuity and pattern Visual evoked response (pVER) parameters. It has included 14 patients and was designed in a double masked, placebo controlled manner. LDBA has decreased PI latencies in sound eyes and amblyopic eyes. Previous studies have stressed that dopamine have some important roles in visual function and amblyopia. We believe that these findings have been confirmed in our study and it makes us hopeful about LDBA, as an adjuvant treatment modality for amblyopia.

Key Words : Anisometropia amblyopia,
Levodopa, pVER

T Klin J Ophthalmol 1998, 7:92-95

ki uzaysal uyarıların, bu bozukluğu çalışmak için kullanılması uygun olur. Ambliyopik gözün elektrofizyolojik aktivitesine ait çok sayıda soru işareti olmasına karşın, pateni stimulus kullanıldığında sağlam gözle ambliop arasındaki farklar daha net ortaya çıkmaktadır (1). Ambliyopide, GUP'un PI latensinde küçük fakat anlamlı gecikme bulunmuştur (2). Ambliyopide majör defektin, luminans mekanizmalarından ziyade, kontrast spesifik mekanizmalarda olduğunu bildiren çalışmalar vardır (3,4).

Dopamin (DA) D1 ve D2 reseptörleri üzerinden fonksiyon gösteren klasik bir nörotransmitterlerdir. Retinal nöronlarda, rod, kon ve diğer retinal hücrelerde görevler yüklenmektedir. Olasılıkla, beyinde görsel informasyonun işlenmesine de katılmaktadır (5-7). Generalize DA eksikliği olan Parkinsonizm'de GUP bozuklukları ve kontrast duyarlılıkta düşme izlenmiştir (8). Ambliyopide de nörotransmitter aktiviteleri rol oynayabilir. Yenidoğan tavuk ve maymunlarda yapılan oklüzyonu retinal dopamin azalttığı izlenmiştir (9,10). Bu çalışmanın amacı, ambliyopi tedavisinde levodopanın p GUP latens ve amplitüdüne etkisi ile kontrast şid-

defindeki değışikliklerin ilaç öncesinde ve sonrasında GUP parametrelerinde oluşturduğu değışiklikleri incelemektir.

Materyel ve Metod

Çalışmaya yaş ortalamaları 28.5 (18-49) ve 23.5 (13-35) olan 6 kadın ve 8 erkek anizometropik ambliyop hasta dahil edilmiştir. Hastaların özellikleri Tablo 1 'de belirtilmiştir.

Hastaların, biyomikroskopik, fundoskopik, ortoptik muayenelerinde ve hikayelerinde, anizometropiden başka görme bozukluğuna neden olacak bulgu saptanmamıştır. Refraksiyon değerleri, her iki göze 15 dakika aralıkla %1 siklopentolat damlatıldıktan yaklaşık 60 dakika sonra otorefraktometre (Nikon-5100) ile belirlenmiştir. Fundoskopik muayene pupil dilatasyonunu takiben biyomikroskopta 90 D asferik lens kullanılarak yapılmıştır. Hastaların hepsine ilacın (levodopa-benserazide) gösterebileceği yan etkiler, testin nasıl ve ne amaçla yapılacağı önceden ayrıntılı biçimde anlatılmıştır. Çalışma çift kör, plasebo kontrollü, "cross over" olarak dizayn edilmiştir. Hastalar 3 hafta arayla 2 kez görülmüştür. Hasta geldiğinde daima aynı eşelde olmak üzere maksimum refraktif korreksiyonla Snellen görme keskinliği ölçülmüştür. Daha sonra 3 ayı kontrast düzeyinde (%100, %60, %20) küçük kare paterni (2.5 cm) kullanılarak, yine maksimum refraktif korreksiyonla, görsel uyarılmış potansiyeller ölçülmüştür. Test esnasında her bir göze her kontrast düzeyinde 2 kere 128'er uyarı 2 flz frekansında verilip, traseler kaydedilmiş ve sayısal ortalamaları alınmıştır. Test yüksek kontrasttan düşüğe doğru yapılmıştır. Hasta ile stimulus ekranı arası mesafe 90 cm olarak belirlenmiştir. Total test süresi ortalama 20 dakika olmuştur. İlaçlardan önce ve sonra pupil çapları ölçülmüştür. Görsel

uyarılmış potansiyeller ölçüldükten sonra testleri yapan kişilerden farklı bir kişi tarafından plasebo (sukroz) veya 200mg levodopa - 50mg benserazid (periferik dekarboksilaz inhibitörü) kombinasyonu olan kapsüllerden biri hastaya içirilmiştir. Levodopanın maksimum plazma konsantrasyonu 1-2 saat içinde oluştuğundan ilaç içildikten 90 dakika sonra aynı testler yinelenmiştir. Üç hafta sonra Levodopa-benserazide (LDBA) veya plasebo ile tekrar edilmiştir. Sonuçta 13 hastaya her iki kapsül de (plasebo, LDBA) verilmişken, bir hasta sadece plasebo aldı ve 3 hafta sonraki randevusuna gelmedi.

Sonuçlar

Görsel uyarılmış potansiyellerin P1 latensleri (mili saniye) ve amplitüdüleri (mikrovolt) Plasebo ve LDBA için, her kontrast düzeyinde ayrı ayrı olmak üzere değerlendirildi. İlaçların bu parametrelere etkisini araştırmak için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Plasebo uygulandığında, grubun P1 latenslerinde anlamlı değışiklik meydana getirmediği izlendi (Tablo 2). LDBA verildiğinde, ambliyop gözlerde, en düşük kontrast düzeyinde istatistiksel anlamlı ($t=3.8$, $p<0.05$), sağlam gözlerde ise, en yüksek kontrast düzeyinde anlamlı ($t=2.82$, $p<0.05$) P1 latensi kısalması gözlenmiştir (Tablo 3). Plasebo veya LDBA'ın p GUP amplitüdülerinde anlamlı değışiklik oluşturmadığı izlenmiştir (Tablo 4, 5).

Kontrast düzeylerinin, p GUP latens ve amplitüdülerine etkisi tek yönlü varyans analizi uygulanarak incelenmiştir. Çalışmada, kontrast düzeyi düştükçe latenslerde uzama ve amplitüdüde düşme gözlenmiştir. Ambliyop gözlerde plasebo ve LDBA verilmeden yapılan ölçümlerde %100 kontrast ile %20 arasında istatistiksel olarak anlamlı amplitüd düşmesi gözlenmiştir ($p<0.05$). Sağlam gözlerde de plasebo verilmeden önce

Tablo 1. Grubun özellikleri

YAS	CİNS	REFRAKSİYON		DÜZELTİLMİŞ GÖRME	
		AMBLİYOP	SAĞLAM	AMBLİYOP	SAĞLAM
35	K	-3.0 (-4.0 a 5)	-1.25 (-0.75 a 180)	0.3	1.0
21	E	+ 4.0	+ 1.0	0.4	1.0
13	E	+ 7.0	+ 1.0	0.1	1.0
25	K	+ 7.5(+ 1.0 a 140)	+ 1.0	0.1	1.0
31	E	- 8.75 (- 2.5 a 75)	- 2.25 (-1.25 a 130)	0.1	1.0
24	K	+ 4.5 a U O	-0.25	0.15	1.0
13	K	+ 4.0	+ 1.0	0.2	1.0
35	E	+ 6.75 (+ 1.25 a 100)	+ 0.75	0.1	1.0
46	K	-3.0 (-2.0 a 130)	- 1.0 a 75	0.2	1.0
17	E	- 3.0 a 40	-0.25	0.5	1.0
27	E	+ 2.5(+ 1.0a 105)	-0.25	0.4	1.0
20	E	+ 4.0 a 100	-0.25	0.2	1.0
23	K	+ 3.5 (+ 1.0 a 90)	+ 1.0	0.5	1.0
23	E	-4.0 (- 4.5 a 125)	-0.75 (- 0.75 a 65)	0.5	1.0

Tablo 2. Plascbo öncesi ve sonrası latensler

Lateas	Kontr.	ÖNCE		SONRA	
		Ort./Std.dev	Mm.-Mak.	Ort./Std.dev	Min.-Mak.
Amb.	100	111.8 ± 15.2	82-134	112.7 ± 15.9	84-138
	60	115.2 ± 12.7	92-134	114.8 ± 14.5	89.7-140
	20	121.1 ± 14.9	98-150	122.6 ± 17.1	95-163
Sağlam	100	103 ± 1.9	72-123.6	103.3 ± 12.5	69-124
	60	106.1 ± 10.4	86-128	106.8 ± 10.4	84-124
	20	113 ± 1.13	98.7-138	117 ± 15	97-144

(Amb; Ambliyop güz. Sağlam: Sağlam göz, Kontr: % Kontrast düzeyi , Latens: Pl latensi msn.)

Tablo 3. LD13A öncesi ve sonrası latensler

Latens	Kontr.	ÖNCE		SONRA	
		Ort./Std.dev	Min.-Mak.	Ort./Std.dev	Min.-Mak.
Amb.	111 + 14.3	111.1 ± 14.3	94.2-134.7	111.1 ± 12.7	96-132
	60	112.8 ± 13.4	98-139.5	111.6 ± 11.5	96-138
	20	122.6 ± 15.2	122.6 ± 15.2	117.7 ± 12.6	102-145
Sağlam	100	105.8 ± 10.2	93.3-126	104.7 ± 9.4	92.7-122
	60	108.1 ± 12.4	94.5-136	105.8 ± 9.5	92.1-123
	20	116.7 ± 18.2	92-168	115.8 ± 16.3	100-162

Tablo 4. Plascbo öncesi ve sonrası amplitüdler

Anıp.	Kontr.	ÖNCE		SONRA	
		Ort./Std.dev	Min.-Mak.	Ort./Std.dev	Min.-Mak.
Amb.	100	8.0 ± 4.9	1.6-17.3	7.7 ± 4.6	1.9-17.7
	60	6.2 ± 4.2	1.0-13.2	6.0 ± 3.9	1.0-13.4
	20	3.6 ± 3.3	0.5-12.5	4.1 ± 2.9	1.0-9.6
Sağlam	100	8.9 ± 5.3	2.0-20	8.6 ± 4.6	1.7-19
	60	6.6 ± 3.6	1.8-12.6	6.7 ± 3.9	2.1-15.4
	20	4.7 ± 3.5	1.7-12.7	4.6 ± 3.2	1.5-13.0

(Anıp: Amplitud mv)

Tablo 5. LDBA öncesi ve sonrası amplitüdler

Anıp.	Kontr.	ÖNCE		SONRA	
		Ort./Std.dev	Min.-Mak.	Ort./Std.dev	Min.-Mak.
Amb.	100	7.8 ± 4.7	1.3-20.2	7.4 ± 3.7	2.0-15.6
	60	5.1 ± 2.5	1.0-9.2	4.8 ± 2.2	1.0-8.1
	20	3.2 ± 2.1	0.5-7.6	3.5 ± 2.1	1.5-7.8
Sağlam	100	7.2 ± 4.0	0.5-15	7.7 ± 3.5	1.0-14.8
	60	5.2 ± 2.4	1.7-8.9	4.7 ± 2.5	1.5-11.5
	20	3.2 ± 2.2	0.6-7.4	3.9 ± 2.9	0.5-10.0

yapılan ölçümlerde yüksek kontrasttan düşüğe amplitüde anlamlı düşme izlenmiştir ($p < 0.05$). Kontrast düzeylerinin Pl latensleri üzerinde istatistik anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Sağlam gözler ile ambliyop gözler arasında görsel uyarılmış potansiyeller açısından fark olup olmadığına

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulanarak bakılmıştır. Bütün kontrast düzeylerinde, Pl latenslerinin anlamlı biçimde sağlam gözde ambliyop olana göre kısa olduğu gözlemlendi. Amplitüdler açısından, sağlam ile ambliyop gözler arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Pupil çaplarına, plasebo veya LDBA'nın etkisi olmadığı gözlemlendi.

Dört hastanın. Snellen görme keskinlikleri LDBA aldıklarında arttı. Uç hastada birer sıra, bir hastada üç sıra artış izlendi. Plasebo verildiğinde ise, bir hastada iki sıra artış gözlemlendi.

LDBA alan bir hastada bulantı kusma ve hipotansiyon gözlemlendi. Diğer hastalarda herhangi bir komplikasyon olmadı.

Tartışma

Klasik bir nörotransmitter olan dopaminin replasmanı için levodopa-benserazide kombinasyonu uzun yıllardır Parkinsonizm tedavisinde kullanılmıştır. Parkinson hastalığında pateni görsel uyarılmış potansiyel bozuklukları gösterilmiş bir bulgudur LDBA verilerek bu potansiyellerin, latenslerinde normalleşme de gösterilmiştir (11,12). Parkinson'da bozukluk sadece beyinde değil aynı zamanda retinada da söz konusudur. Dopamin antagonistlerinin ERG latens ve amplitüdlerini bozması bunu destekler (13). Dopamin. retinal amakrin ve interpleksil'orm hücrelerde bol miktarda vardır (14). Maymunlarda okluzyon sonrası retinal DA azalması, ambliyopide DA replasmanının faydalı olacağı yönünde bir bulgudur. Levodopanın normal insanda, küçük kare boyutu uyarı kullanıldığında Pl latensini kısalttığı gösterilmiştir (8). Biz de, bu yüzden pateni olarak küçük kare (2.5 cm) kullandık ve bizim çalışmamızda LDBA uygulaması ile sağlam gözlerdeki latens kısalması adı geçen çalışmayla paraleldir, p GUP latensleri, hastalar levodopa aldıklarında tüm kontrast düzeylerinde kısalmışsa da yüksek kontrast düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptanmıştır.

LDBA kombinasyonu ambliyopi tedavisinde daha önce kullanılmıştır. Yetişkin hastalarda kontrast duyarlılıkta artış ve fiksasyon noktası skotomunda küçülme saptanmıştır (2). Çocuklarda ise ambliyop gözlerin pGUP amplitüdülerinde %41 gelişme gösterilmiştir (15). Bizim hastalarımızda da ambliyop gözlerde Snellen keskinliğinde artış gözlenmiş olup, p GUP cevaplarında ise bütün kontrast düzeylerinde latensler kısalırken düşük kontrast düzeyindeki kısalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bilindiği gibi anizometrik ambliyopide özellikle yüksek frekans spatial frekansta (ör. küçük kare damalı tahta) kontrast sensitivite düşmektedir. Yani normal gözün ihtiyacı olandan daha çok kontrast miktarına ihtiyacı vardır. LDBA kullanımı ile düşük kontrast düzeyindeki latens kısalması, kontrast sensitivitedeki artış dolayısıyla olabilir. LDBA alanlarda ambliyop gözlerde Snellen görme keskinliğindeki artış da şüphe götürür olmakla birlikte dikkat çekicidir.

Bir çok araştırmacı, ambliyop gözde normale göre p GUP amplitüdünde küçülme göstermişlerdir (1).

Çalışmamızda ambliyop gözlerde, sağlam göze göre Pl latensi uzaması saptanmıştır bu da daha önce belirlenmiş bir bulgudur (16). Amplitüdüde ise belirgin değişiklik izlenmemiştir.

Pek çok hastanın farkında bile olmadığı ambliyo-pinin, tedavisi önemlidir, çünkü sağlam göze bir zarar gelmesi durumunda bu kişiler az gören insanlar haline gelecektir. Eğer bu kişilere tedavi (kapama, penalizasyon vs.) verilmişse ambliyop gözün işe yarar bir görüşe sahip olması daha kolay olacaktır. Erişkin yaşlarda ise bu tedavi modaliteleri etkinliklerini kaybederler levodopa erişkinlerde bu yüzden önemlidir. Çocuk ambliyo-plarda ise levodopanın diğer tedavi yöntemlerine yardımcı olması mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Sokol S. Visually Evoked Potentials Review Survey of Ophthalmology 1976; 21 (1).
2. Golllob I Zusehrotl, Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. Inv Ophl Vis Sci 1990; 3 1(4): 776.
3. Burian H.M. Pathophysiologic basis of amblyopia and of its treatment. Am. J. Ophthalmol. 1969;67: 1-12.
4. Hess R. Strabismic and anizometric amblyopia. Aust J Optom 1979; 62: 4-18,
5. Rogawski MA. New direction in neurotransmitter action: Dopamine provides some important clues. TINS 1987; 10:200.
6. Dyer RS.Howel WE. MacPhailRC. Dopamine depletion slows retinal transmittion. Exp Neurol 1981; 71: 326.
7. Bodis-Wollner I. Altered spatio retinal contrast vision tit Parkinson's disease and MPTP treated monkeys : The role of dopamine . Dopaminergic mechanism in vision.Bodis-Wollner I and Piccolino M, eds. New York: Alan R Liss Inc. 1988: 205-20.
8. Gottlob I, Weghaupt H.Vass C, Auff E. Effect of levodopa on human pateni Electrorctinogram and pateni Visual evoked potentials. Graefe's Arch. Clin Exp Ophthalmol 1989; 227: 421-7
9. Stone RA, Lin T, Laties A M, luvonc M. Retinal dopamine and form deprivation myopia. Proc natl Acad. Sci 1989; 86:704.
10. hivone PM, Tigges M. Fernandes A, Tigges J. Dopamine synthesis and metabolism in rhesus monkey retina: Development, aging, and the effects of monocular deprivation. Vis Neurosci 1989; 2:465.
- 11 .Bodis-Wollner I. Yahr MD, Mylin L, Thorlon J. Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in humans. Ann. Neurol 1981; 11:478-83.
12. Yaar I. The effect of levodopa treatment on visual evoked potentials in parkinsonian patients. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol 1980; 50:267-74.
13. Filip V, Balik J. Possible indication of dopaminergic Blockade in man by electroretinography. Inl pharmacopsychiatry 1978; 13:151-6.
14. Frederick JM, Rayborn ME, Laties A M. Dopaminergic neurons in human retina. J Comp Neurol 1982; 210: 65.
15. Lequirc LE Rogers. Levodopa treatment in childhood amblyopia. Inv Oph Vis Sci 1991; 32(suppl) 820.
16. Sokol S. Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. Br J Ophthalmol 1983; 67:310-4.