

Oftalmik Elektrofizyoloji

Ophthalmic Electrophysiology

Mehmet Kemal GÜNDÜZ¹

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Elektrofizyolojik incelemeler tapetoretinal ve atipik fundus dejenerasyonlarının tanısında objektif ve girişimsel olmayan pratik değerlendirme olanağı sağlar. Kullanılan yöntemler aynı zamanda maküla hastalıkları, gece körlüklerinin değişik formları, bilinmeyen nedenden ötürü azalmış görme keskinliği, sistemik hastalıklar, temaruz durumlarında, ortam bulanıklıklarında ve optik sinir hastalıklarının teşhisinde çok önemli tanı araçlarıdır.

Anahtar Kelimeler: Elektrofizyoloji, fundus dejenerasyonu, optik sinir hastalıkları.

ABSTRACT

Electrophysiological testing provides an objective and noninvasive practical evaluation in the diagnosis of tapetoretinal and atypical fundus degenerations. The tests used are also very important tools in diagnosing macular disease, different forms of nightblindness, decreased vision of unknown cause, systemic disease, malingering, opaque media and optic nerve disease.

Key Words: Electrophysiology, fundus degeneration, optic nerve disease.

Ret-Vit 2011;19:1-5

GİRİŞ

Elektrofizyolojik incelemeler, görsel sistemin değerlendirilmesinde objektif ve girişimsel olmayan tanı olanağı sağlar. Bu incelemelerin farklı topografik bölgelerdeki özel uygulama şekilleri de (fokal veya maküler ERG, multifokal ERG ve VEP gibi), değerlendirmelerde kullanılan temel prensipler ve veriler çerçevesinde yapılır. Görsel sistemdeki bozukluğun seviyesini tespit edebilmemize yardımcı olan bu incelemeler temel olarak 4 grupta yapılan incelemelerdir.

Geliş Tarihi : 30/12/2010

Kabul Tarihi : 05/01/2011

Received : December 30, 2010

Accepted : January 05, 2011

1- Selçuk Üniversitesi, Göz Hastalıkları, Konya, Prof. Dr.

1- M.D. Professor, Selçuk University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY
GÜNDÜZ K., mkemalgunduz@yahoo.com

Correspondence: M.D. Professor, M. Kemal GÜNDÜZ

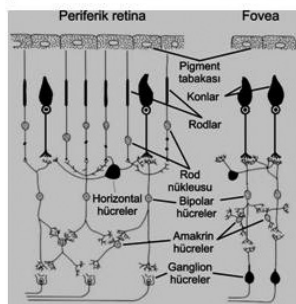
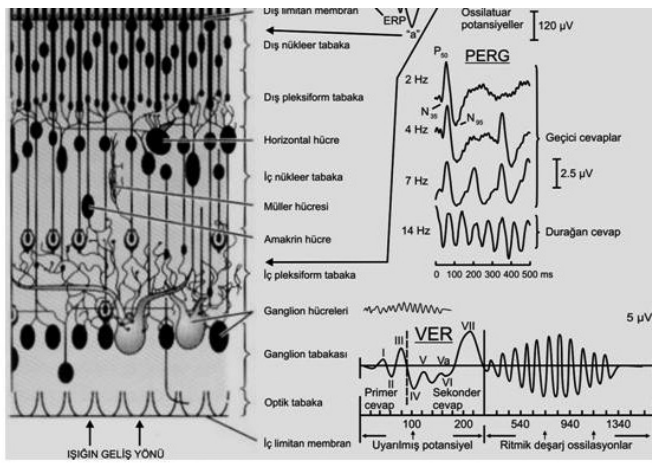
Selçuk University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY

1- Elektrookülografi (EOG)

Fotoreseptörler ile retina pigment epitel dokusu ve bu iki oluşumun birleşimindeki fonksiyonları yansıtır.^{1,2} Uyarılabilir sinir ve kas hücrelerindeki fizyolojik özelliklere sahip olan fotoreseptörlerde, karanlık ve aydınlık ortamlarda değişen membran potansiyelinin ölçülmesi esasına dayanır. Karanlıkta özellikle rod fotoreseptörleri depolarize durumdadır. Çünkü hücre membranında sodyum iyonu kanallarında yerleşik olan cGMP, Na iyonlarının geçişine olanak sağlar ve hücre içine sızan pozitif yüklü iyonlar (Na ve bir miktar Ca iyonları) özellikle hücrenin membrana yakın kısımlarını depolarize hale getirirler (hücre içi negatifliği azalır) ve membran potansiyeli düşer (karanlıkta voltaj azalması). Bu esnada sodyum iyonlarıyla beraber su moleküllerinin hareketine bağlı olarak fotoreseptörlerde önemli ölçüde oksijen tüketilir.

Aydınlıkta ise rodopsinin parçalanmasıyla oluşan ürünlerden aktif olan metarodopsin II, fotoreseptör rafalarında yerleşik uyarıcı bir protein olan transdusinle etkileşir ve fosfodiesteraz enzimini aktive eder. Fosfodiesteraz, hücredeki cGMP konsantrasyonunu azaltır ve cGMP katyon kanallarından ayrılarak bu kanalların kapanmasına sebep olur. Başta sodyum olmak üzere bir miktar kalsiyum iyonlarının da hücre içine sızması engellenir ve hücre hiperpolarize hale gelir.

Fototransdüksiyon olarak tanımlanan bu elektrokimyasal dönüşüm sırasında,³ hücre içi negatifliği artacağından membran potansiyeli de artar (ayınlıkta voltaj yükselmesi). Aydınlıktaki voltaj yükselmesi, karanlıktaki voltaj azalmasına oranlandığında normal bireylerde genellikle bu oranın 1.85 (Arden indeksi) veya daha yüksek olduğu izlenir.¹



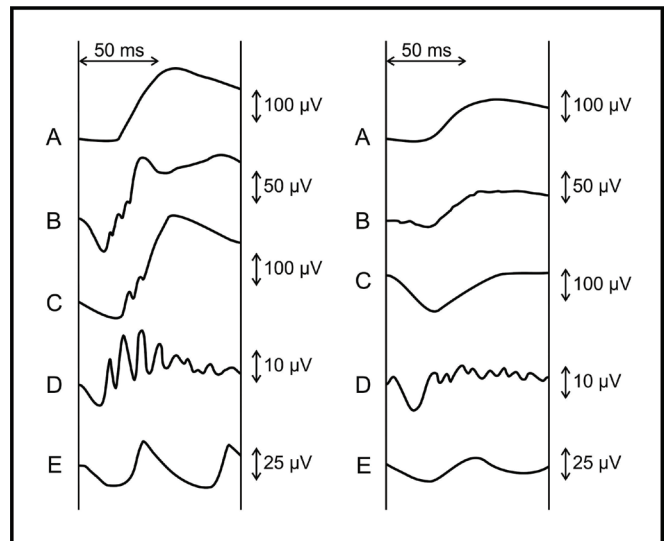
Şekil 1: Retinadaki nöronların yerleşim düzeni, elektrofizyolojik komponentlere katkıları, rodopsinin parçalanmasıyla oluşan hiperpolarizasyon ve ERP (4,6-8).

Fotoreseptör ve/veya pigment epiteli hastalıklarında bu oran 1.85'in altına iner ve genellikle 1.50 ve altındaki değerler kesin patolojik olarak değerlendirilir. Retinadaki durağan (statik) ve yavaş elektriksel değişimleri yansıtan EOG, göz küresinin bir eksen üzerinde hareketi sağlanarak dipol eksenindeki değişme sonucu voltaj ölçme prensibine göre kaydedilir (Şekil 1).⁴

2- Elektrotretinografi (ERG)

Rod ve kon fotoreseptörleri ile iç retina fonksiyonlarını yansıtır.^{2,5} EOG'nin aksine ani bir uyarımla retinada oluşturulan hızlı ve dinamik potansiyellerin kaydedilmesidir. Retina durağan haldeyken durumunu değiştirecek bir uyarımla oluşturulan potansiyel değişimleri (fototransdüksiyon) sonucu oluşan hiperpolarizasyon (a dalgası), bipolar hücrelerde oluşturduğu depolarizasyonla (b dalgası) ve ışık etkisiyle oluşan retina pigment epitelindeki değişikliklerle beraber (c dalgası ve diğerleri) genellikle bifazik bir potansiyel değişimi şeklinde ortaya çıkar.⁴

Karanlık ve aydınlık ortamlarda kaydedilen potansiyel değişimleri (rod ve kon ERG'leri) ortaya çıkış zamanları ve genlikleri bakımından farklılıklar gösterir. Ayrıca uyarım frekansını değiştirerek özel fonksiyonlara yönelik potansiyel değişimleri hakkında bilgi edinmek olasıdır. Retina periferinden kaynaklanan görsel sinyaller ganglion hücrelerine gelinceye kadar, foveadan gelenlere kıyasla daha fazla sinapstan geçerler ve sinyal iletiminde bir gecikme meydana gelir (yavaş ileti). Konlardan kaynaklanan görsel sinyalleri ileten sinir hücreleri ve lifleri, rod hücrelerinden kaynaklanan görsel sinyalleri ileten sinir hücreleri ve liflerinden belirgin şekilde büyüktür.



Şekil 2: Sol: Normal kabul edilebilecek elektrotretinografik parametreler. A) Rod ERG'si, B) Kon ERG'si, C) Maksimal ERG, D) Ossilatuar potansiyeller, E) Fliker cevap. Sağ: Patolojik elektrotretinografik parametreler. A) Rod disfonksiyonu (b dalgasının latansı uzamış ve genliği), B) Kon disfonksiyonu (a ve b dalgaları azalmış, a dalgasında latensta uzama mevcut), C) Elektronegatif ERG (b dalgası izoelektrik hattın üzerinde alınamıyor), D) Ossilatuar potansiyellerde kaybolma, E) Fliker cevaplarda patoloji (cevaplarda gecikme ve genliklerde azalma).

Sonuçta kon kökenli sinyaller beyne iki ila beş kez daha hızlı iletilirler (hızlı ileti).⁶ Değerlendirmelerde çok fazla dikkate alınmayan erken reseptör potansiyeli (ERP) bazı durumlarda önemli bir kriter olabilir. ERP, parlak bir uyarım sonrası ilk 2 ms'de ortaya çıkan bifazik cevaptır. Esas olarak kon dış segmentleri (görme pigmentlerinin beyazlaması da eşlik eder) ve melanin pigmenti (hızlı fotovoltaj veya fotostabil olan melanin potansiyeli) tarafından meydana getirilir. Genlik ve tekrar oluşabilme oranı parçalanmamış pigment miktarına ve sıcaklığa bağlıdır. R1/R2 oranı, ışığın rengi ile değişir.⁷ 2 ms'den sonraki dalga, ERG "a" dalgasının inen kolunu oluşturan fotoreseptör hiperpolarizasyonudur (Şekil 1).

3- Patern elektroretinografi (PERG)

Maküla ve retina ganglion hücrelerinin fonksiyonlarını yansıtır. Işık flaşı yerine belli bir düzende hareket eden siyah-beyaz veya renkli kare veya keskin kenarlı desenlerin uyarımıyla meydana getirilen lüminans ve kontrast değişimlerinin kaydedilmesidir.

Özellikle PERG kaydında durağan cevap morfolojileri, geçici cevap morfolojilerinden farklılık arzeder. Bifazik görünümdeki geçici cevaplar, uyarım frekansı arttıkça (10 Hz üzerinde) sıklaşmaya başlar ve sinüzoidal hale gelir (durağan cevap). Genlikler kontrast ve aydınlanma arttıkça artar (Şekil 1).^{8,9}

4- Görsel uyarıya kortikal cevap (VECR,VECP veya VEP)

Kafa içi görme yolları fonksiyonunu yansıtır (PVEP: Patern "desen" uyarımı ile elde edilen VEP, FVEP: Flaş "ışık" uyarımı ile elde edilen VEP). Topografik özelliği yoktur. VEP incelemesinde primer ve sekonder cevapların, ritmik osilasyonlardan ayrılması gerekir. Oftalmolojik incelemelerde genellikle 200 ms'nin üzerindeki cevaplar incelemeye alınmaz (Şekil 1).^{4,10,11}

DEĞERLENDİRME VE TANI PARAMETRELERİ

Elektrofizyolojik incelemelerde genliklerde ve/veya cevaplarda gerek morfolojik olarak gerekse ortaya çıkış sürelerinde hafif bozukluk veya anomaliler var ise, bu tür olgularda yandaş belirtilere çok dikkat edilmelidir. Özellikle çocuklarda hafif rod disfonksiyonları tespit edilebileceğinden (gelişimsel faktörlerden ve/veya karanlık adaptasyonunun yeterince yapılamamasından), kesin bir kanıya varmadan önce tetkiklerin 6 ay gibi bir süre sonra tekrar edilmesi gerekir.¹² Parametreler düzgün ise, olgu normal kabul edilmeli ancak normal veya sağlam kavramı kimse için uzun vadede garanti anlamına gelmemelidir.

Tablo 1: ERG'deki patolojiler.

ERG	Klinik	Bulgular
İzoelektrik ERG	RP ve RP ile seyreden hastalıklar Toksik durumlar (siderosis, ilaçlar) Total veya totale yakın retina dekolmanı Oftalmik arter oklüzyonu Yaygın korioretinit Kansere bağlı retinopati sendromu	Genlikler yok veya izlenemeyecek kadar azalmıştır ve genellikle birden fazla parametre etkilenmiştir.
Supranormal ERG	Normal varyasyon Endokrin hastalıklar (hipertiroidizm, Cushing) * Albinizm	Hipermetropide olduğu gibi genlikler yüksektir. * c dalgası düşük genlikte.
Subnormal ERG	i) RP ve RP ile seyreden hastalıklar (ODRP ve sektör RP hariç) ii) İlerleme göstermeyen konjenital gece körlüğü-Fundus normaldir. Otozomal resesif, dominant veya X'e bağlı geçebilir. a) Tip I: Riggs b) Tip II: Schubert-Bornschein (Tam ve olmayan tipleri vardır) iii) Fundus albipunktatus, Oguchi hastalığı ve Kandori benekli retina hastalığı-Fundus anormaldir. iv) Retina dekolmanı, koroid distrofileri, ortam opasiteleri, toksisite ve A vitamini yetmezliği v) Korioretinit vi) Miyopi	i) Latans genellikle gecikmiştir. ii) Cevap süresi normal, fotopik cevap düşükgenliktedir. Karanlıkta genlik artışı olmaz (Tip I, Nougaret). a) Skotopik ERG yok b) Negatif ERG ve fotopik cevap az. iii) 2-3 saat karanlık adaptasyonu yapılırsa cevaplar normal hale gelir. iv) Bütün parametreler etkilenmiştir. v) Cevap süreleri normal olabilir. vi) Bulgular değişkendir.
b-dalgası azalması	* İlerleme göstermeyen gece körlüğü (Tam olmayan tipi) Oguchi hastalığı, X'e bağlı retinozis,retina iskemisi, optik atrofi (toksisite, iskemi, glokom, nöropati)	* Kon ERG'si ve EOG genellikle normaldir.
Normal skotopik-anormal fotopik ERG	Akromatopsi, mavi kon ve rod monokromatizmi, ilerleyici kon distrofisi *Pigmente paravenöz korioretinal atrofi	* Skotopik ve fotopik cevaplar subnormal de olabilir.
Anormal ERP	i) RP ii) RP taşıyıcıları iii) Konjenital renk körlüğü iv) Kon distrofisi	i) Patolojiktir ii) Genlik azalır, tekrar oluşma oranı hızlıdır. iii) Spektral cevap bozuk. iv) Spektral cevap normal.

Tablo 2: EOG ve ERG'deki patolojiler.

EOG-ERG	Klinik	Bulgular
Anormal EOG-anormal ERG	Bazı istisnalar hariç EOG ve ERG benzer bulgular gösterir.	Her ikisi de patolojiktir.
Normal EOG-anormal ERG	Kon ve kon-rod distrofinin erken safhaları Goldmann-Favre hariç vitreoretinal distrofiler Vasküler hastalıklar (nadir olarak) * İlerleme göstermeyen konjenital gece körlüğü (Tip I: X'e bağlı geçişte)	Genel olarak ERG'de bir veya birden fazla parametre ciddi olarak patolojiktir. * EOG patolojiktir.
Anormal EOG- normal ERG	* Patern distrofi Vitelliform distrofi hastalar ve taşıyıcılar Retina dekolmanı olmayan koroideal Tümörler	* Olguların 1/3'ünde EOG anormaldir.
Anormal EOG-hafif subnormal ERG	* Toksik haller (sidososis, ilaçlar) Benekli retina sendromları	* Erken dönemde ERG subnormal olabilir.

Tablo 3: PERG ve VEP'teki patolojiler.

PERG ve VEP	Klinik	Elektrofizyoloji
PERG (P50 ve N95 komponentleri dikkate alınır)	i) Diabetik retinopati, makülopati ii) Glokom, optik nöropati ve optik disk drusenleri	i) P50 etkilenir. ii) N95 etkilenir.
VEP (P100 latans ve genliğine göre karar verilir)	i) Demiyelinizan hastalıklarda ii) Optik nöropati ve santral sinir sistemi hastalıklarında	i) Latans uzar. ii) Latans uzar ve genlik azalır.

Normal olarak değerlendirilecek parametreler iyi tanımlanabilir ve nadiren de olsa bazı olgularda kantitatif değerlendirmeden ziyade, kalitatif olarak parametrelerin mevcudiyeti araştırılmalıdır. Şekil 2'de sol tarafta normal, sağ tarafta bazı patolojik elektretinografik kayıtlar görülmektedir.

Değişik parametrelerle tanıya gidebilmek için Tablo 1-3'de verilen ayırıcı gruplamaya da dikkat etmek gerekir. Tablo 1'de ERG'deki patolojiler,¹³⁻²³ Tablo 2'de EOG ve ERG'deki patolojiler^{2,15,19,21,22} ve Tablo 3'de PERG ve VEP'teki patolojiler verilmiştir.^{8-11,24,25}

İzoelektrik ERG görünümü (ERG'nin olmaması), yaygın retina harabiyetinde veya fotoreseptörlerdeki yaygın patoloji sonucu ortaya çıkar. Normal fotoreseptör fonksiyonları sonucu görülen "a" dalgası izlenemez. Retina iç katlarına iletim ulaşamayacağından "b" dalgası da oluşmaz. Yaygın retina harabiyeti veya patolojisi sonucu, retinanın tamamının etkilendiği durumlarda ortaya çıkar. Supranormal ERG'de genlikler, olması gereken değerlerden daha yüksektir. Normal bir varyasyon şeklinde oluşabilirse de, hipertiroidizm ve Cushing gibi endokrin hastalıklarda da görülebilir.

Kadınlarda erkeklere kıyasla sadece maksimal cevap genlikleri 30-40 μV daha yüksek olduğundan, kadınlarda supranormal ERG olur yorumu yapmamak gerekir.^{22,23} Genel olarak subnormal ERG, "b" dalgası genliğinin azalması ile karışabilir. Bu tür durumlarda "a" dalgası genliğine dikkat etmek gerekir çünkü subnormal ERG'de "a" ve "b" dalgaları genlik ve/veya latansları etkilenmiştir.

Örneğin ilerleme göstermeyen Tip I gece körlüğünde (Riggs tipi), skotopik ERG alınamazken Tip II gece körlüğünde (Schubert-Bornschein tipi), "a" dalgası genliği normal ve "b" dalgasından daha büyüktür (negatif ERG).

Tip I'de rod fotoreseptörleri olmadığından, iletim bozukluğu fotoreseptör seviyesindedir. Tip II'de ise bipolar hücrelerdeki iletim bozukluğu sonucu karanlıkta parlak flaş ERG cevabı alınamaz. Ancak negatif ERG bulguları bazen tam olarak görülmeyebilir (tam olmayan gece körlüğünde olduğu gibi) ve az da olsa "b" dalgası izoelektrik hattın üzerinde izlenebilir ve "b" dalgasında azalma olarak değerlendirilebilir. Tablo 1'de özellikle karanlık adaptasyonu süresine bağlı olarak değişik bulgular verebilen Oguchi hastalığı ve genetik geçiş şekline göre değişiklik gösterebilen ve özellikle dişi taşıyıcılarda farklı ERG ve EOG bulguları verebilen ilerleme göstermeyen gece körlüğünün değişik formları "b" dalgası azalmasına örnek olarak verilmiştir.

Genel olarak skotopik "b" dalgası azalması rod disfonksiyonu, fotopik "b" dalgası azalması da kon disfonksiyonu olarak tanımlanabilir ancak patolojinin esas sebebi ERG'nin diğer parametrelerinin durumlarına göre belirlenebilir. Rod ve kon sistemi hem kendi fonksiyonlarına özel bulgularla (skotopik ve fotopik cevap özellikleriyle) hem de diğer ERG parametreleriyle (dalga latansı, genlik oranları, ossilatuar potansiyellerin ve fliker cevapların özellikleriyle) ayrılabilir (Tablo 1).

Bazı istisnaları olabilirse de genellikle EOG ve ERG benzer bulgular verir. Bu nedenle EOG'nin normal, ERG'nin anormal olduğu durumlarda başlangıç evrede

kon ve kon-rod distrofisi, EOG'nin anormal, ERG'nin normal olduğu durumlarda da vitelliform distrofi ve taşıyıcıları olabileceği düşünülmelidir. Anormal EOG ve hafif subnormal ERG ise benekli retina sendromları ve retinanın toksik ajanlara maruz kaldığı durumlarda görülebilir (Tablo 2).

PERG N95 tutulumuyla beraber VEP'te patoloji olması optik nöropati lehine değerlendirilirken, sadece VEP'in etkilenmesi demiyelinizan hastalıkları ve sadece PERG'in etkilenmesi retinayı tutan hastalıkları düşündürmelidir. PERG P50 maküla hastalıklarında, N95 ise retina ganglion hücrelerinin etkilendiği veya bozulduğu durumlarda patolojik hale gelir. PERG kaydında renkli uyarım kullanılırsa yine aynı parametreler geçerlidir. Bu durumda akromatik görsel sistem yerine, kromatik sistem değerlendirilmiş olur.

Durağan cevap morfolojisi ise daha ziyade görme keskinliğinin veya retinanın değerlendirilemediği olgularda fonksiyonların var olup olmadıklarını incelemek için kullanılır (Tablo 3).

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arden GB, Barrada A, Kelsey JH.: New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Brit J Ophthalmol.* 1962;46:449-467.
2. Gündüz K, Doğan ÖK, Pekel H.: Elektrodiagnostik yöntemler (I) - Elektroretinografi ve elektrookülografi. *T. Off. Gaz.* 1988;18:423-434.
3. Despopoulos A, Silbernagl S.: *Color atlas of physiology.* Thieme Med Publ Inc. New York. 1991:304-305.
4. Galloway NR.: *Ophthalmic electrodiagnosis.* In: Trevor-Roper PD Ed. Vol. I, Major problems in ophthalmology. Saunders, Philadelphia. 1975:13,24,30.
5. Martin DA, Heckenlively JR.: The normal electroretinogram. *Doc Ophthalmol Proc Ser.* 1982;31:135-144.
6. Guyton AC, Hall JE.: *The eye: II. Receptor and neural function of the retina.* In: *Textbook of medical physiology.* 10th ed, WB Saunders Co, Philadelphia. 2000:578-590.
7. Dawson WW, Galloway NR.: Early receptor potential: Origin and clinical applications. In: Heckenlively JR and Arden GB Eds. *Principles and practice of clinical electroretinography.* St. Louis. Mosby-Year Book. 1991:317-321.
8. Berninger T, Arden GB.: The pattern electroretinogram. In: Heckenlively JR and Arden GB Eds. *Principles and practice of clinical electroretinography.* St. Louis. Mosby-Year Book. 1991:291-300.
9. Gündüz K, Doğan ÖK.: Elektrodiagnostik yöntemler (II) - Pattern elektroretinografi. *T. Off. Gaz.* 1988;18:435-440.
10. Gündüz K, Doğan ÖK.: Elektrodiagnostik yöntemler (III) - Görsel uyarıya kortikal cevap (VECR veya VER). *T. Off. Gaz.* 1988;18:441-446.
11. Kriss A, Russell-Eggitt I.: Electrophysiological assessment of visual pathway function in infants. *Eye.* 1992;6:145-153.
12. Meredith SP, Reddy MA, Allen LE, et al.: Full-field ERG responses recorded with skin electrodes in paediatric patients with retinal dystrophy. *Doc Ophthalmol.* 2004;109:57-66.
13. Sieving PA.: Photopic ON-and OFF-pathway abnormalities in retinal dystrophies. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1993;91:701-773.
14. Gündüz K.: Pediatrik elektrofizyolojide "ISCEV" standardına göre herediter retina dejenerasyonlarının incelenmesi. *Türk Oftal. Derneği XXX. Ulusal Kong. Bült.* 1996:113-122.
15. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, et al.: Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: A new classification. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:1013-1020.
16. Gündüz K, Özbayrak N, Okka M, et al.: Cavernous hemangioma with cone dysfunction. *Ophthalmologica.* 1996;210:367-371.
17. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT.: The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:291-297.
18. Gündüz K.: Maküla hastalıklarında elektrofizyoloji. *Türk Oftal. Derneği XXI. Ulusal Kurs Bült.* 2001:26-32.
19. Lois N, Holder GE, Bunce C, et al.: Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-Fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:359-369.
20. Clarke MP, Mitchell KW, McDonnell S.: Electroretinographic findings in macular dystrophy. *Doc Ophthalmol.* 1997;92:325-339.
21. Gündüz K, Chopdar A.: Stargardt hastalığı ve fundus flavimaculatusun anjiyografik ve elektrofizyolojik özellikleri. *T Off Gaz.* 1991;21:396-400.
22. Karpe G, Rickenbach K, Thomasson S.: The clinical electroretinogram. I. The normal electroretinogram above fifty years of age. *Acta Ophthalmol.* 1950;28:301-305.
23. Peterson H.: The normal b-potential in the single-flash clinical electroretinogram: a computer technique study of the influence of sex and age. *Acta Ophthalmol.* 1968;99:5-77.
24. Sadun AA.: Distinguishing between clinical impairments due to optic nerve or macular disease. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* 1990;13:79-84.
25. Gündüz K, Karaköse N.: Ambliyopide elektrofizyolojik değerlendirme. *T Off Gaz.* 1992;22:196-200.