

Diabette Elektrofizyolojik ve Psikofiziksel Yöntemler

Electrophysiological and Psychophysical Methods in Diabetes



PROF. DR. MEHMET KEMAL GÜNDÜZ

Dr. Mehmet Kemal GÜNDÜZ 1954 yılında Kütahya'da doğdu. 1965 yılında Maltepe İlkokulu'ndan, 1969 yılında Tarsus Amerikan Koleji'nden, 1972 yılında Ankara Fen Lisesi'nden ve 1979 yılında da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Ondokuzmayıs Üniversitesi'nde asistanlığa başladı ve 1983 yılında uzman oldu. 1983-1984 yıllarında Sarıkamış Asker Hastanesi'nde askerlik hizmetini, 1984-1986 yıllarında da Bandırma Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetini tamamladı. 1986-1987 yıllarında Moorfields Göz Hastanesi'nde eğitim gördü ve araştırma grubunda çalıştı. 1987 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent, 1989 yılında Doçent oldu. 1991-1994 yıllarında Fizyoloji Doktorasını aldı. 1996 yılında Göz Hastalıkları Profesörü ve 2003 yılında Fizyoloji Doçenti oldu. 1989-1995 ve 1996-2006 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı ve 2004-2007 yıllarında Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Dekanlığı görevlerini yürüttü. Halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde çalışmaktadır. Evli ve bir kız çocuk babasıdır.

Correspondence: M.D. Professor, FEBO, M. Kemal GUNDUZ
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Konya / TURKEY
Phone: +90 532 285 90 75
E-mail: mkemalgunduz@yahoo.com

ÖZ

Diabetik retinopati (DR) retina kan damarlarının bir hastalığıdır. DR'deki esas patofizyolojik süreç muhtemelen metabolik düzensizliğin neden olduğu bir dizi kompleks biyokimyasal değişikliklerin damar tıkanmalarına ve permeabilite değişikliklerine yol açmasıdır. Bu patolojiler bazı diabetiklerde retinanın lokal bölgelerini etkilerken bazılarında daha hızlı ağır değişiklikler yapabilir. Bu bakımdan diabetli bir hastada elektrofizyolojik ve psikofiziksel anomaliler oldukça komplike olup değerlendirmesi de genellikle zordur. Buna rağmen, konvansiyonel elektoretinografi DR'li hastalarda en sık kullanılan yöntem olmuştur ve son zamanlarda da bilgisayarlı renk görme muayenesi diabette erken retina hasarını değerlendirmede çok yardımcıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabet, elektrofizyoloji, psikofiziksel yöntemler, hipoksi.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a disease of the retinal blood vessels. The primary pathophysiological process in DR is probably a metabolic derangement that leads to series of complex biochemical changes ending in vessel closures and altered permeability. These pathologies may affect local retinal areas in some diabetics while others may deteriorate to severe changes rather rapidly. In this sense, electrophysiological and psychophysical abnormalities are quite complex and often difficult to interpret in a given diabetic patient. Nevertheless, the conventional electroretinogram has been most used in patients with DR and recently colour vision testing using computergraphics has been very useful in detecting early diabetic retinal damage.

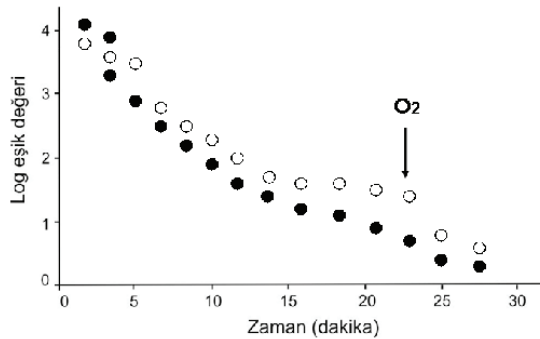
Key Words: Diabetes, electrophysiology, psychophysical methods, hypoxia.

GİRİŞ

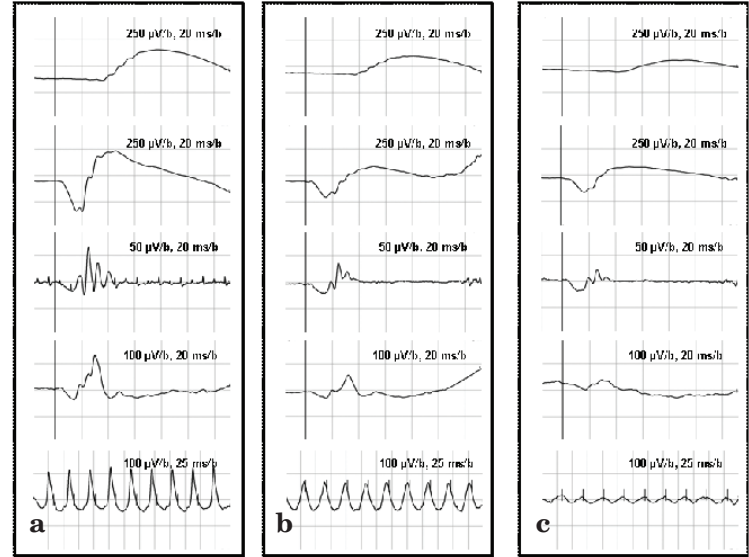
Diabet retinada hasara neden olur ve retina fonksiyonlarında bir dizi değişiklikler ve anomaliler meydana gelir. Esas olarak hiperglisemiye bağlı artmış kan akımı ve glikolizde artışın neden olduğu serbest radikal oluşumları ve kapiller tıkanıklıkların yol açtığı hipoksi birçok biokimyasal değişikliğe yol açarken, yine hiperglisemi ve hiperglisemiye bağlı olarak ileri glikasyon son ürünleri ve gliada ileri glikasyon son ürünleri için reseptör oluşumlarının neden olduğu vasküler endotelial büyüme faktörleri seviyelerinin artışı, retina damarlarında harabiyet ve oksijen taşınmasında azalmaya yol açarak hipoksiye neden olmaktadır. Karanlık adaptasyonu hipoksizde büyük artışa neden olurken, oksijen taşınmasındaki azalma ve hipoksi retina fonksiyonlarında bir dizi değişikliklere neden olmaktadır. Retina fonksiyonlarındaki değişiklikler genellikle görme keskinliğinin bozulmasından önce ortaya çıkar. Bu değişiklikler esas olarak karanlık adaptasyonu (KA), elektroretinografi (ERG), desen veya patern elektroretinografi (PERG) ve kısa dalga boyuna hassas konların (S-kon) yolunda duyarlık kayıpları olarak sınıflandırılırsa da başka parametrelerde de bozukluklar oluşabilir.

ELEKTROFİZYOLOJİK VE PSİKOFİZİKSEL YÖNTEMLER

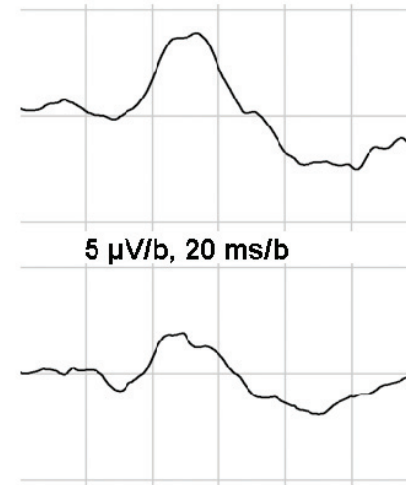
Karanlık Adaptasyonu: Diabetlilerde KA, ilk 10-15 dakika ışık algı eşik değerindeki azalmayla normal bir görünüm gösterir. Bu süreden sonra ışık algı eşik değerinde daha fazla azalma olmaz ve KA durur, (Şekil 1).



Şekil 1: Normal (siyah yuvarlaklar) ve diabetik olgularda (açık yuvarlaklar) karanlık adaptasyon eğrisi. Diabetlilerde normal gibi başlayan karanlığa uyum bir süre sonra durur ve eşik değerlerde daha fazla azalma olmaz. Oksijen solunmasıyla normal değerlere iner.



Şekil 2: Yukarıdan aşağıya doğru: Skotopik, maksimal, osilatuar potansiyeller, kon ve fliker cevapları. A. 22 yaşında erkek birey, normal. B. 75 yaşında erkek birey, normal. C) 56 yaşında erkek birey, diabetli. Diabette genliklerin azaldığı ve patolojik oldukları izlenmektedir.



Şekil 3: Üst: Normal PERG. Alt: PERG P50 komponentinde genlik azalması. PERG birinci pozitif komponent (P50: yukarıya doğru genlik değişimi) maküler bölgenin, ikinci negatif komponent (N95: aşağıya doğru genlik değişimi) ganglion hücrelerinin fonksiyonunu yansıtmaktadır.

Diabetik retinopati (DR) derecesiyle çok fazla ilintili değildir ve retinopatinin başlangıç evrelerinde olması ile ilerlemiş derecelerde olması arasında fazla fark görülmez.¹ Oksijen solunumuyla ışık algısı normallerdeki değerlere yaklaşır.

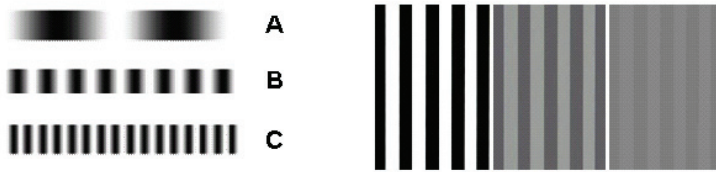
Elektroretinografi (ERG ve PERG): DR'de skotopik b-dalgası genliği patolojik, maksimal b-dalgası subnormal, osilatuar potansiyeller (OP) yitilmiş veya çok küçülmüş ve sayıca azalmış, kon ve fliker cevapları patolojik alınır (Şekil 2).

DR çıkmadan önce OP'lerin patolojik oldukları bilinmektedir. Oksijen solunduğunda geçici olarak iyileşirler ve normal ERG'deki boyutlarına erişirler. Hastalık ilerledikçe OP genliklerinde azalma olur.²

Her diabet olgusunda bütün belirtiler görülmeyebilir. Bazen OP bazen de b-dalgasında genlik azalmaları izlenir. DR'ye tamamen özgü bir ERG biçimi tanımlamak zordur. DR'nin ilerlemiş evrelerinde ERG parametrelerindeki bozukluklar daha belirgin olmakta ve PERG P50 komponenti de patolojik hale gelmektedir (Şekil 3).³

S-Kon Yolu Fonksiyonu: Diabette kısa dalga boyundaki ışığı algılayan konlarda (S-kon) fonksiyon değişiklikleri meydana gelir. Bu değişikliklerden biri kontrast duyarlılığı, diğeri renk algısı bozukluğudur. Kontrast duyarlılığı görsel hedefteki karanlık ve aydınlık bölgeler arasındaki farkın (kontrastın) değerlendirilmesidir.

Bir nesneyi detaylarıyla ayırt edebilmek için gerekli minimum miktardaki kontrastın ölçülmesidir. Görmenin kalitesini indirekt olarak değerlendirmeyi sağlar. Görme normalken erken veya çok az derecedeki kayıpları tespit etmemizi sağlar.⁴



Şekil 4: Karanlık ve aydınlık bölgelerin görme açısından sayısal uzaysal frekans olarak tanımlanır. Sol: A) Düşük, B) Orta, C) Yüksek uzaysal frekanslardır. Diabette henüz retinopati yokken bile normallere kıyaslandığında orta ve yüksek derecelerde (6 ve 12 devir / derecede) anlamlı kayıplar vardır. Sağ: Uzaysal frekans sabit kalırken kontrastın değişmesi, farklı algılamaya sebep olmaktadır. Algı ve renk fotopik, mezopik ve skotopik şartlarda değişkendir. Diabetlilerde KA bozulmuş olduğundan skotopik algı azalmıştır.

DR, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve diğer retina, maküla ve optik sinir hastalıklarında, refraktif kusurlarda, refraktif cerrahide, kataraktta, göz içi lensi implantasyonu sonrasında ve yaşlılıkta değişir. Özellikle maküla hastalıklarında orta ve yüksek frekanslarda kayıplar oluşur (Şekil 4).^{5,6}

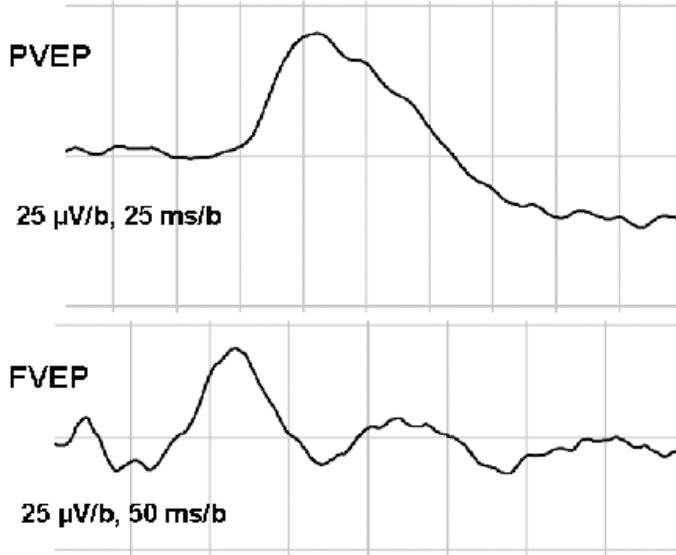
Kontrast duyarlılığı, renk algısından (100-ton renk testi ve benzer testler ile değerlendirilenlerden) daha iyi sonuç verir ve retinopati derecesiyle doğrudan ilişkilidir.^{7,8} Ancak uygulamada özellikle ileri yaştaki bireylerde zorluk vardır. Benzer zorluklar KA ve PERG uygulamalarında da mevcuttur. ERG'nin de cins, ırk, refraksiyon kusurlarında ve aynı bireyde bile oldukça değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle, uygulamada daha kolay olan renk testleri tercih edilebilir.

Renk algısı üç cins kon grubunun bir fonksiyonudur. 414-424 nm mavi, 522-539 nm yeşil ve 549-570 nm kırmızı olarak algılanır. Akkiz maküla hastalıkları mavi-sarı, optik sinir lezyonları kırmızı-yeşil defektlere neden olur. Renk kontrast duyarlılığı DR'nin derecesi ile orantılıdır. Görsel sistemdeki erken değişikliklerin tespitinde birçok olguda ERG'den daha hassas değerlendirme sağlar.⁹ Özellikle santral renk kontrast duyarlılığı (RKD) retinopati derecesi ile uyumludur.

Periferik RKD'da retinopatisi olmayan veya sadece mikroanevrizmaları olan diabetlilerde normallere kıyasla fark yoktur. Mikroanevrizma ve sert eksüdalar varsa tüm renk eksenlerinde (protan, dötan ve tritan) normallere kıyasla eşik değerleri yüksektir. Santral RKD'da mikroanevrizmalı diabetiklerle normallere kıyasla protan ve dötan eksenlerinde eşik değeri yükselmiştir.

Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar varsa tüm renk eksenlerinde (protan, dötan ve tritan) normallere kıyasla eşik değeri yüksektir.^{10,11} Retinopatisi olmayan ve tedavi edilmemiş non-proliferatif Tip 2 diabetlilerde renk algısı tritan kayıplarına neden olurken, klinik olarak anlamlı kistoid maküler ödem varsa protan ve tritan kayıpları beraber görülmektedir.¹²

Renkli görmenin etkilenme nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber, azalmış oksijen saturasyonunun diabetlilerde renk algı bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir.^{13,14} Diabetlilerde yapılan diğer renk testi sonuçlarına göre ise, retinopati diabetlilerde anlamlı tritan defektleri varken retinopatisiz diabetlilerde anlamlı değişiklikler yoktur.¹⁵ Diabetlilerde normallere kıyasla anlamlı renk defektleri vardır.¹⁶

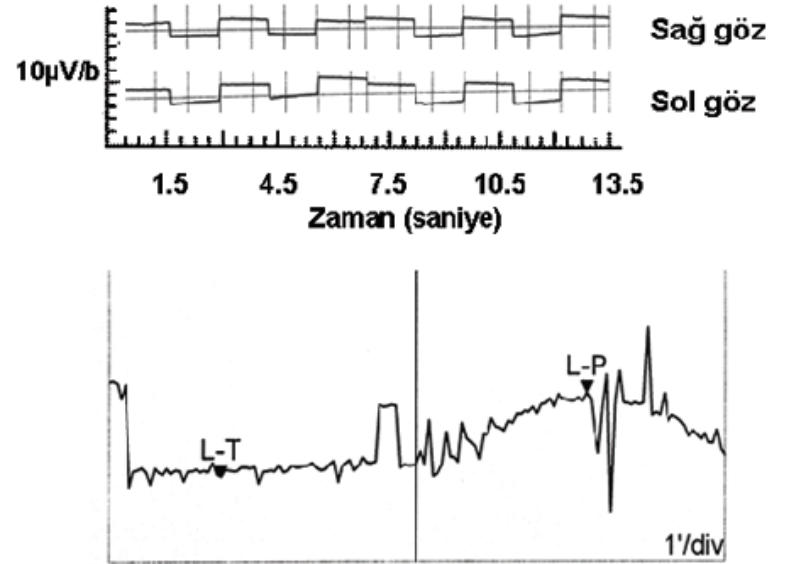


Şekil 5: Üst trase patern VEP (PVEP), alt trase flaş VEP (FVEP). Görme keskinliği çok azaldığı zaman PVEP yerine FVEP tercih edilmelidir çünkü PVEP'teki desen değişimlerinin algılanması bozulmaktadır.

Diabetlilerde retinopati yokken bile, normallere kıyasla anlamlı derecede tritanopik defektler vardır ancak protan ve dötan defektleri yoktur.¹⁷ Diabetin süresi ve retinopatinin derecesiyle orantılı hata skorları elde edilir.¹⁸ DR ile renk algısı arasında anlamlı ilişki olmadığını belirtenler de varsa da uyguladıkları yöntemin yeterince hassas olmaması gibi sebepler düşünülebilir.¹⁹

Görme Keskinliği: Bir harf, sembol veya şeklin maksimum kontrasttaki görsel çözünürlüğünün ölçülmesidir. Maküla hastalıklarında görme keskinliği iğne deliği (pin-hole) ile bakışta daha düşüktür. Makülanın etkilenmediği durumlarda görme keskinliğindeki olası azalma tespit edilemeyebilir.

Görsel Uyarıya Kortikal Cevap (VEP veya VECR): Işık flaşı veya desen değişimli görsel uyarı ile oluşan elektrik potansiyeli ölçümüdür. Retina ile oksipital lob arasındaki görsel yolun tamamının bütünlüğünü gösterir. Bu nedenle maküla, optik sinir ve kortikal patolojiler arasında ayırım yapamaz. Görme keskinliği değerlendirilecekse genliğe, görme yolları değerlendirilecekse latansa bakılır (Şekil 5).



Şekil 6: Üst: EOG'de sakkadik hareketlerin yarattığı voltaj değişimleri. Sakkad süresi 1.5 sn, 10 µV/b. Alt: Karanlık adaptasyonu bozuk, ışık adaptasyonuna uyumu iyi olmayan, aşırı göz hareketleri olan diabetli bir bireyden kaydedilen EOG.

Diabette VEP P100 komponentinin latansı uzayabilir. Uzunluk ile diabetin tipi ve süresi arasında ilişki yoktur. Diabette VEP'in önemi ve patolojilerin anlamı spekülatifdir.²⁰⁻²¹

Elektrookülografi (EOG): Hızlı osilasyon genlikleri, kan glukoz seviyesi ile doğru orantılıdır. Fotoreseptörlere bağlı değişikliklerin RPE hücrelerinde klor konsantrasyonuna etkisini yansıtır. Glukoz seviyesi ile RPE metabolizmasının değişmesi kan-retina bariyerinde değişikliklere yol açarak maküla ödemi gibi değişik durumlara neden olabilir.²¹⁻²² Diabette KA süreci patolojik olduğu için EOG de etkilenir (Şekil 6).

Fotostres Testi: Maküla bölgesine, görsel pigmentleri yeterince beyazlatacak miktarda ışık tutulur. Normal retina fonksiyonunun ve duyarlılığının geri dönmesi, görsel pigmentlerin rejenerasyonuna bağlıdır.

Rejenerasyon zamanını fotoreseptör, Bruch membranı, koruyokapiller veya koroid patolojileri uzatır. Nöral iletim yolları ve SSS patolojileri, rejenerasyon zamanını etkilemez. Monoküler yapılır.

Önce görme keskinliği ölçülür. Daha sonra oftalmoskopun parlak ışığı ile 10 sn makülaya ışık tutulur. Görme keskinliği seviyesinin ilk ölçülen seviyenin bir sıra altına gelme zamanı ölçülür. Normal süre 50-60 sn'dir. Diabetin erken dönemlerinde anlamlı değildir.²³

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arden GB, Wolf JE, Tsang Y. Does dark adaptation exacerbate diabetic retinopathy? Evidence and a linking hypothesis. *Vision Res* 1998;38:1723-9.
2. Drasdo N, Chiti Z, Owens DR, et al. Effect of darkness on inner retinal hypoxia in diabetes. *Lancet* 2002;359:2251-3.
3. Arden GB, Hamilton AM, Wilson-Holt J, et al. Pattern electroretinograms become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a preproliferative stage: possible use as a screening test. *Br J Ophthalmol* 1986;70:330-5.
4. Arden GB. Testing contrast sensitivity in clinical practice. *Clin Vis Sci* 1987;2:213-24.
5. Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:620-5.
6. Brinchmann-Hansen O, Bangstad HJ, Hultgren S, et al. Psychophysical visual function, retinopathy, and glycemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. *Acta Ophthalmol Copenh* 1993;71:230-7.
7. Arend O, Remky A, Evans D, et al. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1819-24.
8. Ewing FME, Deary IJ, Mark WJ, et al. Seeing beyond retinopathy in diabetes: Electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocrine Reviews* 1998;19:462-76.
9. Arden GB, Gündüz K, Perry S. Colour vision testing with a computer-graphics system: preliminary results. *Doc Ophthalmol* 1988; 69:167-74.
10. Gündüz K, Arden GB, Perry S. A new test of colour vision using TV and computer graphics: results in some common acquired eye diseases. In: Kulikowski JJ, Dickinson CM, Murray IJ (eds). *Seeing Contour and Colour*. Pergamon Press: Pergamon, NY 1987;373-80.
11. Friström B. Peripheral and central colour contrast sensitivity in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:541-5.
12. Wong R, Khan J, Adewoyin T, Sivaprasad S, et al. The ChromaTest, a digital color contrast sensitivity analyzer, for diabetic maculopathy: a pilot study. *BMC Ophthalmology*, 2008;8:15.
13. Dean FM, Arden GB, Dornhorst A. Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin dependent diabetic subjects. *Br J Ophthalmol* 1997;81:27-30.
14. Arden GB, Gündüz MK, Kurtenbach A, et al. A preliminary trial to determine whether prevention of dark adaptation affects the course of early diabetic retinopathy. *Eye* 2010;24:1149-55.
15. Sinha AK, Bhatia R. Colour vision in diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol* 1979;27:6-8.
16. Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1986;104:225-8.
17. Tregear S, Knowles P, Ripley L, et al. Chromatic-contrast threshold impairment in diabetes. *Eye* 1997;11:537-46.
18. Kurtenbach A, Erb C, Adler M, et al. Colour vision in diabetics tested by the Farnsworth-Munsell 28-hue desaturated test. *Color Research&Application* 2001;26:292-96.
19. Lopez M, Martin R, Martinez R, et al. What is the cause of the impaired color vision in diabetic patients? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:564.
20. Algan M, Ziegler O, Gehin P, et al. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;12:227-9.
21. Li Q, Zemel E, Miller B, et al. Early retinal damage in experimental diabetes: electroretinographical and morphological observations. *Exp Eye Res* 2002;74:615-25.
22. Schneck ME, Fortune B, Adams AJ. The fast oscillation of the electro-oculogram reveals sensitivity of the human outer retina/retinal pigment epithelium to glucose level. *Vision Research* 2000;40:3447-53.
23. Lovasik JV. An electrophysiological investigation of the macular photostress test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:437-41.