

DERLEME REVIEW

Oküler Elektrofizyolojik İncelemeler

Ocular Electrophysiological Examinations

Mehmet Kemal GÜNDÜZ*, Erhan ER**

*Profesör Doktor, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elektrodiagnostik Birimi

**Sağlık Memuru-Teknisyen, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elektrodiagnostik Birimi

Geliş Tarihi/Received: 01.12.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2016

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Kemal GÜNDÜZ / Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 42080 Meram Konya Tel./Phone: +90 332 223 6330 Faks/Fax: +90 0332 320 0455 E-posta/E-mail: mkemalgunduz@yahoo.com

ÖZET

Elektrofizyolojik incelemeler genel olarak sinir ve kas hücrelerindeki elektrik yüklerinin hücrede dağılıma prensiplerine ve bu hücrelerin farklı koşullardaki davranış biçimindeki değişiklikler değerlendirilerek yapılır. Oküler elektrofizyolojide en yaygın kullanılan yöntemlere ağırlık verilerek hazırlanmış olan bu makalede, oküler elektrofizyolojideki temel incelemelerin prensipleri ve elektrodiagnostik birimimizde incelenen hastalardan elde edilen bazı örnekler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Elektrofizyoloji, membran potansiyeli, hiperpolarizasyon, depolarizasyon.

ABSTRACT

Electrophysiological examinations in general are made based upon the principles of distribution of electric charges in nerve and muscle cells and the changes in their behaviour in different conditions. Emphasizing on the most widely used tests in ocular electrophysiology in this article, the principles of basic investigations in ocular electrophysiology and some examples obtained from the patients examined in our electrodiagnostic unit are discussed.

Key Words: Electrophysiology, membrane potential, hyperpolarisation, depolarisation.

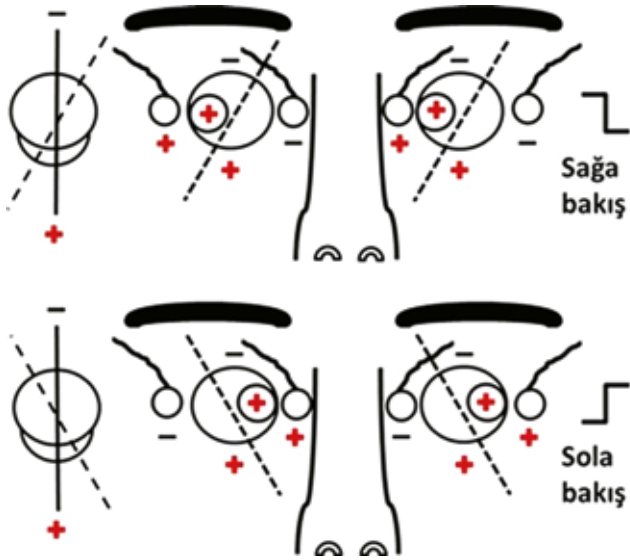
TEMEL HÜCRE FİZYOLOJİSİ

Farklı konsantrasyonlarda iyonlara sahip iki çözelti, iyon geçişine engel olacak bir membranla ayrılırsa, iki çözelti arasında bir elektrik potansiyeli oluşur. Solüsyonların çoğunda iyonlar karşıt kutup iyonlarıyla beraber bulunurlar ve bu nedenle solüsyonun kendisinde net bir potansiyel oluşmaz. Eğer farklı konsantrasyondaki iki solüsyon bazı iyonların geçişine olanak sağlayıp diğerlerini geçirmeyen bir membranla ayrılırsa, geçebilen iyonlar diffüzyonla eşit ama zıt polaritede bir potansiyel farkı oluştururlar. Canlı hücrelerdeki bu farklı solüsyonlara örnek, hücre içi ve hücre dışı ortamlardır. Hücre içini dışından ayıran membran yarı geçirgendir. Hücre içinde yer alan protein ve amino asitler (hücre elemanları) büyük yapılı ve daha çok negatif yüklü anyonik yapıda moleküllerdir ve hücre zarını aşamazlar. Özellikle sinir ve kas hücreleri potasyum iyonlarına karşı göreceli olarak geçirgendir ve hücre dışına potasyum iyonları sızarken, hücre içinin negatif yükü hücre dışına kıyasla da da artar. Bu negatiflik membran istirahat potansiyeli olarak tanımlanır ve tipik olarak -50 milivolt (mV) kadardır. Bütün hücreler metabolik faaliyetleri için bu biyoelektrik potansiyellerini kullanırlar. Sinir hücreleri ise ilaveten fizyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirebilmek için biyoelektrik potansiyellerini farklı şekillerde değiştirebilirler. Örneğin optik sinir ile amakrin hücrelerin bir kısmı miyelinli olup aksiyon potansiyelleri oluştururken, diğer sinir hücreleri miyelinlidir ve uyarıldıklarında membran potansiyeli veya sekonder reseptör potansiyeli

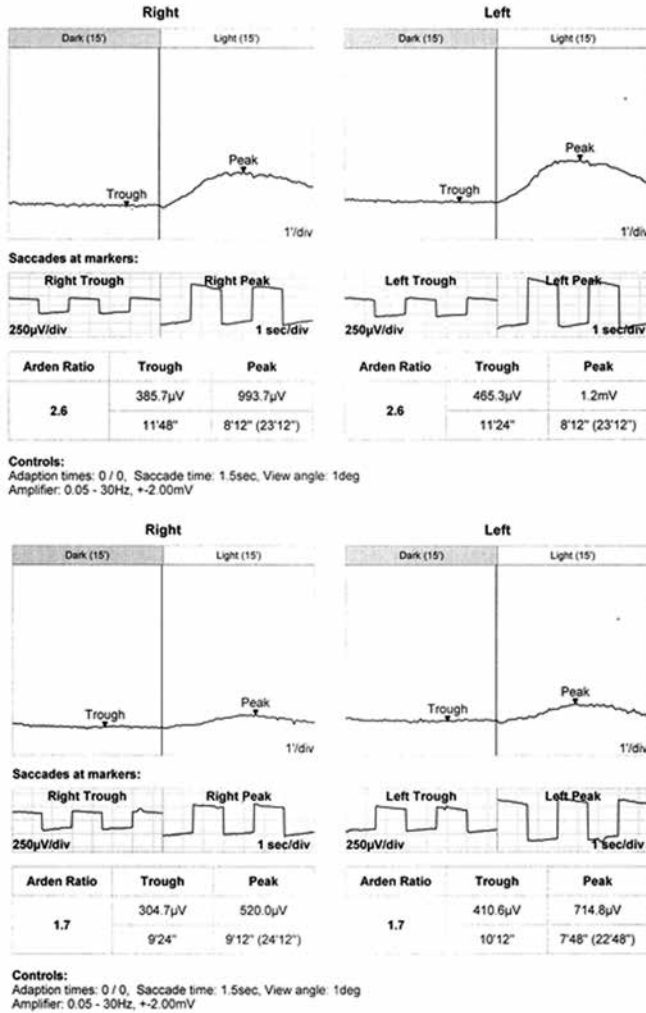
oluşturarak sinyal iletimi yaparlar. Fotoreseptörlerde biyoelektrik sinyaller karanlık ve aydınlık ortamlarda değişiklik gösterdiklerinden farklı etkinliklere sebep olurlar.

ELEKTROOKÜLOGRAFİ (EOG)

Fotoreseptörlerde sodyum kanalı olan cGMP, karanlıkta açıktır ve sodyum iyonları bu kanaldan girerek hücreyi depolarize eder ve membran istirahat potansiyeli giderek azalır (örneğin -50 mV'dan -40 mV'a düşer). Bu azalma karanlık çökmesi olarak adlandırılır (dark trough=DT) ve 10-15 dakikada en düşük seviyeye iner (karanlık adaptasyonuna devam edilirse hücre içi dengelerin kurulması ve adaptasyon sonucu 1-2 saat sonra voltajda tekrar yükselmeler görülür). Işık etkisiyle kapanan kanallar sodyum iyonları geçişine engel olurken, potasyum iyonlarının hücre dışına sızmasına bağlı olarak hücre içi hiperpolarize olur ve voltaj yükselir. Bu yükselme ışık yükselmesi olarak adlandırılır (light peak=LP) ve yine 10-15 dakikada en yüksek seviyeye çıkar (aydınlık adaptasyonuna devam edilirse hücre içi dengelerin kurulması ve adaptasyon sonucu bir süre sonra voltajda azalma oluşur). LP/DT oranı Arden indeksi (AI) olarak tanımlanır ve fotoreseptörlerle retina pigment epiteli seviyesindeki patolojilerde bu oran 1.8'in altına iner.^[1] Retinanın negatif, korneanın da retinaya kıyasla polaritesinin pozitif olması nedeniyle göz küresi durağan halde dipol özelliği taşır. Şekil 1'de retina ile kornea arasındaki statik potansiyel farkının bir dipol ekseninde zıt yönlerde ve eşit



Şekil 1. Retinadaki membran istirahat potansiyelinin polaritesi göz küresinin hareketiyle dönme istikametine göre yer değiştirir (dipol momenti).



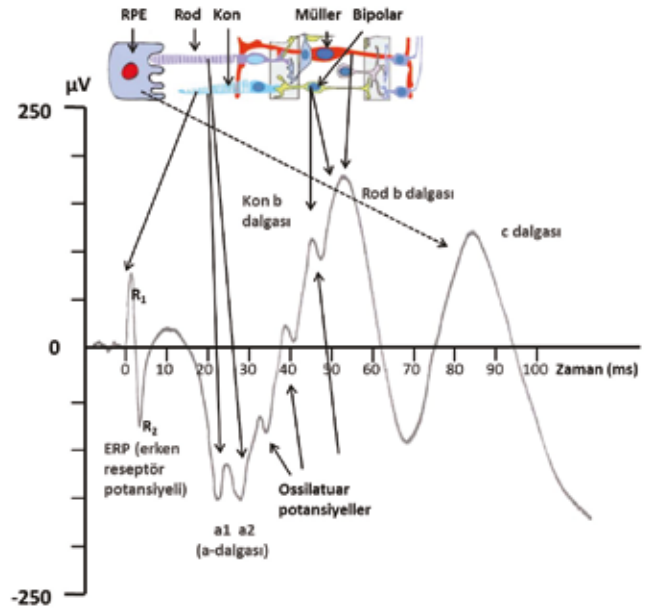
Şekil 2. Normal EOG'de Arden indeksi (Aİ) %180'in üzerindedir (üst). Allta Aİ %180'in altında olan subnormal-patolojik EOG. Best hastalığında Arden indeksinin %150'nin altında olması ancak flaş ERG'nin etkilanmemesi tipiktir. %120'nin altındaki indeksler yitlik değerlendirilir.

açılarla hareketiyle ölçülmesi gösterilmiştir. EOG'nin temelini oluşturan bu yöntem, 30 derecelik horizontal göz hareketleri yaptırılarak gerçekleştirilir. Vertikal hareketler ve diğer uygu-

lamalarda da kullanılabilirse de genel standardizasyon prensipleri horizontal hareketler için tanımlanmıştır. EOG temel olarak fotoreseptörler ile retina pigment epitel dokusu ve bu iki oluşumun birleşimindeki fonksiyonları yansıtır. Best, Stargardt, kelebek patern distrofisi, toksik haller (siderosis, ilaçlar), ilerleme göstermeyen gece körlüğü (Tip 1: X'e bağlı geçişte) ve klorokin toksisitesinde kullanılabilir. [2-3] Şekil 2'de normal ve subnormal-patolojik EOG traseleri görülmektedir. Karanlık ve aydınlık ortamlarda değişen membran istirahat potansiyeli retinanın yavaş potansiyel değişimini göstermektedir. Potansiyel seviyeleri yitlik seviyeler hariç çok önemli olmamakla beraber, aydınlık ve karanlık potansiyelleri arasındaki oran önemlidir. Voltaj ölçümleri hücre içinden yapılmadığından, mV seviyesindeki değerler hücre dışından ölçüldüğünde mikrovolt (μV) seviyesinde alınabilmektedir.

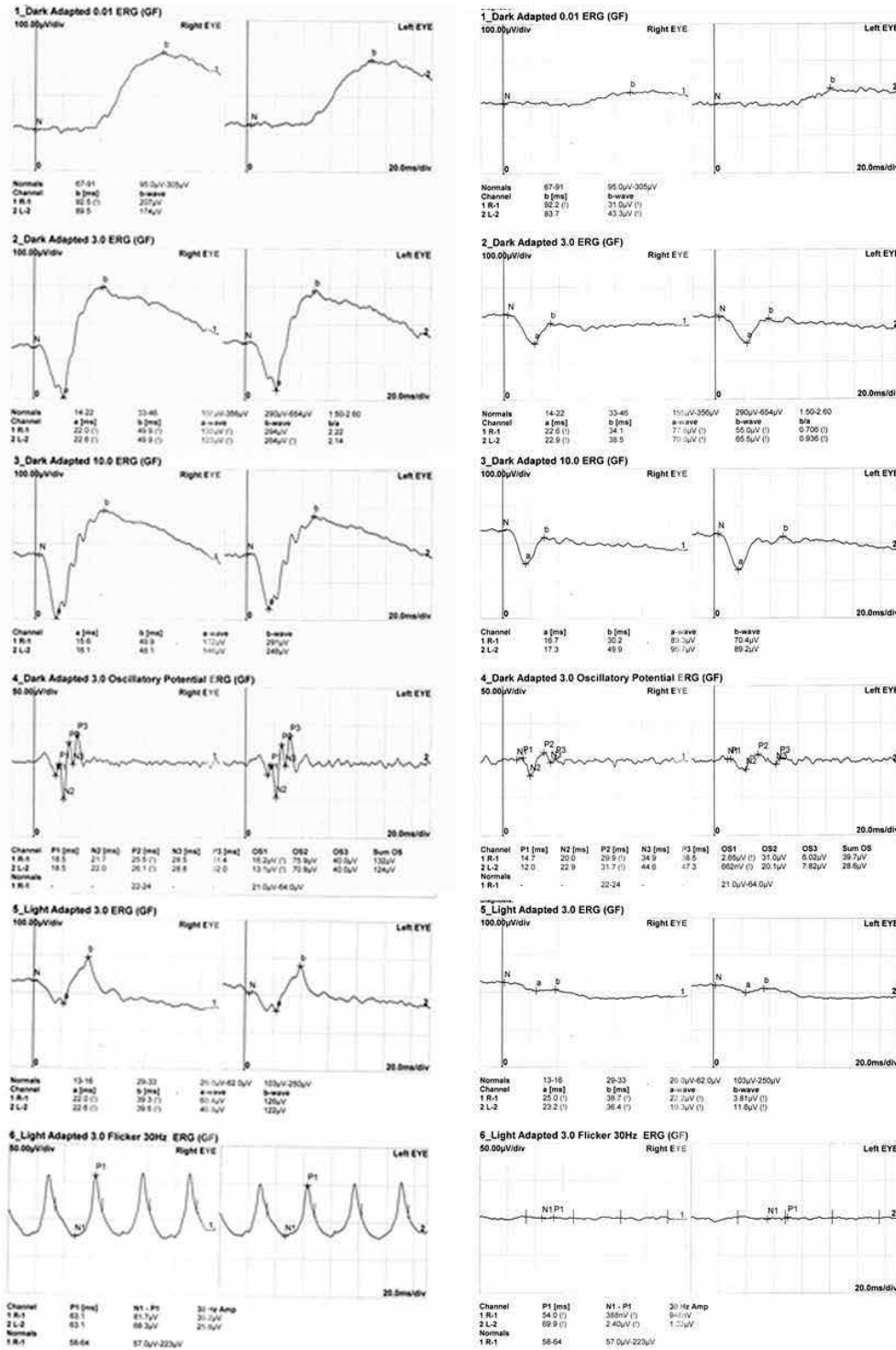
ELEKTRORETİNOGRAFI (ERG)

Retinanın ışıkla uyarılması durumunda ise nöral ve destek hücrelerde hızlı potansiyel değişimleri ortaya çıkar. Kuvvetli bir ışık flaşı ile yapılan uyarıda (flaş ERG) erken reseptör potansiyeli (ERP) pozitif R1 dalgası (Lumirodopsin-metarodopsin I dönüşümü) ve negatif R2 dalgası (Meta I-metarodopsin II dönüşümü) rod, kon ve dış fotoreseptör tabakadan kaynaklanan "a" dalgası, Müller hücreleri ve bipolar hücrelerin (on-bipolar) hakimiyetinde iç retinadan kaynaklanan "b" dalgası ve retina pigment epiteli ve fotoreseptörlerden kaynaklanan "c" dalgası izlenir. ERP zaman aralığı çok küçük olduğundan bazen traselerde düz dikey çizgi olarak da görülebilir. "a" dalgası fotoreseptörlerdeki sodyum iyonu girişinin kapanması, "b" dalgası da bipolar hücrelerin depolarizasyonu sonucu ekstraselüler potasyum iyonlarının artarak transretinal bir akım yaratmasından kaynaklanır. Bu transretinal akım da radyal yerleşimli Müller hücrelerini depolarize etmektedir, Şekil 3.



Şekil 3. ERG trasesi ve kaynaklandığı retina bölgeleri.

ERG retinadaki bozukluğun teşhis ve prognozunda, retinitis pigmentoza, diyabetik retinopati, retina dekolmanı, vasküler retina lezyonları, toksik ve yetmezlik durumlarında, fundusun görülemediği olgularda retina fonksiyonunu araştırmada, kor-

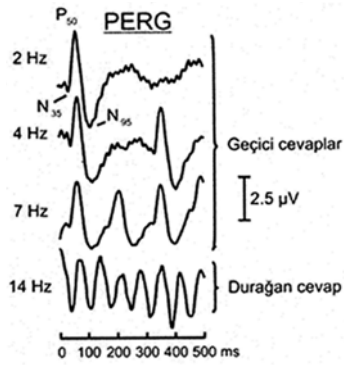


Şekil 4. Çok zayıf şiddetteki ışık fotoreseptör membranına minimal değişiklikler yapar. Bu değişiklik fotoreseptörün ilettiği voltaj ve salgıladığı mediyatörleri tetiklemesine karşın fotoreseptörde belirgin bir membran potansiyel değişikliğine sebep olmadığından “a” dalgası trasede görülmez (sol ve sağdaki üst traseler). Işık şiddetinin artmasıyla beraber hem “a” dalgası hem de “b” dalgasının çıkan kolu üzerinde osilatuar potansiyeller (OP) belirginleşir. OP’lerin çıkmaması diabetik retinopati gibi retinanın ileri derecede hipoksik hat-ta anoksik olabileceği bir durumda olduğunu gösterebildiği gibi retinanın kalıtsal distrofilerinde de OP’ler görülmeyebilir. Maksimal cevap genliğinin genelde rod ve kon cevaplarının her birinden daha yüksek olması beklenir. Rod distrofileri konları, kon distrofileri de rodları etkiler (sağdaki traselerde olduğu gibi bütün parametreler de etkilenebilir).

nea opasiteleri, yoğun katarakt ve vitreus hemorajisi gibi durumlarda kullanılır.^[4-7] Şekil 4’de solda standart protokolla elde edilen (karanlığa adapte gözde zayıf, orta ve kuvvetli ışık flaşı ile aydınlığa adapte gözde orta şiddette flaşı) cevaplar görülmektedir. Kullanılan elektrot özelliğine bağlı olarak genliklerde küçük değişiklikler olabilir de, kayıt teknik ve protokolu uygulandığı takdirde dalga morfolojileri ve latans özellikleri değişmez. Normal kabul edilen değerlerden yaşa ve diğer faktörlere bağlı hafif sapmalar olabilir.^[8,9] Retina iç katlarından kaynaklanan “b” dalgası genlik olarak fotoreseptörlerdeki fototrandüksiyondan kaynaklanan “a” dalgasından büyük olmalıdır. Şekil 4’de solda normal ERG, sağda “b/a” oranının birden

küçük (negatif ERG) olduğu konjenital retinoşizisli bir olgunun traseleri görülmektedir. İlerleme göstermeyen kalıtsal gece körlüğünde ve genel olarak retina distrofilerinde de maksimal cevapta görülebilecek negatif ERG, genlik voltajı ne olursa olsun patolojik olarak değerlendirilmelidir. Rod, maksimal ve OP’lerin patolojik olduğu ilerleme göstermeyen gece körlüğünde kon ve fliker cevapları normal veya normale yakındır. Tam akromatopside ise genellikle rod, maksimal ve OP’ler normal, kon ve fliker cevapları yitiktir.^[4,8] Genlik değerleri incelenirken cevapların ortaya çıkış sürelerinin de değerlendirilmesi gerekir. Oküler elektrofizyolojide ERG tanısı değer olarak en önemli olan incelemidir.

PATERN (DESEN) ELEKTRORETİNOGRAFI (PERG)



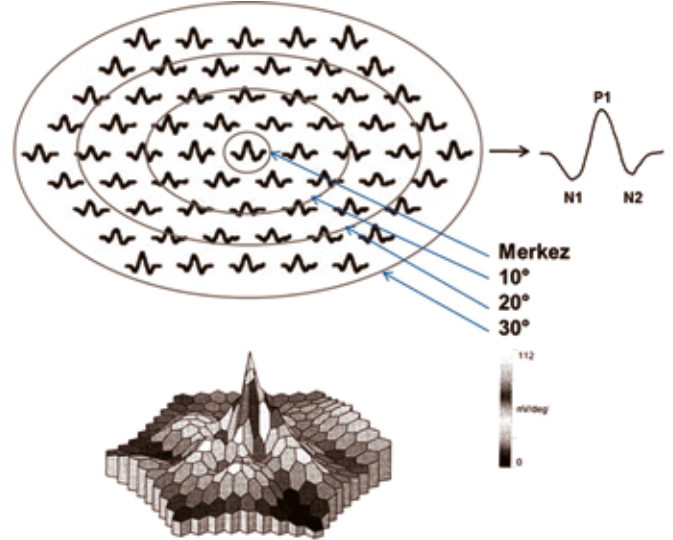
Şekil 5. Düşük frekanslı uyarılar (2-7 Hz) geçici cevap oluştururken, yüksek frekanslı uyarılar (8 Hz ve üzeri) durağan sinüzoidal cevaplar oluşturur.

Maküla ve optik sinir başı patolojilerini değerlendirmek için belli bir düzende hareket eden, rengi ve kontrast oranları değiştirilebilen dama tahtası şeklinde uyaranlar kullanılarak elde edilen cevaba PERG denir, Şekil 5. Uyarının frekansına ve süresine bağlı olarak geçici ve durağan cevaplar elde edilir. P50 olarak adlandırılan ve 50 milisaniye (ms) civarında ortaya çıkan pozitif komponent maküla fonksiyonunu, N95 olarak adlandırılan ve 95 ms civarında ortaya çıkan negatif komponent optik sinir başı fonksiyonunu yansıtır. Şekil 6'da solda normal PERG, sağda psödötümör serebri nedeniyle papil stazı olan bir olgudaki patolojik PERG görülmektedir. Optik nöropatilerde ve glokomda kullanılabilir ama demyelinizasyon yapan hastalıklarda belirti vermeyebilir.

MULTİFOKAL ELEKTRORETİNOGRAFI (MFERG)

Görme alanını küçük bölgelerde değerlendirebilmek multifokal elektroretinografi (mfERG) ve multifokal görsel uyariya kortikal cevap (mfVEP) ile yapılabilir.^[10] Bu yöntemle retina-nın duyarlılığı ve algısı, noktasal ve bölgesel olarak incelenebilir. mfERG iki farklı yanıt komponenti içermektedir: Birinci Kernel cevabı odaksal bir uyariya ortalama retinal yanıtıdır ve en dış retinal tabakadan, özellikle bipolar hücrelerden kaynaklanır. İkinci Kernel cevap ise iki ardışık flaş arasındaki temporal interaktiviteden oluşur ve retinada daha kompleks nonlineer bir aktiviteyi gösterir.^[10] Lokal retina cevaplarının ölçülebildiği bu yöntemde 250 farklı nokta 30 derecelik bir alanda taranabilmekte ve sinyal-gürültü oranları eşitlenebilmektedir. Uyarı için kullanılan hegzagon şekiller merkezde periferdekilerden daha küçüktür. Uyarılar karanlık ve aydınlık bölgeler şeklinde rasgele verilir ve maksimum uzunlukta sekanslar (m-sekans) olarak tanımlanırlar. Oluşan dalga şekli flaş ERG'ye benzer ve ilk olarak negatif bir dalga (N1) ve daha sonra pozitif bir

dalga (P1) ve takiben negatif bir dalga (N2) oluşur. Retinitis pigmentosa, retina arter dal tıkanıklığı, fundus flavimakülatas ve Stargardt hastalığında, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda, hidroksiklorokin ve etambutol toksisitesi ve glokoma bağlı retina defektlerinin değerlendirmesinde kullanılabilir. Şekil 7'de 61 noktadan elde edilen mfERG görülmektedir. En ortadaki trase merkez olarak alındığında bunun etrafındaki traseler merkez ile 10 derece arası, etrafındakiler 10 derecede, bunun etrafı 10



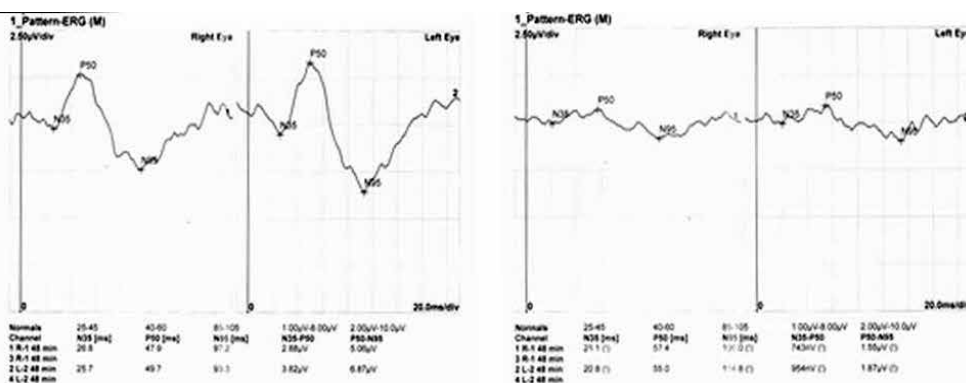
Şekil 7. Normal mfERG. P1 genlikleri santralde düşük olursa maküla patolojileri düşünülmelidir. Best hastalığında tepe genliklerinde yaşla beraber azalma, latanslarda uzama olur. Bu bulgular maküler bölgede azalmış fotoreseptör hassasiyetini gösterir.

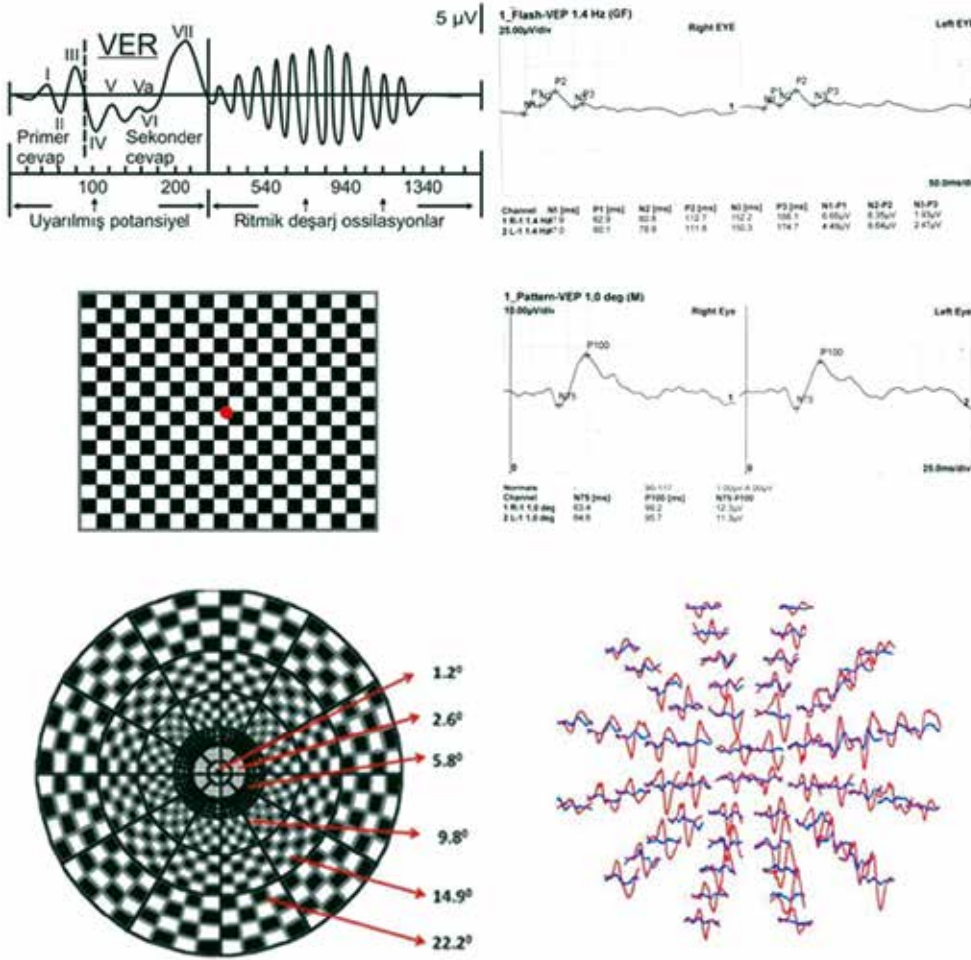
ile 20 derece ve en dış kısım 20 ile 30 derece arasındaki aktiviteyi gösterir. Voltaj değerleri nanovolt (nV) olarak ölçülür.

FLAŞ, DESEN, MULTİFOKAL GÖRSEL UYARIYA KORTİKAL CEVAP (VECR veya VEP)

VEP optik sinir başı ve oksipital korteks arasındaki fonksiyonu yansıtır, Şekil 8. Flaş uyarımı yapıldığında şeklin sol üst tarafında görüldüğü gibi yaklaşık 100 ms civarında primer bir cevap elde edilir ve değerlendirmelerde bu cevabın latans ve genliklerine bakılır. Şeklin sağ üst tarafında normal bir flaş VEP (FVEP) trasesi görülmektedir. İllüminasyona olan cevabın kaydedildiği FVEP'te, genlik patolojisi ganglion hücreleri patolojisinden, latans uzaması ise optik sinir patolojisinden kaynaklanır. Ortada belli bir düzende desen hareketiyle elde edilen normal bir pattern VEP (PVEP) görülmektedir. Şeklin sol alt

Şekil 6. Normal bir PERG kaydında N35-P50 genliği, veya N35 çıkmamışsa izoelektrik hat-P50 genliği, N35'in bulunduğu genlik seviyesi ile N95 arasındaki genlikten veya izoelektrik hat-N95 genliğinden küçüktür. P50'nin 1.5 µV, N95'in 2 µV'dan az olması patolojiktir.

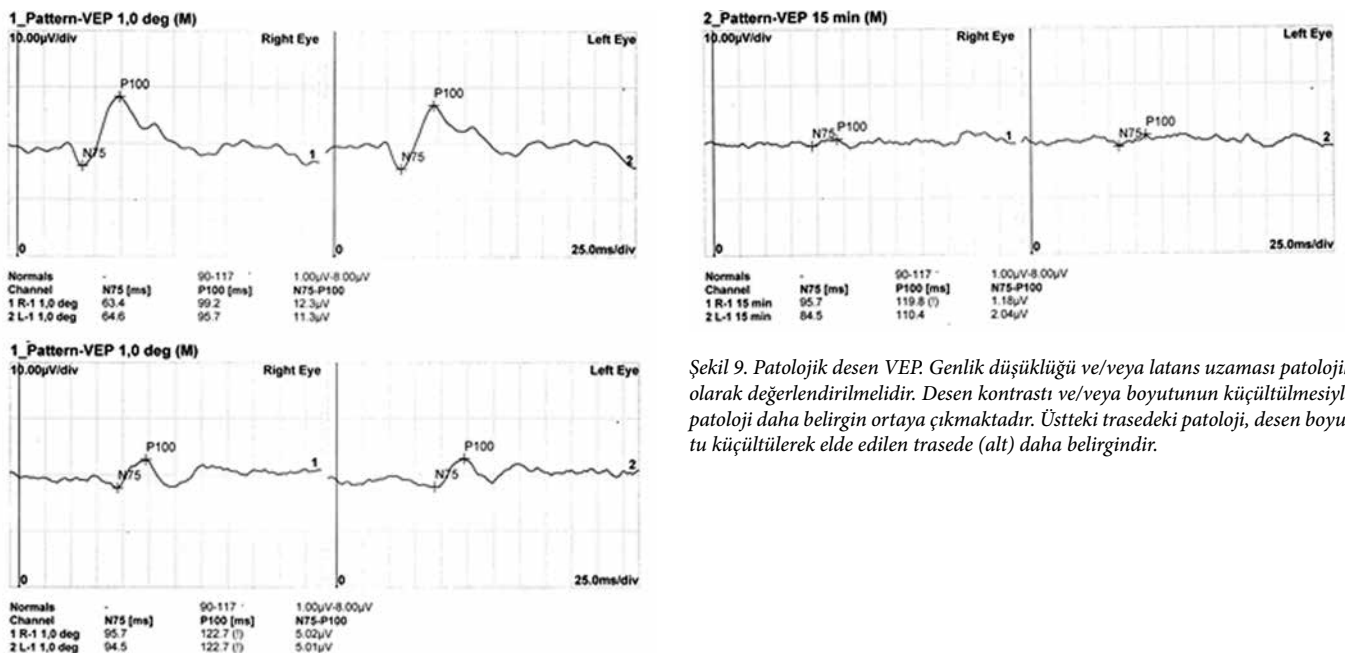




Şekil 8. Üstte flaş VEP, ortada desen VEP ve altta mfVEP. Bir yaşın altında flaş VEP latans ve genlik kriterleri çok fazla geçerli değildir. Cevap olup olmadığına bakılır ve bir yaşından sonra tekrar edilmelidir.

tarafında değişik boyuttaki uyaranlar, sağ altta ise 60 noktanın uyarılması sonucu elde edilen multifokal VEP (mfVEP) trase-leri görülmektedir. mfERG gibi voltaj değerleri nanovolt (nV) olarak ölçülür. Desen, boyut ve kontrastın azaltılmasıyla santral sinir sistemini tutan hastalıklarda dalga morfolojileri patolojik hale gelmektedir, Şekil 9. Üstte normal bir trase, ortada genliği normal sınırlarda ancak azalmış ve latans uzamış, sonda ise de-

sen boyutunun küçültülmesiyle elde edilen ve ortadaki trase ile aynı hastadan kaydedilen patolojik PVEP görülmektedir (Şekil 6'daki sağ trase gibi psödötümör serebri nedeniyle papil stazı olan hastadan kaydedilmiştir). İzah edilemeyen görme kaybı, optik nevrit, multipl skleroz, kompressif optik sinir lezyonları, kortikal körlük, ambliyopi ve glokomda gerek tanı gerekse izlem sürecinde kullanılır.^[11,12]



Şekil 9. Patolojik desen VEP. Genlik düşüklüğü ve/veya latans uzaması patolojik olarak değerlendirilmelidir. Desen kontrastı ve/veya boyutunun küçültülmesiyle patoloji daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Üstteki trasedeki patoloji, desen boyutu küçültülerek elde edilen trasede (alt) daha belirgindir.

DİĞER YÖNTEMLER

Standart uygulamalar dışında göz hareketlerinin objektif olarak tayin edilebilmesi elektronistagmografi (ENG) ile yapılır. ENG'de fiksasyon odağı, sakkadik hareketler, izleyiş göz hareketleri ve optokinetik nistagmus ölçülebilir. ERG ve PERG'de değişik kromatik uyaranlar ve frekanslar kullanılarak özel incelemeler, görme alanının farklı iki bölgesinden uyarımla multifrekans VEP ve tarama VEP (sweep VEP) yöntemi ile görme keskinliğinin hızlı bir şekilde belirlenmesi yapılabilir. Sweep VEP ile durağan bir desen değişim uyarısı, değişik uzaysal frekanslarda verilerek ölçülebilir bir cevabı tetikleyen en küçük desen ebadından görme keskinliğinin hangi seviyede olduğu belirlenebilir.^[13] Özellikle temaruz durumlarında ve küçük çocuklarda gerçek görme keskinliğinin belirlenmesinde kullanılır. Ayrıca ERG uygulamalarında olduğu gibi uyarının boyut, frekans ve kromatik özellikleri değiştirilerek farklı VEP yöntemleri de uygulanabilir.

KAYNAKLAR

- 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: 449-67.
- 2) Gündüz K, Doğan ÖK, Pekel H. Elektrodiagnostik yöntemler (I) -Elektroretinografi ve elektrookülografi. *T. Oft. Gaz.* 1988;18:423-34.

- 3) Birch DG, Anderson JL. Standardized full-field electroretinography normal values and their variation with age. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(11); 1571-6.
- 4) Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram: A new classification. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(7):1013-20.
- 5) Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(3):359-69.
- 6) Gündüz K, Chopdar A. Stargardt hastalığı ve fundus flavimaculatusun anjiyografik ve elektrofizyolojik özellikleri. *T Oft Gaz*. 1991; 21: 396-400.
- 7) Karpe G, Rickenbach K, Thomasson S. The clinical electroretinogram. I. The normal electroretinogram above fifty years of age. *Acta Ophthalmol(Copenh)*. 1950; 28(3): 301-5.
- 8) Gündüz MK. Oftalmik elektrofizyoloji. *Retina-Vitreus*, 2011; 19: 1-5.
- 9) Gündüz MK. Pediatrik elektrofizyoloji. *T Klin Oft*. 2011; 4 (Özel sayı): 100-106.
- 10) Hood DC, Frishman LJ, Saszik S, Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(5):1673-85.
- 11) Lee, J, Birtles D, Wattam-Bell J, Atkinson J, Braddick O. Latency measures of pattern-reversal VEP in adults and infants: Different Information from transient P1 response and steady-state phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53, 1306-14.
- 12) Jayaraman M, Gandhi RA, Ravi P, Sen P. Multifocal visual evoked potential in optic neuritis, ischemic optic neuropathy and compressive optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62: 299-304.
- 13) Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, Vaegan. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. 2010; 120: 111-19.



Prof. Dr. Mehmet Kemal GÜNDÜZ

13 Haziran 1954 yılında Kütahya'da doğdu. Askerlik ve mecburi hizmetini bitirdikten sonra Londra'da Moorfields Eye Hospital Elektrodiagnostik Kliniği'nde çalıştı. 1987-1989 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yardımcı doçent, 1989-1995 yıllarında doçent ve daha sonra profesör olarak görev yaptı. 1994 yılında Fizyoloji Doktorasını tamamladı ve 2003 yılında Fizyoloji Doçenti oldu. 1989-2006 yılları arasında Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı görevini yürüttü. 2004-2007 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Dekanı olarak görev yaptı. Halen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda öğretim üyesidir.