

Optik Sinir Bozukluklarının Tanısında Elektrofizyolojinin Kullanımı

Use of Electrophysiology in the Diagnosis of Optic Nerve Disorders

¹Hatice ARDA / ORCID No: 0000-0003-1682-2490

¹Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 01/06/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0455

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı/ Melikgazi/Kayseri

Tel./Phone: +905302413660 **E-posta/E-mail:** haticearda75@gmail.com

ÖZ

Görsel elektrodiagnostik testler görme yollarının fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan girişimsel olmayan kolay uygulanabilir testlerdir. Bu testler içerisinde en çok tercih edilenler; elektoretinografi (ERG), patern elektoretinografi (PERG), elektrookülografi (EOG) ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) sayılabilir. ERG; retinal fonksiyonları, özellikle rod ve kon yanıtlarını değerlendirmekte kullanılır. PERG; makula ve retinal gangliyon hücrelerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. EOG; retina pigment epiteli fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılır. VEP, optik sinir ve oksipital kortekse kadar olan görme yollarının bir bütün olarak değerlendirilmesinde tercih edilen bir yöntemdir. Fotopik negatif yanıt (PhNR); amakrin ve glial hücreler ile daha çok retinal gangliyon hücrelerin elektriksel aktivitesine bağlı oluşur. Bu çalışmada optik sinir bozukluklarının tanısında en çok tercih edilen VEP, PERG ve PhNR testlerinden ağırlıklı olarak bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Görsel uyarılmış potansiyel, patern elektoretinografi, fotopik negatif yanıt, retinal gangliyon hücresi

Abstract

Visual electrodiagnostic tests are non invasive, easily applicable that enable objective evaluation of the functions of the visual pathways. The most preferred among these test are; electroretinography (ERG), pattern electroretinography (PERG), electrooculography (EOG) and visual evoked potential (VEP). ERG is used to evaluate retinal functions especially rod and cone responses. PERG is used to evaluate functions of macular and retinal ganglion cells. EOG is used to evaluate retinal pigment epithelium functions. VEP is preferred method for evaluating the visual pathways up to the optic nerve and occipital cortex as a whole. Photopic negative response (PhNR) is originates from the electrical activity of amacrine and glial cells and also mostly retinal ganglion cells. In this study, VEP, PERG and PhNR tests which are the most preferred in the diagnosis of optic nerve disorders, will be mainly mentioned.

Keywords: Visual evoked response, pattern electroretinography, photopic negative response, retinal ganglion cell

Giriş

Görsel elektrodiagnostik testler, gözün uyarılmasıyla oluşan biyoelektriksel aktivitenin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla en çok uygulanan testler; retina pigment epiteli ve retinanın fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlayan elektroretinografi (ERG) ve elektrookülografi, hem makula hem de retina gangliyon hücre (RGH) kaynaklı patern elektroretinografi (PERG) ve yine iç retina ve RGH kaynaklı fotopik negatif yanıt (PhNR), ve retinadan sonraki optik sinir ve oksipital kortekse kadar olan görme yolları fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan görsel uyarılmış potansiyel (VEP) testlerini içermektedir. Bu testler Uluslararası Elektrofizyoloji Topluluğu'nun (ISCEV) belirlediği standartlar çerçevesinde kaydedilir. Bu derlemede ise daha çok optik sinir bozukluklarının teşhisinde yararlandığımız elektrodiagnostik testler olan VEP, PERG ve PhNR testlerinden ağırlıklı olarak bahsedeceğiz.

VEP Testi

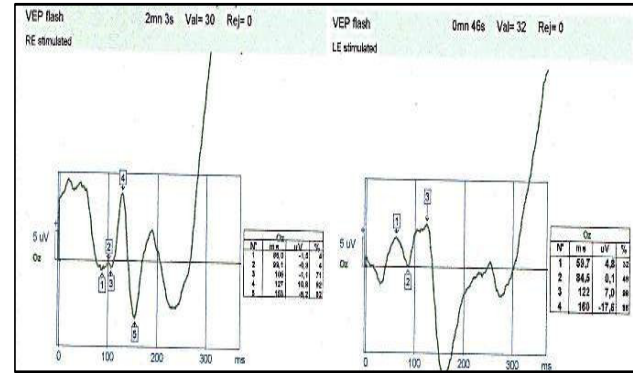
Alına, vertekse ve başın arkasındaki oksipital kemiğin çıkıntısı üzerine elektrotların bağlanması ile kayıt alınır (Şekil 1, 2). Diffüz flaş uyarın veya dama tahtası görünümünde desen (patern) uyarın kullanılarak oluşturulan elektriksel potansiyel kaydedilir. Retinadan görme korteksine kadar olan optik sinir ve görme yollarının bir bütün olarak değerlendirilmesini sağlar. Görme korteksinde santral retinadan gelen lifler daha yüzeyde yer aldıkları için ve görme korteksi asıl olarak merkezi görme alanı ile uyarıldığından VEP testi daha çok santral görme alanına ait bilgi verir. Üç farklı VEP testi uygulanabilir. Bunlar Flaş VEP (FVEP), Patern reversal VEP (PVEP) ve Patern onset-offset VEP' dir. Bunlardan en sık kullanılanlar FVEP ve PVEP'tir.¹



Şekil 1, 2: VEP testinde elektrotların yerleşimi

1A. Flaş VEP

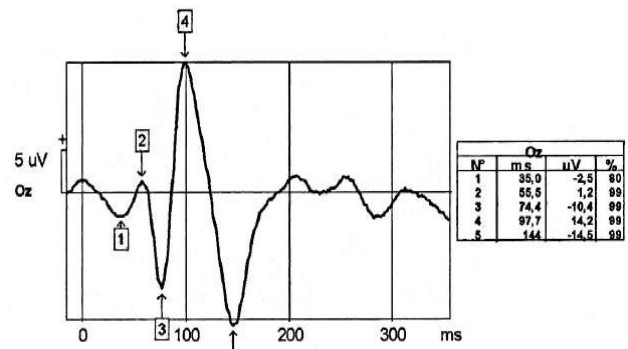
Bu test özellikle küçük çocuklarda, kooperasyonu zayıf olan, odaklanamayan, görme düzeyi düşük, ortam opasitesi olan olgularda tercih edilen bir yöntemdir. Burada uyarın olarak ışık kullanılır. P₂ pozitif yanıt ve N₂ negatif yanıtlar asıl olarak değerlendirmede kullanılırlar. P₂ yanıtı yaklaşık olarak 120 milisaniye (msn) civarında oluşur (Şekil 3). Flaş VEP'in normal aralığı oldukça değişkendir ve yaşla birlikte de değişime uğrar.



Şekil 3: 10 aylık bir bebeğin normal sınırlarda FVEP testi

1B. Patern Reversal VEP

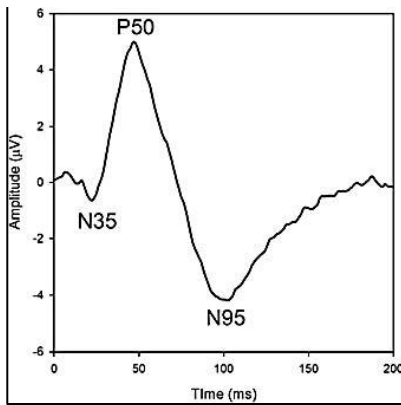
Bu test bize optik sinir ve görme yolları fonksiyonları hakkında daha fazla bilgi verir. Bu testte uyarın olarak eşit sayıda siyah ve beyaz karelerden oluşan dama tahtası görüntüsü kullanılır. Bu uyarın çok güçlü bir kortikal yanıt oluşturur. Uyarın verildikten sonra yaklaşık 100 msn' de pozitif bir dalga oluşur. Bu dalgaya P₁₀₀ dalgası ismi verilir. Bu dalganın genliği 10 mikrovolt (µV) civarındadır (Şekil 4). Optik sinir ve görme yollarını ilgilendiren patolojilerde P₁₀₀ dalgasının genliğinde (amplitüd) ve latansında değişiklikler olabilir ve bu sonuçlar objektiftir. Amplitüd dalganın en düşük noktası ile en yüksek noktası arasındaki µV sayısıdır. Latans ise uyarının verilmesinden sonra dalganın en düşük veya en yüksek pik noktası oluşuncaya kadar geçen süredir. PVEP' te bireyler arası değişiklikler azdır ve bu nedenle tanı ve takipte oldukça güvenilir ve yardımcıdır.¹



Şekil 4: PVEP' de normal amplitüd ve latansı olan P₁₀₀ dalgası

PERG

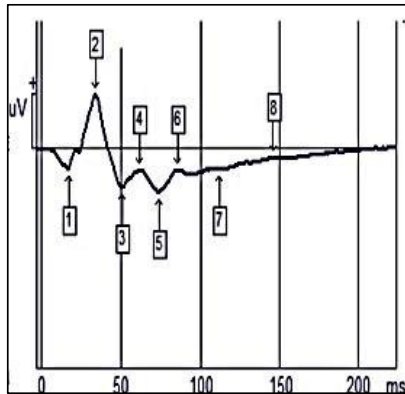
Patern uyarana karşı elde edilen makula ve gangliyon hücre cevabını değerlendiren bir testtir. PERG yanıtında uyarın verildikten sonraki yaklaşık 35. msn' de negatif N_{35} yanıtı, 50. msn' de pozitif P_{50} ve 95. msn' de yine negatif N_{95} yanıtları oluşur (Şekil 5). Bu testte P_{50} ve N_{95} yanıtları önem arz eder. ISCEV' e göre P_{50} yanıtının amplitüdü 2.5-5.0 μV iken N_{95} yanıtının amplitüdü 3.5-6.0 μV kadardır. P_{50} yanıtı kısmen makula kısmen de gangliyon hücre fonksiyonları hakkında bilgi verirken, N_{95} yanıtı ise yalnızca gangliyon hücre fonksiyonları hakkında bilgi verir.^{2,3}



Şekil 5: Normal bir PERG testinde N_{35} , P_{50} ve N_{95} dalgaları

PhNR

PhNR, iç retina ve özellikle de retina gangliyon hücrelerinden kaynaklanan fotopik tam alan ERG nin yavaş gelişen negatif bir komponentidir (Şekil 6).⁴ Daha geniş yanıtlar alabilmek için mavi zemine kırmızı flaş uygulanarak yanıt elde edilir.⁵ PhNR' in glom, optik atrofi, anterior iskemik optik nöropati, kompresif optik nöropati, optik nörit ve Alzheimer hastalığında azaldığı gösterilmiştir.⁶⁻⁸



Şekil 6: Mavi zemin üzerine kırmızı flaş uygulanmış ERG' de 5 numaralı dalga PhNR

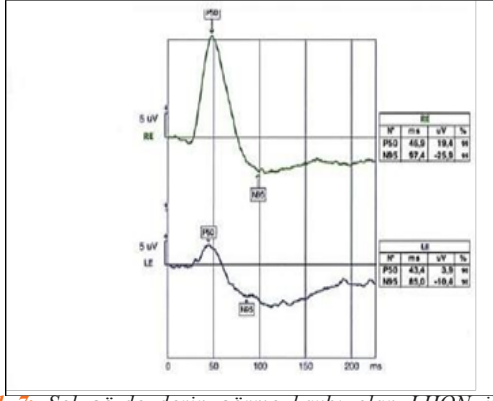
Klinik Uygulamalar

A. Hereditör Optik Nöropatiler:

A1. Otozomal Dominant Optik Atrofi (ODOA): En sık görülen hereditör optik nöropatidir. Mitokondrilerin iç membranındaki ve 3 lokusta (OPA4, OPA5 ve OPA8) ATP sentezi ve elektron taşınımında rol oynayan proteinleri kodlayan OPA1, OPA3 genlerindeki mutasyonlar sonucunda meydana geldiği ileri sürülmüştür.⁹ Bu hastalar erken çocukluk çağında çift taraflı sinsi görme kaybıyla kliniğe başvururlar. Görme keskinliği tamdan 0.1'e kadar değişiklik gösterebilir. %20 kadar hastaya görsel semptomlar yanında nörolojik semptomlarda eşlik edebilir. Fundus muayenesinde disk temporalinde solukluk ve ekskavasyon bulunabilir. Hastalarda santral veya santroçekal görme alanı defektleri izlenebilir. Optik koherens tomografi (OKT) ile yapılan çalışmalarda ODOA' de ki atrofının RGH ve aksonlarında gangliyon hücre kompleksinde (GHK) oluştuğu, dış retina katmanlarının ve fotoreseptörlerin etkilendiği gösterilmiştir.^{10,11} Orta ve ileri seviyedeki hastalarda PVEP testinde P_{100} dalgasının amplitüdünde azalma latansında ise uzama izlenirken, EOG ve ERG yanıtları normal sınırlar içerisindedir. PERG yanıtlarından RGH kaynaklı N_{95} dalgasının amplitüdünde azalma, N_{95}/P_{50} oranında düşüş, hastalığın ilerleyen dönemlerinde P_{50} dalgasının amplitüdünde de azalma görülebilir.¹² Ayrıca PhNR' da ODOA hastalarında daha çok santral kayıp olduğu için azalmış olarak tespit edilebilir.¹³

A2. Leber'in Hereditör Optik Nöropatisi (LHON):

Mitokondrial DNA'da nokta mutasyon ile ilişkili ve maternal kalıtmı bir hastalıktır.¹⁴ Oksidatif fosforilasyonda görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyon nedeniyle metabolit yüküne bağlı olarak RGH ve aksonlarının dejenerasyonu ve buna bağlı görme kaybı gelişir. Hastalık erkeklerde 2. veya 3. dekatta bilateral görme kaybı ile karakterizedir. Hastalığın başlangıcında peripapiller telenjektazi, kapiller dilatasyon, retinal damarlarda kıvrımlanma artışı, optik diskte hiperemi ve psödoödem görüntüsü olabilir. Zamanla RGH hasarı ile görme keskinliğinde azalma, santroçekal skotom ve optik diskte solukluk gelişir.¹⁵ LHON'de akut dönemde PERG testinde N_{95} yanıtında amplitüd azalması olurken P_{50} yanıtı ancak ilerlemiş olgularda ve daha az olarak etkilenir (Şekil 7). PVEP testinde ise hastalığın akut döneminde P_{100} dalgasının amplitüdünde azalma olurken latans uzaması daha az görülmektedir. Optik atrofi gelişmiş ilerlemiş olgularda ise PVEP testinde amplitüd azalması ile birlikte latans uzaması da izlenir.¹⁶ LHON taşıyıcılarında ise VEP testinde herhangi bir anormallik olmasa bile PERG testinde N_{95} yanıtında amplitüd azalması izlenebilmektedir.¹⁷ PhNR amplitüdları ise hem LHON taşıyıcılarında hem de hastalarda azalmaktadır.¹⁸

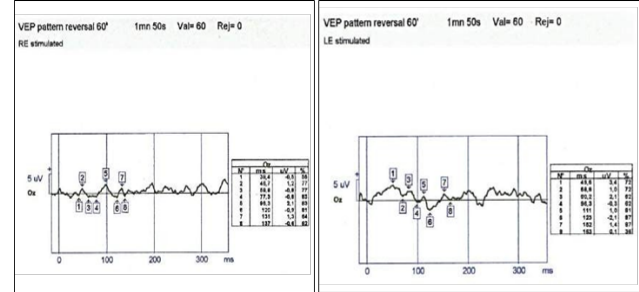


Şekil 7: Sol gözde derin görme kaybı olan LHON ile takipli olgunun PERG testinde sol gözde hem N95 hem de P₅₀ yanıtlarının amplitüdünde azalma izlenmektedir (Prof. Dr. Özlem Şahin'in arşivinden alınmıştır).

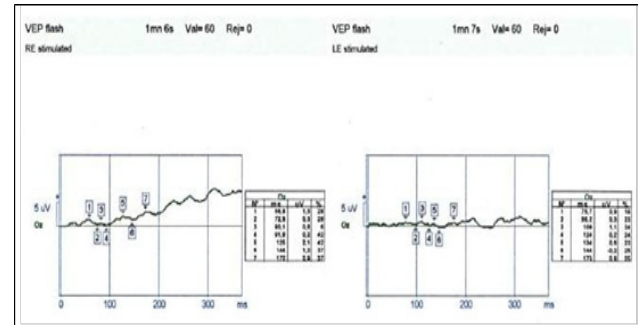
Kompresif Optik Nöropatiler

Kompresif optik nöropatiler veya retrobulber yer kaplayıcı lezyonlar optik sinir ve RGH'lerinde hasara yol açabilir. İntrakraniyal tümörler de görme yollarını ve retrograt olarak optik siniri etkileyebilirler ve elektrofizyolojik testler özellikle VEP testi görme yolları hasarını tespit etmemizde oldukça yardımcıdır. Seçici olarak sağ veya sol yarı alan uyarımı yaparak görsel yolaktaki disfonksiyonun lokalizasyonu hakkında bilgi edinilebilir. Standart PVEP testi daha çok prekiyazmal lezyonlar hakkında bilgi verirken, çok kanallı VEP yöntemiyle retrokiyazmal lezyonlar hakkında da bilgi alabiliriz. Anterior görme yollarına bası yapabilecek lezyonlar arasında gliom, menenjiyom, hemanjiyom, kraniyofaranjiyom, hipofiz adenomları veya serebral anevrizmalar sayılabilir. Bu lezyonların yaptığı basıya bağlı olarak PVEP testinde P₁₀₀ dalgasında çeşitli derecelerde amplitüd azalması ile birlikte latans uzaması belirgindir (Şekil 8, 9). Hatta bu bulgular henüz görme keskinliği azalması veya ölçülebilir görme alanı defekti gelişmeden dahi tespit edilebilmektedir.^{19,20} Kompresif optik nöropatilerde PERG testinde N₉₅ yanıtında azalma izlenir. İleri görme kaybı gelişen olgularda P₅₀ yanıtında da azalma görülebilir.²¹ Kiyazmal kompresyon olan 18 hasta ile yapılan bir çalışmada Moon ve ark.²² PhNR' da kontrol grubuna oranla amplitüd de azalma göstermişlerdir. Cerrahi sonrası görme alanındaki iyileşme ile PhNR arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve PhNR' ın cerrahi sonrası görsel prognoz takibinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Optik glioması olan ve görme alanı testine kooperasyon sağlayamadığımız çocuk hastaların takibinde elektrofizyolojik testler bizlere prognoz hakkında bilgi verir. Yine Graves hastalığına bağlı gelişen distiroid optik nöropatide

PERG testi ile optik sinir tutulumunu N₉₅ yanıtındaki azalma ile tespit edebiliriz. Ayrıca PVEP dalgasının latansında uzama ve değişen seviyelerde amplitüd azalması görülebilir. Cerrahi dekompresyonun etkilerini de elektrofizyolojik testlerle takip edebiliriz.^{23,24}



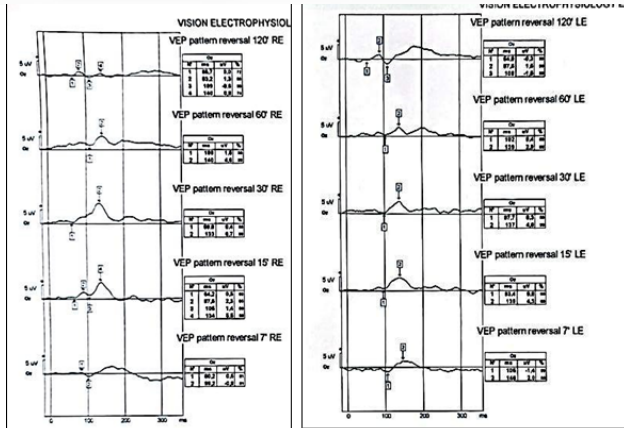
Şekil 8: Tuberkulum sellada lokalize opere bir menenjiyom olgusunun PVEP testinde her iki gözde de belirgin amplitüd azalması izleniyor.



Şekil 9: Hidrosefali nedeniyle şant uygulanmış bir olgunun FVEP testinde sağ gözde oldukça düşük amplitüdlü bir dalga elde edilirken sol gözde dalga elde edilememiştir.

Toksik ve Nutrisyonel Optik Nöropatiler

Toksik optik nöropati (TON) sebepleri arasında metil alkol, etambutol, kloramfenikol, linezolid, eritromisin, streptomisin, amiodoron, metotreksat, siklosporin, vinkristin, sisplatin, tümör nekrozis faktör α , interferon α ve anti-retroviral vb pek çok ilaç sayılabilir.²⁵ TON'de her iki gözde birden görme keskinliğinde azalma, renkli görme kaybı ve santral ya da santralin korunduğu periferik görme alanı defektleri görülebilir. TON'de özellikle subklinik olgularda PVEP testinde P₁₀₀ dalgasının amplitüdünde azalma bize tanıda yardımcı olabilir (Şekil 10). PVEP testi görme yollarının bir bütün olarak ele aldığı için hasarın görme yollarının hangi seviyesinde olduğunu tespit için PVEP ile birlikte PERG ve PhNR testlerini de birlikte değerlendirmek gerekir.²⁶ Yapılan bir çalışmada etambutole bağlı TON'li 60 olgunun (80 göz) VEP testinde, 34 gözde amplitüd azalması, 23 gözde latans uzaması, 4 gözde hem amplitüd azalması hem de latans uzaması birlikte izlenirken, 2 gözde ise hiç dalga elde edilemediği bildirilmiştir.²⁷



Şekil 10: Metil alkol intoksikasyonuna bağlı bilateral görme kaybı ve optik atrofi olan bir olgunun PVEP testinde her iki gözde P_{100} dalga amplitüdlerinde azalma ile birlikte latans uzaması izlenmektedir (Prof. Dr. Ayşe Öner'in arşivinden alınmıştır).

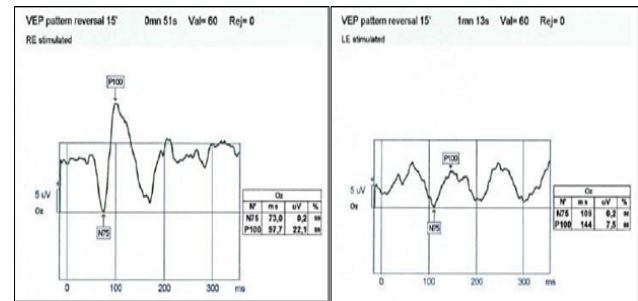
B vitamini eksikliğine bağlı gelişen nutrisyonel ambliyopide bilateral görme azalması ve santroçekal görme alanı defekti saptanır. Nutrisyonel ambliyopi daha çok beslenmesi kötü, alkolik, yaşlı bireylerde akla gelmelidir. Tutulumun miktarı ve yerine göre elektrofizyolojik testlerde değişiklikler izlenebilir. B12 vitamin eksikliği olan olgularda yapılan bir çalışmada P_{100} dalgasının latansında uzama bildirilmiştir. Tedavi verilen olguların bir kısmında uzamış latansların normale döndüğü de görülmüştür.²⁸

İnflamatuvar Optik Nöropatiler

Optik sinirin inflamasyonu çeşitli sebeplerle meydana gelebilir. Multiple skleroz (MS) bu sebeplerin başında gelir. MS dışında, nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları, Lyme hastalığı, sifiliz, AIDS, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus vb. sebepler sayılabilir. Optik nörit (ON), genç erişkinlerde ani, tek taraflı, ağrılı görme kaybı ile karakterizedir. Ağrının özelliği göz hareketleri ile artması ve göz çevresinde lokalize olmasıdır. ON'lerde en sık eşlik eden patoloji demiyelinizasyondur. İnflamasyon optik sinirin ön kısmında olursa optik diskte ödem oluşur ve tanı kolaylaşır ancak retrobulber optik nöropatilerde göz dibi muayenesi normaldir ve tanı koymak güçleşir. Elektrofizyolojik testler özellikle retrobulber optik nöropatileri ayırmada yardımcıdır. Ayrıca ON'lerde tedavi sonrası remiyelinizasyonun ve aksonal iyileşmenin takibinde de elektrofizyolojik testler kullanılabilir.²⁹

ON'te PVEP testinin demiyelinizasyonu göstermekteki sensitivitesi %90' a ulaşmaktadır.³⁰ ON'te akut dönemde PVEP testinde P_{100} dalgasının amplitüdü görme keskinliğindeki (GK) azalmayla orantılı bir şekilde azalma gösterir. GK ne kadar az ise dalganın amplitüdü de o kadar azalır. Latans ise demiyelinizasyonun bir göstergesi

olarak uzamıştır. Bu uzamanın GK'de ki azalma ile bir ilişkisi yoktur (Şekil 11). ON' in iyileşme döneminde GK' de ki artışla beraber P_{100} dalgasının amplitüdü de artmaya başlar. Latanstaki uzama ise remiyelinizasyonla beraber düzelmeye başlar. GK tama çıksa bile latanstaki uzama hemen düzelmeyebilir. Bu düzelme bazen bir yıl gibi bir süre alabilir. MS hastaları ON atağı geçirmemiş olsalar bile PVEP testinde P_{100} dalgasının latansında uzama izlenebilir.³¹⁻³³ ON'te PVEP testi ile birlikte PERG testi de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. PERG testi ile yapılan çalışmalarda N_{95} yanıtının amplitüdünde azalma ayrıca P_{50}/N_{95} oranında da azalma bildirilmiştir.³⁴ ON geçirmiş veya geçirmemiş MS olgularında, PhNR amplitüdünde azalma bildirilmiştir. Bunun nedeninin RGH ve aksonlarının retrograd olarak dejenerasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁵



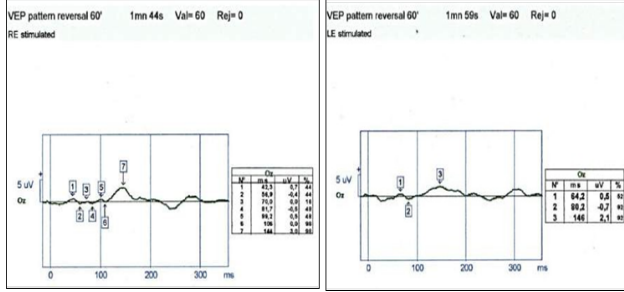
Şekil 11: Sol gözünden optik nörit atağı geçiren olgunun PVEP testinde P_{100} dalgası sağda tamamen normalken solda amplitüde azalma ve latansda belirgin uzama izlenmektedir.

İskemik Optik Nöropatiler

İskemik optik nöropatiler (İON), optik sinirin beslenmesinin bozulması ile karakterizedir. Arteritik ve non-arteritik olmak üzere iki başlık altında incelenir. Bunlar da anatomik olarak anterior ve posterior olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bunlardan en sık görüleni non-arteritik anterior iskemik optik nöropatilerdir (NA-AION) ve ileri yaşta ki en sık görülen optik nöropati sebebidir. Patofizyolojisinde en çok suçlanan optik sinirin beslenmesinden sorumlu olan kısa posteriyor silyer arterlerde geçici bir perfüzyon kaybı veya hipoperfüzyondur. Arteritik tip İON ise daha nadir görülür. En sık sebep dev hücreli arterite sekonder optik sinir başını besleyen arterlerin tromboemboli ile tıkanmasıdır. İON' de ani, tek taraflı görme kaybı ile birlikte göz dibinde optik diskte ödem, peripapiller hemorajiler eşlik eder.³⁶

İON'de PVEP testinde P_{100} dalgasının amplitüdünde azalma belirginken latans fazla etkilanmemektedir (Şekil 12). Latans uzaması daha çok inflamatuvar optik nöropatilerde görülür ve bu bulgu bize inflamatuvar ve İON ayırıcı tanısında yardımcıdır. İON'lerde patoloji öncelikle aksonal hasar şeklindedir, iskeminin ilerlemesi ile daha sonra miyelin kılıfta da dejenerasyon meydana gelebilir.³⁷ Miyelin kılıfın

etkilenmesi ile İON'lerde de latans uzaması izlenebilir ama bu uzama hiçbir zaman ON'te ki gibi değildir.³⁸ GK'nin çok düşük olduğu olgularda PVEP' te dalga elde edilemeyebilir bu durumda Flaş VEP testi de tanıda kullanılabilir. FVEP testinde P₂ dalgasının amplitüdlerinde de azalma ve latans değişiklikleri izlenebilir.³⁹



Şekil 12: Her iki gözünden farklı zamanlarda NA-AION atağı geçirmiş olgunun PVEP testinde her iki gözde de P₁₀₀ dalgasının amplitüdlerinde belirgin azalma ile beraber latans uzaması görülmektedir.

NA-AION'de, PERG testinde daha çok gangliyon hücre kaynaklı N₉₅ yanıtının amplitüdünde azalma, latansında uzama, P₅₀ yanıtında ise etkilenme beklenmezken literatürde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Parisi ve ark.⁴⁰ tarafından yapılan bir çalışmada hem P₅₀ hem de N₉₅ yanıtında amplitüd azalması ve latans uzaması bildirilmiştir.

Yine hastalığın akut veya kronik devresinde yapılan testlerde de farklı sonuçlar elde edilmiştir. Almarcegui ve ark.⁴¹ iskemik atak sonrası ilk 20 gün içinde yaptıkları PERG sonuçlarında P₅₀ dalgasında herhangi bir değişiklik tespit etmezlerken N₉₅ yanıtında amplitüd azalması bildirmişlerdir. NA-AION ve ON ayırıcı tanısının araştırıldığı başka bir çalışmada atak sonrası ilk 35 gün içinde çekilen PERG sonrasında NA-AION olgularında N₉₅ yanıtında hızlı bir amplitüd azalması bildirilirken ON olgularında bu bulgunun o kadar sık gözlenmediği bildirilmiştir. Her iki grupta da P₅₀ yanıtında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.⁴²

İON, ON ve kontrol grubunun dahil edildiği ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise P₅₀ yanıtının latansı ve N₉₅/P₅₀ oranında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmezken, İON grubunda N₉₅ amplitüdünde belirgin azalma ve ON grubunda ise N₉₅ latansında anlamlı uzama bildirilmiştir.⁴³

NA-AION'de PhNR testinde 17 olgulu bir seride belirgin amplitüd azalması ve bu azalmanın görme alanında ki azalmayla korele olduğu bildirilmiştir. Ayrıca asemptomatik gözlerde de PhNR'ın belli bir oranda azaldığı ve bunun İON belirtileri henüz ortaya çıkmadan RGH' de ki fonksiyon bozukluğunun gizli bir göstergesi olabileceği ön görülmüştür.⁴⁴

Glokomatöz Optik Nöropati

Glokom çoğunlukla göz içi basınç yüksekliği ile karakterize ilerleyici RGH ve akson hasarı ve buna bağlı görme alanı kaybı ve körlükle sonuçlanabilen kronik bir optik nöropati sebebidir. Günümüzde glokom hastalığının yarattığı optik sinir hasarını takipte en sık kullanılan tanı yöntemleri OKT ile optik sinir başı, retina sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre kompleksi takibi ve bilgisayarlı otomatik perimetre ile görme alanı defektlerinin tespiti şeklindedir. Ancak özellikle görme alanı testine hasta kooperasyonu şarttır. Ayrıca görme alanı testinde bir defekt çıkması için RGH'nin %25-30'luk bir kısmının hasara uğramış olması gerekmektedir. Bu nedenle glokom hastalığını daha erken evrelerde yakalayabilmek için çeşitli elektrofizyolojik yöntemler denenmektedir.

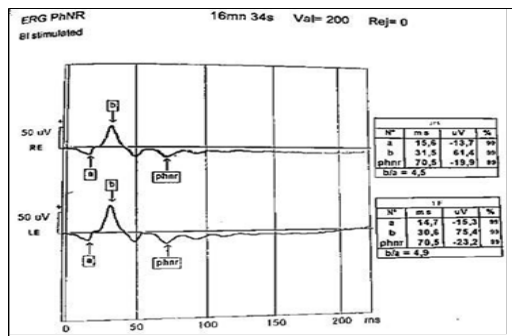
PVEP görme yollarını bir bütün olarak değerlendirdiği için topografik bir ölçüm sağlamaz. Oysa glokom retinada lokalize tutulum yapar bu nedenle glokomun erken evrelerinde tanıda PVEP'in kullanılması tartışmalıdır. Buna rağmen literatürde PVEP ve glokomun erken teşhisi ve takibi açısından anlamlı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda P₁₀₀ dalgasının latansının primer açık açılı glokomu (PAAG) olan olgularda oküler hipertansiyonlu ve normal olgulara oranla daha uzun olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oküler hipertansiyonlu olguların P₁₀₀ dalga latansının da glokomu olmayan kontrol grubuna oranla daha uzun olduğu tespit edilmiştir.^{45,46} Erken glokomatöz hasarın mavi ışığa duyarlı hücrelerde geliştiği bilgisine dayanarak yapılan bir başka çalışmada sarı zemin üzerine mavi uyarı kullanılarak yapılan PVEP testi ile henüz görme alanı defekti olmayan pre-perimetrik PAAG olgularında P₁₀₀ dalgasının latansında uzama olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Glokomun erken teşhis ve takibinde daha topografik bir bilgilendirme veren multifokal VEP (mfVEP) testi ile de çalışmalar bildirilmiştir. MfVEP testinde 60 sektör vardır. Her bir sektörde 8 siyah, 8 beyaz toplam 16 kare bulunmaktadır. Glokom hastalarında mfVEP testindeki yanıtlarda azalma ile görme alanı defektleri arasında bir uyum olduğunu ilk kez Klistorner AI ve ark.⁴⁸ yaptıkları bir çalışma ile bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada görme alanında defekt olan 100 glokom olgusunun 97'sinde mfVEP anormal olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada görme alanı normal olan tek taraflı glokomu olan olguların glokom olmayan diğer gözlerinde de anormal mfVEP yanıtı alındığı bildirilmiştir.⁴⁹ MfVEP testi glokomun erken teşhis ve takibinde giderek kabul görmeye beraber, testin uzun olması, kayıt ve yorumlamanın uzmanlaşma gerektirmesi testin uygulanabilirliğini güçleştirmektedir.

Glokomun erken teşhis ve takibinde PERG testi önemli bir yere sahiptir. Glokomda PERG testinde en çok bildirilen N_{95} yanıtının amplitüdünde azalma şeklindeyken bazı yayınlarda N_{95} yanıtının latansında uzama olduğu da gösterilmiştir.⁵⁰⁻⁵² PERG, erken evre glokom, şüpheli glokom ve hatta oküler hipertansiyon olgularında henüz görme alanında defekt yokken bile sıklıkla anormaldir.⁵³ Banitt MR ve ark.⁵⁴ yaptıkları bir çalışmada retina sinir lifi tabakasındaki incelmeyi gözlemlenebilir hale gelmesinden yaklaşık 8 sene önce PERG dalgalarında %10 azalma olduğunu göstermişlerdir. Glokomda PERG ve görme alanı testi arasında korelasyon olup olmadığı ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur.^{55,56} Glokom tanısı almış ve anti-glokomatöz tedavi başlanmış olgularda göz içi basıncını düşürmenin P_{50} ve N_{95} yanıtlarının amplitüplerinde artışa yol açtığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{57,58}

Glokom ve PERG ile yapılan çalışmalar çoğunlukla N_{95} dalgasının amplitüdünde azalma olduğu sonucunu bildirmişlerdir. Gameiro ve ark.⁵⁹ yaptıkları bir çalışmada, 16 sağlıklı olguya su yükleme testi öncesi ve sonrasında ilk 15 dakika ve 60 dakikalarda yaptıkları PERG testi sonucunda N_{95} dalgasının latansında ilk 15 dakikada yapılan testte belirgin bir uzama tespit edilirken 60 dakika sonra yapılan PERG testinde latansdaki uzamanın düzeldiğini bildirmişlerdir.

PhNR, iç retina ve RGH'lerden kaynaklı bir yanıt olduğu için glokomun erken tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar glokom şüphesi olan ve PAAG tanılı hastalarında sağlıklı bireylere oranla PhNR'ın amplitüdünde azalma bildirmişlerdir (Şekil 13).^{60,61}



Şekil 13: Sağ gözde orta sol gözde erken evre glokomu olan olgunun azalmış PhNR yanıtı (Prof. Dr. Özlem Şahin'in arşivinden alınmıştır).

Sonuç

Sonuç olarak optik sinir ve görme yollarına ait hastalıkların ayırıcı tanısı ve takibinde elektrofizyolojik

testler kolay uygulanabilen, non-invaziv ve objektif testler olarak bizlere oldukça yardımcıdır.

Teşekkür

Resimlerin temini için kişisel arşivini benimle paylaşan Prof. Dr. Özlem Şahin ve Prof. Dr. Ayşe Öner'e teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Odom JV, Bach M, Brigel M, et al. ISCEV standard for clinical evoked potentials (2016 update). *Doc Ophthalmol*. 2016;133:1-9.
2. Bach M, Hawlina M, Holder GE, et al. Standard of pattern electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2000;101:11-18.
3. Porciatti V. Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Exp Eye Res*. 2015;141:164-170.
4. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Harwerth RS, Smith EL. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1124-1136.
5. Frishman L, Sustar M, Kremers J, et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2018;136:207-211.
6. Asanad S, Felix CM, Fantini M, Harrington MG, Sadun AA, Karanjia R. Retinal ganglion cell dysfunction in preclinical Alzheimer's disease: an electrophysiologic biomarker signature. *Sci Rep*. 2021;11(1):6344.
7. Machida S. Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. *J Ophthalmol*. 2012;2012:397178.
8. Gotoh Y, Machida S, Tazawa Y. Selective loss of the photopic negative response in patients with optic nerve atrophy. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(3):341-346.
9. Lenaers G, Hamel C, Delettre C et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:46.
10. Ito Y, Nakamura M, Yamakoshi T, Lin J, Yatsuya H, Terasaki H. Reduction of inner retinal thickness in patients with autosomal dominant optic atrophy associated with OPA 1 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4079-4086.
11. Johnston PB, Gaster RN, Smith VC, Tripathi RC. A clinicopathologic study of autosomal dominant optic atrophy. *Am J Ophthalmol*. 1979;88:868-875.
12. Holder GE, Votruba M, Carter AC, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Moore AT. Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linking to the OPA1 locus on chromosome 3q 28-qter. *Doc Ophthalmol*. 1998;95:217-228.
13. Miyata K, Nakamura M, Kondo M, et al. Reduction of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with autosomal dominant optic atrophy with OPA1 mutations. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:820-824.
14. Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242:1427-1430.
15. Chun BY, Rizzo JF. Dominant Optic Atrophy and Leber's Hereditary Optic Neuropathy: update on Clinical Features and Current Therapeutic Approaches. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24:129-134.

16. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye*. 1997;11:924-934.
17. Ziccardi L, Sadun F, de Negri AM, Barboni P, Savini G, Borrelli E, et al. Retinal function and neural conduction along the visual pathways in affected and unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:6892-6901.
18. Karanjia R, Berezovsky A, Sacai PY, Cavascan NN, Liu HY, Nazarali S, et al. The Photopic Negative Response: an Objective Measure of Retinal Ganglion Cell Function in Patients With Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:BIO300-6.
19. Wenzel D, Brandl U, Beck JD, Cedzich C, Albert F. Visual evoked potentials in tumors from orbita to occipital lobe in childhood. *Neurosurg Rev*. 1988;11:279-286.
20. Kelly JP, Leary S, Khanna P, Weiss AH. Longitudinal measures of visual function, tumor volume, and prediction of visual outcomes after treatment of optic pathway gliomas. *Ophthalmology*. 2012;119:1231-1237.
21. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye*. 1997;11:924-934.
22. Moon CH, Hwang SC, Ohn YH, Park TK. The time course of visual field recovery and changes of retinal ganglion cells after optic chiasmal decompression. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7966-7973.
23. Spadea L. Early detection of P-VEP and PERG changes in ophthalmic Graves' disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235:501-505.
24. Lipski A, Eckstein A, Esser J, et al. Course of pattern-reversed visual evoked cortical potentials in 30 eyes after bony orbital decompression in dysthyroid optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:222-226.
25. Wang MY and Sadun AA. Drug related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuroophthalmol*. 2013;33:172-178.
26. Kobayashi A, Ando A, Tagami N, et al. Severe optic neuropathy caused by dichloromethane inhalation. *J Ocul Pharm Ther*. 2008;24:607-612.
27. Ambika S, Lakshmi KP, Gopal M, Noranha OV. Visual outcomes of toxic optic neuropathy secondary to Ethambutol: A retrospective observational study from India, an endemic country. *Indian J Ophthalmol*. 2022; 70(9):3388-3392.
28. Pandey S, kalita J and Misra UK. A sequential study of visual evoked potential in patients with vitamin B12 deficiency neurological syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:914-918.
29. Shams PN and Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J*. 2009;16:82-89.
30. Brigell M, Kaufman DI, Bobak P, Beydoun A. The pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*. 1994;86(1):65-79.
31. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*. 1973;4:661-4. 212.
32. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1264-1268.
33. Hidajat RR, Goode DH. Normalisation of visual evoked potentials after optic neuritis. *Doc Ophthalmol*. 2003;106:305-309.
34. Janaky M, Janossy A, Horvath G, Benedek G, Braunitzer G. VEP and PERG in patients with multiple sclerosis with and without a history of optic neuritis. *Doc Ophthalmol*. 2017;134:185-193.
35. Wang J, Cheng H, Hu YS, Tang RA, Frishman LJ. The photopic negative response of the flash electroretinogram in multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1345-1323.
36. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anteropri ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(1):103-107.
37. Wilson WB. Visual evoked response differentiation of ischemic optic neuritis from the optic neuritis of multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 1978;86:530-535.
38. Barbano L, Ziccardi L, Parisi V. Correlations between visual morphological, electrophysiological, and acuity changes in chronic non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259:1297-1308.
39. Janaky M, Fulop Z, Palffy A, Benedek K, Benedek G. Electrophysiological findings in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:1158-1166.
40. Parisi V, Gallinaro G, Ziccardi L, Coppola G. Electrophysiological assessment of visual function in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2008;15(8):839-845.
41. Almarcegui C, Dolz I, Alejos MV, Fernandez FJ, Valdizan J, Honrubia FM. Pattern electroretinogram in anterior ischemic optic neuropathy. *Rev Neurol*. 2001;32:18-21.
42. Froehlich J, Kaufman DI. Use of pattern electroretinography to differentiate acute optic neuritis from acute anterior ischemic optic neuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92:480-486.
43. Atilla H, Tekeli O, Ornek K, Batioglu F, Elhan AH, Eryilmaz T. Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *J Clin Neurosci*. 2006;13:55-59.
44. Rangaswamy NV, Frishman LJ, Dorotheo EU, Schiffman JS, Bahrani HM, Tang RA. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3827-3837.
45. Towle VL, Moskowitz A, Sokol S, Schwartz B. The visual evoked potential in glaucoma and ocular hypertension: effects of check size, field size, and stimulation rate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24:175-183.
46. Atkin A, Bodis-Wollner I, Podos SM, Wolkstein M, Mylin L, Nitzberg S. Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983; 24:1524-1528.
47. Horn FK, Jonas JB, Budde WM, Jünemann AM, Mardin CY, Korth M. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1828-1834.
48. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR and Bilson FA. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:937-950.
49. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:29-39.
50. Papst N, Bopp M and Schnaudigel OE. Pattern electroretinogram and visually evoked cortical potentials in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1984;222:29-33.
51. Wanger P and Persson HE. Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol*. 1985;61:27-31.
52. Ringens PJ, Vijfvinkel-Bruinenga S and van Lith GH. A tool in the early detection of glaucoma? *Ophthalmologica*. 1986;192:171-175.
53. Ventura LM Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. *Curr Opinion in Ophthalmol*. 2006;17:196-202.

54. Banitt MR, Ventura LM, Feuer WJ et al. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:2346-2352.
55. Neoh C, Kaye SB, Brown M, Ansons AM and Wishart P. Pattern electroretinogram and automated perimetry in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:359-362.
56. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2411-2418.
57. Karaskiewicz J, Penkala K, Mularczyk M and Lubinski W. Evaluation of retinal ganglion cell function after intraocular pressure reduction measured by pattern electroretinogram in patients with primary open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 2017;134:89-97.
58. Ventura LM, Feuer WJ and Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell functions is hindered with IOP-lowering treatment in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:659-663.
59. Gameiro G, Monsalve P, Golubev I, Ventura L, Porciatti V. Neurovascular Changes Associated With the Water Drinking Test. *J Glaucoma.* 2018;27(5):429-432.
60. Colotto A, Falsini B, Salgarello T, Iarossi G, Galan ME and Scullia L. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2205-2211.
61. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG and Walters JW. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:514-522.

**Doç. Dr. Hatice Arda**

1999 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Göz Hastalıkları ihtisasını tamamladı. 2009 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göz Hastalıkları Şaşılık ve Pediatrik Oftalmoloji biriminde 2 ay süreyle gözlemci olarak bulundu. 2011 yılında ABD Ohio Eyaleti Cleveland şehrinde Case Western Reserve University Hospitals'da Pediatrik Oftalmoloji alanında 2 ay süreyle gözlemci olarak bulundu. 2016 yılında Doçent ünvanını almaya hak kazandı. TOD Elektrodiagnostik Birim üyesidir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda akademik kariyerine halen devam etmektedir.