

Stargardt Hastalığındaki Multifokal Elektoretinografi Değişiklikleri

Multifocal Electoretinographic Changes in Patients with Stargardt's Disease

Fevzi ŞENTÜRK¹, Serra ARF KARAÇORLU², Hakan ÖZDEMİR², Murat KARAÇORLU³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Stargardt hastalığında oluşan multifokal elektoretinografik değişiklikleri incelemek.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 13 Stargardt hastasının 26 gözü (yaş 16-53 yıl) ile 19 normal bireyin 19 gözünde yapıldı. Multifokal elektoretinografik görsel özel desen uyaran sistemine ait standart 61 altıgen elde edilen 'first order kernel' cevapları değerlendirildi. P1 amplitüt ve latanslarının 5 konsantrik halkadaki ortalamaları tespit edildi. Santral 30°'lik retinanın multifokal elektoretinografik cevabının P1 amplitüt ve latansları kontrol grubu ile kıyaslandı.

Bulgular: Stargardt hastalarında 1 ve 2. halkadaki P1 amplitüt ortalaması kontrol grubu ile kıyaslandığında hiçbir gözde % 5-95 normal aralığa girmediği ve düşük olduğu saptandı. Gözlerin 25'inde (%96) 3. halkada, 14'ünde (%54) 4. halkada ve 10'unda (%38) 5. halkada P1 amplitüt ortalaması normalden düşük olarak saptandı. Latanslarda uzama saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları Stargardt hastalığında oftalmoskopik incelemede makülada sınırları belli atrofik lezyon olmasına karşın retina fonksiyon bozukluğunun bu sınırların dışında da olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Stargardt hastalığı, multifokal elektoretinografi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate multifocal electoretinographic changes in patients with Stargardt's disease.

Materials and Methods: Twenty-six eyes of 13 patients with Stargardt's disease (ages, 16- 53 years) and 19 eyes of 19 normal control subjects were examined. The multifocal electoretinographic first-order kernels were extracted from the responses elicited by 61 standard hexagonal elements of a visual response imaging system. P1 amplitudes and implicit times were analyzed within five concentric ring annuli centered on the fovea. Multifocal electoretinographic P1 response amplitude and implicit times within the central 30° of the retina were compared with those of control group.

Results: P1 amplitudes of the Stargardt patients was lower than that of the normal controls without an overlap of the 5-95% intervals in the ring 1 and 2. P1 amplitudes was lower than normal 25 eyes of Stargardt patients (96%) in the ring 3, 14 eyes (54%) in the ring 4 and 10 eyes (38%) in the ring 5. The peak time was not delayed.

Conclusion: Our results showed that although the macular atrophic area was ophthalmoscopically well demarcated in patients with Stargardt's disease, the abnormality of retinal function extended beyond the borders of ophthalmoscopic lesions.

Key Words: Stargardt's disease, multifocal electoretinography.

Ret-Vit 2008;16:182-186

Geliş Tarihi : 07/01/2008

Kabul Tarihi : 03/06/2008

Received : January 07, 2008

Accepted : June 03, 2008

- 1- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Uzm. Dr.
- 2- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Doç. Dr.
- 3- İstanbul Retina Enstitüsü, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
ŞENTÜRK F., retina@pobox.com
- 2- M.D. Associate Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
ÖZDEMİR H., retina@pobox.com
KARAÇORLU S.A., retina@pobox.com
- 3- M.D. Professor, İstanbul Retina Institute, Inc. Şişli İstanbul/TURKEY
KARAÇORLU M., retina@pobox.com

Correspondence: M.D. Professor, Murat KARAÇORLU
İstanbul Retina Institute, Inc. UNIMED CENTER, Hakkı Yeten Cad. No:8/7
Sisli İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Stargardt hastalığı en sık görülen kalıtsal maküla hastalığıdır. Tüm retina distrofilerinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Stargardt hastalığı genellikle otozomal resesif geçiş gösteren ve histopatolojik incelemelerde retina pigment epitelinde (RPE) lipofüksin maddesi birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Stargardt hastalığında ABCA-4 gen mutasyonu olduğu tespit edilmiştir.¹ Maküla bölgesindeki atrofiye uğramış RPE tipik 'dövülmüş bakır manzarası' görünümüne neden olmaktadır. Maküladaki atrofik lezyon fundus flöresein anjiyografi (FA) incelemesinde tipik 'öküz gözü görünümü'' oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında RPE'inde lipofüksin birikiminin neden olduğu, fundus muayenesinde sarı beyaz renkte görülen lekelenmeler makülopatiye eşlik etmektedir. Bu lekelenmeler makülada sınırlı veya ekvatorun gerisine kadar yaygın bir alanda dağınık şekilde görülebilmektedir. Bu lekelenmelerin yer aldığı ancak makülopatinin olmadığı klinik tablo 'fundus flavimaculatus' şeklinde isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar Stargardt hastalığı ve fundus flavimaculatusun iki farklı isimde tanımlanmalarına rağmen aynı hastalığın farklı tipleri olduğunu desteklemektedir.² Hastalık belirtileri hayatın 1 ve 2. on yılında ortaya çıkmaktadır. Stargardt hastalığında görme prognozu kötüdür. Birçok hasta 40'lı yaşlarda 1/10 veya daha düşük görme keskinliğine sahiptir. Stargardt hastalığında flaş elektoretinografi (ERG) ve elektrookülografide değişiklikler olabileceği bildirilmektedir.³ Ancak flaş ERG ile tüm retinanın elektriksel cevabı belirlenemekte, lokal retina cevapları tespit edilememektedir. Son yıllarda geliştirilen multifokal elektoretinografi (mfERG) ile makülanın birçok noktasının yerel elektriksel cevabının saptanabilmesi mümkün olmaktadır. mfERG çeşitli hastalıkların tanısında yardımcı bir yöntemdir.⁴⁻⁶ mfERG'de elde edilen dalgalar doğrudan o bölgenin elektriksel cevabı olmayıp, kaydedilen toplam cevabın matematiksel analizi sonucu oluşturulan indirekt cevaplardır. Hücresel düzeyde mfERG cevabının kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar fotoreseptör ve bipolar hücre kaynaklı iç retina katmanlarına ait cevaplar olduğunu desteklemektedir.⁷ Stargardt hastalığı makülada keskin kenarlı atrofik lezyona neden olmaktadır. Bu lezyona komşu retinanın elektriksel cevapları mfERG ile değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda bu amaçla Stargardt hastalığında oluşan mfERG değişiklikleri incelenmiştir.

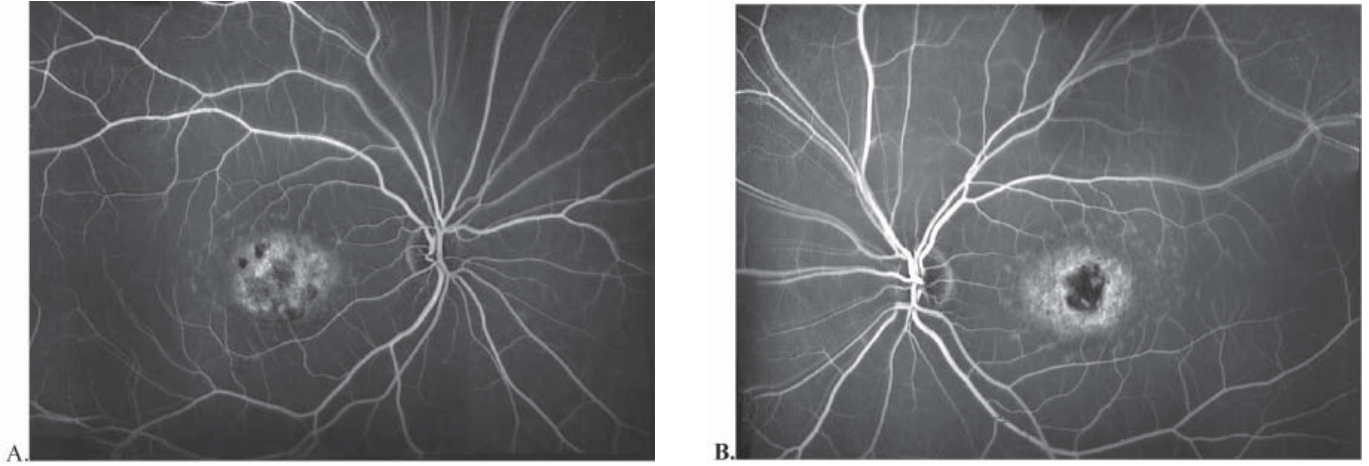
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 13 (8 bayan, 5 erkek) Stargardt hastasının 26 gözü dahil edildi. Hastaların yaşları 16 ile 53 arasında değişmekte olup ortalama yaş 34 ± 12 yıldır. Görme keskinlikleri ETDRS eşeli ile ölçüldü. Rutin oftalmolojik muayene yanında flöresein anjiyografi çekimleri, elektrofizyolojik inceleme yapıldı. Stargardt hastalığı tanılarında görme keskinliği, fundus muayene bulguları, anjiyografik inceleme ile beraber, elektrofizyolojik değer-

lendirmeler de göz önüne alındı. FA'da perisantral pencere defektleri ve tipik öküz gözü görünümü ile pigment epitel defektlerine bağlı santral hiperflöresans mevcuttu ve maküladaki atrofik lezyon tüm hastalarda damar arkadlarının içinde keskin sınırlı şekilde yer almaktaydı (Resim 1A ve 1B). Ayrıca fundus flavimaculatusta görülen sarı beyaz lekelenmeler üç şekilde yer almaktaydı. Birinci form; santral lezyonun etrafında bir sıra şeklinde, ikinci form perimaküler birkaç sıra leke, üçüncü form ise ekvatora kadar diffüz yayılan lekelerdi.⁸⁻⁹ mfERG incelemeleri RETI-scan (Roland consult, Weisbaden, Germany) ile yapıldı. İncelemelerden önce pupilla dilatasyonu sağlamak üzere %1 siklopentolat ve %2.5 fenilefrin göz damlası kullanıldı. Kıırma kusurları düzeltildi. Aktif elektrot olarak skleral altın yaprak (gold foil) elektrodu kullanıldı. Toprak elektrodu alın bölgesine, referans elektrot ise temporal bölgeye ve dış kantustan 1 cm ileriye yerleştirildi. Monitör ekranında uyaran olarak 61 altıgenen oluşan ve her bir altıgenin eşit sinyal oluşturacak şekilde boyutları ayarlanmış görüntü deseni kullanıldı. Uyarıların gösterilmesinde 75 Hz frekansa sahip G 520 Sony® renkli monitör kullanıldı. Görüntü deseninin santral 30° retinayı kapsamaması için olgu ile monitör uzaklığı 33 cm olarak ayarlandı. Olgulara kayıt süresince monitörün ortasındaki çapraz kırmızı belirtece bakması ve göz kırpmaması söylendi. Olguların iki gözü açık, aynı anda kayıtları yapıldı. Sekiz döngüden oluşan ve her biri yaklaşık 40 saniye kadar süren kayıtlar için toplam kayıt süresi olarak 15-20 dakika harcandı. Kayıt esnasında hastanın gözünü kırpması, fiksasyonunu yitirmesi gibi sinyallerin bozulmasına neden olan durumlardan herhangi birinin varlığında o döngü kaydı tekrarlandı. Her bir döngü arasında hastaya gözünü kırpabileceği söylendi. Görüntü matriksindeki beyaz altıgenlerin aydınlanması 120 cd/m², siyah altıgenlerin aydınlanması 1 cd/m², kontrast farkı ise %99'du. Kayıtlarda band aralığı 10-300 Hz olan filtre kullanıldı. Amplifikatör sinyalleri 50.000 kez kuvvetlendirecek şekilde ayarlandı. Kayıtlarda RETI-scan (Roland consult, Weisbaden, Germany) bilgisayar yazılımında mevcut olan düz ve 50 Hz filtreleri kullanıldı; kon-santrik halka analizi ile her bir halkadaki "first order kernel" dalgasının P1 amplitüt ve P1 latansının ortalamaları hesaplandı. Halkaların sırayla içerdikleri retina alanları santralden periferde doğru şöyle sıralanmaktaydı:

- I. halka 0°-2.1°'lik alan,
- II. Halka 1.4°-6.7°'lik alan,
- III. halka 5.7°-12.0°'lik alan,
- IV. halka 9.5°-19.8°'lik alan,
- V. halka 15.1°-28.5°'lik alan.

Hasta gözlerden elde edilen P1 amplitüt ve P1 latans ortalamaları, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun (n=19, yaş aralığı=34-70, ortalama yaş=55) tek gözlerinden elde edilen P1 amplitüt ve P1 latans normal %5-%95 aralığı ile karşılaştırıldı.



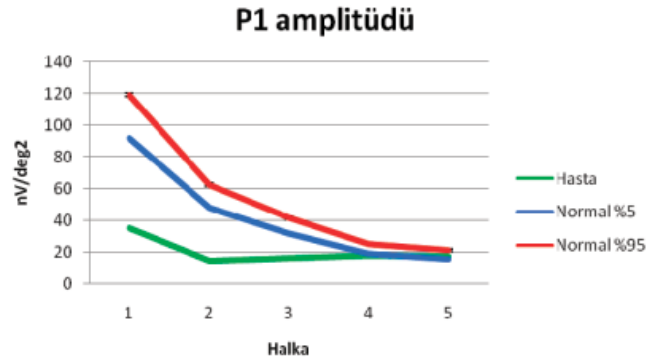
Resim 1: Bir Stargardt hastasının sağ (A) ve sol (B) gözüne ait FA görüntüsü.

BULGULAR

Çalışmamıza 13 Stargardt hastasının 26 gözü dahil edildi. Hastaların görme keskinlikleri 1/10 ile 2/10 (desimal) arasında saptandı. mfERG incelemesinde gözlerin tümünde 1. ve 2. halkadaki (yaklaşık 7°) P1 amplitüdü normalden düşük saptandı. Üçüncü halkada 25 gözde (% 96), 4. halkada 14 gözde (% 54), 5. halkada ise 10 gözde (%38) P1 amplitüdü normal bireylerden elde edilen değerlerin %5-95 aralığından düşük seviyedeydi. Tüm gözlerden elde edilen P1 amplitüt değerlerinin ortalamaları incelendiğinde ise ilk üç halkada P1 amplitütleri azalmış, 4. halkada normalin alt sınırında saptandı. Sadece 5. halkadaki P1 amplitüt ortalamasının normal %5-95 aralığında olduğu belirlendi (Resim 2). Dış halkalarda elde edilen sinyaller ile iç halka sinyalleri kıyaslandığında dış halkalardaki gürültü oranının daha az olması nedeniyle dalga formunun daha düzgün olduğu dikkat çekiciydi. P1 latansları 4, 5. halkalarda normal saptandı ancak 1, 2 ve 3. halkalarda düzgün dalga formu elde edilemediği için oluşan dalganın pik yeri tam belirlenemiyordu ve P1 latansında çok değişken değerler çıkabiliyordu. Bu nedenle 1, 2 ve 3. halkada P1 latans hesaplaması yapılamadı. Resim 3'de sağlıklı bir bireyin bir gözündeki ve Resim 1'de FA incelemesi olan Stargardt hastasının her iki gözünün mfERG inceleme sonuçları gösterildi.

TARTIŞMA

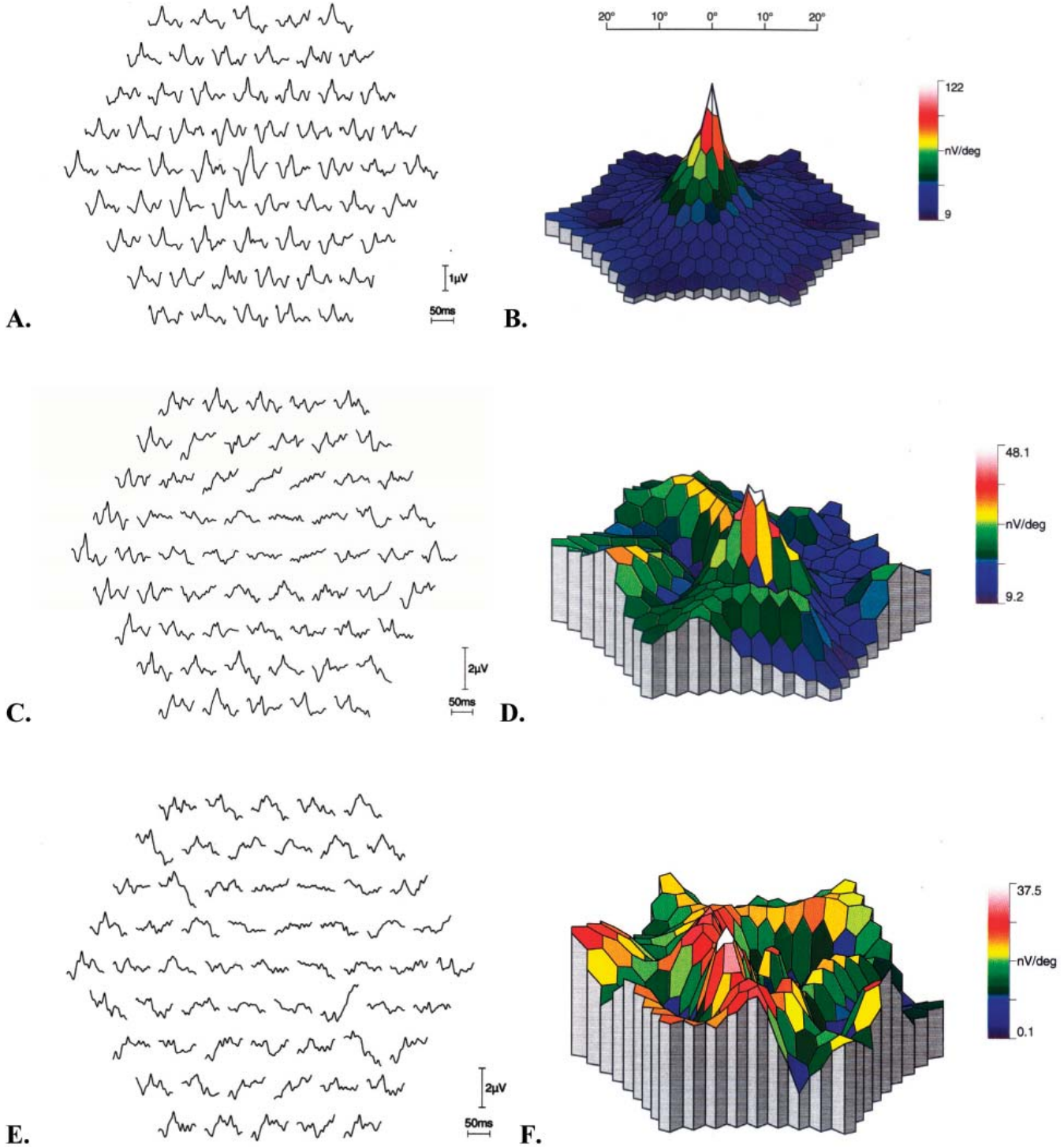
Stargardt hastalığı en sık görülen kalıtsal maküla hastalığıdır. Tüm retina distrofilerinin %7'sini oluşturmaktadır. Retinitis pigmentozadan sonra en sık görülen kalıtsal retina hastalığıdır. Noble ve Carr 30 Stargardt hastasında flaş ERG'nin %27, EOG'nin %20 oranında hastada subnormal olduğunu bildirmektedirler.³ Aynı araştırmacılar ERG ve EOG değişikliklerinin maküla atrofisi ile birlikte yaygın retina lekelerinin olduğu gözlerde ve hastalığın ileri evrelerinde daha fazla görüldüğü savunmaktadırlar.³ Ancak Lois ve ark. bu görüşü kabul etmemekte ve yaptıkları çalışmada 63 Stargardt hastasını standart ISCEV10 flaş ERG cevabına göre 3 gruba



Resim 2: Hastalardan elde edilen mfERG P1 amplitüt ortalamaları gösterilmektedir (noktasal çizgiler P1 amplitütlerinin normal aralığını ifade etmektedir).

ayırmaktadırlar. Grup 1'de (%68) normal skotopik ve fotopik cevap olanlar, grup 2'de (%14) normal skotopik ERG amplitütleri ile azalmış fotopik koni ve 30 Hz fliker cevabı olanlar ve son olarak grup 3'te (%16) hem skotopik hem de fotopik cevabı azalmış olanlar şeklinde sınıflandırmaktadırlar. Çalışmacılar bu üç grubun hastalığın ilerleyen evrelerini yansıtmadığını, flaş ERG cevaplarının hastalığın süresi ve hastaların yaşı ile korelasyon göstermediğini iddia etmektedirler. Sonuç olarak ise bu üç grubun içinde farklı fenotipik alt gruplar olabileceğini savunmaktadırlar.¹¹⁻¹² Bütün bu sonuçlar Stargardt hastalığında oluşan flaş ERG değişikliklerinin (hastalığın fundus görüntüsü makülada sınırlı olsa bile) yaygın cevap azalması şeklinde olabileceğini destekleyen ipuçları içermektedir.

Flaş ERG tüm retinanın elektriksel cevabını göstermektedir. Son dönemde geliştirilen mfERG ile ise makülanın birçok noktasının elektriksel cevaplarını tespit etmek mümkün olmaktadır. Stargardt hastalığında mfERG değişikliklerinin tespiti bize fundus muayenesinde görülen lezyona komşu alanların da değerlendirilmesinde önemli bilgiler verebilir. Hatta fundus muayenesinde belirgin değişikliği olmayan Stargardt hastalarında da makülanın elektriksel cevap değişiklikleri belirlenebilir. Kretschmann ve ark.⁶ yaptıkları çalışmada fundus mu-



Resim 3: Normal bir gözden elde edilen (A) mfERG dalga formunda önce negatif bir eğri (N1) oluşmakta, hemen arkasından pozitif daha büyük bir eğri (P1) bunu izlemektedir, aynı gözün renkli 3 boyutlu P1 amplitüt ortalama grafiği (B)'de yer almaktadır. Makülanın santralindeki dalgaların periferdekilerden daha büyük olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda yer alan ve şekil 1'de fundus flöresein anjiyografik incelemesi gösterilen Stargardt hastasının sağ gözündeki (C,D) ve diğer gözündeki (E,F) mfERG dalga formunda ise patolojik değişiklikler elde edilmiştir.

ayenesinde belli belirsiz değişiklikleri olup, görme keskinliği 6/10 ve daha iyi düzeyde olan Stargardt hastalığı teşhisi konulmuş 28 gözün 25'inde mfERG değişiklikleri bildirilmektedir. Bu şekilde genç ve görme keskinliği iyi olup fundus muayenesinde tipik bulguları olmayan ve tanısında güçlükle karşılaşılan Stargardt hastalarında mfERG'nin maküladaki elektrofizyolojik değişiklikleri göstermede faydalı olabileceği savunulmaktadır.

Bizim çalışmamızda hastaların tümünde makülada tipik dövülmüş bakır manzarası şeklinde lezyon mevcuttu ve hastalarımızın görme keskinlikleri 1/10 ile 2/10 arasında değişmekteydi. mfERG incelemesinde gözlerin tümünde 1. ve 2. halkadaki (yaklaşık 7°) P1 amplitüdü normalden düşük saptandı. Üçüncü halkada 25 gözde (% 96), 4. halkada 14 gözde (% 54), 5. halkada ise 10 gözde (%38) P1 amplitüdü düşük seviyedeydi. Tüm göz-

lerden elde edilen P1 amplitüt değerlerinin ortalamaları incelendiğinde ise ilk üç halkada P1 amplitüdüleri azalmış, 4. halkada normalin alt sınırında saptandı. Sadece 5. halkadaki P1 amplitüt ortalamasının normal olduğu belirlendi. Benzer şekilde, Kretschmann ve ark.⁶ Stargardt hastalığı olan 51 hastanın 102 gözünde yaptıkları çalışmada mfERG de P1 amplitüt azalmasının 7 gözde (%7) makülada sınırlı, 56 gözde (%56) 5-12° alanda, 24 gözde (%24) ise tüm test alanında olduğunu bildirmektedirler. mfERG değişiklikleri elektriksel cevapların görünür lezyona komşu alanlarda da düşük olduğunu desteklemektedir. Ancak mfERG cevaplarının değerlendirilmesinde fiksasyon özelliklerinin önemi unutulmamalıdır.

P1 latansının retina distrofilerinden olan retinitis pigmentosa, koni distrofisi gibi hastalıklarda uzadığını bildiren yayınlar mevcuttur.¹³ Ancak Stargardt hastalığında P1 latans uzaması bildirilmemektedir. Kretschmann ve arkadaşlarının çalışmasında dış halkalardaki P1 latansı 51 hastanın sadece 13 gözünde normalden uzun olduğunu bildirilmektedir.⁶ Bizim çalışmamızda 4 ve 5. halkadaki P1 latansları normal saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuç Stargardt hastalığının morfolojik özelliğinin makülada keskin kenarlı atrofik lezyon olmasına karşın bunun etrafındaki normal görünümlü alanlarda da mfERG cevaplarında bozulma olmasıdır. Hastalık morfolojik görünümünden daha yaygın bir alanı etkilemektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Oh KT, Weleber RG, Stone EM.: Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina*. 2004;24:920-928.
2. Armstrong JD, Meyer D, Xu S.: Long-term follow-up of Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Ophthalmology*. 1998;105:448-457.
3. Noble KG, Carr RE.: Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:1281-1285.
4. Marmor MF, Tan F.: Central serous chorioretinopathy :bilateral multifocal ERG abnormalities. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:184-188.
5. Gundogan FC, Erdurman C, Durukan AH.: Acute effects of cigarette smoking multifocal electroretinogram. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35:32-37.
6. Kretschmann U, Seeliger M, Ruether K.: Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:267-275.
7. Hood DC, Frishman LJ, Saszik S.: Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1676-1685.
8. Gelisken O, Delaey JJ.: A clinical review of Stargardt disease and/or fundus flavimaculatus with follow-up. *Int Ophthalmol*. 1985;8:225-235.
9. Fujii GY, de Juan E, Sunness JS.: Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 2002;109:1737-1744.
10. Marmor MF, Zrenner E.: Standart for clinical electroretinography (1999 update). *Doc Ophthalmologica*. 1999;97:143-156.
11. Hadden OB, Gass DM.: Fundus flavimaculatus and Stargardt's disease. *Am J Ophthalmol*. 1976;82:527-539.
12. Fishman GA.: Fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 1976;94:2061-2067.
13. Seeliger MW, Kretschmann UH, Ruether KW.: ERG campimetry in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:341-349.