

Desen Elektoretinogram Testinin Seanslar Arası, Gözler Arası ve Kişiler Arası Normal Değişebilirliği

Normal Inter-Session, Inter-Ocular and Inter-Individual Variability of Pattern Electoretinogram

Fatih Çakır GÜNDOĞAN¹, Yusuf UYSAL², Üzeyir ERDEM², M. Zeki BAYRAKTAR³

ÖZ

Amaç: Desen elektoretinogram testinin (PERG) seanslar arası, gözler arası ve bireyler arası normal değişebilirlik oranlarını saptamak.

Gereç ve Yöntem: Seanslar arası değişebilirliği saptamak için üçer gün ara ile 22 bireyin sağ gözlerinin PERG kayıtları yapıldı. Gözler arası ve bireyler arası değişebilirlik için ise 32 bireyin 64 gözü çalışmaya alındı. Sağ ve sol gözden yapılan PERG kayıtları değerlendirilerek gözler arası değişebilirlik, sağ gözlerden alınan değerler kullanılarak bireyler arası değişebilirlik oranları belirlendi. Değişebilirlik hesaplaması hem 'yüzde' cinsinden hem de 'değişebilirlik katsayısı' cinsinden belirlendi. Yüzde cinsinden değişebilirlik oranları iki kayıt arasındaki fark birinci kayıt değerine bölünerek elde edildi. Değişebilirlik katsayısı ise standart sapmanın ortalamaya oranıdır.

Bulgular: Tüm değerlendirmelerde en yüksek değişebilirlik oranları P50 amplitüdlerinde ve en düşük değişebilirlik oranları ise P50 latanslarında saptandı. P50 amplitüdünde seanslar arası, gözler arası ve bireyler arası 'değişebilirlik katsayıları' sırası ile %37.1, %39.2 ve %28.2 iken P50 latansı için bu oranlar sırası ile %11.0, %13.6 ve %6.4 olarak saptandı.

Sonuç: Elde ettiğimiz değişebilirlik oranları PERG'nin hem rutin klinik uygulamalarında hem de elektrofizyolojik çalışmalarda normal değişebilirlik oranlarının farkında olmamızı zorunlu kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Desen elektoretinogram, tekrar üretilebilirlik, değişebilirlik.

ABSTRACT

Purpose: To investigate inter-session, inter-ocular and inter-individual variability of pattern electoretinogram (PERG).

Materials and Methods: PERG recordings of 22 right eyes of 22 subjects were recorded three days apart. PERG recordings of the 64 eyes of 32 subjects were made for assessing inter-individual and inter-ocular variability. Inter-ocular variability was determined by the difference between right and left eye recordings and inter-individual variability was determined by using right eye recordings. Variability calculations were made with two different methods, 'variability percentile' and 'coefficient of variability'. Variability percentile is the ratio of the absolute difference between two recordings to the first recording. Coefficient of variability is the ratio of standart deviation to mean.

Results: Regarding all evaluations, the highest variability ratios were determined for P50 amplitudes and the lowest ratios were determined for P50 latencies. While inter-session, inter-ocular and inter-individual variabilities for P50 amplitude were 37.1%, 39.2% and 28.2% in terms of 'coefficient of variability', these ratios were 11.0%, 13.6% and 6.4% for P50 latency.

Conclusion: The variability ratios that we found in this study necessitates regarding normal variability ranges of pattern electoretinogram, both in routine clinical applications and in electrophysiologic studies.

Key Words: Pattern electoretinogram, reproducibility, variability.

Ref-Vit 2006;14:289-293

Geliş Tarihi : 12/04/2006

Kabul Tarihi : 07/07/2006

Received : April 12, 2006

Accepted: July 07, 2006

- 1- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Uzm. Dr.
- 2- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Yrd. Doç. Dr.
- 3- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D., Gülhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
GÜNDOĞAN FÇ., fgundogan@yahoo.com
 - 2- M.D. Assistant Professor, Gülhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
UYSAL Y.,
ERDEM Ü.,
 - 3- M.D. Proffessor, Gülhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
BAYRAKTAR Z., mzbayrak@hotmail.com
- Correspondence:** M.D., Fatih Çakır GÜNDOĞAN
Gülhane Military Medical Academy, Department of Ophthalmology Etlik
Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Desen elektoretinogram (PERG) siyah-beyaz renkli satranç tahtası şeklindeki bir desen uyarı sonucunda ortaya çıkan retina yanıtını ifade etmektedir. PERG maküla ve gangliyon hücre fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılan bir klinik testtir. PERG amplitüd olarak oldukça küçük bir sinyaldir ve kaydedilmesi diğer elektrofizyolojik tetkiklere göre daha fazla hassasiyet gerektirmektedir.¹ Uluslararası Elektrofizyoloji Topluluğu (ISCEV) PERG kaydı için izlenmesi gereken rehber metnini yayınlamıştır ve uygulayıcıların tavsiye edilen standartlara uymalarını desteklemiştir.²

ISCEV, PERG uyarısının yüksek kontrastlı ve düşük frekanslı (<6 değişim/sn) bir satranç tahtası deseni olmasını tavsiye etmektedir. Bu uyarı sonucunda elde edilen retina yanıtında (Grafik 1) önce pozitif P50 ve sonra negatif N95 dalgası mevcuttur. Bir çok kişide başlangıçta küçük bir N35 dalgası da elde edilebilir. ISCEV tavsiyelerine uyulduğunda P50 dalgasının amplitüdü tipik olarak 2.5-5.0 μV (mikrovolt) ve N95 amplitüdü ise 3.5-6.5 μV 'dur.¹

PERG testinin normal değişebilirliği özellikle herhangi bir terapötik etkinliğin izlenmesinin esas alındığı ve/veya bir hastalık progresyonunun takip edildiği durumlarda anlam kazanmaktadır. Çalışmamızın amacı PERG testinin seanslar arası, gözler arası ve kişiler arası değişebilirliğini ortaya koymaktır.

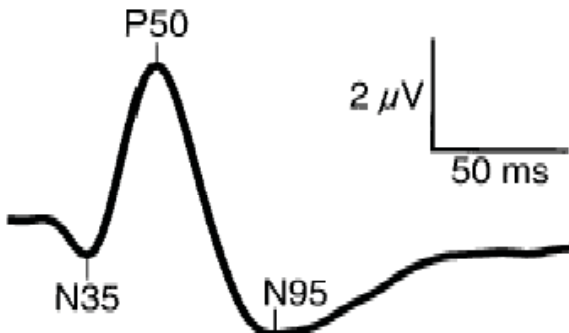
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planı

Çalışma prospektif randomize olarak planlandı. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri şu şekilde belirlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Refraksiyon kusuru hariç herhangi bir göz hastalığının bulunmaması. (sferik eşdeğer dikkate alındığında en fazla ± 1 dioptri olması)
2. Pupilla anomalisi ya da anizokori bulunmaması.
3. Görme keskinliğinin her bir göz için düzeltmeli ya da düzeltilmesiz 10/10 düzeyinde ya da üzerinde olması.
4. Deneğin çalışmaya katılmaya istekli olup test sonuçlarından ikincil bir kazanç beklentisi olmaması.



Grafik 1: Tipik bir PERG dalgası.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri ise şunlardır

1. Sigara, alkol yanı sıra test sonuçlarını etkileyebilecek ilaç, protetik cihaz ya da elektromanyetik alan oluşturan cihaz kullanımı.
2. Sistemik bir hastalığının olması ve/veya sürekli ilaç kullanımı.
3. Uygulamada uyumsuzluk (tahammülsüzlük vb)

Çalışma iki grup birey üzerinde yapıldı. Seanslar arası değişebilirlik için 22 bireyin 22 sağ gözü (birinci grup) ve gözler arası ve bireyler arası değişebilirliğin ortaya konması için ise farklı 32 bireyin 64 gözü (ikinci grup) çalışmaya alındı. Seanslar arası değişebilirlik için ilk kayıtlar günün 15.00-16.30 saatleri arasında, ikinci kayıtlar ilk kayıttan 3 gün sonra yine aynı saatler arasında yapıldı. Gözler arası ve bireyler arası değişebilirliğin ortaya konması için ikinci grup bireylerin önce sağ ve sonra sol gözlerinin PERG kayıtları yapıldı.

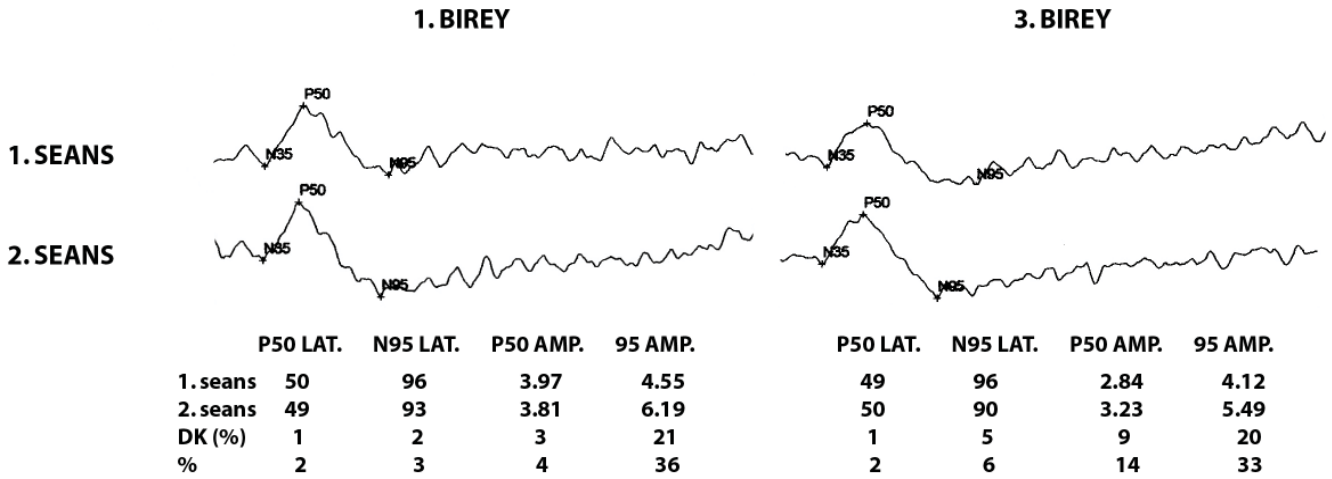
PERG kaydı

PERG kaydı için Roland-Consult RETIPOINT™ (Almanya) cihazı kullanıldı. Dawson-Trick-Litzkow (DTL) tipi lif elektrodlar her iki gözün alt konjunktival forniksine yerleştirildi. Bu işlem için topikal anestezi uygulanmadı. Elektrodların yerlerinden hareket etmesini en aza indirmek için dış kantüsün 1 cm lateralinde yapışkan bir bant ile deriye sabitlendiler. Deri elektrodlarının (referans ve toprak elektrodları) yerleştirilmesinden önce ilgili bölgeler temizleyici jel ile silindi ve sonra yapıştırıcı jel ile yapışkan hale getirildiler. Referans elektrotlar dış kantüsün 2 cm dışına, toprak elektrodu ise altına yerleştirildi. Referans ve toprak elektrodları arasındaki direncin en fazla 5 k Ω (kilo-ohm) olmasına özen gösterildi. Elektrod yerleştirilmesinden sonra birey 1 metre önünde bulunan ekrandaki hareketli satranç tahtası şeklindeki desenlerin ortasında bulunan fiksasyon noktasına bakarken PERG kaydı yapıldı. Siyah ve beyaz kareler arasındaki Michelson kontrastı $[(L_{max}-L_{min})/(L_{max}+L_{min})]$ %99, desen değişim hızı 3 Hz, desen büyüklüğü 1 derece idi. Amplifikasyon sisteminin frekans aralığı 1-100 Hz'e ve artefakt red sistemi 20 μV 'a ayarlandı. Önce sağ gözün, sonra sol gözün kaydı yapıldı. Kaydedilmeyen göz ışık geçirmeyen bir kapama ile kapatıldı.

Veri Analizi

Değişebilirlik analizi iki yöntem kullanılarak yapıldı. Yüzde (%) cinsinden değişebilirlik oranları ve değişebilirlik katsayısı (DK).

Birinci yöntemde; seanslar arası değişebilirlik için ikinci seansta sağ gözden elde edilen PERG değerleri (P50 latans, N95 latans, P50 amplitüd, N95 amplitüd) ile birinci seansta elde edilen değerler arasındaki mutlak fark ilk seansta elde edilen değere bölündü ve yüzde (%) cinsinden değişebilirlik oranları hesaplandı. Gözler arası değişebilirliğin ortaya konması için sol ve sağ göz arasındaki fark, sağ gözden elde edilen değere bölündü ve aynı şekilde yüzde cinsinden değişebilirlik oranları belirlendi. Bireyler arası değişebilirlik hesaplanırken ikinci grupta sağ gözden elde edilen değerler kullanıldı. Her bir PERG parametresi için elde edilen %95 güven aralı-



Grafik 2: 1. ve 3. bireylerin her iki seansa ait PERG parametrelerinin mutlak değerleri ve seanslar arası değişebilirlik katsayısı ve yüzde (%) cinsinden değişebilirlik oranları görülmektedir (lat: latans, amp: amplitüd, latanslar milisaniye, amplitüdüler mikrovolt cinsindedir.)

ğının üst ve alt sınırları arasındaki fark alt sınır değerine bölündü ve bireyler arası değişebilirliğin normal üst sınırı 'yüzde (%)' cinsinden belirlendi.

İkinci yöntemde ise değişebilirlik tespiti için DK değerleri hesaplandı. DK standart sapmanın ortalamaya oranını ifade eder. Her bir birey için önce bireysel DK değeri ortaya konuldu. Seanslar arası değişebilirlik için her iki seansta elde edilen ve gözler arası değişebilirlik için sağ ve sol gözden elde edilen değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Bireyler arası değişebilirlik için ise ikinci grupta sağ gözden elde edilen değerlerin ortalama ve standart sapmaları esas alındı.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 istatistiksel paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

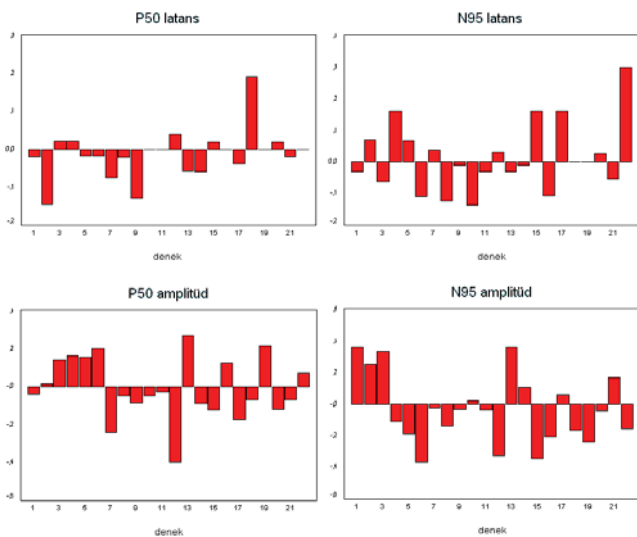
Grafik 2'de P50 amplitüdü esas alındığında seanslar arasında 1. ve 3. bireylere ait PERG dalgaları görülmektedir.

Her bir bireye ait seanslar arası yüzde (%) değişim oranları Grafik 3'de görülmektedir.

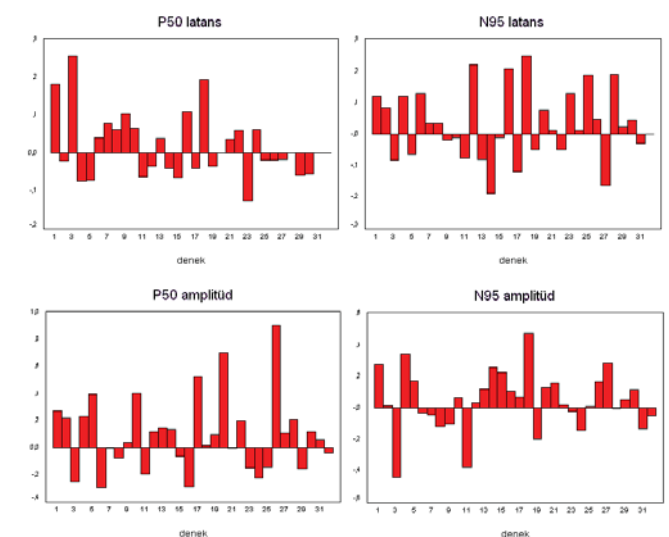
Gözler arası değişebilirliklere ait her bir bireyin yüzde (%) değişim oranları Grafik 4'de görülmektedir.

Seanslar arası ve gözler arası kayıtlarda elde ettiğimiz PERG parametrelerine, yüzde değişim oranlarına ve DK değerlerine ait ortalama değerler Tablo'da görülmektedir. Yüzde ve DK değişebilirlik oranlarına ait değerler mutlak değişebilirlik değerleridir.

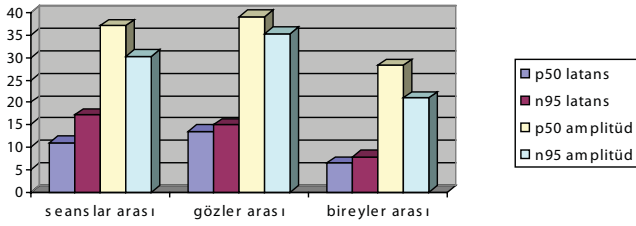
Bireyler arasındaki değişebilirlik değerlendirildiğinde DK değerleri P50 latansı, N95 latansı, P50 amplitüdü ve N95 amplitüdü için sırası ile %6.4, %7.8, %28.2



Grafik 3: Her bir bireye ait seanslar arası yüzde cinsinden değişebilirlik oranları.



Grafik 4: Her bir bireye ait gözler arası yüzde cinsinden değişebilirlik oranları.



Grafik 5: Seanslar arası, gözler arası ve bireyler arası değişebilirlik oranlarının DK cinsinden %95 güven aralıklarının üst sınırları.

ve %20.9'dur. Yüzde cinsinden ise bu oranlar sırası ile %25.4, %31.9, %151.1 ve %104.3'dür.

Grafik 5'de DK değeri açısından seanslar arası, gözler arası ve bireyler arası değişebilirlik oranları birbirleri ile kıyaslanabilmektedir.

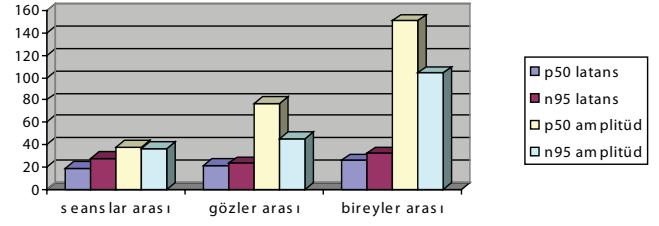
Grafik 6'de ise yüzde cinsinden değişebilirlik oranlarının karşılaştırılması görülmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada değişim oranlarının belirlenmesi amacıyla %95 güven aralığı esas alındığında en yüksek değişebilirlik oranları tüm karşılaştırmalarda (seanslar arası, gözler arası ve bireyler arası) P50 amplitüdlerinde bulunmuştur. Yüzde cinsinden karşılaştırıldığında (Grafik 6) bu oran seanslar arası değişebilirlik için %37,7, gözler arası değişebilirlik için %76,9 ve bireyler arası değişebilirlik için ise %151,1'dir. Yani her iki göz arasında tek bir seansta elde edilen P50 amplitüd farklılığı, aynı gözden değişik zamanlarda elde edilen farklılıktan daha yüksektir. Bireyler arasındaki yüksek değişebilirlik oranı ise (%151,1) bir bireyden elde edilecek değer başka bireylerden ne kadar farklı olabileceğini anlatmaktadır. Dolayısıyla unilateral patolojilerde patolojik gözden kaydedilen PERG dalgasının yaş- ve cinsiyet- uyumlu normal toplum değerinden ziyade o kişinin sağlam gözünden elde edilen değerler ile karşılaştırılması daha isabetli olacaktır.

En küçük değişiklikler ya da en büyük tekrar üretilebilirlik oranları tüm karşılaştırmalarda P50 latansında saptanmıştır. Yüzde cinsinden karşılaştırıldığında (Grafik 6) seanslar arasında P50 latansının %95 güven aralığının üst sınırı %18,3, gözler arasında %21,3 ve bireyler arasında ise %25,4'dür.

PERG klinik uygulamalarda maküla ve gangliyon



Grafik 6: %95 güven aralıklarının üst sınırları.

hücrelerinin işlevselliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yaygın retina hastalıklarında maküla tutulumunun olup olmadığı ya da bu grup hastalıklarda maküla işlevselliğinin takibinde ve glom gibi gangliyon hücrelerinin etkilendiği durumlarda PERG testi klinik değerlendirmelerde yardımcıdır. Bu durumlarda PERG testi kullanıldığında yukarıda bahsettiğimiz oranların dışındaki değişkenliklerin anormal olduğunu hatırlatmak isteriz. Ayrıca bu konularda yapılacak klinik çalışmalarda PERG testinin bu yüksek sayılabilecek değişebilirlik oranlarının yanlışlıkla istatistiksel farklılıklara yol açabileceğini ve bu durumun göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Odom ve ark.'ları³ P50 amplitüdünün seans içi (elektrodların aynı yerlerinde kalarak ardı ardına iki kayıt yapılması) değişebilirliğinin DK değerini %5-8 arasında ve Bartel ise⁴ bu değeri %30 seviyelerinde bulmuşlardır. Seanslar arası değişebilirlik çalışmalarında bu oranlardan daha yüksek değişebilirlikler bulunmuştur. Halopigian ve ark.⁵ seanslar arasında amplitüdlere %30-67 oranında değişebilirlik oranları saptamışlar ve PERG testinin klinik kullanımında dikkatli olunması gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu yüksek değişebilirlik oranları muhtemelen referans elektrodun yerleşim yerinden kaynaklanmıştır. Bu araştırmacılar referans elektrodunu şakağa yerleştirmişlerdir. En uygun referans elektrod lokalizasyonu dış kantüsdür ve ISCEV bunu tavsiye etmektedir. Ayrıca amplitüd miktarının referans elektrod pozisyonuna bağlı olduğu da bilinmektedir.⁶ Prager ve ark.⁷ kullanılan elektrodun cinsine bağlı olarak %14-21 arasındaki oranlardan bahsetmişlerdir. Bu araştırmacılar DTL elektrodu kullanıldığında %8.5 ve altın yaprak elektrodlar kullanıldığında ise %15 oranında değişebilirlik bulmuşlardır.

PERG parametreleri	Seanslar arası (Ortalama±SS)				Gözler arası (Ortalama±SS)			
	1. seans	2. seans	DK	%	Sağ göz	Sol göz	DK	%
P50 latans	51.4±3.2	50.5±2.6	2.9±3.4	4.1±5.1	50.9±3.3	51.7±3.6	4.3±3.7	6,3±5.7
N95 latans	95.4±9.2	96.2±8.2	5.4±4.7	7.8±7.3	96.3±7.7	98.6±7.8	6.0±4.7	8.8±7.0
P50 amplitüd	3.4±0.7	3.3±0.6	9.6±8.4	13.0±9.2	3.3±0.9	3.4±0.8	13.3±10.4	21.0±19.7
N95 amplitüd	4.9±0.9	4.7±1.3	13.9±9.3	18.3±12.2	4.9±1.0	5.0±1.0	10.2±9.44	14.7±12.7

Tablo: Seanslar ve gözler arası değişebilirlikler.

Regresyon analizi sıklıkla kullanılmasına rağmen tekrar üretilebilirliği ölçmek için uygun bir yöntem değildir. 'Tekrar üretilebilirlik katsayısı' daha iyi bir yöntemdir, ancak her iki test sonucu birbirine çok yakın ise standart sapma içerisinde kaybolmaktadır. Bu yüzden değişebilirlik katsayısı (DK=standart sapma/ortalama) değişebilirliği ifade etmek için en uygun yöntemdir. Jacobi ve ark.⁸ tekrar üretilebilirliği test etmek amacıyla uygun bir yöntem olmamasına rağmen regresyon analizini kullanmış ve PERG'nin tekrar üretilebilirliğinin ve klinik değerinin düşük olduğunu vurgulamışlardır. Otto ve Bach⁶ Jacobi ve ark. regresyon analizi kullanarak buldukları 2-4 faktörlük yüksek seanslar arası değişebilirlik oranlarının muhtemelen düşük uyarı sayısına (50 uyarı) bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz DK oranları (Grafik 5) ile yüzde oranları (Grafik 6) arasındaki önemli farklılıklar (örneğin bireyler arasındaki değişim oranı DK cinsinden %28,2 iken yüzde cinsinden %151,1 oranındadır) mevcuttur. DK standart sapmanın ortalamaya oranıdır ve ilgili olduğu veri dağılımının değişkenliği hakkında bilgi vermektedir. Seanslar arası ya da gözler arası değişebilirliğin normalliği sorgulandığında yüzde değişebilirlik oranlarının kullanılmasının klinik kullanımda daha isabetli olacağını düşünüyoruz.

PERG sinyali oldukça düşük amplitüdüdür ve çevresel gürültü ve bireye ait artefakt nedenleri (sık sık göz kırpması gibi) arttıkça değişebilirlik oranları da artacaktır. Bartel ve ark.⁴ seans içi %30'luk DK oranı muhtemelen düşük sinyal/gürültü oranından kaynaklanmıştır.⁴ Otto ve Bach⁶ ortalama N95 amplitüd oranını $5.8 \pm 1.4 \mu V$ bulmuşlar ve Bartel ve arkadaşlarının buldukları düşük amplitüd oranlarının ($1.7 \pm 0.42 \mu V$) yüksek sinyal/gürültü oranının bir sonucu olabileceğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz: PERG sinyali oldukça düşük amplitüdü olduğundan değişebilirliğe neden olabilecek göz kırpması, düşük uyarı sayısı kullanılması, kullanılan elektrodların lokalizasyonu gibi teknik nedenler ortadan kaldırılarak tekrar üretilebilirliği artırılabilir. Çalışmamızda bulduğumuz değişebilirlik oranları literatürde bulunan değerlerle karşılaştırılabilir oranlardadır. Biz bu değerlerin PERG'nin klinik değerinin sorgulanmasını gerektirmediğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Holder GE.: The pattern electroretinography. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GA, Brigell MG. Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway. 2nd ed. 197. Singapore: American Academy of Ophthalmology. 2001:1-28.
2. Bach M, Hawlina M, Holder GE, et al.: Standart for pattern electroretinography. Doc Ophthalmol. 2000;101:11-18.
3. Odom VJ, Holder GE, Feghali JG, et al.: Pattern electroretinogram intrasession reliability: a two center comparison. Clin Vis Sci. 1992;7:263-281.
4. Bartel P, Becker P, Robinson E.: The intrasession repeatability of pattern electroretinograms and the effects of digital filtering. Doc Ophthalmol. 1991;76:351-358.
5. Holopigian K, Snow J, Seiple W, et al.: Variability of the pattern electroretinogram. Doc Ophthalmol. 1988;70:103-115.
6. Otto T, Bach M.: Retest variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram. Doc Ophthalmol. 1997;92:311-323.
7. Prager TC, Saad N, Schweitzer C, et al.: Electrode comparison in pattern electroretinography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33:390-394.
8. Jacobi PC, Walter P, Brunner R, et al.: Reproducibility and intraindividual reliability of the pattern electroretinogram. Ger J Ophthalmol. 1994;3:216-219.