

## Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Görsel Uyarılmış Potansiyeller

Savaş Yaşar<sup>1</sup>, Bülent Oğuz Genç<sup>2</sup>, Emine Genç<sup>3</sup>, Orhan Demir<sup>4</sup>, Mecit Süerdem<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uzm.Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Yrd.Doç.Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>3</sup>Uzm.Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>4</sup>Doç.Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

<sup>5</sup>Prof.Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

### Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) periferik sinirlerin etkilendiği bilinmektedir. Görme yollarında benzer bir etkilene olup olmadığını araştırmak amacıyla KOAH'lı 40 hastada (yaş ort. 63.5±6.6) görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) kayıtları. 'Pattern reversal' (PR), VEP P<sub>100</sub> latansları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde uzun bulundu. Bu sonucun endonöral hipoksi, endonöral mikroanjiyopati, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik hipoksi, görsel uyarılmış potansiyeller

## Visual Evoked Potentials in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

### Abstract

Nerve conduction studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have shown that peripheral neuropathy might be a feature of the disease. In order to evaluate whether a similar involvement exists in visual pathways, we recorded the visual evoked potentials (VEP) in forty patients with COPD of mean age 63.5±6.6. Pattern reversal (PR) VEP P<sub>100</sub> latencies were found to be significantly prolonged than those of the control group suggesting that endoneurial hypoxia, endoneurial microangiopathy, demyelination and axonal degeneration might contribute to the prolongation of VEP latencies.

**Key Words:** Chronic obstructive pulmonary disease, chronic hypoxia, visual evoked potentials

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) oluşan hipoksik nöropati, endonöral hipoksinin önemli bir komponent olduğu diyabetik nöropatiye patolojik olarak benzerlik gösterir (1,2). Diyabetiklerde yapılmış görsel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmalarında latans uzamasının bulunması KOAH'da da aynı olayın olup olamayacağı sorusunu akla getirmektedir (3-5). Bu konuda bilgi elde edebilmek amacıyla bu çalışmada KOAH'lı hastalarda 'pattern reversal' VEP özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Hastalar ve Yöntem

Çalışmada Şubat 1996-Ekim 1997 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde tedavi gören, 1995 yılı Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS) tanımlamasına göre KOAH tanısı alan 40 hasta (34 erkek, 6 kadın) yer almıştır. Hastaların yaşları 50-76 arasında olup, yaş ortalaması 63.5±6.6 idi. Kontrol grubunu oluşturmak üzere 53-72 yaşları arasında (ortalama 62.5±4.9), 26 sağlıklı erişkin (20 erkek, 6 kadın) çalışmaya alındı.

Nöropati yapan ilaç kullanımı, malignite,

periferik arter hastalığı, malnütrisyon, böbrek yetmezliği, siroz, alkolizm, diyabet ve kırma kusuru dışında görme yakınması bulunan olgular çalışmaya alınmadı. Bütün olgulara detaylı nörolojik muayene yapıldı. Kırma kusuru olanlar çalışmaya gözlükleri ile katıldılar. Her olguda rutin kan biyokimyası, hematoloji, solunum fonksiyon testleri ve akciğer grafisi incelemeleri yapıldı. KOAH'lı hastalardan oda havası solurken arter kan gazı örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubunda klinik olarak nöropati yakınması, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, kullanmışlarsa süresi ve miktarı ile semptomların süresi kaydedildi.

Solunum fonksiyon testleri Gould Pulmograph System™ (Model no:12050) ile yapıldı. Sonuçlar buna bağlı bilgisayardan ATPS'den (Ambient Temperature Pressure) BTPS'ye (Body Temperature Pressure) çevrilmiş olarak elde edildi. Zorlu ekspirasyon manevrası ile elde edilen üç testten en iyi değer solunum fonksiyon testi olarak kullanıldı.

Her bir olgu kas artefaktlarının en aza indirilmesi amacıyla dışçı koltuğunda geriye doğru yarı yatar durumda oturtuldu. Gümüş disk elektrotlar

kullanılarak aktif elektrot uluslararası 10-20 EEG elektrodu yapıştırma sistemine göre Oz noktasına, referans elektrot Fz noktasına, toprak elektrodu ise A1 (sol kulak) noktasına yapıştırıldı. Elektrot empedanslarının 5 k $\Omega$  altında olması için elektrot yapıştırılacak cilt bölgesi sıfır numara zımpara ve alkolle temizlendi. Elektrotlar preamplifikatörle Nihon Kohden™ Neuropack 4 (model MEM-4104 K) evoked sistemi ile bağlantılandı. Stimulus 27x35 cm. ebadındaki VD-401 A video monitör ekranından yaklaşık bir saniye içinde değişen aralıklarla (siyah-beyaz kontrastlı) dama taşı patterni ile verildi. Pupil ekran mesafesi 150 cm olarak ayarlandı. Olguların ekrandaki bir kareyi görüş açısı 62 dk (1.03 derece) idi. Çalışmada yaşa bağlı latans gecikmesini ve görme keskinliği etkisini en aza indirmek amacıyla büyük pattern (62 dakikalık) kullanıldı. Yüzde 80-90 kontrast ve aydınlatmada çalışıldı. Olgulara ekranın tam ortasındaki küçük beyaz ve değişmeyen kareye tek gözle fiksasyon yaptırıldı. Önce sol göz, sonra sağ göz stimüle edilerek ünioküler iki taraflı VEP yanıtları her olguda kaydedilmiş oldu. Fiksasyon sürekliliği çekim boyunca kontrol edildi. Yeterli fiksasyonu ve işbirliği güvenilir olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Amplifikatör alt frekans limiti 1, üst frekans limiti 100 olarak ayarlandı. 300 ms'lik analiz zamanında çalışıldı. Yukarıda parametreleri tanımlanan stimulusun uyardığı, Oz'den kayıtlanmış

kortikal yanıtların 200'ünün ortalaması VEP yanıtı olarak alındı. Bir bölüm olguda cihazın 'smooth'lamasına başvurulmuş N<sub>1</sub>, P<sub>100</sub> tepelerinin netleşmesi sağlandı.

Amplitüt ölçümlerinde P<sub>100</sub> noktasından geçen çizgiye N<sub>1</sub> noktasından inilen dikme ölçüm değeri olarak alındı. Latans ölçümlerinde sadece P<sub>100</sub> dalgasının tepe noktası değeri latans olarak alındı.

İstatistikler SPSS Windows 6.0 paket programı yardımıyla yapıldı. KOAH ve kontrol grubunun PR VEP latans, amplitüt, yaş ve solunum fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. KOAH grubunda PR VEP latansı ile yaş, sigara (paket/yıl), PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, %O<sub>2</sub> saturasyonu ve solunum fonksiyon parametrelerinin ilişkilerini araştırmak amacıyla korelasyon testi yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda sigara içim oranları ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

### Bulgular

Çalışmaya 40'ı KOAH'lı, 26'sı kontrol grubundan olmak üzere toplam 66 olgu alındı. Her iki grubun yaş dağılımı ve ortalamaları birbirine çok yakın ve kadın erkek oranları da uyumludur (p>0.05). Spirometri, arter kan gazları ve VEP bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Spirometri, Arter Gazları ve VEP Bulgularının Karşılaştırılması**

|                                 | KOAH Grubu | Kontrol Grubu | p Değeri |
|---------------------------------|------------|---------------|----------|
| Erkek/Kadın                     | 34/6       | 20/6          | >0.05    |
| Yaş (yıl)                       | 63.5±6.6   | 62.5±4.9      | >0.05    |
| FVC (% prediksyon)              | 55.7±16.1  | 93.4±13.2     | <0.001   |
| FEV <sub>1</sub> (% prediksyon) | 37.7±13.2  | 91.4±16.5     | <0.001   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%)       | 51.9±13.1  | 102.1±9.6     | <0.001   |
| Pa O <sub>2</sub> (mmHg)        | 67.9±10.2  | ---           | ---      |
| Pa CO <sub>2</sub> (mmHg)       | 41.6±7.5   | ---           | ---      |
| O <sub>2</sub> Saturasyonu (%)  | 92.6±3.8   | ---           | ---      |
| PR VEP Latansı (ms)             | 113.72±6.7 | 110.5±4.4     | <0.05    |
| PR VEP Amplitüdü (µV)           | 6.4±2.9    | 7.5±3.2       | >0.05    |

Tabloda görüldüğü gibi PR VEP P<sub>100</sub> latans değeri KOAH'lılarda 113.72±6.7; kontrol grubunda 110.5±4.4 dür. KOAH'lı grubun P<sub>100</sub> değeri istatistiksel anlamda uzamış bulunmuştur (p<0.05). PR VEP amplitüt değerlerinde ise istatistiksel olarak fark yoktur (p>0.05).

KOAH'lı hastalarda semptomların başlama süresi 1-20 yıl (ortalama 8.5±4.6 yıl). Sigara içme süresi ortalama 32.8±28.4 yıl olarak belirlenmiştir. Tablo 2'de KOAH'lı grubun VEP latans değerleri ile yaş, kan gazları, sigara ve hastalık süreleri arasındaki ilişki gösterilmektedir. Burada VEP

latansı ile semptomların süresi ve hastaların yaşları arasında (aynı zamanda hastalık süresi arasında) güçlü olmasa da korelasyondan (r=0.33) söz edilebilirken, kan gazları ve sigara içme süresi ve miktarı arasında korelasyon çok zayıftır.

### Tartışma

Bu çalışmada PR VEP P<sub>100</sub> latansı KOAH'lı olgularda kontrol grubuna göre önemli ölçüde uzun bulunmuştur. KOAH'lı grupta PR VEP P<sub>100</sub> latansı ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Ancak akciğer

fonksiyon testleri ve sigara içimi (paket/yıl) ile herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 2.** KOAH Grubunda VEP latansı ile Yaş, Hastalık Süresi, Sigara Kullanımı ve Kan Gazları Arasındaki ilişki.

|                                 | r değeri | p değeri |
|---------------------------------|----------|----------|
| Yaş (yıl)                       | 0.3132   | <0.05    |
| Pa O <sub>2</sub> (mmHg)        | 0.0210   | >0.05    |
| Pa CO <sub>2</sub> (mmHg)       | -0.2001  | >0.05    |
| O <sub>2</sub> Saturasyonu(%)   | -0.0758  | >0.05    |
| Sigara (paket/yıl)              | 0.2204   | >0.05    |
| FVC (% prediksyon)              | -0.1510  | >0.05    |
| FEV <sub>1</sub> (% prediksyon) | -0.555   | >0.05    |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%)       | -0.982   | >0.05    |
| Hastalık Süresi (yıl)           | -0.3370  | <0.05    |

KOAH'la birlikte periferik nöropati değişik çalışmalarda % 20-87 oranında gözlenmiştir. Bu geniş dağılım oranı standardizasyonların farklı olmasından kaynaklanır (6,7). KOAH'lı hastalarda endonöral vasküler yapılar bazal membran kalınlaşması, lümen alanında daralma, müral perisitlerde hücre artıkları gösterilmiştir (8). Kronik hipoksida endonöral mikroanjiyopati, azalmış nöronal kan akımı ve endonöral hipoksi gösterilmiştir (1). Bilindiği gibi Poiseuille yasasına göre çapta oluşan değişiklik çapın dördüncü kuvvetiyle orantılı olarak akımı azaltmaktadır (9). Bundan dolayı benzer patolojik özelliğe sahip diyabetik nöropatide endonöral oksijen parsiyel basıncının ortalama venöz oksijen parsiyel basıncından daha düşük olduğu, nöropatik olmayan sağlıklı olgularda ise endonöral oksijen parsiyel basıncının ortalama venöz oksijen parsiyel basıncından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

VEP latansında yaşla ilgili artış, görme yolları ve korteksle ilgili değişikliklerle ilişkilidir. Gangliyon hücre kaybı, optik sinirde demiyelinizasyon, aksonal şişme ve sinir lifi kaybı yaşlılarda gösterilmiş patolojilerdir (11,12). PR VEP latans gecikmesi demiyelinizasyonun yaygınlığı ile korelasyon göstermektedir (13). Yaşla birlikte artan pattern uyarımla latans uzaması, özellikle P<sub>100</sub> noktasında daha tutarlıdır. Bu latans uzaması pattern büyüklüğü azaldıkça daha belirgin olmaktadır. Tam tersine büyük pattern kullanımı VEP latansındaki yaşa bağlı etkileri azaltabilir (11,14).

Uyarılmış potansiyel aktivitesinde PaO<sub>2</sub> yaklaşık 30 mmHg oluncaya kadar belirgin bir değişikliğin olmadığı, PaO<sub>2</sub> 25 mmHg olduğunda amplitüdün azaldığı ve latansın uzadığı bildirilmiştir (15). Bizim olgularımızda ağır bir hipoksi olmasa da kontrol grubuna göre anlamlı latans uzaması mevcuttu.

VEP amplitüt ölçümleri, normal popülasyonda bile oldukça değişken olduğundan optik sinirin nörofizyolojik olarak değerlendirilmesinde klinik olarak daha az kullanılabilir bir yoldur (13). Bu çalışmada da KOAH ve kontrol grubu PR VEP amplitüt değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

KOAH'lı hastalarda nöronlarda aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon değişiklikleri saptanmıştır (16-18). Bu değişiklikler de ileti hızında azalma oluşturabilirler, dolayısıyla VEP latans uzamasına neden olabilirler. KOAH'lı olgularımızda VEP latansının uzamasıyla kan gazları arasında korelasyon olmamasına karşın, bu olgularda mevcut latans uzaması endonöral mikroanjiyopati ve endonöral hipoksi ile ilişkili olabilir. Endonöral hipoksi sinir ileti hızında yavaşlamanın bir nedeni (1,19). Ek olarak hipoksemi nöron kan akımını da azaltır (20).

Faden ve arkadaşları sigara içimi ile periferik duysal nöropati arasında bir ilişki bulmuşlardır (21). Aynı şekilde sigaranın optik nöropati nedenleri arasında olabileceğini ileri süren çalışmalar da vardır (22,23). Bu çalışmada KOAH ve kontrol grubu arasında sigara içme alışkanlığı ve içilen sigara (paket/yıl) arasında anlamlı fark olmamasına karşın KOAH'lı hastalarda VEP latansı kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur (p<0.05). Her ne kadar sigaranın nöropati ve optik nörit yapıcı etkisi bildirilmiş ise de (22-24), bu çalışmada VEP latans ve amplitüt değerleri ile hem kontrol hem de KOAH grubunda sigara ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Literatürde KOAH'lı hastalarda VEP özelliklerini araştırarak bir çalışmaya rastlanmadığından sonuçların benzer çalışmalarla karşılaştırılarak tartışılması mümkün olmamıştır. Sonuç olarak PR VEP P<sub>100</sub> latansındaki gecikme KOAH'da görülen demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, endonöral hipoksi ve endonöral mikroanjiyopati ile ilişkili olabilir.

#### Haberleşme Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Bülent Oğuz Genç  
S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı  
KONYA  
Fax: 0332 323 26 41  
e-mail: bogenc@mynet.com.tr

#### Kaynaklar

- 1-Low PA, Schmelzer JO, Ward KK, Yao JK. Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. Am J Physiol 1986;250(1 pt 1):E94-9.

- 2-Smith WJ, Diemel LT, Leach RM, Tomlinson DR. Central hypoxaemia in rats provokes neurological defects similar to those seen in experimental diabetes mellitus: evidence for a partial role of endoneurial hypoxia in diabetic neuropathy. *Neuroscience* 1991;45(2):255-9.
- 3-Alga M, Ziegler O, Gehin P, Got I, Raspiller A, Weber M et al. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetic Care* 1989; 12(3):227-9.
- 4-Lovasik JV, Spafford MM. An electrophysiological investigation of visual function in juvenile insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Optom Physiol Opt* 1988;65(4):236-53.
- 5-Mariani E, Morco G, Colucci GB. Study of visual evoked potentials in diabetics without retinopathy: correlations with clinical findings and polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81(4):337-40.
- 6-Jarratt JA, Morgan CN, Twomey JA, Abraham R, Sheaff PC, Pilling JB et al. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur Respir J* 1992;5(5):517-24.
- 7-Pfeiffer G, Kunze K, Bruch M, Kutzner M, Ladurner G, Malin JP et al. Polyneuropathy associated with chronic hypoxaemia: prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Neurol* 1990;237(4):230-3.
- 8-Stoebner P, Mezin P, Vila A, Grosse R, Kopp N, Paramelle B. Microangiopathy of endoneurial vessels in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A quantitative ultrastructural study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1989;78(4):388-95.
- 9-McManis PG, Low AP, Lagerlund TD. Microenvironment of nerve: Blood flow and ischemia. *Peripheral Neuropathy*. W.B. Saunders Co 1993;453-73.
- 10-Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. Sural nerve oxygen tension in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6554):1053-4.
- 11-Wright CE, Williams DE, Drasdo N, Harding GF. The influence of age on the electroretinogram and visual evoked potential. *Doc Ophthalmol* 1985;59(4):365-84.
- 12-La Marche JA, Dobson WR, Cohn NB, Dustman RE. Amplitudes of visually evoked potentials to patterned stimuli: age and sex comparisons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;65(2):81-5.
- 13-Brigell M, Kaufman DI, Bobak P, Beydoun A. The pattern visual evoked potential. A multicenter study using standardized techniques. *Doc Ophthalmol* 1994;86(1):65-79.
- 14-Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68(3):161-71.
- 15-[No authors listed] Intracellular monitoring of experimental respiratory failure. Collaborative group on intracellular monitoring. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(2):484-7.
- 16-Paramelle B, Vila A, Stoebner P, Müller P, Gavelle D, Lesbros J et al. Peripheral neuropathies and chronic hypoxemia in chronic obstructive lung disease. *Eur J Respir Dis* 1986;69 (Suppl 146):715.
- 17-Chandran AP, Signal KK, Mahajan SK, Mahajan KK, Marya RK. H-reflex latency and sensory conduction in the assessment of neuropathy in patients of chronic obstructive lung disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991;31(2):99-107.
- 18-Paramelle B, Vila A, Pollak P, Muller P, Gavelle D, Reymond F et al. Incidence of polyneuropathies in chronic obstructive bronchopneumopathies. *Presse Med* 1986;15(12):563-7.
- 19-Smith WJ, Diemel LT, Leach RM, Tomlinson DR. Central hypoxaemia in rats provokes neurological defects similar to those seen in experimental diabetes mellitus: evidence for a partial role of endoneurial hypoxia in diabetic neuropathy. *Neuroscience* 1991;45(2):255-9.
- 20-Low PA, Tuck RR. Effects of changes of blood pressure, respiratory acidosis and hypoxia on blood flow in the sciatic nerve of the rat. *J Physiol(Lond)* 1984;347:513-24.
- 21-Faden A, Mendoza E, Flynn F. Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking. *Arch Neurol* 1981;38(10):639-42.
- 22-Chung SM, Gay CA, McCrary JA. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology* 1994;101(4):779-82.
- 23-[No authors listed] Epidemic optic neuropathy in Cuba-clinical characterization and risk factors. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. *N Eng J Med* 1995;333(18):1176-82.
- 24-Masson EA, Church SE, Woodcock AA, Hanley SP, Boulton AJM. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988;31(10):762-5.