

Prematüre Bebeklerde Flaş VEP ile Görsel Sistem Gelişiminin Değerlendirilmesi

Süheyla KÖSE*, Resmîye ORAL**, Ayşe YAĞCI***, Nermin TANSUĞ**, Nilgün KÜLTÜRSAY'

ÖZET

Çalışmaya 1993-1994 yılları arasında EÜTF Neonatoloji Bilim Dalı'na yatırılan prematüre bebeklerle, Sağlıklı Çocuk Polikliniği'nde İzlenen matür bebekler dahil edildi. Olgular 3 gruba ayrıldı. 1. grupta 38 hafta ve üzerinde doğmuş olan normal matür bebekler (40 olgu), 2. grupta ilave risk faktörü bulunmayan prematüre bebekler (42 olgu), 3. grupta ise asfktik doğum, hiperbilirubinemi, hipoksi ve sepsis gibi risk faktörlerini taşıyan prematüre bebekler (55 olgu) yer aldı. Tüm olgulara Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Elektrofizyolojik Laboratuvarı'nda flaş uyararla visual evoked potential (VEP) tetkiki uygulandı. Bu yöntemle; prematüre bebeklerde, normal bebeklere göre görsel sistemin ilk 3 ayda daha immatür olduğu, matürasyonun prematürite süresi ile yakın ilişkisinin bulunduğu ve hipoksi, hiperbilirubinemi, sepsis gibi risk faktörlerinin görsel yollardaki gelişimi geciktirdiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Flaş VEP, Görsel sistem, Prematüre bebekler

T Klin Oftalmoloji 1995,4: 214-218

SUMMARY

EVALUATION OF VISUAL SYSTEM WITH FLASH VEP IN PREMATURELY BORN INFANTS

Maturation of the visual evoked potential (VEP) in three groups of Infants were evaluated In this study. Group 1 consisted of 40 infants with no risk factor born at or after 38 weeks of gestation. Group 2 consisted of 42 prematurely born infants with no other risk factors. The 3rd group consisted of 55 prematurely born infants with the following risk factors; birth asphyxia, unconjugated hyperbilirubinemia necessitating Intervention, septicemia, need for oxygen therapy for more than 24 hours. VEP with flash stimulation in all infants were abtained at postnatal age of 1-12 months. In first three months, visual function was more Immature In prematurely born infants than infants born at term. The degree of maturation correlated significantly with gestational age. Risk factors such as hypoxia, hyperbilirubinemia and septicaemia resulted In prolongation of the period necessary for maturation.

Key Words* f-fnsh VEP, Visual system, Proinôtuf© bsbios

T Klin J Ophthalmol 1995,4: 214-218

Giriş

Pediyatrik oftalmolojide infantların görsel fonksiyonlarını değerlendirmek oldukça güç bir problemdir.

Geliş Tarihi: 13.2.1995

* Uz.Dr.Ege Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD,

** Uz.Dr.Ege Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD,

*** Doç.Dr.Ege Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD,

**** Prof. Dr. Ege Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, İZMİR

Yazışma Adresi: Süheyla KÖSE

Mustafa Kemal Cad. 132/1 D:5 Bornova
35040 İZMİR

Doğumda iyi gelişmemiş olan görsel sistem işlevlerinin zamanla erişkin seviyesine ulaştığı bilinmektedir (1-6). Özellikle son yıllarda, bazı elektrofizyolojik tanı yöntemleri ile, infantlarda görsel sistemin hem anatomik, hem de fonksiyonel bütünlüğü hakkında yararlı bilgiler sağlanabilmektedir. Visual evoked potential (VEP), afferent görsel yollardaki bütünlüğün gösterilmesinde kullanılabilecek elektrofizyolojik yöntemlerden bir tanesidir. Flaş veya pattern stimülasyon ile gerçekleştirilebilir (5,7-17). Pekçok araştırmacı pattern uyararı kullanarak infantlarda görme keskinliğini saptamaya çalışmışlardır (7,10,12,18,19). Ancak infantlarda stimulus sırasında fiksasyonun devamını sağlamak oldukça zordur. Bu ne-

etenle, santral görme hakkında daha ayrıntılı bilgi verdiği halde, infantlarda rutin olarak pattern stimulusun kullanımını mümkün olamamaktadır. Çalışmamızda prematüre bebeklerde görsel fonksiyonların gelişimini ve bunun normal bebeklerden ne gibi farklılıklar gösterdiği flaş VEP ile araştırdık. Ayrıca başlangıç VEP bulgularının ve matürasyonun bazı risk faktörlerinden ne derece etkilendiğini saptamaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 1993-1994 yılları içerisinde EÜTF Neonatoloji Bilim Dalı'na yatırılan prematüre bebeklerle, Sağlıklı Çocuk Polikliniği'nde izlenen matür bebekler dahil edildi. Prematürite üst sınırı 37 hafta + 6 gün olarak kabul edilip, olgular 3 gruba ayrıldı. 1. grupta 38 hafta ve üzerinde doğmuş olan normal matür bebekler (40 olgu), 2. grupta ilave risk faktörü bulunmayan prematüre bebekler (42 olgu), 3. grupta ise asfiktik doğum, fototerapi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi, 24 saatten daha uzun süre O2 gereksiniminin olması ve sepsis varlığı gibi risk faktörlerini taşıyan prematüre bebekler (55 olgu) yer aldı. Tüm olguların, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ön segment muayenelerini takiben, %0.5'lik siklopentolat HCL ile pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra fundus bakışı binoküler indirekt oftalmoskop ile yapıldı. Organik herhangi bir patoloji saptanmayan gözlere elektrofizyoloji laboratuvarında flaş VEP tetkiki uygulandı. Latens ve amplitüdü normal sınırların dışında saptanan 82 bebekte aynı koşullar altında VEP tetkiki birer ay aralarla tekrarlandı. Değerleri erişkindeki normal sınırlara ulaşan bebekler takipten çıkarıldı. Her 3 grupta da P 100 dalga latens ve amplitüdü ilk muayenede, erişkin değerlerinde saptanan bebeklere VEP tekrarı yapılmadı.

VEP tetkiki Medelec Neuropto sistemi kullanılarak kaydedildi. Gümüş elektrotlar union'un 2 cm üzerine (aktif elektrot) ve vertekse (referans elektrot) yerleştirildi. Toprak elektrot altına bağlandı. Aletle zaman birimi olarak 300 milisaniye (msn), kazanç derecesi 1'de tu-

tulurken osiloskop ekranındaki her bölme için 50 mikrovolt (μv) birimi seçildi. 128 kayıdın ortalaması alındı: Kayıtlar bebekler uyanık iken yapıldı. VEP eğrilerinde esas olarak ilk pozitif geniş dalga olan P 100 (V. dalga) değerlendirmeye alındı.

Sonuçların değerlendirilmesinde;

1. Her 3 grupta elde edilen P 100 dalga latent ve amplitüt değerleri ile aylar arasındaki ilişki, korrelasyon ve regresyon analizi ile istatistiksel olarak incelendi.

2. Aylara göre gruplar arasındaki latens ve amplitüt ortalamaları farklılığı için Student t testi uygulandı. İlave risk faktörlerinin VEP gelişimi üzerine etkisi değerlendirildi.

3. Prematüre bebeklerde, gestasyonel yaş ile VEP latens ve amplitütleri arasındaki ilişki korrelasyon ve regresyon analizi ile araştırıldı.

Bulgular

Normal, prematüre ve riskli prematüre grubunda yer alan bebeklerin aylara göre ortalama VEP değerleri tablo 1'de ve Şekil 1'de görülmektedir. 1. ayda normal bebeklerde P100 dalgasının latensinde erişkinlere göre gecikme olduğu halde amplitüt değerlerinde herhangi bir farklılık görülmedi (Daha önce aynı laboratuvar koşullarında saptadığımız erişkin VEP P100 dalga latens ortalaması 116.7 ± 8.3 msn, amplitüt ortalaması 13.8 ± 7.8 μv). Bu gruptaki bebeklerin latens ortalamaları aylar ilerledikçe kısalarak 5. ayda erişkin VEP latens ortalamasına ulaştı. Yapılan korrelasyon ve regresyon analizinde aylar ile P100 dalga latens arasında ters yönde bir ilişki olduğu, aylar ile amplitüt değerleri arasında ilişki bulunmadığı görüldü (Şekil 2).

2. grubu oluşturan ilave risk faktörü olmayan prematüre bebeklerde VEP dalga latensleri ilk 2 ayda, 1. gruba göre daha belirgin şekilde uzamış olarak saptandı (Student t testinde, %95 anlamlılık düzeyinde). Bu grupta latens değerleri ilk aylarda daha uzun olduğu

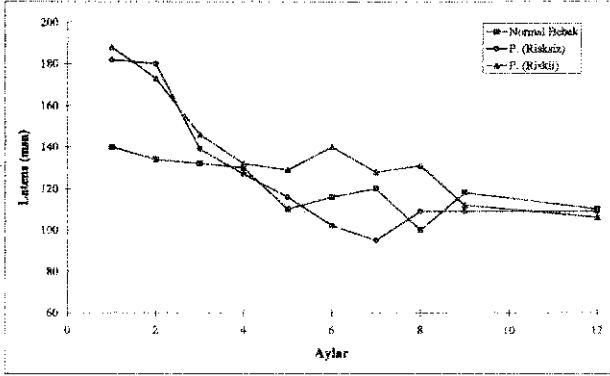
Tablo 1. Normal, prematüre ve riskli-prematüre bebeklerde aylara göre VEP latens ve amplitüt ortalamaları

Aylar	Bebek Sayısı			Latens (msn)			Amplitüt (μv)		
	N	P	RP	N	P	RP	N	P	RP
1	6	5	6	140±2.3	182±4.2	188±5.2	14.00±5.5	12.00±5.0	7.89±3.2
2	5	5	6	134±3.6	180±3.7	173±6.1	12.50±4.7	11.70±4.3	9.46±4.6
3	4	4	5	132±4.2	139±4.6	146±4.8	10.50±5.1	27.00±3.9	7.73±4.1
4	4	4	7	130±3.9	127±2.3	132±4.4	15.33±4.8	8.30±4.6	12.39±3.7
5	4	4	4	110±3.5	116±4.1	129±3.2	5.75±2.3	15.90±5.1	10.60±3.9
6	3	5	5	116±3.4	102±3.5	140±5.1	10.25±4.6	19.90±4.7	6.35±2.5
7	3	4	6	120±4.2	95±4.8	128±2.2	16.25±3.5	12.00±3.8	11.50±3.5
8	4	4	6	100±3.7	109±5.1	131±3.5	10.00±5.5	13.50±4.5	5.00±2.7
9	4	4	5	118±4.5	109±5.3	112±3.7	10.50±5.2	13.50±4.6	6.90±3.4
12	3	3	5	110±5.1	109±4.8	106±4.1	12.00±4.8	10.00±3.9	5.60±2.3

N: Normal bebek grubu

P: Prematüre bebek grubu (diğer risk faktörleri bulunmayan)

RP: Riskli prematüre bebek grubu



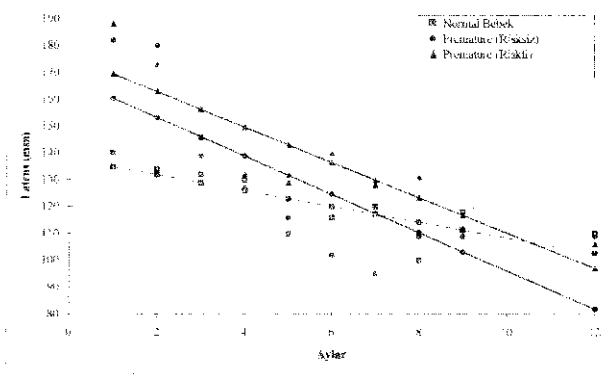
Şekil 1« Normal, prematüre ve riskli prematüre bebeklerde aylara göre VEP latens ortalamaları

halde, normal bebeklerde olduğu gibi 5. ayda erişkin düzeyine ulaştı (Şekil 1). Korrelasyon ve regresyon analizinde aylar ve P100 dalga latensi arasında ters yönde ve kuvvetli bir ilişki gözlenirken, amplitütlerle aylar arasında korrelasyona rastlanmadı (Şekil 2).

Çeşitli ilave risk faktörleri taşıyan prematüre bebek grubunda (3. grup) ilk 2 aydaki P100 latensinin, normal bebek grubuna göre belirgin şekilde uzamış olduğu, Student t testinde %95 anlamlılık düzeyinde saptandı. Bu grupta latens değerleri, normal düzeyine diğer 2 gruba göre daha geç aylarda ulaştı. Aylar ilerledikçe ortalama latens değerlerinde kısalma olmakla beraber erişkin düzeyine ulaşması ancak 9. ay civarında gerçekleşti (Şekil 1). Korrelasyon ve regresyon analizinde aylar ve latens arasında ters yönde kuvvetli bir ilişki izlenirken aylar ve amplitütler arasında belirgin bir ilişki olmadığı görüldü (Şekil 2).

Her 3 grupta da dalga konfigürasyonları erişkinlerde görülen konfigürasyona göre bazı farklılıklar göstermekte idi. Erişkinde P100 dalgasının hemen önünde saptanan dalgalar tüm bebeklerde silik görünümdeydi.

Prematüre bebeklerde (Grup 2 + Grup 3) gestasyonel yaşa göre VEP latens ve amplitüt ortalamaları



Şekil 2. Normal, prematüre ve riskli prematüre bebeklerde aylara göre VEP latens ortalamalarının regresyon analizleri.

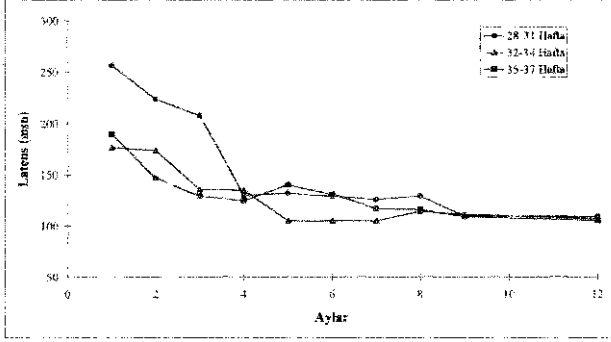
Tablo 2 ve Şekil 3'de izlenmektedir. Prematüre bebekler, gestasyon süresine göre 28-31 haftalık, 32-34 haftalık ve 35-37 haftalık 3 grup altında incelendiler. 28-31 haftalık bebeklerde ilk 3 ayda diğer gruplara göre iletimde ileri derecede gecikme (Student t testinde %95 anlamlılık düzeyinde) olduğu saptandı. İletim süresindeki bu gecikme normal seviyeye diğer 2 gruba göre daha geç aylarda ulaştı. Korrelasyon analizinde her 3 grupta da aylar ve latensler arasında ters yönde bir ilişki saptandı. Aylar ve amplitüt değerleri arasında sadece ilk grup olan 28-31 haftalık bebeklerde aynı yönde ilişkinin var olduğu, diğer 2 grupta ise herhangi bir ilişkinin bulunmadığı görüldü.

Tartışma

İnfanlarda, görsel sistemin doğumda az gelişmiş olduğu ve bunun hızlı bir gelişim göstererek 5 yaş civarında erişkin düzeyine ulaştığı bilinmektedir (6). Bu gelişim, maküler farklılaşma, vizüel yollardaki miyelinizasyon, striat kortekste ve dorsal lateral genikulat nükleustaki değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır (2-9,13,19,20). Anatomik gelişim sürecinin henüz tamamlanmamış olması nedeniyle yeni doğan bebeklerde ve özellikle prematürelere fizyolojik fonksiyon eksikliğinin

Tablo 2. Prematüre bebeklerde (Grup 2 + Grup 3) gestasyonel yaşa göre VEP latens ve amplitüt ortalamaları

Aylar	28-31 Hafta		32-34 Hafta		36-37 Hafta	
	Latens (msn)	Amplitüt (jiv)	Latens (msn)	Amplitüt Çjv)	Latens (msn)	Amplitüt (fjv)
1	257±6.3	4.00±2.1	177±5.2	5.60±2.3	190±5.5	17.00±5.0
2	224±5.4	7.60±3.2	174±4.6	10.80±3.5	147±5.6	9.80±4.2
3	208±6.1	8.90±4.5	136±4.8	15.70±4.6	129±4.2	7.00±3.5
4	130±4.2	13.00±5.2	135±3.7	12.60±4.9	125±2.1	11.00±4.1
5	132±4.6	9.25±4.0	105±4.6	17.50±5.1	140±4.6	8.20±2.9
6	129±3.1	9.67±3.8	105±5.2	19.90±5.3	131±4.3	9.20±3.9
7	128±3.2	8.17±3.2	105±3.1	12.00±4.2	107±5.1	11.50±4.2
8	129±4.1	12.20±3.8	114±2.8	7.00±3.5	116±4.2	9.20±3.8
9	110±3.5	14.60±5.1	111±3.4	10.60±3.6	109±3.5	4.50±1.5
12	109±4.2	9.20±3.4	107±5.1	10.50±3.8	105±4.0	4.20±1.8,



Şekil 3, Prematüre bebeklerde (riskli + risksiz) gestasyonel yaşa göre VEP latens ortalamaları

görülmesi beklenen bir durumdur. Fizyolojik fonksiyonların saptanmasında kullanılan önemli yöntemlerden biri olan VEP metodu ile pekçok yazar görsel sistemin matürasyonunu araştırmış ve araştırmaktadırlar (5,7-24). İlk olarak Ellingson (21), 1960 yılında prematüre bebeklerde VEP eğrilerini kaydetmiş ve sonuçta flaş uyarana cevap olarak yavaş, negatif bir dalganın görüldüğünü bildirmişlerdir. Zamanla latensin kısalacağını ve negatif dalganın hemen önünde pozitif bir dalganın belirdiğini ileri sürmüştür. Engel ve Butler (22), bebeğin yaşı ile VEP latensi arasında anlamlı, negatif korelasyonun bulunduğunu belirtmişlerdir. Umezaki ve Morrell (23), 27-37 haftalık gestasyon süresine sahip prematüre bebeklerde ışık uyararı ile VEP'de başlangıçta negatif bir dalganın görüldüğünü 35. haftadan sonra ise pozitif komponentin belirdiğini ve zamanla latensin kısalacağını bildirmişlerdir. Vatanabe ve arkadaşları (24), düşük doğum ağırlıkları infantlarda 25 hafta gibi erken dönemde bile tanımlanabilir, VEP eğrisinin oluştuğunu ve oluşan dalga latenslerinin aylar ilerledikçe kısalma gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmamızda da 28-40 hafta arasında izlediğimiz tüm bebeklerde belirgin VEP dalga formuna rastlandı. Ancak dalga konfigürasyonunun, erişkinlerde görülen dalga şekline göre bazı farklılıklar gösterdiği görüldü. Erişkin VEP'lerinde 7 ayı dalga izlediğimiz halde bebeklerde daha düz, gecikmiş latensli olarak izoelektrik hattın altına doğru uzanan yüksek amplitütlü V. dalga (P100) ile karşılaştık. Çalışmamız sonucunda matürasyonun latens takibi ile dalga sağlıklı değerlendirilebileceği, amplitüdün özellikle bebeklerde çok değişkenlik göstermesi nedeniyle değerli olmayacağı düşünüldü. Latens değerlerinin analizinde, normal bebeklerde ilk aylarda uzamış olan değerler, ayların ilerlemesi ile kısalarak 5. ayda erişkin latens değerine ulaştılar, ilave risk faktörü olmayan prematüre bebeklerde latens gecikmesinin, normal bebeklere göre daha belirgin olduğunu ancak erişkin seviyesine normal bebeklerde aynı aylarda ulaştığını saptadık. İlave risk faktörleri taşıyan prematüre grubumuzda ise yine ilk aylarda normal bebeklere göre belirgin şekilde latens gecikmesi mevcuttu ve bunun normal değerlere ulaşması daha geç aylarda (9. ay) mümkün oldu. Elde

ettiğimiz bu sonuç Volpe'nin (25) prematüre infantlarda belirtmiş olduğu risk faktörlerinin santral sinir sistemine etkisi ile ilgili fikirlerini desteklemektedir. Yazar prematüre infantlarda, orta beyinin ve özellikle genikulat cismin hipoksiye çok hassas olduğunu, hipoksinin periventriküler hemoraji, hipotoni ve görsel yollarda matürasyon gecikmesine yol açtığını belirtmiştir. Placzek ve arkadaşlarının bir çalışmasında (13), 30-39 hafta arasında doğan bebeklerde flaş VEP'ler incelenmiş ve nörolojik anormallikler gösteren bebeklerde matürasyonun anlamlı derecede gecikmiş olarak saptandığı belirtilmiştir. Taylor ve arkadaşları (20,26), infant VEP'lerindeki değişikliklerin, vizüel korteks morfolojisindeki bazı değişiklikleri takiben ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda saptadığımız riskli prematüre grubunda matürasyon gecikmesinin, çeşitli risk faktörlerinin özellikle santral sinir sistemini etkilemesi nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, flaş VEP yöntemi kullanılarak, prematüre bebeklerde ilk 3 ayda normal bebeklere göre vizüel sistemin daha immatür olduğunu, matürasyonun prematürite süresi ile yakın ilişkisinin bulunduğunu ve hipoksi, hiperbilirubinemi, sepsis gibi bazı risk faktörlerinin görsel yollardaki gelişimi geciktirdiğini söyleyebiliriz. Bu nedenle, diğer muayene yöntemleri ile vizüel sistem gelişimini kolay olarak değerlendiremediğimiz infantların görsel gelişimlerini izlemek, iletimde mevcut patolojileri erken saptamak amacıyla objektif bir test olan VEP'in kullanımının güvenilir olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Dubowitz L, Dubowitz V. The neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. Clinics in Developmental Medicine. Philadelphia: Lippincott, 1981.
2. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. Ophthalmology 1984; 91:603-12.
3. Magoon EH, Robb RM. Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopic study. Arch Ophthalmol 1981; 99:655-9.
4. Norcia AM, Tyler CW, Piecuch R, Clyman R, Grobstein J. Visual acuity development in normal and abnormal pre-term human infants. J Pediat Ophthalmol Strab 1987; 24:70-4.
5. Dobson V, Teller DY. Visual acuity in human infants. A review and comparison of behavioral and electrophysiological studies. Vision Res 1987; 18:1469.
6. Chandna A. Natural history of the development of visual acuity in infants. Eye 1991; 5:20-6.
7. Sokol S, Moskowitz A. Comparison of pattern VEPs and preferential-looking behavior in 3-month-old infants. Invest Ophthalmol Visual Sci 1985; 26:359-65.
8. Marg E, Freeman DN, Peltzman P, Goldstein P. Visual acuity development in human infants. Evoked potential measurements. Invest Ophthalmol 1976; 15:150.
9. Norcia AM, Tyler CW. Spatial frequency sweep VEP: Visual acuity during the first year of life. Vision Res 1985; 25:1399-1408.

10. Derick **RJ**, Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL. The predictability of infant visual-evoked response testing on Mure visual acuity. *Ann Ophthalmol* 1990; 22:432-8.
11. Pryds O. Stimulus rate-induced VEP attenuation in pre-term infants. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 84:188-91.
12. Harding GFA, Grose **J**, Wilton A, Bissenden **JG**. The pattern reversal VEP in short-gestation infants. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 74:76-80.
13. Placzek **M**, Mushin **J**, Dubowitz LMS. Maturation of the visual evoked response and its correlation with visual acuity in pre-term infants. *Develop Med Child Neurol* 1985; 27:448-54.
14. Sanaç AŞ. Visual evoked potansiyel. *T Oft Gaz* 1988; 18:84-107.
15. Gündüz K, Doğan ÖK. Elektrodiagnostik yöntemler III. Görsel uyarıya kortikal cevap (VECR, VER). *T Oft Gaz* 1988; 18:441-6.
16. Prunte-Glowazki A, Zemon V, Sweep VEP; a new method for objective visual assessment in small children. *Klin Monatsbl Augenheilkd (Germany)* 1993; 202:422-4.
17. Zhang ZP, Li SZ, Wu DZ. Development of visual function in infants and children. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chin* 1994; 30:95-7.
18. Sokol S. Measurement of infant visual acuity from pattern reversal evoked potentials. *Vision Res* 1978; 18:33-9.
19. Sokol **S**, Jones K. Implicit time of pattern evoked potentials in infants, an index of maturation of spatial vision. *Vision Res* 1979; 19:747.
20. Taylor **MJ**, Menzies **R**, MacMillan **U**, Whyte **HE**. VEPs in normal full-term and premature neonates: Longitudinal versus cross-sectional data. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 68:20-7.
21. Ellingson **RJ**. Cortical electrical responses to visual stimulation in the human infant. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1960; 12:663-77.
22. Engel **R**, Butler **BV**. Appraisal of conceptual age of newborn infants by electroencephalographic methods. *J Pediat* 1963; 63:386-93.
23. Umezaki **H**, Morrell **F**. Developmental study of photic evoked responses in premature infants. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; 28:55-63.
24. Watanabe **K**, Iwase **K**, Hara **K**. Maturation of visual evoked responses in low birthweight infant. *Develop Med Child Neurol* 1972; 14:425-35.
25. Volpe **J**. Neuronal proliferation. Migration organization and myelination. In: *Neurology of the newborn*. Philadelphia: **WB Saunders**, 1981:28-59.
26. Taylor **MJ**, McCulloch **DL**. Visual evoked potentials in infants and children. *J Clin Neurophysiol (United States)* 1992; 9:357-72.