

# Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda klinik etkinliği

Yasin Dağ, Ahmet Kemal Fırat, Hakkı Muammer Karakaş, Alpay Alkan, Cengiz Yakıncı, Gülnur Erdem

## AMAÇ

Hipoksik iskemik ensefalopatili (HİE) bebeklerde nörolojik hasarın erken dönemde saptanması, uygun koruyucu tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde en önemli aşamadır. Beynin iskemik değişikliklerini en erken gösteren radyolojik yöntem difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (DAG). Çalışmamızda DAG'nin yenidoğanın HİE'sinin tanısı ve prognoz belirlenmesindeki etkinliği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Doğum sonrası ilk 24 saatte HİE tanısı alan 36 olgu (4 preterm, 32 term), modifiye Sarnat evrelemesine göre sınıflandırıldı. Doğum sonrası 3. ve 6. aylarda EEG, VEP, BAEP ve Denver II gelişimsel tarama testi ile değerlendirilerek nörolojik sekel varlığı araştırıldı. Otuzaltı olgunun tümü doğum sonrası ilk 24 saatte, yaşayanlar 1. haftanın sonunda ve 1. ayın sonunda olmak üzere toplam 3'er kez konvansiyonel MRG ve DAG ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Olguların 17'si (%47) evre I, 12'si (%33) evre II, 7'si (%20) ise evre III olarak gruplandırıldı. İlk 24 saatte elde edilen DAG kalıcı nörolojik sekel varlığının belirlenmesinde yüksek duyarlılığa (%100), fakat çok düşük özgüllüğe (%20) sahipti. DAG bu dönemde negatif prediktif değeri (%100) ile ortaya çıkıyordu. Birinci ayın sonunda elde edilen DAG'larda ise duyarlılık korunmakta ve özgüllük %80'e ulaşmaktaydı. Bu dönemde testin negatif prediktif değeri korunmakta ve pozitif prediktif değeri de iyileşmekteydi. Birinci ayın sonunda elde edilen DAG'ın sekel varlığını belirlemedeki anlamlılığı McNemar (p=0.250) ve Kappa (Kappa=0.719) testleri ile de doğrulandı. Konvansiyonel MRG ve 1. ay sonundaki DAG arasında sekel saptanması açısından farklılık saptanmadı.

## SONUÇ

DAG, iskeminin tanısında erken dönemde yüksek duyarlılığa, geç dönemde de yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlük taşır. DAG, ayrıca, yüksek negatif prediktif nedeni ile, HİE'li olgularda sekel gelişme olasılığının erken dönemde ekarte edilmesini sağlayarak medikolegal bir kullanım alanı da bulabilir.

Anahtar sözcükler: • difüzyon ağırlıklı görüntüleme • hipoksik iskemik ensefalopati • manyetik rezonans görüntüleme

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri (Y.D. ✉ akfirat@inonu.edu.tr, C.Y.) ve Radyoloji (A.K.F., H.M.K., A.A., G.E.) Anabilim Dalları, Malatya.

Gelişi 13 Kasım 2005; revizyon isteği 9 Mart 2006; revizyon gelişi 12 Nisan 2006; kabulü 14 Nisan 2006

**P**erinatal asfiksi, preterm ve term yenidoğanlarda görülen nörolojik morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (1). Bu durum geçmişte asfiksi, natal ensefalopati, fetal ensefalopati ve asfiksik ensefalopati olarak adlandırılmıştır. 1980 yılından itibaren iskemik değişikliklerin tüm evreleri için "hipoksik iskemik ensefalopati" (HİE) terimi kullanılmaya başlanmıştır. HİE'li olguların %15-20'si yenidoğan döneminde ölür, sağ kalanların %30'unda ise serebral palsi ve zeka geriliği gibi nöro-gelişimsel bozukluklar izlenir (2).

Asfiksinin tanısında beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi gibi biyokimyasal ve elektroensefalografi (EEG), beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri (BAEP), görsel uyarılma potansiyelleri (VEP), somatosensoryel uyarılma potansiyelleri (SEP) gibi elektrofizyolojik incelemeler kullanılmaktadır (3). Aynı amaçla kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında kranyal ve renkli Doppler ultrasonografi (US), yakın kızılötesi spektroskopisi, bilgisayarlı beyin tomografisi, konvansiyonel, difüzyon ağırlıklı (DAG) ve perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır (4, 5).

HİE'li bebeklerde nörolojik hasarın erken dönemde saptanması, uygun koruyucu tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde en önemli aşamadır. Beynin iskemik değişikliklerini en erken gösteren radyolojik yöntem DAG'dir. Çalışmamızda DAG'ın yenidoğanın HİE'sinin tanısı ve prognoz belirlenmesindeki etkinliği araştırılmıştır.

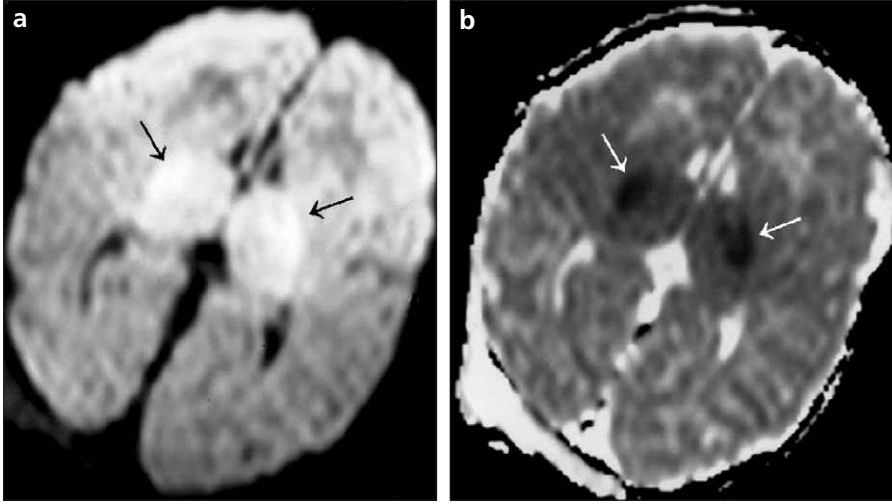
## Gereç ve yöntem

### Olgu grubu

Doğum sonrası ilk 24 saatte başvuran ve "Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetrik-Jinekoloji Koleji Tanı Kriterleri"ne göre HİE tanısı alan 36 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 20 tanesi erkek, 16 tanesi ise kızdı. Olguların 3'ü kendi kurumumuzda, diğerleri ise diğer hastanelerde doğmuş ve kurumumuza sevk edilmişti. Dört olgu preterm, 32 olgu ise termdi. Umbilikal kordon kan gazında asidoz saptanmayan olgular ve 5. dakikadaki Apgar skoru 6'nın üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olguların yasal sorumlularından yapılan işlemler öncesinde onay formu alındı.

### Klinik ve laboratuvar değerlendirme

Doğum sonrası dönemdeki ilk başvurularında fizik inceleme ile olguların vücut ağırlıkları, yaşamsal bulguları ve olası organomegali



**Şekil 1. a, b.** Evre I hipoksik iskemik ensefalopati. İlk 24 saatte elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntülerde akut iskemiyi yansıtan difüzyon kısıtlanması dikkati çekmektedir. b:1000 görüntülerde (a) bilateral talamus ve internal kapsül posterior bacağı ve globus pallidus tuta sinyal artışı izlenirken (oklar), ADC haritasında (b) bu bölgede sinyal kaybı (oklar) bulunmaktadır.

varlığı değerlendirildi. Tüm olgularda detaylı dolaşım, solunum ve sinir sistemi incelemeleri yapıldı. Ensefalopati, American Pediatric Gross Assessment Record (APGAR) skorlaması ile modifiye Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre yapıldı (hafif/Evre I, orta/Evre II, ağır/Evre III) (Sarnat HB, Sarnat MS, 1976). Ayrıca tam kan sayımı, periferik yayma, kan gazları ve serum biyokimya incelemeleri gerçekleştirildi.

Doğum sonrası 3. ayda olgular EEG, VEP, BAEP ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi (Denver II) ile değerlendirildi. Yukarıda belirtilen incelemelerde bozukluk saptanan olgular 6. ayda, Denver II ve ayrıntılı nörolojik inceleme ile birlikte tekrar değerlendirildi. Bu dönemde saptanan anormallik nörolojik sekel varlığı olarak yorumlandı.

#### Görüntüleme yöntemi

Radyolojik incelemeler 1.5 T tarayıcıda (Gyrosan NT Intera Master, Philips, Best, Hollanda) gerçekleştirildi. Konvansiyonel incelemelerde aksiyal T1 A (TR/TE: 450/10 msn), T2 A (TR/TE: 3881/120 msn) ve FLAIR (TR/TE/IR: 6000/110/2000 msn) sekansları uygulandı. DAG ise ekoplanar görüntüleme (EPI) sekansı (TR/TE=5381/81 msn, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit arası mesafesi: 1 mm, FOV: 230 x 230 mm, matriks: 256x256, b değerleri: 0, 500 ve 1000 s/mm<sup>2</sup>) ile gerçekleştirildi. Otuzaltı olgunun tümü doğum sonrası

ilk 24 saatte, yaşayanlar 1. haftanın sonunda ve 1. ayın sonunda olmak üzere toplam 3'er kez konvansiyonel MRG ve DAG ile değerlendirildi.

#### Görüntü analizi

Tüm görüntüler iki deneyimli radyolog tarafından iskemiyi işaret eden yapısal ve sinyal değişiklikleri açısından beraberce değerlendirildi ve sonuçlar ortak karar ile alındı. Değerlendirmeler olgular hakkında HİE ön tanısı ve MR görüntüleri dışında ek bilgiye sahip değildi. Birinci ay sonunda elde edilen konvansiyonel MRG'de iskemik bulguların olması, ilgili literatürde öngörüldüğü üzere kalıcı lezyon varlığının altın standart göstergesi olarak kabul edildi.

#### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences sürüm 10.0 (SPSS Inc, Chicago, ABD) ile analiz edildi. Olguların 1. ay sonundaki DAG ve konvansiyonel MR görüntülerindeki sekel varlığının karşılaştırılmasında, bağımlı örneklerde iki kategorik değişken arasındaki farkın önemlilik testi (McNemar testi) uygulandı. Gözlemciler arası uzlaşımı belirlemek için ise kappa istatistiği kullanıldı. Değişik dönemlerde elde edilen DAG'ların kalıcı nörolojik sekel gelişimini tahmin etmedeki yetenekleri doğruluk oranları ile hesaplandı.

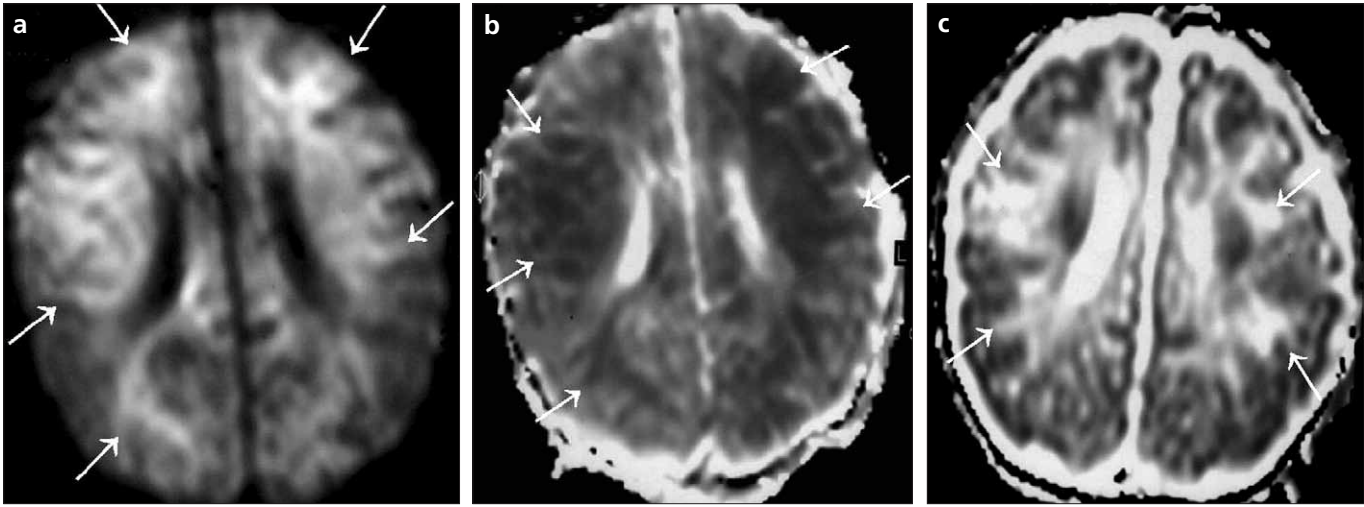
## Bulgular

Modifiye Sarnat ve Sarnat skorlamasına göre olguların 17'si (%47) evre I, 12'si (%33) evre II, 7'si (%20) ise evre III olarak gruplandırıldı. Olguların 10'u ilk altı ay içinde kaybedildi. Bu olguların üçü (%17.6) evre I, ikisi (%16.7) evre II, beşi (%71.4) ise evre III idi.

Klinik bulgular, sıklık sırasına göre spontan solunumda gecikme (%88), zor doğum (%55), asidoz (%53), konvülsiyon (%53), mekonyum aspirasyonu (%36), erken membran rüptürü (%17), kanama (%3), kordon dolanması (%3), nonreaktif nonstres test (NST), ablasyo plasenta (%3), servikal yetmezlik (%3), polihidramniyoz (%3), anhidramniyozdu (%3).

**Evre I olgular:** İlk 24 saatte (n=17) evre I HİE'li olguların 14'ünün (%82) DAG'larında hiperintens, ADC (apparent diffusion coefficients) görüntülerinde ise hipointens karakterde difüzyon kısıtlanması (akut iskemik) ile uyumlu alanlar saptandı (Şekil 1). Evre I olguların 3'ünde patolojik görüntüleme bulgusu saptanmadı. Bu 3 olgunun 1. hafta sonundaki DAG'ları da normal sınırlardaydı. İki olgu ilk hafta içinde kaybedildi. Birinci haftanın sonunda (n=15) olguların 7'sinde difüzyon kısıtlanması devam ederken, 8'inde kısıtlanma saptanmadı. Birinci ayın sonunda olguların 14 tanesi yaşıyordu ve bunlardan elde edilen DAG'ların hiçbirinde difüzyon kısıtlanması saptanmadı. Bu olguların sadece birinde kronik iskemik değişikliği yansıtan difüzyon artışı saptandı. Aynı olguda konvansiyonel MRG'lerde de kronik iskemik değişiklikler saptandı. Geri kalan 13 olgunun MRG'leri ise bu dönemde normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenede bu olguların hiçbirinde sekel saptanmadı.

**Evre II olgular:** İlk 24 saatte (n=12) Evre II HİE'li olguların 11'inde (%92) difüzyon kısıtlanması saptandı. Geri kalan olguda DAG normal olarak izlendi. Birinci haftanın sonunda bir olgu devamlı respiratör desteğinde olduğu, 2 olgu ise kaybedildiğinden, DAG sadece 9 olguda elde edildi. Bunların 8'inde difüzyon kısıtlanması devam ederken, 1 olguda kısıtlanma saptan-



**Şekil 2. a-c.** Evre III hipoksik iskemik ensefalopati. İlk 24 saatte elde edilen b:1000 görüntülerde (a) bilateral frontal, pariyetal, ve oksipital beyaz cevherde hiperintens (oklar), ADC haritasında (b) hipointens (oklar) olarak izlenen difüzyon kısıtlanması görülmektedir. Geç dönemde elde edilen ADC haritasında (c) bu kesimlerde kronik iskemik değişiklikler ile uyumlu difüzyon artışını yansıtan yüksek sinyal (oklar) izlenmektedir.

madı. Yaşayan 10 olgunun 1. ay sonunda elde edilen DAG'larının 7'sinde difüzyon artışı saptandı. 3 olguda anormal bulgu saptanmadı. Konvansiyonel MRG'lerde, 7 olguda patolojik bulgulara rastlanırken, 3 olgunun MRG'si

normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenede bu olguların 5'inde (%50) sekel saptandı. Sekel saptanan olguların tümünde bu dönemde difüzyon artışı ve konvansiyonel MRG bulguları saptandı.

Evre III olgular: İlk 24 saatte (n=7) Evre III HİE'li olguların tümünde difüzyon kısıtlanması saptandı. Birinci haftanın sonunda bir olgu devamlı respiratör desteğinde olduğu, 3 olgu ise kaybedildiğinden, DAG sadece 3 olguda elde edildi. Bunlarda difüzyon kısıtlanması devam etmekteydi. Birinci ayın sonunda belirtilen 3 olgu da yaşamaktaydı. Bu olguların hepsinde DAG'larda kronik iskemik değişiklikleri düşündürülen difüzyon artışı (Şekil 2) saptandı. Sağ kalan bu üç olgunun hepsinde konvansiyonel MRG'de kronik iskemiyle uyumlu patolojik bulgular saptandı. Evre III olan bir olgu daha 3-6 ay arasında takipte kaybedildi. Altıncı ayda yaşayan iki evre III olgunun sadece birinde nörolojik sekel izlendi. Farklı HİE evrelerinde, DAG ve konvansiyonel MRG bulgularının yerleşimlere göre dağılımı Tablo 1'de sunuldu.

DAG'ların kronikleşmeyi belirlemedeki rolünü araştırırken birinci ay elde edilen DAG bulguları ile nörolojik sekel varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken (McNemar testinde  $p=0.250$ ), DAG bulguları ile nörolojik sekel varlığı arasında kappa testinde uyum mevcuttu (Kappa değeri= $0.719$ ). Birinci ay sonundaki konvansiyonel MRG bulguları ile sekel varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0.125$ ) ve her iki parametre arasında da tama yakın uyum mevcuttu (Kappa değeri= $0.643$ ). Birin-

**Tablo 1.** Farklı evrelerdeki HİE olgularında, MRG görüntülerinde saptanan lezyonların yerlerine göre dağılım tablosu.

Lezyon yeri	Lezyonu olan olgu sayısı			
	1.gün DAG	1.hafta DAG	1. ay DAG	1. ay MRG
Evre I				
Beyaz cevher	9	5	1	1
Bazal gangliyon	2	1	-	-
Talamus	3	-	-	-
Diğer	3	1	-	-
Lezyonu olan olgu sayısı	14	7	1	1
Evre II				
Beyaz cevher	9	7	5	7
Bazal gangliyon	-	1	1	1
Talamus	4	1	1	1
Diğer	5	4	1	4
Lezyonu olan olgu sayısı	11	8	7	7
Evre III				
Beyaz cevher	5	3	3	1
Bazal gangliyon	-	-	1	-
Talamus	2	2	1	1
Diğer	3	1	1	1
Lezyonu olan olgu sayısı	7	3	3	3

ci ayda elde edilen DAG ile konvansiyonel MRG arasında sekeli belirleme açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

HİE'li olgularda sekeli varlığının belirlenmesinde ilk 24 saatte ve 1. ayın sonunda elde edilen DAG'ların doğruluk ölçümlerine ilişkin 2x2 tablosu ve elde edilen değerler Tablo 2 ve 3'de sunuldu. Buna göre ilk 24 saatte elde edilen DAG kalıcı nörolojik sekeli varlığının belirlenmesinde yüksek duyarlılığa (%100), fakat çok düşük özgüllüğe (%20) sahipti. Bu dönemde DAG'ın negatif prediktif değeri (%100) ön plana çıkmaktaydı. Birinci ayın sonunda elde edilen DAG'larda ise duyarlılık korunmakta ve özgüllük %80'e ulaşmaktaydı. Bu dönemde testin negatif prediktif değeri korunmakta (%100) ve pozitif prediktif değeri de iyileşmekteydi (%60).

## Tartışma

Perinatal hipoksi sonrası gelişen HİE serebral palsi, zeka geriliği ve konvülsiyon gibi ağır komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan bu hastalığın görülme sıklığı, ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılıdır. Perinatal asfiksi gelişmiş ülkelerde uygun tanı ve tedavi yöntemleri ile önlenmektedir (6).

HİE'de akut iskeminin erken tanısı kalıcı beyin hasarının en aza indirilmesi ve bazen de hastalığın tamamen önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Erken ve doğru tanının elde edilmesi için birçok görüntüleme yöntemi denenmiştir. İlk kullanılan yöntemlerden biri olan kranyal US'de iskemik alanların hiperekojen olarak izlendiği bulunmuştur. Ancak bu bul-

gu doğum sonrası 24. saatten önce izlenememektedir. Yöntemin duyarlılığı %30.5 olarak saptanmıştır (7). Acil nörolojik görüntülemenin ilk yöntemi olan kranyal BT ise iskemik hasarı ikinci günden önce gösteremeyebilir (8). Konvansiyonel MRG, BT ve US tetkikleri ile karşılaştırıldığında daha erken ve daha doğru bilgi sağlayabilmektedir. Ancak hasarlı alanlar bu yöntemde de 8-12. saatten önce gösterilemez. DAG ise hipoksik-iskemik değişiklikleri oluşumlarını izleyen ilk birkaç dakika içinde saptayabilir (4, 5, 7, 9). Bozzoa ve ark.'nın çalışmasında iskemi sonrası 12. saatte BT ve DAG bulguları karşılaştırılmış, BT'de normal olarak değerlendirilen 10 olguda DAG ile difüzyon kısıtlanması saptanmıştır (10). Soul ve ark.'nın (11) çalışmasında ise DAG ve konvansiyonel MRG ile HİE'li hastalar değerlendirilmiştir. Belirtilen çalışmada 6. saatte gerçekleştirilen DAG'da iskemik değişikliklerin saptandığı, bulguların 32. saatte daha da belirginleştiği gözlenmiştir. Konvansiyonel MRG'de ise 6. saatte bulgu saptanmazken, iskemi bulguları ancak 32. saatte ortaya çıkmıştır. Yukarıdaki araştırmalardan da anlaşılacağı üzere, difüzyon MRG erken dönemdeki iskemik değişikliklerin saptanmasında, konvansiyonel MRG'yi de içeren diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. Bu nedenle DAG günümüzde inmenin görüntülenmesinde rutin olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

Schaefer ve ark. (12) ile Warash ve ark. (13) erken dönemde gerçekleştirilen DAG ve perfüzyon görüntüleme bulguları ile kronik serebral iskemik değişiklikler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Birinci çalışmada DAG'ın duyarlılığının %94, özgüllüğünün ise %96 olduğu bulunmuştur. İkinci çalışmada nörolojik sekelli hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, 12 olgunun 11'inde DAG ile erken dönemde bulgu saptanırken, konvansiyonel MRG'de bu olguların yalnızca 4'ünde iskemi ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Ischicava ve ark. (14) sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada, oluşturdukları farklı düzeylerdeki hipotansiyon-iskemi gruplarında, ADC değeri

**Tablo 2.** HİE'li olgularda sekeli varlığının belirlenmesinde ilk 24 saatte ve 1. ayın sonunda elde edilen DAG'ların tanısal doğruluk ölçümlerine ilişkin 2x2 tablosu.

1. günde elde edilen DAG			
DAG	Sekel		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	6	16	22
Negatif	0	4	4
Toplam	6	20	26

1. ayda elde edilen DAG			
DAG	Sekel		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	6	4	10
Negatif	0	16	16
Toplam	6	20	26

**Tablo 3.** HİE'li olgularda sekeli varlığının belirlenmesinde ilk 24 saatte ve 1. ayın sonunda elde edilen DAG'ların tanısal doğruluk oranları.

Parametre	DAG	
	1. gün	1. ay
Duyarlılık	100	100
Özgüllük	20	80
Pozitif prediktif değer	27	60
Negatif prediktif değer	100	100

şiklikleri ile mortalite ve klinik seyir arasında ilişki varlığını saptamışlardır. Kluytmans ve ark.(15) inme olgularında benzer bir ilişki varlığını göstermiştir. Bizim olgularımızın 17'sinde DAG ilk 6 saat içinde elde edilebilmiştir. Çalışmamızda DAG'ın erken dönemde iskemik tanısındaki duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %75 olarak bulundu. İlk 24 saatte ve 1 ayda elde edilen DAG ile sekel varlığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde DAG'ın sekel varlığının saptanmasındaki duyarlılığı %100, özgüllüğü ise ilk ayın sonunda %80 olarak bulundu. DAG'ın nörolojik sekeli olan olguların tümünde lezyonları geç dönemde saptayabildiği gözlemlendi. Bulgularımız literatür verileri eşliğinde değerlendirildiğinde, DAG'ın kronik iskemik değişikliklerin ve prognozun belirlenmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha etkin olduğu sonucuna varıldı.

DAG, iskemik değişikliklerin gösterilmesinde özellikle akut evrede etkin bir yöntemdir. Bununla birlikte, literatürdeki bazı çalışmalarda DAG'da izlenen lezyonların uygun tedavi ile gerileyebileceği ya da kaybolabileceği saptanmıştır. Rumpel ve ark. (16)'nın deneysel çalışmasında, sitotoksik ödeme işaret eden difüzyon kısıtlanması bulunan alanların her zaman geri dönüşümsüz beyin hasarı ile sonuçlanmadığı gözlemiştir. Kidwell ve ark. (17)'in yaptıkları çalışmada, 20 iskemik olgusunun 9'unda difüzyon kısıtlanması gösteren alanların izlem süresince tamamen düzeldiği gösterilmiştir. Singhal ve ark. (18)'in yaptıkları çalışmada, hafif hipoksik hasarda difüzyon kısıtlanması izlense de, bu alanların kronik değişikliklere dönüşmeden düzelebildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, evre I HİE'li olgulardaki lezyonların %93'ü, evre II HİE'li olgulardaki lezyonların ise sadece %30'u düzelmiştir. Evre III HİE'li olgulardaki lezyonların hiçbirisi düzelmemiştir. Bu sonuçlar, literatürdeki sonuçlar ile uyumlu olup DAG'da izlenen difüzyon kısıtlanmasının her zaman kalıcı hasarlanmaya işaret etmediğini vurgulamaktadır.

Li ve ark'ların (19) deneysel çalışmasında, iskemideki DAG bulguları

ile histopatolojik değişiklikler karşılaştırılmıştır. Belirtilen çalışmada DAG'da normal izlenen kesimlerde yaygın nöronal nekroz, DAG'da anormal izlenen kesimlerde de normal beyin parankimi bulunabileceği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, DAG'da sayısal ölçümlere dayanmayan görsel değerlendirmelerin iskemik lezyonların gidişatını yansıtabileceği doğrulanmıştır.

İlgili literatürde, DAG'ın beyin sapını ve derin gri cevher alanlarını tutan laküner enfarktlerde, inmenin erken döneminde bulgu vermeyebileceği belirtilmiştir. Bu lezyonların bazılarının geç dönemde DAG'de izlenebildiği bazılarının ise hiçbir zaman izlenmediği belirtilmiştir (20, 21). Ayrıca, perfüzyonun düştüğü ancak DAG yapıldığı dönemde sitotoksik ödemin, enfarktın henüz yerleşmediği alanlarda da ilk DAG' larda bulgu izlenmezken geç dönemde elde edilen DAG'larda difüzyon kısıtlanması izlenebilir. Bu durum, DAG'ın tanısal yetersizliğinden çok, aslında hipoperfüze ancak canlı dokunun süreç içerisinde enfarkta uğradığını göstermektedir (22). Bizim çalışmamızda DAG bulguları değerlendirildiğinde yanlış negatif sonuç rastlanmadı. DAG'ın hem erken ve hem de geç dönemde negatif prediktif değeri %100 olarak saptandı. Bu sonucun olgularımızda izlenen enfarkt sahalarının genişliğine ve atak ile DAG arasında geçen sürenin uzun olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bizim olgularımızda ilk DAG'ler ilk birkaç dakika içerisinde elde edilseydi, yanlış negatif bulgular elde edilmesi kaçınılmaz olabilirdi. Bizim hastalarımızda DAG'nin enfarkt oturduktan sonra elde edildiği sonucuna varıyoruz. Literatür bilgileri ve bizim bilgilerimiz bir arada değerlendirildiğinde, nörolojik bulgular saptandıktan hemen sonra dakikalar içerisinde elde edilen DAG'nin bizi yanıtlabileceğini, bu nedenle de nörolojik defisit ile enfarkt alanı arasında uyumsuzluk varsa DAG'nin tekrar edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

HİE'de iskemik değişiklikler, öncelikle oksijene en fazla ihtiyaç duyan miyelinizasyon alanlarında ortaya çıkmaktadır. Bu kesimler, periventri-

küler beyaz cevher, bazal gangliyonlar, internal kapsül ve beyin sapıdır (23). Vermeulen ve ark. (24)'in HİE evresi ile iskemik tutulum alanları arasındaki ilişkinin DAG ile incelendiği çalışmasında, periventriküler beyaz cevher tutulumunun ileri evre HİE'li olgularda izlendiği sonucuna varılmıştır. Bu bölgede tutulum saptanan 5 ileri evre HİE olgusunun tümü kaybedilmiştir. Kaufman ve ark. (25) benzer bir çalışmayı konvansiyonel MRG ile gerçekleştirmiştir. Belirtilen araştırmacılar hafif HİE olgularında bazal gangliyon tutulumu olmadığını farketmiş ve bu yapının tutulumu ile HİE evresi arasında ilişki olduğunu savunmuşlardır. Yenidoğan sıçanlarda orta derecede hipoksi oluşturularak yapılan deneysel bir çalışmada, serebral korteks, talamus ve bazal gangliyonların en sık etkilenen beyin bölgeleri olduğu sonucuna varılmıştır (26). Bizim çalışmamızda ise tutulum yeri ve HİE evresi arasında belirtilen türde bir ilişki bulunmamaktaydı. Beyaz cevher ve bazal gangliyon tutulumları tüm evrelerde değişik oranlarda izlenebildi.

DAG'de izlenen difüzyon kısıtlanmasının her zaman kalıcı hasarlanmayı yansıtmaması, DAG'nin erken dönem bulgularının her zaman prognozu yansıtamayacağı sonucunu doğurmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda DAG'ler görsel olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalıkta ADC değerlerine dayanan ölçümsel değerlendirmeler, hasarın ağırlığını dolaylı olarak ortaya koyabileceği için, iskemik lezyonun prognozu açısından fikir verebilir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

Yenidoğanların HİE'sini inceleyen bu çalışmamızın, olgu sayısının kısıtlı olması, olguların HİE evreleri açısından eşit dağılmaması, kontrol grubunun olmaması, ADC ölçümlerinin yapılmaması ve b değerinin 750 yerine 1000 s/mm<sup>2</sup> olarak seçilmesine bağlı zayıf yönleri mevcuttur. Robertson ve ark. (27) yenidoğanlarda erişkinlerden farklı olarak maksimum b değeri olarak b:750 s/mm<sup>2</sup> kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. Buna neden olarak da ADC değerlerinin yeni-

doğanlarda erişkinlere göre yüksek olduğunu, yüksek b değeri kullanımının sinyal/gürültü oranını azaltarak görüntü kalitesini azalttığını saptamışlardır. "b" değeri olarak b:750 s/mm<sup>2</sup> kullanılsaydı, görüntü kalitesi artacağından daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi. Ayrıca ADC lm yapılabilseydi, değerlendiriciye bağımlı niteliksel olası görsel değerlendirme hataları olmayacak, sonuçlarımız tekrar edilebilir ve kontrol grubuyla karşılaştırılabilir olacaktı. Klinik araştırmaları bir kenara bırakırsak rutin klinik uygulamada ADC lmnn HİE'li her yenidoğanda uygulanması uzun zaman gerekliliği nedeniyle g gözükmektedir.

Sonuç olarak, DAG, görüntü elde etme sresinin saniyelerle ifade edilecek kadar kısa olması, kontrast madde gereksinimi göstermemesi ve radyasyon içermemesi nedeniyle HİE görüntülenmesinde tercih edilen bir yöntemdir. DAG, iskeminin tanısında erken dönemde yüksek duyarlılığa, geç dönemde de yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlük taşır. DAG, ayrıca, yüksek negatif prediktif değerleri nedeniyle HİE'li olgularda sekel gelişme olasılığının erken dönemde ekarte edilmesini sağlayarak, doğuma ikicil olmayan sekellerin saptanmasında medikolegal bir kullanım alanı da bulabilir.

## Kaynaklar

1. Shaywitz BA. Perinatal asphyxia. In: McMillan JA, Deangelis CD, Feigin RD, eds. Oski's pediatrics. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 235-237.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. Hypoxia-Ischemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 566-568.
3. Evans DJ, Levene MI. Hypoxic-Ischaemic injury. In: Rennie JM, Robertson NRC, eds. Textbook of Neonatology. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; 1231-1251.
4. Vanucci RC. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Perinatol 2000; 17:113-120.
5. Hill A, Volpe JJ. Neurological and neuromuscular disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG eds. Neonatology-pathophysiology and management of the new born. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1231-1242.

## CLINICAL OUTCOMES OF NEONATAL HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY EVALUATED WITH DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

### PURPOSE

Detection of early phase neurological deficit in babies with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is the most important step to determine the appropriate preventive treatment methods. Diffusion-weighted imaging (DWI) is the most sensitive radiological modality to detect ischemic changes in the brain, in their earliest phase. Herein, we present the results of our study about the role of DWI in the diagnosis and determining the prognosis of HIE in neonates.

### MATERIALS AND METHODS

The study included 36 cases (4 preterm, 32 term babies) who were diagnosed with HIE within 24 hours of birth and classified according to modified Sarnat staging. They were examined for the presence of neurological sequelae at 3 and 6 months of age with electroencephalography (EEG), visual evoked potential (VEP), brainstem auditory evoked potential (BAEP), and Denver II developmental screening tests. All 36 patients underwent conventional magnetic resonance (MR) imaging and DWI within the first 24 hours of birth; survivors underwent repetitive imaging exams at the end of the first week and then after a month.

### RESULTS

Seventeen stage I cases (47%), 12 stage II cases (33%), and 7 stage III cases (20%) were detected. DWI obtained within the first 24 hours showed high sensitivity (100%) in detecting the permanent neurological sequelae but with very low specificity (20%). The negative predictive value of DWI in this period was 100%; however, in DWI obtained at the end of the first month, not only its sensitivity was preserved, but its specificity reached 80%. The negative predictive value of DWI in this period was preserved and the positive predictive value improved. The importance of DWI in detecting sequelae at the end of the first month was also demonstrated by McNemar ( $p = 0.250$ ) and Kappa (Kappa = 0.719) tests. There was no difference between conventional MR imaging and DWI in detecting sequelae at the end of first month.

### CONCLUSION

DWI is superior to other imaging modalities in detecting ischemia; not only because of its high sensitivity in the early phase, but also because of its high sensitivity and specificity in the late phase. Moreover, with its high negative predictive value, DWI can be used for excluding the possibility of sequelae development in the early phase of HIE cases for medico-legal purposes.

Key words: • diffusion-weighted imaging • magnetic resonance imaging • hypoxic-ischemic encephalopathy

Diagn Interv Radiol 2006; 12:109-114

6. Yurdakk M. Perinatal hipoksik-iskemik ensefalopatinin patofizyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997; 40:571-592.
7. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Armstrong DC, De Veber GA. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates. J Child Neurol 2003; 18:98-103.
8. Gledhill K, Moore KR, Jacobs JM, Orrison WW. Cerebrovascular disease. In: Orrison WW, ed. Neuroimaging. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000; 719-767.
9. şener RN. Difüzyon MRG. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1999; 5:185-189.
10. Bazzao A, Floris R, Giuliani V, et al. The clinical efficacy of magnetic resonance with diffusion-weighted sequences in the assessment of acute cerebral ischemia. Radiol Med 1999; 98:144-150.
11. Soul JS, Robertson RL, Tzika, AA, du Plessis AJ, Volpe JJ. Time course of changes in diffusion weighted magnetic resonance imaging in a case of neonatal encephalopathy with defined onset and duration of hypoxic-ischemic insult. Pediatrics 2001; 108:1211-1214.
12. Schafer PW, Hunter GJ, He J, et al. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23:1785-1794.
13. Warach S, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. J Cereb Blood Flow Metab 1996; 16:53-59.
14. Ishikawa S, Yokoyama K, Kuroiwa T, Makita K. Apparent diffusion coefficient mapping predicts mortality and outcome in rats with intracerebral haemodynamic disturbance: potential role of intraoperative diffusion and perfusion weighted magnetic resonance imaging to detect cerebral ischemia. Br J Anaesth 2002; 89:605-613.

15. Kluytmans M, van Everdingen KJ, Kappelle LJ, et al. Prognostic value of perfusion and diffusion weighted MR imaging in first 3 days of stroke. *Eur Radiol* 2000; 10:1434-1441.
16. Rumpel H, Buchli R, Gehrman J, et al. Magnetic resonance imaging of brain edema in the neonatal rat: a comparison of short and long term hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 1995; 38:113-118.
17. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MR imaging in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30:1174-1180.
18. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002; 33:1267-1273.
19. Li F, Liu KF, Silva MD, et al. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke* 2000; 31:946-954.
20. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210:155-162.
21. Lovblad K, Laubach H, Baird A, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:1061-1066.
22. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217:331-345.
23. Barkowich JA. Patterns of diffuse hypoxic-ischemic brain injury. In: *Pediatric neuroimaging*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 169-189.
24. Vermeulen RJ, Fetter WP, Hendrikx L, et al. Diffusion-weighted MRI in severe neonatal hypoxic ischaemia: the white cerebrum. *Neuropediatrics* 2003; 34:72-76.
25. Kaufman SA, Miller SP, Ferriero DM, et al. Encephalopathy as a predictor of magnetic resonance imaging abnormalities in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol* 2003; 28:342-346.
26. Stadlin A, James A, Fiscus R, et al. Development of postnatal 3-day old rat model of mild hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Res* 2003; 993:101-110.
27. Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, et al. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1577-1579.