

İntrauterin Gelişme Geriliğinde Plasental Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Tanıya Katkısı

Diagnostic Contribution of Placental Diffusion Weighted Imaging in Intrauterine Growth Restriction

İsa Çam¹, Özgür Çakır¹, Pınar Çakır², Ahmet Yalnız², Yonca Anık¹, Ercüment Çiftçi¹

1Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

2Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, intrauterin gelişme geriliği (İUGG) bulunan hastalarda plasental difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) tanısal değerini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya ultrason(US) ile tanı konulan 25 İUGG' li fetus ve fetal gelişiminin normal olarak saptandığı 22 fetus, toplam 47 olgu dahil edildi. Hasta ve kontrol olguların 3T Manyetik Rezonans (MR) ünitesinde difüzyon ağırlıklı eko-planar (EPI) görüntüleri elde edilerek plasentalarından b-0 ve b-1000 değerleriyle Görünür Difüzyon Katsayısı - Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ölçümleri ROI kullanılarak gerçekleştirildi. Ek olarak doğumdan sonra iki grubun doğum ağırlıkları ve prenatal fetal DAG ölçümleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: İUGG'li plasentaların b0, b1000 ve ADC değerleri İUGG olmayanlara göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p < 0.0001$). İUGG bulunan hastaların doğum ağırlıkları İUGG olmayanlara göre anlamlı derecede düşük gözlemlendi ($p < 0.0001$). Prenatal b0 ve b1000 değerleri ile doğum ağırlıkları arasında anlamlı korelasyon izlendi (b0; $r: 0.924$ ve $p < 0.001$, b1000; $r: 0.869$ ve $p < 0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Plasental DAG incelemesi, İUGG hastaların tanısına önemli bir katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: difüzyon ağırlıklı görüntüleme, intrauterin gelişme geriliği, plasenta

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to investigate the diagnostic value of placental diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with intrauterine growth retardation (IUGR).

METHODS: A total of 47 fetuses with 25 IUGRs diagnosed with ultrasound(US) and 22 fetuses with normal fetal development were included in the study. Diffusion weighted echo-planar (EPI) images were obtained from 3T Magnetic Resonance (MR) units of patient and control subjects and Appearance Diffusion Coefficient (ADC) measurements with b-0 and b-1000 values were obtained from the placenta using ROI. In addition, birth weights of both groups and prenatal fetal DWI measurements were compared after birth.

RESULTS: B0, b1000 and ADC values of placenta in IUGR were found to be significantly decreased compared to those without IUGR ($p < 0.0001$). Birth weights of patients with IUGR were significantly lower than those without IUGR ($p < 0.0001$). Significant correlation was observed between prenatal b0 and b1000 values and birth weights (b0; $r: 0.924$ and $p < 0.001$, b1000; $r: 0.869$ and $p < 0.001$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Placental DWI examination may be an important contribution to the diagnosis of IUGR patients.

Keywords: diffusion weighted imaging, intrauterine growth retardation, placenta

İletişim / Correspondence:

Dr. İsa Çam

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-mail: dr.isa.cam@gmail.com

Başvuru Tarihi: 26.06.2018

Kabul Tarihi: 17.07.2018

GİRİŞ

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) henüz tam olarak anlaşılamayan karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Bugüne kadar plasental yetmezlik İUGG' nin önemli bir nedeni olarak belirtilmiştir (1). Uteroplazental perfüzyon belirgin bir şekilde azaldığında İUGG gelişir. İUGG, artmış intrauterin ölü doğum riski, neonatal ölüm, erken doğum ve postnatal morbidite ile ilişkilidir (2). Uzun dönemde, İUGG' li olgular gelişimsel gecikme, davranışsal problem ve metabolik sendrom açısından daha yüksek risk altında olurlar (3, 4). Erken ve doğru tanı, tanı sonrası tedavi ve hamilelik döneminde doğru izlem plasental yetmezlik ile ilişkili İUGG riskini azaltmada önemli gereksinimlerdir.

Günümüzde, plasental yetmezliğin prenatal tanısı öncelikli olarak ultrasonografi (US) bulgularına bağlıdır. US görüntüleme fetal anatomi, plasenta boyutu ve yerleşimi ili ilgili bilgi verir fakat plasental fonksiyon konusunda yeterli bilgileri sağlamaz (5). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) fetüs, plasenta ve amniyotik sıvı ile ilgili US' den daha iyi bir görüntü sağlar. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) plasentanın fonksiyonel bilgilerini sunabilir (6). Geçen on yılda, DAG beyin tümörleri değerlendirmesinde önemli bir tanısal araç olmuştur. Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ölçümleri normal ile anormal ve benign ile malign odaklar arasında ayırt etme becerisi sağladığı görülmektedir(7). İUGG ile plasental fonksiyon bozukluğunun difüzyon kısıtlanması ve azalmış ADC ile ilişkili olduğu saptanmış ve erken plasental hasar durumunda ADC değerlerinin azalarak İUGG' nin belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir (8). Çalışmamızda, İUGG' li hastalarda plasental DAG bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmamız retrospektif nitelikte olup çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmada yaş aralığı 21 ile 39 arasında olan gebe kadınların çekilmiş MRG görüntüleri değerlendirilmiştir ve çalışmanın retrospektif vasfından dolayı hastalardan ayrıca onam formu alınmamıştır. Fetal ağırlık, baş çevresi, karın

çevresi ve femur uzunluğu US ile hesaplanmıştır (8, 9). Hesaplanan fetal ağırlık gestasyonel yaş için ortalama ağırlığın 10. persentilin altında olduğunda, intrauterin gelişme geriliği tanısı konuldu (10, 11). Fetal anomali, tek umbilikal arter, plasenta previa, plasenta inkreata, perkreata, akreata ve uterus myomu, eklampsi ya da çoklu gebelik olan hastalar çalışmaya alınmadı. Fetal anomali şüphesi ile MRG uygulanan ancak fetal anomali saptanmayan İUGG' li toplam 29 gebe kadın bu çalışmaya kayıt edildi. MR görüntüleri uygun olmayan 2 hasta çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca, normal doğum ağırlığına ulaşan 2 fetüs çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 25 fetüs dahil edildi. Takiplerinde doğum ağırlıkları ortalama ağırlığın 10. persentilden daha azdı (maternal yaş: 20-39, MRG'de gestasyonel hafta: 26-36). Kontrol grupta ise fetal anomali şüphesi ile MRG uygulanan ancak fetal anomali saptanmayan fetal ağırlığın ortalama gestasyonel yaşına göre 10. ile 90. persentil arasında olan 25 olgu çalışmaya dahil edildi. MR görüntüleri uygun olmayan 3 olgu çalışmadan çıkarıldı; 22 gebe kadın kontrol grubunu oluşturmak üzere kayıt edildi (maternal yaş: 22-38, MRG'de gestasyonel hafta: 26-37).

Plasenta MRG Protokolü

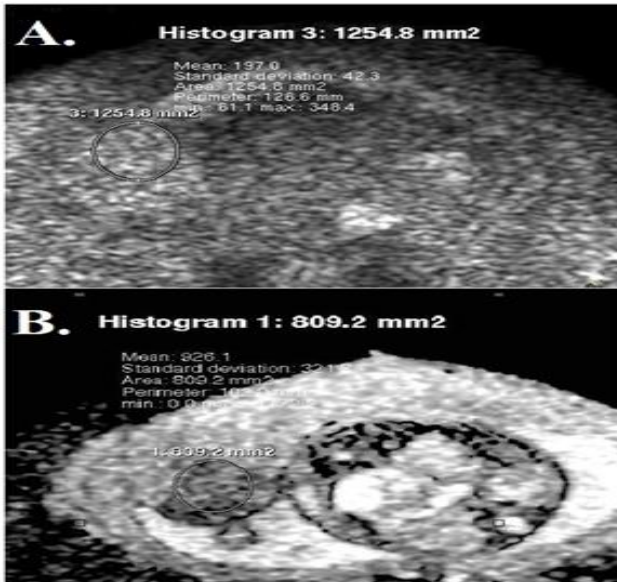
Tüm olgulara aynı merkezde plasentayı tamamen kapsayan fetal MRG yapıldı. MR incelemede 1.5tesla (mT/m) MR cihazı (Achieve Intera Release [Philips, Eindhoven, The Netherlands]) kullanılarak fetüs için standart protokole göre yapıldı. Hastalardan yatay ya da sol yan olacak şekilde kendilerini en rahat hissedecekleri bir pozisyonda uzanmaları istendi. MR çekimi sırasında fetal ya da maternal herhangi bir sedasyon kullanılmadı.

Konvansiyonel MR incelemesi T1 ağırlıklı gradient-eko sekansı (sekans parametreleri: TR: 1220 ms, TE: 1.39 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 36-40 cm) ve T2 ağırlıklı single-shot fast spin-eko sekansı (sekans parametreleri: TR: 2271 ms, TE: 80 ms, kesit kalınlığı: 3 mm, FOV: 36-40 cm) ile plasentayı detaylı bir şekilde görüntülemek için maternal bedene göre 3 oryantasyonda (transvers, sagittal ve koronal) görüntüler elde edildi. Difüzyon ağırlıklı MRG (DAG sekans parametreleri: TR: 3800 ms, TE: 61 ms, kesit kalınlığı: 10 mm, FOV:

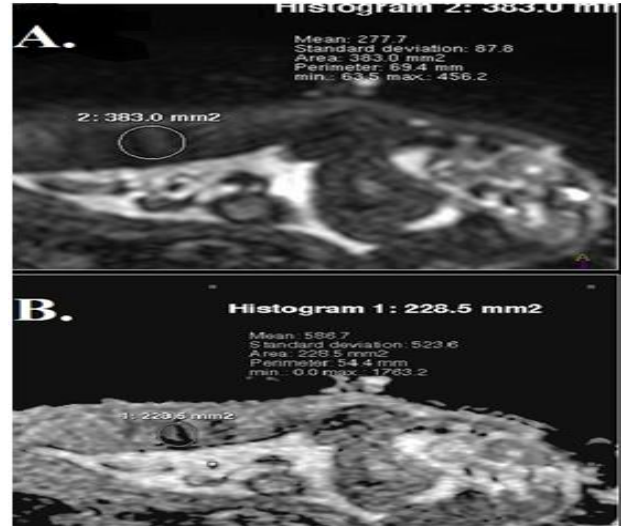
36-40 cm) 50 ve 1000 s/mm² değerleri kullanılarak nefes tutma olmadan rutin plasental MRG protokolüne göre yürütüldü. DAG transvers, sagittal ve koronal düzlemlerde alındı. ADC haritaları oluşturuldu. Farklı 2 b değerindeki difüzyon ağırlıklı imajlar kullanılarak ortalama ADC değerleri hesaplandı ve uygun bölgeler ROI (region of interest) aracılığıyla seçilerek b₀, b1000 ve ADC değerleri hesaplandı. Konvansiyonel MRG ve DAG sekanslarında kesitler aynı seviyeden alındı.

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Analizi

Bütün DAG incelemeler farklı iş istasyonu (release 2.5.3.0 2007-12-03 [Philips]) üzerinde yapıldı. Değerlendirmeler hastaların kliniğini bilmeyen fetal MRG' de deneyimli iki radyolog (Y. A. 16 yıl deneyimli, İ.Ç. 7 yıl deneyimli) tarafından eş zamanlı olarak yapıldı ve değerlendirmelerde ortak görüşe varıldı. Umbilikal kordun ≥ 2 cm uzağında b₀, b1000 ve ADC haritaları üzerinde ROI' ler seçildi (şekil 1, 2). Ortalama ROI 15.6 mm idi ve ROI çizimleri plasentanın dejenere olmayan alanlarından ve major vasküler yapıları kapsamayacak şekilde yapıldı. ROI 3-5 arası sayıda çizildi ve ortalama ADC değeri hesaplandı.



Şekil 1. 38. gestasyonel haftada normal doğum ağırlığı (3420 gr) ile doğan fetusun 37. gestasyonel haftasında çekilen DAG' de plasentanın b₀ (A.) ve ADC (B.) görüntülerinden ROI çizimi.



Şekil 2. IUGG' li plasenta. 34. haftada gestasyonel haftada düşük doğum ağırlığı (2190 gr) ile doğan fetusun 33. gestasyonel haftasında çekilen DAG' de plasentanın b1000 (A.) ve ADC (B.) görüntülerinden ROI çizimi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubu tüm olguların yaşları, ortalama değerleri ve standart sapmaları basit tanımlama testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki parametreler normal dağılım göstermekteydi ve anlamlı farkı değerlendirmek için bağımsız t testi, korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

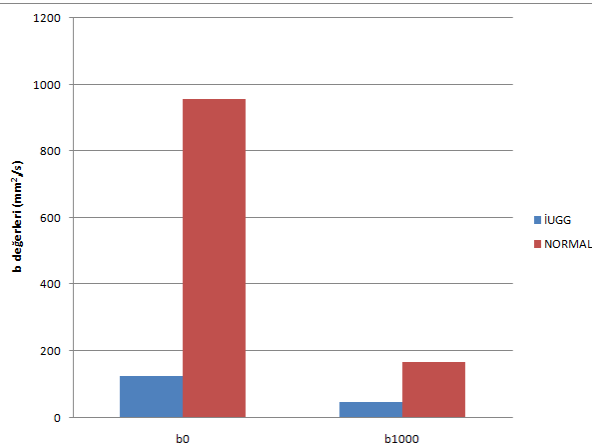
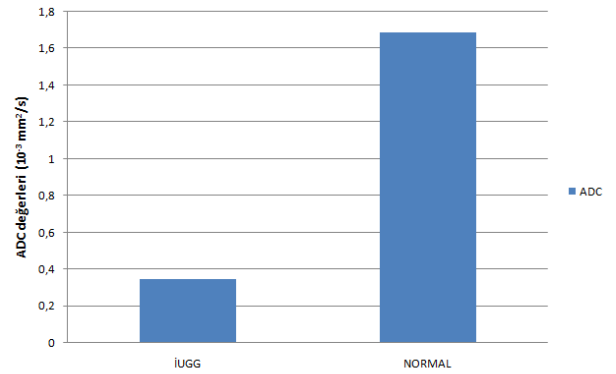
Bu çalışmada katılımcı olarak İUGG grubunda toplam 25 kadın doğum ağırlığı 10. persentil altında bebek doğurmuş ve bunların dördü 5'i persentilin altında bulundu. Kontrol grubunda 22 kadın normal hamilelik geçirmiş ve doğum ağırlıkları gestasyonel yaşa göre normal aralıktaydı. MR çekim zamanında İUGG' li olgular ve kontrol grubu fetüsler arasında gestasyonel yaş bakımından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla 31.8 \pm 4.4 hafta ya karşın 33.3 \pm 4.5 hafta; p=0.79). Postnatal komplikasyon görülmedi. Tablo 1' de çalışma popülasyonunun maternal ve hamilelik özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun maternal ve hamilelik özellikleri belirtilmiştir.

	İUGG(n=25)	Normal(n=22)
Maternal yaş, (yıl)	28.8±3.7	29.1±3.9
MRG çekildiği gestasyonel yaş, (hafta)	31.8 ± 4.4	33.3 ± 4.5
Doğum, gestasyonel yaş, (hafta)	34.5±4.2	38.1±2.2
Doğum ağırlığı(gr)	1113±441	3149±389
İntrauterin ölüm	2	0
Canlı doğum	23	22
Yenidoğan ölümü	0	0
5. dakika APGAR skoru	8.3±0.5	10±0
Gebelik terminasyonu	0	0

İUGG ve kontrol grupların ortalama doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla; 1113 gr ve 3149 gr, $p<0.0001$).

İUGG ve normal grupların ortalama plasenta b0 değerleri sırasıyla 125 ± 12 ve 957 ± 21 mm²/s saptandı. İUGG ve normal grupların ortalama plasenta b1000 değerleri sırasıyla 44 ± 3 ve 168 ± 2 mm²/s idi (Grafik-1) İUGG ve kontrol grupların ortalama plasenta ADC değerleri sırasıyla; $(1.686 \pm 0.014) \times 10^{-3}$ mm²/s ve $(0.346 \pm 0.013) \times 10^{-3}$ mm²/s idi (Grafik-2). B0, B100 ve ADC değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptandı (tümünde $p<0.0001$).

**Grafik 1. İUGG ve normal grupların ortalama plasenta b0 ve b1000 değerleri.****Grafik 2. İUGG ve kontrol grupların ortalama plasenta ADC değerleri**

İUGG grubunun doğum ağırlıkları ile prenatal DAG b0, b1000 değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı (b0; $r: 0.924$ ve $p < 0.001$, b1000; $r: 0.869$ ve $p < 0.001$). Ancak İUGG grubunun doğum ağırlıkları ile ADC değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p: 0.557$). Kontrol grubun doğum ağırlıkları ile b0, b1000 ve GKD değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

İnvaziv bir yöntem olmaması ve radyasyon içermemesi nedeniyle MRG, fetal tanıda US ek yöntem olarak tercih edilmektedir. Birçok çalışmada fetal beyin maturasyonun ve fetal böbrek hastalıklarının tanısında DAG kullanılabileceği gösterilmiştir (12, 13). DAG, plasental anormalliklerin saptanmasında potansiyel değere sahiptir çünkü İUGG' de periferik villus seviyesinde değişim yapılan yüzey alanı küçülür ve bu seviyede membran difüzyon iletkenliği azalır (14). Bu nedenle DAG değerleri disfonksiyonel plasentanın saptanmasına yardımcı olabilir. Song ve ark. (15) İUGG ve kontrol grubu ADC değerleri arasında anlamlı fark saptamıştır ($p<0.001$). Bizim çalışmamızda benzer şekilde İUGG' li plasentalarda b0, b1000 ve ADC değerleri normal plasentalardaki değerlere göre anlamlı bir şekilde düşüktü ($p<0.0001$). Kaufmann ve ark. (16) İUGG' li hastaların intramural ve endovasküler trofoblastlarında normal gruba oranla histolojik olarak artmış apoptoz olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun yanında, plasental besin taşıma ve plasental perfüzyondaki belirgin bir bozulmanın plasental disfonksiyona ve plasental

metabolizmanın bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (17, 18). İUGG ile ilişkili plasental fonksiyon bozukluğunda ekstrasvasküler ekstraselüler boşluktaki kapiller perfüzyonun ve su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanması İUGG'li hastalardaki ADC değerlerinin normal gruba göre daha düşük olmasını açıklamaktadır (6). Bu nedenle DAG' den hesaplanan ADC değerleri ile normal ve anormal doku yapılarını birbirinden ayırmak için kullanılabilir. Invitro çalışmalar, plasental metabolizma bozulmasının ve hücre yenilenmesinin azalması plasental hipoksinin başlangıcını işaret edebileceğini göstermiştir (19).

Bu çalışmada, katılımcılar prenatal US bulguları ve neonatal doğum ağırlıklarına göre çalışmaya kayıt edildi. İUGG' li olgularda plasental yetmezliği değerlendirmek için DAG kullanıldı. Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Plasental yetmezlik İUGG' nin primer etiyojisi olarak kabul edilmesine rağmen, İUGG' li hastaların plasental yetmezliği histolojik olarak kanıtlanmadı. Plasental yetmezlikle birlikte olan İUGG için standart bir referans çalışma bulunmamaktadır. İnsan ve hayvan modellerinde plasental yetmezlikte İUGG' yi çalışmak ve yapılan bu çalışma bulgularını teyit etmek için hem patofizyolojik parametreleri hem de görüntüleme verilerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta ve kontrol grubu sayısının yeterince fazla olmaması, çalışmamızın retrospektif vasıfta olması kısıtlılık olarak sayılabilir. Ancak, İUGG' li hastalarda DAG parametrelerinin plasental yetmezliği belirlemede büyük ölçüde fayda sağlayabileceği yönünde bir fikir sunmaya çalıştık.

Sonuç olarak, İn vivo olarak, İUGG' de plasental yetmezliğin değerlendirmesinde DAG' nin daha etkili ve invaziv olmayan tanısal yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185: 674-82.
2. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG.* 2000;107:750-8.

3. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2004;56: 132-8.

4. Burszty M, Ariel I. Maternal-fetal deprivation and the cardiometabolic syndrome. *J Cardio metab Syndr.* 2006;1:141-5.

5. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta.* 2011;32:105-15.

6. Bonel HM, Stolz B, Diedrichsen L, Frei K, Saar B, Tutschek B et al. Diffusion-weighted MR imaging of the placenta in fetuses with placental insufficiency. *Radiology.* 2010;257:810-9.

7. Maier SE, Sun Y, Mulkern RV. Diffusion imaging of brain tumors. *NMR Biomed.* 2010;23:849-64.

8. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:333-7.

9. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound.* 2009;17:161-7.

10. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy.* 2011;2011:640715.

11. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35:741-57.

12. Schneider MM, Berman JI, Baumer FM, Glass HC, Jeng S, Jeremy RJ, et al. Normative apparent diffusion coefficient values in the developing fetal brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:1799-803.

13. Savelli S, Di Maurizio M, Perrone A, Tesei J, Francioso A, Angeletti M, et al. MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of normal and abnormal fetal kidneys: preliminary experience *Prenat Diagn* 2007;27:1104-111

14. Carter AM. Evolution of factors affecting placental oxygen transfer. *Placenta.* 2009;30:S19-S25.

15. Song, F, Wu, W, Qian, Z, Zhang, G, Cheng, Y. Assessment of the Placenta in Intrauterine Growth Restriction by Diffusion-Weighted Imaging and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: A Pilot Study. *Reprod Sci.* 2017;24:575-81.

16. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1-7.

17. Dunn WB, Brown M, Worton SA, Crocker IP, Broadhurst D, Horgan R, et al. Changes in the metabolic footprint of placental explant-conditioned culture medium identifies metabolic disturbances related to hypoxia and pre-eclampsia. *Placenta.* 2009;30:974-80.

18. Heazell AE, Brown M, Dunn WB, Worton SA, Crocker IP, Baker PN, et al. Analysis of the metabolic footprint and tissue metabolome of placental villous explants cultured at different oxygen tensions reveals novel redox biomarkers. *Placenta.* 2008;29:691-8.

19. Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3 T. *Eur Radiol.* 2011;21:2640-6.