

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PATOLOJİK OLARAK PRİMER GLOMERÜLONEFRİT VE  
AMİLOİDOZ TANISI ALMIŞ HASTALARDA  
MULTİPARAMETRİK BÖBREK MR GÖRÜNTÜLEME  
SONUÇLARININ KLİNİKORADYOPATOLOJİK OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Alper Tuna GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2020



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PATOLOJİK OLARAK PRİMER GLOMERÜLONEFRİT VE  
AMİLOİDOZ TANISI ALMIŞ HASTALARDA  
MULTİPARAMETRİK BÖBREK MR GÖRÜNTÜLEME  
SONUÇLARININ KLİNİKORADYOPATOLOJİK OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Alper Tuna GÜVEN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Mustafa Arıcı

ANKARA

2020

## TEŞEKKÜR

Bu tezin oluŐmasında büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Arıcı başta olmak üzere Prof.Dr. MuŐturay Karçaaltıncaba, Doç.Dr. İlkey Sedakat İdilman, Doç.Dr. Emine Arzu Ayhan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ve Nefroloji Ünitesi'nin tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına, çalışmanın gerçekleştirilmesindeki maddi katkıları nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve en önemlisi de her zaman yanımda olarak beni destekleyen eŐim Damla Karadeniz Güven'e ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Güven A.T. Patolojik Olarak Primer Glomerülonefrit ve Amiloidoz Tanısı Almış Hastalarda Multiparametrik Böbrek MR Görüntüleme Sonuçlarının Klinikoradyopatolojik Olarak Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.**

Glomerülonefritler ve amiloidoz, kronik böbrek hastalığının sık nedenlerindedir. Tanı, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde böbrek biyopsisi kullanılmaktadır. Böbrek biyopsisinin kısıtlılıkları ve olası riskleri nedeni ile girişimsel olmayan yöntemlerle bu hedeflere ulaşılması ihtiyacı vardır. Multiparametrik MR, organların fonksiyonel özelliklerine ulaşılmasını sağlaması ile bu ihtiyaca yanıt verebilen, meme, prostat, böbrek kitlelerinde yapılan çalışmalarda biyopsi sonuçlarının MR ile korelasyon gösterdiği saptanan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı glomerülonefrit ve amiloidoz tanısı olan hastalarda multiparametrik MR'ın idrarda albümin ve protein atılımı ve histopatolojik glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel (TI) fibrozis verileri ile ilişkisini araştırmaktır. Bu çalışmada primer glomerülonefrit ve amiloidoz ön tanısıyla böbrek biyopsisi yapılmış 39 hastaya T1, T2, T2\*, MR elastografi sekanslarını ve cT1A ölçümünü içeren MR çekilmiş, idrarda albümin ve protein atılım değerlerine bakılmıştır. MR elastografinin global skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis ile negatif (sırasıyla  $r: -0.406$  ve  $-0.323$ ;  $p<0.05$ ); spot idrar albümin/kreatinin oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarı ile pozitif korelasyon (sırasıyla  $r: 0.322$ ,  $0.368$  ve  $0.718$ ;  $p<0.05$ ) gösterdiği görülmüştür. cT1A ölçümünün spot idrar albumin/kreatinin oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar protein miktarı ile pozitif korelasyon (sırasıyla  $r: 0.395$ ,  $0.363$  ve  $0.654$ ;  $p<0.05$ ) gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında multiparametrik MR verilerinin klinik ve histopatolojik verilerle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Glomerülonefrit, Amiloidoz, Multiparametrik MR

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Proje no: TTU 2019-17871

## ABSTRACT

**Güven A.T. Clinical, Radiological and Pathological Evaluation of the Kidney Multiparametric MR Imaging Results of the Patients Who Has Been Diagnosed With Primary Glomerulonephritis and Amyloidosis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Internal Medicine Residency Thesis, Ankara, 2020.** Glomerulonephritis and amyloidosis are frequent causes of chronic kidney disease. Kidney biopsy is performed in order to determine the underlying cause, therapy and prognosis in glomerular diseases. There is a need to reach these goals via non-invasive methods given the risks and limitations of kidney biopsy. Multiparametric MRI is a method that provides functional data of organs and studies of this method showed that biopsy results of breast, prostate and renal masses correlate with MRI results. The aim of this study is to investigate the relation of multiparametric MRI data with clinical parameters of kidney disease and histopathological evidences of glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis in patients with primary glomerulonephritis and amyloidosis. MRI with T1W, T2W, T2\*, MR elastography sequences and cT1W calculations of 39 patients with preliminary diagnosis of primary glomerulonephritis and amyloidosis were obtained as well as urine albumin and protein excretion levels. Correlation analysis revealed that MR elastography values are negatively correlated with global sclerosis and tubulointerstitial fibrosis ( $r: -0.406$  and  $-0.323$  respectively;  $p < 0.05$ ) whereas they are positively correlated with spot urine albumin:creatinin ratio, spot urine protein:creatinin ratio and 24 hour urine protein excretion amount ( $r: 0.322, 0.368$  and  $0.718$  respectively;  $p < 0.05$ ). cT1W calculations also positively correlated with spot urine albumin:creatinin ratio, spot urine protein:creatinin ratio and 24 hour urine protein excretion amount ( $r: 0.395, 0.363$  and  $0.654$  respectively;  $p < 0.05$ ). This study indicates that multiparametric MRI data correlates closely with clinical and histopathological data among primary glomerulonephritis and amyloidosis patients.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Glomerulonephritis, Amyloidosis, Multiparametric MRI

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, Project number: TTU 2019-17871

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR   | iii  |
| ÖZET   | iv   |
| ABSTRACT   | v    |
| İÇİNDEKİLER  | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR  | viii |
| ŞEKİLLER   | xii  |
| TABLolar   | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER  | 3    |
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı   | 3    |
| 2.2. Glomerülonefritler  | 5    |
| 2.2.1. Membranöz Nefropati   | 6    |
| 2.2.2. Fokal Segmental Glomerüloskleroz  | 9    |
| 2.2.3. IgA Nefropatisi   | 11   |
| 2.2.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit                                      | 14   |
| 2.2.5. Glomerülonefritlerin Patolojik Olarak Raporlanması                        | 16   |
| 2.2.6. Glomerülonefritlerde Tanı Yöntemleri                                      | 18   |
| 2.3. Renal Amiloidoz   | 19   |
| 2.3.1. Renal Amiloidozlarda Patolojik Özellikler                                 | 20   |
| 2.3.2. Renal Amiloidozda Tanı Yöntemleri   | 22   |
| 2.4. Glomerüler Hastalıklar ve Amiloidozda Renal Hastalık Progresyonu Kriterleri | 22   |
| 2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme   | 22   |
| 2.5.1. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme                             | 27   |
| 2.5.2. Böbrek Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme                      | 28   |

|  |    |
|--|----|
| 3. YÖNTEM  | 34 |
| 3.1. Hastalar ve Metot   | 34 |
| 3.2. Hastaların Laboratuvar Verileri                             | 35 |
| 3.3. Hastaların Patoloji Verileri                                | 35 |
| 3.4. Hastaların Görüntüleme Verileri                             | 36 |
| 3.5. İstatistiksel Yöntemler                                     | 36 |
| 3.6. Çalışmanın Etik İzni ve Mali Desteği                        | 37 |
| 4. BULGULAR  | 38 |
| 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri                    | 38 |
| 4.2. Hastaların Laboratuvar Verileri                             | 40 |
| 4.3. Hastaların Patoloji Sonuçları                               | 42 |
| 4.4. Hastaların Görüntüleme Verileri                             | 43 |
| 4.5. Hastaların Klinikoradyopatolojik Verileri Arasındaki İlişki | 44 |
| 5. TARTIŞMA  | 51 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER  | 60 |
| 7. KAYNAKLAR   | 61 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AML: Anjiyomiyolipom

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikoru

ASL: *Arterial Spin Labeling*

Bi-RADS: *Breast Imaging Reporting and Data System*

BUN: Kan üre azotu

C1q: Kompleman proteini 1q

C3 GN: C3 glomerülonefriti

C3: Kompleman proteini 3

C4: Kompleman proteini 4

CAD-RADS: *Coronary Artery Disease Reporting and Data System*

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CMV: Sitomegalovirüs

cT1W(A): *Corrected T1 weighted* (ağırlıklı)

DDD: Dens depozit hastalığı

DK: Dakika

DM: Diyabetes mellitus

EM: Elektron Mikroskopisi

FOV: *Field of View*

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GVHD: *Graft Versus Host* Hastalığı

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HT: Hipertansiyon

HUS: Hemolitik Üremik Sendrom

ICD: *Implantable Cardioverter Defibrillator*

IF: İmmünfloresan

Ig: İmmünoglobulin

IgA: İmmünoglobulin A

IgA1: İmmünoglobulin A1

IgAN: IgA Nefropatisi

IgG: İmmünoglobulin G

IgG4: İmmünoglobulin G4

IgM: İmmünoglobulin M

IM: Işık Mikroskopisi

JMS: *Jones' methenamine silver*

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

KPA: Kilopaskal

MGUS: Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati

ML: Mililitre

MN: Membranöz Nefropati

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

MP-MRG: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MPO: Myeloperoksidaz

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI-PDFF: *Magnetic Resonance Imaging Derived Proton Density Fat Fraction*

MSN: Milisaniye

NM: Nanometre

NOS: *Not Otherwise Specified*

PAMS: *Periodic acid methenamine silver*

PAS: *Periodic acid schiff*

Pi-RADS: *Prostate Imaging Reporting and Data System*

PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptörü

RA: Romatoid Artrit

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RCC: Renal Hücreli Karsinom

RPGN: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit

SD: Standart Deviasyon

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SS: Sistemik Sklerozis

THSD7A: Trombospondin Tip 1 Domain İçeren 7A antijeni

TE: *Echo Time*

Ti-RADS: *Thyroid Imaging Reporting and Data System*

TR: *Repetition Time*

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

Vi-RADS: *Vesical Imaging Reporting and Data System*

## ŞEKİLLER

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 2.1.</b> MN, hematoksilen - eozin boyası, glomerüllerde diffüz kapiller duvar kalınlaşması                           | 8  |
| <b>Şekil 2.2.</b> MN, JMS ( <i>Jones' methenamine silver</i> ) boyası global sklerotik glomerüller ve tübüler atrofi          | 8  |
| <b>Şekil 2.3.</b> FSGS, trikrom boyası, global ve segmental sklerotik glomerüller ile tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis | 10 |
| <b>Şekil 2.4.</b> IgAN, hematoksilen-eozin, interstisyel ödem, fibrozis ve tübüler atrofi                                     | 13 |
| <b>Şekil 2.5.</b> IgAN, hematoksilen-eozin, parsiyel kresent oluşumu  | 13 |
| <b>Şekil 2.6.</b> MPGN ve C3 glomerülopatilerinde histopatoloji, eski ve yeni sınıflama                                       | 15 |
| <b>Şekil 2.7.</b> MPGN, hematoksilen-eozin, glomerülomegali, mesengial mesafenin artımı                                       | 16 |
| <b>Şekil 2.8.</b> Renal amiloidoz, Kongo kırmızısı, glomerüllerde amiloid birikimi  | 21 |
| <b>Şekil 2.9.</b> Renal amiloidoz, AA immünohistokimya boyası, AA amiloid birikimi  | 21 |
| <b>Şekil 2.10.</b> T1A sekansı, böbrek korteksinden veri eldesi   | 32 |
| <b>Şekil 2.11.</b> T2A sekansı, böbrek medullasından veri eldesi  | 32 |
| <b>Şekil 2.12.</b> T2* sekansı, böbrek medullasından veri eldesi  | 33 |
| <b>Şekil 2.13.</b> MR elastografi sekansı, tüm böbrekten veri eldesi  | 33 |

## TABLOLAR

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> KBH’da GFR kategorileri  | 4  |
| <b>Tablo 2.2.</b> KBH’da albuminüri kategorileri   | 4  |
| <b>Tablo 2.3.</b> IgA nefropatisinin <i>Oxford</i> sınıflandırması   | 12 |
| <b>Tablo 2.4.</b> Böbrek biyopsisi raporunun temel formatı   | 18 |
| <b>Tablo 2.5.</b> Ana MRG sekansları ve özellikleri  | 24 |
| <b>Tablo 2.6.</b> MP-MRG ile renal kitlelerin görüntüleme özellikleri  | 31 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışma döneminde (31.12.2018 – 28.01.2020) Nefroloji bölümünce yapılan böbrek biyopsilerinin patoloji sonuçları | 38 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların demografik verileri   | 39 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Hastaların biyopsi endikasyonları  | 39 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Hastaların laboratuvar verileri  | 40 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Hasta alt gruplarının laboratuvar verileri   | 41 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Patolojisi “diğer-karışık” tip gelen hastalar  | 42 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Hasta alt gruplarının histopatolojik verileri  | 43 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Hastaların radyolojik verileri   | 43 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Hastaların serum verilerinin MRG verileri ile ilişkisi   | 46 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Hastaların idrar verilerinin MRG verileri ile ilişkisi  | 48 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Hastaların patoloji verilerinin MRG verileri ile ilişkisi   | 50 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), morbiditesi ve mortalitesi yüksek, sağlık sistemleri üzerinde ciddi yük oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). KBH'nın en sık görülen 3 sebebi diyabet (DM), hipertansiyon (HT) ve glomerülo nefritler (GN) olup diğer nedenleri polikistik böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar, obstruktif hastalıklar ve amiloidozdur. Gelişmiş ülkelerde en sık neden diyabetik nefropati iken bazı ülkelerde glomerülo nefritler en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Glomerülo nefritler ve amiloidozun tanısında klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile birlikte perkütan böbrek biyopsisi önemli bir yer tutmaktadır (3). Perkütan böbrek biyopsisi invaziv, maliyetli ve minör veya majör komplikasyonları olabilen bir işlemdir. Böbrek biyopsisi bazı hastalarda kontrendike olduğu için yapılamamakta; böylece hastaların tedavi süreçleri için önemli olabilecek prognostik bilgiye ulaşılamamaktadır (4). Bunun yanında böbrek biyopsisi sınırlı bir örneklem ile böbreği değerlendirme kısıtlılığına da sahiptir. Bu nedenlerle böbreğin non-invaziv olarak değerlendirilebilmesine olanak tanıyacak değişik yöntemlerin geliştirilmesi önemli bir araştırma alanıdır. Bu açıdan böbrek multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme yöntemi (MP-MRG), diğer görüntüleme yöntemlerinden bir adım öne çıkmaktadır. Böbrek MP-MRG böbreğin su, demir, paramanyetik madde içeriği, inflamasyon durumu ve sertliği gibi değerlerinin analiz edildiği, istenirse kontrast madde kullanılabilen ve radyasyon maruziyeti içermeyen güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde özellikle böbrek, prostat, meme gibi organların malign hastalıklarının tanısı ve karakterizasyonu ile ilgili ve lupus nefriti, kronik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati ve renal transplantasyon gibi malign olmayan hastalıklarla ilgili MP-MRG çalışmaları mevcuttur (5-11). Bildiğimiz kadarıyla MP-MRG'nin primer glomerülo nefrit veya amiloidoz tanılı hastalarda klinik-radyoloji-laboratuvar-patoloji ilişkisinin araştırılması ve tanımlanmasında kullanılması ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı glomerülo nefrit veya amiloidoz ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılmış ve en sık görülen primer glomerülo nefritler olan membranöz nefropati (MN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) ve IgA nefropatisi (IgAN) veya amiloidoz (AA tipi) tanılarında biri bulunan hastalarda MP-MRG görüntülemesi

verilerinin tanımlanması, MRG verileri ile hastaların klinik, laboratuvar ve histopatolojik verileri arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilen, böbreğin fonksiyon ve yapısında geri dönüşü olmayan hasara yol açan, ülkelerin sağlık sistemleri için ciddi bir yük teşkil eden ve hayatı kısaltan bir tablodur (1). Tanımı zaman içinde değişmiş olmakla birlikte 2012 KDIGO KBH kılavuzuna göre “altta yatan hastalıktan bağımsız olarak en az 3 ay süreyle böbrek fonksiyonunda azalma (Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 1.73 m<sup>2</sup> vücut alanı için 60ml/dakika altında olması) veya böbrek hasarı”, KBH olarak tanımlanmaktadır (12). Böbrek hasarı, fonksiyonel bozukluklar (proteinüri, albuminüri, idrar sedimentinde anormallikler, tübül hasarına bağlı elektrolit anomalileri), doku örneğinin patolojik incelemesiyle tespit edilen bozukluklar veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen bozukluklar şeklinde olabilir (9). GFR<15 olduğunda hastada son dönem böbrek yetmezliği söz konusudur ve bu durum uzun dönemde yaşam süresini etkiler. Bu dönemdeki hastalar için renal replasman tedavileri olan böbrek nakli, hemodiyaliz veya periton diyalizi gündeme gelir (1, 12)

KBH'nın gelişmiş ülkelerdeki en sık 3 nedeni diyabet (DM), hipertansiyon (HT) ve glomerülonefritler iken diğer nedenleri polikistik böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar, obstruktif hastalıklar ve amiloidozdur (12).

KBH sınıflama ve evrelemesi komplikasyonların yönetimi, takip sıklığının belirlenmesi ve renal replasman tedavi planı çizilmesi açısından önemlidir. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), KBH'nın altta yatan nedene, GFR'a ve albuminüri düzeyine göre sınıflandırılmasını önermektedir (12). Tablo 2.1 ve 2.2'de KBH'nın GFR ve albuminüriye göre sınıflandırması gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** KBH'da GFR kategorileri

| <b>GFR Kategorisi</b> | <b>GFR (ml/dakika/1.73m<sup>2</sup>)</b> | <b>Tanım</b>            |
|-----------------------|--|-------------------------|
| G1                    | ≥90                                      | Normal veya yüksek      |
| G2                    | 60-89                                    | Hafif azalmış           |
| G3a                   | 45-89                                    | Hafif – orta azalmış    |
| G3b                   | 30-44                                    | Orta – şiddetli azalmış |
| G4                    | 15-29                                    | Şiddetli azalmış        |
| G5                    | ≤15                                      | Böbrek yetmezliği       |

**Tablo 2.2.** KBH'da albuminüri kategorileri

| <b>Albuminüri Kategorisi</b> | <b>Albuminüri miktarı (mg/24 saat)</b> | <b>Albumin/kreatinin oranı (mg/gr)</b> | <b>Tanım</b>          |
|------------------------------|--|--|-----------------------|
| A1                           | <30                                    | <30                                    | Normal – Hafif artmış |
| A2                           | 30-300                                 | 30-300                                 | Orta düzeyde artmış   |
| A3                           | >300                                   | >300                                   | Şiddetli artmış       |

KBH'da böbreğin süzme, emilim, sekresyon, hormon sentezi gibi birçok fonksiyonunun yetersizlik göstermesine bağlı olarak çok sayıda komplikasyonun görülmesi beklenir. Bunların başlıcaları anemi, kemik-mineral hastalığı, artmış kardiyovasküler hastalık riski, elektrolit ve asit-baz bozukluklarıdır (hiperkalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz) (12). Ayrıca hastalarda renal replasman tedavilerine başlansa bile bu tedavi modalitelerinin tam bir iyileşme sağlamadığı, her bir yöntemin kendisine özgü komplikasyonları da beraberinde getirdiği akılda bulundurulmalıdır. Bu komplikasyonlara örnek olarak hemodiyaliz hastaları için ani sıvı-elektrolit değişimlerine bağlı hemodinamik bozukluklar, fistül komplikasyonları (tromboz, enfeksiyon gibi), tünelli diyaliz kateteri komplikasyonları (enfeksiyon gibi) verilebilir.

Periton diyalizi hastalarında peritonit, tekrarlayan peritonit ataklarına bağlı olarak zamanla diyaliz etkinliğinin azalabilmesi, diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunun bozulması örnek verilebilir. Hastanın böbrek nakli olması durumunda ise cerrahinin getirdiği riskler, immünsüpresif kullanımının uzun süreli yan etkileri (enfeksiyon sıklığında artış, böbrekte kalsinörin inhibitörü toksisitesi, sekonder malignite riskinde artış) söylenebilir.

## 2.2 Glomerülonefritler

Glomerülonefritler, glomerüllerde farklı inflamatuvar süreçlerin izlenebildiği, bunun sonucunda böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olan ve kliniğe asemptomatik tablodan nefritik, nefrotik sendrom veya hızlı ilerleyen glomerülonefrit olarak yansiyabilen hastalıklar grubudur. En sık tipleri dahi nadir olan hastalıklar olmakla birlikte daha çok gençleri etkilemeleri, çoğunlukla tam iyileşmenin sağlanamaması, KBH'ya ilerlemeleri ve sonuç olarak da ciddi bir morbidite/mortalite/maliyet oluşturmaları nedeniyle önemli hastalıklardır (13).

Glomerülonefritler bir bütün olarak ele alındığında KBH'nın sık görülen nedenleri arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda (14, 15) glomerülonefritlerin, DM ve HT'nin ardından KBH'nın en sık rastlanan üçüncü nedeni oldukları gösterilmiştir.

Glomerülonefritlerde arteriyel hipertansiyon veya ciddi ödem izlenebilse de olguların çoğunda klinik sessizdir veya yoktur ki bu durum tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Bu nedenle glomerülonefritlere tanı konulabilmesi ancak akılda tutulmaları ile sağlanabilmektedir (13).

Glomerülonefritler primer olarak glomerül kaynaklı bir patoloji sonucu gelişebileceği gibi sistemik bir hastalık varlığına sekonder olarak da görülebilirler (16). Glomerülonefritin primer mi yoksa sekonder mi olduğunun belirlenmesi tanı aşamasında çok önemlidir çünkü sekonder glomerülonefritlerin tedavisi çoğunlukla glomerülonefritin kendisinden çok altta yatan hastalığın tedavisini gerektirir (13). Primer glomerülonefritler minimal değişim hastalığı, IgA nefropatisi (IgAN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranöz nefropati (MN) ve C3

glomerülopatisi-membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) iken sekonder glomerülonefritlere örnek olarak lupus nefriti, Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikoru (ANCA) ilişkili vaskülitler, anti-glomerüler bazal membran (GBM) hastalığı, viral glomerülonefritler, diyabetik nefropati veya disproteinemiler söylenebilir (17). Ayrıca maligniteler, enfeksiyonlar ve ilaçlar da sekonder olarak MN, MPGN, FSGS ve minimal değişim hastalığına neden olabilirler (18).

### 2.2.1 Membranöz Nefropati

MN, diyabetik olmayan beyaz erişkinlerdeki idiopatik nefrotik sendromun en sık nedeni olup %80'i böbreğe sınırlı (primer MN), %20'si ise diğer sistemik hastalıklar veya maruziyetlerle ilişkilidir (sekonder MN). Sekonder MN nedenlerine örnek olarak enfeksiyon hastalıkları (Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), parazitler, sifiliz, lepra), maligniteler (akciğer, kolon ve prostat kanseri gibi solid tümörler; plazma hücre diskrazileri, Hodgkin dışı lenfoma, kronik lenfositler lösemi gibi hematolojik maligniteler), otoimmün hastalıklar (lupus nefriti tip 5, tiroidit, sistemik sklerozis (SS), romatoid artrit (RA), dermatomyozit, ankilozan spondilit, mikst bağ doku hastalığı, anti-GBM hastalığı, immünoglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık); *graft versus host* hastalığı (GVHD) gibi alloimmün hastalıklar ve ilaçlar (steroid dışı anti-inflamatuar ilaçlar, siklooksijenaz 2 inhibitörleri, altın, d-penisilamin, kaptopril, probenesid, sulindak, anti – tümör nekrozis faktör alfa'lar) verilebilir.

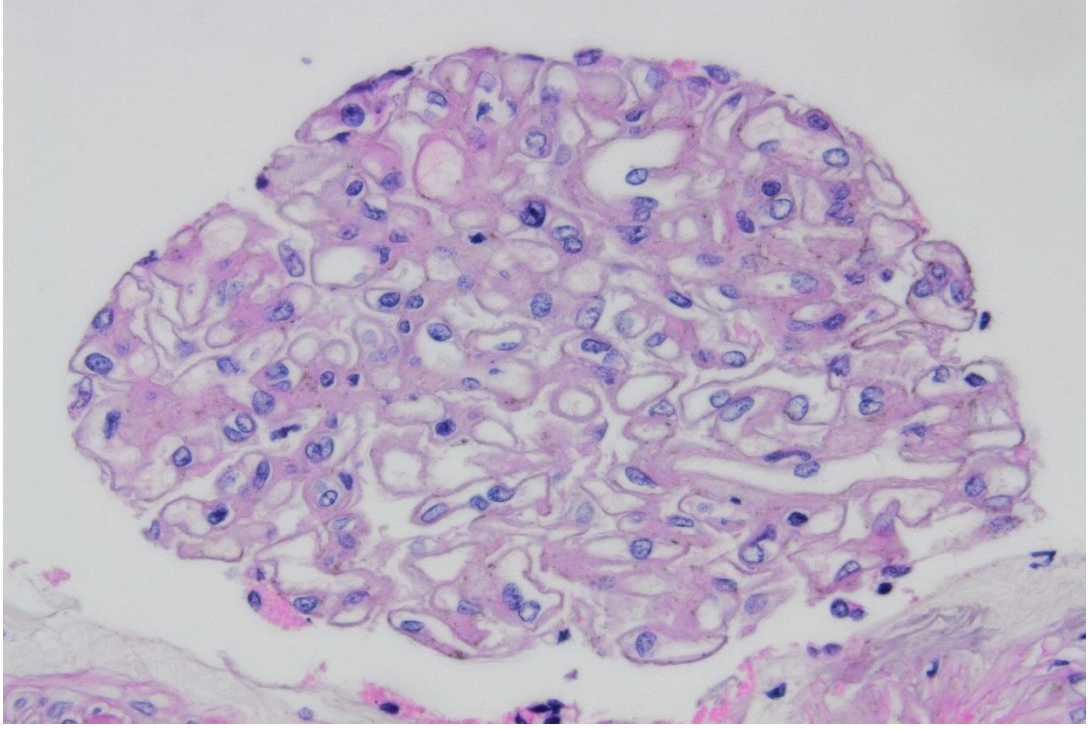
Primer MN olgularının %70'inin dolaşımında podosit membran antijeni olan fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı IgG4 tipinde patojenik bir antikor mevcuttur. Serum antikoru negatif olan grubun %15'inde biyopsi materyalinde boyama ile bu antikor gösterilebilmektedir. Geriye kalan %3-5'lik hasta grubunda ise serumda *Trombospondin Tip 1 Domain* içeren 7A (THSD7A) antijenine karşı antikor mevcuttur. Hastaların %10'unda ise büyük ihtimalle henüz tanımlanamamış bir anti-podosit antikorunun mevcut olduğu düşünülmektedir.

Patolojik olarak bakıldığında membranöz nefropatinin erken evrelerinde ışık mikroskopisinde (IM) anormallik izlenmeyebilir. Erken dönem (evre 1) bulgular

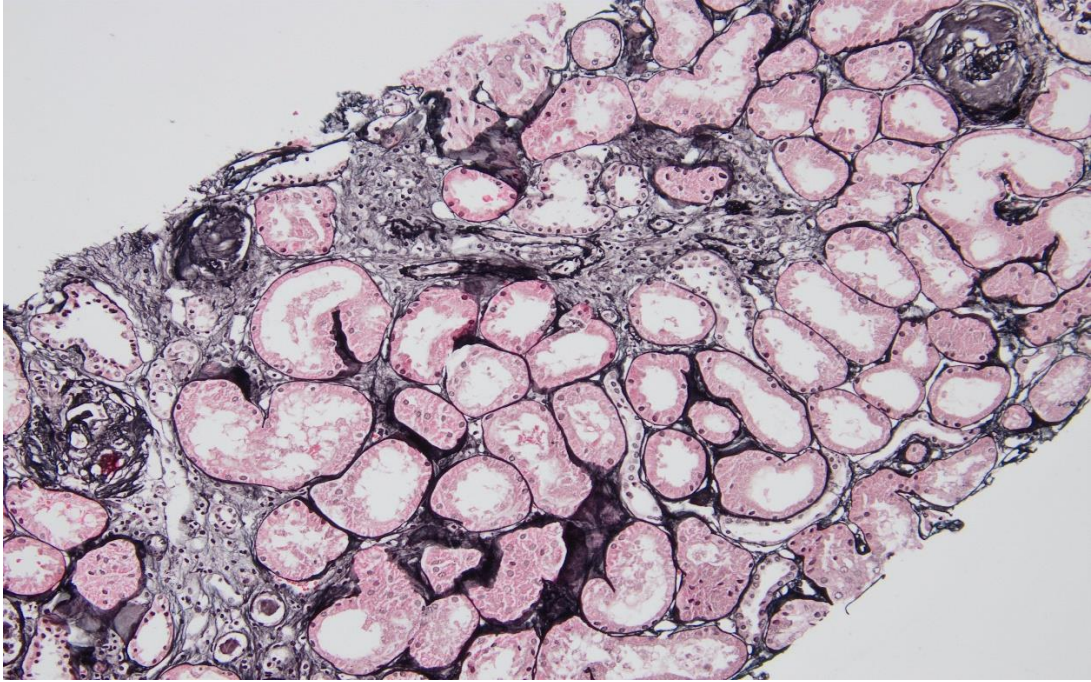
sadece GBM'de belirginleşmedir. İmmün depozitlere karşı devam eden GBM reaksiyonu evre 2'de tipik “*spike*” görünümünün oluşmasına neden olmaktadır. Hastalık ilerledikçe segmental skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis de gelişebilmektedir. İmmünfloresan (IF) mikroskopisinde ise GBM'nin epitelyal yüzünde kompleman protein 3 (C3)'ün de eşlik edebildiği granüler poliklonal IgG (primer MN'de çoğunlukla IgG4) depozisyonu olmaktadır (19).

Kliniğe hastaların %80'i nefrotik sendrom ile gelirken %20'si nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile başvurmaktadır. Primer MN'nin tedavisiz bırakılması durumunda olguların üçte birinde spontan remisyona izlenirken (ki bu grubu genellikle anti-PLA2R titreleri düşük veya hiç olmayan hastalar oluşturmaktadır) üçte biri 10 yılın sonunda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemektedir. Geriye kalan üçte birlik grup ise ilerleyici olmayan KBH olarak takip edilir.

Tüm primer MN olguları tanı anından itibaren proteinüri düzeylerini azaltmak için destek tedavi ile izlenmelidir. Tanı anında yüksek anti-PLA2R/THSD7A titreleri ve 3.5 gr/gün proteinürisi olanlar, 6 aylık destek tedavisine rağmen proteinürisi hala 3.5 gr üzerinde seyredenler ile nefrotik sendrom komplikasyonları izlenen hastalar immünsupresif tedavi açısından değerlendirilmelidir. Uygun tedavi seçenekleri arasında steroid/siklofosfamid kombinasyonu, kalsinörin inhibitörleri ve B hücre depleksiyonu yapan ilaçlar (rituksimab gibi) yer almakta olup uygun ve doğru hastalık yönetimi ile hastaların %10'undan azı 10 sene sonunda SDBY'ye ilerleyecektir (20).



**Şekil 2.1.** MN, hematoksilen - eozin boyası, glomerüllerde diffüz kapiller duvar kalınlaşması



**Şekil 2.2.** MN, JMS (*Jones' methenamine silver*) boyası global sklerotik glomerüller ve tübüler atrofi

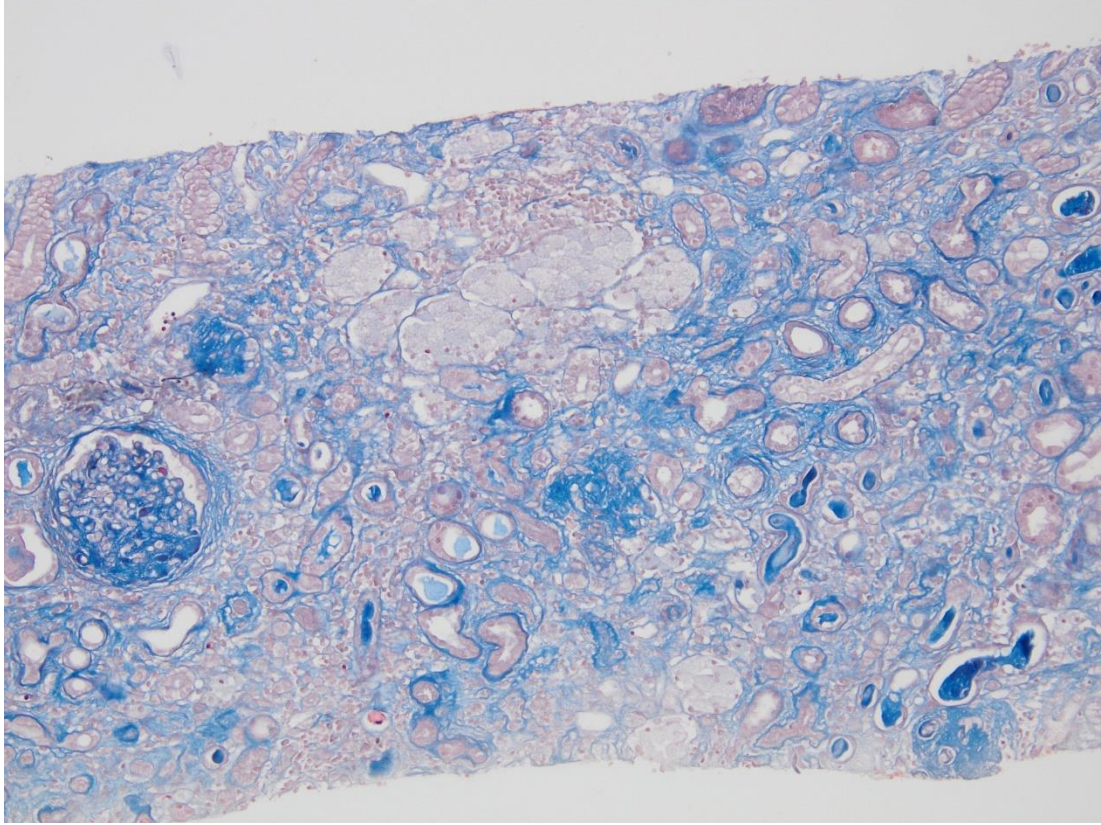
### 2.2.2 Fokal Segmental Glomerüloskleroz

FSGS, spesifik bir glomerüler hastalık antitesi olmayıp glomerüllerin fokal (glomerüllerin %50'den azının etkilenmiş olması) ve segmental (etkilenen bir glomerülün %50'den az bölgesinin etkilenmesi) olarak etkilenmesinin böbrek biyopsisinde izlenen morfolojik/histolojik yaralanma paternini ifade etmektedir. FSGS'ler altta yatan nedene göre primer, sekonder ve ailesel olarak ayrılabilirler. Primer FSGS idiyopatik bir tablo olup etiyolojisinde olası bir permeabilite faktörü olabilirken sekonder FSGS nedenlerine baktığımızda glomerüler hiperfiltrasyon, viral enfeksiyonlar (HIV, sitomegalovirüs (CMV), parvovirüs B19) veya ilaç/toksinler (erooin, pamidronat, lityum, anabolik steroidler) sayılabilir. Glomerüler hiperfiltrasyon nedenleri reflü nefropatisi, diyabetik nefropati gibi edinilmiş nefron kaybı veya düşük doğum ağırlığı olabileceği gibi, renal displazi gibi konjenital nefron kaybı nedeni de olabilir. Bunların dışında obezite, orak hücre anemisi, siyanotik konjenital kalp hastalıkları gibi durumlara maladaptif olarak da FSGS görülebilir. Ailesel FSGS nedenleri arasında ise çeşitli podosit gen bozuklukları izlenmektedir (nefrin, podosin, IFN2, alfa-aktinin-4, CD2AP, WT1, TRPC6 gibi) (21).

Patolojik olarak FSGS, Columbia sınıflamasına göre altta yatan etiyoloji veya patogeneze bağımsız olarak IM'de 5 gruba ayrılır. Bunlar *collapsing* varyant, tip lezyon varyant, selüler varyant, perihiler lezyon varyant ve '*not otherwise specified*' (NOS) varyantlarıdır. En sık izlenen varyant NOS olup primer ve sekonder nedenler arası eşit dağılım gösterir. Perihiler lezyon varyantları maladaptif FSGS'de daha sık izlenmekle birlikte primer veya genetik FSGS'de de izlenebilir. Tip lezyon, selüler ve *collapsing* varyantlar çoğunlukla ağır proteinüri ve nefrotik sendrom kliniği ile karşımıza gelirler. Tip lezyonu varyantı tedaviye en iyi yanıt vermesi beklenen ve en iyi prognozlu çeşit iken *collapsing* varyant en kötü prognoza sahip olan varyant olup HIV, parvovirus B19 ve pamidronat toksisitesine bağlı izlenen FSGS'de karakteristik lezyondur. Bunun dışında obezite, reflü nefropatisi, cerrahi veya hastalık nedeni nefron kitlesinde azalması olan veya düşük doğum ağırlıklı kişilerde IM'de glomerülomegali dikkati çekmektedir. FSGS'de IF mikroskobisi non-spesifik olup esas amaç diğer tanıları dışlamaktır (22)

FSGS'de tedavi kararı hastanın yaşı, komorbiditeleri ve FSGS'nin tipine göre kişiselleştirilmelidir. Primer FSGS tedavisi steroid, kalsinörin inhibitörü, mikofenolat mofetil gibi immünsupresif ajanlar ve destek tedavilerinden oluşmaktadır (23).

Tedavi almamış FSGS hastalarının %5'den azını spontan remisyon beklemektedir. FSGS, SDBY'ye ilerlemesi en çok beklenen hastalık olup (hastaların %50'si 5-10 yıllık süre zarfında SDBY'ye ilerleyecektir) FSGS alt tipleri içinde de en yüksek ihtimal APOL1 ile ilişkili olan gruptur. Ayrıca böbrek nakli yapılsa dahi % 20-30 kadar hastada greft böbrekte de hastalığın tekrarlama ihtimali vardır (24).



**Şekil 2.3.** FSGS, trikrom boyası, global ve segmental sklerotik glomerüller ile tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis



### 2.2.3 IgA Nefropatisi

IgA nefropatisi, dünyada en sık izlenen glomerülo nefrittir (25). Hastalık patogenezi *multi-hit* bir süreç olup genetik ve çevresel faktörlerin bir arada bulunmasıyla oluşmaktadır. IgA nefropatili olgulardaki temel patogenezi; galaktozdan yetersiz IgA1, menteşe bölgesi o-glikanlarına yönelik bir IgG tipi otoantikor ve C3'ten oluşan, dolaşımda ve glomerüllerdeki immün komplekslerin varlığıdır. Hatalı glikozillenmiş IgA1 kalıtsal bir özelliktir (26). Bu immün kompleksler nefritojenik olup direkt olarak glomerüler infiltrasyon ve mezangial proliferasyona neden olmaktadır. Lokal ve sistemik renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve kompleman aktivasyonu da glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozise neden olmaktadır ki bu durum da sonuç olarak renal fonksiyon kaybına neden olmaktadır (25). HT ve tütün kullanımı, özellikle mikrovasküler hasar aracılığıyla hastalık ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (27). Obezite kaynaklı maladaptif hiperfiltrasyon hasarı ve glomerülomegali de hastalığın immün aracılı olmayan ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (28).

Patolojik olarak bakıldığında IgAN'da, IF'de IgA (özellikle de IgA1) baskın- eş baskın immün depozitlerin glomerülde varlığı izlenmektedir. IM'de ise görünüm, normale yakın morfolojiden selüler kresentlerin eşlik ettiği ciddi proliferatif glomerülo nefrite veya primer FSGS'ye benzer bir histolojiye kadar uzanabilir. IgAN'da glomerüler histolojinin yüksek değişkenlik göstermesi, patoloğların kesin tanımlama yapmalarını ve gözlemciler-arası farkın minimize edilmesini zorlaştırmaktadır. Sonuçların yenilenebilirliğini kolay hale getirmesi için sunulan sınıflamalardan en önemlisi *Oxford* sınıflandırmasıdır. *Oxford* sınıflandırmasında bakılan özellikler, bu özelliklerin vasfı ve sınıflandırması Tablo 2.3'de sunulmuştur (29).

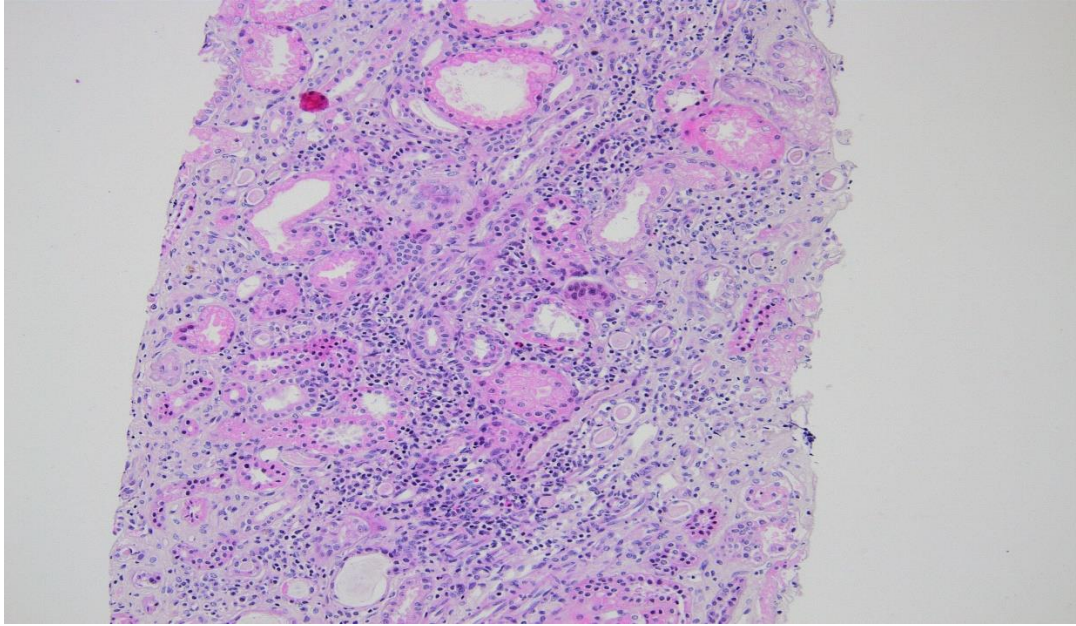
**Tablo 2.3.** IgA nefropatisinin *Oxford* sınıflandırması

| Özellik   | Kriter              | Sınıflandırma |
|---|---------------------|---------------|
| Mezengial hiperselülarite (>3 hücre/mezengial alan) | <%50 glomerül       | M0            |
|   | >%50 glomerül       | M1            |
| Segmental glomerüloskleroz                          | Yok                 | S0            |
|   | Var                 | S1            |
| Endokapiller hiperselülarite                        | Yok                 | E0            |
|   | Var                 | E1            |
| İnterstisyel fibrozis/tübüler atrofi                | Korteksin %0-25'i   | T0            |
|   | Korteksin %26-50'si | T1            |
|   | Korteksin >%50'si   | T2            |

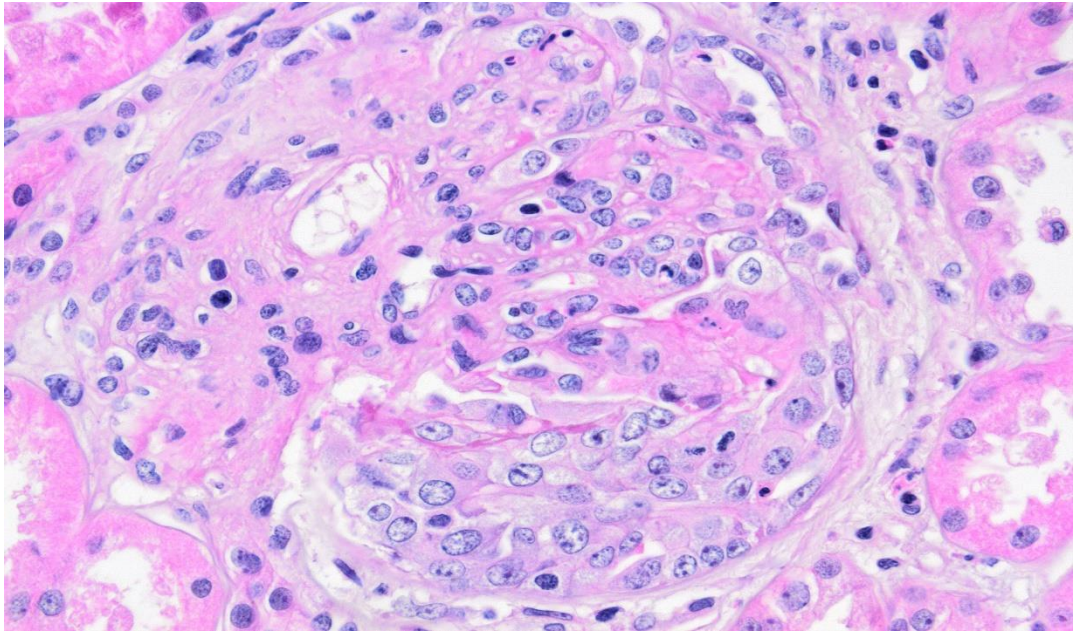
IgA nefropatisi kliniği, çok değişken olup asemptomatik mikroskobik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülofrit (RPGN) kadar değişebilmekle beraber en sık izlenen iki klinik tablo, asemptomatik hematüri ve progresif böbrek hastalığıdır. Bunun dışında daha az sıklıkla izlenen tablolar ise sinfaranjitik makroskobik hematüri, rekürren makroskobik hematüri ve nadiren izlenen nefrotik sendromdur (25, 30).

IgA nefropatisi tedavisine bakıldığında RAAS blokajı, obezite kontrolü ve sigara bırakma gibi konservatif tedaviler ana başlangıç noktasını oluşturmaktadır. Ancak tolere edilebilir maksimal konservatif tedaviye rağmen (RAAS blokajı, HT varsa anti-HT ilaç) 1 gr/gün proteinürisi olan hastalarda, GFR > 50 ml/dk ise alta yatan komorbiditeler ve olası yan etkiler de göz önünde bulundurularak 6 ay süreli steroid tedavisi verilmesi düşünülebilir. Steroid dışında mikofenolat mofetil ile çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup kılavuzlar kullanımını önermemektedir. Rituksimab'ın proteinüri ve renal fonksiyonlar üzerinde faydası olmadığı için kullanılmamaktadır (25). Etkileri konusunda kesin veriler olmayan bir tedavi yöntemi ise balık yağıdır. Balık yağının, omega-3 yağ asitleri, eikozapentaenoik asit ve dokoheksaenoik asitten zengin olup platelet agregasyonu ve inflamasyonu azaltarak renoprotektif etki edebileceği öne sürülmektedir. Toksikitesi olmaması nedeniyle RAAS blokajı ile optimal medikal tedaviye rağmen 1 gr/gün üzeri proteinürisi olan hastalarda yüksek doz (günlük en az 3.3 gram) balık yağı tedaviye eklenebilir (31, 32).

IgA nefropatisi prognozuna bakıldığında hastaların % 10-20'si 10 yıl, % 25-40'ı ise 20 yıl içerisinde SDBY'ye ilerleyecektir. Progresyonu belirleyen faktörler arasında HT, proteinürinin 1gr/gün üzeri olması ve kreatinin değerlerinin sürekli 1.25 mg/dl üzerinde olması vardır (33).



**Şekil 2.4.** IgAN, hematoksilin-eozin, interstisyel ödem, fibrozis ve tübüler atrofi

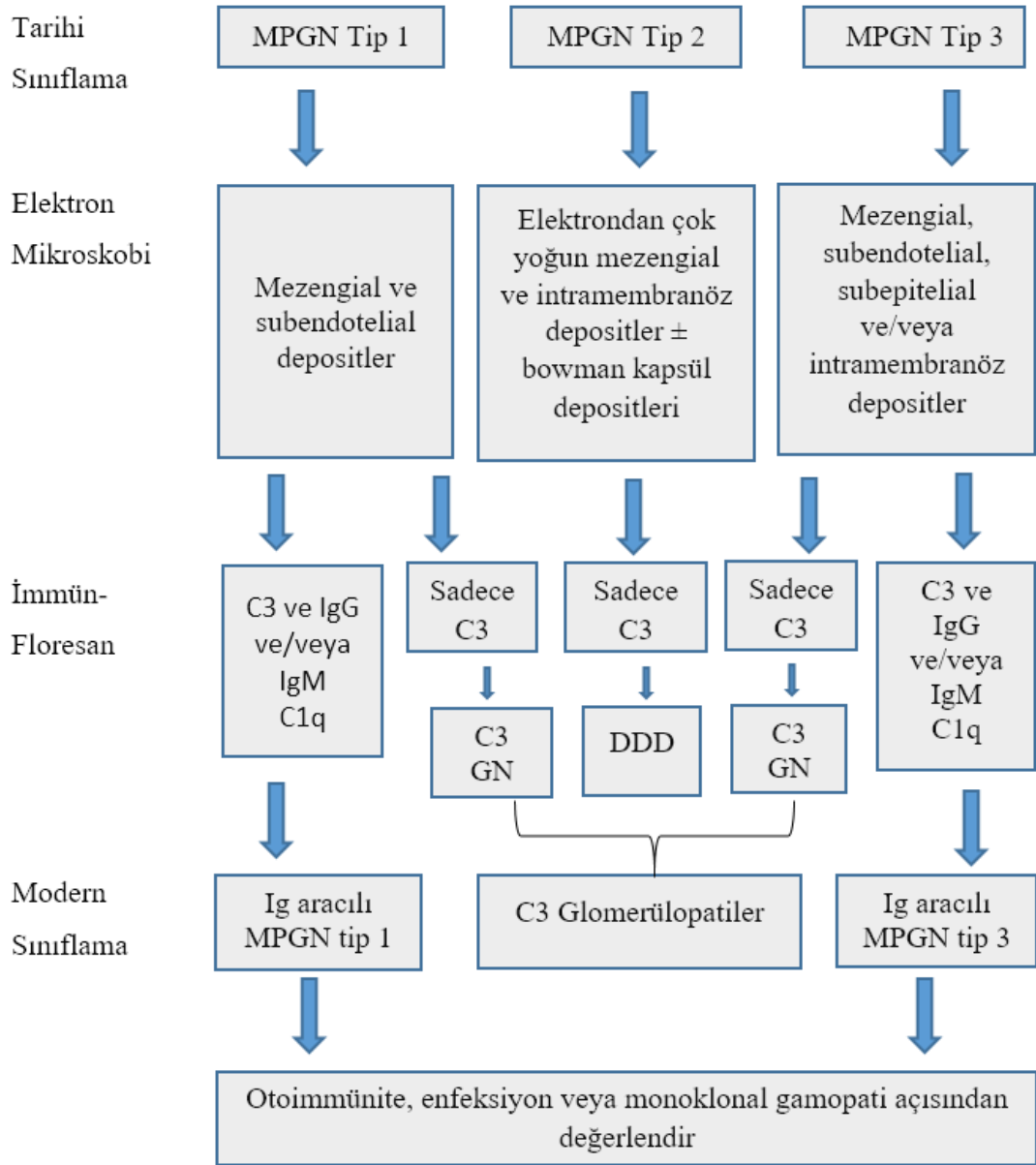


**Şekil 2.5.** IgAN, hematoksilin-eozin, parsiyel kresent oluşumu

### 2.2.4 Membranoproliferatif Glomerülonefrit

MPGN, IM'de izlenen morfolojik bir hasar paternini gösteren tanımlayıcı terimdir. Eskiden bu grubu alt gruplara ayırmak için elektron mikroskopisi (EM) bulguları kullanılırken yeni çalışmalar immünfloresans bulgularına göre bir sınıflandırma yapılmasını sağladı. EM bulgularına göre MPGN'ler eskiden primer MPGN tip 1, 2, 3 ve sekonder MPGN olarak ayrılmaktaydı (34). Yeni sınıflandırma ise IF özelliklere göre yapılmış olup klinik açıdan daha yararlıdır ve bu sınıflamaya göre MPGN'ler immünkompleks aracılı veya kompleman aracılı olarak sınıflandırılmıştır (35, 36). Bazı hastalarda ise her iki durum da yoktur ve bu hastalarda MPGN nedeni olarak kronik trombotik mikroanjyopati izlenebilmektedir (34). İmmünkompleks ilişkili MPGN, paraproteinemiler (önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), Waldenström makroglobulinemisi, kronik lenfositik lösemi, düşük dereceli B hücreli lenfomalar, kriyoglobulinemi tip 1-2 gibi), otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus (SLE), SS, RA, mikst bağ dokusu hastalığı) veya kronik enfeksiyonlardan (HBV, HCV, endokardit, şant enfeksiyonları, viseral abseler, lepra, malarya, gibi) kaynaklanan immün komplekslerin depolanması ile oluşur. Bu tipte kompleman klasik yoldan aktive olur. Kompleman aracılı MPGN'ye ise C3 glomerülopati denilmekte olup bu hastalıkta kompleman alternatif yoldan aktive olmaktadır. C3 glomerülopatisi nedenleri; C3 konvertaz otoantikörleri, Faktör H ve B'ye otoantikörler, properdin eksikliği, C3 nefritik faktör ve kompleman genlerinde mutasyonlar olarak sayılabilir. Son tip ise trombotik mikroanjyopati ilişkili MPGN olup sebepleri hemolitik üremik sendrom (HUS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), anti-fosfolipid sendromu, radyasyon nefropatisi, kemik iliği transplantasyonu (KİT) ilişkili nefropati, orak hücre anemisi ve transplant glomerülopatisi olarak sayılabilir.

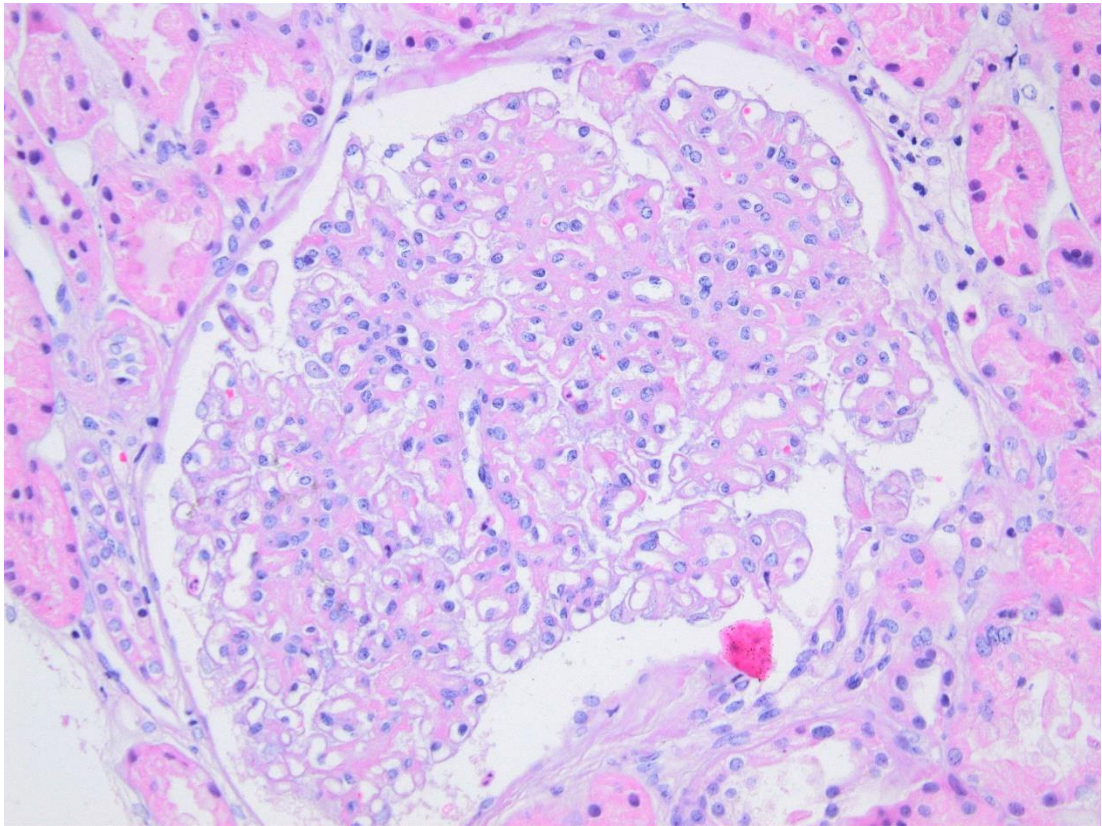
MPGN'ye patolojik açıdan bakıldığında IM bulguları olarak kapiller duvarda kalınlaşma (membrano) ile mezengial alanlardaki hiperselülarite ve artmış matriks birikimine bağlı mezengial büyüme (proliferatif) dikkati çekmektedir. Kapiller duvar kalınlaşması her zaman olmasa da çoğunlukla IM'de çift kontur veya tramvay yolu görüntüsü denilen tipik görüntüye sebep olmaktadır. Bunun nedeni endotelin altında oluşan yeni bazal membran katmanıdır. Şekil 2.1'de EM ve IM bulgularına göre eski ve yeni sınıflandırma verilmiştir (37).



**Şekil 2.6.** MPGN ve C3 glomerülopatilerinde histopatoloji, eski ve yeni sınıflama

MPGN’de tedavi protokolleri net olmayıp trombotik mikroanjiyopati ilişkili MPGN’de altta yatan nedenin tedavisi yapılırken C3 glomerülopatisinde tedavi altta yatan patobiyolojiye göre değişmekte olup çeşitli çalışmalarda eculizumab, plazma değişimi ve plazma infüzyonu da denenmiş ve sonuçlar özellikle eculizumab açısından yüz güldürücü olmuştur. Bu olumlu sonuçlarla beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç

duyulduğu da belirtilmektedir. İmmünkompleks ilişkili MPGN'de ise tedavi planı altta yatan hastalığa göre belirlenmekte olup otoimmün hastalık varlığında immünsupresif ilaçlar tercih edilirken enfeksiyon ilişkili MPGN'de altta yatan enfeksiyonun tedavisi yapılmalıdır (31). Hastaların %50'si 5 yıl, %64'ü ise 10 yıl içinde SDBY'ye ilerleyecektir. Renal transplantasyon sonrası rekürrens MPGN için önemli bir sorun teşkil etmekte olup %20-30'unda greft böbrekte hastalık tekrarlamaktayken bu oran C3 glomerülopatisi olanlarda %90'a kadar yükselebilmektedir (38).



**Şekil 2.7.** MPGN, hematoxilen-eozin, glomerülomegali, mesengial mesafenin artımı

### 2.2.5 Glomerülonefritlerin Patolojik Olarak Raporlanması

2015 yılında glomerülonefritlerin patolojik sınıflaması, tanısı ve raporlanması konularının standardizasyonu amacıyla *Mayo Clinic* ve *Renal Pathology Society* tarafından bir kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuzda glomerülonefrit tanımı içerisinde glomerülün kendi hücrelerinin proliferasyonu ve/veya lökosit infiltrasyonu sonucu

görülen artmış glomerüler selülarite ile karakterize hastalıklar ele alınmış olup membranöz nefropati, trombotik mikroangiopati ve podositopatiler gibi glomerüler patolojiler ele alınmamıştır. Bu kılavuzda GN patolojik tanımlamasının standart hale getirilmesi için bazı önerilerde bulunulmuştur. Bu kılavuza göre öncelikle raporda primer ve sekonder tanı belirtilmelidir. Primer tanı hastalık antitesi veya bilinmiyorsa patojenik tipte başlamalı, ardından hasar paterni belirtilmeli, sonrasında hastalık antiteleri için *score/grade/class* durumu belirlenmeli ve raporlanmalıdır. Tablo 2.4'te temel bir böbrek biyopsisinin nasıl raporlanması gerektiği ve patologlar açısından glomerüloonefritlerin nasıl sınıflandırıldığı gösterilmiştir (39).

**Tablo 2.4.** Böbrek biyopsisi raporunun temel formatı

| Özellik       | İçerik  |
|---------------|---|
| Spesimen Türü | İğne biyopsi, wedge biyopsi gibi  |
| Tanı          | <p>Primer tanı</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastalık süreci, patojenik tip (IgAN, lupus GN, ANCA GN, C3 GN)</li> <li>• Glomerüler hasar paterni (Mezangioproliferatif, membranoproliferatif, nekrotizan, kresentik, fokal, segmental sklerozan)</li> <li>• Histolojik sınıf/grade (IgAN için Oxford, lupus GN için <i>ISN/RPS</i> gibi)</li> <li>• Ek özellikler (Global skleroz, vasküler skleroz, kriyoglobulin, klinik değiştiriciler gibi)</li> </ul> <p>Sekonder tanılar (Akut interstisyel nefrit ve diyabetik glomerüloskleroz gibi)</p> |
| Yorum         | Primer/sekonder tanıların özetlenmesi, netleştirilmesi için veya prognostik bilgi sağlanması, ayırıcı tanıların tartişılması için   |
| Özet          | Klinik bilginin özeti   |

### 2.2.6 Glomerülo nefritlerde Tanı Yöntemleri

Glomerülo nefritlerin kesin tanısı nefropatolog tarafından değerlendirilecek bir böbrek biyopsisi ile konulur (14). Böbrek biyopsisi hemen her zaman perkütan yolla yapılmaktadır. Biyopsi örneği IM ve immünohistolojik yöntemlerle ve çoğunlukla EM ile de değerlendirilir. Perkütan böbrek biyopsisinin kontrendikasyonlarına baktığımızda bunlar böbrek veya hasta kaynaklı olabilir. Böbrek kaynaklı kontrendikasyonlar çok sayıda kistlerin varlığı, tek fonksiyonel böbrek, aktif renal/perirenal enfeksiyon, uni/bilateral hidronefrozdur. Hasta kaynaklı nedenler ise hasta uyumsuzluğu, kontrolsüz ciddi hipertansiyon, düzeltilemeyen kanama diyatezi ve morbid obezitedir. Düzeltilemeyen kanama diyatezi dışındaki nedenler mutlak değil, rölatif kontraendikasyonlardır ve kanama diyatezi dışındaki durumlarda fayda-zarar dengesi gözetilerek işlem yönünde karar verilebilir (40). Perkütan böbrek



biyopsisi yapılan hastaların %50-80'inde perirenal hematoma ve %15'inde arteriyovenöz fistül gibi komplikasyonlar izlenebilir de (41, 42) bunlar asemptomatik olup çoğunlukla müdahale gerektirmediklerinden böbrek biyopsisi uygun koşulların sağlanması durumunda (tecrübeli doktor, normal koagülasyon, idrar yolu enfeksiyonu olmaması, normal kan basıncı, ultrason altında 16-18G iğne kullanılması) (43) güvenli ve çok düşük komplikasyonlu bir tanı yöntemi olarak kabul edilir.

### 2.3 Renal Amiloidoz

Amiloidoz, beta-tabaka formasyonundaki çözünemeyen proteinlerin hücre dışı alanda birikmesi sonucunda oluşan ve nadir görülen bir hastalıktır. Amiloidozda birden fazla çeşit yanlış katlanmış protein izlenebilir fakat ortak sonuç bu fibrillerin hücre dışı alanda birikimi ve organ disfonksiyonudur. Amiloidozun en sık alt tipleri AL ve AA olup sırasıyla plazma hücre diskrazileri ve kronik inflamatuvar süreçlere bağlı izlenirler. AL ve AA tipi amiloidozlarda en sık birikimin izlendiği organlardan birisi de böbrektir. Renal amiloidoz, sessiz ilerlemesi nedeniyle başlangıçta fark edilmesi zor bir tablo olup amiloidoz olgularının çoğunda tanı kalp yetmezliği, proteinürinin eşlik ettiği böbrek yetmezliği, otonomik disregülasyon ve nöropati gibi çoklu organ yetmezliği tabloları geliştikten sonra konulabilmektedir.

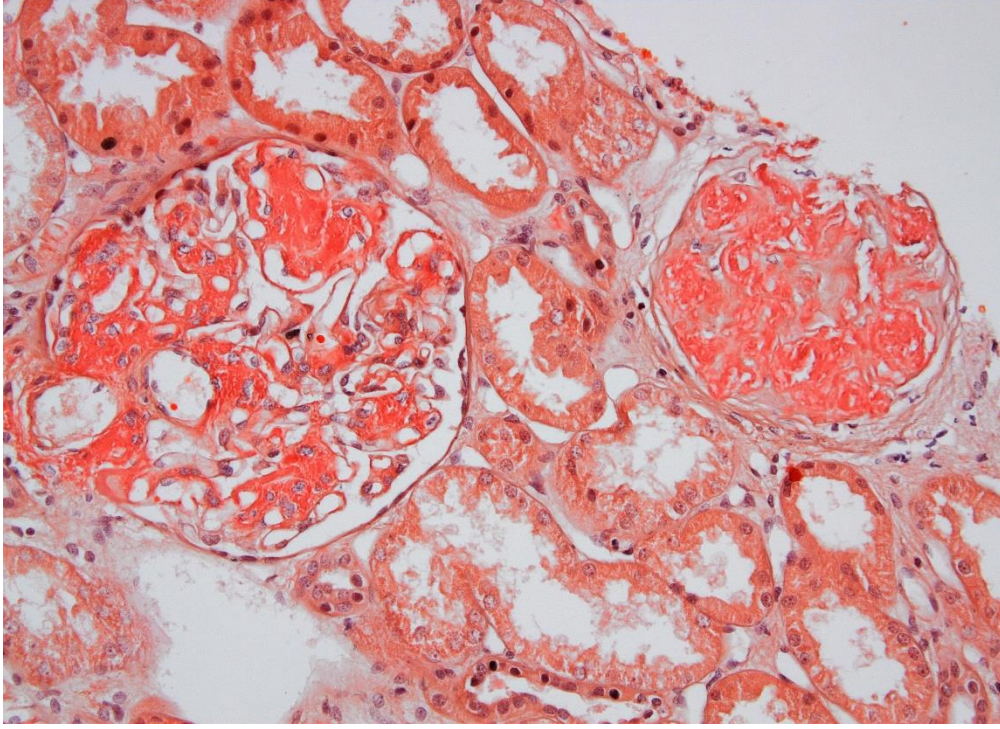
Renal amiloidozda klinik esasen nefronun hangi kısmının tutulduğuna bağlı olarak değişmektedir. Amiloidozda glomerüller, tübüller, interstisyum veya vasküler yapılardan biri veya birkaçı tutulabilir. En sık tutulumu izlenen kısım glomerüldür. Glomerüler amiloid birikimi olan hastalarda klinik tablo nefrotik sendromun da eşlik edebildiği proteinüri ve sıvı yüklenmesidir. Tübülointerstisyum veya damar yapılarında amiloid birikimi ile karakterize hasta grubunda klinikte minimal proteinüri izlenebilmekle beraber GFR düşüşü izlenmektedir. İzole tübül tutulumu nadir olmakla beraber tübül boyunca herhangi bir segment tutulabilir. Bu tutulum ciddi elektrolit bozukluklarını beraberinde getirebilir. Amiloid birikimine bağlı olarak nefrojenik diyabetes insipidus veya Fanconi sendromu izlenebilir.

Renal amiloidoz tedavisine baktığımızda AL amiloidozda klonal plazma hücrelerini hedefleyen kemoterapi ajanları kullanılmaktadır. Bunun için steroidler,

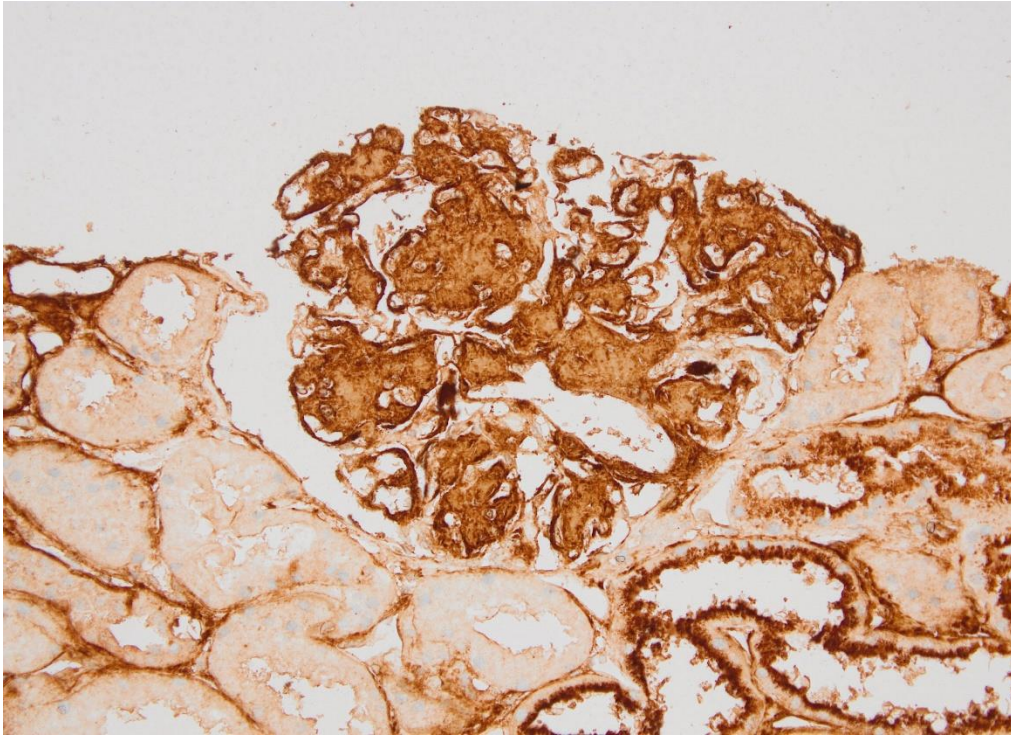
melfelan ve siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar veya bortezomib gibi proteozom inhibitörleri kullanılmaktadır. KİT de tedavi seçenekleri arasındadır (44). AA tipi amiloidozda ise tedavi esas olarak altta yatan inflamasyonun etkin bir biçimde baskılanması ile gerçekleşir. Böbreğin tedaviye yanıtı genellikle proteinüride %50'den fazla azalma ve böbrek fonksiyonlarında %25'den az azalma olarak tanımlanır (44, 45).

### **2.3.1 Renal Amiloidozlarda Patolojik Özellikler**

Amiloidoz tanısında amiloid birikiminin histolojik olarak gösterilmesi altın standart olup özellikle Kongo kırmızısı boyamasının ardından polarize ışık mikroskopunda yeşil çift kırılma izlenmesi önemlidir. Biriken amiloid fibrilinin tipinin belirlenmesi, yapılacak tedavinin seçilmesi açısından önemlidir. Işık mikroskopunda PAS boyama yapıldığında amiloid fibrilleri glomerüler, interstisyel veya vasküler alanda aselüler boyanma özellikleriyle dikkat çekerler. Mezengiumda fazla birikim olması diyabetik nefropati lezyonlarında izlenen nodüllere benzer nodüller oluşturabilir. İnterstisyumda amiloid birikimi fibrozis benzeri görünüme neden olabilir. İmmünofloresans boyama, AL tipi amiloidozun kapa ve lambda zincirlerini boyamada kullanılır. İmmünofloresansın duyarlılığı düşük olup ileri tetkik yapılmasını gerektirebilir. Elektron mikroskopisinde ise rastgele dizilmiş, 7-11 nm boyutunda dallanmayan fibriller izlenir. Elektron mikroskopisi kullanılarak amiloidin alt tipini belirlemek mümkün değildir, bunun için kütle spektrometresi kullanılması daha uygundur (44).



**Şekil 2.8.** Renal amiloidoz, Kongo kırmızısı, glomerüllerde amiloid birikimi



**Şekil 2.9.** Renal amiloidoz, AA immünohistokimya boyası, AA amiloid birikimi

### 2.3.2 Renal Amiloidozda Tanı Yöntemleri

Amiloidozda böbrek tutulumu, dokuda amiloidin gösterilmesiyle yani böbrek biyopsisi aracılığıyla yapılmaktadır. Öte yandan diyabeti olmayan ve amiloidoz tanısını diğer dokulardan alan hastalarda 500 mg/gün ve üzeri albümin atılımı potansiyel renal amiloidozu göstermekte olup böbrek biyopsisi hastalık yönetimini değiştirmeyeceği için yapılması düşünülmeyebilir (44).

### 2.4 Glomerüler Hastalıklar ve Amiloidozda Renal Hastalık Progresyonu Kriterleri

Glomerülofritler ve amiloidozlar bahsedildiği şekilde farklı patogenetik mekanizmalarla oluşabilir, kliniğe çok geniş spektrumda yansıyabilir ve seyir hızları farklı olabilir. Bu hastalıkların prognozunda hastalığın özellikleri kadar hastaların kişisel/genetik özelliklerinin rolü olsa bile u hastalıkların ilerleyiş hızları ile varolan nefron hasar miktarını bize öngördüren, altta yatan hastalık tipinden bağımsız bazı ortak laboratuvar ve patoloji bulguları da vardır. Laboratuvar bulgularından idrarda albumin ve protein atılımının yüksekliği, serum kan üre azotu (BUN) ve kreatinin seviyelerinin yüksekliği ile GFR düşüklüğü hastalığın hızlı ilerleyebileceğinin ipuçlarıdır. Patolojik materyal incelendiğinde glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis oranlarının yüksekliği, fibrozisin geri dönüşsüz bir süreç olması nedeniyle kalıcı ve yerleşmiş hasar miktarını ifade eder ve ilerlemiş hastalık göstergesidir. Bu laboratuvar bulguları ve patolojik bulgular, her ne kadar farklı hastalıklar için altta yatan farklı hastalık mekanizmaları olsa da böbreğin hasarlanma mekanizmasının nihai olarak ortak bir yoldan oluştuğunu göstermektedir.

### 2.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için güçlü mıknatıslar aracılığıyla kuvvetli bir manyetik alan oluşturularak vücuttaki protonların bu manyetik alanla hizalanması sağlanır. Ardından hastaya radyofrekans dalgaları gönderilir ve bu dalgalar protonları uyararak dengeden çıkartır, onları manyetik alan çekiminin aksi yönüne çeker. Daha sonrasında radyofrekans alanının kapatılmasıyla uyarılmış

protonlar tekrar eski konumlarına gelir. Bu sırada salınan enerji ve geri dönerken geçen zaman, ilgili protonun bulunduğu kimyasal ortama göre değişir ki sonuç olarak farklı dokularda farklı MRG görüntüleri elde edilir. MRG yönteminde iyonizan radyasyon kullanılmaz ve girişimsel değildir ancak istenirse kontrastı arttırmak için damardan gadolinyum maddesi verilerek uyarılmış protonların tekrar dengeye dönme süresi hızlandırılabilir. MRG’da farklı pulse ve gradientlerde radyofrekans dalgaları gönderilerek elde edilen farklı görüntüleme karakteristikleri bütününe “MRG sekansı” denmektedir. Tablo 2.5’de MRG sekansları ve özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 2.5.** Ana MRG sekansları ve özellikleri

| <b>Grup</b> | <b>Sekans adı</b>        | <b>Kısaltma</b> | <b>Ayırt ettiği klinik ve örnekleri</b>  |
|-------------|--------------------------|-----------------|--|
| Spin Eko    | T1 ağırlıklı             | T1A             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ödem, tümör, enfarkt, inflamasyon, enfeksiyon, hiperakut veya kronik kanama gibi artmış su içeriği artan durumlarda daha düşük sinyal</li> <li>• Subakut kanama, yağ, melanin, proteinden zengin sıvıda yüksek sinyal</li> <li>• Diğer sekanslarla karşılaştırma için standart, temel sekans</li> </ul> |
|             | T2 ağırlıklı             | T2A             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ödem, tümör, enfarkt, inflamasyon, enfeksiyon gibi daha çok su içeriği ile daha yüksek sinyal</li> <li>• Kemik, hava, yağ, protein zengin sıvı ile daha düşük sinyal</li> <li>• Diğer sekanslarla karşılaştırma için standart, temel sekans</li> </ul>  |
|             | Proton dansite ağırlıklı | PD              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menisküs yırtığında yüksek sinyal</li> <li>• Özellikle eklem hastalıkları ve hasarlarında kullanım</li> </ul>   |

**Tablo 2.5.** Ana MRG sekansları ve özellikleri (*devamı*)

| <b>Grup</b>                          | <b>Sekans Adı</b>  | <b>Kısaltma</b> | <b>Ayırt ettiği klinik ve örnekleri</b>  |
|--------------------------------------|--|-----------------|--|
| Gradient Eko                         | <i>Steady-State</i>  | SSFP            | • Kardiyak MRG videolarının oluşturulması  |
|                                      | <i>Free Precession</i><br>T2 yıldız veya<br>efektif T2   | T2*             | • Demir yüklü hemosiderin depozitlerinden ve kanamalardan düşük sinyal<br>• Deoksijene hemoglobin, methemoglobin tespiti<br>• İntrakranial kanama, arteriyovenöz malformasyon, kavernoma, tümör içine kanama |
| <i>Inversion</i><br><i>Recovery</i>  | <i>Short Tau</i>   | STIR            | • Ödemde yüksek sinyal, özellikle ciddi stress kırığı  |
|                                      | <i>Inversion</i><br><i>Recovery</i><br><i>Fluid</i>  | FLAIR           | • Lakunar enfarkt, multiple sklerozis plakları, subaraknoid kanama ve menenjit tablolarında yüksek sinyal  |
|                                      | <i>Attenuated</i><br><i>Inversion</i><br><i>Recovery</i><br><i>Double</i><br><i>Inversion</i><br><i>Recovery</i> | DIR             | • Multiple sklerozis plaklarında yüksek sinyal   |
| Difüzyon<br>Ağırlıklı<br>Görüntüleme | Konvansiyonel  | DWI             | • Serebral enfarktten sonraki dakikalar içinde yüksek sinyal   |
|                                      | <i>Apparent</i><br><i>Diffusion</i><br><i>Coefficient</i>  | ADC             | • Serebral enfarktten sonraki dakikalar içinde düşük sinyal  |
|                                      | <i>Diffusion</i><br><i>Tensor</i>  | DTI             | • Tümöre bağlı beyaz madde deformasyon değerlendirmesi   |

**Tablo 2.5.** Ana MRG sekansları ve özellikleri (*devamı*)

| <b>Grup</b>                              | <b>Sekans Adı</b>   | <b>Kısaltma</b>           | <b>Ayırt ettiği klinik ve örnekleri</b>  |
|--|---|---------------------------|--|
| Perfüzyon<br>Ağırlıklı<br>Görüntüleme    | <i>Dynamic</i><br><i>Susceptibility</i><br><i>Contrast</i><br><i>Dynamic</i><br><i>Contrast</i><br><i>Enhanced</i><br><i>Arterial</i><br><i>Spin</i><br><i>Labeling</i> | DSC<br><br>DCE<br><br>ASL | • Perfüzyonun azaldığını gösterir<br>• Örnek olarak serebral enfarktta, enfarkta gitmiş olan kor ve penumbra ayırt edilebilir, böylece tromboliz/trombektomi ile kurtarılabilecek alanı belirler |
| Fonksiyonel<br>MRG                       | <i>Blood-Oxygen</i><br><i>Level</i><br><i>Dependent</i><br><i>Imaging</i>   | BOLD                      | • Cerrahiden önce beyinin yüksek aktivite gösteren alanlarının tayini  |
| MRG anjiyografi<br>ve venografi          | <i>Time of</i><br><i>Flight</i><br><i>Phase-Contrast</i><br><i>MR</i>   | TOF<br><br>PC-MRA         | • Anevrizma, diseksiyon, stenoz tespiti<br>• Anevrizma, diseksiyon, stenoz tespiti   |
| <i>Susceptibility</i><br><i>Weighted</i> |   | SWI                       | • Diffüz aksonal hasar gibi küçük miktarda kanamaların veya kalsiyumun tespiti   |
| MR Elastografi                           |   | MRE                       | • Dokuların sertliğini tespit eder   |



MRG esas olarak vücudun kemik olmayan, yumuşak dokularını görüntülemeye başarılıdır. Beyin, spinal kord, sinirler, kaslar, ligamanlar ve tendonlar MRG’de, direkt grafi veya bilgisayarlı tomografide görüldüklerinden çok daha iyi görüntü verirler. MRG’nin avantajları yanında bazı dezavantajları da vardır. Bunlardan en önemlisi, demir içerikli implant (Pacemaker, *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD), vagus sinir stimülatörleri, insülin pompası, kohlear implant, derin beyin stimülatörleri, kapsül endoskopi için kullanılan kapsüller) bulunduran hastaların MRG cihazına giremiyor oluşudur. Bunun dışında gürültü (bazı cihaz ve sekanslarda 120 desibele kadar yükselebilir), sinir uyarılması (bazen hızlı manyetik alan değişimleri seğirmelere neden olabilir), SDBY olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast madde kullanımına bağlı olarak nadir de olsa izlenebilen nefrojenik sistemik fibrozis riski ve cihazın çok dar olmasından kaynaklanan klostrfobi ile buna bağlı bazı hastaların işlemi tolere edememesi MRG’nin diğer dezavantajlarıdır (46).

### 2.5.1 Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MP-MRG), standart sekansların yanı sıra çok sayıda ek sekansın daha kullanılarak kombine edildiği bir yöntemdir. MP-MRG’nin konvansiyonel MRG’den farklı yanı, anatomik görüntülerin yanı sıra fonksiyonel ve kantitatif bilgi edinilmesine olanak sağlamasıdır. MP-MRG yöntemleriyle karaciğerde inflamasyon ve fibrozis gelişiminin ölçümü ile buna bağlı gelişen sertliğin ölçümü, meme kanserinde tümörün kan akımı ve mikro dolaşımı, prostat kanserinde tanı ve karakterizasyon yapılması gibi konvansiyonel MRG yöntemleriyle gerçekleştirilemeyen ve anatomik ölçümlerin ötesine geçen veriler elde edilebilir. Literatürde en çok prostat, daha sonra da meme ve genitoüriner sistemin diğer yapılarına yönelik olarak yapılmış çok sayıda MP-MRG çalışması dikkat çekmektedir. Prostat MP-MRG, görüntüleme yöntemleri arasında prostat kanseri tanı, lokalizasyon ve evreleme için güncel en hassas tanı yöntemidir. Prostat kanseri, konvansiyonel tanı yöntemleri ile çoğunlukla gereksiz yere tanı almakta (hastanın morbidite ve mortalitesini etkilemeyecek kadar erken evrede tanı alma), bazen ise erken tanı alması gerekli hastalar zamanında tanı alamamaktadır. Bu yöntemde amaç tanı ve tedaviden en çok fayda görecektir hasta grubunu belirlemektir. Prostat MP-

MRG'da T1A, T2A, DWI ve DCE sekansları kullanılmaktadır. Günümüzde *Prostate Imaging Reporting and Data System* (Pi-RADS) sistemi aracılığıyla prostat MP-MRG raporları tıpkı diğer organ sistemlerinde olduğu gibi (meme için mamografi ile *Breast Imaging Reporting and Data System* (Bi-RADS), koroner arterler için bilgisayarlı tomografi ile *Coronary Artery Disease Reporting and Data System* (CAD-RADS), tiroid nodülü için ultrason ile *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (Ti-RADS) gibi) standardize edilmeye çalışılmaktadır (47). Mesane kanserine yönelik olarak geliştirilmiş olan *Vesical Imaging Reporting and Data System* (Vi-RADS) sisteminde ise benzer şekilde T2A, DCE ve DWI sekansları kullanılmıştır. Vi-RADS sisteminde amaç detrüsor kas invazyonunu tespit ederek radikal cerrahi gerektiren grubu non-invaziv tanı yöntemleriyle ayırt etmektir. Yapılan bir çalışmada MP-MRG ile oluşturulan Vi-RADS sisteminin detrüsor kas invazyonunu etkin bir biçimde tanımlayabildiği gösterilmiştir (48, 49). Genitoüriner sistem dışına çıkıldığında meme (50-52), orbital kitleler (53) ve rektum (5) ile ilgili de literatürde yapılmış çalışmalar olduğu görülmektedir. Memeye yönelik olan çalışmalara bakıldığında standart DCE sekanslı MRG'nin yüksek sensitivitesine rağmen düşük spesifitesinin üstesinden gelmek için yapılan MP-MRG çalışmalarından gelecek vaat eden ve ilerleyen dönemlerde kanser görüntülemesinde morfolojik görüntülemeden fonksiyonel görüntülemeye doğru bir paradigma kaymasına yol açabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda DCE sekansına ek olarak kullanılan yöntemler yüksek rezolüsyonu, yüksek ve ultra-yüksek alanlı DCE, kantitatif DCE, DWI, DTI, proton MR spektroskopik görüntüleme, sodyum görüntüleme, fosfor spektroskopik görüntüleme, BOLD, hiperpolarize MRG ve PET ile yapılan hibrit görüntülemelerdir (50-52). Rektum ile ilgili yapılan bir sistematik derleme çalışmasına bakıldığında (5) MP-MRG'nin kanserin daha doğru evrenmesi, daha doğru tedavi ve daha erken tedavi değişikliği kararı verilmesi, daha doğru prognoz belirlenmesi konularında standart görüntülemeye üstün olduğu gösterilmiştir.

### 2.5.2 Böbrek Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel böbrek MRG protokollerinde ana iki sekans T1 ve T2 olup bu sekanslar Tablo 2.5'de tanımlanan genel organ yapıları ve daha gross patolojiler

hakkında bilgi verirler. Bu sekansların farklı sekanslar ile birleştirilmeleri ile MP-MRG elde edilir. Ek sekansların hangileri olacağı merkez ve MRG'nin çekilme amacına bağlı olarak değişmekle birlikte literatürde sıklıkla DCE, DWI ve MR elastografi sekanslarının eklendiği görülmüştür (54-66). Böbrek MP-MRG ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların özellikle renal kitlelerin karakterizasyonu konusunda yoğunlaştığı dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda belirli kitle lezyonları için spesifik görüntüleme özellikleri tanımlanmıştır (54,55, 57-61) ve bu çalışmalardan elde edilen verilere göre kitlelerin nasıl ayrımının yapıldığı Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

MP-MRG'nin renal kitle karakterizasyonu dışında yapılan çalışmaları incelendiğinde sık kullanılan bir böbrek MP-MRG sekansı olan DWI kullanılarak yapılan ADC ölçümünün kullanıldığı bir çalışmada böbrek ADC değerlerinin diyabetik nefropati evreleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). Benzer şekilde diffüz tutulumlu böbrek hastalarında DW *echo-planar* yöntemi ile ADC ölçümü yapılan bir çalışmada ADC değerlerinin hem akut böbrek hasarı hem de kronik böbrek hastalığında normale göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (62).

MR elastografi (MRE), dokuların sertliğini ölçen bir MRG sekansıdır. Bu yöntemde ilgili organın üzerindeki cilde belirli bir frekansta titreşim uygulanır. Bu sırada titreşen organda dalga oluşur ve bu dalgalar harekete duyarlı MRG ile görüntü haline getirilir. Literatürde diyabetik nefropati ve renal allograft hastalarında bu sekansın histopatolojik olarak elde edilen renal fibrozis verileri ile korele olduğu ve fibrozisi kantifiye edebileceğine dair yeni ve umut verici çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmalarda bulguların yeni verilerle desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir. (10, 11, 65, 66). Bunun en önemli nedeni böbrek sertliğini belirleyen tek faktörün fibrozis olmaması, kan akımı düzeyi ve hidronefrozun da sertliğe etkisinin olmasıdır. Öte yandan literatürde MRE'nin glomerülo nefrit veya amiloidoz hastalarının fibrozis başta olmak üzere patolojik ve laboratuvar verileri ile ilişkisini araştıran MP-MRG çalışmasına rastlanılmamıştır.

MR elastografi *confidence map* matematiksel bir ölçüm olup farklı bir MRG sekansı değildir. MRE ölçümü sırasında uygulanan dalgalar organların farklı bölgelerindeki damarlar, tümörler, dar bölgelerden geçerken farklı miktarlarda

bozulmaya uğrarlar ve beklenenden farklı sonuçların elde edilmesine neden olurlar. Ancak MRE, elde edilen sonuçların ne kadar bozulma sonucunda elde edildiği ile ilgili bilgi sağlamaz. MRE *confidence map* yönteminde ise ilgili organdan alınan MRE verileri matriste işlenir, bozulmaya uğramayan bölgelerdeki dalgaların verileri sonuç olarak elde edilir. Çıkan sonuç daha güvenilir bir sertlik bilgisi sağlamış olur.

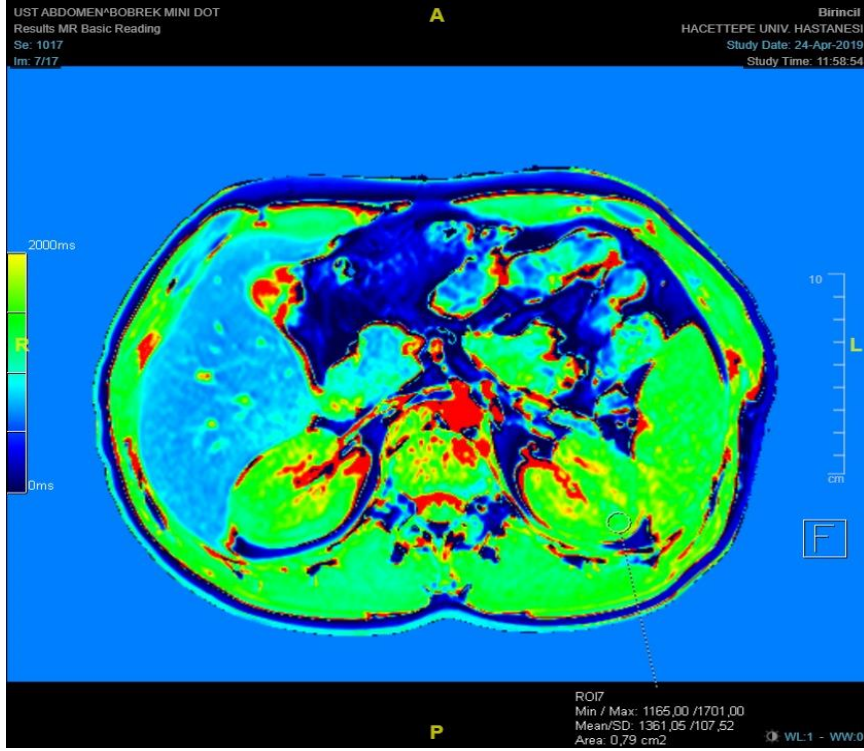
cT1A, T2\* etkisine göre düzeltilmiş T1 sekansını ifade etmektedir. cT1A esasında ayrı bir sekans olmayıp T1 ve T2\* değerleri kullanılarak matematiksel olarak elde edilen bir ölçüm yöntemidir. Çok yeni bir yöntem olan cT1A ile yapılan çalışmalar yoğun olarak karaciğer inflamasyonu ve fibrozisi üzerine olup (67-69) bu çalışmalarda karaciğerde fibrozis, steatozis ve hemosiderozisin histopatolojik yöntemlerle bakılan düzeyi ile cT1A ölçümlerinin korele olduğu gösterilmiştir. Literatürde böbrek ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

T2\* (T2 yıldız, efektif T2) sekansı, dokularda manyetik alan homojenizasyonun bozulmasına neden olan madde varlığında bu maddenin daha hızlı T2\* relaksasyonuna neden olarak gradient eko görüntülerinde hipointensiteye neden olması ve bunun görüntülenmesi şeklinde çalışan bir MRG sekansıdır. Manyetik alan homojenizasyonunun bozulmasına makroskobik olarak küçük damarlarda deoksihemoglobin varlığı, hava-doku ara-yüzeyleri ve metalik implantlar neden olurken mikroskobik olarak da demir depolanması, kanama, kalsifikasyon ve paramanyetik madde/kontrast birikimi neden olmaktadır. Bu sekansın böbrek dışı klinik kullanımlarında beyinde serebral hemoraji, arteriyovenöz malformasyon, kavernoma, tümör içine kanama, diffüz aksonal yaralanmada punktat kanama, tromboze anevrizma, hipofiz adenomu içine kanama, hipofizde demir birikimi ve bazı kalsifikasyonların tespiti başta gelmektedir. Beyin dışı yapılarda kullanımına bakıldığında ise vasküler malformasyonlar, hemofilik artropati gibi durumlarda hemosiderin depozisyonu tespiti ile karaciğer, kalp, dalak, pankreasta demir birikiminin gösterilmesi gelmektedir. (70) Literatürde T2\* sekansının böbrekte kullanımı ile ilgili yapılmış çok az çalışma olup bunlardan biri İdilman ve ark.'ın yaptığı (71), vertebral kemik iliği, böbrek korteksi, karaciğer, pankreas ve dalak gibi farklı organlarda *Magnetic Resonance Imaging Derived Proton Density Fat Fraction* (MRI-PDFF) ve bunun transfüzyon ilişkili demir yüklenmesi ile korelasyonunu inceleyen çalışmadır. Bu çalışmada renal kortikal siderozis ile T2\* sekansının korele

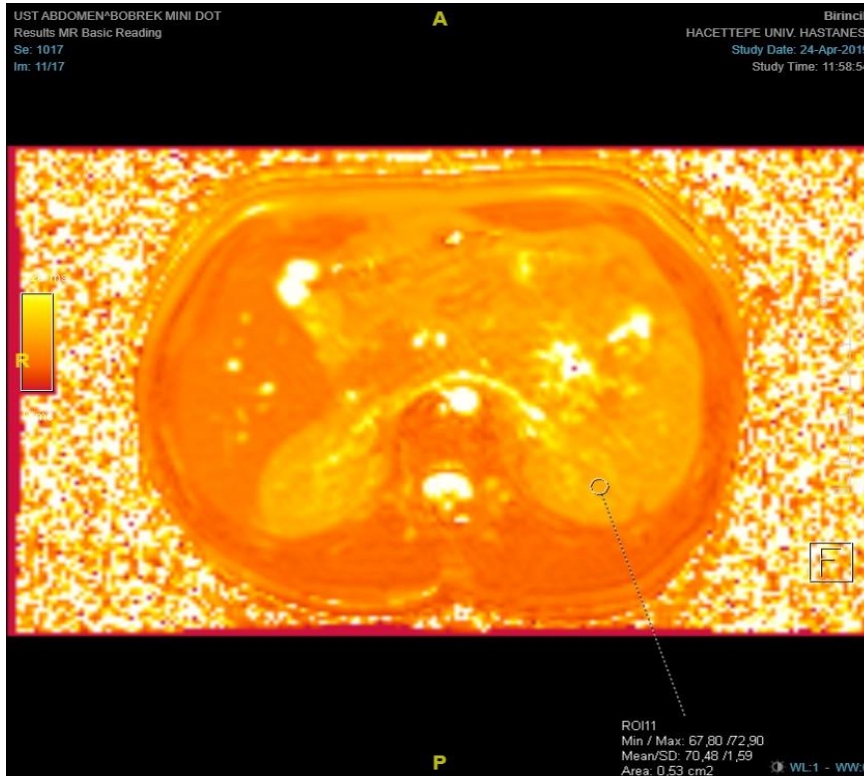
olduğu bulunmuştur. Bu sekans ile yapılan diğer iki çalışmada talasemi hastalarında böbrekte demir birikiminin ölçümü (72) ile papiller renal hücreli karsinomun (RCC) anjiomiyolipomdan (AML) ayırımı (73) konuları incelenmiştir.

**Tablo 2.6.** MP-MRG ile renal kitlelerin görüntüleme özellikleri

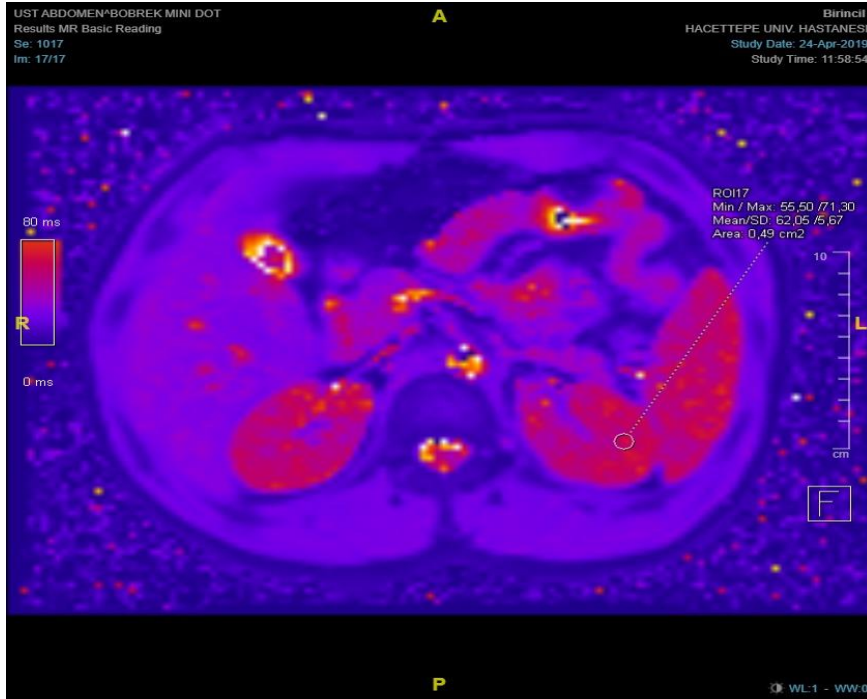
|  |   |
|--|---|
| <b>T2'de artma</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Şeffaf hücreli RCC</li> <li>• Kist</li> <li>• Abse</li> </ul>  |
| <b>T2'de azalma</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiller RCC</li> <li>• Minimal yağlı AML</li> </ul>   |
| <b>Makroskobik Yağ İçeriği</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasik AML</li> <li>• Nadiren şeffaf hücreli veya papiller RCC</li> </ul>                                      |
| <b>Kimyasal Kayma</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasik ve minimal yağlı AML</li> </ul>   |
| <b>Sekanslı MRG'de Azalma</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Şeffaf hücreli RCC</li> <li>• Diğer renal kortikal tümörler</li> </ul>   |
| <b>Difüzyon Kısıtlılığı</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüm RCC alt tipleri</li> <li>• Klasik ve minimal yağlı AML</li> <li>• Diğer renal kortikal tümörler</li> </ul> |
| <b>Washout kinetiği olan <i>hyper-enhancement</i></b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Şeffaf hücreli RCC</li> <li>• Klasik ve bazı minimal yağlı AML</li> </ul>                                      |
| <b>Progresif <i>enhancement</i> paterni olan <i>hypo-enhancement</i></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiller RCC</li> <li>• Bazı minimal yağlı AML</li> </ul>  |



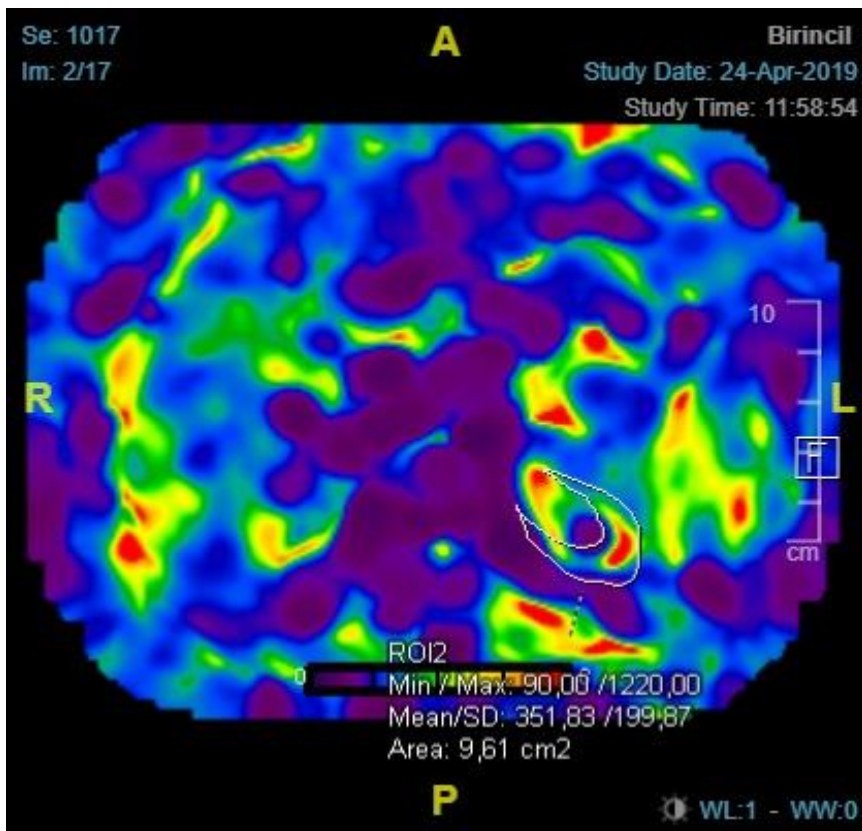
Şekil 2.10. T1A sekansı, böbrek korteksinden veri eldesi



Şekil 2.11. T2A sekansı, böbrek medullasından veri eldesi



Şekil 2.12. T2\* sekansı, böbrek medullasından veri eldesi



Şekil 2.13. MR Elastografi sekansı, tüm böbrekten veri eldesi

### 3. YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar ve Metot

Çalışmaya dahil edilen hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'na başvurmuş olan hastalardan oluşturulmuştur.

*Çalışmaya dahil edilme kriterleri:*

- Hastaya primer glomerülo nefrit veya amiloidoz ön tanısıyla böbrek biyopsisinin yapılacağı olması,
- 18 yaş üstü olması,
- GFR > 20 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olması,
- Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri elektronik hasta veri tabanı sisteminden BUN, kreatinin, albümin, protein tetkiklerinin tümü ile spot idrarda albümin/kreatinin oranı, spot idrarda protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda albümin veya 24 saatlik idrarda protein tetkiklerinden en az birisinin istenmiş olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

*Çalışmaya alınmama kriterleri*

- Hastanın 18 yaş altında olması,
- Böbrek nakli hastası olması,
- Gebe olması,
- Sekonder glomerüler hastalık şüphesi olması (örn. Sistemik lupus eritematozus gibi),
- Daha öncesinde steroid, kalsinörin inhibitörü, monoklonal antikor ve diğer mekanizmalar ile etki edebilen ve glomerüler hastalık seyrini değiştirebilecek immünespresif ilaç kullanımı olması,
- MRG çekilmesi için kontrendikasyon oluşturan durumlar (Ortopedik protezler, anevrizma klipleri, MRG uyumsuz mitral kapaklar, MRG uyumsuz ICD ve pacemakerlar) olması,
- Kendi başına onam verme yetisine sahip olmaması.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, alınmama kriterlerinin hiçbiri olmayan hastaların onamları alındıktan sonra, biyopsi için geldikleri gün böbrek MP-



MRG'leri çektilirilmifitir. MRG sonrası hastaların konvansiyonel yöntemlerle böbrek biyopsileri yapılmıftır.

### 3.2 Hastaların Laboratuvar Verileri

Hastaların laboratuvar verileri biyopsiden önce poliklinikte hastayı değerlendiren ve biyopsi yapılmasına karar veren doktor/doktorlar tarafından istenmiş olup çalışma kapsamında istenmemiştir. Hastaların laboratuvar sonuçlarında incelenen parametreler serum albümin, protein, BUN ve serum kreatinin değerleri, serum kreatinininden *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) formülüne göre elde edilen tahmini GFR değeri, spot idrarda albümin/kreatinin oranı ile protein/kreatinin oranları ve 24 saatlik idrarda albümin ile protein miktarlarıdır. Albumin ve protein gr/dl, BUN ve kreatinin ise mg/dl cinsinden belirtilmiştir. GFR, CKD-EPI yöntemine göre hesaplandıktan sonra mL/dk/1.73m<sup>2</sup> biriminde >60, 45-59, 30-44 ve 20-29 şeklinde 4 ana grupta sınıflandırılmıştır. Spot idrar tetkikleri mg/gr kreatinin, 24 saatlik idrar tetkikleri ise mg/gün cinsinden belirtilmiştir.

### 3.3 Hastaların Patoloji Verileri

Hastaların alışma kapsamında olduğunu ve radyolojik verilerini bilmeyen bir nefropatolog tarafından böbrek biyopsileri değerlendirilmiştir. Patolojik spesimenler ışık ve immünfloresans mikroskopisinde incelenmiş, elektron mikroskopisi kullanılmamıştır. Kullanılan histokimyasal boyalar *Jones' methenamine silver* (JMS), masson trikrom, *Periodic acid methenamine silver* (PAMS), kristal viyole, *Periodic acid schiff* (PAS) ve kongre kırmızıdır. Kullanılan immünfloresan boyalar ise IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q, kappa ve lambda antikorlarıdır. Hastaların patoloji sonuçları Tablo 2.4'deki gibi standart böbrek biyopsi raporu olarak raporlanmıştır. Çalışma kapsamında histopatolojik 4 parametre incelenmiştir. Bunlar global skleroz, segmental skleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve inflamasyondur. Global ve segmental sklerozlar yüzde olarak verilmiştir (0.38 gibi). Glomerüllerdeki segmental skleroz miktarı, global sklerozu olmayan, geride kalan *non-obsolescent* glomerüllerdeki segmental skleroz yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Tübülointerstisyel fibrozis oranı %25 altı, %25-50 arası

ve %50 üzeri olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır. İnflamasyon durumu var ve yok olarak sınıflandırılmıştır.

### 3.4 Hastaların Görüntüleme Verileri

Hastaların böbrek MP-MRG'leri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Radyoloji Anabilim Dalı dahilindeki 1.5-T MRG sistemi (*Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya*) ile elde edilmiştir. Çekimde 30 kanallı vücut koili kullanılmıştır. Hastalar supin pozisyondayken görüntüler elde edilmiştir. Çekimin başında 3 düzlemli lokalizasyon görüntüsü gradient eko sekansı çekilmiştir. T1 haritalama parametreleri şu şekildedir: *repetition time (TR)/echo time (TE): 4.43/2.08 msn; flip angle 3°; section thickness 4 mm; field-of-view (FOV) 380 x 380 mm<sup>2</sup>*. T2 haritalama parametreleri şu şekildedir: *TR/TE: 166.96/1.02 msn, flip angle 70°, section thickness 10 mm, FOV 420 x 420 mm<sup>2</sup>*. T2\* haritalama parametreleri şu şekildedir: *TR/TE: 200/0.93-14.24 msn, flip angle 20°, section thickness 10 mm, FOV 400 x 400 mm<sup>2</sup>*. MRE parametreleri şu şekildedir: *TR/TE: 50/21.41 msn, flip angle 25°, section thickness 50 mm, FOV 350 x 350 mm<sup>2</sup>*. Böbrek MP-MRG dahilinde tüm böbrek, korteks ve medullaya ait 3 değer ölçülmüştür. Ölçümler ayrıca *confidence map* görüntülerinde de tekrarlanmıştır. cT1A değeri şu formüle göre hesaplanmıştır:  $T1 - 420 + 20 \times T2^*$ . T1, T2, T2\* sekanslarında ve cT1A ölçümünde birim milisaniye (mSn); MRE sekansı ve MRE *confidence map* ölçümünde birim ise kilopaskal (kPa) olarak belirtilmiştir. Görüntüleme kapsamında kontrast madde kullanımı olmamıştır. Elde edilen veriler hastaların klinik, laboratuvar ve patoloji verileri hakkında bilgisi olmayan ve çekilen sekanslar konusunda tecrübeli bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir.

### 3.5 İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada IBM SPSS 22.0 programı kullanılmış olup sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile tespit edilmiş, normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma (ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterilmiştir), normal dağılmayan veriler için minimum-maksimum ve medyan değerler verilmiştir (medyan (min-max) şeklinde gösterilmiştir). Kategorik

değişkenler için ise sayı ve yüzdeler verilmiştir. MRG'den elde edilen sayısal veriler ile laboratuvar verilerinden elde edilen ilişkiler ve MRG'den elde edilen sayısal veriler ile patoloji verilerinden elde edilen ilişkilerde sayısal-sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile, sayısal-kategorik veriler arasındaki ilişkiler ise kategori sayısına bağlı olarak sıra çift serili korelasyon veya eta ile bakılmıştır. Biyopsi sonuçlarına göre MRG verilerinden elde edilen sayısal ölçümler arasında fark olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlanamadığından Kruskal-Wallis testiyle test edilmiştir. Parametrik test varsayımlarından normallik Shapiro-Wilk testiyle, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile test edilmiştir. MRG sonucu gruplarında cinsiyet dağılımının homojen olup olmadığı ise Fisher-Freeman-Halton testiye değerlendirilmiştir.

### **3.6 Çalışmanın Etik İzni ve Mali Desteği**

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunulmuştur. Çalışma, Etik Kurulun 08.01.2019 tarihli toplantısında görüşülerek etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar No: GO 18/1147). Araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiş olup hastalardan çalışma için onam alınmıştır. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU 2019-17871).

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

31.12.2018 – 28.01.2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Nefroloji Bölümünde 151 adet greft olmayan böbrek biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların patoloji sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Bu 151 hastadan 112 tanesi çalışmanın dahil edilme kriterlerini sağlamaması ve dışlama kriteri olması nedeniyle çalışma dışında kalmıştır. Geriye kalan 39 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik verileri Tablo 4.2.’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek biyopsisi endikasyonları ise Tablo 4.3.’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışma döneminde (31.12.2018 – 28.01.2020) Nefroloji bölümünce yapılan böbrek biyopsilerinin patoloji sonuçları

| Biyopsi Sonucu            | Hasta sayısı |
|---------------------------|--------------|
| FSGS                      | 23 (%15.2)   |
| MGN                       | 18 (%11.9)   |
| IgAN                      | 18 (%11.9)   |
| AA amiloidoz              | 14 (%9.2)    |
| MPGN                      | 4 (% 2.6)    |
| Tübülointerstisyel nefrit | 13 (%8.6)    |
| Lupus nefriti             | 9 (%5.9)     |
| Normal/non spesifik       | 5 (%3.3)     |
| DM                        | 4 (%2.6)     |
| Mikst tip glomerülonefrit | 4 (%2.6)     |
| Minimal değişim hastalığı | 4 (%2.6)     |
| Diğer tipler*             | 35 (%23.1)   |

\* Her biri birkaç adet olan non spesifik skleroz, Alport sendromu, akut tübüler nekroz, nefroskleroz, kalsiyumfosfat/ürat nefropatisi, endokapiller proliferatif GN, hafif zincir tübülopati, ANCA ilişkili GN, suboptimal biyopsi, trombotik mikroanjyopati patolojileri

**Tablo 4.2.** Hastaların demografik verileri

|                       | <b>Erkek</b>  | <b>Kadın</b>  | <b>Toplam</b> |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Sayı</b>           | 18            | 21            | 39            |
| <b>Yaş (Yıl ± SD)</b> | 43.1 (± 14.2) | 42.7 (± 12.3) | 42.9 (± 13.1) |

**Tablo 4.3.** Hastaların biyopsi endikasyonları

| <b>Endikasyon</b>   | <b>Hasta Sayısı</b> |
|---|---------------------|
| • Nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom, GFR > 60   | 15 (%38.4)          |
| • Nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom, GFR<60   | 2 (%5.1)            |
| • Nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom + mikroskobik hematüri                                  | 7 (%17.9)           |
| • Subnefrotik proteinüri + ödem   | 3 (%7.6)            |
| • Subnefrotik proteinüri + GFR<60   | 4 (10.2)            |
| • Subnefrotik proteinüri + mikroskobik hematüri   | 1 (%2.5)            |
| • Subnefrotik proteinüri + mikroskobik hematüri + GFR<60  | 1 (%2.5)            |
| • Progresif kreatinin artışı  | 2 (%5.1)            |
| • Progresif kreatinin artışı + nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde proteinüri                            | 1 (%2.5)            |
| • Progresif kreatinin yüksekliği + mikroskobik hematüri   | 1 (%2.5)            |
| • Progresif kreatinin yüksekliği + mikroskobik hematüri + nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde proteinüri | 2 (%5.1)            |

## 4.2 Hastaların Laboratuvar Verileri

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın çalışma için gerekli verileri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Elektronik Hasta Veri tabanından elde edilmiştir ve Tablo 4.4.'de detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastaların laboratuvar verileri

| <b>Laboratuvar Parametresi</b>                                 | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Sonuç</b><br>(Ortalama $\pm$ SD) veya<br>Medyan (min-max) |
|--|---------------------|--|
| <b>Albumin</b> (gr/dl)   | 39                  | 3.4 (1.3-4.4)  |
| <b>Protein</b> (gr/dl)   | 39                  | 6.3 (3.9-7.6)  |
| <b>Spot idrar albumin/kreatinin oranı</b><br>(mg/gr kreatinin) | 33                  | 1816 (13-7395)   |
| <b>Spot idrar protein/kreatinin oranı</b><br>(mg/gr kreatinin) | 38                  | 3165 (78-27033)  |
| <b>24 saatlik idrar albumin miktarı</b><br>(mg/gün)            | 8                   | 2075 ( $\pm$ 1222)   |
| <b>24 saatlik idrar protein miktarı</b><br>(mg/gün)            | 13                  | 3609 (1122-20284)  |
| <b>BUN</b> (mg/dl)   | 39                  | 17 (6-95)  |
| <b>Kreatinin</b> (mg/dl)                                       | 39                  | 1.0 (0.2-3.7)  |

Hastalardan 24'ünün (% 61.5) GFR'si 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde, 8 hastanın (%20.5) 45-59 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında, 3 hastanın (%7.7) 30-44 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında ve 4 hastanın (%10.3) 20-29 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasındadır.

Hastalardan elde edilen laboratuvar sonuçları biyopsi sonuçlarına göre incelendiğinde heterojen dağılım olduğu görülmektedir. Hastaların biyopsi sonuçlarına göre laboratuvar verileri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Serumda en düşük medyan albumin ve protein düzeyine (sırasıyla 2.75 ve 5.4) MN hasta grubunda; en yüksek albumin düzeyine (4.0) FSGS grubunda ve en yüksek

protein düzeyine (7.4) ise amiloidoz grubunda ulaşılmıştır. En düşük medyan BUN ve kreatinin düzeyine MN grubunda (sırasıyla 11 ve 0.6), en yüksek medyan BUN ve kreatinin düzeyine (sırasıyla 34 ve 1.7) ise IgAN hasta grubunda ulaşılmıştır.

İdrar tetkiklerinde en düşük medyan spot idrar albumin/kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin oranı düzeylerine (sırasıyla 477 ve 984) amiloidoz grubunda ulaşılmışken en yüksek medyan 24 saatlik idrar albumin miktarı (3354) düzeyine FSGS grubunda, en yüksek medyan 24 saatlik idrar protein miktarı (5694) düzeyine MN grubunda ulaşılmıştır.

**Tablo 4.5.** Hasta alt gruplarının laboratuvar verileri

|   | <b>IgAN</b>   | <b>MN</b>      | <b>FSGS</b>   | <b>MPGN</b> | <b>Amiloidoz</b> | <b>Diğer</b>  |
|---|---------------|----------------|---------------|-------------|------------------|---------------|
|   | Medyan        | Medyan         | Medyan        | Tek         | Medyan           | Medyan        |
|   | (Min-Max)     | (Min-Max)      | (Min-Max)     | hasta       | (Min-Max)        | (Min-Max)     |
| <b>Albumin (gr/dl)</b>                    | 3.8           | 2.75           | 4             | 3.5         | 3.8              | 3.5           |
|   | (2.9 - 4.1)   | (1.6 - 3.7)    | (1.3 - 4.2)   |             | (3.1 - 4.4)      | (1.4 - 4.1)   |
| <b>Protein (gr/dl)</b>                    | 6.9           | 5.4            | 6.7           | 6.6         | 7.4              | 6.3           |
|   | (5.4 - 7.6)   | (4.1 - 6.8)    | (3.9 - 7.4)   |             | (6 - 7.4)        | (4.1 - 7.2)   |
| <b>BUN (mg/dl)</b>                        | 34            | 11             | 24            | 11          | 22               | 20            |
|   | (24 - 45)     | (7 - 27)       | (6 - 95)      |             | (8 - 59)         | (11 - 31)     |
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b>                  | 1.7           | 0.6            | 1.4           | 0.8         | 1.4              | 1.1           |
|   | (1.1 - 2.6)   | (0.3 - 1.1)    | (0.2 - 3.5)   |             | (0.5 - 3.7)      | (0.5 - 2.5)   |
| <b>Spot idrar albumin/kreatinin oranı</b> | 1323          | 3368           | 3213          | 2571        | 477              | 1378          |
| (mg/gr kreatinin)                         | (519 - 2821)  | (1305 - 7395)  | (542 - 6973)  |             | (340 - 2908)     | (13 - 2363)   |
| <b>Spot idrar protein/kreatinin oranı</b> | 1747          | 4527           | 3799          | 3513        | 984              | 1978          |
| (mg/gr kreatinin)                         | (941 - 3848)  | (1787 - 17961) | (914 - 12961) |             | (780 - 18193)    | (103 - 2703)  |
| <b>24 saatlik idrar albumin miktarı</b>   | 2452          | 2772           | 3354          | Yok         | 716              | 1964          |
| (mg/24 saat)                              | (2452)        | (422 - 2959)   | (3354)        |             | (716)            | (777 - 3151)  |
| <b>24 saatlik idrar protein miktarı</b>   | 2580          | 5684           | 5194          | 3132        | 2270             | 2898          |
| (mg/24 saat)                              | (1989 - 3171) | (3609 - 20284) | (4521 - 5867) |             | (1122 - 3419)    | (1231 - 4566) |

### 4.3 Hastaların Patoloji Sonuçları

Çalışmaya alınan 39 hastadan 4'ü (%10.3) IgAN, 12'si MN (%30.8), 9'u FSGS (%23.1), 1'i MPGN (%2.6), 5'i (%12.8) amiloidoz ve 8'i (%20.5) "diğer-karışık" tipte patoloji tanısına sahiptir. Patolojisi "diğer-karışık" tipte gelen hastaların patoloji sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir. İnflamasyon, hastaların 33 tanesinde (%86.8) yok, 5 tanesinde (%13.2) vardır. Tübülointerstisyel fibrozis 29 hastada (%76.3) <%25, 7 hastada (%18.3) %25-50 arasında ve 2 hastada (%5.3) >%50 şeklinde vardır. Global skleroz medyan değeri %20 (0-68, n: 39) ve segmental skleroz medyan değeri %40 (0-100, n: 39)'dır. Hastalardan elde edilen patoloji sonuçları hasta alt grupları bazında incelendiğinde hasta alt grupları arasında heterojen dağılım olduğu görülmektedir. Hasta alt gruplarında medyan global skleroz değerleri MN grubunda %5 iken amiloidoz grubunda %39'a ulaşmaktadır. Segmental sklerozda MN, MPGN ve diğer hasta gruplarında medyan 0 iken IgAN grubunda %45'dir. İnflamasyonu olan 5 hastanın 4 tanesi "diğer-karışık" hasta grubundan iken sadece 1 tanesi IgAN grubundadır. Tübülointerstisyel fibrozis dağılımının da hasta grupları arasında heterojen olduğu görülmektedir. Hasta alt gruplarına ait patoloji verileri Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Patolojisi "diğer-karışık" tip gelen hastalar

| Hasta | Patoloji sonucu   |
|-------|---|
| 1     | Alport sendromu ile uyumlu IF bulguları ve eşlik eden FSGS  |
| 2     | FSGS + IgA nefropatisi  |
| 3     | Fokal segmental minimal mezengial matriks ve hücre artışı, dar çaplı tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis. Fokal glomerülomegali |
| 4     | FSGS başlangıcı açısından şüpheli değişiklikler içeren bir glomerül, multifokal interstisyel inflamasyon                            |
| 5     | Parankimin %30'unu ilgilendiren kortikal skarlaşma, yamasal interstisyel fibrozis ve atrofi   |
| 6     | Diffüz + nodüler diyabetik glomerüloskleroz   |
| 7     | Normale yakın morfoloji   |
| 8     | Tübüllerde akut dejeneratif-rejeneratif değişiklikler, akut hasar?  |



**Tablo 4.7.** Hasta alt gruplarının histopatolojik verileri

|                            |             | IgAN  | MN    | FSGS  | MPGN | Amiloidoz | Diğer-Karışık |
|----------------------------|-------------|-------|-------|-------|------|-----------|---------------|
| <b>Global</b>              | Medyan (%)  | 30    | 5     | 33    | 7    | 39        | 12            |
| <b>Skleroz</b>             | Min-max (%) | 20-44 | 0-32  | 0-68  | 7    | 8-43      | 4-30          |
| <b>Segmental</b>           | Medyan (%)  | 48    | 0     | 25    | 0    | 6         | 0             |
| <b>Skleroz</b>             | Min-max (%) | 40-60 | 0-6   | 3-100 | 0    | 0-100     | 0-57          |
| <b>Tübulo-interstisyel</b> | <%25        | n: 1  | n: 12 | n: 6  | n: 1 | n: 3      | n: 6          |
|                            | %25-50      | n: 2  | n: 0  | n: 2  | n: 0 | n: 1      | n: 2          |
| <b>Fibrozis</b>            | >%50        | n: 1  | n: 0  | n: 1  | n: 0 | n: 0      | n: 0          |
| <b>İnflamasyon</b>         | Var         | n: 1  | n: 0  | n: 0  | n: 0 | n: 0      | n: 4          |
|                            | Yok         | n: 3  | n: 12 | n: 9  | n: 1 | n: 4      | n: 4          |

#### 4.4 Hastaların Görüntüleme Verileri

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın tümünde böbrek, korteks ve medullaya ait T1A, T2A, MRE ve MRE *confidence map* değerleri elde edilmiştir. 1 hastada ise T2\* sekansı ve cT1A ölçümü elde edilememiştir. Tablo 4.8’de hastaların MRG sekanslarından elde edilen veriler gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Hastaların radyolojik verileri

| Sekans                                     | Sonuç                 |
|--|-----------------------|
| Böbrek T1A (mSn)                           | 1570 (1243 - 2277)    |
| Korteks T1A (mSn)                          | 1197.4 ( $\pm$ 101.1) |
| Medulla T1A (mSn)                          | 1899 (1344 - 2817)    |
| Böbrek T2A (mSn)                           | 81.2 (72.3 - 103.9)   |
| Korteks T2A (mSn)                          | 75.8 (66.7 – 96.7)    |
| Medulla T2A (mSn)                          | 82.7 (71.0 – 106.7)   |
| Böbrek T2* (mSn)                           | 66.9 ( $\pm$ 10.9)    |
| Korteks T2* (mSn)                          | 69.8 (33.5 – 86.5)    |
| Medulla T2* (mSn)                          | 65.0 ( $\pm$ 13.3)    |
| Böbrek MR Elastografi (kPa)                | 3.77 ( $\pm$ 1.27)    |
| Korteks MR Elastografi (kPa)               | 3.53 ( $\pm$ 1.22)    |
| Medulla MR Elastografi (kPa)               | 4.77 ( $\pm$ 2.05)    |
| MR Elastografi <i>Confidence Map</i> (kPa) | 4.87 (0.99 – 13.01)   |
| Böbrek cT1A (mSn)                          | 2533.2 ( $\pm$ 351.5) |
| Korteks cT1A (mSn)                         | 2134 ( $\pm$ 248.3)   |
| Medulla cT1A (mSn)                         | 2829.9 ( $\pm$ 347.9) |

Tablo 4.8’de gösterilen hasta MRG verilerinin sağlıklı insanlarda ölçülen normal değerleri ile ilgili olarak farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür (74). Farklı sonuçlar elde edilmesine hastaların yaşı, açlık durumları, su içme durumları, mesane dolulukları, farklı cihazlar ile çekim yapılması gibi etmenler neden olmuştur. Cox ve ark. yaptığı çalışmada (7) 40 yaş üzeri hastalarda ortalama korteks T1A değeri  $1399 \pm 93$  mSn, ortalama medulla T1A değeri  $1685 \pm 84$  mSn olarak elde edilmiştir. de Bazelaire ve ark. sağlıklı kişilerde yaptıkları çalışmada (75) T2A değerlerini korteks için ortalama  $87 \pm 4$  mSn, medulla için ortalama  $85 \pm 11$  mSn olarak elde etmiştir. Grassedonio ve ark. T2\* sekansının normal değerlerinin ölçümü için yaptığı çalışmada (76) ortalama tüm böbrek T2\* değeri  $49.68 \pm 10.09$  mSn olarak elde edilmiştir. Brown ve ark. yaptıkları çalışmada (11) sağlıklı kişilerde MR elastografi için ortalama tüm böbrek değeri  $5.5 \pm 6.9$  kPa olarak elde edilmişken Kline ve ark.’ın yaptıkları çalışmada (77)  $3.8 \pm 0.5$  kPa olarak ölçülmüştür. Bu farklılıklarda MRE tekniğinin 2 veya 3 boyutlu olması, farklı frekanslarda titreşim uygulanması gibi ek faktörler de etkili olmuştur. cT1A ölçümü için ise sağlıklı kişilerin böbreklerinde yapılmış çalışmalara rastlanılmamıştır.

#### 4.5 Hastaların Klinikoradyopatolojik Verileri Arasındaki İlişki

MRG parametreleri ile serum parametreleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi çalışmalarında T1A ve T2A sekansı ile cT1A ölçümü sonuçlarıyla serum parametrelerinin tamamı arasında anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ).

Böbrek ve medulla T2\* sekansı verileri ile serum albumin, ve serum protein verileri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 4.9). Bu sekansların verilerinin BUN (sırasıyla  $r = -.144$  ve  $-.187$ ;  $p>0.05$ ), kreatinin (sırasıyla  $r = -.160$  ve  $-.214$ ;  $p>0.05$ ) ve GFR (sırasıyla  $r = -.062$  ve  $-.104$ ;  $p>0.05$ ) verileri ile korele olmadığı görülmüştür. Korteks T2\* sekansı verileri ise serum albumin, protein, BUN, kreatinin, GFR verilerinin hiç biri ile korele değildir (sırasıyla  $r = -0.38, -0.71, .171, .256, .204$ ;  $P>0.05$ ).

MR elastografi sekansı verileri serum albumin ve protein düzeyleri ile istatistiksel anlamlı korelasyon göstermiştir (Tablo 4.9). Korteks MRE sekansı verileri ile kreatinin verileri arasında negatif korelasyon varken ( $r = -.344$ ,  $p < 0.05$ ) BUN ve GFR verileri arasında korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla  $r = -.222$  ve  $-.244$ ,  $p > 0.05$ ). BUN, kreatinin ve GFR verileri ile böbrek MRE verileri arasında (sırasıyla  $r = -.255$ ,  $-.316$ ,  $-.255$ ;  $p > 0.05$ ) ve medulla MRE verileri arasında (sırasıyla  $r = -.270$ ,  $-.286$ ,  $-.227$ ;  $p > 0.05$ ) korelasyon izlenmemiştir.

MR elastografi *confidence map* verilerine bakıldığında albumin ile istatistiksel anlamlı korelasyon göstermezken ( $r = -.300$   $p = 0.064$ ) diğer serum parametreleri ile korele olduğu görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9’da serum verileri ile MRG verileri arasında korelasyon saptanan parametrelere ait bilgiler, MRG sekanslarının alındığı böbrek bölgesine göre,  $r$ ,  $p$  ve  $n$  değerleri ile birlikte detaylı olarak gösterilmiştir.

MRG parametreleri ile idrar parametreleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi çalışmalarında 24 saatlik idrar albumin miktarı ile hiçbir MRG verisi arasında korelasyon görülmemiştir ( $n = 8$ ,  $p > 0.05$ ). T1A sekansı ile de hiçbir idrar parametresi arasında korelasyon olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

T2A sekansında sadece korteksten elde edilen verilerle 24 saatlik idrar protein miktarı arasında korelasyon izlenmiştir ( $r = .626$ ,  $p = .022$ ), diğer T2A sekansları ve diğer idrar parametreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Medulla T2\* sekansı verileri ile spot idrar albumin/kreatinin oranı ve spot idrar protein/kreatinin oranı verileri arasında ve böbrek T2\* verileri ile 24 saatlik idrar protein miktarı verileri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (Tablo 4.10). Böbrek T2\* sekansı verileri ile spot idrar albumin/kreatinin ve protein/kreatinin oranı verileri arasında (sırasıyla  $r = .324$  ve  $.271$ ); korteks T2\* sekans verileri ile spot idrar albumin/kreatinin, spot idrar protein/kreatinin oranları ve 24 saatlik idrar protein miktarı verileri arasında (sırasıyla  $r = -.020$ ,  $-.005$ ,  $.247$ ) ve medulla T2\* sekansı verileri ile 24 saatlik idrar protein miktarı verileri arasında ( $r = .445$ ) korelasyon izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.9.** Hastaların serum verilerinin MRG verileri ile ilişkisi

|                                  |   | <b>Albumin</b> | <b>Protein</b> | <b>BUN</b> | <b>Kreatinin</b> | <b>GFR<sup>1</sup></b> |
|----------------------------------|---|----------------|----------------|------------|------------------|------------------------|
| <b>Böbrek T2*</b>                | r | -.388*         | -.425**        |            |                  |                        |
|                                  | p | .016           | .008           |            |                  |                        |
|                                  | n | 38             | 38             |            |                  |                        |
| <b>Medulla T2*</b>               | r | -.361*         | -.340*         |            |                  |                        |
|                                  | p | .026           | .037           |            |                  |                        |
|                                  | n | 38             | 38             |            |                  |                        |
| <b>Böbrek MR Elastografi</b>     | r | -.442**        | -.457**        |            |                  |                        |
|                                  | p | .005           | .003           |            |                  |                        |
|                                  | n | 39             | 39             |            |                  |                        |
| <b>Korteks MR Elastografi</b>    | r | -.438**        | -.459**        |            | -.344*           |                        |
|                                  | p | .005           | .003           |            | .032             |                        |
|                                  | n | 39             | 39             |            | 39               |                        |
| <b>Medulla MR Elastografi</b>    | r | -.329*         | -.398*         |            |                  |                        |
|                                  | p | .041           | .012           |            |                  |                        |
|                                  | n | 39             | 39             |            |                  |                        |
| <b>MR Elastografi Confidence</b> | r |                | -.353*         | -.374*     | -.386*           | .448**                 |
|                                  | p |                | .027           | .019       | .015             | .004                   |
|                                  | n |                | 39             | 39         | 39               | 39                     |

*Map*

Sadece p<0.05 korelasyonlar gösterilmiş ve sadece korelasyon izlenen MR sekansları belirtilmiştir.

r: Korelasyon sabiti, p: Olasılık değeri, n: Hasta sayısı,

\*p <0.05 ve > 0.01, \*\*p < 0.01

Böbrek ve medulladan alınan MRE verileri ile spot idrar albumin/kreatinin oranı verileri arasında korelasyon izlenmemişken (sırasıyla r= .322 ve .242, p>0.05) spot idrar protein/kreatinin verileri ve 24 saatlik idrar protein miktarı verileri ile aralarında korelasyon izlenmiştir (Tablo 4.10). Korteks MRE verileriyle ise spot idrar

albumin/kreatinin oranı, spot idrar protein kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar protein miktarı verilerinin tamamı arasında korelasyon izlenmiştir (Tablo 4.10).

MR elastografi *confidence map* verileri ile spot idrar albumin/kreatinin oranı ve spot idrar protein/kreatinin oranı arasında korelasyon varken (sırasıyla  $r = .379$  ve  $.443$ ,  $p < 0.05$ ) 24 saatlik idrar albumin ve protein miktarı verileri arasında korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla  $r = -.119$  ve  $.456$ ,  $p > 0.05$ ).

cT1A ölçümünde medulla cT1A verileriyle spot idrar albumin/kreatinin oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein miktarı verileri arasında korelasyon izlenmiştir (Tablo 4.10). Korteks cT1A sekansı verileriyle ise aynı idrar parametreleri arasında korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla  $r = -.064$ ,  $-.037$  ve  $.291$ ,  $p > 0.05$ ). Böbrek cT1A sekansı verileri ile spot idrar albumin/kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin oranı verileri arasında korelasyon yokken (sırasıyla  $r = .275$  ve  $.224$ ,  $p > 0.05$ ) 24 saatlik idrar protein miktarı verileri arasında korelasyon izlenmiştir ( $r = .643$ ,  $p < 0.05$ ).

Tablo 4.10'da idrar verileri – MRG verileri arasındaki anlamlı korelasyonlara ait bilgiler, MR sekanslarının alındığı böbrek bölgesine göre,  $r$ ,  $p$  ve  $n$  değerleri ile birlikte detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Hastaların idrar verilerinin MRG verileri ile ilişkisi

|                    |   | <b>Spot idrar<br/>albumin/kreat<br/>inin oranı</b> | <b>Spot idrar<br/>protein/kreati<br/>nin oranı</b> | <b>24 saatlik<br/>idrар albumin<br/>miktarı</b> | <b>24 saatlik<br/>idrар protein<br/>miktarı</b> |
|--------------------|---|--|--|---|---|
| <b>Korteks</b>     | r |  |  |   | .626*   |
| <b>T2A</b>         | p |  |  |   | .022  |
|                    | n |  |  |   | 13  |
| <b>Böbrek T2*</b>  | r |  |  |   | .610*   |
|                    | p |  |  |   | .027  |
|                    | n |  |  |   | 13  |
| <b>Medulla</b>     | r | .439*  | .454**   |   |   |
| <b>T2*</b>         | p | .011   | .005   |   |   |
|                    | n | 33   | 37   |   |   |
| <b>Böbrek MR</b>   | r | .322   | .368*  |   | .718**  |
| <b>Elastografi</b> | p | .068   | .023   |   | .006  |
|                    | n | 33   | 38   |   | 13  |
| <b>Korteks</b>     | r | .362*  | .408*  |   | .604*   |
| <b>MR</b>          | p | .039   | .011   |   | .029  |
| <b>Elastografi</b> | n | 33   | 38   |   | 13  |
| <b>Medulla</b>     | r |  | .332*  |   | .692**  |
| <b>MR</b>          | p |  | .042   |   | .009  |
| <b>Elastografi</b> | n |  | 38   |   | 13  |
| <b>MR</b>          | r | .379*  | .443**   |   |   |
| <b>Elastografi</b> | p | .030   | .005   |   |   |
| <b>Confidence</b>  | n | 33   | 38   |   |   |
| <i>Map</i>         |   |  |  |   |   |
| <b>Böbrek</b>      | r |  |  |   | .643*   |
| <b>cT1A</b>        | p |  |  |   | .018  |
|                    | n |  |  |   | 13  |
| <b>Medulla</b>     | r | .395*  | .363*  |   | .654*   |
| <b>cT1A</b>        | p | .023   | .027   |   | .015  |
|                    | n | 33   | 37   |   | 13  |

r: Korelasyon sabiti, p: Olasılık değeri, n: Hasta sayısı

\*p < 0.05 ancak > 0.01, \*\*p < 0.01

Sadece korelasyonlar gösterilmiş ve sadece korelasyon izlenen MR sekansları belirtilmiştir.

MRG parametreleri ile patoloji parametreleri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi çalışmalarında T1A sekansı verileri ile patolojik veriler arasında korelasyon izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). T2A sekansında böbrek ve medulla verileri ile inflamasyon verileri arasında korelasyon izlenmiş (Tablo 4.11), diğer veriler arasında korelasyon izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). T2\* sekansı verileri ile patoloji verileri arasında korelasyon izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

MR elastografi sekansında böbrek, korteks, medulla MRE verileri ile global skleroz verileri arasında ve böbrek, medulla MRE verileri ile tübülointerstisyel fibrozis verileri arasında korelasyon izlenmiştir (Tablo 4.11). Böbrek, korteks ve medulla MRE verileri ile global skleroz verileri arasında ve inflamasyon verileri arasında korelasyon izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Korteks MRE ve tübülointerstisyel fibrozis verileri arasında da korelasyon izlenmemiştir ( $r = -.136, p>0.05$ )

MR elastografi *confidence map* ölçümünde ise sadece segmental skleroz ile korelasyon izlenmişken ( $r = -.366, p<0.05$ ) global skleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve inflamasyon verileri ile korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla  $r = -.245, -.149$  ve  $-.053, p>0.05$ )

cT1A sekansında korteks cT1A verileri ile inflamasyon verileri arasında korelasyon izlenmiştir ( $r = .359, p<0.05$ ); diğer cT1A sekansları ve patolojik parametrelerin verileri arasında korelasyon izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.11.'de patoloji verileri – MRG verileri arasındaki anlamlı korelasyonlara ait bilgiler, MRG sekanslarının alındığı böbrek bölgesine göre,  $r, p$  ve  $n$  değerleri ile birlikte detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Hastaların patoloji verilerinin MRG verileri ile ilişkisi

|                                   |   | <b>Global<br/>Skleroz</b> | <b>Segmental<br/>Skleroz</b> | <b>Tübülo-<br/>interstisyel<br/>fibrozis</b> | <b>İnflamasyon</b> |
|-----------------------------------|---|---------------------------|------------------------------|--|--------------------|
| <b>Böbrek T2A</b>                 | r |                           |                              |  | .373*              |
|                                   | p |                           |                              |  | .021               |
|                                   | n |                           |                              |  | 38                 |
| <b>Medulla<br/>T2A</b>            | r |                           |                              |  | r: .380*           |
|                                   | p |                           |                              |  | p: .019            |
|                                   | n |                           |                              |  | n: 38              |
| <b>Böbrek MR<br/>Elastografi</b>  | r | -.406*                    |                              | -.323*                                       |                    |
|                                   | p | .011                      |                              | .048   |                    |
|                                   | n | 38                        |                              | 38   |                    |
| <b>Korteks MR<br/>Elastografi</b> | r | -.316                     |                              |  |                    |
|                                   | p | .053                      |                              |  |                    |
|                                   | n | 38                        |                              |  |                    |
| <b>Medulla MR<br/>Elastografi</b> | r | -.416**                   |                              | -.433**                                      |                    |
|                                   | p | .009                      |                              | .007   |                    |
|                                   | n | 38                        |                              | 38   |                    |
| <b>MR<br/>Elastografi</b>         | r |                           | -.366*                       |  |                    |
|                                   | p |                           | .024                         |  |                    |
| <i>Confidence<br/>Map</i>         | n |                           | 38                           |  |                    |
| <b>Korteks<br/>cT1A</b>           | r |                           |                              |  | .359*              |
|                                   | p |                           |                              |  | .029               |
|                                   | n |                           |                              |  | 37                 |

r: Korelasyon sabiti, p: Olasılık değeri, n: Hasta sayısı

Sadece korelasyonlar gösterilmiş ve sadece korelasyon izlenen MR sekansları belirtilmiştir.

\*p < 0.05 ancak > 0.01, \*\*p < 0.01



## 5. TARTIŞMA

Bu pilot çalışmada primer glomerülonefrit veya amiloidoz ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılmış 39 hastada, biyopsi öncesi çekilen MP-MRG ile elde edilen farklı sekansların, hastaların bazı laboratuvar ve histopatolojik verileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlardan MR elastografi sekansı ve cT1A verileri ile laboratuvar verilerinden spot idrar albumin/kreatinin oranı, spot idrar protein kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar protein miktarı arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. MR elastografi sekansı verileri ile patoloji verilerinin analizinde ise global skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Bu ilişkiler literatürde ilk kez tanımlanmıştır

Temel iki MRG sekansı olan, dokularda ödem, tümör, enfarkt, inflamasyon, enfeksiyon durumlarını gösteren T1A ve T2A sekanslarının laboratuvar verileri ile ilişkisine bakıldığında korteks T2A sekansı verileri ile 24 saatlik idrar protein miktarı arasında korelasyon izlendiği görülmektedir. Bu korelasyon T2A sekansında sinyal artışının proteinürisi olan hastalarda karakteristik bir özellik olarak tanımlanması için öncü bir veriye işaret edebilir. Öte yandan bu ilişki spot idrar albumin/kreatinin oranı, spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar albumin miktarı verilerinde görülmemiştir. Bu durumun nedeni örnek sayısının azlığı olabileceği gibi yüksek proteinüri durumlarında spot idrar tetkiklerinin güvenilirliğinin azalması olarak da açıklanabilir. Serum albumin, protein, kreatinin, BUN verileri ile T1A ve T2A sekansları arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Bunun olası nedeni hastaların albumin ve protein düzeylerinin yeterince düşük olmaması (sırasıyla medyan 3,4 ve 6,3 gr/dl), BUN ve kreatinin düzeylerinin fazla yüksek olmaması (sırasıyla medyan 17 ve 1,0 mg/dl) olabilir. Daha düşük albumin ve protein, daha yüksek BUN ve kreatinin düzeylerine sahip hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar bu çalışmada gösterilememiş korelasyonların gösterilebilmesini sağlayabilir.

Dokularda manyetik alan homojenizasyonunun bozulmasını gösteren T2\* MRG sekansı verilerinin laboratuvar verileri ile ilişkisine baktığımızda serum albümin ve protein değerlerinin böbrek ve medulladan alınan T2\* verileriyle negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Spot idrar albumin/kreatinin oranı ve spot idrar protein/kreatinin oranı verilerinin medulladan alınan T2\* verileri; 24 saatlik idrar

protein miktarının ise tüm böbrek T2\* verileri ile pozitif korele olduğu görülmüştür. T2\* sekansının böbrekte kullanımı ile ilgili literatüre bakıldığında yapılmış kısıtlı sayıda çalışmanın olduğu görülmektedir. Bu az sayıdaki çalışmalarda talasemi hastalarında böbrekte demir birikiminin ölçümü (71, 72) ile papiller RCC'nin anjiomiyolipomdan ayrımı (73) konuları incelenmiştir. Bazı maddeler dokularda manyetik alan homojenizasyonun bozulmasına neden olarak daha hızlı T2\* relaksasyonuna neden olmakta ve sonuçta gradient eko görüntülerinde hipointensite izlenmektedir. Bu homojenizasyonun bozulmasına makroskobik olarak küçük damarlarda deoksihemoglobin varlığı, hava-doku ara yüzeyleri ve metalik implantlar neden olurken mikroskobik olarak da demir depolanması, kanama, kalsifikasyon ve paramanyetik madde/kontrast birikiminin neden olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastalar bu bahsedilen maddelerin depolanması ile karakterize olduğu bilinen veya beklenen hasta grupları değildir. Dahası elde edilen korelasyonlardan, böbrekteki hasar ilerleyip serum ve idrardaki fonksiyonel göstergeleri bozdukça T2\*'nin de uzadığı yani homojenizasyon bozulmasının azaldığı anlaşılmaktadır. Bu bulgu bahsi geçen durum ve hastalıklarda izlenen ilişkinin tam tersidir. Çalışma hastalarında hangi patolojinin mikroskobik veya makroskobik manyetik alan homojenizasyon bozukluğunun azalmasına yol açarak ilgili korelasyonlara yol açtığı bilinmemektedir. 24 saatlik idrar albumin miktarı verilerinin hiçbir T2\* verisi ile korele olmadığı görülmüştür. Bunun olası nedeni 24 saatlik idrar albumin miktarının sadece 8 hastada bakılması olabilir. Son olarak böbrekten alınan hiçbir T2\* ölçümünün BUN, kreatinin ve GFR değerleri ile korelasyon göstermediği görülmüştür. BUN ve kreatininin medyan değerlerinin sırasıyla 17mg/dl ve 1mg/dl gibi düşük düzeylerde olması, hastalardan 24'ünün (%61.5) GFR'sinin 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması, dolayısıyla hastaların böbreklerdeki hasarlanma miktarlarının hafif olması, bu hafif seviyeli hasarlanmanın da T2\* sekansı tarafından henüz erken evrede tespit edilemiyor olması korelasyon izlenmemesinin nedeni olarak düşünülmektedir.

Dokuların sertliğini ölçen MR elastografi sekansı ve *confidence map* yöntemi ile elde olunan verilerin laboratuvar verileri ile ilişkisi incelendiğinde serum albümin ve protein verilerinin tüm böbrek, korteks ve medulladan alınan MRE verileri ile negatif korele olduğu görülmüştür. Benzer şekilde *confidence map*'li MR elastografi ile serum protein verilerinin de negatif korele olduğu görülmüştür. Spot idrar

albumin/kreatinin oranının korteks MRE ve *confidence map*; spot idrar protein/kreatinin oranının tüm böbrek, korteks medulla MRE ve *confidence map* MR elastografi ile pozitif korele olduğu görülmüştür. 24 saatlik idrar protein miktarı ile de tüm böbrek-korteks-medulla MRE verilerinin pozitif korele olduğu görülmüştür. Bu korelasyonlar böbrek sertliği ile idrardan albumin ve protein atılımı ölçümleri arasında pozitif korelasyon olduğuna işaret etmektedir. Bu laboratuvar ve patoloji verileri arasındaki korelasyonun bir MR yöntemi ile kurulmuş olması MR elastografi tekniğinin renal patolojileri değerlendirmedeki potansiyeli açısından dikkat çekici olup literatürde ilk kez primer glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarındaki klinikopatolojik bir ilişki, radyolojik bir yöntem olan MR elastografi yöntemi ile gösterilmiştir. Bu korelasyonun nedenselliği ile ilgili ilk düşünce renal fibrozisin böbrek sertliğini arttırmış olmasıdır. Fibrozis tanısında altın standart böbrek biyopsisidir. Fibrozisin doğru tanı ve evre alması hastalık progresyonunu, prognozu ve tedavi yöntemlerini belirlemede hayati olmakla birlikte biyopsinin komplikasyon ve kontrendikasyonları göz önüne alındığında böbrek biyopsisi yerine geçebilecek görüntüleme yöntemleri güncel araştırma konuları olarak dikkat çekmektedir. Bu konuda öne çıkan tetkiklerden MR elastografi göze çarpmaktadır. MR elastografi ilk olarak yüzeysel, homojen ve büyük bir organ olan karaciğerde fibrozis evresini predikte etmek için geliştirilmiş olup şu anda bu konuda standardize edilmiştir. Benzer şekilde renal fibrozis arttıkça böbrek sertliğinin de artması beklendiğinden böbrek MR elastografisi de aynı düşünceyle geliştirilmiştir. Karaciğerden farklı olarak böbreğin daha derinde olması, karaciğer kadar homojen olmaması ve kan akımının hastalıklar sonucunda değişiklik göstermesinin neden olduğu böbrek sertliği değişiklikleri, MR elastografi çalışmaları arasında farklılıklar oluşmasına neden olmuştur. Örnek vermek gerekirse fonksiyonel renal allograftlarda yapılan çalışmalarda (10, 66, 78, 79) fibrozis arttıkça böbreğin sertleştiği rapor edilmişken diyabetik nefropati hastalarında yapılmış olan bir çalışmada (11) evre 3-5 diyabetik nefropatili KBH hastalarında böbrek sertliğinin KBH'sı olmayan kontrol grubundan daha düşük olduğu, KBH evresi ilerledikçe böbrek sertliğinin azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada bu beklenmeyen durumun nedenine yönelik araştırma yapılmış olup ASL sekansı ile bakılan kortikal kan akımında azalma olması, fibroze rağmen sertliğin azalmasının nedeni olarak belirtilmiştir. Bu çalışmalar göstermektedir ki böbrekte fibrozis ve sertlik ilişkisi

karaciğerde olduğu kadar net bir şekilde kurulamamakta, ilişki altta yatan hastalıklara göre pozitif veya negatif hale gelebilmektedir. Çalışmamızda renal perfüzyonu değerlendirmemize olanak tanıyacak bir MRG sekansı çekilmemesi, böbreğin sertliğini etkileyen diğer faktörlerin etkisinin değerlendirilememesine neden olmuştur. Bu durumun üstesinden gelmek için yapılabilecek bir yöntem ASL sekansı ile renal kan akımını ölçmek olabilir (11). Diğer laboratuvar verilerinden BUN, kreatinin ve GFR verileri ile MR elastografi *confidence map* verilerinin arasındaki korelasyona baktığımızda ise BUN, kreatinin artışı ve GFR düşüşüyle, yani fibroziste artış beklenen durumlar ile sertlik arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu durum tıpkı Brown ve ark. (11) tarafından diyabetik hastalarda yapılan çalışmada olduğu gibi hastalık ilerledikçe böbreklerin sertliğinin azaldığı sonucu ile paraleldir. Ancak çalışmamızda böbrek sertliğini etkileyen önemli faktörlerden biri olan kan akımını ölçen ASL sekansı verileri olmadığı için elde edilmiş olan korelasyonun hastalıkların böbrekte oluşturduğu fibrozis sonucunda mı oluştuğu yoksa bu hastalıkların renal kan akımında neden oldukları bozukluklar sonucunda mı olduğu konusunda bu noktada yorum yapılamamaktadır. Dikkate alınması gereken ikinci bir nokta iste hasta grubumuzu ön planda erken evre hastaların oluşturması nedeniyle fibrozisin değerlendirilmesinde hatalar izlenebileceğidir. 24 saatlik idrar albumin miktarı ile hiçbir MR elastografi verisinin korele olmadıkları görülmüştür. Bunun nedeni olarak ön planda 24 saatlik idrar albumin miktarının sadece 8 hastada bakılmış olması düşünülmektedir.

cT1A, T1A sekansının T2\* etkisine göre düzeltilmiş hali olan yeni bir ölçüm yöntemidir. Çalışmamızda spot idrar albumin/kreatinin oranı ve spot idrar protein/kreatinin oranı ile medulla cT1A ölçümü verileri arasında ve 24 saatlik idrar protein miktarı ile böbrek-medulla cT1A ölçümü verileri arasında korelasyon izlenmiştir. Literatürde bu yöntem ile yapılan çalışmalar yoğun olarak karaciğerde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit üzerine olup (67, 68) bu yöntemin karaciğer fibrozisi ile korele olduğu gösterilmiştir. Literatürde cT1A ölçümü ile böbrek üzerinde yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışma hastalarında medyan proteinüri miktarı nefrotik düzeydedir. Bu çalışma ile literatürde ilk defa primer glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında cT1A sekansı ile yapılan ölçümlerin proteinüri ve albuminüri düzeyleri ile ilişkili olabileceği tanımlanmaktadır.

Çalışmamızda cT1A ölçümü verileri ile serum albümin, protein, kreatinin, BUN ve GFR arasında ise korelasyon izlenmemiştir. Karaciğerde yapılan çalışmalarda (67, 68) cT1A'nın karaciğerde fibrozis ile korelasyon gösterdiği görülürken çalışmamızda böbrekte fibrozisin indirekt göstergeleri kabul edilebilecek kreatinin, BUN ve GFR ile korelasyon göstermemesi, bu yöntemin böbrekteki etkinliği açısından soru işaretleri doğurmakla birlikte çalışma hastalarının medyan BUN ve kreatinin düzeylerinin sırasıyla 17 mg/dl ve 1 mg/dl seviyelerinde yani oldukça düşük sayılabilecek düzeylerde olması, hastalardan 24'ünün (%61.5) GFR'sinin 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde yani erken evrede olması, korelasyon elde edilememesinin ilk akla gelen nedenleri olarak düşünülmektedir. Fibrozisin indirekt bulgularının daha ileri evrede olduğu homojen gruplarda çalışmanın tekrarlanması, tıpkı karaciğer çalışmalarında olduğu ve bu çalışmada da albuminüri, proteinüri korelasyonlarında gösterildiği gibi böbrekte de CT1A verileri ile BUN, kreatinin, ve GFR verileri arasında korelasyon kurulmasını sağlayabilir.

MRG sonuçlarının patoloji sonuçları ile ilişkisi incelendiğinde, T1A ve T2A sekanslarında sadece inflamasyon ile tüm böbrek ve medulla T2A sekansı verileri arasında pozitif korelasyon görülmektedir. Bu sekansların dokularda ödem, tümör, enfarkt, inflamasyon, enfeksiyon durumlarını gösterebildiği bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında elde edilen korelasyon, T2A sekansının patolojik spesimendeki inflamasyonu gösterebildiği olarak yorumlanabilir. Tüm T1A ve korteks T2A ölçümlerinde bir korelasyon elde edilememesinin nedeni olarak öncelikle inflamasyonu olan hasta sayısının çok az olması düşünülmektedir. İnflamasyon olan daha fazla sayıda hasta ile çalışma tekrarlandığında T1A ile de korelasyon izlenmesi beklenebilir. T1A ve T2A sekansı verileri ile global skleroz, segmental skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis verileri arasında da korelasyon izlenmemiştir. Bu sekansların fibrozisi kantifiye edemediği hâlihazırda bilinmektedir. Geliştirilmekte olan diğer sekans ve ölçüm yöntemleri zaten T1A ve T2A sekanslarının bu handikapını bertaraf etmek içindir. Çalışmamız da kendisinden önceki mevcut çalışmaları destekler nitelikte veri sunmaktadır.

T2\* sekansının böbrek-korteks ve medulladan alınan verileri ile hiçbir patolojik parametre arasında korelasyon izlenmemiştir. Bu durumun en önemli nedeni hasta grubumuzda fibrozis derecesinin düşük olmasıdır. Tübülointerstisyel fibrozis

oranı hastaların 29'unda yani %76.3'ünde %25'in altında izlenmiştir. Bu veriler bize T2\* sekansının erken evre hastalarda fibrozis kantifikasyonunda yardımcı olamayacağını düşündürmektedir. Öte yandan fibrozis evresi daha ileri hasta grupları ile çalışmanın tekrarlanması durumunda T2\* ölçümü ile fibrozis arasında bir korelasyon izlenebileceğinden daha yüksek fibrozisi olan hasta grupları ile çalışma planlanmalıdır.

Böbrek ve medulla MR elastografi sekansı verileri ile global skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis verileri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç çalışma hastalarımızdaki glomerüler global skleroz ve fibrozis oranı arttıkça böbreğin sertliğinin azaldığı anlamına gelmektedir. Brown ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (11) diyabetik hastalardaki böbrek fibrozisi ile MR elastografi sonuçları arasında karaciğer dokusundan veya fonksiyonel renal allograft hastalarında olduğundan farklı olarak negatif korelasyon göstermiş, bunun sebebini de ASL sekansı ile gösterdikleri kortikal kan akımındaki azalmaya bağlı böbrek turgorunda azalma olarak açıklamışlardır. Brown ve ark. bizden farklı olarak global skleroz ile ilişkiyi incelememiş, sadece tübülointerstisyel fibrozis ile MR elastografi verilerini karşılaştırmıştır. Biz çalışmamızda ASL sekansı veya renal perfüzyonu benzer şekilde indirekt gösterebilecek bir MR sekansı almadığımız için renal kan akımının böbrek sertliğine etkisine göre yorum yapamıyor olsak da elde olunan mevcut öncül veriler, glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında glomerüler global skleroz oranını arttıkça diyabetik nefropati hastalarına benzer şekilde böbrek sertliklerinin azaldığını göstermektedir. Bu özelliği bakımından literatürde glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında global skleroz ve MR elastografi verilerinin ilişkisi ilk kez tanımlanmaktadır. Öte yandan global sklerozun neden tüm böbrek-korteks-medulla MR elastografi verileri ile korelasyonu olduğu halde *confidence map* MR elastografi ile korelasyon göstermediği bilinmiyor olup bu durumun aydınlatılabilmesi için daha çok sayıda ve homojen hasta grupları ve farklı düzeylerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarla çalışmalar yapılması ve bu çalışmalarda ASL gibi renal perfüzyonu gösteren MR sekanslarının da kullanılması gerekebilir. Global sklerozun aksine segmental skleroz oranının ise sadece *confidence map* MR elastografi ile negatif korele olduğu bulunmuştur. Bu da global skleroza benzer şekilde segmental sklerozun arttıkça böbrek sertliğinin azaldığı anlamına gelmektedir ki global skleroza dair

yaptığımız tartışmalar segmental skleroz için de geçerliliğini sürdürmektedir. *Confidence map* daha önce bahsedildiği gibi MR elastografi ile sertlik ölçümü sırasında en güvenilir dalga yayılım bölgesinin yazılımsal olarak tespit edilerek MR elastografi ölçümünün o noktadan yapılmasına olanak sağlayan bir ölçümdür. Bu nedenle diğer MR elastografi bölgelerinde korelasyon bulunmamışken sadece *confidence map*'de izlenmiş olması bu durumun nedeni olabilir. Tübülointerstisyel fibrozisin MR sekansı verileri ile ilişkisine bakıldığında medullada daha belirgin olmak üzere tüm böbrek ve medulla MR elastografi verileri ile negatif korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu veriler Brown ve ark. tarafından yapılan çalışmadan (11) elde edilen “diyabetik nefropatili hastalarda fibrozis arttıkça böbrek sertliği azalır” pilot verileri ile paralellik göstermektedir. Her ne kadar biz çalışmamızda ASL sekansı veya renal perfüzyonu benzer şekilde indirekt gösterebilecek bir MR sekansı almadığımız için Brown ve ark.’ın yaptığı gibi renal kan akımının böbrek sertliğine etkisine göre yorum yapamıyor olsak da elde olunan mevcut öncül veriler, glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında tübülointerstisyel fibrozis oranı arttıkça diyabetik nefropati hastalarına benzer şekilde böbrek sertliklerinin azaldığını göstermektedir. Bu özelliği bakımından literatürde glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında tübülointerstisyel fibrozis ve MR elastografi ilişkisi de ilk kez tanımlanmaktadır. Öte yandan bu korelasyonun bazı kısıtlılıkları göze çarpmaktadır. Çalışmamızda hastalar tübülointerstisyel fibrozis açısından <%25, %25-50 ve >50 şeklinde 3 gruba ayrılmıştır ancak bu gruplarda hastalar hem primer hastalıkları açısından hem de gruplara düşen hasta sayısı açısından eşit dağılmamıştır. 1. grupta 29 (%76.3), 2. grupta 7 (%18.3) ve 3. grupta 2 (%5.3) hasta olacak şekilde dağılım izlenmiştir, 1 hastada ise tübülointerstisyel fibrozis değerlendirilmemiştir. Bu normal olmayan dağılım korelasyonun gücünü azaltmış olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki Brown ve ark.’ın yaptığı çalışmada da (11) sadece 5 hastanın böbrek biyopsisi mevcuttur ve bu hastaların iki tanesinde tübülointerstisyel fibrozis oranı <%25, ikisinde %25-50 ve 1 tanesinde >%50’dir. MR elastografi sekansı ve *confidence map* ölçümü verilerinin inflamasyon verileri ile korelasyon göstermediği görülmektedir. Bu durumun nedeni inflamasyonun böbrek sertliğine etkisi olmadığı olarak yorumlanabileceği gibi inflamasyonu olan az sayıdaki hasta sayısı nedeniyle olası bir korelasyonun gözlemlenememiş olması da olabilir.

Korteksten alınan cT1A ölçümünün verileri ile inflamasyon verileri arasında korelasyon izlenmiştir. Karaciğere yönelik yapılan çalışmalar (67-69) cT1A ölçümlerinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalarındaki patoloji sonuçlarından elde olunan fibrozis, steatozis ve hemosiderozis skorları ile korele olduğunu göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda cT1A ölçümlerinin karaciğerdeki inflamasyon düzeyini gösterdiğine dair bir veri elde edilmemiştir. Bu çalışma ile ilk kez böbrekteki inflamasyon verisi ile cT1A ölçümü verisinin korele olduğu gösterilmiştir. Öte yandan bu korelasyonun böbrek ve medulladan alınan ölçümlerde izlenmediği görülmektedir. Bu durumun nedeni olarak öncelikle inflamasyonu olan sadece 5 hasta (%13.2) olması düşünülebilir. cT1A ölçümü verilerinin global skleroz, segmental skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis verileri ile korelasyon göstermediği görülmektedir. cT1A ölçümünün karaciğerde fibrozis ile korelasyon gösterirken bizim çalışmamızda böbrekte korelasyon göstermemesinin nedeni çalışma hastalarında fibrozisin oldukça erken evre olması (29 hastada (%76.3) %25'in altında) olarak düşünülmektedir. Daha ileri fibrozis evrelerine sahip hastalarla çalışma tekrarlandığında tıpkı karaciğerde olduğu gibi böbrekte de cT1A ölçümünün fibrozis ile korelasyonu izlenebilir.

Böbrek biyopsisi, doğası gereği çok kısıtlı bir böbrek hacmini temsil etmektedir. Böbreğin heterojen yapıda olması ve özellikle glomerülonefritlerde yamalı tutulum gösterebilmesi, biyopsi ile alınmış ortalama 50 kadar glomerülden elde edilecek bilginin tüm böbreğe genellenebilmesini zorlaştırmaktadır. Böbrek MP-MRG'de ise makroskobik olarak da olsa böbreğin tamamı bir bütün olarak izlenebilmekte, farklı karaktere ait bölgeleri saptanabilmektedir. Çalışmamızda biyopsinin alındığı böbrek alanı ile MRG ölçümlerinin yapıldığı böbrek alanının aynı olması konusunda bir çalışma yapılmamıştır, bu nedenle MRG ölçüm alanı ile biyopsi alanının farklı alanlar olduğu varsayılabilir. Böbrek biyopsisinin yapıldığı alan ile böbrek MP-MRG ile ölçümü yapılan alanların farklı olması, çalışmada gösterilemeyen korelasyonların önemli bir nedeni olarak düşünülebilir. Böbrek biyopsisini MRG ölçümlerinin alındığı alandan gerçekleştirilmesi her ne kadar teknik açıdan zorlayıcı olsa da radyo-patolojik ilişkinin daha net kurulmasını sağlayabileceği için sonraki çalışmalarda ele alınmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıklarına bakıldığında çalışmada 5 hasta grubu (IgAN, MN, FSGS, MPGN, amiloidoz) ele alınmıştır ancak primer glomerülonefritlerin göreceli



olarak nadir hastalıklar olması, çalışmaya katılım ve dışlama kriterlerinin çok olması, lojistik sorunlar yaşanması, hastanın MRG çekimini istememesi veya tolere edememesi gibi farklı nedenlere bağlı olarak 13 ayı aşan hasta toplama sürecinde ancak 39 hastaya ulaşılabilmektedir. Çalışmada hasta sayısının az olması, MRG ölçüm dağılımları arasında hasta alt grupları açısından anlamlı fark olup olmadığının detaylı değerlendirilmesine olanak vermemiştir. Bahsedilen nedenler çalışmaya az hasta katılımının yanı sıra hasta alt gruplarının da eşit oranda temsil edilememesine yol açmıştır. Bu nedenle de çalışmada 4 hasta IgAN, 12 hasta MN, 9 hasta FSGS, 1 hasta MPGN, 5 hasta amiloidoz ve 9 hasta “diğer-karışık” tipte glomerülofrit patolojileri sergilemiştir. Laboratuvar tetkiklerinin hasta görüldüğü anda istenmemiş olması, geriye dönük olarak sistemden elde edilmiş olmasından kaynaklanan bir diğer sorun ise 24 saatlik idrar tetkiklerine bakılan hasta sayısının yeterli olmamasıdır. Çalışmaya 39 hasta alınmış olmasına rağmen sadece 8 tanesinde 24 saatlik idrarda albuminüri, 13 tanesinde 24 saatlik idrarda proteinüri bakıldığı görülmektedir. Bu durum korelasyonların gücünü azaltmakta veya olası korelasyonların ortaya çıkmasına engel olmaktadır. Laboratuvar sonuçları ile ilgili kısıtlılıklara bakıldığında görülmektedir ki hastaların medyan albumin ve protein düzeyleri hemen hemen normale yakın, medyan BUN ve kreatinin düzeyleri normalin çok az üzerindedir. Bu durum hastaların çoğunlukla erken evrede olduğunu düşündürmekte ve gerçekte kurulması muhtemel bir korelasyonun kurulamamasına neden olmaktadır. Patoloji sonuçları ile ilgili kısıtlılıklarda da benzer şekilde tübülointerstisyel fibrozis ve inflamasyon verileri dikkat çekmektedir. Hastaların %76.3’ünde %25 ve altı tübülointerstisyel fibrozis olması, %86.8’inde inflamasyon olmaması laboratuvar verilerine benzer şekilde muhtemel bir korelasyonun kurulamamasına neden olmaktadır, MRG açısından kısıtlılıklara bakıldığında böbrek sertliğini fibrozis dışında etkileyebilecek faktörlerin (renal kan akımı, hidronefroz gibi) ekarte edilmesi için uygun MRG sekanslarının (renal kan akımı için ASL gibi) yapılmaması önemli bir kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. Bu durum böbrek sertliğine fibrozis dışında katkısı olan faktörlerin etkisinin değerlendirilememesine neden olmuştur.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu pilot çalışma ile literatürde daha önce çalışılmamış bir konu olan primer glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarının böbrek multiparametrik MRG özellikleri incelenmiş ve bu yöntemin klinik, laboratuvar, patoloji verileri ile belli açılardan ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.
2. Bu pilot çalışmayla birlikte literatürde ilk defa primer glomerülonefrit ve amiloidoz hastalarında MR elastografi sekansının laboratuvar parametrelerinden idrarda albumin ve protein atılımları; patoloji parametrelerinden ise global glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir.
3. Bu çalışmayla birlikte literatürde ilk defa cT1A ölçümünün böbrek üzerinde kullanımını araştırılmış ve laboratuvar parametrelerinden idrarda albumin ve protein atılımları ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu ortaya konulmuştur.
4. Çalışmada hasta sayısının beklenen düzeye ulaşamaması, hasta homojenliğinin yakalanamaması, hastaların çoğunlukla erken evre olması nedenleriyle beklenen korelasyonların bazıları elde edilememiştir. Sonraki çalışmalarda bu kısıtlılıkların ortadan kaldırılması çalışmamızda elde edemediğimiz yeni ilişkileri tanımlayıp böbrek multiparametrik MRG sekansına olası yeni kullanım alanları kazandırabilir.
5. Multiparametrik böbrek MRG'nin böbrek kitleleri dışında kullanımına yönelik kısıtlı sayıda çalışma ve az tecrübe olması nedeniyle kullanmadığımız, elde edilen korelasyonları kuvvetlendirebilecek, gösteremediğimiz olası korelasyonların ortaya çıkmasını sağlayabilecek ASL gibi bazı MRG sekanslarının kullanımı böbrek multiparametrik MRG sekansına olası yeni kullanım alanları kazandırabilir.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238–1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
2. Li PK, Ma TK. Global impact of nephropathies. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22 Suppl 4:9–13. doi:10.1111/nep.13146
3. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):25–34. doi:10.1001/archinte.161.1.25
4. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*. 2016;43(1):1–19. doi:10.1159/000444026
5. Hötker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):790–799. doi:10.1097/DCR.0000000000000127
6. Rapacchi S, Smith RX, Wang Y, et al. Towards the identification of multiparametric quantitative MRI biomarkers in lupus nephritis. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(9):1066–1074. doi:10.1016/j.mri.2015.06.019
7. Cox EF, Buchanan CE, Bradley CR, et al. Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging: Validation, Interventions, and Alterations in Chronic Kidney Disease. *Front Physiol*. 2017;8:696. Published 2017 Sep 14. doi:10.3389/fphys.2017.00696
8. Notohamiprodjo M, Kalnins A, Andrassy M, et al. Multiparametric Functional MRI: A Tool to Uncover Subtle Changes following Allogeneic Renal Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165532. Published 2016 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0165532

9. Cakmak P, Yağcı AB, Dursun B, Herek D, Fenkçi SM. Renal diffusion-weighted imaging in diabetic nephropathy: correlation with clinical stages of disease. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(5):374–378. doi:10.5152/dir.2014.13513
10. Kirpalani A, Hashim E, Leung G, Kim JK, Krizova A, Jothy S, Deeb M, Jiang NN, Glick L, Mnatzakanian G, Yuen DA. Magnetic resonance elastography to assess fibrosis in kidney allografts. (2017) *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12 (10), pp. 1671-1679. doi: 10.2215/CJN.01830217
11. Brown RS, Sun MRM, Stillman IE, Russell TL, Rosas SE, Wei JL. The utility of magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of diabetic nephropathy [published online ahead of print, 2019 Apr 23]. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;gfz066. doi:10.1093/ndt/gfz066
12. Chapter 1: Definition and classification of CKD. (2013). *Kidney International Supplements*, 3(1), 19–62. doi:10.1038/kisup.2012.64
13. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387(10032):2036–2048. doi:10.1016/S0140-6736(16)00272-5
14. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6 Suppl 5):A5–S230. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.001
15. Couser WG. Glomerulonephritis. *Lancet*. 1999;353(9163):1509–1515. doi:10.1016/S0140-6736(98)06195-9
16. Stahl RA, Hoxha E. Glomerulonephritis [Glomerulonephritis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(13):960–968. doi:10.1055/s-0042-107410
17. Nester CM, J Falk R. Introduction: Glomerular Disease Update for the Clinician. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1662–1663. doi:10.2215/CJN.07430716
18. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011;108(1):33–36.

19. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):e15–e17. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.006
20. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12 (9):1528]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983–997. doi:10.2215/CJN.11761116
21. Jefferson JA, Shankland SJ. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(5):408–416. doi:10.1053/j.ackd.2014.05.009
22. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):759–774. doi:10.1681/ASN.2017090958
23. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Dec 7;13(12):1889]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):502–517. doi:10.2215/CJN.05960616
24. Edgar V, Lerma, Mitchell H, Rosner, Mark A, Perazella, CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 2e. Chapter 26: Focal Segmental Glomerulosclerosis
25. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):677–686. doi:10.2215/CJN.07420716
26. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011;80(1):79–87. doi:10.1038/ki.2011.16
27. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):313–324. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.351
28. Kataoka H, Ohara M, Honda K, Mochizuki T, Nitta K. Maximal glomerular diameter as a 10-year prognostic indicator for IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):3937–3943. doi:10.1093/ndt/gfr139

29. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):445–454. doi:10.1038/nrneph.2014.92
30. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. *Am J Clin Pathol.* 1986;86(6):716–723. doi:10.1093/ajcp/86.6.716
31. Hartono C, Muthukumar T. Treating IgA nephropathy: quid novi?. *Discov Med.* 2014;17(93):131–138.
32. Edgar V. Lerma, Mitchell H. Rosner, Mark A. Perazella, *CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 2e.* Chapter 28: Immunoglobulin A Nephropathy and Henoch–Schönlein Purpura
33. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):752–761. doi:10.1681/ASN.2010040355
34. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):600–608. doi:10.2215/CJN.06410613
35. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011;31(4):341–348. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
36. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int.* 2012;81(5):434–441. doi:10.1038/ki.2011.399
37. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(1):14–22. doi:10.1038/nrneph.2014.217
38. Edgar V. Lerma, Mitchell H. Rosner, Mark A. Perazella, *CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 2e,* Chapter 29: Membranoproliferative Glomerulonephritis

39. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1278–1287. doi:10.1681/ASN.2015060612
40. Edgar V, Lerma, Mitchell H, Rosner, Mark A, Perazella, *CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 2e*, Chapter 1: Approach to the Patient with Renal Disease
41. Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):142–147. doi:10.1097/01.asn.0000102472.37947.14
42. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kühn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):975–977. doi:10.1093/ndt/13.4.975
43. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, et al. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int*. 2000;58(1):390–395. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00177.x
44. Kidd J, Carl DE. Renal amyloidosis. *Curr Probl Cancer*. 2016;40(5-6):209–219. doi:10.1016/j.currprobcancer.2016.08.002
45. Westermarck GT, Fändrich M, Westermarck P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:321–344. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-163913
46. U.S. Department of Health & Human Services, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering Website. <https://www.nibib.nih.gov/>
47. Fütterer JJ. Multiparametric MRI in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):597–606. doi:10.3348/kjr.2017.18.4.597
48. de Haas RJ, Steyvers MJ, Fütterer JJ. Multiparametric MRI of the bladder: ready for clinical routine?. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(6):1187–1195. doi:10.2214/AJR.13.12294

49. Wang H, Luo C, Zhang F, et al. Multiparametric MRI for Bladder Cancer: Validation of VI-RADS for the Detection of Detrusor Muscle Invasion. *Radiology*. 2019;291(3):668–674. doi:10.1148/radiol.2019182506
50. Pinker K, Helbich TH, Morris EA. The potential of multiparametric MRI of the breast [published correction appears in *Br J Radiol*. 2017 Apr;90(1072):20160715e]. *Br J Radiol*. 2017;90(1069):20160715. doi:10.1259/bjr.20160715
51. Marino MA, Helbich T, Baltzer P, Pinker-Domenig K. (2018), Multiparametric MRI of the breast: A review. *J. Magn. Reson. Imaging*, 47: 301-315. doi:10.1002/jmri.25790
52. Leithner D, Wengert GJ, Helbich TH, et al. Clinical role of breast MRI now and going forward. *Clin Radiol*. 2018;73(8):700–714. doi:10.1016/j.crad.2017.10.021
53. Ro SR, Asbach P, Siebert E, Bertelmann E, Hamm B, Erb-Eigner K. Characterization of orbital masses by multiparametric MRI. *Eur J Radiol*. 2016;85(2):324–336. doi:10.1016/j.ejrad.2015.11.041
54. Sun MR, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009;30(4):326–351. doi:10.1053/j.sult.2009.04.001
55. Ramamurthy NK, Moosavi B, McInnes MD, Flood TA, Schieda N. Multiparametric MRI of solid renal masses: pearls and pitfalls. *Clin Radiol*. 2015;70(3):304–316. doi:10.1016/j.crad.2014.10.006
56. Morrell GR, Zhang JL, Lee VS. Magnetic Resonance Imaging of the Fibrotic Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2564–2570. doi:10.1681/ASN.2016101089
57. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am*. 2012;39(2):161–vi. doi:10.1016/j.ucl.2012.01.002
58. Campbell N, Rosenkrantz AB, Pedrosa I. MRI phenotype in renal cancer: is it clinically relevant?. *Top Magn Reson Imaging*. 2014;23(2):95–115. doi:10.1097/RMR.000000000000019
59. Nikken JJ, Krestin GP. MRI of the kidney-state of the art. *Eur Radiol*. 2007;17(11):2780–2793. doi:10.1007/s00330-007-0701-3



60. Ye J, Kumar BS, Li XB, Li HM, Zhou YW, Liu LQ. Clinical applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diagnosis of renal lesions - a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(5):459–473. doi:10.1111/cpf.12313
61. Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, et al. Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics*. 2017;37(7):2026–2042. doi:10.1148/rg.2017170039
62. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(6):832–837. doi:10.1002/(sici)1522-2586(199906)9:6<832::aid-jmri10>3.0.co;2-1
63. Xu X, Fang W, Ling H, Chai W, Chen K. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in patients with chronic kidney disease: initial study. *Eur Radiol*. 2010;20(4):978–983. doi:10.1007/s00330-009-1619-8
64. Toya R, Naganawa S, Kawai H, Ikeda M. Correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and apparent diffusion coefficient (ADC) values of the kidneys. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9(2):59–64. doi:10.2463/mrms.9.59
65. Leung G, Kirpalani A, Szeto SG, et al. Could MRI Be Used To Image Kidney Fibrosis? A Review of Recent Advances and Remaining Barriers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):1019–1028. doi:10.2215/CJN.07900716
66. Kim JK, Yuen DA, Leung G, et al. Role of Magnetic Resonance Elastography as a Noninvasive Measurement Tool of Fibrosis in a Renal Allograft: A Case Report. *Transplant Proc*. 2017;49(7):1555–1559. doi:10.1016/j.transproceed.2017.04.002
67. McDonald N, Eddowes PJ, Hodson J, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre cross-sectional observational study. *Sci Rep*. 2018;8(1):9189. Published 2018 Jun 15. doi:10.1038/s41598-018-27560-5
68. Mojtahed A, Kelly CJ, Herlihy AH, et al. Reference range of liver corrected T1 values in a population at low risk for fatty liver disease-a UK Biobank sub-study, with

an appendix of interesting cases. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(1):72–84. doi:10.1007/s00261-018-1701-2

69. Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM, et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol*. 2014;60(1):69–77. doi:10.1016/j.jhep.2013.09.002

70. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. 2009;29(5):1433–1449. doi:10.1148/rg.295095034

71. İdilman İS, Gümrük F, Haliloğlu M, Karçaaltıncaba M. The Feasibility of Magnetic Resonance Imaging for Quantification of Liver, Pancreas, Spleen, Vertebral Bone Marrow, and Renal Cortex R2\* and Proton Density Fat Fraction in Transfusion-Related Iron Overload. *Turk J Haematol*. 2016;33(1):21–27. doi:10.4274/tjh.2015.0142

72. Hashemieh M, Azarkeivan A, Akhlaghpour S, Shirkavand A, Sheibani K. T2-star (T2\*) Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Kidney Iron Overload in Thalassaemic Patients: A Prospective Study. *Arch Iran Med*. 2012; 15(2): 91 - 94.

73. Woo S, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Differentiation between papillary renal cell carcinoma and fat-poor angiomyolipoma: a preliminary study assessing detection of intratumoral hemorrhage with chemical shift MRI and T2\*-weighted gradient echo. *Acta Radiol*. 2018;59(5):627–634. doi:10.1177/0284185117723371

74. Wolf M, de Boer A, Sharma K, et al. Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_2):ii41–ii50. doi:10.1093/ndt/gfy198

75. de Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology*. 2004;230(3):652–659. doi:10.1148/radiol.2303021331

76. Grassedonio E, Meloni A, Positano V, et al. Quantitative T2\* magnetic resonance imaging for renal iron overload assessment: normal values by age and sex. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1700–1704. doi:10.1007/s00261-015-0395-y

77. Kline TL, Edwards ME, Garg I, et al. Quantitative MRI of kidneys in renal disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(3):629–638. doi:10.1007/s00261-017-1236-y
78. Lee CU, Glockner JF, Glaser KJ, et al. MR elastography in renal transplant patients and correlation with renal allograft biopsy: a feasibility study. *Acad Radiol*. 2012;19(7):834–841. doi:10.1016/j.acra.2012.03.003
79. Marticorena Garcia SR, Fischer T, Dürr M, et al. Multifrequency Magnetic Resonance Elastography for the Assessment of Renal Allograft Function. *Invest Radiol*. 2016;51(9):591–595. doi:10.1097/RLI.0000000000000271