

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**DIYABETİK NEFROPATİNİN RENAL DİFÜZYON
AĞIRLIKLIL MAnyETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. PINAR ÇAKMAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AHMET BAKİ YAĞCI

DENİZLİ-2009

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**DIYABETİK NEFROPATİNİN RENAL DİFÜZYON
AĞIRLIKLIL MAnyETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. PINAR ÇAKMAK

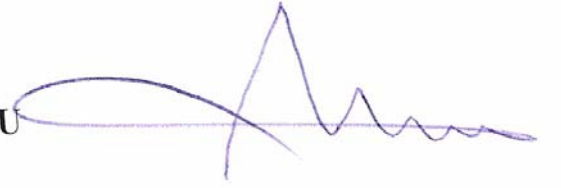
TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AHMET BAKİ YAĞCI

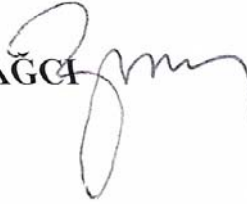
DENİZLİ-2009

Doç.Dr.Ahmet Baki YAĞCI danışmanlığında Dr. Pınar ÇAKMAK tarafından yapılan “Diyabetik Nefropatinin Renal Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

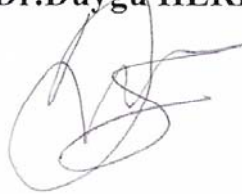
BAŞKAN Prof.Dr.Nuran SABİR AKKOYUNLU



ÜYE Doç.Dr.Ahmet Baki YAĞCI



ÜYE Yrd.Doç.Dr.Duygu HEREK



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

02/01/2012

Prof.Dr.Zafer AYBEK

30
T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Sn.Doç.Dr. Ahmet Baki YAĞCI'ya, eğitimimde büyük emeği geçen değerli hocalarım Sn.Prof.Dr. Nuran SABİR AKKOYUNLU'ya, Sn.Prof.Dr. Nevzat KARABULUT'a ve Sn.Yrd.Doç.Dr. Yılmaz KIROĞLU'na ve uzmanlık eğitimimin son senesinde beraber çalışma şansı bulduğum değerli öğretim üyeleri Sn.Yrd.Doç.Dr. Duygu HEREK'e ve Sn.Yrd.Doç.Dr. Ali KOÇYİĞİT'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmada katkıları bulunan Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sn.Doç.Dr. Belda DURSUN'a ve Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sn.Doç.Dr. Semin FENKÇİ'ye teőekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan, desteklerini esirmeyen eşime ve aileme teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ANATOMİ	3
Renal Anatomi.....	3
Nefron Anatomisi.....	5
DIYABETES MELLİTUS	6
DIYABETİN PATOGENEZİ	6
Tip 1 Diyabet (Tip 1 DM).....	6
Tip 2 Diyabet (Tip 2 DM).....	7
Diyabetin Komplikasyonlarının Patogenezi.....	7
DIYABETİK NEFROPATİ TANISI	9
FONKSİYONEL MR TEKNİKLERİ	11
MR Renografi.....	12
Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) MR.....	12
Difüzyon Tensor Görüntüleme.....	13
Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG).....	13
GEREÇ VE YÖNTEM	18
ÇALIŞMA GRUBU	18
KLİNİK DEĞERLENDİRME	18
MR İNCELEME	19
RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	20

VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
BULGULAR.....	22
OLGULARDAN ÖRNEKLER.....	27
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR.....	45
ÖZET.....	46
YABANCI DİL ÖZETİ.....	48
KAYNAKLAR.....	50

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Diyabetik nefropatinin klinik evreleri	11
Tablo-2 Diyabetik nefropatili hastalarda, diyabetin morbidite ve mortalitesinde etkili bulguların evrelere göre dağılımı.....	22
Tablo-3 Evrelerine göre böbrek ortalama uzunlukları ve parankim kalınlıkları	23
Tablo-4 Evrelerine göre bilateral perirenal yağda çizgilenmenin izlenme ve kortikomedüller ayrımın yapılabilirlik oranları	24
Tablo-5 Diyabetik nefropatinin evrelerine göre, böbreklerin üst, orta ve alt pollerinden ölçülen ve böbreklere göre hesaplanan ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn).....	25
Tablo-6 Çalışmalara göre böbreğin normal ADC değerleri.....	38

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Böbreğin Anatomisi.....	4
Şekil-2 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.....	14
Şekil-3 Diyabetik nefropatinin evrelerine göre bilateral böbreğin ortalama ADC değerleri dağılımının “box-and-whisker” grafiği.....	26
Şekil-4 Kontrol grubu olgu örneği.....	27
Şekil-5 Evre 1 diyabetik nefropati olgu örneği.....	28
Şekil-6 Evre 2 diyabetik nefropati olgu örneği.....	29
Şekil-7 Evre 3 diyabetik nefropati olgu örneği.....	30
Şekil-8 Evre 4 diyabetik nefropati olgu örneği.....	31
Şekil-9 Evre 5 diyabetik nefropati olgu örneği.....	32

KISALTMALAR

ADC	: Apperent Diffusion Coefficients
BOLD	: Blood Oxygen Level Dependent
BW	: Bandwidth
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
EPI	: Echo Planar Imaging
FOV	: Field of View
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görünütüleme
NEX	: Number of Excitation
RF	: Radyo Frekans
ROI	: Region of Interest
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGO	: Sinyal Gürültü Oranı
SI	: Sinyal İntensitesi
T	: Tesla
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TE	: Eko Zamanı
TR	: Tekrarlama Zamanı

GİRİŞ

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati, gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde böbrek yetmezliği nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1). Üriner albümin atılımında progresif bir artış, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma, eşlik eden kan basıncı yüksekliği ve sonuçta son-dönem böbrek yetmezliği (SDBY) kliniği ile seyreden diyabetik nefropati, diyabetik olgularda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (2). Bu renal fonksiyonel değişiklikler çeşitli yapısal değişikliklerin sonucunda oluşmaktadır. Diyabetiklerde renal fonksiyonun monitorizasyonu mikroalbüminüri, proteinüri ve kreatinin klirensinin takibi ile yapılmaktadır. Günümüzde tüm çabalara rağmen, tip 1 diyabetiklerin %20 ile 40'ında ve tip 2 diyabetiklerin %40'ında başlangıçtan 10-15 yıl sonra nefropati gelişmektedir (3). Diyabetik böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açan mekanizmalar daha iyi anlaşılabilirse daha etkin takip ve tedavi şekillerinin gündeme gelmesi söz konusu olabilecektir. Mikrovasküler hasarı erken dönemde belirlemeye yardımcı olan tetkikler hastalığın erken evrede kontrol altına alınması açısından önemli yararlar sağlayacaktır.

Diyabetik nefropatinin (DN) değerlendirilmesinde, konvansiyonel radyolojik yöntemlerin rolü oldukça sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte, noninvaziv bir yöntem olan fonksiyonel renal manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri ile, glomerüler filtrasyon, tübüler konsantrasyon ve transit, renal kan volümü ve perfüzyon, difüzyon ve oksijenasyon değerlendirilebilmektedir (4-7). Ancak, solunum hareketleri ve abdominal manyetik duyarlılık artefaktları gibi teknik zorluklar nedeniyle manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) bu büyük potansiyeli henüz rutin klinik uygulamalara yansımış değildir. Son zamanlarda gelişen daha hızlı ve güçlü MR cihazları ile birlikte, abdomende DAG (Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme) uygulamaları daha yaygın olarak yapılmaya başlanmıştır. Kapiller düzeydeki perfüzyon ve difüzyonu in vivo ölçebilen DAG yöntemi, renal

mikrosirkülasyon düzeyinde önemli bilgiler sağlama açısından umut vadeden bir tekniktir. (4-7).

Bu çalışmada, renal DAG ile, diabetes mellitusa (DM) bağlı renal hasarı değerlendirmeyi ve klinik diyabetik nefropati evresi ile “apparent diffusion coefficients” (ADC) değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

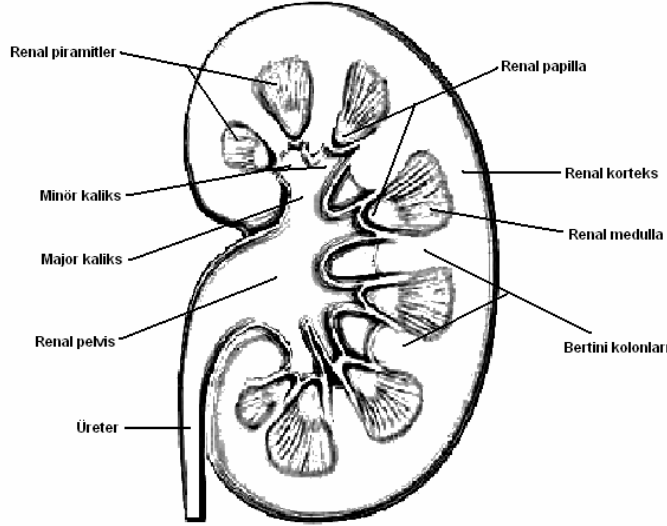
Renal Anatomi

Böbrekler, onikinci torakal ile üçüncü lomber vertebralar düzeyinde, karın boşluğunun arka bölümünde retroperitoneal yerleşimli organlardır. Normal erişkinde ortalama uzunluğu 11-12 cm, genişliği 5-6 cm ve kalınlığı ise 3 cm'dir. Sağ böbrek karaciğer nedeni ile sol böbrekten daha aşağı yerleşimlidir (8).

Böbrekler içten dışa doğru fibröz kapsül, perirenal yağ dokusu, Gerato fasyası ve pararenal yağ dokusu ile sarılır. Böbrek yüzeyi ince bir fibröz kapsülle çevrilmiş olup, bu kapsülün dışında perirenal yağ dokusu olarak adlandırılan kalın adipoz kapsül bulunur. Bu yağ dokusu dışında böbrek üstü bezini de içine alan "Gerato fasyası" bulunmaktadır. Gerato fasyası, anterior ve posterior renal fasya adı verilen iki bölümden oluşmakta olup, perirenal ve pararenal yağ dokularını birbirinden ayırır. Anterior ve posterior renal fasyaların lateralde birleşmesi ile "laterokonal fasya" oluşur. Böbrekler karın arka duvarına "korpus pararenalis" adlı yağ dokusu aracılığıyla tutunurlar (8).

Böbrek parankimi, medulla ve korteks olmak üzere iki bölüme ayrılır. Korteks, fibröz kapsül altındadır ve ortalama 12 mm kalınlıktadır. Korteksin piramitler arasına yaptığı uzantılara Bertini kolonları adı verilir. Medulla, yaklaşık 6 ile 8 arasında değişen piramitlerden oluşur. Piramitlerin tabanı kortekse, uçları renal sinüse doğrudur. Piramitlerin uç kısımları minor kalikslerin içine doğru uzanan papillaları oluşturur. Papillaları çevreleyen kadeh şeklindeki oluşumlara minör kaliksler denir. Minör kalikslerin papillaya yapıştıkları alanlara forniks, boyun kısımlarına infundibulum adı verilir. Birkaç minör kaliks birleşerek majör kaliksi oluşturur. Majör kaliksler de birleşerek renal pelvise açılırlar (9).

Renal hilus, böbrek damarlarını, sinirlerini ve renal pelvisi içerir. Hilus sağda L1 vertebra, solda L1 ve L2 vertebra düzeyindedir ve böbrek içinde renal sinuse açılır. Renal sinus böbrek kapsülünün devamı olan bir kapsül ile örtülmüş olup renal pelvis, böbrek damarları, renal papillalar ve bunlar arasında bulunan yağ dokusu ile doldurulmuştur.



Şekil – 1: Böbreğin Anatomisi

Renal arter, superior mezenterik arter distalinde L1-L2 düzeyinde aortadan ayrılmaktadır. Renal arterin beş segmental dalı vardır. Segmental arterler her piramit için lobar arter olarak devam eder. Lobar arterler de 2-3 interlobar artere ayrılıp piramitler arasından kortekse doğru uzanır. Kortikomedüller bölgede interlobar arter piramit tabanına paralel şekilde dönerek arkuat arter adını alır. Arkuat arterden birçok sayıda interlobüler arter çıkar. İnterlobüler arterlerin ana dalları afferent glomerüler arteriyolü oluşturarak çok sayıda glomerüle dağılır. Glomerüler ağı oluşturduktan sonra çıkan efferent arteriyol, peritübüler kapiller ağı yapar. Bu kapiller pleksus, venöz kapillerle birleşerek interlobüler venlere dökülür. İnterlobüler venler arkuat vene, arkuat venler interlobar vene açılırlar. İnterlobar venler, renal hilusta birleşerek renal veni oluştururlar (8).

Nefron Anatomisi

Her bir böbrek tübülü ve glomerülü böbreğin en küçük birimi olan nefronu oluşturur. Her bir insan böbreği yaklaşık 1.3 milyon nefron içermektedir. Glomerül, nefronun genişlemiş kapalı ucu (Bowman kapsülü) içine gömülmüş bir kapiller yumaktan oluşur. Kapiller yatağa afferent arteriyol aracılığıyla gelen kan biraz daha küçük olan efferent arteriyol ile uzaklaşır. Kapiller endotel ve glomerüler kapillerin üzerini döşeyen özelleşmiş epitelden oluşan 2 hücre tabakası, Bowman kapsülü içindeki ultrafiltrat ile glomerüler kanı ayırır. Bu tabakalar da bir bazal lamina ile ayrılır. Mezenkimal hücre denen yıldız biçimli hücreler, bazal lamina ile endotel hücreleri arasında yerleşmektedir. Mezenkimal hücreler özellikle iki komşu kapiller arasında ortaktır. Kontraktıl olan mezenkimal hücreler glomerüler filtrasyonun düzenlenmesinde rol oynarlar. Mezenkimal hücreler çeşitli maddeler salgılar, immün kompleksleri yakalar ve glomerüler hastalıkların oluşumuna katkıda bulunurlar. Glomerüler kapillerler, porlara sahip pencereleli endotel ile döşelidir. Epitel hücrelerinin kapiller duvara doğru uzattıkları yalancı ayaklar (podositler) arasında kalan aralıklar, filtrasyon yarıklarını oluşturur (10).

Tübül duvarını döşeyen hücrelerin her segmentte farklı alt grupları vardır ve bunlar arasındaki anatomik farklılıklar fonksiyonel farklılık ile korelasyon gösterir. Renal tübül; proksimal tübül, distal tübül, inen Henle kulbu, çıkan Henle kulbu ve toplayıcı kanallardan oluşur. Henle kulbunun çıkan kalın kolu nefronun glomerül yumağına ulaşır. Bu noktada tübüler epitel hücreleri değişikliğe uğrayarak "makula densa" hücrelerine dönüşür. Afferent arteriyollerin duvarında renin salgılayan jukstaglomerüler hücreler bulunur. Jukstaglomerüler hücreler ve makula densa, jukstaglomerüler aparatı oluşturur. Distal tübüller, korteks ve medullayı katederek, meduller piramitlerin tepe noktasında böbrek pelvisine açılan toplayıcı kanallar ile birleşirler (10).

DIYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus; hiperglisemiyle karakterize, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progresif bir hastalıktır. Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan hastalık; etyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellik gösteren bir sendromdur (11). Seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ükemizde yapılan en geniş çalışma, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırmasında DM prevalansı %7 bulunmuştur (12). DM son sınıflamada tip 1, tip2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler olmak üzere 4 gruba ayrılır (13).

DIYABETİN PATOGENEZİ

Tip 1 Diyabet (Tip 1 DM)

Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün olarak haraplanması sonucu ortaya çıkar. Tip 1 diyabetin insülin gerektiren formu genelde çocukluk çağında ve ergenlikte gelişir. Latent otoimmün diyabet olarak adlandırılan hafif seyirli insülin gerektirmeyen bir form olarak erişkinde de kendini gösterebilir. Genç Tip1 hastalar sağkalım için insüline bağımlıdır. İnsülin olmadığı zaman hastalarda akut ketoasidoz ve koma gibi ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir (14). Adacık hücre harabiyetinden genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumludur. Genetik eğilimin Class II major histokompatibilite kompleksinin spesifik allelleri ile ilgili olduğu düşünülür ve bu hastaların adacık beta hücrelerine karşı bir otoimmünite gelişimine yol açarlar (14). Otoimmün reaksiyon kendiliğinden gelişebileceği gibi, daha büyük olasılıkla beta hücrelerinin yapısını değiştirerek onları immünojen hale getiren çevresel bir olay (örn. virüsler ya da kimyasal ajanlar) tarafından da tetiklenebilir (14).

Tip 2 Diyabet (Tip 2 DM)

Tip 2 diyabet hem bozulmuş insülin salınımının, hemde karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır (14). Erişkin başlangıçlı olup, hastaların %80-90'nı bu gruptadır (11,14). Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde, insülin sekresyonu ve plazma insülin düzeyleri normal görülmektedir. Ancak normal pulsatil, dalgalanan insülin sekresyon paterni kaybolur. İnsülinin glukoz tarafından tetiklenen hızlı ilk dönem sekresyonu azalır. Tip 2 diyabetin ilk dönemlerinde, hiperglisemiye karşı beta hücre cevabındaki düzensizliklerin, insülin sentezi yetersizliğinden daha etkin olduğunu göstermektedir. Buna karşılık hastalığın daha sonraki dönemlerinde, hafif ya da orta derecede bir insülin eksikliği mevcuttur.

Bu iki major diyabet tipi farklı patogenetik mekanizmalara ve metabolik özelliklere sahip olmalarına rağmen kan damarları, böbrekler, gözler ve sinirlerdeki uzun dönemde gelişen komplikasyonlar, her ikisinde de bulunmakta ve diyabet morbitidesinin ve ölümün en önemli nedenlerini oluşturmaktadır (14).

Diyabetin Komplikasyonlarının Patogenezi

Diyabet tipi ne olursa olsun, uzun süreli hastalığın morbiditesi; mikroanjiopati, retinopati, nefropati, nöropati, ve ilerleyen ateroskleroz gibi komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Hiperglisemi kontrolü ile diyabetik komplikasyonların gelişmesi geciktirilebilir (14).

Diyabetik mikroanjiopati: Mikroanjiyopati, diyabetik nefropati ve bazı nöropati formlarının gelişiminde altta yatan nedendir (14). Diyabetin en sık morfolojik bulgularından biri bazal membranların diffüz kalınlaşmasıdır. En çok deri, çizgili kas, retina, renal glomerüller ve renal medulla kapillerlerinde belirgindir. Ayrıca renal tübüller, Bowman kapsülü, periferel sinirler ve plasentada da görülebilir (15). Bazal membranların kalınlığındaki artışa rağmen diyabetik kapillerler, plazma proteinlerini sızdırmaya meyillidir.

Diyabetik retinopati: Diyabetin göz lezyonları retinopati, katarak oluşumu ya da glokom şeklindedir. Retinadaki lezyon nonproliferatif ve proliferatif retinopati şekilde olabilir (14).

Diyabetik nöropati: Santral ve periferik sinir sistemi de diyabetten etkilenir. Motor ve daha çok duyuşal fonksiyonu etkileyen, alt ekstremitelerin simetrik nöropatisi en sık tutulum şeklidir (15). Nörolojik değişikliklerin kaynağı, sinirleri besleyen kapillerlerde mikroanjiopatiler ve damar duvarı geçirgenliğinde artış ya da sorbitol metabolizmasındaki düzensizliklerin sebep olduğu akson harabiyetidir (14).

Diyabetik nefropati: Diyabetik hastalarda miyokard infarktından sonra ikinci sıklıkta ölüm sebebi böbrek yetmezliğidir. Diyabetik nefropatide lezyonlar: glomerüler, renal vasküler ve nekrozitan papilliti içeren pyelonefrit şeklindedir. En önemli glomerüler lezyonlar; kapiller bazal membran kalınlaşması, difüz ve nodüler glomerülosklerozdur. Glomerüler kapiller membranlarda kalınlaşma diyabetin ilk birkaç yılında renal fonksiyonda bir bozukluk eşlik etmeksizin saptanabilir. Diffüz glomerüloskleroz mezenkimal hücre proliferasyonu, mezenkimal matrikste difüz artış ve daima bazal membran kalınlaşması ile birlikte dir. On yıldan uzun süredir hastalığı olan hastaların çoğunda difüz glomerüloskleroz mevcuttur. Glomerüloskleroz belirgin hale geldiğinde hastalarda proteinüri, hipoalbuminüri ve ödeme karakterize nefrotik sendrom gelişir. Nodüler glomerülosklerozda lobülün mezenkimal merkezinde belirgin top şeklinde lameller matriksten oluşan depolanmalar izlenir. Bu nodüller glomerüler kapiller yumakları periferite iterek Kimmelstiel-Wilson lezyonunu oluşturur. İlerlemiş glomerüloskleroz tübüler iskemi ve interstisyel fibrozis ile birlikte dir. Nodüler glomerüloskleroz diyabetiklerin %10-35'inde saptanır ve major morbidite ve mortalite sebebidir. Diffüz formun aksine, nodüller form diyabeti telkin eder. Renal ateroskleroz ve arterioloskleroz diyabetiklerde sistemik kan damarı tutulumunun bir kısmını oluşturur. Pyelonefrit interstisyel dokuda başlayıp tubullere doğru ilerleyen, böbreklerin akut veya kronik inflamasyonudur. Özel bir pyelonefrit tipi nekrozitan papillit, diyabetiklerde nondiyabetiklere göre daha siktir (15).

Bunun nedeni diyabet hastalarının mikroanjiyopatiden kaynaklanan iskemi ve bakteriyel enfeksiyona olan duyarlılıklarıdır (14).

DİYABETİK NEFROPATİ TANISI

Diyabetik nefropati; diyabetin major bir mikrovasküler komplikasyonu olup, son dönem böbrek yetmezliği etiolojisinde birinci sırada yer almaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabetik olgularda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Diyabetik nefropatinin klinik bulguları arasında, üriner albümin atılımında progresif bir artış ve GFH'da azalma bulunur. Tüm bunlara eşlik eden kan basıncı yüksekliği ile sonuçta SDBY ilerleme görülür (2).

Tek başına plazma kreatinin değeri diyabetiklerde renal fonksiyon açısından ideal bir yöntem değildir. Çünkü diyabet hastalarında renal fonksiyon ile kreatinin arasındaki ilişki kronik böbrek hastalığının diğer nedenlerine göre daha zayıftır. Bu nedenle kreatinin klirensinin ile birlikte proteinüri/ mikroalbuminüri takibi önem kazanmaktadır.

Diyabetik nefropatinin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μ g/dakika veya ≥ 30 μ g/mg kreatinin). Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması (Hipertansiyon, sigara içimi, hiperlipidemi ve cinsiyetin erkek olması gibi), etnik köken, böbrek hastalığı, ailede hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığın varlığı ile ilişkili olarak artar. Mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme hızı Tip 1 DM için yılda %4, Tip 2 DM için yılda %4.7' dir. Tip 1 DM'de mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır (16). Herhangi bir girişim yapılmazsa Tip 1 DM'li hastaların %80'inde mikroalbuminüri, her yıl %10-20 artarak devam eder. 10 ile 15 yıl sonra aşikar nefropati (≥ 300 mg/gün veya ≥ 200 μ g/dakika) oluşur. Bu sürede hipertansiyonda gelişir. Bir kez aşikar nefropati oluştuğunda herhangi bir girişim yapılmazsa glomerüler filtrasyon hızı 2-20 mL/dakika/yıl azalır. SDBY ise, Tip 1 DM'li bireylerin %50'sinde 10 yıl içinde, >%75'inde 20

yıl içinde gelişir. DM ve SDBY olan hastalar yüksek mortaliteye sahiptir (17). Tip 2 DM'li hastaların tanı konulmasından ortalama sekiz yıl önce diyabetik olduğu düşünülmektedir (18).Tanı aldıktan kısa bir süre sonra ise bir çoğunda mikroalbuminüri ve aşikar nefropati tespit edilir. Tip 2 DM'li hastalarda, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin sonucunda SDBY insidansının düşük olduğu söylenmektedir (19). Herhangi bir girişim yapılmazsa mikroalbuminürik Tip 2 DM'li hastaların %20-40'ı aşikar nefropatiye ilerler. Bunların da sadece %20'si SDBY'ne ilerleyecektir. Bir kez GFH düşmeye başladığında düşüş hızında Tip 1 ve Tip 2 DM arasında önemli bir fark olmayabilir. Bununla birlikte, yaşlı Tip 2 DM'li hastalarda eşlik eden kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler nedeniyle, erken dönem nefropatinin SDBY'ne ilerlemesi daha yavaş olabilir. Mikroalbuminüri, nefropatinin en erken belirtisi olmasının yanında Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin de belirleyicisidir. Bu nedenle mikroalbuminüri varlığı, mümkün olabilecek vasküler hastalıkları taramak ve tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması için bir endikasyondur. Tip 1 DM'li hastalarda mikroalbuminüri taramasına tanı aldıktan beş yıldan sonra, Tip 2 DM'lilerde ise tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. İlk taramadan sonra veya önceden gösterilen mikroalbuminüri yokluğunda taramalar yıllık yapılabilir. Bu şekilde tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu gözlenir. Amerikan Diyabet Cemiyetine göre tarama üç şekilde yapılır (17):

1. Spot idrarda (sabah ilk idrar) albumin/kreatinin ölçümü,
2. Yirmidört saatlik idrarda (altın standart) albumin ölçümü ve eş zamanlı kreatinin klirensi ölçümü,
3. Dört saat veya gece boyunca toplanan idrarda albumin ölçümü,

Kan glikoz seviyesi mikroalbuminüri gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Gözlemsel ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, glikoz seviyesinin yüksekliğinin, mikroalbuminüri başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (20-22). Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda, iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminürinin

dolayısıyla da DN'nin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir (20-23). Diyabeti nefropatinin klinik evrelemesi Tablo – 1'de verilmiştir (24).

Tablo – 1: Diyabetik nefropatinin klinik evreleri

Evre		GFH	Albuminüri	Kan basıncı	DM yılı
1	Hiperfiltrasyon (normo-albuminüri)	Artmış	<30 mg/gün	normal	0
2	Mikroalbuminüri	normal	30-300 mg/gün	artmış	5-15
3	Aşık proteinüri	normal-azalmış	>300 mg/gün	artmış	10-20
4	Progresif nefropati	azalmış	artmış	artmış	15-25
5	SDBY	<15 mL/min	masif	artmış	20-30

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, DM: Diyabetes Mellitus, SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Çeşitli çalışmalarda, neden bazı diyabetik bireylerde nefropatinin geliştiği, bazılarında ise gelişmediği sorusu araştırılmıştır. Nefropati en önemli belirleyicisinin mikroalbuminüri varlığı olduğu ortaya konmuştur. Mikroalbuminüri endotel disfonksiyonunun göstergesi olup mikrovasküler hasara işaret etmektedir (16, 25, 26). Mikrovasküler hasarı erken dönemde belirlemeye yardımcı olan tetkikler ve tedavi yöntemleri hastalığın erken evrede kontrol altına alınması açısından önemli yararlar sağlayacaktır.

FONKSİYONEL MR TEKNİKLERİ

Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan teknikler;

- MR Renografi
- "Blood oxygen level-dependent" (BOLD) MR
- Difüzyon Tensor Görüntüleme

- Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

MR Renografi

Kontrast maddenin renal korteksten medullaya ve toplayıcı sisteme geçişinin gösterilmesidir. Gadolinyumlu bir çok kontrast madde glomerüler filtrasyon ile atılmakta, kapillerlerden ve renal tübüllerlerden geçerken renal dokulardaki sinyal intensitesini arttırmaktadır. Renal dokuların fonksiyonunu gösteren kontrast madde tutulumunun analizi, klinik olarak önemli böbrek parametrelerini (renal kan akımı, GFH, kortikal ve medüller kan volümleri) tanımlamıştır (4-7).

MR Renografi gadoliniumlu kontrast maddenin verilmesinden önce, verilmesi ile ve verilmesinden sonra dinamik görüntülerin elde olunması, renal dokuların gadolinium konsantrasyonuna bağlı olarak sinyal intensitesindeki değişim ve zamana karşı gadolinium konsantrasyonunu gösteren değişken fonksiyonel eğrinin çizimini içermektedir. Sağlıklı böbrekler için yapılan MR renografinin toplam süresi 3-10 dk arasında değişmektedir. Sağlıklı insanlarda 0.02 mmol/kg doz ile ve renal fonksiyonu düşük hastalarda 0.025 mmol/kg doz ile en yüksek GFH değerine ulaşılır. Klinik uygulamada renal arter stenozu ve allogreft disfonksiyonunu belirlemede kullanılır (4-7).

Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) MR

Renal medulla, çevresindeki kan akımı ve kan oksijenizasyonundaki değişikliklere duyarlıdır. BOLD MR görüntülerde deoksihemoglobin paramanyetik özellikte olduğu için, T2* ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme sinyalini değiştirir. Bu özelliği ile bu molekül fonksiyonel MR'da sinyal kaynağı olarak kullanılır ve renal oksijenizasyonun indirekt noninvaziv ölçümünü belirler. BOLD MR ile renal arter stenozu, renal allograft disfonksiyonunun belirlenmesi ve diyabetik nefropatinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (4-7).

Difüzyon Tensor Görüntüleme

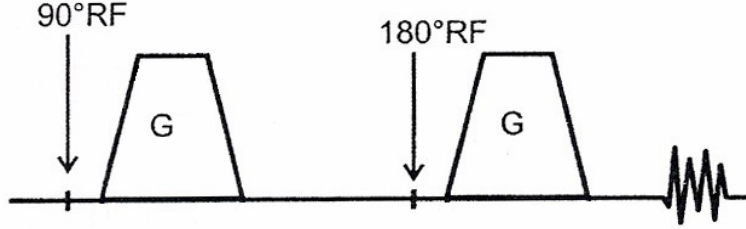
Tensor uygulama ile en az altı ve daha çok ADC ölçümü ile görünür difüzyon tensorü tanımlanır. Difüzyon tensor görüntüleme, her bir voksel içindeki efektif difüzyon tensorünü ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren yöntemdir. Difüzyon tensor görüntüleme renal tübüllerin fonksiyonel ve yapısal bilgisini noninvaziv olarak belirler. Transplante böbrekte ve nativ böbrekte renal hastalığın değerlendirilmesinde difüzyon tensor görüntüleme hala araştırma düzeyindedir (4-7).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR alanında en hızlı gelişme gösteren tekniktir (27). Difüzyon ölçümü ile MRG'yi birleştiren ve günümüzde difüzyon görüntüleme adı verilen bu yöntem ilk olarak 1980'li yıllarda sunulmuştur (28-30). Difüzyon, dokudaki su moleküllerinin rastgele hareketleri (Brownian hareket) olarak ifade edilir. DAG, doku su moleküllerinin mikroskobik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayana fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir (31). Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyonunun, elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ise su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır (32).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde etmek için çok hızlı sekanslar kullanmak gerekir. Bu amaçla "Echo Planar Imaging" (EPI) ya da hızlı "Gradient Eko" sekansları kullanılır. Kullanılacak sekansa, 180 derece RF pulsu öncesi ve sonrası eşit şiddet ve sürede güçlü bir gradiyent puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur (Şekil – 2). Birinci gradiyent pulsu, doku su molekülündeki protonlarda faz dağılımı (dephase) oluşturmak, ikinci gradiyent ise faz toplanması (rephase) oluşturmak içindir. Bu puls çifti arasındaki dönemde, hareketi kısıtlanmış protonlar (kısıtlanmış difüzyon) birinci pulsta dephase, ikinci pulsta ise rephase spinlerini oluşturarak yüksek sinyal verirler. Hareketli protonlar ise ikinci pulsta tam olarak rephase olamazlar ve bu durum sinyal kaybı ile sonuçlanır. Buna bağlı difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, serbest difüzyon gösteren dokular düşük sinyalli

(hipointens), kısıtlı difüzyon gösteren dokular ise yüksek sinyalli (hiperintens) izlenecektir (31, 33, 34).



Şekil – 2: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme. EPI sekansında, 180°lik radyo frekans (RF) pulsunun önüne ve arkasına eşit şiddette ve sürede iki güçlü gradyent (G) eklenir.

Difüzyonun neden olduğu bu sinyal kaybı şu şekilde formülize edilmektedir:

$$S/S_0 = \exp(-b.D)$$

S/S_0 : Difüzyon duyarlı gradyent/difüzyon duyarsız gradyent ile oluşan görüntüler arasındaki sinyal intensite oranlarını göstermektedir.

D: Difüzyon katsayısı, difüzyonel hareketin hızını ifade eder. Difüzyon katsayısı ısı ve molekülerin fiziksel karakteristiğine bağlıdır.

b değeri: Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradyentin gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Bu değer zaman parametrelerine ve puls amplitütüne bağlı olarak sinyal kaybının derecesini etkileyen bir faktördür (33).

Elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, yani uygulanan ekstra gradyentin gücü ve uygulanma süresi belirler.

$$b = (\gamma \cdot g \cdot \delta)^2 \times (\Delta - \delta/3)$$

γ : giromanyetik oran

g : difüzyon gradyentlerinin amplitüdü

δ : difüzyon gradyentlerinin süresi

Δ : iki gradyent arasındaki süre

Klinik uygulamada genel olarak düşük ($b=0$ s/mm²) ve maksimum ($b=800-1200$ s/mm²) iki adet b değeri kullanılması önerilmektedir. " $b=0$ " değerinde alınan difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, " $b=1000$ " değerinde alınan görüntüler saf difüzyon ile ilgili bilgiyi vermektedir (35).

RF pulsu (180°) sonrası eklenen gradyent pulsların uygulanmasından sonra düşük difüzyon sabitli yani daha az oranda difüze olan maddeler, daha çok oranda difüze olan yani yüksek difüzyon sabitli maddelere göre, daha az sinyal kaybı göstermektedirler. Bu nedenle azalan sinyal intensitesi görüntü kontrastını oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak yüksek "D" değerine sahip alanlarda, düşük "D" değerine sahip alanlara göre daha fazla sinyal düşüşü ortaya çıkar. Pratik açıdan, akut serebral enfarkt nedeniyle difüzyon kısıtlılığı bulunan bölgeler, normal dokulara göre daha yavaş hızda sinyal kaybeder. Bu nedenle difüzyon ağırlıklı görüntüleme normal dokuya göre hiperintens görünür (36).

Difüzyon ağırlıklı görüntü difüzyonun yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi içerir. Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; örneğin superior-inferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır. Ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır. Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku yapısı ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DAG'da kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir. Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüye trace DAG denir. Her voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü; x,y,z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG'de yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmış olur (36).

Apparent Diffusion Coefficient (ADC) görüntüleme:

Gerçek difüzyon, konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak moleküllerin net devinimidir. Konsantrasyon gradiyentine bağlı moleküler devinim, termal gradiyent, basınç gradiyenti ya da iyonik etkileşimlerin sonucundaki moleküler devinimden ayırt edilemez. Difüzyon görüntüleme ile mikroskopik su deviniminin ölçümü yapılıyor olmasına rağmen, ölçümü yapılan devinimin ne olduğu kesin olarak bilinemez. Bu devinim rastgele olabileceği gibi rastgele olmayıp enerji bağımlı da olabileceği belirtilir. Bu yüzden, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile su moleküllerinin deviniminin ölçümü sırasında, “D” ile simgelenen gerçek difüzyon katsayısı yerine, sadece görünürdeki apparent difüzyon katsayısı (ADC) hesaplanır. Canlı ortamda ölçülen sinyal kaybı cansız ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı akımı ve kardiyak atımlar gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle tanımlamada “görünürdeki” ifadesi kullanılır ve formül şöyle değiştirilir (36).

Sinyal İntensitesi (SI) = $SI_0 \times \exp(-b \times ADC)$

Görüntüler değiştirilebilen b değerleri ile elde edilerek ADC hesaplanabilir. Bu, manyetik alan ve gradiyentin gücünden bağımsız olarak suyun translasyonel devinimi için kantitatif bir değerlendirme olanağı sağlar. Su moleküllerinin net yer değiştirmesi yarı geçirgen zarların geçirgenliğinden etkilenir. Bu nedenle, ADC patofizyolojik olaylara çok duyarlıdır. Membran geçirgenliğindeki bozulma sonucu ortaya çıkan hücre şişmelerinde ilk olarak ADC etkilenir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyal intensitesi sadece doku içindeki suyun difüzyon özelliklerinin bir sonucu olmayıp, aynı zamanda T2 uzaması gibi diğer özelliklere de bağımlıdır. İncelenen dokudaki difüzyon ağırlıklı görüntülerde izlenebilen fakat ADC haritasında görülmeyen T2 uzamasının ek katkısına “T2 parlama etkisi” (T2 shine trough) denir. ADC görüntüleri T2 etkisinden arındırılmış olup difüzyon kısıtlaması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir. T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'daki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC haritası (görünüşteki difüzyon

katsayısı haritası) elde edilir (36-38). ADC haritası difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC harita görüntü sinyali DAG' dakinin tam tersidir. Yani kısıtlanmış difüzyon DAG' da yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli, hızlı difüzyon DAG' da düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli olarak izlenir (33). Uygulamada DAG'ın, T2 ağırlıklı görüntü ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması gerekir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin klinikte en yaygın kullanım alanı serebral enfarktın görüntülenmesidir. Serebral kan akımındaki azalma kritik bir seviyeyi aştığında hücrelerde sitotoksik ödem meydana gelmektedir. DAG sitotoksik ödemi saptamada en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Bunun dışında nöroradyolojide epidermoid tümör araknoid kist ayrımı, abse, multipl skleroz, beyin tümörleri ve sitotoksik ödem oluşturan pek çok patolojik süreci belirlemede difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanılmaktadır (35, 36, 39).

Son yıllarda hızlı sekansların geliştirilmesi ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme serebral lezyonlar dışında birçok alanda da kullanılmaya girmiştir. Bunlar arasında karaciğerin fokal lezyonları, kas iskelet sistemi tümörleri, kemik iliği selüleritesi ve tutulumunun ayırıcı tanısı, böbrekte fonksiyon değişiklikleri ve enfeksiyonları, hidro-piyonefroz ayrımı, transplante böbreğin ve difüz renal hastalığın değerlendirilmesi ve böbrek tümörleri sayılabilir (40-43).

Son yapılan çalışmalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda korteks ve medullada renal ADC değerlerinin normalden düşük olduğu gösterilmiştir (44-46).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamız için, Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan (07.04.2008 tarih ve 2008/04 sayılı karar ile) onay alındı ve Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından mali destek sağlandı (PAUBAP No: 2008TPF025). Çalışmaya alınan tüm hastalar tetkiğin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı. Mayıs 2008 – Haziran 2009 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD veya Endokrin BD polikliniklerinden, tip 1 veya tip 2 DM ve diyabetik nefropati tanısı ile izlenen ve DM dışında böbreği etkileyebilecek sistemik bir hastalığı bulunmayan ve yaşı 70 ve altında olan 94 hasta radyolojik inceleme için gönderildi. Konjenital hipoplazik böbrek (n=1), obstrüktif üropati hikayesi (n=1), hidronefrozu (n=2), pyelonefrit hikayesi (n=2), geçirilmiş renal operasyon hikayesi (n=1), çapı 3 cm'den büyük kisti veya 3'den fazla sayıda kisti bulunan (n=5), kalp pili (n=1) ve kapalı alan korkusu (n=3) bulunması nedeniyle 16 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 78 hasta (43 erkek, 35 kadın) (ortalama yaş 56.2 ± 8.7 yıl; aralık, 26-70 yaş) MRG incelemeleri yapılmak üzere çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu için, klinik ve laboratuvar olarak diyabeti ve herhangi bir böbrek hastalığı bulunmayan, non-ürolojik bir sebeple MRG tetkiki için refere edilen 11'i erkek ve 11'i kadın, toplam 22 gönüllü (ortalama yaş 51.0 ± 11.1 yıl; aralık, 34-70 yaş) çalışmaya dahil edildi.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Diyabetik nefropatinin evrelemesinde, her hastanın 24 saatlik idrardaki mikroalbuminüri, proteinüri ve kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault ve "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) yöntemleri ile hesaplanmış GFH değerleri göz önünde bulunduruldu. Buna göre hastalar deneyimli bir nefrolog tarafından klinik olarak değerlendirilerek; 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi 30 mg/gün'ün altında ve GFH değeri 90 ml/dk'nın üzerinde artmış olan olgular "evre I" (n=16); 24 saatlik idrarda mikroalbumin

düzeyi 30-300 mg/gün aralığında ve GFH değeri normal sınırlarda (60-90 ml/dk aralığında) olan olgular “evre II” (n=18); 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi 300 mg/gün’ün üzerinde ve GFH değeri normal ya da azalmış olan olgular “evre III” (n=18); progresif nefropatisi bulunan GFH değeri azalmış (60 ml/dk’ nın altında) olan olgular “evre IV” (n=16); ve son dönem böbrek yetmezliği bulunan GFH değeri 15 ml/dk’nın altında olan olgular “evre V” (n=10) olarak evrelendirildi. Ayrıca, tüm olgularda hipertansiyon, koroner arter ve periferik arter hastalıkları, retinopati, nöropati, hiperlipidemi, myokard enfarktüsü ve bypass operasyonu, serebrovasküler hastalık öyküleri sorgulandı.

MR İNCELEME

Tüm olgularda tetkikler, 1.5 Tesla süperiletken magnet (Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI) ile 8 kanallı vücut sarmalı kullanılarak elde edildi. Kullanılan MRG cihazının gradyent gücü her ekseninde 33 mT/m, maksimum gradyent gücüne ulaşım zamanı 275 ms ve “slew rate” değeri 120 mT/m/ms idi. Tüm incelemeler supin pozisyonda yapıldı.

Sagittal ve aksiyel T1 ağırlıklı (T1A) “Fast Gradient Echo” lokalizer görüntüler üzerinden, böbreklerin pozisyonuna göre, çekim protokolümüzdeki sekansların planlaması yapıldı. İlk olarak yağ baskılama tekniği ile T2 ağırlıklı (T2A) “Single Shot Fast Spin Echo” sekansı kullanılarak [tekrarlama zamanı (TR) 674 msn, eko zamanı (TE) 79.2 msn TR/TE=674/79.2 msn], aksiyel planda görüntüleme yapıldı. Görüntüleme parametreleri; bant genişliği (“bandwidth” = BW) 83.33 kHz, görüntüleme alanı (“field of view” = FOV) 38 cm, kesit kalınlığı 8 mm, kesit aralığı 1.5 mm, veri toplama sayısı (“number of excitation” = NEX) 0.6 ve matris 320x224 olarak belirlendi. Daha sonra, aksiyel planda T1A “Spoiled Gradient Echo” sekansı (TR/TE=165/4.2 msn) kullanılarak görüntüleme yapıldı. Görüntüler, BW 31.2 kHz, FOV 38 cm, kesit kalınlığı 8 mm, kesit aralığı 1.5 mm, NEX 1 ve matris 320x160 parametreleri kullanılarak elde edildi. Son olarak, yağ baskılama tekniği kullanılarak koronal planda “Fast Imaging Employing Steady State Acquisition” (TR/TE=4.1/1.8 msn) görüntüler ile, BW 83.33 kHz, FOV 38 cm, kesit kalınlığı 5 mm, kesit

aralığı 1 mm, NEX 1 ve matris 256x224 parametreleri kullanılarak tetkik sonlandırıldı. Konvansiyonel MRG incelemenin hemen ardından, hastaya nefes tutturmadan, “Single Shot Echo Planar Imaging” sekansı (TR/TE=6000/81.8 ms) ile b değeri 600 s/mm² kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi. DAG için parametreler; BW 250 kHz, FOV 40 cm, kesit kalınlığı 6 mm, kesit aralığı 0 mm, NEX 6, matris 128x128 olarak belirlendi. Sekansın görüntü kümesindeki ilk seriyi eko-planar spin eko T2A görüntüler ($b = 0$ mm²/sn), sonraki seriyi ise x, y ve z yönlerinde $b = 600$ mm²/sn değerinde difüzyon duyarlı gradientler uygulanmış görüntüler oluşturmaktaydı. DAG için inceleme süresi 2 dakika 24 saniye idi. Tüm olgularda toplam tetkik süresi yaklaşık 8 dakika içerisinde gerçekleşti.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Elde olunan tüm görüntüler iş istasyonuna (Advantage Workstation 4.3; GE Healthcare) aktarıldı. Konvansiyonel MRG ve DAG tetkikleri, olguların klinik ve laboratuvar bilgileri bilinmeksizin, önce konvansiyonel T2A görüntüler ve takiben DAG olacak şekilde, aynı seansta değerlendirildi.

Konvansiyonel MR görüntüleri, böbrek boyutları ve renal parankim kalınlıkları ölçüldükten sonra, parankimal fokal lezyon varlığı, perirenal yağda çizgilenme varlığı ve kortikomedüller ayrımın izlenebilirliği yönlerinden incelendi.

İzotropik difüzyon ağırlıklı görüntülere ait gri skala ve renkli ADC haritaları iş istasyonundaki yazılım (FuncTool, GE Medical Systems) aracılığıyla otomatik olarak oluşturuldu. Transvers gri skala ADC haritalarında, her böbreğin üst, orta ve alt kesimlerinin her birinde üçer adet olmak üzere, 80-100 mm² çaplı elipsoid ilgi alanları (ROI, “region of interest”) renal korteks üzerine yerleştirilerek elde olunan ADC değerleri ölçüldü ve her böbrek kesimi için ortalama ADC değeri kaydedildi. Daha sonra her böbrek için, üst, orta ve alt kesimlerinden alınan ortalama ADC değerlerinin ortalaması ile her hasta için, bilateral böbreklerin ADC değerlerinin ortalaması hesaplandı.

VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablolarda böbrek boyutları, parankim kalınlığı ve ADC gibi ölçümle belirtilen değişkenler, ortalama \pm ortalamanın standart sapması olarak yer aldı.

İstatistiksel analizlerde; bağımsız gruplarda gözlenen ve beklenen frekanslar arasındaki fark için ki-kare testi, bağımsız iki grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılması için, iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t) normal dağılıma uymayan bağımsız değişkenler açısından Mann- Withney U testi; ikiden fazla bağımsız grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılması için, varyans analizi (ANOVA) ve ölçümle belirlenen iki değişken arasındaki ilişkinin büyüklüğü ve önemi için, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan diyabetik nefropatili olgular ile kontrol grubunun ortalama yaşları ve cinsiyetlerin dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0,058$ ve $p=0,581$). Diyabetik nefropatinin evrelerine göre, olguların klinik muayene ve sorgulamasında tespit edilen morbidite ve mortalitede etkili bulguların dağılımı Tablo – 2’de sunulmuştur.

Tablo – 2: Diyabetik nefropatili hastalarda, diyabetin morbidite ve mortalitesinde etkili bulguların evrelere göre dağılımı

	Evre I (n=16) (%)	Evre II (n=18) (%)	Evre III (n=18) (%)	Evre IV (n=16) (%)	Evre V (n=10) (%)	* <i>p</i> değeri
Hiper tansiyon	37.5	66.7	83.3	81.3	80.0	0.027
Hiper lipidemi	62.5	61.1	88.9	50.0	88.9	0.075
KVH	25.0	27.8	44.4	50.0	60.0	0.276
Retinopati	6.3	11.1	50.0	75.0	88.9	<0.001
Nöropati	12.5	5.6	38.9	50.0	44.4	0.015
SVH	0	5.6	0	6.3	22.2	0.126
Pretibial ödem	12.5	16.7	38.9	62.5	60	0.007

KVH: Kardiyovasküler hastalık, SVH: Serebrovasküler hastalık,

* ki-kare testi

Tüm hasta grubuna bakıldığında, evreler ilerledikçe, hipertansiyon, retinopati, nöropati ve pretibial ödem klinik bulgularının oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.05$). Buna karşın kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve serebrovasküler hastalık oranları ile evreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Diyabetik nefropatinin evrelerine göre olguların böbreklerinin koronal plandaki boyutları ve renal parankim kalınlıkları Tablo – 3’de sunulmuştur.

Diyabetik nefropatinin evreleri ilerledikçe, bilateral böbrek ortalama boyutlarında ($p=0.001$), parankim kalınlıklarında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Tablo – 3: Evrelerine göre böbrek ortalama uzunlukları ve parankim kalınlıkları

Evre	Böbrek Ortalama Uzunluğu (mm)		Böbrek Ortalama Parankim Kalınlığı (mm)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Kontrol (n=22)	105.91±7.86	106.09±7.72	16.00±0.78	16.18±0.85
Evre I (n=16)	107.50±8.84	109.00±10.27	13.25±1.23	13.38±1.25
Evre II (n=18)	107.44±10.19	104.50±13.33	12.50±1.20	12.39±2.03
Evre III (n=18)	99.56±12.75	96.33±16.71	12.67±2.16	12.06±3.17
Evre IV (n=16)	95.38±10.65	94.13±10.45	12.13±2.12	11.81±2.31
Evre V (n=10)	91.10±14.84	96.20±12.29	11.00±1.70	10.50±1.90
*p değeri	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

ADC değerleri ortalama ± ortalamanın standart sapması olarak verilmiştir.
*varyans analizi

Diyabetik nefropati evrelerine göre bilateral perirenal yağda çizgilenme ve kortikomedüller ayırım yapılabirlik oranları Tablo – 4’de sunulmuştur. Konvansiyonel imajların değerlendirilmesinde; T1A görüntülerde kortikomedüller ayırım, kontrol grubu, evre I ve II’de normal iken, evre III’te azaldığı, evre IV’de 16 hastanın 7’sinde kaybolduğu ve evre V’de ise biri dışında tüm hastalarda kaybolduğu izlendi. Bilateral perirenal yağ planlarındaki çizgilenme T2 ağırlıklı sekanslarda değerlendirildi. Kontrol grubundaki 44 böbrekte de perirenal yağ planlarında çizgilenme saptanmadı. Hasta grubunda diyabetik nefropati evresinin artması ile birlikte, bilateral perirenal yağ planlarında çizgilenme oranlarında artış izlendi ($p<0.001$).

Parankimal lezyon açısından değerlendirildiğinde diyabetik nefropatili 78 hastanın 40’ında (% 51.3) basit kortikal kist (çap <3 cm) ve 1 hastada (% 1.3) anjiomyolipom (çap=1 cm) saptandı. Kontrol grubunda toplam 22

hastanın 7'sinde (% 31.8) basit kortikal kist (çap<2 cm) izlenirken, 15'inde (%68.2) parankimal lezyon saptanmadı.

Tablo – 4: Evrelerine göre bilateral perirenal yağda çizgilenmenin izlenme ve kortikomedüller ayrımın yapılabirlik oranları

Evre	Bilateral Perirenal Yağda Çizgilenme		Kortikomedüller Ayrımın Yapılabirliği		
	Var (%)	Yok (%)	Normal (%)	Düşük (%)	Kayıp (%)
Kontrol (n=22)	0	100	100	0	0
Evre I (n=16)	18.8	81.3	100	0	0
Evre II (n=18)	22.2	77.8	100	0	0
Evre III (n=18)	66.7	33.3	55.6	33.3	11.1
Evre IV (n=16)	68.8	31.3	18.8	37.5	43.8
Evre V (n=10)	90	10	0	10	90

Diyabetik nefropatinin evrelerine göre, böbreklerden kaydedilen ADC ölçüm değerleri Tablo – 5'de ve Şekil – 3'de sunulmuştur.

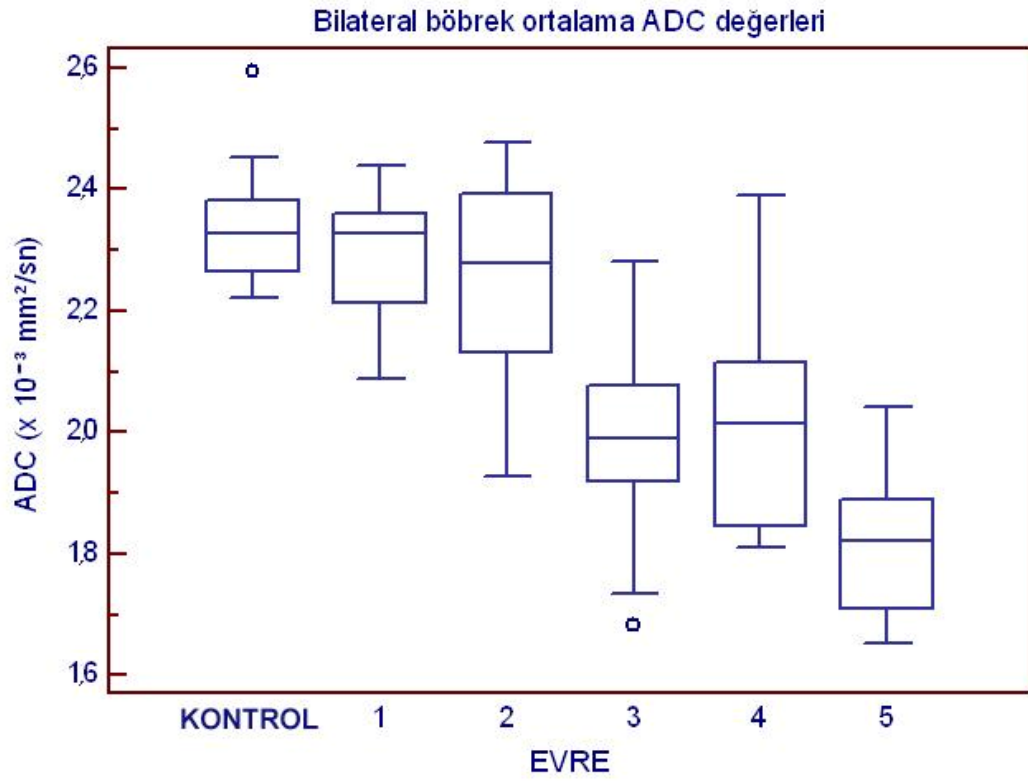
Bilateral böbreklerin hesaplanan ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile Evre I (p=0.944) ve Evre II (p=0.513) arasında, Evre I ile Evre II arasında (p=0.977), Evre III ile IV arasında (p=0.990), istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; kontrol grubu, evre I ve evre II ile evre III ve IV arasındaki (p<0.001) ve tüm evreler ile evre V arasındaki (p≤0.021) farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo – 5: Diyabetik nefropatinin evrelerine göre, böbreklerin üst, orta ve alt pollerinden ölçülen ve böbreklere göre hesaplanan ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)

ADC Değerleri ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)							
	Kontrol (n=22)	Evre I (n=16)	Evre II (n=18)	Evre III (n=18)	Evre IV (n=16)	Evre V (n=10)	P değeri
Sağ üst	2.34 \pm 0.12	2.23 \pm 0.16	2.22 \pm 0.22	1.98 \pm 0.22	1.99 \pm 0.18	1.83 \pm 0.14	<0.001
Sağ orta	2.31 \pm 0.14	2.27 \pm 0.13	2.31 \pm 0.21	2.00 \pm 0.22	1.99 \pm 0.24	1.81 \pm 0.12	<0.001
Sağ alt	2.33 \pm 0.14	2.32 \pm 0.10	2.24 \pm 0.20	1.99 \pm 0.19	1.98 \pm 0.18	1.87 \pm 0.16	<0.001
Sol üst	2.33 \pm 0.12	2.28 \pm 0.16	2.25 \pm 0.17	1.95 \pm 0.18	2.03 \pm 0.20	1.78 \pm 0.15	<0.001
Sol orta	2.30 \pm 0.10	2.31 \pm 0.16	2.23 \pm 0.22	1.99 \pm 0.19	2.04 \pm 0.23	1.76 \pm 0.15	<0.001
Sol alt	2.37 \pm 0.14	2.32 \pm 0.13	2.27 \pm 0.18	2.00 \pm 0.20	2.05 \pm 0.15	1.80 \pm 0.17	<0.001
Sağ ortalama	2.33 \pm 0.11	2.27 \pm 0.11	2.26 \pm 0.20	1.99 \pm 0.19	1.99 \pm 0.19	1.84 \pm 0.13	<0.001
Sol ortalama	2.34 \pm 0.09	2.31 \pm 0.12	2.25 \pm 0.16	1.98 \pm 0.17	2.04 \pm 0.18	1.78 \pm 0.15	<0.001
Bilateral ortalama	2.33\pm0.09	2.29\pm0.10	2.25\pm0.16	1.98\pm0.16	2.01\pm0.17	1.81\pm0.12	<0.001

ADC değerleri ortalama \pm ortalamanın standart sapması olarak verilmiştir.

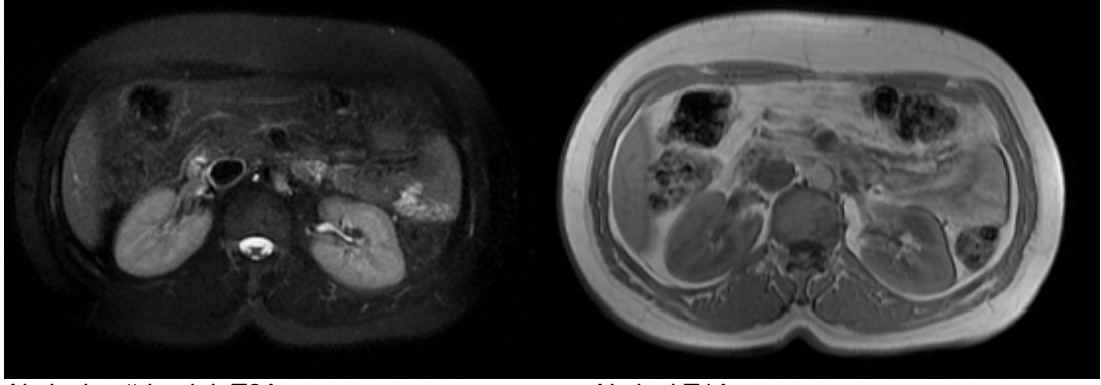
Post-Hoc Tukey HSD analizi sonrası farklılığı yaratan; böbreklerin üst,orta,alt polleri ve böbreklerin hesaplanan ortalama değerleri için kontrol grubu-evre I-II ile evre III-IV-V arasındaki ve evre III-IV ile evre V arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıktır.



Şekil – 3: Diyabetik nefropatinin evrelerine göre bilateral böbreğin ortalama ADC değerleri dağılımının “box-and-whisker” grafiği

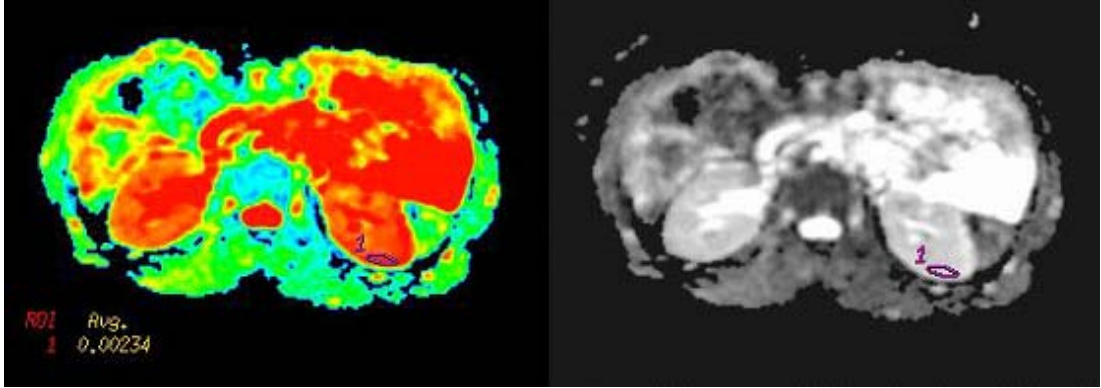
Nefropati evresi ile bilateral böbreklerin ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon ($r=-0.751$, $p<0.001$) izlenirken, hastaların 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ($r=0.622$, $p<0.001$), Cockcroft-Gault ($r=0.569$, $p<0.001$) ve MDRD ($r=0.635$, $p<0.001$) formülleri ile hesaplanan GFH değerleri ile bilateral böbrek ortalama ADC değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

OLGULARDAN ÖRNEKLER



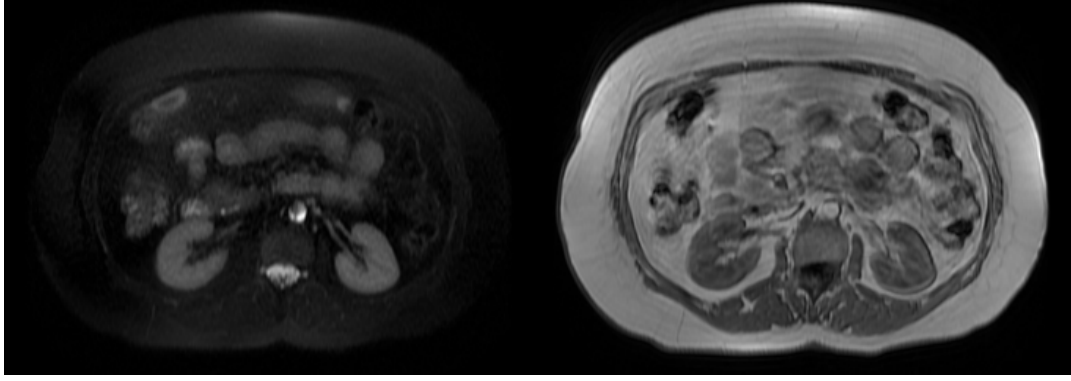
Aksiyel yağ baskılı T2A

Aksiyel T1A



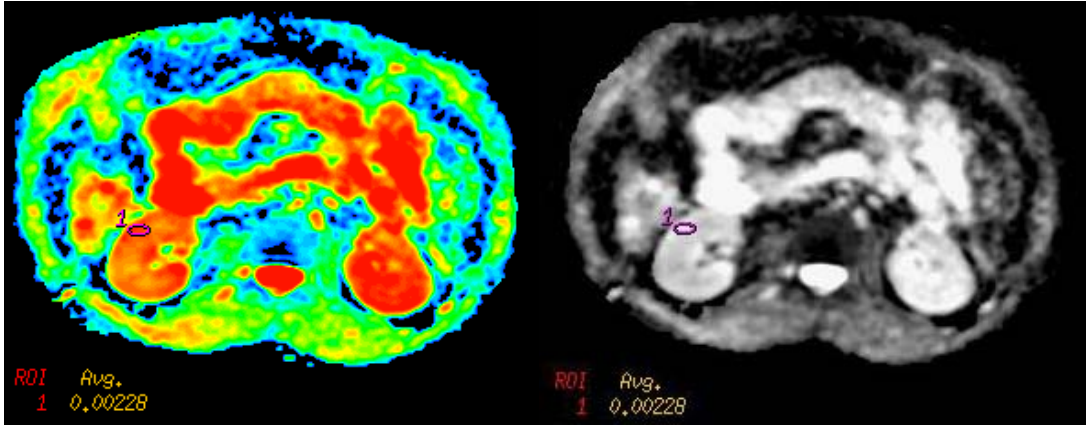
ADC harita

Şekil – 4: Kontrol grubu olgu örneği. 47 yaşında bayan hasta. Normal böbrek korteksinde b 600 sn/mm² kullanılarak ölçülen ADC değeri 2.34×10^{-3} mm²/sn



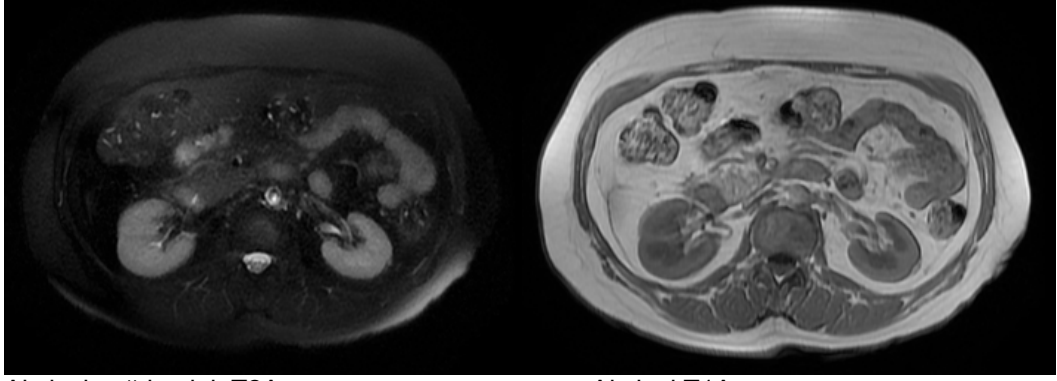
Aksiyel yağ baskılı T2A

Aksiyel T1A



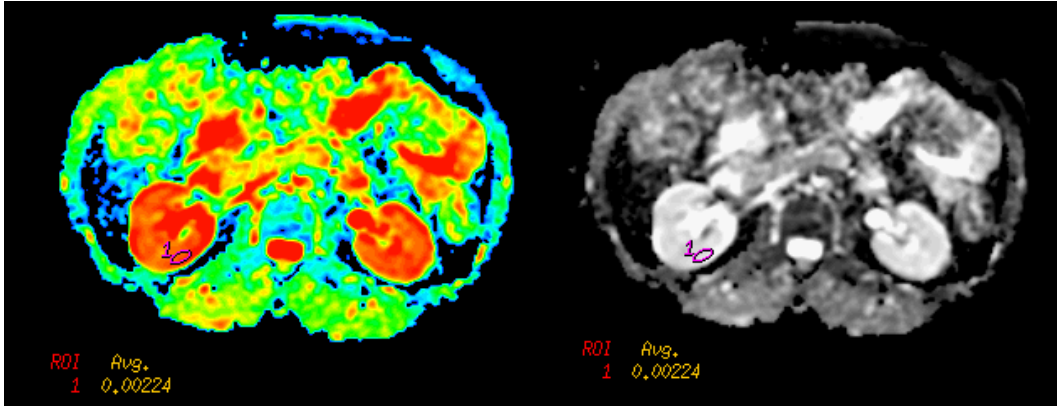
ADC harita

Şekil – 5: Evre 1 diyabetik nefropati olgu örneği. 52 yaşında bayan hasta, böbrek korteksinde b 600 sn/mm² kullanılarak ölçülen ADC değeri 2.28×10^{-3} mm²/sn



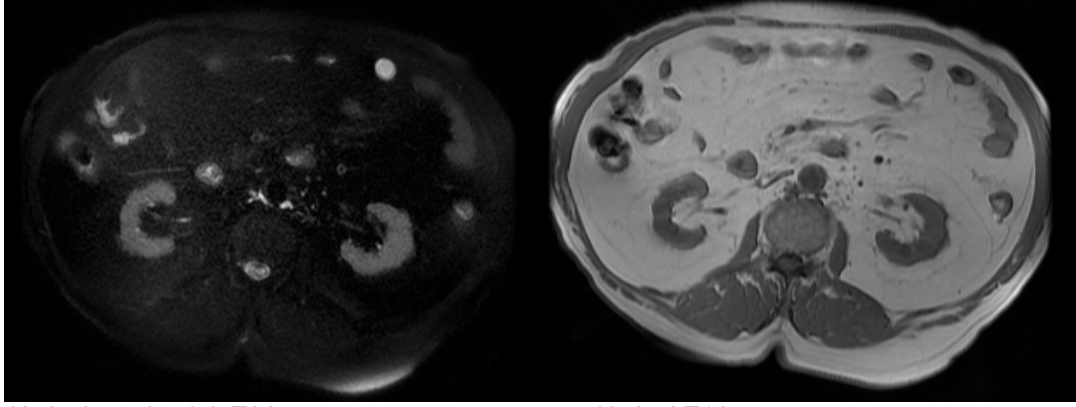
Aksiyel yağ baskılı T2A

Aksiyel T1A



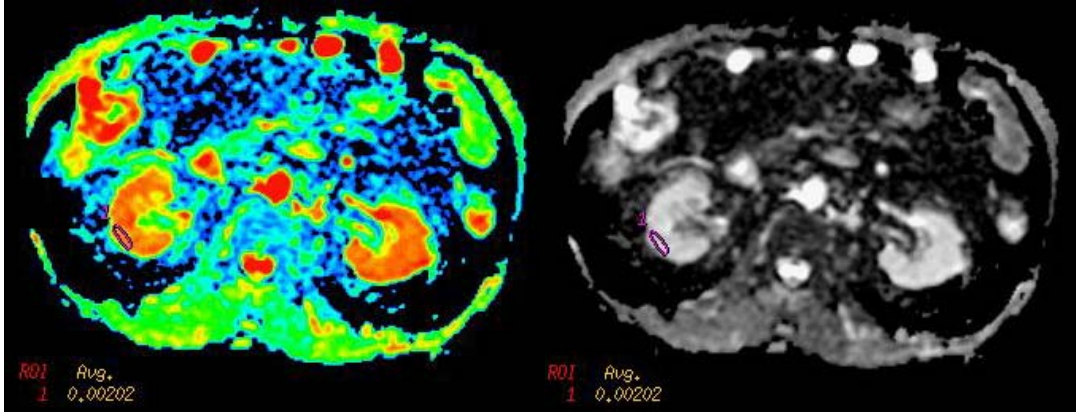
ADC harita

Şekil – 6: Evre 2 diyabetik nefropati olgu örneği. 60 yaşında bayan hasta, böbrek korteksinde b 600 sn/mm² kullanılarak ölçülen ADC değeri 2.24×10^{-3} mm²/sn



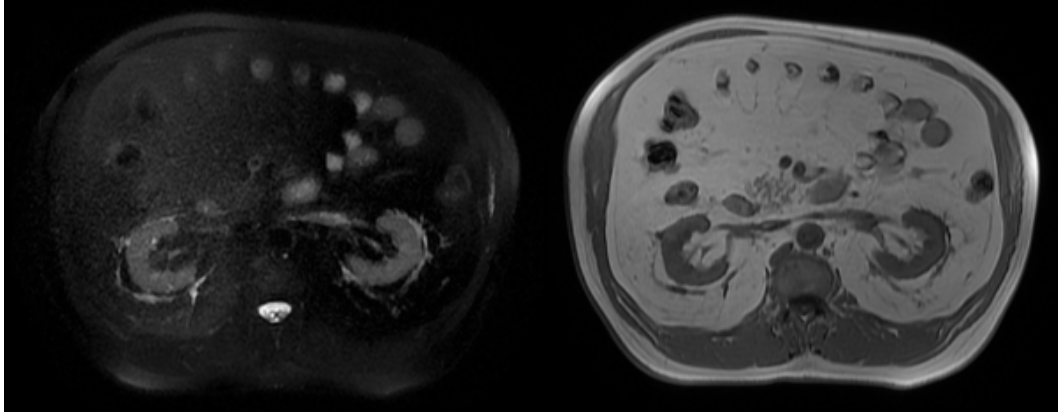
Aksiyel yağ baskılı T2A

Aksiyel T1A



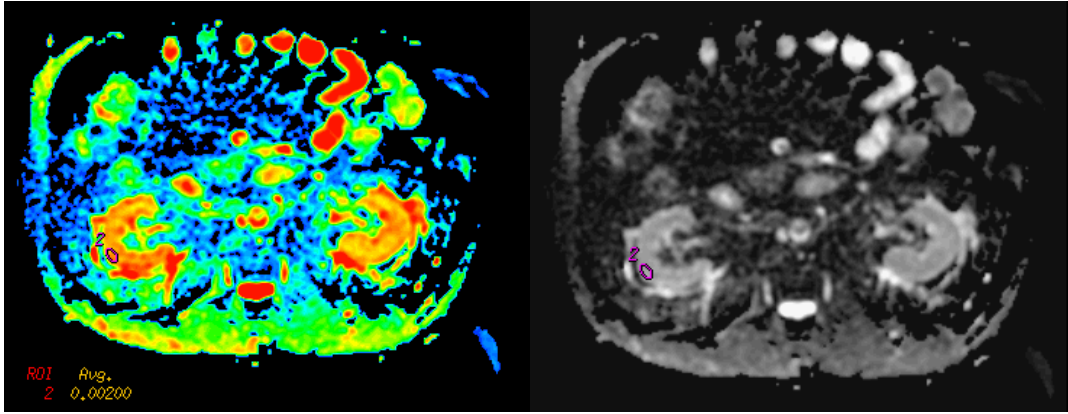
ADC harita

Şekil – 7: Evre 3 diyabetik nefropati olgu örneği. 68 yaşında erkek hasta, böbrek korteksinde b 600 sn/mm² kullanılarak ölçülen ADC değeri 2.02×10^{-3} mm²/sn



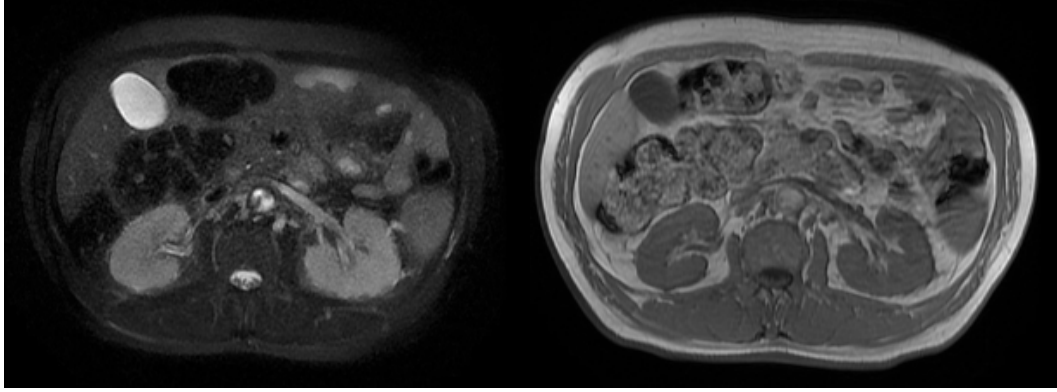
Aksiyel yağ baskılı T2A

Aksiyel T1A



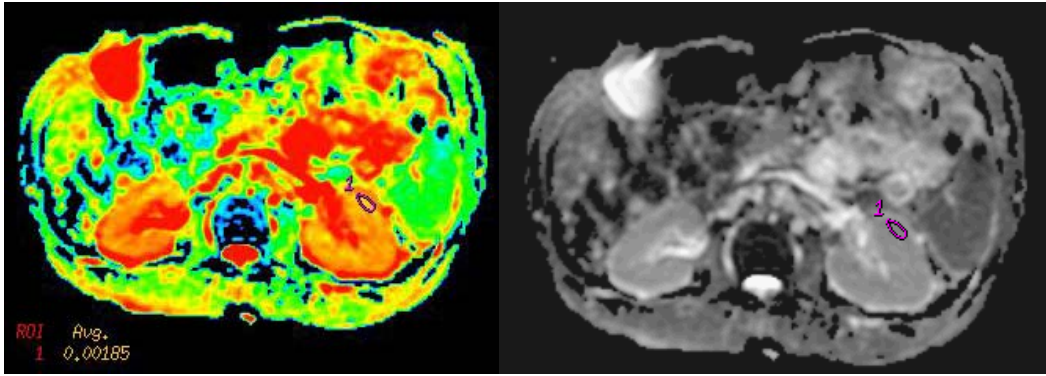
ADC harita

Şekil – 8: Evre 4 diyabetik nefropati olgu örneği. 59 yaşında erkek hasta, böbrek korteksinde b 600 sn/mm² kullanılarak ölçülen ADC değeri 2.00×10^{-3} mm²/sn



Aksiyel yağ baskılı T2A

Aksiyel T1A



ADC harita

Şekil – 9: Evre 5 diyabetik nefropati olgu örneği. 63 yaşında erkek hasta, böbrek korteksinde b 600 sn/mm² kullanılarak ölçülen ADC değeri 1.85×10^{-3} mm²/sn

TARTIŞMA

Diyabetik nefropati sıklığı, diyabetli olgu sayısındaki artış ve diyabetik hastaların yaşam süresindeki uzamaya bağlı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde böbrek yetmezliği nedenleri arasında ilk sırada bulunmaktadır. Ülkemizde hemodiyaliz hastaları içerisindeki diyabetik nefropatili olguların oranı %21.1'dir (1).

Diyabetik nefropati olarak adlandırılan klinik sendrom, süreklilik gösteren mikroalbuminüri, erken dönem kan basıncı yükselmesi, glomerüler filtrasyon hızında düşme, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterizedir. Genetik yatkınlık varlığında, hemodinamik ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim diyabetik nefropati gelişimini kolaylaştırmaktadır (47). Mikroalbuminürik hastaların 1/3'ünde albümin atılımı normal sınırlar içine dönerken, 1/3'ünde aşikar proteinüriye ilerler (48, 49). Proteinürik hastaların %10-50'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişirken, %40-50'si kardiyovasküler komplikasyonlarla erken dönemde kaybedilir (49). Birçok çalışma mikroalbuminüri-proteinüri gelişme insidansının tip 1 ve 2 diyabetiklerde birbirine yakın değerlerde olduğunu ortaya koymuştur (50).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ilk olarak akut serebral iskeminin görüntülenmesinde kullanılmaya başlanılmıştır. DAG MR uygulamalarının büyük kısmı nöroradyoloji ile ilgili olup, apse, tümör ve demiyelinizan hastalık ayırıcı tanılarında kullanılmaktadır (36, 51). Ekoplanar görüntülemenin tanımlanması ve kısa sürede difüzyon çalışmaları yapabilen serilerin kullanılmasıyla birlikte, DAG abdomen incelemelerinin tanısal uygulamalarında kendine yer bulmuştur.

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak randomize hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme mikroskobik düzeyde su moleküllerindeki fizyolojik hareketlerin görüntülenmesidir. Konvansiyonel MRG'de suyun moleküler hareketi görüntü üzerine son

derece küçük bir katkıda bulunmaktadır. Güçlü gradientlerin kullanımı ile MRG'de dokularda suyun difüzyonuna duyarlı hale gelip difüzyon ağırlıklı görüntüleme yapılabilir.

Difüzyon miktarı difüzyon katsayısı ile tanımlanır. Kapiller perfüzyon, hareket, ısı ve manyetik duyarlılık gibi faktörler in vivo olarak difüzyon katsayısının ölçümünü etkilemektedir. Bu faktörler nedeniyle difüzyon katsayısı yerine, görünen difüzyon katsayısı ("apparent diffusion coefficient" = "ADC") kullanılmaktadır (52). DAG'da difüzyona duyarlılığı sağlayan b değeri olup, yüksek b değeri (1000-1200 sn/mm²) ile yapılan incelemeler sayesinde dokulardaki T2 etkisi minimuma indirilerek difüzyona karşı duyarlılığın arttığı bilinmektedir. Abdomen difüzyon ağırlıklı MR incelemede maksimum b değerinin 800 veya daha yüksek olması önerilmekte ve böylece akım fenomeniden ve perfüzyon etkisinden bağımsız saf difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilebilmektedir (53).

DAG'da anatomik detay konvansiyonel sekanslara göre yetersizdir. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve sinyal - gürültü oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. EPI sekansından kaynaklanan, özellikle kafa tabanı düzeyinde paranazal sinüsler ve temporal kemiklere yakın alanlarda manyetik duyarlılığa bağlı oluşan anatomik distorsiyon artefaktları görüntülerde ciddi bozulmalara yol açmaktadır. Diğer bir artefakt nedeni ise hasta hareketidir. DAG MR mikroskopik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır (54).

Abdomende difüzyonla ilgili çalışmalar ultrafast dizilerin tanınmasıyla gerçekleştirilmiş olup tüm bilgiyi tek nefeste elde etmeyi mümkün kılmıştır. Buna bağlı artefaktlar azalmıştır ki bunlar sinyal-gürültü oranını (SGO) azaltır ve nicel analizleri zorlaştırır. Bu ultrafast diziler ekoplanar görüntüleme dizileri olup, 30-60 ms civarında bilgileri toplar. Böylece makroskopik fizyolojik harekete bağlı artefaktları azaltır (53). Bu kısıtlılıklar karın bölgesi

çalışmalarında T2-ağırlıklı görüntüleri elde edecek dizilerin kullanılmasına engel olmuştur ve doğal olarak difüzyon çalışmalarına da etkisi olmuştur.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri, böbrek fonksiyonları hakkında noninvaziv bilgi verebilen bir yöntemdir. Bu teknik hem sağlıklı bireyler hem de ileri derecede hastalarda kolaylıkla uygulanabilir. Böbrek fonksiyonundaki gerilemenin derecesini de ortaya koyabilmektedir (44). Moleküler su hareketleri daha çok tübüler hücrelerde gerçekleşir ve bu hareket nefronda bulunduğu yere göre aktif ya da pasif transportla düzenlenir (55). Böbrek, parankimi içindeki su moleküllerinin hipomotilitesi, yüksek kan akımı ve akışkan taşıma fonksiyonu sayesinde difüzyon çalışmaları için çok uygundur. (5, 57). Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri sayesinde eş zamanlı olarak bir dokunun perfüzyonu ve difüzyonu hakkında bilgi edinilebilir, böylece normal ve anormal dokular birbirinden ayrılabilir (44). Karmaşık anatomik ve fizyolojik yapıları nedeniyle böbrekler difüzyon MRG için ileri derecede ilgi çekmektedirler (43, 56, 58).

Renal fonksiyonlar genellikle güvenilir olarak kabul edilen nükleer tıp teknikleriyle değerlendirilir, bu yöntem iyonizan radyasyon içerir ve çözünürlüğü düşüktür. Bu teknikle glomerüler filtrasyon hızı ve efektif plazma renal akımı değerlendirilebilirken böbrek difüzyonu ve perfüzyonu değerlendirilemez. Nükleer tıp tekniğinde renal korteks ve medulla ayrımı yapılamaz (59).

Difüzyon ağırlıklı EPI görüntülerde de çözünürlük düşük olduğundan korteks ve medulla ayrımı yapıp buralardan ayrı ayrı ölçüm yapmak zor olabilir (43). Renal korteks ve medulla ayrımı bu nedenle kesin olarak yapılamamaktadır.

ROI'yi renal korteksin ve medullanın üzerinde ayrı ayrı ayarlamanın zorluğu nedeniyle, Cova ve ark. yaptıkları çalışmada korteks ve medullada ayrı ayrı ADC değerleri bulmayı denememişler, EPI'nin kısıtlı uzaysal çözünürlüğü ve hareket artefaktlarından dolayı ROI'nin kortikomedüller

bileşkenin merkezinde olması gerektiğini bildirmişlerdir (60). Bizim çalışmamızda da bu bölgeler tahmini olarak belirlenmiş olup olabildiğince korteks düzeyinden ölçümler alınmıştır.

Thoeny ve ark., 18 sağlıklı gönüllü ve 15 hastada böbreğin korteks ve medullasından yüksek (500, 750, 1000 sn/mm²) ve düşük (0, 50, 100 sn/mm²) *b* değerleri kullanarak yaptıkları çalışmada; normal sağlıklı gönüllülerde korteksin medulladan daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (44). Yang ve ark. 7 T MR sistemi ile fareler üzerinde yaptıkları çalışmada normal rat böbreklerinde kortikal ADC değerlerini medüller ADC değerlerinden daha yüksek bulmuşlar (61).

Fukuda ve ark. yaptıkları çalışma da böbrekteki gelişigüzel molekül hareketlerinin anizotropik olduğu ve düşük *b* değerlerinde üst kutuptan ölçülen ADC değerleri radial biçimde dizilen böbrek yapıları tarafından ciddi biçimde etkilendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada böbreğin orta kısmından, her üç yönde alınan ADC değerleri, herhangi bir *b* değerinde anlamlı fark göstermezken üst kutupta hafif farklılıklar izlenmiştir. Sonuç olarak, böbrek kutuplarından yapılan ADC ölçümlerinin farklı gradiyent değerlerinde değişkenlik gösterebildiği saptanmıştır. Böbrek orta kısmından yapılan ölçümler ise farklı *b* değerlerinde anlamlı fark göstermemiştir. Fukuda ve ark. böbreklerin merkez kesiminin perfüzyondan en az etkilendiğini belirtmiş ve değerlendirilmenin bu bölgeden yapılmasını önermiştir (43). Renal kutuplarda korteks miktarı, medulla miktarından daha fazladır. Ayrıca kortekste kan akımı medulladaki kan akımından 10 kat daha fazladır. Bu nedenle kutuplardaki yüksek ADC değerleri yüksek perfüzyon ile açıklanabilir. Bu etki düşük *b* değerleri için gözlenirken yüksek *b* değerleri için tamamıyla ihmal edilebilir (56).

Biz bu çalışmamızda, diyabetin böbreği difüz olarak etkileyen bir hastalık olması nedeniyle bilateral böbreklerin ortalama ADC değerlerini göz önünde bulundurduk. Böbrek orta kesminden alınan ADC değerleri ile böbreğin ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık bulmadık

($p > 0.05$). Çalışmamızda, $b = 600$ sn/mm² değeri kullanarak belirlediğimiz normal böbreklerdeki ortalama ADC değeri ($2.33 \pm 0.09 \times 10^{-3}$ mm²/sn), literatürdeki benzer parametreler kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Literatürde normal böbrekler için bildirilen ADC değerleri Tablo-6 da sunulmuş olup, bu çalışmalarda bildirilen ADC değerleri arasındaki farklılıklar kullanılan b değerine, görüntüleme parametrelerindeki farklılıklara, magnetin gücüne ve MR sistemindeki farklılıklara bağlıdır. Literatürde renal görüntüleme için efektif b değerini bildiren bir konsensus henüz oluşturulamamıştır.

Toyoshima ve ark. tarafından dikkat çekecek derecede düşük ADC değerleri ($1.68 \pm 0.15 \times 10^{-3}$ mm²/sn) raporlanmıştır, bu da yüksek aralıkta ($317-932$ sn/mm²) kullandıkları b değerlerine bağlanmıştır (62). Cova ve ark. yaptıkları çalışmada b değerini 500 sn/mm² seçerek ve 3 tane 1cm yarıçaplı ROI kullanarak toplam 60 böbrekte ADC değeri ölçmüşler. Normal böbreklerde ortalama $2.19 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ mm²/sn' lik ADC değerleri bulmuşlar. 29'u renal lezyonlu 10'u normal gönüllü toplam 39 olgunun ADC değerleri normal renal parankim, lezyonlu bölge ve dilate toplayıcı sistemden ölçülmüş olup ADC değerleri; normal renal parankimde 1.72×10^{-3} mm²/sn ile 2.65×10^{-3} mm²/sn arasında bulmuşlardır (60). Xu ve ark. yaptıkları çalışmada b değerini 500 sn/mm² seçip normal böbreklerde ADC değerini $2.87 \pm 0.11 \times 10^{-3}$ mm²/sn, Carbone ve ark. yaptıkları çalışmada b değerini 600 sn/mm² seçip normal GFH'ya sahip hastalardaki ADC değerini $2.44 \pm 0.24 \times 10^{-3}$ mm²/sn, Bozgeyik ve ark. yaptıkları çalışmada normal böbreklerde $b = 600$ sn/mm² değerinde ADC değerini $2.66 \pm 0.09 \times 10^{-3}$ mm²/sn ve Yıldırım ve ark. yaptıkları çalışmada $b = 444-778$ sn/mm² değerinde iken ADC değerini 1.90 ± 0.90 mm²/sn bulmuşlar (46, 63, 64, 65).

Ichikawa ve ark. yaptıkları çalışmada b değerlerini düşük tuttuklarında perfüzyon etkisi ve T2 süresi, ADC ölçümlerini nispeten daha fazla etkilemektedir. Büyük b değerleri kullanılması ile difüzyon etkisinin belirginleştiği, ancak görüntü kalitesinin azaldığı ve değerlendirmeyi güçleştirdiğini bildirmişler (66). Biz de çalışmamızda, DAG'da yeterli görüntü

kalitesi sağlarken, perfüzyon etkisini düşük ve difüzyon etkisini yüksek tutabilmek amacıyla *b* değerini 600 sn/mm² olarak belirledik.

Tablo – 6: Çalışmalara göre böbreğin normal ADC değerleri

	ADC değeri (x10⁻³mm²/sn)	Tesla Gücü	b değeri (sn/mm²)	Ölçüm Yeri	Nefes tutma
Toyoshima ve ark. (62)	1.68 ± 0.15	1.5 T	30-1200	Korteks	tutmalı
Namimoto ve ark. (58)	2.55	1.5 T	30-300	Korteks	tutmalı
Thoeny ve ark. (44)	3.50 ± 0.47	1.5 T	0-100	Korteks	tutmasız
Thoeny ve ark. (44)	1.67 ± 0.11	1.5 T	500-1000	Korteks	tutmasız
Cova ve ark. (60)	2.19 ± 0.17	1.5 T	500	Ayrım Yok	tutmalı
Xu ve ark. (63)	2.87 ± 0.11	1.5 T	500	Ayrım Yok	tutmalı
Yıldırım ve ark. (65)	1.90 ± 0.90	1.5 T	444-778	Ayrım Yok	tutmasız
Carbone ve ark. (46)	2.44 ± 0.24	1.5 T	600	Ayrım yok	belirsiz
Bozgeyik ve ark. (64)	2.66 ± 0.09	1.5 T	600	Ayrım Yok	tutmasız
Bu Çalışmada	2.33 ± 0.09	1.5 T	600	Korteks	tutmasız

Siegel ve ark.'ın nefes tutmaksızın yaptıkları difüzyon ağırlıklı böbrek MRG çalışmasında, sağlıklı gönüllülerden ölçülen renal ADC değerleri arasında büyük bireysel farklar gözlenmiştir. Siegel ve ark., $1.79 \pm 0.39 \times 10^{-3}$ mm²/sn'den $2.95 \pm 0.58 \times 10^{-3}$ mm²/sn'ye kadar değişen değerler raporlamışlardır (67).

Nefes tutturularak alınan DAG tekniğinin en önemli avantajları, görüntüleme zamanının (20 sn) kısa olması ve solunuma bağlı artefaktların azalmasıdır. Teorik olarak bu teknik, lezyon karakterizasyonunda ve küçük lezyonlardan yapılan ADC ölçümlerinde daha etkilidir. Buna karşın nefes tutmalı DAG'da düşük SGO nedeniyle gürültü daha fazladır. Nefes tutmaksızın alınan DAG tekniğinin en önemli avantajı, yüksek SGO ile birlikte ince kesit kalınlığında (4-5 mm) görüntülerin alınabilmesidir. Bu teknikte multipl *b* değerleri kullanabilmekte ve böylece optimal düzeyde kalitatif ve kantitatif değerlendirme yapılabilmektedir. Her iki teknikte de, DAG'ın respiratuar ve kardiyak trigger kullanılarak yapılması, hareket artefaktını azaltarak görüntü kalitesini artırır. Ancak buna bağlı görüntüleme zamanı da artmaktadır (68, 69). Çalışmamızda böbreklerin difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi, kardiyak ve solunum tetikleme kullanmadan, nefes tutmasız teknikle gerçekleştirdik. Böylece uzun süre nefesini tutamayan, yaşlı veya obez hastalarda da inceleme yapabildik.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme akut ve kronik böbrek yetmezliğinde ve renal arter darlığı olan hastalarda parankimi değerlendirmek için kullanışlı noninvaziv bir tekniktir. Xu ve ark. yaptıkları çalışmada tek taraflı renal arter darlığı bulunan hastalarda karşı böbreğe göre ADC değerlerinde düşme bulmuşlar (63). Başka bir çalışmada ise akut ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve renal arter darlığı bulunan hastalarda böbrek korteksinde belirgin düşük ADC değerleri bulunmuş (56).

Kronik böbrek yetmezliğinde nefron kaybı ve buna bağlı olarak su hareketliliğinde azalmaya, renal arter stenozunda ise renal iskemi ve korteks perfüzyonundaki azalma ve intraselüler ödeme bağlı renal parankimal ADC değerlerinin azaldığı düşünülmektedir. Literatürde böbreklerdeki diürezis ve ADC ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Muller ve ark. yaptıkları çalışmada, su kaybettirilmiş sonradan yeniden su kazandırılmış olguları değerlendirmişler, sırasıyla $2.88 \pm 0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve $3.56 \pm 0.32 \times 10^{-3}$

mm²/sn lik ADC değerlerini bulmuşlar. Ortalama değerlerin hidrasyon durumlarında, dehidrasyon durumlarına göre %25 oranında daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (56). Buna karşın Carbone ve ark. ve Ries ve ark. yaptığı çalışmada IV furosemid injeksiyonu sonrası böbreklerdeki ADC değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna hidrasyon durumunu değiştirecek kısıtlama ya da furosemid enjeksiyonu yapılmamıştır (46, 55).

Böbreğin enfeksiyöz patolojilerinde enflamasyonun ADC değerlerini düşürdüğü bulunmuştur (70). Chan ve ark. yaptıkları çalışmada ultrasonografi ile pelvikaliksiyel genişlemesi saptanmış 12 hastada hidronefroz ve piyonefroz ayırımında DAG kullanmışlar. DAG'da hidronefrotik böbrek pelvisinin hiperintens iken, piyonefrotik böbreğin pelvisinin hipointens olarak izlendiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, böbreklerin pelvisinden ölçülen ortalama ADC değerleri, hidronefrotik böbreklerde $2.98 \pm 0.65 \times 10^{-3}$ mm²/sn ve piyonefrotik böbreklerde $0.64 \pm 0.35 \times 10^{-3}$ mm²/sn olarak bulunmuştur. Piyonefrotik böbrekte, toplayıcı sistem yüksek viskozite ve yoğun hücre içeren pürülan madde ile tamamen doludur ki bu difüzyonda azalmaya, yüksek DAG sinyaline ve düşük ADC değerlerine neden olur (42). Verswijvel ve ark. yaptıkları çalışmada bir piyelonefritli, bir renal abseli ve birde ksantogranülamatöz piyelonefritli üç olguda böbreklerde etkilenmiş parankim alanlarında, normal parankime göre daha düşük ADC değeri bulmuşlar (70). Bunlar dışında Cova ve ark. yaptığı çalışmada *b* değerini 500 sn/mm² kullanarak hidronefroz ve piyonefroz ayırımında ADC değerlerini ölçmüşler. Bu çalışmada hidronefrozlu böbrek parankiminde 3.39×10^{-3} mm²/sn ile 4.00×10^{-3} mm²/sn arasında, piyonefrozlu böbrek parankiminde ise 0.77×10^{-3} mm²/sn ile 1.07×10^{-3} mm²/sn arasında değişen ADC değerlerini bulmuşlar (60).

Thoeny ve ark. yaptığı çalışmada, renal yetmezlikli olgularda korteks ve medulladan alınan ADC değerlerinin normal sağlıklı gönüllülerden düşük olduğu, pyelonefritli hastalarda sağlam karşı böbrekle kıyaslandığında korteks ve medulladaki ADC değerlerinin daha düşük ve üreteral

obstrüksiyonlu hastalarda ise değişik derecelerde farklılık olduğu gösterilmiştir (44).

Bozgeyik ve ark. yaptıkları çalışmada intravenöz ürografide üriner sistem taşına bağlı pelvikaliyektazisi saptanmış 26 hastayı *b* değeri olarak 100, 600, 1000 sn/mm² kullanarak difüzyon ağırlıklı MR incelemeye almışlar. Normal ve hidronefrotik böbreklerde ADC değerleri karşılaştırılmış ve hidronefrotik böbreklerde normal böbreklere göre ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptamışlar. Her üç *b* değeri ile ölçülen ADC değerlerinin ortalamasında normal böbreklerde ADC değerini $2.65 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, hidronefrotik böbreklerde ise ADC değerini $2.58 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulmuşlar (64). Toyoshima ve ark. yaptıkları çalışmada, hidronefrozu hastalarda sintigrafi ile saptanmış renal fonksiyon ile ADC değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. 45 hidronefrozu bulunan ve 21 hidronefrozu bulunmayan böbreğe sahip 36 hastayı 30, 900, 1200 sn/mm² *b* değeri kullanarak difüzyon ağırlıklı görüntülerde değerlendirmişler. Renal korteksten 4 farklı alandan elde ettikleri ölçümlerin ortalama ADC değerini hesaplamışlar. Normal böbreklerdeki ADC değerini $1.68 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, hidronefrotik böbreklerdeki ADC değerini $1.53 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplamışlar ve ADC değerlerinde hidronefrotik böbrekte kontralateral normal böbreğe göre anlamlı derecede azalma bulmuşlar. Ölçülen ADC değerleri ile renal fonksiyonların derecesi arasında ılımlı derecede korelasyon saptamışlar (62). Yapmış olduğumuz bu çalışmada hidronefrozu, obstruktif üropatisi ve pyelonefrit öyküsü bulunan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Bizim çalışmamızda, diyabetik hastaların % 70 inde hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon ve böbreğin ADC değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, 75 hipertansiyon ve kontrol grubundan oluşan hastaları düşük ve yüksek *b* değerlerinde DAG MR ile değerlendirmişler. Hipertansiyon hastaları evrelendirilmiş ve ölçülen ADC değerleri ile gruplardaki kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. Bunun dışında hipertansiyonun son organ hasarını belirlemek

için 55 hastada mikroalbüminüri değerlendirilmiş. Buna göre mikroalbüminüri ile ADC değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hipertansiyonun son organ hasarı oluşturduğunda bile ADC değerlerini etkilemediği sonucuna varmışlar (65). Bu nedenle, hipertansiyonun böbrek ADC değeri üzerine etkisini göz ardı ettik. Ayrıca bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile mikroalbuminüri evresinde ki hasta grubu ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi için GFH ölçmede altın standart inülin klirensi olmakla birlikte invazif bir yöntem olması ve karışık laboratuvar incelemeler gerektirdiğinden günlük pratiğe uygun değildir. Bunun dışında GFH ölçümü için Tc 99m-DTPA yöntemi kullanılmaktadır (71). Ancak klinik uygulamada sıklıkla "kreatinin klirensi"ne başvurulur. Bunun için 24 saatlik idrar toplama işlemi gereklidir. İdrar toplama işleminin hasta açısından zor olması, araştırmacıları idrar toplama işlemi gerektirmeyen, kreatinin'in plazma düzeyinden hesaplanan klirens ve GFH regresyon eşitlikleri gibi ampirik formüllere yönlendirmiştir. Bu ampirik formüllerden klinik pratikte en çok kullanılan Cockcroft-Gault'un erişkinler için, Schwartz ve ark.'nın pediatrik olgular için tanımladığı GFH formülleridir (72, 73). Diğer yandan, Tc-99m DTPA yöntemiyle ölçülen GFH'ın referans yöntemlerle karşılaştırıldığında 10 ml/dak gibi azalmış klirens düzeylerinde bile doğru sonuç verdiği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (74). İnülin klirensinin günlük pratiğe uygun olmaması ve Tc 99m-DTPA yönteminde hastaya radyoaktif maddenin verilecek olması nedeniyle, biz çalışmamızda hastaları evrelendirirken 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault ve MDRD formülleri ile hesaplanan GFH değerlerini göz önünde bulundurduk.

Carbone ve ark. yaptıkları 14 hastalık çalışmada, Cockcroft-Gault eşitliğine göre hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı ile *b* değeri 600 sn/mm² alınarak EPI sekansında alınan böbreklerin ADC değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. Bu çalışmada normal GFH'ya sahip olgularda ADC değeri $2.44 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, düşük GFH'ya sahip olgularda ADC değeri ortalama $2.05 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bildirilmiştir. Normal GFH'ya sahip

hastalardaki ADC değeri, GFH düşüklüğü bulunan hastalardaki ADC değerlerinden anlamlı derecede farklı bulunmuş. Aynı çalışmada böbreklerin GFH ile ADC değerleri arasında da kuvvetli korelasyon olduğu bildirilmiştir (46). Xu ve ark. yaptıkları çalışmada 55 hastada GFH ile böbreklerin ADC değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. Olgulardaki GFH değerini Tc-99m DTPA (Gate's metodu) ile hesaplayarak 110 böbreği normal, hafif, orta ve ağır renal yetmezlik olarak dört evreye ayırmışlar. *b* değerini 500 sn/mm² kullanarak normal böbreklerdeki ADC değerini $2.87 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, hafif dereceli GFH düşüklüğü bulunan hastalardaki ADC değerini $2.55 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, orta derece GFH düşüklüğü bulunan hastalardaki ADC değerini $2.29 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ve ağır GFH düşüklüğü bulunan hastalardaki ADC değerini $2.20 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak raporlamışlar. Xu ve ark. yaptıkları çalışmada GFH'daki düşme ile ADC değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmişler (63). Bizimde çalışmamızda hastaların 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ($r=0.622$, $p<0.001$), Cockcroft-Gault ($r=0.569$, $p<0.001$) ve MDRD ($r=0.635$, $p<0.001$) formülleri ile hesaplanan GFH değerleri ile bilateral böbrek ortalama ADC değerleri arasında pozitif korelasyon bulduk.

Ries ve ark., *b* değeri olarak 0, 130, 260, 390 sn/mm² kullanarak, 17'si diyabetik ve 16'sı sağlıklı farelerde diyabetin böbrek ADC değerleri ile ilişkisini araştırmışlardır. Deneklerin "ödematöz yaralanma olan diyabetik böbrek", "atrofik hücrelerin dominant olduğu diyabetik böbrek" ve "nekrozun dominant olduğu diyabetik böbrek" şeklinde histopatolojik olarak evrelendirildiği bu çalışmada; korteks, dış medullanın dış ve iç bandı, iç medulla olarak ayırdıkları tüm renal kompartmanlarda kontrol grubuna göre ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamışlar. Ancak, ödematöz tipte hücreyel yaralanmada, dış medulla dış bandından elde olunan ADC değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar (45).

Çalışmamızda diyabetik renal hasarın değerlendirilmesinde histopatolojik korelasyonun yapılmamış olması bir sınırlılık olabilir, ancak bütün olgulardan biyopsi almak mümkün olmadığı gibi, kullandığımız

diyabetik nefropatinin klinik evreleme yöntemi pratikte yaygın olarak kabul görmektedir. Renal difüzyon görüntüleme tekniğinin çekim parametrelerine bağımlı olması ve efektif b değerini bildiren bir fikirbirliği henüz oluşturulamamış olması da sonuçlarımızı etkileyebilecek potansiyel bir sınırlılık olabilir. Ayrıca; hasta gruplarımızın dağılımının homojen olmaması ve özellikle “evre V” hasta sayısının nispeten az olmasından dolayı bazı değişkenler arasındaki farklılıkları gösterememiş olabiliriz. Bununla birlikte, yaptığımız literatür taramasına göre, diyabetik nefropatili hastaların renal DAG MR ile değerlendirildiği benzer bir klinik çalışma henüz bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, bulgularımıza göre diyabetik nefropatinin ilerleyen evreleri ile birlikte renal kortikal ADC değerleri kontrol grubuna göre azalma göstermektedir. Benzer şekilde, olguların GFH değerlerinde azalma ile birlikte bilateral böbrek ADC değerlerinde de azalma olmaktadır. Bilateral böbrek ADC değerlerindeki bu düşüş, ortalama diyabet yılı 13 yıl olan evre III ve sonrası olgularda ortaya çıkmaktadır. Diyabetik nefropatili hastalardaki renal hasarın histopatolojik değerlendirmesi ile birlikte yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, bunun nedeninin on yıldan uzun süredir diyabeti olan hastaların çoğunda difüz glomerüloskleroz gelişmesi ve bu renal hasara bağlı su protonlarının hareketindeki kısıtlanma olduğunu düşünmekteyiz. İyonizan radyasyon içermeyen ve hızlı bir yöntem olan kantitatif renal difüzyon ağırlıklı görüntüleme, diyabetik olgulardaki renal hasarı belirlemede, evrelemede veya tedaviye cevabın takibinde yardımcı bir yöntem olabilir.

SONUÇLAR

- Nefes tutmasız renal difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile tüm olgularda yeterli düzeyde görüntü kalitesi elde edildi.
- 1.5 Tesla MR'da 600 sn/mm² *b* değerinde, normal olgularda bilateral böbrekte hesaplanan ortalama ADC değeri $2.33 \pm 0.09 \times 10^{-3}$ mm²/sn bulundu.
- Diyabetik nefropati evreleri ilerledikçe bilateral böbrek ADC değerlerinde düşme saptandı.
- Olguların GFH değerleri azaldıkça bilateral böbrek ADC değerlerinde de azalma tespit edildi.
- Kontrol grubu ile normoalbuminüri ve mikroalbuminüri evreleri arasında bilateral böbrek ortalama ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.
- Kontrol grubu, normoalbuminüri ve mikroalbuminüri evreleri ile aşikar proteinüri, progresif nefropati ve SDBY evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

ÖZET

DIYABETİK NEFROPATİNİN RENAL DİFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇAKMAK Pınar

Bu çalışmada, renal difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile, diabetes mellitusa (DM) bağlı renal hasarı değerlendirmeyi ve klinik diyabetik nefropati evresi ile "apparent diffusion coefficients" (ADC) değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Klinik olarak DM tanısı ile izlenen ve henüz diyalize girmeyen ve renal radyopatolojisi olmayan 78 olgu (43 erkek ve 35 kadın; ortalama yaş, 56) ve kontrol grubu için, klinik ve laboratuvar olarak DM'li ve renal hastalığı olmayan, sağlıklı 22 olgu (11 erkek ve 11 kadın; ortalama yaş, 51) çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda 1.5 T MR cihazı ile nefes tutmadan, $b=600$ s/mm² değeri kullanılarak, aksiyel planda DAG tetkiki yapıldı. İş istasyonunda elde olunan ADC haritası üzerinden, her böbreğin korteksinden üst, orta ve alt pollerden olmak üzere üçer ölçüm yapıldı ve her böbreğin ADC değerlerinin ortalaması kaydedildikten sonra, her olgu için de iki böbreğin ADC değerlerinin ortalaması alındı.

Olgular klinik ve laboratuvar değerlerine göre beş evreye ayrıldı. Renal DAG incelemede, bilateral böbrek ortalama ADC değerleri kontrol grubu için $2.33 \pm 0.09 \times 10^{-3}$ mm²/s, evre I (normoalbuminüri, hiperfiltrasyon evresi) için $2.29 \pm 0.10 \times 10^{-3}$ mm²/s, evre II (mikroalbuminüri evresi) için $2.25 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s, evre III (aşikar proteinüri evresi) için $1.98 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s, evre IV (progresif nefropati evresi) için $2.01 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ mm²/s ve evre V (SDBY evresi) için $1.81 \pm 0.12 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak bulundu. Diyabetik nefropatinin evresi ile bilateral böbreklerin ortalama ADC değerleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.715$, $p<0.001$). Ancak kontrol grubu ile evre I ve evre II arasındaki fark anlamlı değildi. Buna karşın evre II den evre III'e ve

evre IV den evre V'e gezerken bilateral b6brek ortalama ADC değerlerinde anlamlı d6şme bulundu. 6zetle erken evre diyabetik nefropatili hastalar ile normal b6breğin ortalama ADC değerleri arasında farklılık yok iken ileri evre diyabetik hastalar ile kontrol grubu ve erken evre diyabetik hastalar arasında ortalama ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca olguların glomer6ler filtrasyon hızı değerleri azaldıkça bilateral b6brek ADC değerlerinde de azalma tespit edildi.

Sonuç olarak; diyabetik nefropatinin ilerleyen evreleri ile birlikte, renal kortikal ADC değerleri kontrol grubuna g6re azalma g6stermektedir. Kantitatif renal DAG incelemesi, diyabetik olgulardaki renal hasarı belirlemede ve evrelemede yardımcı bir y6ntem olabilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik nefropati, Renal Dif6zyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans G6r6nt6leme

SUMMARY

EVALUATION OF DIABETIC NEPHROPATHY WITH RENAL DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

ÇAKMAK Pınar

The aim of the present study was to evaluate the diabetes mellitus (DM) related renal injury by using the renal diffusion-weighted imaging (DWI) and to determine the association between clinical stage of diabetic nephropathy and the value of apparent diffusion coefficients (ADC).

The study cohort included 78 patients with DM, no dialysis and without renal radiopathology (43 male and 35 female; mean age: 56) and 22 healthy people (11 male and 11 female; mean age: 51) as control group. DWI was performed without breath holding in an axial view by using $b=600$ s/mm² value and 1.5 T MRI scanner. The ADC map of patients obtained from workstation was used and ADC values of upper, middle and lower renal cortex were taken and then the average ADC value was calculated for each kidney. Also, the bilateral renal mean ADC value was yielded per patient by averaging left and right kidney ADC values.

The patients were divided into 5 groups according to the laboratory and clinical findings. In DWI study, bilateral renal mean ADC value was found $2.33 \pm 0.09 \times 10^{-3}$ mm²/s for control group, $2.29 \pm 0.10 \times 10^{-3}$ mm²/s for Stage I (normoalbuminüri, hyperfiltration stage), $2.25 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s for Stage II (microalbuminüri stage), $1.98 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s for Stage III (overt proteinuria stage), $2.01 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ mm²/s for Stage IV (progressive nephropathy stage) and $1.81 \pm 0.12 \times 10^{-3}$ mm²/s for Stage V (end-stage renal failure). A negative correlation was shown between the stage of diabetic nephropathy and the bilateral renal mean ADC value ($r=-0.715$, $p<0.001$). A significant decrease in bilateral renal mean ADC values was detected in

Stage III compared to Stage II and in Stage V compared to Stage IV. However, there was no statistically significant difference between the control group and Stage I or Stage II. Briefly, no significant difference was shown in ADC mean values between normal kidney and early stage diabetic nephropathy; however, there was a significant difference in ADC mean values between the late stages of diabetic nephropathy and normal kidney or early stage diabetic nephropathy. Additionally, a simultaneous decreasing was detected in glomerular filtration rate and bilateral renal mean ADC value.

In conclusion, renal cortical ADC values diminished in the late stages of diabetic nephropathy compared to control group. Quantitative renal DWI study could be helpful in diabetic patients to determine the renal injury and in staging.

Key words: Diabetic nephropathy, Renal Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging

KAYNAKLAR

- 1- Diyaliz registry raporu. Türk Nefroloji Derneği 2007 Available from: URL: <http://www.tsn.org.tr> 22 Haziran 2009 tarihinde ulaşılmıştır.
- 2- Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy: role of hypertension. Hypertension 2006; 48: 519-526.
- 3- Bethesda MD. 2005 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States (USRDS). National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Disease. Available from: URL: <http://www.usrds.org> 10 Temmuz 2009 tarihinde ulaşılmıştır.
- 4- Grenier N, Basseau F, Ries M, Tyndal B, Jones R, Moonen C. Functional MRI of the kidney. Abdom Imaging 2003; 28: 164-175.
- 5- Chandarana H, Lee VS. Renal functional MRI: Are we ready for clinical application? AJR Am J Roentgenol 2009; 192: 1550-1557.
- 6- Huang AJ, Lee VS, Rusinek H. Functional renal MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2004; 12: 469-486.
- 7- Huang AJ, Lee VS, Rusinek H. MR imaging of renal function. Radiol Clin North Am 2003; 41: 1001-1017.
- 8- Anafarta K, Baykara M, Baydınç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Editör: Anafarta K. Temel Üroloji. Ankara, Güneş kitabevi, 1998;1-28.
- 9- Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, 1994: 436-442.

- 10- Öner G. Böbrek fonksiyonları ve idrar yapma. Editör: Doğan A, Ganong Tıbbi Fizyoloji, 16. Baskı, İstanbul: Barış Kitapevi, 1995; 755-788
- 11- Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik Kitabı. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Ankara: Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2005: 342- 348.
- 12- Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
- 13-Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 5-20.
- 14- Gelen T, Erpek Ö. Pankreas. Editör: Çevikbaş U, Robbins Basic Pathology. İstanbul: Yüce Yayım 2003: 635-655.
- 15- Gököz A. Endokrin pankreas patolojisi. Editör: Kuzey MG. Temel Patoloji Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 527-535.
- 16- Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 930-937.
- 17- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al; American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 79-83
- 18- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15: 815-9.

- 19- Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 217-242.
- 20- Almdal T, Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. *Diabetes Care* 1994; 17: 120-125.
- 21- Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 369-371.
- 22- Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.
- 23- Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49: 94-100.
- 24- McGowan TA, Ziyadeh FN. Clinical course and management of diabetic nephropathy. In: Greenberg A, editor. *Primer on kidney diseases*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 249-255
- 25- Nakagawa T, Segal M, Croker B, Johnson RJ. A breakthrough in diabetic nephropathy: the role of endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2775-2777.
- 26- Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002; 25: 406-407.

27- Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec* 1999; 257: 102-109.

28- Taylor DG, Bushell MC. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol* 1985; 30: 345-349.

29- Merboldt KD, Hanicke W, Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J Magn Reson* 1985; 64: 479-486.

30- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168: 497-505.

31- Tuncel E. Radyolojik yöntemler. Editör: Tuncel E. Klinik radyoloji. Bursa: Nobel-Güneş Tıp Kitapevi, 2008: 141-143

32- Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, Kanazawa T, Toyoshima S, Shimizu M, et al. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumour: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41: 171-174.

33- Yeşildağ A, Oyar O. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Editör: Oyar O, Gülsoy U. Ankara: Rekmay Ltd. Şti. 2003; 339-342

34- Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol* 2003; 13: 1699-1708.

35- Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 591-599.

36- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-345.

- 37- Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45: 169-184
- 38- Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995; 3: 425-438.
- 39- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 53-60.
- 40- Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204: 739-744.
- 41- Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999; 210: 617-623.
- 42- Chan JH, Tsui EY, Luk SH, Fung SL, Cheung YK, Chan MS, et al. MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging* 2001; 25: 110-113.
- 43- Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, Nakagawa T, Ohtani S, An-naka Y, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 156-160.
- 44- Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 2005; 235: 911-917.
- 45- Ries M, Basseau F, Tyndal B, Jones R, Deminière C, Catargi B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 104-113.

- 46- Carbone SF, Gaggioli E, Ricci V, Mazzei F, Mazzei MA, Volterrani L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med* 2007; 112: 1201-1210.
- 47- Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
- 48- Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 973-977.
- 49- Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
- 50- Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-788.
- 51- Karaarslan E, Arslan A. Diffusion weighted MR imaging in non-infarct lesions of the brain. *Eur J Radiol* 2008; 65: 402-416.
- 52- Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 393-398.
- 53- Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med* 2006; 111: 392-419.

- 54- Clark CA, Barker GJ, Tofts PS. Improved reduction of motion artifacts in diffusion imaging using navigator echoes and velocity compensation. *J Magn Reson* 2000; 142: 358-363.
- 55- Ries M, Jones RA, Basseau F, Moonen CT, Grenier N. Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 42-49.
- 56- Müller MF, Prasad PV, Bimmler D, Kaiser A, Edelman RR. Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology* 1994; 193: 711-715.
- 57- Kiliçkesmez O, Yirik G, Bayramoğlu S, Cimilli T, Aydın S. Non-breath-hold high b-value diffusion-weighted MRI with parallel imaging technique: apparent diffusion coefficient determination in normal abdominal organs. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14: 83-87.
- 58- 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: 832-837.
- 59- Russell CD, Dubovsky EV. Measurement of renal function with radionuclides. *J Nucl Med* 1989; 30: 2053-2057.
- 60- Cova M, Squillaci E, Stacul F, Manenti G, Gava S, Simonetti G, et al. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol* 2004; 77: 851-857.
- 61- Yang D, Ye Q, Williams DS, Hitchens TK, Ho C. Normal and transplanted rat kidneys: diffusion MR imaging at 7 T. *Radiology* 2004; 231: 702-709.
- 62- Toyoshima S, Noguchi K, Seto H, Shimizu M, Watanabe N. Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion-weighted MR imaging. Relationship

between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiol* 2000; 41: 642-646.

63- Xu Y, Wang X, Jiang X. Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 678-681.

64- Bozgeyik Z, Kocakoc E, Sonmezgoz F. Diffusion-weighted MR imaging findings of kidneys in patients with early phase of obstruction. *Eur J Radiol* 2009; 70: 138-141.

65- Yildirim E, Güllü H, Çalışkan M, Karadeli E, Kirbaş I, Müderrisoğlu H. The effect of hypertension on the apparent diffusion coefficient values of kidneys. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14: 9-13.

66- Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, Sou H, Iino H, Araki T, et al. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 409-414.

67- Siegel CL, Aisen AM, Ellis JH, Londy F, Chenevert TL. Feasibility of MR diffusion studies in the kidney. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 617-620.

68- Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6: 211-224.

69- Kandpal H, Sharma R, Madhusudhan KS, Kapoor KS. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 915-922.

70- Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G, Vandevenne J, Grieten M, Horvath M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. JBR-BTR 2002; 85: 100-103.

71- Özmen Ö, Alan N, Kabasakal L, Dirlik A, Erbaş B, Ergün E, et al. Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR) ölçüm klavuzu. Turk J Nucl Med 2001; 10: 63-69

72- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.

73- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 571-590.

74- Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, et al; Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. Eur J Nucl Med 2001; 28: 31-36.