



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GLOMERÜLONEFRİT TANILI ÇOCUKLARDA
RENAL ELASTOGRAFİ DEĞERLERİNİN SAĞLIKLI
ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burak YOĞURTÇUOĞLU
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DAMAR**

Aralık – 2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GLOMERÜLONEFRİT TANILI ÇOCUKLARDA
RENAL ELASTOGRAFİ DEĞERLERİNİN SAĞLIKLI
ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak YOĞURTÇUOĞLU
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DAMAR

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Glomerülonefrit Tanılı Çocuklarda Renal Elastografi Değerlerinin Sağlıklı Çocuklar ile Karşılaştırılması

DR. Burak YOĞURTCUOĞLU

27.12.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr.Ahmet METE

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Dr.Öğr.Üyesi Çağrı DAMAR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr.Öğr.Üyesi Çağrı DAMAR
2. Dr.Öğr.Üyesi: M. Hamdi ŞAHAN
3. Dr.Öğr.Üyesi: M. Ali İKİDAĞ

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini, tezimin planlanması ve tamamlanmasında katkılarını esirgemeyen değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DAMAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet METE, Doç. Dr. Feyza YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER, Dr. Öğr. Üyesi Melih AKŞAMOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Sait MENZİLCİOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hamdi ŞAHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve ekip arkadaşlarıma,

Ayrıca beni bu zorlu süreçte her zaman motive eden, her zaman yanımda olan eşim Uzm. Dr. Didem CEYLAN YOĞURTÇUOĞLU'na ve abim Uzm. Dr. Bedi YOĞURTÇUOĞLU'na, bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında beni destekleyen annem Nilgün YOĞURTÇUOĞLU'na, yaşamım boyunca örnek aldığım ve ismini yaşatacağıma söz verdiğim babam Selahattin YOĞURTÇUOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak YOĞURTÇUOĞLU

Gaziantep-2019

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XI
VIII. GRAFİK LİSTESİ	XII
IX. RESİM LİSTESİ.....	XIII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi	3
2.1.1. Böbrek Embriyolojisi	3
2.1.2. Toplayıcı Sistem Embriyolojisi	4
2.2. Böbrek Anatomisi	5
2.2.1. Böbreğin Damarları	6
2.2.2. Böbreğin Sinirleri	7
2.3. Böbrek Fizyolojisi	7
2.4. Glomerülonefritler.....	11
2.4.1. Klinik Özellikler ve Tanı	11
2.4.2. Glomerulonefritlerin Tipleri	12
2.4.3. Primer Glomerulonefritler	13
2.4.3.1. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH).....	13
2.4.3.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)	14
2.4.3.3. Membranöz Nefropati (MGN).....	14
2.4.3.4. IgA Nefropatisi (IgAN)	15
2.4.3.5. Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)	16
2.4.3.6. Post-streptokoksik glomerulonefrit (PSGN).....	16
2.4.4. Sekonder Glomerulonefritler	17
2.4.4.1. Lupus Nefriti	17
2.4.4.2. Diyabetik Nefropati	17

2.4.4.3. Amiloidozis.....	18
2.4.4.4. Goodpasture Sendromu.....	18
2.4.4.5. Mikroskopik Polianjitis (MPA)	18
2.4.4.6. Wegener Granülomatozisi	19
2.4.4.7. Henoch-Schönlein Purpurası	19
2.5. Ultrason Fiziği.....	20
2.5.1. Ultrason Dalgalarının Temel Özellikleri	20
2.5.1.1. Dalga Boyu ve Frekans.....	20
2.5.1.2. Ultrasesin Elde Edilmesi.....	21
2.5.1.3. Sesin Yayılımı.....	21
2.5.1.4. Akustik Empedans	22
2.5.2. Ultrases İle İlgili Özellikler	23
2.5.2.1. Sesin Şiddeti	23
2.5.2.2. Ultrasesin Q faktörü.....	23
2.5.2.3. Ringdown.....	23
2.5.2.4. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı	23
2.5.2.5. Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler	24
2.5.3. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı.....	26
2.5.3.1. Puls Jeneratörü.....	26
2.5.3.2. Çevirici (Transduser) ve Yapısı	26
2.5.3.3. Alıcı	27
2.5.3.4. Sinyal İşleyici ve Görüntüleme.....	28
2.5.4. Ultrasonografide Görüntü Kalitesi	28
2.5.4.1. Uzaysal Çözümleme (Rezolüsyon).....	28
2.5.4.2. Konrast Çözümleme (Rezolüsyon) ve Gürültü.....	29
2.5.5. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod).....	30
2.5.5.1. A-MOD (Amplitüd Modu)	30
2.5.5.2. B-MOD (Brightness, Parlaklık Modu)	30
2.5.5.3. M-MOD (Motion, Hareket Modu).....	30
2.5.6. Doppler Ultrasonografi.....	30
2.5.6.1. Sürekli Dalga (Continuous Wave=CW) Doppler	32
2.5.6.2. Spektral (Pulsed Wave=PW) Doppler	32

2.5.6.3. Renkli Doppler.....	32
2.5.6.4. Power Doppler	33
2.5.7. Ultrason Elastografi.....	35
2.5.7.1. Ultrason Elastografi Teknikleri	36
2.5.7.1.1. Strain (kompresyon) Elastografi	36
2.5.7.1.2. Shear Wave Elastografi.....	36
2.5.7.1.3. Transient Elastografi	37
2.5.7.1.4. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)	37
2.5.7.1.4.1. Virtual Touch Tissue Imaging.....	38
2.5.7.1.4.2. Virtual Touch Tissue Quantification	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Hasta Popülasyonu	39
3.2. Ekipman ve Gri-Skala Ultrasonografi -Shear Wave Elastografi incelemesi	40
3.3. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hasta Popülasyonu ve Histopatolojik Tanılar	42
4.2. ARFI Elastografi İnceleme Bulguları	43
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER	49
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
8. KAYNAKLAR	59

III. ÖZET

GLOMERÜLONEFRİT TANILI ÇOCUKLARDA RENAL ELASTOGRAFI DEĞERLERİNİN SAĞLIKLI ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burak YOĞURTÇUOĞLU
Uzmanlık Tezi, Radyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Çağrı DAMAR
ARALIK 2019, 72 sayfa

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı glomerülonefrit tanılı çocuklarda B-mod ultrason ile birlikte non-invaziv bir method olan ARFI elastografiyle ölçülen değerlerin sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya biyopsi ile glomerülonefrit tanısı almış 18 yaşından küçük 30 hasta ve klinik ve laboratuvar bulguları normal olan 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Tüm hastalara Virtual touch tissue quantification (VTQ) yazılımı kullanılarak ARFI elastografi incelemesi yapıldı. Sağ böbrek parankiminin üst, orta ve alt zonundan, ROI yardımıyla metre/saniye birimiyle değerler elde edildi. Her zondan üçer adet olmak üzere toplam dokuz adet shear wave ölçümü yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Sağlıklı grupta sağ böbrekten üst, orta, alt ve üç zonun ortalaması olarak ölçülen parankim elastografi değerleri sırasıyla $2,85\pm0,63$ m/s, $2,85\pm0,68$ m/s, $2,86\pm0,66$ m/s, $2,85\pm0,57$ m/s olarak saptandı. Hasta grupta ise sağ böbrekten üst, orta, alt ve üç zonun ortalaması olarak ölçülen parankim elastografi değerleri sırasıyla $3,42\pm0,42$ m/s, $3,45\pm0,45$ m/s, $3,39\pm0,39$ m/s, $3,42\pm0,34$ m/s olarak gözlemlendi. Buna göre tüm zonlarda elastografi değerleri hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Hasta grup ile sağlıklı grup arasında üst, orta, alt ve üç zonun ortalaması olarak ölçülen ARFI değerlerinin ROC eğrisi kullanılarak yapılan analizinde kesim değeri sırasıyla 2,74 m/s (duyarlılık %96,67, özgüllük %46,67), 2,71 m/s (duyarlılık %96,67, özgüllük %53,33), 2,81 m/s (duyarlılık %93,33, özgüllük %56,67) ve 3,19 m/s (duyarlılık %80,0, özgüllük %73,33) olarak hesaplandı.

Sonuç: Renal parankimin değerlendirilmesinde ARFI elastografi tekniği umut vaat eden, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir, non-invaziv bir tanısal görüntüleme yöntemi olup, glomerülonefrit tanısında ek yararlı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, ARFI, VTQ

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF RENAL ELASTOGRAPHY VALUES IN HEALTHY CHILDREN AND THE ONES WITH GLOMERULONEPHRITIS

Dr. Burak YOĞURTÇUOĞLU

Medical Speciality Thesis, Department of Radiology

Thesis advisor: Asst. Prof. Dr. Çağrı DAMAR

DECEMBER 2019, 72 pages

Objective: The aim of this prospective study was to compare the values measured by ARFI elastography, which is a non-invasive method, in children with glomerulonephritis and healthy children.

Materials and Methods: Thirty patients under the age of 18 years diagnosed with glomerulonephritis by biopsy and 30 healthy children with normal clinical and laboratory findings were included in the study. All patients underwent ARFI elastography using Virtual touch tissue quantification (VTQ) software. Values were obtained from the upper, middle and lower zones of the right kidney parenchyma in units of meters per second with the help of ROI. A total of nine shear wave measurements, three from each zone, were performed.

Findings: There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of age and gender ($p>0,05$). In the healthy group, parenchyma elastography values measured from upper, middle, lower and average of three zones of the right kidney were $2,85\pm0,63$ m/s, $2,85\pm0,68$ m/s, $2,86\pm0,66$ m/s, $2,85\pm0,57$ m/s respectively. In the patient group, parenchyma elastography values measured from the upper kidney, middle, lower and general zones of the right kidney were $3,42\pm0,42$ m/s, $3,45\pm0,45$ m/s, $3,39\pm0,39$ m/s, $3,42\pm0,34$ m/s respectively. The elastography values in all zones were significantly higher in the patient group compared to the healthy group ($p<0,001$). In the analysis of ARFI values measured from upper, middle, lower and average of three zones between patient group and healthy group using ROC curve, cut-off value was 2,74 m/s (sensitivity 96,67%, specificity 46,67%), 2,71 m/s (sensitivity 96,67%, specificity 53,33%), 2,81 m/s (sensitivity 93,33%, specificity 56,67%) and 3,19 m/s (sensitivity 80,0%, specificity 73,33%) respectively.

Conclusion: In the evaluation of renal parenchyma, ARFI elastography technique is a promising, reproducible, easily applicable, non-invasive diagnostic imaging method and may provide additional useful information in the diagnosis of glomerulonephritis.

Keywords: Glomerulonephritis, ARFI, VTQ

V. KISALTMALAR

US: Ultrasonografi

ARFI: Akustik Radyasyon İtiş Kuvveti (Acoustic Radiation Force İmpulse)

SW: Shear Wave

SWE: Shear Wave Elastografi

SWV: Shear Wave Velocity

VTQ: Virtual Touch Tissue Quantification

GBM: Glomerüler Bazal Membran

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

GN: Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz

MGN: Membranöz Nefropati

IgAN: IgA Nefropatisi

MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit

PSGN: Post-streptokoksik glomerulonefrit

KresGN: Kresentik (hızlı ilerleyen) glomerulonefrit

KrGN: Kronik glomerulonefrit

MPA: Mikroskopik Polianjitis

WG: Wegener Granülomatozis

HSP: Henoch-Schönlein Purpura

ADE-İ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

λ : Dalga Boyu

c: Ses Hızı

f: Frekans

v: Hız (Velocity)

d: Yoğunluk

k: Esneklik

m/s: metre/saniye

Z: Akustik Empedans

R: Yansım

PRF: Pulse Repetition Frequency

PZT: Polycrystalized Tetragonal Zirconia

CW: Continuous Wave

PW: Pulsed Wave

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

RI: Rezistif İndeks

kPa: kilo Pascal

ROI: Örneklem Alanı (Region of Interest)

Hz: Hertz

AUC: Eğri altında kalan alan

GA: Güven Aralığı



VI. TABLO LİSTESİ

TABLO 1. ULTRASESİN ÇEŞİTLİ ORTAMLARDAKİ YAYILIM HIZLARI	22
TABLO 2. GRUPLARA GÖRE CİNSİYET DAĞILIMI.....	42
TABLO 3. GRUPLARA GÖRE YAŞ (YIL) ORTALAMA DEĞERLERİ	42
TABLO 4. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ZONLARA GÖRE ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜM DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	44
TABLO 5. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ORTALAMA ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜM DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	44



VII. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. BÖBREĞİN ANATOMİK YAPISI	6
ŞEKİL 2. SES DALGASI MADDE İÇERİSİNDE SIKIŞMA VE GEVŞEME PERİYODLARI	20
ŞEKİL 3. SES DEMETİNİN YAPISI VE UZANIMI: SES DEMETİ KONİK YAYILIMA SAHİP OLUP ORTA KISMINDA (FOKUS ALANINDA) BİRBİRİNE YAKIN VE HOMOJENDİR. FOKUS ALANI - PROB ARASINDA KALAN ALANA YAKIN ALAN, FOKUS ALANINDAN UZAKLAŞAN KESİMİNE İSE UZAK ALAN ADI VERİLİR.	24
ŞEKİL 4. ULTRASONOGRAFİK BİR KESİTİN GÖRÜNÜMÜ VE UZAYSAL ÇÖZÜMLEME	28



VIII. GRAFİK LİSTESİ

GRAFİK 1. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI	39
GRAFİK 2. HASTA POPÜLASYONUN BİYOPSİ SONUÇLARINA GÖRE PATOLOJİ DAĞILIMLARI	43
GRAFİK 3. ÜST ZONA AİT ARFI DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ.....	45
GRAFİK 4. ORTA ZONA AİT ARFI DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	46
GRAFİK 5. ALT ZONA AİT ARFI DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ.....	47
GRAFİK 6. GENEL ZONA AİT ARFI DEĞERLERİNİN ROC EĞRİSİ	48

IX. RESİM LİSTESİ

RESİM 1. ARFI ELASTOGRAFİDE ROI YERLEŞTİRİLMESİ	40
RESİM 2. 10 YAŞINDA MPGN TANILI ERKEK HASTANIN YÜKSEK ÇIKAN ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	49
RESİM 3. 15 YAŞINDA SLE NEFRİTİ TANILI ERKEK HASTANIN YÜKSEK ÇIKAN ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	50
RESİM 4. 11 YAŞINDA FSGS TANILI KIZ HASTANIN YÜKSEK ÇIKAN ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	51
RESİM 5. 15 YAŞINDA SAĞLIKLI ERKEK ÇOCUĞUN NORMAL ARFI ELASTOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ	52

1.GİRİŞ

Glomerülonefritler glomerüler inflamasyona bağlı olarak gelişen, glomerül hasarı ile seyreden ve farklı klinik tablolara yol açan bozukluklardır (1). Çocukluk çağındaki glomerüler hastalıkların yaklaşık %10-15'ini oluşturlar (2). Son dönem böbrek yetersizliğinin önde gelen nedenlerindendir.

Glomerülonefritler önlenabilir bir renal yetmezlik ve kardiyovasküler risk etmenidir (3). Hematüri, proteinüri, genellikle hipertansiyon ve böbrek yetersizliği ile seyreden nefritik sendrom glomerüler inflamasyonun klinik yansımasıdır (1). En sık altta yatan etyoloji akut post streptokokal glomerülonefrittir (2). Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte mevcut kanıtlar genetik faktörlerin, çeşitli enfeksiyöz ajanların, ilaçların ve otoimmünitenin patogeneizde rol aldığını göstermektedir (4).

Etyolojilerine (primer veya sekonder), histopatolojik tiplerine ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılırlar (5). Renal parankimal iğne biyopsi glomerülonefritlerin tanısında altın standart olup, prognozun belirlenmesinde ve uygun tedavinin seçilmesinde yol göstericidir; fakat aynı zamanda kontrendikasyonları, kanama ve infeksiyon gibi komplikasyonları da mevcuttur (6).

Böbrekler lokalizasyonları, şekilleri ve patoloji spektrumlarının sınırlı olması nedeniyle US ile incelenmek için oldukça uygundur. Gri-skala ultrasonografik (US) görüntüleme ile böbreklerin boyutları, parankimal kalınlık ve ekojenite değişiklikleri değerlendirilebilmekle birlikte bu bulgular glomerülonefritler için spesifik değildir (7). Böbrek parankiminin ileri incelemesi için son zamanlarda 'elastografi' yöntemi kullanılmaktadır. Shear wave elastografi (SWE) doku sertliğinin ölçülmesine izin veren yeni bir non-invaziv ultrasonografi tekniğidir (8). Shear wave elastografi (SWE), akustik bir itiş pulsu ile oluşturulan shear dalga hızlarının (SWV) gerçek zamanlı olarak ölçümünü sağlar ve bu sayede doku elastikiyeti hakkında kantitatif bilgi verir (9). Sert dokuların artmış shear dalga hızına sahip olduğu gösterilmiştir (8).

Ultrason tabanlı elastografi kullanımı karaciğer fibrozisi, tiroid nodülleri, dalak sertliği, prostat lezyonları, meme lezyonları, lenf nodları değerlendirilmesinde giderek önem kazanmaktadır (10-13). Ancak renal doku korteks ve medulla olarak iki kompartmandan oluştuğundan ve vaskülarizasyonu artkın olduğundan karaciğere göre anizotropisi yüksektir, bu nedenle elastografik olarak değerlendirilmesi zordur ve renal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanımı yeterince yaygın değildir (14, 15). Literatürde renal parankimal hastalıkları değerlendiren çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda önemli sonuçlar elde edilmiştir ancak glomerülonefrit ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (6). Bu çalışmanın amacı glomerülonefrit tanılı çocuklarda B-mod ultrason ile birlikte non-invaziv bir method olan shear wave elastografi ile ölçülen değerlerin sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistemin Embriyolojik Gelişimi

Embriyolojik ve anatomik olarak üriner sistem ve genital sistem; özellikle gelişimin erken döneminde birbiriyle çok yakın ilişkilidir. Tüm gelişim, posterior abdominal duvar boyunca ortak bir mezodermden olmaktadır. Başlangıçta iki sistem de kloakaya açılır (16).

2.1.1. Böbrek Embriyolojisi

Üriner sistem nefrojenik kord üzerinde kranialden kaudale doğru yerleşmiş sırasıyla pronefroz, mezonefroz, metanefroz olarak adlandırılan birbirinden farklı üç sistem tarafından temsil edilir. Pronefrozlar ve mezonefrozlar regrese olurken kalıcı böbrekleri metanefrozlar oluşturmaktadır. Pronefrozlar ilkel omurgalı canlıların böbreklerini oluştururken insan embriyosunda dördüncü haftanın sonunda dejenere olurlar. İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ halinde belirir. Mezonefrik tübüllerin boyu uzar. Bükülerek S şeklinde ve medial uzantılarıyla kapiller yumak olan glomerülü oluşturur. Glomerülün etrafında Bowman kapsülünü de meydana getirirler. Mezonefrik tübüller mezonefrik kanala (Wolff kanalı) bunlar da kloakaya açılır. Varlığını sekizinci gestasyonel haftaya kadar sürdürür. Sekizinci haftanın sonunda büyük bir bölümü tümüyle yok olur. Mezonefroz gelişimindeki aksaklıklar genitoüriner sistem anomalileri ile sonuçlanır. Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar beşinci haftanın başında gelişmeye başlar. Yaklaşık dört hafta sonra da fonksiyon görür hale gelirler Yukarı doğru uzayarak metanefrozun içine gömülen üreter tomurcuğu metanefrik dokunun kalıcı böbrek haline gelebilmesi için gereken süreci başlatırken metanefrik doku da buna karşılık üreter tomurcuğunu toplayıcı sistemi oluşturması için uyarır. Üreter tomurcuğu metanefroz ile ilişki kuramazsa metanefrik blastem kalıcı böbrek haline gelemmez (16, 17).

2.1.2. Toplayıcı Sistem Embriyolojisi

Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Metanefrik dokuya penetre olan her kaliksten iki yeni tomurcuk gelişir. Bu tomurcuklar yaklaşık on altı nesil tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Beşinci ve takip eden jenerasyonun toplayıcı tübülleri uzayıp minör kaliksler içine doğru toplanarak renal piramidleri meydana getirirler. Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların da üçte biri ortaya çıkmış olur. Üreter tomurcuğunun metanefrik blastem üzerindeki uyarıcı etkisiyle yedinci haftadan itibaren nefronun diferansiyasyonu da başlar. Her nefronun proksimal ucu, glomerül tarafından derin şekilde yaylandırılmış Bowman kapsülünü oluşturur. Tübülün distal ucu ise, toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal kıvrıntılı tübüller, Henle halkası, distal kıvrıntılı tübüller meydana gelir.

Üreter tomurcuğu ile metanefrik doku arasındaki karşılıklı etkileşim, böbreklerin ve toplayıcı sistemlerin normal gelişebilmesi için şarttır. Bu gerçekleşmediği takdirde üreter tomurcuğunun ve metanefrik dokunun beklenen diferensiyasyonu gerçekleşmez ve bu da çeşitli böbrek veya toplayıcı sistem anomalilerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır.

Mezonefrik kanalın, kloaka ve üreter tomurcuğunun ayrıldığı nokta arasında kalan parçasına ortak nefrik kanal veya ortak boşaltım kanalı adı verilir. Mezonefrik kanalın bu segmenti sekizinci gestasyonel haftada anterior kloakayla birleşir ve anterior kloakayı ürogenital sinüs ve mesane olarak ikiye böler. Embriyo büyüdükçe ortak boşaltım kanalı mesane tarafından emilir ve yok olur. Üreter tomurcukları ortak boşaltım kanalının hemen proksimalinde yer aldıklarından mesane tarafından ilk emilen oluşumlar bunlar olur. Sonuçta, mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarı doğru yükselişi sonucu, üreter orifisleride yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri de birbirine yaklaşır, prostatik üretraya açılır ve erkeklerde ejakülatuar kanalları meydana getirir.

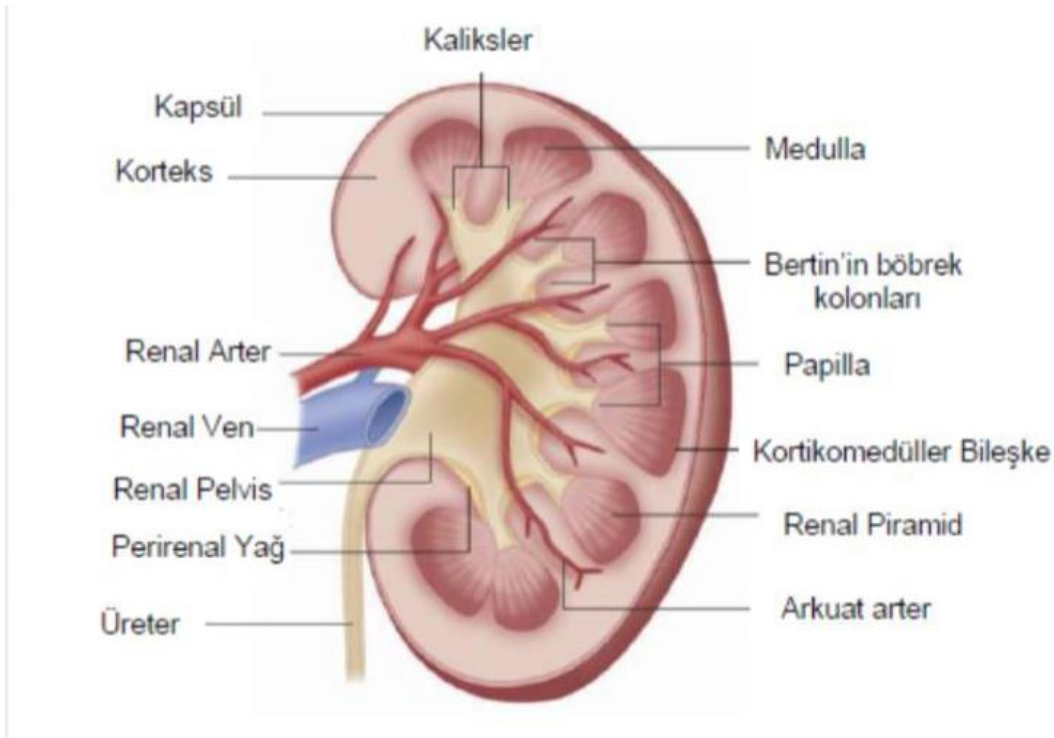
Kalıcı böbrekler 9-12. haftalar arasında farklılaşırken diğer yandan embriyonun kuyruğunun uzaması ve vücudun dikleşmesi sonucu dördüncü lumbal vertebra hizasından birinci lumbal veya on ikinci torakal vertebra seviyesine yükselirler. Bu sırada böbrek mediale doğru doksan derecelik bir dönüş yapar ve başlangıçta öne bakan pelvis mediale bakar hale gelir. Böbreklerin bu yukarı yer değiştirmesi esnasında oluşabilecek bir embriyonik takıntı sonucu çoğunluğu pelvik bölgede olmak üzere ektopik böbrek oluşumuna neden olmaktadır.

Özetle, gestasyonun yirminci haftası civarında üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, minör ve majör kaliksler, papiller kanallar ve sayısı yaklaşık 1-3 milyon arasında değişen nefron biriminin son kısmı olan toplayıcı kanallar gelişir. Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların da üçte biri mevcuttur. Nefrogenez 34.-36. haftaya kadar devam eder (16, 18).

2.2. Böbrek Anatomisi

Böbrekler karın arka duvarında yer alan retroperitoneal yerleşimli organlar olup 12. torakal vertebra ile 3. lomber vertebra seviyeleri arasında bulunurlar (19). Sağ böbrek, sol böbreğe göre karaciğer ile olan komşuluğu nedeniyle biraz daha aşağıda yer alır. Yetişkinde böbrekler yaklaşık 12 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı 115-170 gramdır (20).

Böbrek dokusu en dıştan kalın ve dayanıklı bir zar olan fibröz bir kapsül ile sarılıdır. Kapsül altında korteks ve en iç kısımda medulla bulunur. Renal kortekste glomerül adı verilen kapiller yumaklar yerleşmiştir. Renal medulla ise 12-18 adet piramid şeklinde yapılardan oluşur. Pyramis adı verilen bu yapıların uç kesimine papilla adı verilir ve her bir papilla sayıları 7-14 arasında değişen minör kalikslere açılır. Minör kaliksler 2-4'lü gruplar halinde birleşerek majör kaliksleri oluşturur. Major kaliksler de birleşerek renal pelvisi oluşturur. Pelvis, üreter olarak devam eder (21). (Şekil 1)



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefronudur. Her bir böbrekte korteks ve medullada yerleşmiş yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Nefronların %85'i kortikal nefronlardan, %15'i jukstamedüller nefronlardan oluşur. Her nefron; glomerül, bowman kapsülü, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu, distal kıvrımlı tübül ve kollektör kanallardan oluşur. Nefron; afferent arteriol ile efferent arteriol arasında bulunan özelleşmiş bir kapiller yumak olan glomerül ile başlar. Glomerül renal tübülün genişlemiş ucu tarafından oluşturulan bowman kapsülü ile sarılı haldedir. Kortekste kıvrımlı tübül önce henle kulpunun inen kolu, sonra çıkan kolu olarak devam eder. Henle kulpunun kalın kısmı kortekse yeniden girerek, distal kıvrımlı tübülü oluşturur. İki veya daha fazla distal tübülün birleşmesi ile toplayıcı kanallar oluşur ve en sonunda renal pelvise dökülen bir santral kanal oluşturmak üzere birleşirler (19, 22).

2.2.1. Böbreğin Damarları

Renal arter genellikle abdominal aortadan süperior mezenterik arterin hemen altından, L1-L2 vertebra gövdeleri hizasında ayrılır ve renal sinüslerden böbreğe girer (23). Sağ renal arter inferior vena kavanın posteriorundan geçer. Sol renal arter ise sol

renal ven, splenik ven ve pankreasın arkasından geçerek böbreğe ulaşır. Renal arterler hilusa geçerken pelvis önünde yer alır. Ana renal arter hilus düzeyinde segmental dallara ayrılır. İlk dal genellikle posterior segmental arterdir ve bu arter böbreğin arkasının büyük bir kısmını besler. Sonrasında renal arter apikal, üst, orta ve alt anterior segmental arterlere ayrılır. Apikal ve alt anterior segmental arterler böbreğin üst ve alt arka kısmını besler. Üst ve orta segmental arterler ise böbreğin ön tarafını besler. Segmental arterler renal piramidlerin yanlarında, lobar arterlere ayrılır. Devamında dallar interlober, arkuat ve interlobüler arterler şeklinde devam eder. Arterlere paralel olarak venler böbrek kapsülün altında, interlobüler venlerin periferik uçları venaec stellaresler, interlobüler venler, arkuat venler, interlober venler şeklinde devam eder. Interlober venler segmental venleri, onlar da renal venleri oluştururlar (24). Sol renal ven aort ön yüzünden ve süperior mezenterik arterin arka yüzünden geçip vena kavaya döküldüğünden sağ renal vene göre uzun bir seyir gösterir. Bu nedenle sol renal ven bazen aort ile süperior mezenterik arter arasında sıkışarak nutcracker sendromu ortaya çıkabilir. Her iki renal ven vena kava inferiora drene olur (20, 25).

2.2.2. Böbreğin Sinirleri

Böbreğin sinirleri sempatik lifler n.splanchnicus minör, n.splanchnicus minus ve truncus sympathicusun lumbal bölümünden, parasempatik lifleri ise n.vagustan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus, daha sonra a.renalis etrafındaki plexus renalis aracılığı ile böbreğe gelir. Bu pleksus içinde birçok gangliyon bulunur. Bunlardan en büyüğü a.renalisin başlangıç kısmının ön tarafında bulunan, gangliyon aorticorenaledir. Bu lifler kan damarları ile tubulus renalisin hücrelerine gider. Sempatik sinirler damarları daraltarak, damardan geçen kanın miktarını azaltır. Böylece kandan süzülen idrarın miktarını azaltmış olur. Böbreğin ağrısı tüm bel bölgesinde duyulur. Kolik tarzda keskin ve batıcı bir ağrı şeklindedir (26).

2.3. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin idrar oluşturma fonksiyonu ve endokrin fonksiyon olmak üzere başlıca iki büyük görevi vardır.

İdrar oluşturma fonksiyonu ile şu görevleri yerine getirirler:

1. Metabolizma: Özellikle protein metabolizması sonrası oluşan üre, kreatinin, ürik asit, fosfatlar, sülfatlar gibi artıkların ve toksik maddelerin atılması.
2. Organizmada su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
3. Asit-baz dengesinin sağlanması
4. Organizma için gereksiz yabancı maddelerin (çeşitli ilaçlar, boyalı maddeler gibi) atılması

Böbreklerin bilinen başlıca endokrin fonksiyonları ise;

1. Eritropoietin salgılanması
2. Renin salgılanması
3. Prostaglandinlerin salgılanması
4. Kallikrein-kinin sistemi (27).

İdrar oluşum sürecinin ilk aşaması plazmanın filtrasyonu ve ultrafiltratın oluşmasıdır. Bu plazma filtratı protein içermeyen bir sıvının glomerül kapillerlerinden bowman aralığına filtrasyonudur. Nefronun tübül kısımları özellikle proksimal kıvrımlı tübüller, filtrat içindeki vücut metabolizması için faydalı olan maddeleri emer ve bu şekilde iç ortamdaki homeostazın devamlılığını sağlar. Tübüller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri kandan tübül lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar, hipertonic olan idrarın yoğunluğunu artırır. Bu sayede organizma suyunu, interseleler sıvısını ve osmotik dengesini kontrol eder. İki böbrek dakikada 125 ml hızda filtrat üretir ve bu filtratın 124 ml'si emilirken sadece 1ml'si idrar olarak kalikslere atılır. Böbrekler bir günde ortalama 1500 ml idrar oluşturur (22, 28).

Glomerül filtratın kimyasal bileşimi kan plazmasına benzer, fakat makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için protein içermez. Glomerüler hasar, glomerüler filtrasyonu bozar; bu da kan hücreleri ile plazma proteinlerinin idrarda görülmesine neden olur. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri pencerelidir ve 70-90 nm çapında çok sayıda açıklık bulunurken diyafram içermezler. Bu sayede endotel geçirgenliği artar. Proksimal kıvrımlı tübüller filtrattaki glikoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve

sodyum klorürün % 85'ini, fosfat ve kalsiyumu emer, Ayrıca bunlara ek olarak proksimal kıvrımlı tübüller kreatinin, paraaminohippurik asit, penisilin ve iyotlu kontrast madde gibi yabancı maddeleri idrara bırakır. Bu maddelerin sekresyon hızının belirlenmesi böbrek işlevlerinin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Henle kanalı su tutma işleminde rol oynar. Burada toplayıcı kanallardan geçen idrarın yoğunluğunu etkileyen meduller interstisyumdaki hipertonic fark oluşturulur. Distal kıvrımlı tübüllerde iyon değişimi gerçekleşmektedir. Aldosteron yoğunluğu yeterince yüksek olduğunda distal kıvrımlı tübüllerde bulunan iyon değişim alanında sodyum emilir, potasyum iyonları dışarı verilir. Aynı zamanda distal tübül idrarda hidrojen ve amonyum iyonlarını dengeler. Bu işlev kandaki asit-baz dengesinin korunmasında önemlidir. Toplayıcı kanal epiteli arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormona duyarlıdır. Su alımı azaldığında antidiüretik hormon salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli suya geçirgen olur (22, 29).

Proteinüri

Proteinüri, glomerüler hastalıkların en önemli belirtisidir. Standart laboratuvar yöntemleri ile idrar incelendiğinde protein saptanmazken, daha duyarlı yöntemlerle günde 150 mg'ı geçmeyen protein miktarı saptanabilir. İdrarla atılan proteinin çoğu henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall mukoproteinidir. Glomerüler filtrasyon bariyeri başlıca üç tabakadan oluşmaktadır: Fenestralı endotelial hücreler, glomerüler bazal membran (GBM) ve visseral epitelyal hücrelerin (podositler) ayakları çıkıntılarına özelleşmiş interselüler birleşmeler (slit diyafram). Bu üç tabakanın herhangi birinde oluşan bir problem proteinüriye yol açmaktadır. Glomerüler filtrasyon bariyeri makromoleküllerin geçişinde elektriksel yüke ve moleküler büyüklüğe göre seçicilik göstermektedir. Bir molekülün GBM' den filtre olması o molekülün küçüklüğü ile doğru orantılıdır. Bunun sonucu olarak glomerüler kapiller duvar nispeten daha küçük, düşük ağırlıklı proteinlerin (immünglobulin hafif zincirleri ve aminoasitler gibi) serbest filtrasyonuna izin verirken, daha büyük makromoleküllerin (albumin ve IgG gibi) filtrasyonunu engeller. GBM, heparan sülfat proteoglikanları bulundurması nedeniyle negatif yüklüdür. Glomerüler epitelyal hücrelerinde ve ayakları çıkıntıların yüzeylerinde de negatif yüklü sialoproteinler mevcuttur. Dolaşımdaki

makromoleküllerin çoğunluğu da fizyolojik pH da negatif yüklüdür. Yani albumin gibi büyük anyonların geçişine izin verilmez (30-32).

Proteinürinin Fizyopatolojik Tipleri

- Glomerüler Proteinüri: Glomerül geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak 35 A°'den büyük proteinlerde görülen ve klinikte en çok karşılaşılan ve en önemli patolojik proteinürilerdir. Genellikle günde 1 gr'dan fazladır. Nefrotik sendrom ve diğer glomerülo nefritlerde 3,5 g/günün üzerinde proteinüri izlenir.
- Tübüler proteinüri: Tübüler hasar sonucunda oluşur. Tübülointerstisyel nefritler ve renal tübüler asidoz tip 2' de izlenir.
- Taşma (overflow) proteinürisi: Bazı hastalıkların seyrinde küçük molekül ağırlıklı proteinlerin plazmada artışına bağlı olarak glomerülden fazla süzülmesi tübüler emilme kapasitesini aşar ve idrara çıkmalarına sebep olur. Myelomdaki 35 A°'den küçük Bence-Jones proteinürisi, myoglobin, hemoglobin, lizozim, pankreatitteki amilaz ve Beta 2 mikroglobulin artışı bu tür proteinürilerdir.
- Doku proteinürisi: Neoplastik, yapısal veya inflamatuvar bozukluklar nedeniyle görülür.
- Postural proteinüri (ortostatik proteinüri): Birçok normal insanda, hamilelerde, ayakta iken görülen ve yatar pozisyonunda kaybolan proteinüriye denir. Nedeni tam belli olmamakla birlikte renal venin baskı altında kalmasıyla meydana gelen glomerüler staza bağlı olduğu düşünülmekte olup özgül değildir.
- Asemptomatik proteinüri: Hastanın hikayesi, fizik muayenesi ya da laboratuvar bulgularına bakıldığında altta yatan bir böbrek patolojisinin olmadığı ama idrarda protein saptanan durumdur.
- Egzersiz proteinürisi: Normal insanların % 20'si ağır eforu takiben ilk idrarlarında protein çıkarırlar. Bu proteinüri birkaç dakikalık istirahat ile geçer (33-35).

2.4. Glomerülonefritler

Glomerülonefrit, primer veya sekonder (ilaçlar, enfeksiyon, tümörler ve sistemik hastalıklar) olarak gelişebilen; böbreğin filtrasyon yapan birimlerinde bir dizi immün aracılı bozukluğa bağlı inflamasyonla seyreden bir hastalık grubudur (36). Mortal seyredebilir veya kalıcı hastalık oluşturabilir. Önlenebilir bir renal yetmezlik ve kardiyovasküler risk etmenidir (3). Asemptomatik hematüri ve/veya albuminüriden ani gelişen oligürük akut böbrek yetmezliğine kadar değişen bir klinik spektrum içinde kendini gösterebilmektedir (5).

2.4.1. Klinik Özellikler ve Tanı

Glomerülonefritler hematüri, proteinüri ve genellikle hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte. Açıklanamayan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem veya kilo alımı gibi nefrotik veya buna ek olarak hipertansiyon ve hematüri gibi nefritik sendromun özellikleri ile başvuran hastalarda glomerülonefritlerden şüphelenilmelidir. Glomerüler hematüri, idrarda üriner eritrosit silendirlerinin görülmesi veya idrardaki eritrositlerin önemli kısmının akantosit olması durumunda düşünülmelidir (37). Renal interstisyel ve vasküler bozukluklarda da bu anormallikler görülebilse de dismorfik eritrositlerin, eritrosit silendirlerinin ve/veya nefrotik düzeyde proteinürinin ($\geq 3,5$ g/gün) olması glomerüler hastalıklar için daha spesifiktir. Önceden normal kan basıncına sahip kişideki akut hipertansiyon başlangıcı ya da kontrol edilmiş hipertansiyonu olan bir kişide hipertansiyonun şiddetli şekilde kötüleşmesi ve bununla birlikte hematüri, ödem gibi diğer bulguların mevcut olması durumunda glomerüler hastalık açısından şüphe uyandırmalıdır. Öykü alındıktan ve idrar incelenmesinin ardından serolojik testler istenir. Glomerüler hastalık şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak, altta yatan hastalığın aktivitesi, kronisitesi ve geri dönüşebilirliğini saptamak için böbrek biyopsisi sıklıkla gereklidir (38). Glomerülonefritler klinik olarak 5 ana grupta toplanabilirler (5):

1. Asemptomatik anormal idrar bulgusu
2. Akut Nefritik sendrom
3. Nefrotik sendrom

4. Hızlı ilerleyen glomerulonefrit

5. Kronik glomerulonefrit

Akut nefritik sendrom; ani başlayan hematüri ile seyreder. Beraberinde ateş, baş ağrısı, karın ağrısı olur. Proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, su ve sodyum retansiyonu, buna bağlı ödem ve hipertansiyon eşlik edebilir (1).

Nefrotik Sendrom; masif proteinüri ($\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya $\geq 3,5 \text{ g/gün}$) , hipoalbuminemi (serum albümini $< 2.5 \text{ g/dl}$) ve ödem ile karakterizedir. Hiperlipidemi, hematüri gibi bulgular da eşlik edebilir (39).

Hızlı ilerleyen glomerülonefritte; böbrek fonksiyonları hızla bozularak üremi ve son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Böbrek biyopsisiyle glomerüllerde kresent oluşumu saptanır. İdiopatik olarak görülebildiği gibi Goodpasture Sendromu, Wegener granülomatozu gibi başka hastalıklara da eşlik edebilir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit nefrolojik bir acil durum olup biyopsi sonuçları beklenmeden erken tedaviye başlanmalıdır (40).

Kronik glomerülonefritlerde belirtiler silik olabilir. İdrar incelemesinde fark edilen asemptomatik hematüri veya proteinüri ilk bulgu olabilir.

2.4.2. Glomerulonefritlerin Tipleri

I-Primer Glomerulonefritler (41, 42)

- Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)
- Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)
- Membranöz Nefropati (MGN)
- IgA Nefropatisi (IgAN)
- Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)
- Post-streptokoksik glomerulonefrit (PSGN)
- Kresentik (hızlı ilerleyen) glomerulonefrit (KresGN)
- Kronik glomerulonefrit (KrGN)

II-Sekonder Glomerulonefritler (42)

- Lupus Nefriti
- Diyabetik nefropati
- Amiloidozis
- Goodpasture sendromu
- Mikroskopik polianjitis
- Wegener granülomatozisi
- Henoch-Schönlein purpurası
- Böbrek dışı enfeksiyona ikincil GN
- Trombotik mikroanjiyopati

III-Kalıtımsal Bozukluklar

- Fabry hastalığı
- Podosit/slit diyafram protein mutasyonları
- Alport Sendromu

2.4.3. Primer Glomerulonefritler

2.4.3.1. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)

Çocukluk döneminde nefrotik sendroma en sık neden olan patolojidir. Erişkinlerde daha az görülmekle birlikte yine nefrotik sendroma neden olabilmektedir (43). Böbrek biyopsi örnekleri ışık mikroskopisinde tamamen normaldir veya mezengial hücre ve matrikste odaksal artışlar görülebilir. Tipik histolojik bulgusu, elektron mikroskopide visseral epitel hücrelerindeki ayaksı çıkıntılardaki silinmedir ancak bu bulgu spesifik değildir. MDH steroid tedavisine iyi yanıt verir. Steroid tedavisinden fayda görülmediği durumlarda diğer immünsüpresif ajanlar tercih edilebilir. Bazı ilaçlar (interferon, rifampisin, NSAİİ, ampisilin, altın tuzları), enfeksiyonlar (viral, parazitik), tümörler

(Hodgkin lenfoma, lösemiler, solid tümörler) ve besin alerjileri MDH'ye neden olabilir. Relaps ve remisyonlarla seyreder (44).

2.4.3.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)

Erişkinlerde ve çocuklarda nefrotik sendromun önemli bir nedeni olan fokal segmental glomeruloskleroz, böbrek biyopsilerinin mikroskopik incelemesinde bazı (fokal) glomerüllerin parçalarında (segmental) skleroz varlığı ile karakterizedir (45). Ülkemizde 2014 yılında primer glomeruler hastalıklar hakkında epidemiyolojik veriler sağlayan bir çalışmada; FSGS sıklığı % 19,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre FSGS, ülkemizde membranöz glomerulonefritten sonra ikinci en sık görülen primer glomerüler hastalıktır (46). 2019 yılında glomerüler hastalıklar ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise % 16,5 ile FSGS en sık görülen primer glomeruler hastalık olarak bulunmuştur (47). FSGS'li hastalar en sık olarak periferik ödem, hipotalbüminemi ve proteinüri ile karşımıza çıkar ve hastaların önemli bir oranı (yaklaşık %40-70) tanı anından itibaren 10-20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (48). Primer bir hastalık olarak saptanabileceği gibi HIV ile enfekte kişilerde, intravenöz madde kullananlarda, obezlerde, orak hücre anemisi olanlarda, taş hastalığı ve obstrüktif üropatisi olanlarda veya genetik faktörlere (NPH1, NPH2, R229Q, CD2AP, α aktinin-4, transiyent reseptör potansiyel katyon kanal mutasyonu) bağlı olarak gelişebilir (49). FSGS lezyonları ışık mikroskopisi incelemelerine göre klasik (başka türlü sınıflandırılmayan), selüler, varyant, kollapsing varyant ve perihiler olmak üzere beş morfolojik varyanta ayrılır. İmmünofloresan mikroskopide sklerotik lezyonlarda nonspesifik IgM ve kompleman (C3 ve değişken C1) bağlanması dışında immün depozit birikimi gözlenmez. IgM'nin mezangial depoziti çok zayıf olarak gözlenebilir. Tedavide konservatif yaklaşım önerilirken; tedaviye dirençli vakalarda steroid tedavisi ve steroide dirençli vakalarda diğer immünsupresif ajanlar düşünülebilir (50, 51).

2.4.3.3. Membranöz Nefropati (MGN)

Diyabetik olmayan erişkinlerde nefrotik sendromun en sık görülen nedenlerinden biridir. Türkiye'de en sık görülen primer glomerüler hastalığın membranöz GN (%28,8) olduğu saptanmıştır (46). MGN genellikle nefrotik sendromla prezente olmakla birlikte vakaların %10-20'sinde proteinüri 2 g/gün'den azdır. MGN, M-tipi anti-fosfolipaz A2

reseptör antikoru aracılığıyla gelişen primer glomerülonefrit formu olabileceği gibi otoimmün hastalıklar (SLE, otoimmün tiroidit vb), enfeksiyonlar (HBV, HCV, malarya vb), ilaçlar (penisilamin, altın vb) ve maligniteler (kolon kanseri, akciğer kanseri vb) gibi ekstrarenal hastalıklara sekonder olarak da gelişebilir (44, 52). Histolojik olarak bakıldığında ışık mikroskopisinde bazal membranda kalınlaşma, immünflorasan incelemede bazal membranda granüler tarzda IgG (özellikle IgG4) ve C3 depositleri izlenir. Elektron mikroskopisinde ise subepiteliyal alanda immün depolanmalar görülür (53, 54). Yapılan çalışmalarda anti-fosfolipaz A2 reseptör antikolarının (Anti-PLA2R) hastalığın tanı, tedavi ve izleminde önemli bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (55, 56). Membranöz GN hastalarının yaklaşık üçte birinde spontan remisyon oluşmasına rağmen, hastaların % 30-40'ı 5–15 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına doğru ilerlemektedir (57). Erkek cinsiyet, ileri yaş, tanı konduğunda serum kreatinin düzeyinin ve proteinüri miktarının yüksek olması kötü prognoza işaret eder (58).

2.4.3.4. IgA Nefropatisi (IgAN)

Mezangial IgA birikimi ile karakterizedir. IgA nefropatisinin dolaşımdaki IgA immün komplekslerinin glomerülde birikimine bağlı olduğu kabul edilmektedir. IgA nefropatisi özellikle enfeksiyon insidansı düşük ülkelerde en sık glomerülonefrit tiplerinden biridir. Her yaşta görülebilse de en sık genç erişkin yaşlarda (20-30 yaşlarında) ortaya çıkar (59). Klinikte asemptomatik izole hematüriden ciddi nefritik ya da nefrotik sendromdan hızlı ilerleyen GN' e kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir (60). Hematüri epizodları farenjit, tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları ile yakın zamansal ilişki gösterir. Çocukluk çağı boyunca böbrek işlevlerinde bozulma sık görülme de uzun süreli takiplerde erişkin yaşa gelen hastaların % 20-50'sinde kronik böbrek yetersizliği saptanır (61) Tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ile başlanır. Üç-altı aylık ADE-İ veya ARB tedavisine rağmen proteinüri 1 g/gün' den fazla ve GFR >50ml/dak/1.73m² nin üzerindeyse kortikosteroid tedavisi planlanır. Diğer immünsüpresif ajanlara ise kresentik IgA nefropatisinde yer verilir (62).

2.4.3.5. Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)

MPGN veya mezengiokapiller glomerulonefrit, proliferatif lezyonlar, lökosit infiltrasyonu ve intrensek glomerüler hücre proliferasyonu sonucu oluşan hipersellülarite ve kapiller lupların genişlemesi ile karakterize bir hastalıktır. Daha çok çocuk ve genç erişkinlerde ortaya çıkar. Erişkinlerde tedaviye rağmen 10 yıl içinde %60' a varan oranlarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) görülür (63). Primer olabildiği gibi kronik immün kompleks hastalığı, kronik infeksiyon, kriyoglobulinemi, HCV infeksiyonu, parsiyel lipodistrofi ve orak hücre anemisine ikincil olabilir. MPGN'nin immünflorasan ve elektron mikroskopisine göre 3 farklı tipi vardır. MPGN tip 1; mesengiyum ve subepitelyal alanda immün depositler ile karakterizedir. MPGN tip 2; glomerül, tübül ve Bowman kapsülün bazal membranı boyunca dens depozitler izlenir. MPGN tip 3 ise tip 1 ile benzerdir. Subendotelyal depozitlere subepitelyal depozitler de eklenmiştir. Dens depozitlerin ve glomerüler bazal membranın disorganizasyonuna ilişkin farklılıkları vardır (64). MPGN'de öncelikle tedavi hedefi; etyolojinin tanımlanması, proteinürinin azaltılması ve yüksek kan basıncının kontrolü temeline dayanır. Spesifik ve etkili bir tedavi yoktur. Kortikosteroidler, immün süpresif ajanlar, antikoagülanlar, antitrombolitikler, plazmaferez ve plazma değişimi tedavi amacıyla kullanılmaktadır (63).

2.4.3.6. Post-streptokoksik glomerulonefrit (PSGN)

A grubu beta-hemolitik streptokokların nefritojenik suşlarıyla oluşan boğaz veya cilt enfeksiyonlarının sonrasında ortaya çıkar. 5-12 yaş arası çocuklarda en sıktır. Tipik olgularda hastalık, bir üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-3 hafta sonra veya cilt enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ani başlayan akut glomerulonefrit tablosu ile kendini gösterir. Ani başlayan hematüri, ödem ve hipertansiyon tipik bulgulardır. Akut böbrek yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği ve ensefalopati gelişebilir. Hastalığın tanısında yakın dönemde geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması önemlidir. Akut atak sırasında ilk hafta içinde C3 düzeyi genellikle düşük, C4 düzeyi ise normaldir. Kompleman düzeyleri sıklıkla 8 hafta içinde normale döner. Tipik histolojik özellik, hemen tüm glomerüllerin tüm segmentlerini etkileyen nötrofil ve monositlerden oluşan lökosit infiltrasyonu ile mezengial ve endotel hücre proliferasyonuna bağlı belirgin bir hiperselülaritedir. İmmünflorasan mikroskopide mezengiumda ve bazal membran

boyunca değişken derecelerde C3 ve IgG'den oluşan granüler tarzda birikim saptanır. Elektron mikroskopisinde subepitelyal hörgüç görünümü oluşturan birikimler görülür. Tedavide sıvı ve tuz alımının kısıtlanması, diüretik ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Kaptoprilin kan basıncını düşürdüğü ve glomerüler filtrasyon hızını düzelttiğı görölse de anjiotensin konverting enzim inhibitörleri muhtemel böbrek yetersizliğı ve hiperkalemi nedeniyle tercih edilmez. Olguların % 95'i tamamen düzelir (44, 65, 66).

2.4.4. Sekonder Glomerulonefritler

2.4.4.1. Lupus Nefriti

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) çocukluk çağında farklı klinik tablolarda böbrek tutulumu ile seyreder. Mezangial glomerülit, fokal ve segmental proliferatif glomerulonefrit, yaygın proliferatif glomerulonefrit, membranöz glomerulonefrit ve sklerozan glomerulonefrite neden olabilir ve tedavi edilmediğı taktirde morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Lupus nefriti, SLE'nin erken döneminde ortaya çıktığı zaman kötü prognozun önemli bir göstergesidir. Etiyolojisi açık olmamasına rağmen genetik, hormonal ve çevresel faktörler muhtemelen hastalığın gelişmesinde ve ciddiyetinde rol oynar. Tedavide prednizolon ve siklofosfamidin yararlı olduğı gösterilmiştir. Lupus nefritinde renal sağkalım oranı güncel tedavi yaklaşımları ile %96'ya yükselmiştir (67, 68).

2.4.4.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Tip 2 diyabetes mellitus (DM)'lu hastaların yaklaşık %20'sinde görülen, major mikrovasküler komplikasyondur (69). Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglisemi patolojik süreci başlatan temel faktör iken ileri evrelerde ise hipertansiyon (HT) bu süreci oldukça hızlandırmaktadır. Diyabetin erken dönemlerinde morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce böbrek plazma akımında artış, intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış şeklinde değişiklikler oluşur (70). DN'nin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur. 3-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikten 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri >300 mg/24 saat veya >20 µg/dk olması ile karakterizedir (71). Mikroalbüminüri evresi sırasında GFR korunur, ancak artan

proteinüri ile paralel olarak GFR azalmaya başlar ve anormal albümin atılımının ilk tespit edilmesinden 5-15 yıl sonra SDBY'ye neden olur.

2.4.4.3. Amiloidozis

Amiloidoz, protein yapıda moleküllerin çözünmeyen fibriller şeklinde, dokuların hücre dışı bölümlerinde birikmesi sonucu oluşan nadir heterojen hastalık topluluğudur (72). Bu tabloda en çok etkilenen organ, böbrekler olup genellikle SDBY'ye gidiş kaçınılmazdır. Birçok farklı edinsel veya ailesel etyolojik faktör, çeşitli organlarda amiloid birikimine neden olmaktadır (73). Sistemik amiloidoz genellikle kronik enfeksiyon ve inflamatuvar hasarlıklara bağlı olarak amiloid A (AA) proteinin artışı ile ilişkili reaktif AA amiloidozu (AAA) veya klonal plazma hücre hastalığına bağlı hafif zincir sentezi artışı sonucu oluşan AL amiloidozu (AAL) şeklinde gelişir. Nefrotik sendrom kliniği ile yapılan böbrek iğne biyopsilerinde amiloid birikimi sık görülmektedir (74). Tüm amiloid fibrilleri “Kongo Red” ile boyanır (75). Amiloid fibrilleri böbrekte glomerüller başta olmak üzere tüm anatomik yapılarda birikir ve normal dokuyu kollapsa uğratar. Böbrek bulguları tutulan nefron segmentine bağlı olarak asemptomatik idrar bulguları, nefrotik sendrom, fanconi sendromu, diabetes insipitus veya aşikâr üremi şeklinde görülür.

2.4.4.4. Goodpasture Sendromu

Goodpasture Sendromu hızlı seyirli progresif glomerulonefrit, alveol ve glomerül bazal membranlarına karşı gelişmiş otoantikorlar ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bazal membranındaki tip 4 kollajene karşı oluşmuş otoantikorlar (Anti-GBM Ab) ile gelişir (76). Renal prezentasyon genellikle akut nefritik sendrom şeklindedir. Hastalarda kresentik glomerulonefrit kliniği hakimdir ve oldukça agresif seyirlidir. Tanı pulmoner hemoraji ile birlikte hızlı ilerleyici glomerulonefrit kliniği ve serumda anti-GBM antikorları ve/veya tipik renal biyopsi bulguları ile konulur. Tedavide ise steroid, plazmaferez ve siklofosfamid etkilidir (77).

2.4.4.5. Mikroskopik Polianjitis (MPA)

MPA arteriol, venül ve kapiller tutulumunun görüldüğü, küçük damar vaskülit olup hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve pulmoner kapillerit ile karakterizedir (78). Böbrekte

kresantik glomerülonefrit yapar. Genellikle pauci-immün glomerülonefrit tanımı ile uyumlu olarak immunflorasanda boyanma görülmez veya düşük dereceli boyanma olur (79). Renal tutulumun ilk belirtisi mikroskopik hematüri ve proteinüridir. Tanı konulduğunda hastaların %80’inde renal fonksiyon bozukluğu, %30 olguda ise oligüri mevcuttur (80). Nadiren nefrotik düzeyde proteinüri gözlenebilir. MPA’da %50–80 oranında ANCA pozitifliği görülür (81). İmmünosupresif tedavi ile nekrotizan vaskülit prognozunda belirgin düzelme tespit edilmiştir.

2.4.4.6. Wegener Granülomatozisi

Wegener granülomatozu (WG) yeni adı ile “polianjiitis ilişkili granülomatozis”, nedeni bilinmeyen, multisistemik, nekrotizan granülomatoz bir vaskülitir. Çoğunlukla üst ve alt solunum yollarını, akciğer ve böbrekleri etkiler. ANCA hastaların %85-95 kadarında pozitif saptanır, özellikle Proteinaz 3 (PR3) hedef antijenine karşı oluşan c-ANCA pozitifliği tanısal değere sahiptir. Histopatolojik incelemede; fokal segmental nekroz, kresant formasyonu ve interstisyel granülom oluşumları mevcuttur. İmmünfloresan incelemede depozisyon bulunmamaktadır (79).

2.4.4.7. Henoch-Schönlein Purpurası

Henoch-Schönlein Purpura’sı çocukluk çağının sık görülen sistemik vaskülitidir. 3-10 yaş arası erkek çocuklarda daha sık görülür. IgA vaskülitisi olarak da adlandırılan Henoch-Schönlein Purpura (HSP), karakteristik glomerülonefrit ile birlikte cilt, gastrointestinal sistem ve eklemlerin tutulumuyla birlikte seyreder. Renal tutulum %40-60 oranında görülür. Böbrekle ilgili bulgular genellikle hafiftir. Asemptomatik hematüri ve proteinüri sık görülür. Nadiren akut nefritik sendroma yol açabilir. Çocukların çoğunda tam düzelme beklenirken nefritik sendrom veya akut böbrek yetersizliği ile seyredenlerde kronik böbrek yetersizliği gelişebilir (79, 82).

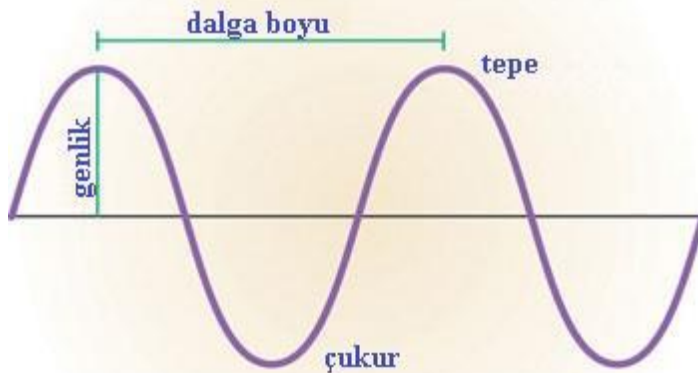
2.5. Ultrason Fiziği

Ultrasonografi, ses dalgaları kullanılarak görüntü elde edilen kolay uygulanabilen, ucuz, radyasyon içermeyen bir tanı yöntemidir. Tanısal US uygulamaları başka dokulardan yansıyan akustik enerjinin saptanması ve görüntüye çevrilmesi esasına dayanır. Dokulardan yansıyan akustik enerjinin amplitüdü genel ultrasonografik görüntülemelerde kullanılırken, frekans değişimleri ise kan gibi hareketli hedeflerle ilgili bilgi verir (83, 84).

2.5.1. Ultrason Dalgalarının Temel Özellikleri

2.5.1.1. Dalga Boyu ve Frekans

Ses, maddenin içinden geçen mekanik enerjinin basıncındaki değişim sonucunda oluşan bir dalgadır. Bir sıkışma ve bir gevşeme periyodu bir ses dalgasıdır. Dalga özelliği taşıyan her enerjide olduğu gibi ses enerjisinin de dalga boyu (λ), amplitüdü (genliği) ve frekansı bulunmaktadır. Ses dalgası longitudinal dalga yapısındadır ve moleküllerde neden olduğu değişiklikler dalga yönünde gerçekleşir. X ışınları boşlukta ilerleyebilirken ses dalgalarının iletimi için ortam gerekmektedir (83, 85).



$$C = \lambda \times f \text{ (m/sn) } c:\text{ses hızı } \lambda:\text{dalga boyu } f:\text{frekans}$$

Şekil 2. Ses dalgası madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyodları

Sesi oluşturan birim zaman (sn) içindeki titreşim sayısına frekans denir ve birimi Hertz'dir. Ses dalgaları frekanslarına göre infrason, işitilebilir ses ve ultrason olmak üzere üçe ayrılır. İnsan kulağı 20-20.000 Hz arasındaki frekansa sahip ses dalgalarını duyabilir. Titreşimlerin tekrarlama sayısı 20'den az ise infrases, tekrarlama sayısı

20.000'den fazla olduğunda ise ultrases olarak adlandırılır. Diagnostik ultrasonografide 2-15 megahertz arasında frekanslı ses dalgaları kullanılmaktadır. Sesin frekansı ile oluşturulacak görüntünün çözünürlüğü yakından ilişkilidir. Ancak sesin frekansı arttıkça doku içine emilimi artar ve ses demetinin ilerleyebildiği doku derinliği azalır. Ayrıca frekans arttıkça ses demetinin ultrason kaynağından dağılımı azalır ve ses demeti daralır. Farklı frekanslarda ultrases kullanarak farklı derinlikteki dokuları incelemek mümkündür (83, 84, 86).

2.5.1.2. Ultrasesin Elde Edilmesi

Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için piezoelektrik olaydan yararlanılmaktadır. Piezoelektrik olayı uygun kristallerin, alternatif akım uygulandığında kasılıp gevşeyerek mekanik titreşimle ses üretmesi, basınç uygulandığında da olayın tersine dönerek elektrik üretmesidir. Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi sağlanabilmektedir. Bu amaçla üretilmiş, enerjiyi bir formdan diğer forma dönüştüren aygıtlara transduser denir. Transduserler, kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden yapılmakta ve prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Seramik disklerin kalınlığı, ürettikleri sesin frekansı ile ters orantılı olup kalınlığı azaldıkça üretilen sesin frekansı artar. Bu da üretilebilecek maksimum frekansı sınırlamaktadır (83, 87).

2.5.1.3. Sesin Yayılımı

Ses ortam içerisinde belli bir hızla yayılmaktadır. Sesin yayılım hızı yayıldığı maddeye göre değişir ve frekans, dalga boyu, hız (v) arasında $v = \lambda \cdot f$ şeklinde bir ilişki vardır. Sesin ortam içindeki yayılım hızı, ortamın yoğunluğuna (d) ve esnekliğine (k) bağlıdır. Biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn'dir. Esneklik (elasticity), hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku özelliğidir ve sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku esnekliği arttıkça, sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Örneğin; yağ doku gibi esnek ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür. Yoğunluk ise, dokunun atom numarası ile ilişkilidir (83, 88).

Tablo 1. Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları (83)

Doku-Madde	Hız (m/s)
Hava	348
Polietilen	920
Su	1480
Yağ	1500
Karaciğer	1550
Kan	1570
Kas	1580
Alüminyum	2700
Kemik	4080
Berilyum	12890

2.5.1.4. Akustik Empedans

Akustik empedans, dokuların ses dalgalarının yayılımına gösterdiği dirençtir. Sesin yayıldığı ortamın yoğunluğuna (d) ve sesin ortamdaki hızına (V) bağlıdır. $Z = d \text{ (kg/m}^3\text{)} \times V \text{ (m/sn)}$ şeklinde ifade edilir ve birimi Rayls ($\text{kg/m}^2\text{.sn}$) dir. Ultrason cihazları yansıyan sesin algılanması ve gösterimi ilkesi ile çalışır. Yansımanın oluşması için yansıtıcı bir ara yüzey gerekir. Tamamen homojen ortamlarda ses yansıtıcı ara yüzeye rastlamaz ve ortam anekoik görünür. Farklı fiziksel özelliklere sahip dokular arasında akustik ara yüzeyler bulunur. Bu ara yüzeyler ses enerjisinin bir kısmının geri yansımaya neden olur. Geriye yansıma miktarı, ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik empedanslarının farkına bağlıdır. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. Büyük empedans farklılıkları olan ara yüzeylerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük kısmı yansıtılırken, daha az akustik empedans farkı olan dokuların oluşturduğu sınırdan (yağ ve kas dokusu) ses enerjisi çok az yansıyarak ilerlemeye devam eder. Akustik empedans, ortamdaki ilerleme hızı gibi dokuya ait bir özelliktir ve ultrason frekansından bağımsızdır. Yansıma $R = (Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$ dir. Burada Z_1 ilk ortamın, Z_2 ikinci ortamın akustik empedansıdır. $R = 0$ olduğunda $Z_1 = Z_2$ olup hiç yansıma olmaz. $R = 1$ olduğunda Z_2, Z_1 'den çok büyük olacağından tam yansıma olur. Hava ile doku arasında R yaklaşık 1 olduğundan R 'yi küçültmek için pratikte akustik jel kullanılır (83, 84, 89).

2.5.2. Ultrases İle İlgili Özellikler

2.5.2.1. Sesin Şiddeti

Saniyede cm^2 başına düşen güç sesin şiddetini belirler. Şiddet, belirli bir alanda belirli bir sürede akan enerjidir. Birimi $\text{watt/cm}^2/\text{s}$ 'dir. Radyodiagnostikte kullanılan ultrason cihazlarında üretilen sesin şiddeti 1-40 miliwatt arasındadır (88).

2.5.2.2. Ultrasesin Q faktörü

Q faktörü, ultrasesin saflığı ve devam ettiği sürenin uzunluğu ile ilgili bir özelliktir. Yüksek Q faktörüne sahip ses, saf yani dar bir frekans bandında olup titreşim süresi uzundur. Düşük Q faktörüne sahip sesin frekans spektrumu ise geniştir (83).

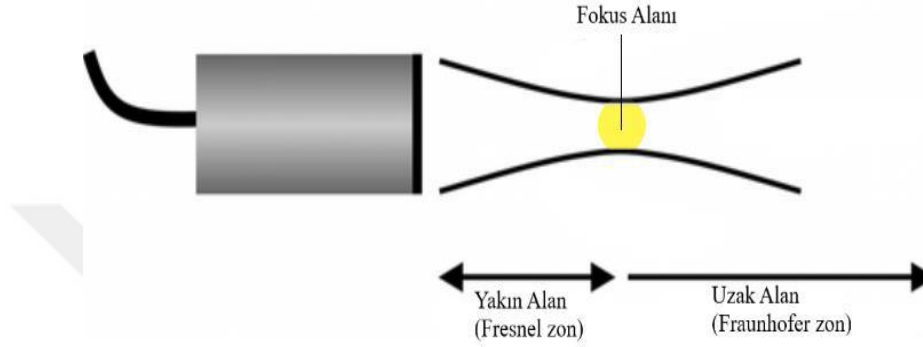
2.5.2.3. Ringdown

Ses dalgasının başlaması ve vibrasyonların tam olarak kesilmesi arasındaki süredir. Yüksek Q etmeni varlığında ringdown süresi de uzun olmaktadır (83).

2.5.2.4. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı

Ses demeti ses dalgalarının birbirleri ile konstruktif ve destrüktif etkileşimleri sonucu oluşur. Etkileşen ses dalgaları aynı frekansta ve aynı fazda ise etkileri konstruktif, aynı frekansta ve ayrı fazda ise destrüktif, frekansı ve fazı farklı ise kompleks şekillerde olur (88). Frekansı fazla olan ultrases dalgaları, kaynak yüzeyine dik demetler halinde yayılırlar. Dalga boyu uzun olan sesin bir ortam içinde yayılımı kaynaktan bağımsız olarak küresel şekildedir. Frekans artırılıp dalga boyu küçültüldükçe, ses dalgaları konik yayılım özelliği göstermeye başlar. Konik ve demetsel yayılımda demet içine enerji dağılımı homojen değildir. Orta kısımda daha homojen, birbirine yakın ve enerjisi yüksek, dışarı doğru ise birbirinden uzaklaşan ve heterojen bir yapıdadır. Ses demeti yapraklarının mümkün olduğunca birbirinden ayrılmadan bir arada yayılım gösterdiği proba yakın kısım yakın alan veya Fresnel zonu, dağılmanın başladığı kısım ise uzak alan veya Fraunhofer zonu olarak isimlendirilir. Yakın zon ses demetinin lineer olarak seyrettiği bölge olup, transduser komşuluğundan başlayarak, ses demetinin lineeritesinin bozulmaya ve periferiye doğru yelpaze şeklinde genişlemeye başladığı bölgeye kadar devam eder. En iyi imaj

rezolusyonu (aksiyel-lateral) yakın zonda elde edilmektedir. Yakın zonun genişliği ultrason frekansı ile transduser çapının bir fonksiyonudur. Transduserin çapı ve sesin frekansı arttıkça yakın alan genişler. Uzak zon ise ses demetinin paralelizmini kaybettiği ve yelpaze gibi genişlediği alanı temsil eder. Bu bölgede görüntü çözünürlüğü giderek azalmakta ve görüntü alanının periferindeki objeler normalden farklı şekillerde ve distorsiyone olarak algılanmaktadır. (Şekil 3)



Şekil 3. Ses demetinin yapısı ve uzanımı: Ses demeti konik yayılıma sahip olup orta kısmında (fokus alanında) birbirine yakın ve homojendir. Fokus alanı - prob arasında kalan alana yakın alan, fokus alanından uzaklaşan kesimine ise uzak alan adı verilir.

Ultrases dalgasının odaklanabilme özelliği vardır. Bu sayede daha dar pulslar üretilerek lateral çözünürlük iyileştirilebilir. Bunu sağlamak için frekans arttırımı, çevirici boyutu arttırımı, çevirici konkavitesi arttırımı, akustik lens kullanımı gibi yöntemler kullanılır (85, 88, 90).

2.5.2.5. Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler

Ses demeti madde içerisinde ilerlerken sese davranışı farklı olan dokuların yüzeylerinden yansır, kırılır ve saçılır. Maddenin akustik empedansı ses ile madde arasındaki etkileşimin belirleyicisidir. Ses ve doku arasında yansıma, kırılma, saçılma ve soğurulma olmak üzere dört temel etkileşim mevcuttur (84).

Yansıma ve Saçılma

Yansıma, arayüzü oluşturan dokuların akustik empedans farklılığına, arayüz boyutu ve yüzey özelliğine, ultrason dalgasının geliş açısına ve ultrason dalga boyu ile yansıtıcı yüzey arası ilişkiye bağlıdır. Ara yüzey büyük ve çok düzgün yüzeyli ise ses bir aynanın ışığı yansıtması gibi geri yansır. Bu şekilde yansımaya ayna yansıması denir (84). Yüzey

düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğru olur. Bu tür yansımaya diffüz saçılma denir. Yansıtıcı yapılar sesin dalga boyunda veya daha küçük ise, her yöne eşit olan (izotropik) Rayleigh saçılması ortaya çıkar. Bu saçılma organların karakteristik parankim görüntüsünü oluşturur. Saçılan ekolar çok zayıftır (85, 88).

Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgasının bir ortamdan diğerine geçerken yön değiştirmesine kırılma denir. Kırılma olması için gelen ses demetinin arayüze doksan dereceden farklı açıyla yaklaşması ve arayüzün iki tarafındaki ortamlarda sesin ilerleme hızının farklı olması gereklidir. Kırılma artefaktlara, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olur. Kırılma ultrasonografik görüntüde bir oluşumun yerinin yanlış belirlenmesinin en önemli nedenidir (83, 84, 90).

Soğurulma (Absorbsiyon)

Dalgasal enerji bir ortamda yayılırken enerji dönüşümü ve saçılması ile karşılaşır ve demet gittikçe zayıflar. Doku içinden geçmekte olan ultrases, enerjisinin bir kısmını doku atomlarına aktararak, onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olur. Ortam içindeki bazı yoğun merkezler de ultrasesin her doğrultuda saçılmasına sebep olur ve demet şiddeti azalır. Soğurulma, ortama ve ultrason frekansına bağlıdır. Ortamın viskozitesi ve ultrason frekansı arttıkça soğurulma artar (84).

Zayıflama (Atenuasyon)

Ultrases demetinin doku içindeki ilerleyişi sırasındaki absorbsiyonuna bağlı zayıflaması atenuasyon olarak tanımlanır. Zayıflama (atenuasyon), ultrases demetinde soğurulma, saçılma ve yansıma olayları sonucunda olan enerji kayıplarıdır. Bunlardan en önemlisi, soğurulmadır. Yüksek frekanslar düşük frekanslardan daha fazla atenuasyona uğrar ve dokuya penetrasyon azalır. Bu yüzden daha derin dokuları görüntülemek için daha düşük frekanslı ses demetleri kullanılmalıdır (85, 90).

Diverjans

Gönderilen ses demeti enerjisinin daha büyük bir kesit alana dağılmasıdır. Yoğunluk, birim alan ile orantılı olduğundan diverjansa bağlı olarak azalmaktadır. Yüksek frekanslı ultrases kullanılırsa diverjans azalır.

2.5.3. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

Temel bir ultrasonografi sistemi; puls jeneratörü, transduser, alıcı, sinyal işleyici, görüntüleme, kayıt ünitelerinden oluşur.

2.5.3.1. Puls Jeneratörü

Puls jeneratörü, ultrason dalgalarını oluşturan transduseri tetiklemek için zamanlaması hassas bir şekilde ayarlanmış yüksek amplitüdlü voltaj veren ünedir. Bu ünite transduserde oluşan puls tekrarlama frekansını (pulse repetition frequency - PRF) kontrol eder.

2.5.3.2. Çevirici (Transduser) ve Yapısı

Enerjiyi bir formdan diğer forma dönüştüren aygıtlara transduser denir. Ultrases, transduser tarafından oluşturulur ve geri yansıyan ultrases de yine transduser tarafından alınır. Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme durumuna piezoelektrik olay denir. Çeviricinin bu işlevini üstlenen en önemli parçası kristaldir. Kristal, probun inceleme sırasında objeye temas eden ön yüzüne yakın bir yere yerleştirilmiştir. Ultrason cihazlarında transduseri taşıyan başlığa prob adı verilir. Günümüzde kullanılan problemin büyük bir bölümünde PZT (polycrystalized tetragonal zirconia) kristali ya da polarize edilmiş seramik kristal kullanılmaktadır. Tipik olarak bir probun içinde koruyucu tabaka, lens, aktif piezoelektrik eleman veya kristal (elektrot ve bağlantı elemanları ile), uyum sağlayıcı tabakalar ve arka destek bloğu bulunmaktadır. Çeviriciler kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir. Seramik disklerin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı ters orantılıdır, kalınlık azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır (83, 84, 86).

Günümüzde tanısal ultrasonografide kullanılan çeviricilerin hepsi gerçek zamanlı incelemeye olanak sağlar. Gerçek zamanlı çeviriciler, mekanik ve elektronik olarak iki sınıfa ayrılır. Elektronik tip çeviriciler; lineer, konveks, faz diziliimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak ayrılır:

- Lineer diziliimli çeviricilerde bir çizgi üzerinde dizilmiş ve sayıları 64 ile 200 arasında değişen kristaller bulunur ve bunların aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile tarama işlemi yapılır. Lineer diziliimli çeviriciler, ardışık lineer veya segmental lineer uyarılı olabilir. Segmental uyarılı çeviriciler ile eş zamanlı çeviricilere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturulduğu için daha kaliteli görüntüler elde edilir. Lineer çeviricilerde bulunan düşük lateral çözünürlük, akustik odaklama kullanılarak aşılmaya çalışılır.
- Konveks diziliimli çeviriciler ise sektör tarama formatı oluşturan bükük bir tarama yüzeyi boyunca lineer diziliimli kristallerden oluşurlar. Faz diziliimli çeviricilerde, çevirici elemanları küçük zaman aralıklarıyla kademeli olarak uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür tarzda taranır. Bu çeviricilerde ultrases sektör şeklinde yayılır. Özellikle interkostal boşluklar ve fontaneller gibi zor lokalizasyonlarda görüntüleme kolaylığı sağlar ancak lineer diziliimlere göre daha pahalıdırlar.
- Aksiyel (radyal) çeviriciler; endoluminal ve intrakaviter görüntülemelerde kullanılan küçük ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen etrafında silindirik düzenleme ile yerleştirilmesi ile oluşurlar. Bu şekilde 360 derecelik görüntü sağlanabilmektedir (83, 86, 91).

2.5.3.3. Alıcı

Alıcı, gönderilen ultrason dalgalarının dokulardan yansyarak geri gelen kısmını algılar ve yükseltir. Geri gelen eko sinyalleri probdaki kristallere çarpar, kristali sıkıştırır veya gevşetir, bu da kristalin uçlarında bir gerilim oluşturur. Alıcıda ayrıca gerilim yükseltme işlemi yapılır. Derindeki dokulardan zayıf olarak gelen eko sinyalleri daha çok yükseltirken yüzeydeki dokulardan kuvvetli olarak yansıyan sinyaller daha az yükseltir. Böylece zaman-kazanç dengelemesi (time gain compensation - TGC) ile istenilen derinlikteki organlar istenilen netlikte görüntülenebilir (86).

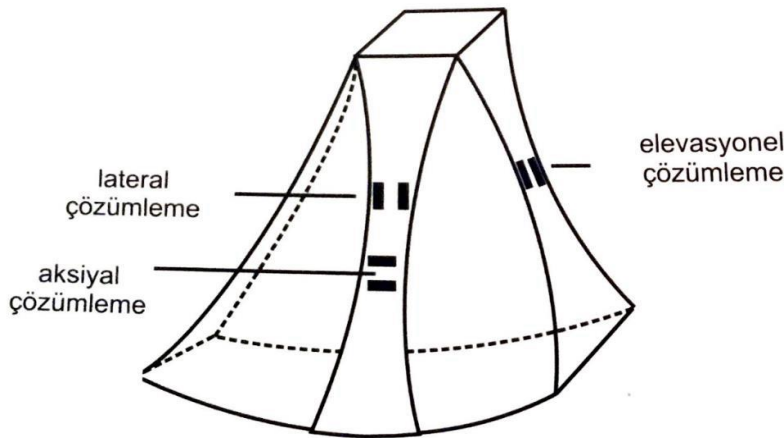
2.5.3.4. Sinyal İşleyici ve Görüntüleme

Ultrason görüntüsü dönen ekoların TV monitörü veya benzer ekranlarda elektronik olarak temsilidir. Televizyon ve bilgisayar ekranlarında görüntü oluşturulması osiloskopik sistemlerle sağlanır.

2.5.4. Ultrasonografide Görüntü Kalitesi

2.5.4.1. Uzaysal Çözümleme (Rezolüsyon)

Ses demetinin uzaysal çözümleme gücü pulslarının hacmi ile belirlenir. Puls ne kadar küçükse uzaysal çözümleme o kadar iyidir. Pulsun uzunluğu aksiyal yönde, eni lateral yönde, derinliği ise kesit kalınlığı yönündeki (elevasyonel) uzaysal çözümlemeyi belirler (88, 92). (Şekil 4)



Şekil 4. Ultrasonografik bir kesitin görünümü ve uzaysal çözümleme (88)

Aksiyel Çözümleme

Aksiyel rezolüsyon arka arkaya, birbirine yakın olarak yerleşmiş iki reflektör noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Bir başka deyişle ses demetine paralel yönde görüntülenebilen iki ayrı yapı arasındaki en küçük mesafedir. İki ayrı doku arasındaki uzaklığın görüntülenebilmesi için sesin puls uzunluğu bu mesafenin yarısı kadar olmalıdır. Frekans arttıkça veya dalga boyu kısaldıkça, puls süresi kısılır ve aksiyel çözümleme artar, derinlikle ise değişmez (86, 88, 92).

Lateral Çözümleme

Yan yana iki noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Bir başka deyişle ses demetine dikey yönde birbirinden ayrı olarak görüntülenebilen en küçük mesafedir. Işın demetinin çapı derinlikle değiştiği için lateral çözünürlük de derinlikle değişir. En iyi lateral çözünürlük fokal zondadır ve bu noktada ses demetinin çapı transduser çapının yarısıdır. Lateral rezolüsyon transduser boyutu ile frekansının bir fonksiyonu olan efektif ses demeti genişliği ile doğru orantılıdır. Transduser boyutu küçüldükçe ve frekans arttıkça demet genişliği azalır, lateral çözünürlük artar. Frekans arttıkça çözünürlük artar, ancak dalganın derin dokulara etkisi azalır (88, 90, 92).

Elevasyonel (Azimuth) Çözümleme

Kesit kalınlığı yönündeki çözünürlüğü tanımlar. Çevirici elemanların yüksekliğince belirlenir. Kullanıcı bağımlı değildir. Lateral ve elevasyonel çözümleme aksiyel çözümlemeye göre çok daha zayıftır (86, 88).

2.5.4.2. Kontrast Çözümleme (Rezolüsyon) ve Gürültü

Sinyal amplitüdündeki farka kontrast denir. Kontrast çözümleme gücü ekonun amplitüdü ile dokunun zayıflama değeri tarafından belirlenir. Bu nedenle geometrik çözümlemeyi arttıracak olan frekansın yükseltilmesi ile eko amplitüdünü yükseltecek olan frekansın düşürülmesi arasında bir denge kurulması zorunludur. Yüksek kontrast çözümlemesi için, gürültü de düşük olmalıdır. Derindeki yapılardan kaynaklanan ekolar yeteri kadar güçlü olsalar da, transdusere gelinceye kadar soğrulma sebebi ile zayıflar. Bu ekoların amplitüdü, zamana göre ses intensitesinin (gain) yükseltilmesi (Time-Gain Compensation=TGC) ile artırılır. Kazancın artırılması, beraberinde gürültüyü de artırır ve sonuç olarak görüntü karlı bir görünüm alır ve lezyon görülemez. İntensitenin artırılması aynı seviyedeki güçlü ekoların yayılmasına ve dolayısıyla lateral çözümlemenin düşmesine de neden olur. Hastadaki ayrıntının görülebilmesi kontrastın gürültüye oranına bağlıdır. Gürültünün başlıca kaynağı sistemdeki elektronik yükseltmedir. Bazen elektrik dalgalanmalarından bazen de iyi çalışmayan bir transduser elementinden kaynaklanabilir. Temporal ve uzaysal ortalama alma gibi postprosesing işlemleri kontrast gürültü oranını artırır, ancak çerçeve hızı ve uzaysal çözümleme düşer. Gönderilen sesin gücü veya Atım Yinelenme Frekansı (PRF) artırılırsa kontrast

çözümlemesi iyileşebilir, fakat ses gücü açısından transduserin bir kapasitesi vardır (88).

2.5.5. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod)

Ultrasonografik dalgaların gönderilmesi ile dokulardan elde edilen sinyaller monitörde A-mode, B-mode ve M-mode olmak üzere üç değişik biçimde gösterilir (88).

2.5.5.1. A-MOD (Amplitüd Modu)

A mod ya da amplitüd modu, dikey ekseninde dönen eko sinyallerinin amplitüd gücünü ve yatay ekseninde zamanı (mesafe) gösteren tek boyutlu görüntü oluşturur. Bunlar grafikler halinde monitörde gösterilir. Ölçüm değerleri niceldir (83).

2.5.5.2. B-MOD (Brightness, Parlaklık Modu)

Ekolar dikey yön değiştirmeler yerine parlak noktalar olarak görüntülenir. Noktanın parlaklığı yansıyan dalgaının şiddeti ile doğru orantılıdır. Eko amplitüdlere gri skalada kodlanarak görüntü elde edilir. İncelenen alan A-tarama çizgileri ile hızla taranarak, monitörde değişik parlaklıkta noktalardan oluşan iki boyutlu canlı kesit görüntüleri izlenebilir. Bu görüntülemenin günümüzdeki adı iki boyutlu görüntülemedir (90, 93).

2.5.5.3. M-MOD (Motion, Hareket Modu)

Hareketli yapılardan yansıyan dalgalar yatay ekseninde zaman, dikey ekseninde ise derinlik grafiği şeklinde monitöre aktarılır. Daha çok ekokardiyografi sırasında kardiyak fonksiyonların izlenmesinde kullanılır (86).

2.5.6. Doppler Ultrasonografi

Doppler kayması, Johan Christian Doppler isimli Avusturyalı bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir. Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin bir yansıtıcı ile karşılaşığında ses dalgasında oluşan frekans değişikliği temeline dayanan bir görüntüleme metodudur. Buna göre, hareket eden ses kaynağı alıcı sisteme doğru yaklaştıkça sesin frekansında artma, uzaklaştıkça sesin frekansında azalma olmaktadır. Bu durum kaynak sabit, alıcı hareketli olduğunda da gözlenir. Ses frekansının harekete

bağlı değişimine Doppler kayması (şifti) denir. Kan akımının niteliğini değerlendirmede ve niceliğini saptamada temel yöntemdir.

Konvansiyonel B-mod görüntülemeye, yansıyan ses dalgasından, amplitüd, faz ve frekans bilgileri elde edilir. Bu veriler sesin yansıdığı yüzeyin yeri, yapısı ve hareketliliği hakkında bilgi verir. Eritrositler gibi hızlı hareket eden hedefler düşük amplitüdlü ekolar oluşturduğundan genellikle görülemezler. Sonuç olarak damar lümenleri anekoik olarak izlenir. Geri yansıyan ultrason sinyalinde hareketli hedefin hareketini gösterecek frekans bilgileri de bulunmaktadır. Yüksek frekanslı bir ses dalgası hareketsiz bir hedefe çarparsa, yansıyan ultrason esas olarak iletilen ses ile aynı frekans ve dalga boyuna sahip olur. Frekanstaki değişim dalgayı yansıtan yüzeyin hızıyla doğru orantılıdır ve doppler etkisi olarak adlandırılır. Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi ile açıklanmıştır.

Doppler kayması şu formülle gösterilir:

$$\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos Q / c$$

ΔF =Doppler kayma frekansı,

V = Kaynağın hızı,

$\cos Q$ = Doppler açısının kosinüsü,

c = Sesin dokudaki ortalama hızı (1540 m/sn),

f_0 = Gönderilen US dalgasının frekansı

Doppler denklemine göre doppler kayması transduserin frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Doppler denkleminde en önemli parametre “Q” açısıdır. Bu açı, akımın yönü ile ultrason demeti arasındaki açıdır. Kosinüs değeri olarak hesaplanan bu açı 90 dereceye yaklaştıkça Doppler kayması küçülecek, 90 derecede sıfırlanacaktır. Doppler açısının kosinüsü 60 derecenin üzerindeki açılarda daha büyük oranda değiştiğinden, doğru açı düzeltmesi için Doppler ölçümlerinin 60 derecenin altında yapılması gerekir. 60 derecenin üzerinde, Doppler açısındaki görece küçük değişiklikler, $\cos Q$ ’da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük

yanlılıklara yol açabilir. Klinik uygulamalarda güvenilir Doppler sinyalleri elde etmek ve hız hesaplamaları yapabilmek için Doppler açısı 30 ile 60 derece arasında olmalıdır. Doppler ultrasonografinin klinikte sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler gibi farklı uygulamaları vardır (84, 88, 94).

2.5.6.1. Sürekli Dalga (Continuous Wave=CW) Doppler

Sürekli dalga Doppler probunda biri sürekli olarak ultrason dalgası yayan, diğeri ise geri yansıyan ekoları toplayan iki kristal mevcuttur. Tüm hareketli yansıtıcıların Doppler kayması toplanır. Bu yöntem frekans kaymalarına çok hassastır ancak ses dalgaları kesintisiz olduğundan yöntemin aksiyel çözümü yoktur, yani sesin nereden geldiği bilinemez. Kulak en duyarlı ses ayırıcısı olduğundan deneyimli bir inceleme için yöntemin tanı değeri çok yüksektir ve bu nedenle renkli Doppler cihazlarında hoparlörler halen kullanılmaktadır (83).

2.5.6.2. Spektral (Pulsed Wave=PW) Doppler

Bu uygulamada hem verici, hem alıcı olarak çalışan bir transduser vardır. Ses dalgaları pulslar halinde gönderilir ve pulsların gönderilmesiyle geri yansıyan ses dalgası arasında belli bir süre kalması (TE) ile ortaya çıkan Doppler şifti, sesin hangi düzeyden geldiğini gösterir. Pratikte B-mode görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve duplex Doppler olarak adlandırılır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı B-mode görüntü üzerine işaretlenir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan ses frekans farkı, monitörde B mod görüntüsünün yanında hız (cm/sn) – zaman ya da frekans (kHz)- zaman grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Spektral incelemede, monitörde spektral analiz yanında B-mod görüntüsü de bulunduğu kan damarlarının daralma, trombüs, aterosklerotik plak gibi patomorfolojik özellikleri hakkında da veriler elde edilebilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafı ile belirlenir (88, 95).

2.5.6.3. Renkli Doppler

Günlük pratikte en sık kullanılan Doppler yöntemi renkli Doppler ultrasonografidir (RDUS). Akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok örnekleme alanı (gate) alınarak elde edilir. Spektral Dopplerdeki tek örnekleme alanına

karşılık RDUS’ de “multigate” örnekleme yapılır. Bu alanlardan gelen bilgiler yönü ve hızına göre renklendirilip, damar görüntüsünün içine yerleştirilirse renkli doppler görüntüleri elde edilir. Renkli doppler görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu sebeple klinik uygulamalarda genellikle tek başına değil, hız-zaman spektrumu ile birlikte kullanılır ve renkli dupleks doppler veya tripleks doppler yöntemi adını alır. Renkli görüntülemeye akımın yönü faz kayması ile belirlenir. Renkli doppler görüntüleri aslında bir spektral görüntülemedir. Burada spektral değerler grafik yerine renk tonlarıyla gösterilir. Transduserden uzaklaşan akımlar bir renkte, yaklaşan akımlar ise başka bir renkte görüntülenir, karmaşık hareketler ara renkleri ve mozaikleri meydana getirir. Renk ne kadar parlaksa akımın görece hızı o kadar yüksektir (88, 95).

2.5.6.4. Power Doppler

Renk haritasının elde edilen Doppler sinyalindeki frekans kayması yerine, sinyalin gücü doğrultusunda oluşturulduğu bir Doppler uygulamasıdır. Bu yöntemde eko sinyalinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transduser arasında kalan dokuların zayıflamasına bağlıdır. Haritalama genellikle kırmızı renk kullanılarak yapılır. Sinyallerin gücü renkte parlaklık ve solukluk olarak görülür. Power Doppler, akım yönü ve hız ile ilgili bilgileri içermez. Doppler açısına bağımlı olmadığından aliasing artefaktı oluşmaz ve gürültü daha az oluşur. Renkli Doppler görüntülemeye göre daha düşük hızlı ve zayıf akımlara hassastır. Özellikle darlık ve geri kaçışların daha iyi gösterilmesinde, tümöral neovaskülarizasyona bağlı yavaş akımın gösterilmesinde, renal transplantların izleminde, normal böbrek damarlanmasında perfüzyon ve kortikal akımların incelenmesinde katkı sağlayan bir yöntemdir (84, 95).

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri 3 başlık altında toplanabilir (94):

1. Kalitatif

- Akım varlığı ve yönü
- Akım karakteristiği

2. Kantitatif

- Akım hızı
- Akım volümü

3. Yarı-kantitatif

- Pik sistolik / diastol sonu hız indeksi
- Rezistif indeks (RI) = $\frac{VPik\ sistolik - VEnd\ diastolik}{VPik\ sistolik}$
- Pulsatilite indeksi (PI) = $\frac{VPik\ sistolik - VEnd\ diastolik}{VOrtalama}$

Rezistif İndeks (Rİ); pratikte kullanılan, Doppler US ile değerlendirilen parametrelerden biridir. Rezistif indeks pulsatil akım gösteren arterlerin distalindeki dokuların mikrovasküler yatağında kan akımına olan direnci gösterir. Rİ değeri; pik sistolik ve ortalama diastolik hızlar arasındaki farkın pik sistolik hıza oranı ile hesaplanır (96). Renal RI segmental ya da interlober arterlerden ölçülebilir. Sonuç örnekleme bölgesine göre farklılık gösterir. Bu sebeple ortalama değer alınacak ise ölçümler aynı düzeyden yapılmalıdır. RI' in normal değeri <0,7 (0,56-0,7) olarak kabul edilir. Renovasküler rezistansı arttıran patolojilerde ve yaşa bağlı olarak artış gösterir (97, 98). Rezistif indeksi değiştiren başlıca faktörler şunlardır (98):

1. Arttıran faktörler

- Böbrek Yetmezliği (Akut, Kronik)
- Esansiyel Hipertansiyon/Hipertansif Nefropati
- Obstrüktif Böbrek Hastalıkları
- Renal Ven Trombozu / Distal Renal Arter Stenoza
- Hipotansiyon
- Hematom
- Prob Aşırı Kompresyonu

2. Azaltan faktörler

- Taşikardi
- Proksimal Renal Arter Stenoza
- Vazodilatatör Tedavi

- Arteriovenöz Fistül

2.5.7. Ultrason Elastografi

Elastografi dokunun uygulanan bir kuvvete yanıtını ve böylelikle elastikiyetini ve sertliğini ölçen noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olup kolay uygulanabilir, pratik, ucuz olması ve X ışınları içermemesi nedeniyle daha çok US ile birlikte kullanılmaktadır (99, 100). US ile elastografinin birlikte kullanılması için US cihazlarına mekanik aksam ve yazılım eklenmesi gerekmektedir. Elastografi ile elde edilen veriler elle palpasyon verilerine benzetmekle beraber duyarlılığı daha yüksek ve daha objektif bir yöntemdir (101). Elastografi birçok organda dokuların çeşitli patolojiler sonucunda sertleşmesi veya yumuşaması sonucunda, hastalıkların saptanmasında ve karakterizasyonunda kullanılır (102). Dokulardan alınan sinyallerle elde edilen görüntülere ‘elastogram’ adı verilir. Dış kuvvet uygulanan dokuda ve çevresinde oluşan değişiklikler ultrasonografi ile ölçülerek gözlenen dokuların elastik özelliklerini yansıtan kantitatif elastografi değerleri elde edilebilir. Elastografide görüntü elde etmek ve ölçüm yapmak için uygulanan kuvvet manuel olarak operatör eli ve eksternal mekanik cihazla, fizyolojik hareketle veya doğrudan ultrason probundan çıkan akustik dalgalarla elde edilebilir (103, 104).

Gerinim (strain), dokunun uygulanan kuvvete karşı gösterdiği yer değişikliği miktarıdır. “Hooke yasası” gerinimin uygulanan basınçla doğru orantılı olduğunu ve uygulanan basınç ile gerinimin oranının dokuların esneklik katsayısını gösterdiğini belirtmektedir. Hooke yasası Young modülü ve Poisson oranı ile tanımlanan esneklik fiziği, mekanik temellidir. Esneklik fiziğine göre dokunun elastisite katsayısı ne kadar fazla ise doku uygulanan basınca karşı o kadar az şekil değişikliği gösterir. Elastisite katsayısı düşük olanlarda ise ters orantılı olarak basınca karşı şekil değişikliği artacaktır. Esneklik katsayısı, en doğru şekilde Young tarafından ifade edildiğinden günümüzde Young modülü olarak da bilinmektedir. Young modülü, dokulardaki longitudinal kuvvetler sonucu oluşan longitudinal deformite miktarını ölçmeyi sağlar. Kuvvetin doğrultusu boyunca uygulanan baskı, bu kuvvet doğrultusunun kenarlarında dağılımlar oluşturması nedeniyle, gerinim/aksiyal gerinim oranı (lateral ile elevasyonel) Poisson oranı olarak tanımlanmaktadır (105, 106).

2.5.7.1. Ultrason Elastografi Teknikleri

Elastografi teknikleri, basıncın uygulanma biçimine, dokudaki yer değiştirme özelliklerine ve görüntü oluşturma yöntemine göre farklılıklar göstermektedir. Klinik uygulamada başlıca strain (kompresyon), shear-wave, transient ve akustik radyasyon force elastografisi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden strain elastografi yarı-statik diğerleri ise dinamik US elastografi yöntemleridir. Yarı statik yöntemlerde dokulara bir prob ile mekanik olarak bir dış kuvvet uygulanır, dinamik yöntemlerde ise başka bir kuvvete ihtiyaç olmadan probdan çıkan akustik dalgalarla kuvvet uygulanır (107).

2.5.7.1.1. Strain (kompresyon) Elastografi

Yarı statik bir yöntemdir. Yaygın kullanılan elastografi tekniğidir. Bu teknikte uygulanan kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan doku deformasyonu ve yer değişimi görüntülenir. Uygulanan kuvvet öncesi ve sonrasında oluşan doku deformasyonu ölçülür. Dokunun uygulanan kuvvet yönünde kontrakte ya da ekspanse olması ‘strain’ olarak ifade edilir. Uygulanan kuvvet ultrason probu ile vücut yüzeyine bası ve geri çekme şeklinde olur. Gerçek zamanlı görüntüleme ile dokunun prob ile bası (kompresyon) ve probun geri çekilmesi (dekompresyon) sırasındaki hareketi US monitöründe B-mod ve renkli elastogram olarak ayrı iki pencerede izlenebilir. Strain elastografide elde edilen görüntülerde dokular strain özelliklerine göre renkli veya gri skala görüntülerde kodlanırlar (108, 109). Çoğunlukla sert dokular mavi renkte yumuşak dokular kırmızı renkte, ara sertlikteki dokular ise yeşil renkte gözlenirler (103). Bu tekniğin temel sınırlamaları elastografi ölçümlerinin rölatif olarak kalitatif özellikte olması ve kullanıcı bağımlı olup uygulanan bası miktarına bağlı olmasıdır (110).

2.5.7.1.2. Shear Wave Elastografi

Dinamik bir yöntemdir. Shear wave elastografi ile iki ya da üç boyutlu görüntüler elde edilebilir (111). Bu teknikte dış kompresyon yerine prob ile dokuya (0,03-0,4 ms), yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanır ve dokuda oluşan shear dalgalarının yayılım hızı ölçülür. “Shear wave” hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır. Shear wave elastografi tekniği gerçek-zamanlı bir US elastografi yöntemidir. Bu yöntem ile elastikiyetin uzaysal varyasyonları B-Mod aracılığı ile

görüntülenip kaydedilebilmektedir. Shear dalgalarının hızları m/sn, dokunun elastisitesi ise kilo Pascal (kPa) ile gösterilir (110). Dokunun elastisitesi $E=\rho c^2$ formülü ile ölçülür. Bu formülde E doku elastisitesini, ρ doku dansitesini (kg/m^3), c ise SW hızını (m/sn) gösterir (111). “Shear wave” elastografi ultrason probundan yayılan dalgaya bağımlı olup, ultrasonografiyi yapan kişinin dışardan yaptığı kompresyona bağımlı olmaması nedeniyle daha az uygulayıcı bağımlı ve daha çok tekrar edilebilirdir (112).

2.5.7.1.3. Transient Elastografi

Dinamik bir yöntemdir. Vibrasyon elastografi olarak da bilinir ve shear-wave elastografinin bir çeşididir. Karaciğerin incelenmesinde kullanılmaya başlanan ilk ultrason temelli elastografi tekniği olup günümüzde genellikle karaciğer incelemelerinde kullanılmaktadır (107). Bu teknikte deri yüzeyinde piston gibi hareket eden ultrason probu cilt üzerinden dokuya eksternal mekanik impuls uygulayarak shear dalgalarının oluşumuna yol açar. Oluşan shear dalgalarının derinliğe göre yerdeğişimi ve ultrason dalgası yönündeki shear dalgasının hızı M-mod dakine benzer bir biçimde saptanabilir. Karaciğer fibrozisini ve karaciğer kitlelerini değerlendirmede kullanılabilmektedir (113).

2.5.7.1.4. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Akustik radyasyon kuvveti impulsu ile dokuların uyarıldığı bir yöntemdir. Akustik radyasyon kuvveti bir ortamda akustik dalgaların yayılımı ile ilişkilidir (114). Bu teknikte incelenecek alanı temsil edecek büyüklükteki inceleme alanı [region of interest (ROI)] içindeki dokuları uyarmak için kısa süreli ve yüksek enerjili akustik pulslar kullanır (8). US probu ile oluşturulan bu akustik pulslar ROI ile belirlenen dokuda lokalize çok küçük boyutta yer değişikliğine (1-20 μm) yol açar. Bu yer değişikliği hareketine bağlı olarak shear dalgaları ortaya çıkar. ARFI dalgaları ile oluşan shear dalgalar, doku içinde ilerleyen tanısal gri-skala görüntülemekten sorumlu primer US dalgalarına dik, yatay ekseninde yayılım gösterirler. Bu dalgalar US cihazı tarafından ultrason korelasyon yöntemi ile saptanır (115). ARFI görüntülemeye yumuşak dokular parlak renkte, sert dokular ise siyah renkte gözlenir. Kantitatif değerlendirmede doku sertliği arttıkça SW hızı artar. ARFI görüntülemenin Virtual touch tissue imaging ve virtual touch tissue quantification olmak üzere iki farklı uygulaması mevcuttur (116).

2.5.7.1.4.1. Virtual Touch Tissue Imaging

Dokunun sertliğine göre istenilen bölgede (region of interest-ROI) kalitatif bir gri skala haritasının oluşturulduğu bir yöntemdir. Bu yöntemde görüntü dokuya gönderilen akustik itiş pulsunun yol açtığı yer değişikliği hesaplanarak oluşturulmaktadır (117).

2.5.7.1.4.2. Virtual Touch Tissue Quantification

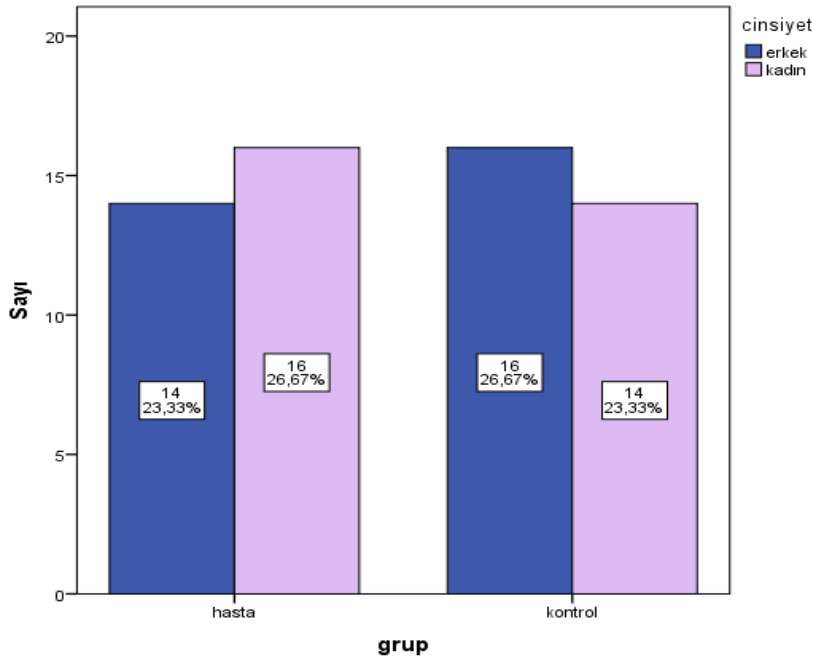
Bu yöntemde kalitatif görüntülemeye ek olarak shear wave hızı sayısal olarak ölçülmektedir. Genellikle shear wave hızları sert dokularda daha hızlıdır. Shear wave akustik itiş pulsu tarafından uyarılan dokudaki değişikliğe dik bir şekilde oluşmaktadır. Shear wave, geleneksel ultrason dalgaları gibi direkt transduser tarafından algılanmaz. Ayrıca shear wave geleneksel ultrason dalgalarına göre 10,000 kat daha hızlı bir şekilde atenuasyona uğramaktadır. Bu sayede ölçüm daha duyarlı hale gelmektedir. Doku içerisinde yayılan shear wave gönderilen ultrasonografik ses demeti ile ölçülebilir. Ölçüm yapılacak bölge (region of interest - ROI) geleneksel ultrasonografik görüntüleme ile saptanır. Akustik itici puls ölçüm yapılacak bölgenin lateraline gönderilir ve ölçüm yapılacak bölgede shear wave oluşturulur. Ultrasonografik ses demeti sonografik dalga boylarının 1/100'ünden büyük dalga boylarına sensitif olup dokuya itiş pulsun trasesinden gönderilmektedir. Bu ses demetleri shear wave'ler tespit edilinceye kadar devamlı olarak iletilmektedir. Shear wave'lerin oluşumu ile pikinin tespiti arasındaki zaman shear wave hızını (velocity) ölçmede kullanılır. Tanımlanan hız (shear wave velocity) istenilen bölgeden birçok ölçümün yapılması ile elde edilir (106, 118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

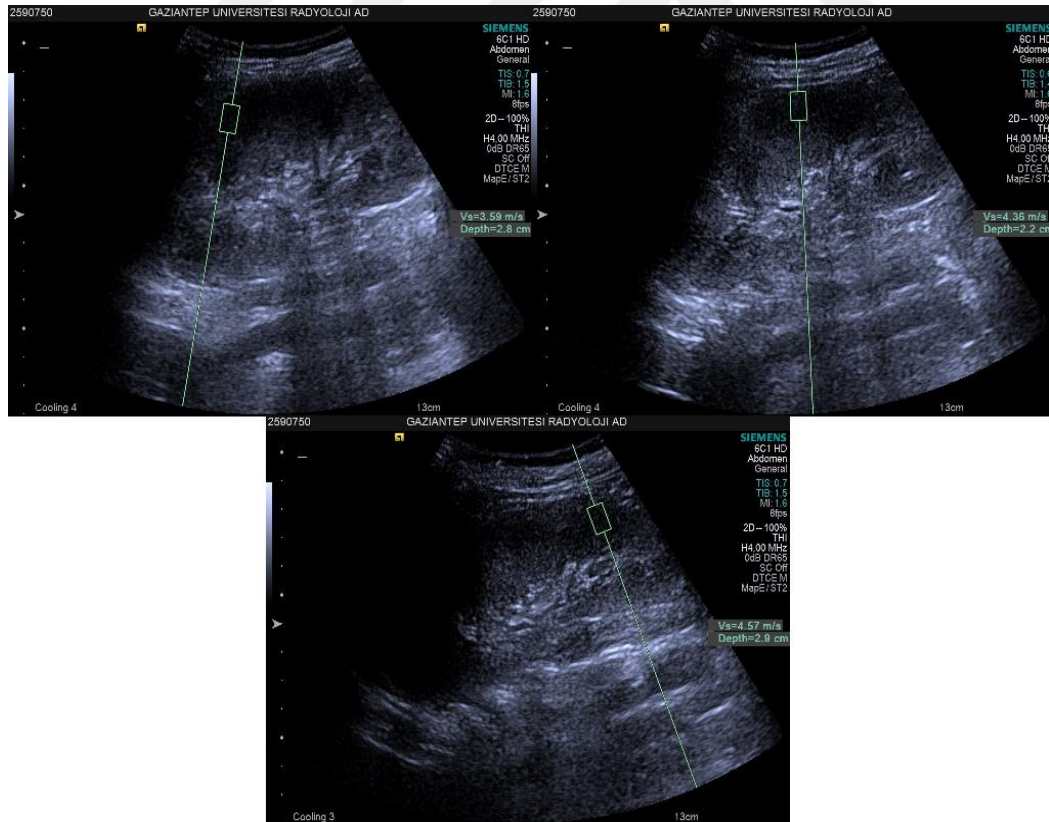
Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için Gaziantep Üniversitesi etik kurulundan 2019/388 nolu karar ile onay alınmıştır. Tüm hastalardan yapılacak işlemler öncesinde bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya 1 Şubat 2019- 1 Ağustos 2019 tarihleri arasında pediatri kliniğinden radyoloji kliniğimize yönlendirilen 18 yaşından küçük biyopsi ile glomerülonefrit tanısı almış 30 hasta ve klinik ve laboratuvar bulguları normal olan 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. İşleme koopere olamayan, geçirilmiş travma, renal enfeksiyon ya da cerrahi öyküsü olan hastalar, shear wave elastografi ölçümü cihaz tarafından yapılamayan hastalar (cihaz ölçüm sınırlamalarından dolayı) çalışma dışı bırakıldı. Her iki grubun sağ böbrek parankimi B mod USG ve ARFI elastografi ölçümleri yapılarak değerlendirildi.

Grafik 1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı



3.2. Ekipman ve Gri-Skala Ultrasonografi -Shear Wave Elastografi incelemesi

B mod USG ve ARFI elastografi ölçümleri Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) cihazında, 6C1 HD konveks prob kullanılarak Virtual touch tissue quantification (VTQ) yazılımı ile değerlendirildi. İşlem esnasında B-mod görüntüleme ile böbrek morfolojisi değerlendirildikten sonra elastografi moduna geçildi. Hafif sağ lateral dekübit pozisyonda, sağ kol maksimum abduksiyona alınarak, hasta hafif nefesini alıp tuttuktan sonra, sağ böbrek parankimin üst, orta ve alt zonundan, kapsül ve medulladan kaçınarak kortekse yerleştirilen 10x5 mm boyutlarında ROI yardımıyla metre/saniye birimiyle değerler elde edildi. Her zondan üçer adet olmak üzere toplam dokuz adet shear wave ölçümü yapıldı (Resim 1). Veriler dijital ortama kaydedildi. Daha sonra Gaziantep Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalında sağ böbrek parankiminden tru-cut biyopsisi alınmış ve Gaziantep Üniversitesi Patoloji Anabilim dalında glomerülonefrit tanısı konmuş hasta popülasyon ile sağlıklı popülasyonun shear wave değerleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.



Resim 1. ARFI elastografide ROI yerleştirilmesi

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin gruplara göre normal dağılım testi Kolmogorov-smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. Verilerin gruplara göre normal dağılım gösterdiği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bölgelere göre elastografi değerlerini çalışma gruplarına, cinsiyete ve yaş grubuna göre karşılaştırmak için t testi kullanılmıştır. Değişkenler için cut off değerleri belirlenirken ROC analizinden yararlanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hasta Popölasyonu ve Histopatolojik Tanılar

Çalışmamıza 30 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplamda 60 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubunun %46,66'sı erkek %53,33'ü kız, kontrol grubunun %53,33'ü erkek %46,66'sı kız cinsiyette saptanmış olup çalışmamızda kız erkek dağılımı homojendir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

		cinsiyet		Total	p
		Erkek	kız		
grup	hasta	14	16	30	0,606
	kontrol	16	14	30	
Total		30	30	60	

Hasta grubunda yaş ortalaması $8,80\pm4,48$ iken kontrol grubunda $8,43\pm5,30$ olarak belirlenmiştir. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

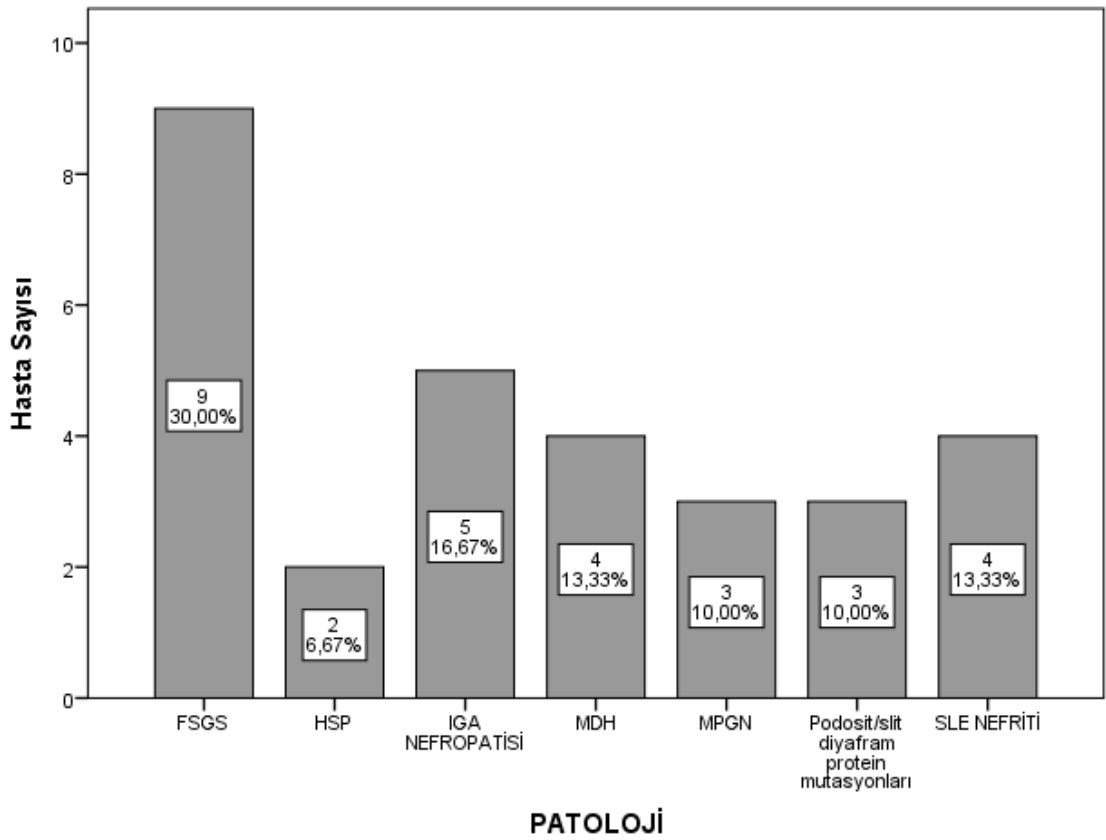
Tablo 3. Gruplara göre yaş (yıl) ortalama değerleri

		N	Ortalama $\pm$ SD	p
Yaş (yıl)	hasta	30	$8,80\pm4,48$	0,773
	kontrol	30	$8,43\pm5,30$	

ortalama $\pm$ standart sapma, anlamlılık katsayısı $p<0,05$

Hasta gruptaki böbrek patoloji sonuçlarının %30'u Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS), %6,67'si Henoch Schönlein Purpurası (HSP), %16,67'si IgA Nefropatisi, %13,33'ü Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH), %10'u Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN), %10'u Podosit/Slit diyafram protein mutasyonları, %13,33'ü Lupus (SLE) nefriti olarak raporlanmıştır (Grafik 2).

Grafik 2. Hasta popülasyonunun biyopsi sonuçlarına göre patoloji dağılımları



4.2. ARFI Elastografi İnceleme Bulguları

ARFI elastografi inceleme ile böbrek parankiminden üst, orta ve alt zonların her birinden medullayı kapsamayacak şekilde üçer kez shear wave hız (SWV) ölçüm yapıldı ve ortalama hızları not edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının böbrek parankimi üst, orta ve alt zonlarından yapılan ARFI elastografi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Buna göre hasta grubunun her üç zonundaki ARFI elastografi ölçüm değerleri kontrol grubuna göre yüksektir (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının zonlara göre ARFI elastografi ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama $\pm$ SD	p
Üst zone	Hasta	30	3,42 $\pm$ 0,42	0,001
	Kontrol	30	2,85 $\pm$ 0,63	
Orta zone	Hasta	30	3,45 $\pm$ 0,45	0,001
	Kontrol	30	2,85 $\pm$ 0,68	
Alt zone	Hasta	30	3,39 $\pm$ 0,39	0,001
	Kontrol	30	2,86 $\pm$ 0,66	

ortalama $\pm$ standart sapma, anlamlılık katsayısı $p < 0,05$

Hasta ve kontrol gruplarının böbrek parankimi üst, orta ve alt zonlarından yapılan ortalama ARFI elastografi ölçüm değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,05$). Buna göre hasta grubunun ortalama ARFI elastografi ölçüm değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (Tablo 5).

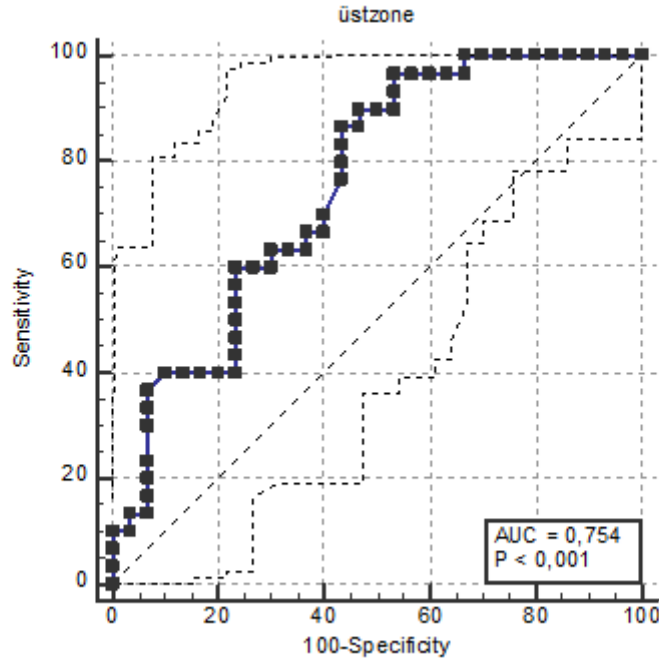
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama ARFI elastografi ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	grup	N	Ortalama $\pm$ SD	p
Üç zone ortalaması	hasta	30	3,42 $\pm$ 0,34	0,001
	kontrol	30	2,85 $\pm$ 0,57	

ortalama $\pm$ standart sapma, anlamlılık katsayısı $p < 0,05$

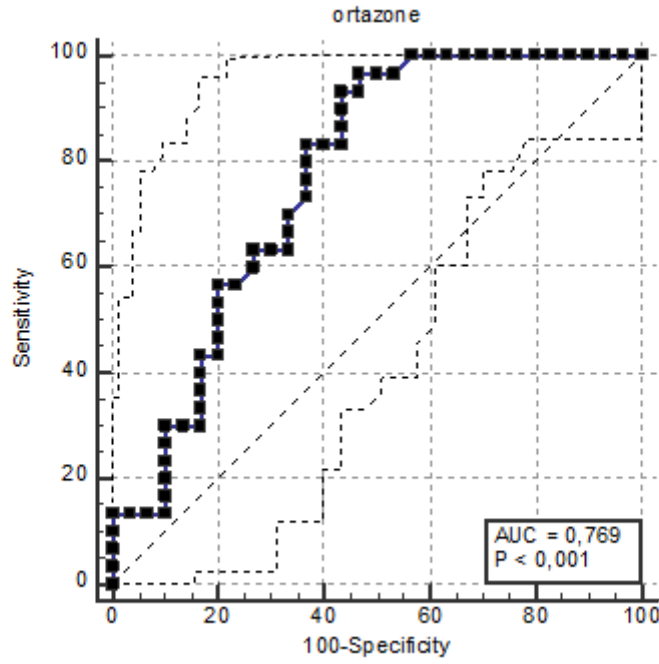
Ölçümler sonucu elde ettiğimiz verilerden üst, orta, alt zone ve üç zonun ortalaması için ROC analizinden yararlanılarak ortalama ARFI değerlerinin en iyi kesim değeri (cut-off değeri) belirlendi. Buna göre üst zone elastografi değeri için kesim değeri 2,74 m/s olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunu böbrek üst zonundan ortalama ARFI değeri ile ayırt etmede 2,74 m/s kesim değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). ARFI elastografi için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan (AUC) değerleri elde edildi. ARFI elastografi için AUC değeri 0,754 olarak hesaplandı. 2,74 m/s ortalama ARFI değeri için hasta ve kontrol grubunu böbrek üst zonundan ayırt etmede duyarlılık yüzdesi %96,67 (%95 Güven Aralığı (GA) 82,8 - 99,9), özgüllük yüzdesi %46,67 (%95 GA 28,3 - 65,7) olarak hesaplandı (Grafik 3).

Grafik 3. Üst zona ait ARFI değerlerinin ROC eğrisi



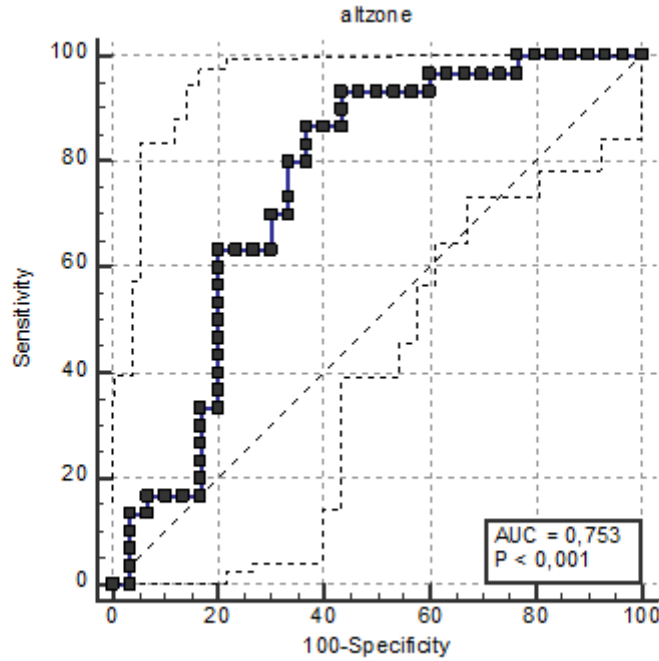
Orta zon için oluşturulan ROC eğrisinde elastografi değeri için kesim değeri 2,71 m/s olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunu böbrek orta zonundan ortalama ARFI değeri ile ayırt etmede 2,71 m/s kesim değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). ARFI elastografi için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,769 olarak hesaplandı. 2,71 m/s ortalama ARFI değeri için hasta ve kontrol grubunu böbrek orta zonundan ayırt etmede duyarlılık yüzdesi %96,67 (%95 GA 82,8 - 99,9), özgüllük yüzdesi %53,33 (%95 GA 34,3 - 71,7) olarak hesaplandı (Grafik 4).

Grafik 4. Orta zona ait ARFI değerlerinin ROC eğrisi



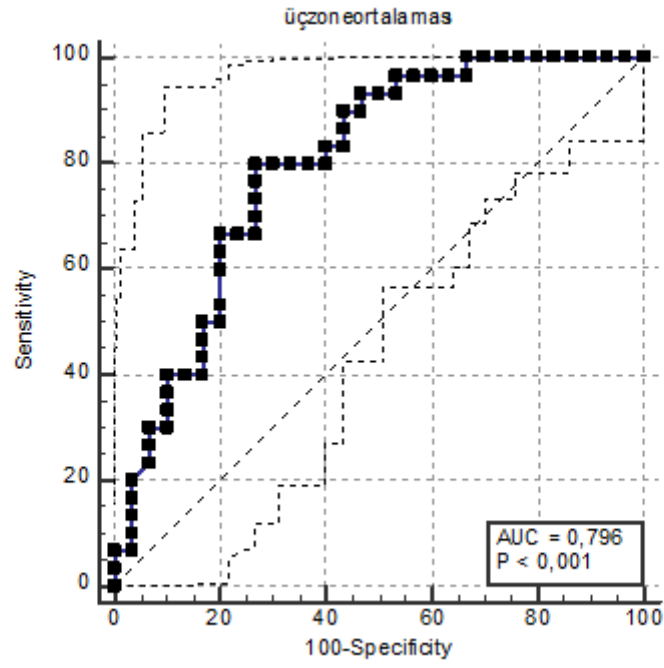
Alt zon için oluşturulan ROC eğrisinde elastografi değeri için kesim değeri 2,81 m/s olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunu böbrek alt zonundan ortalama ARFI değeri ile ayırt etmede 2,81 m/s kesim değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). ARFI elastografi için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,753 olarak hesaplandı. 2,81 m/s ortalama ARFI değeri için hasta ve kontrol grubunu böbrek alt zonundan ayırt etmede duyarlılık yüzdesi % 93,33 (%95 GA 77,9 - 99,2), özgüllük yüzdesi %56,67 (%95 GA 37,4 - 74,5) olarak hesaplandı (Grafik 5).

Grafik 5. Alt zona ait ARFI değerlerinin ROC eğrisi

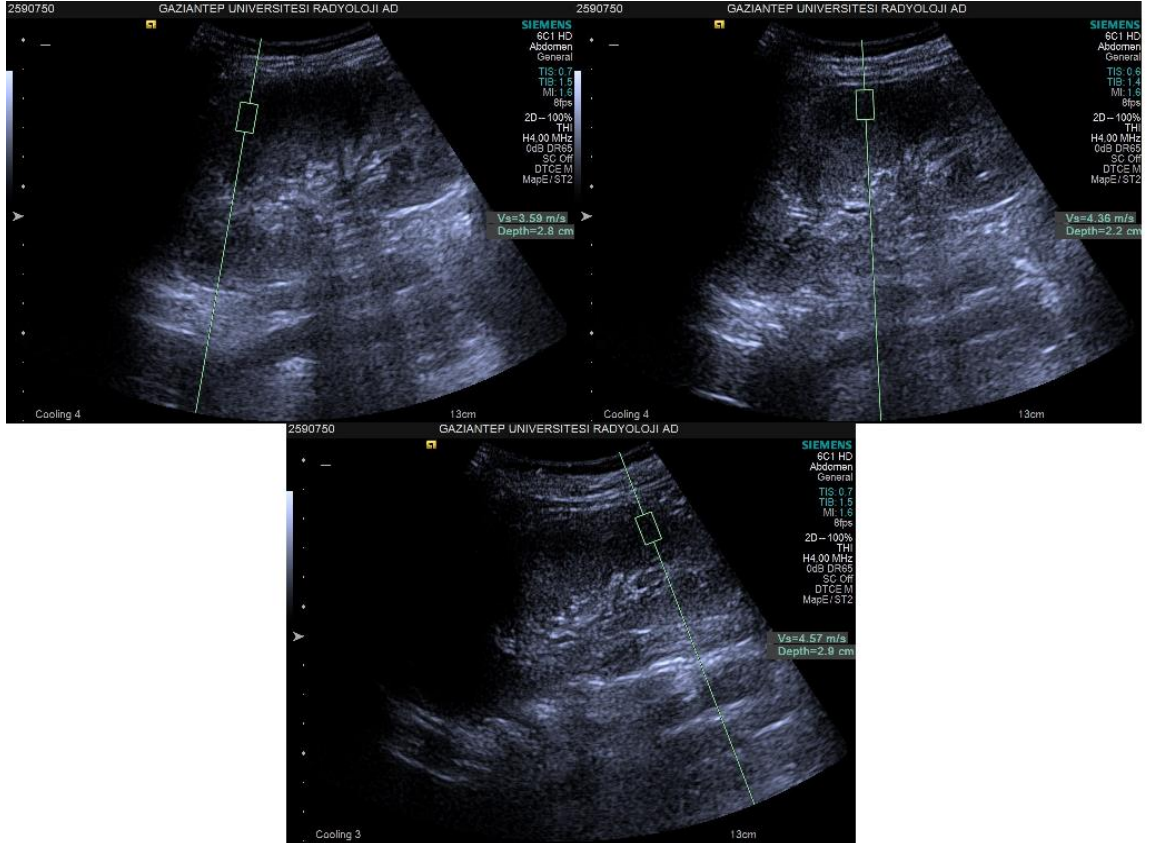


Üç zone ortalaması için oluşturulan ROC eğrisinde elastografi değeri için kesim değeri 3,19 m/s olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunu böbrek üç zonun ortalamasından ortalama ARFI değeri ile ayırt etmede 3,19 m/s kesim değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). ARFI elastografi için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,796 olarak hesaplandı. 3,19 m/s ortalama ARFI değeri için hasta ve kontrol grubunu böbrek üç zonun ortalamasından ayırt etmede duyarlılık yüzdesi %80,0 (%95 GA 61,4-92,3), özgüllük yüzdesi %73,33 (%95 GA 54,1-87,7) olarak hesaplandı (Grafik 6).

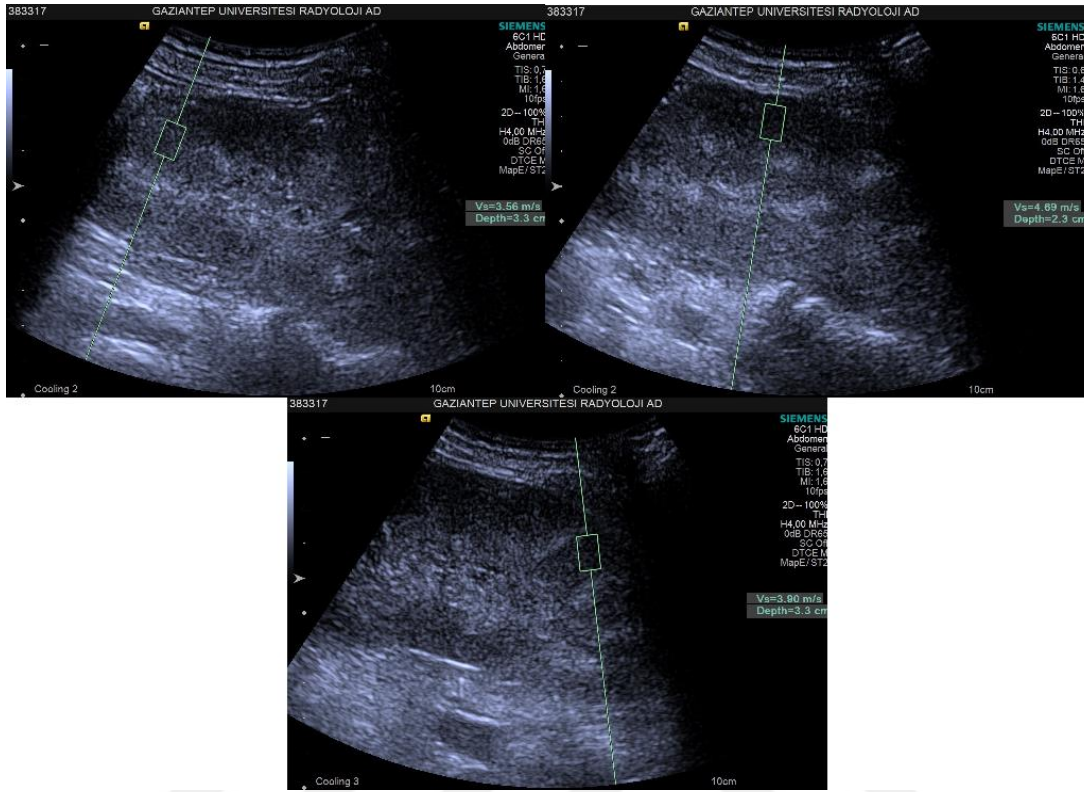
Grafik 6. Üç zone ortalamasına ait ARFI değerlerinin ROC eğrisi



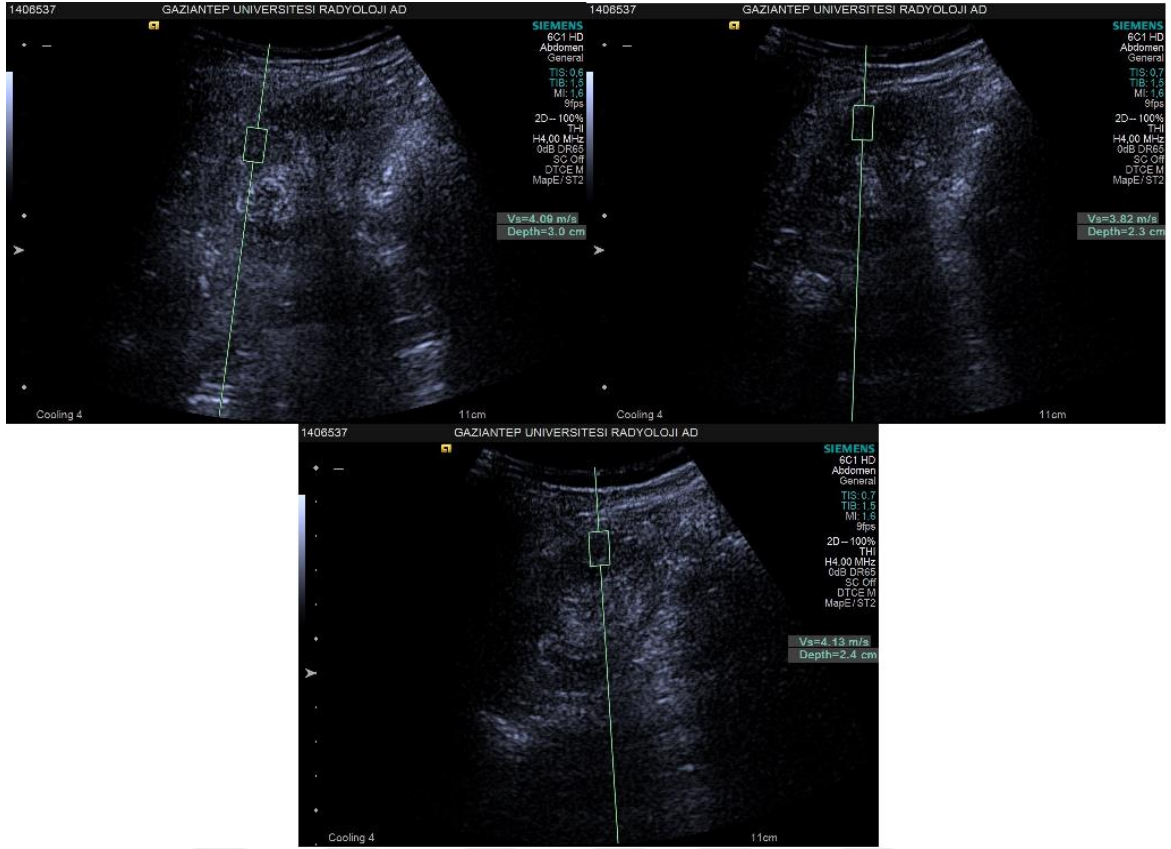
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER



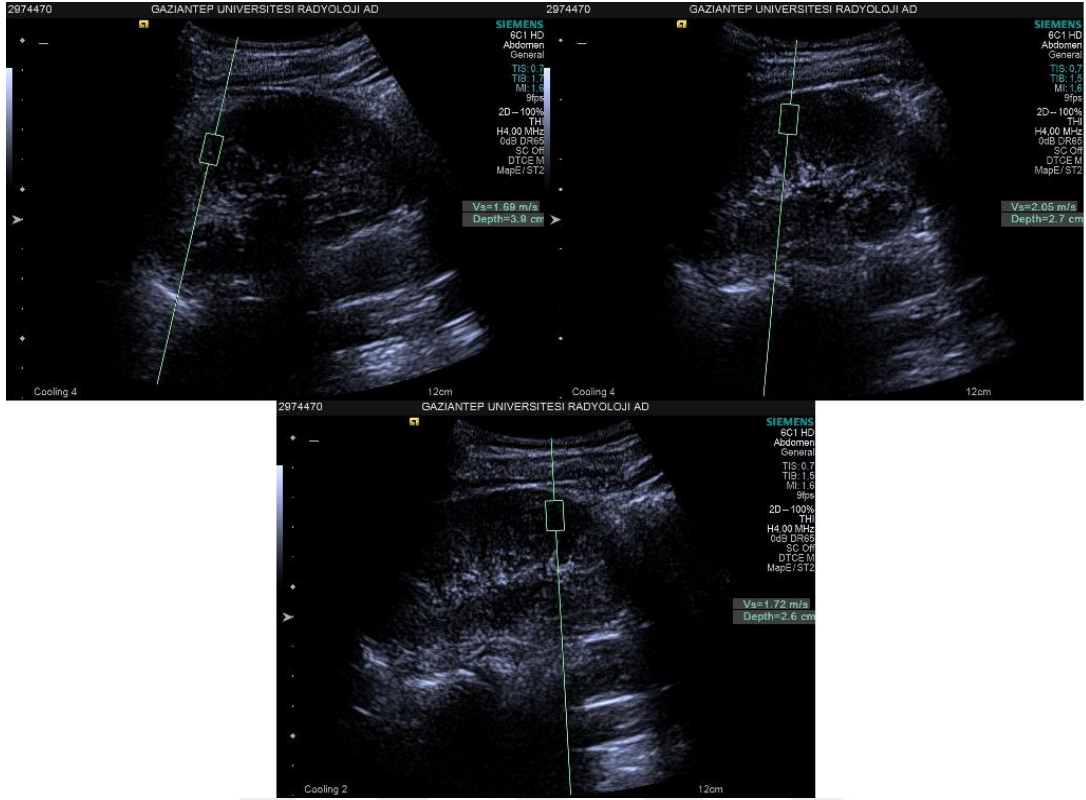
Resim 2. Olgu 1: 10 yaşında MPGN tanılı erkek hastanın yüksek çıkan ARFI elastografi ölçümleri



Resim 3. Olgu 2: 15 yaşında SLE nefriti tanımlı erkek hastanın yüksek çıkan ARFI elastografi ölçümleri



Resim 4. Olgu 3: 11 yaşında FSGS tanılı kız hastanın yüksek çıkan ARFI elastografi ölçümleri



Resim 5. Olgu 4: 15 yaşında sağlıklı erkek çocuğun normal ARFI elastografi ölçümleri

6. TARTIŞMA

Glomerülonefritler, yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğine yol açması nedeni ile hem ülkemizde hem de dünyada oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabet ve hipertansiyondan sonra son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. 2017 the United States Renal Data System (USRDS) verilerine göre, glomerülonefritler son dönem böbrek yetmezliği etiyolojilerinin %9,19'unu oluşturmaktadır (119).

Renal parankimal iğne biyopsi glomerülonefritlerin tanısında altın standart olmakla birlikte invaziv işlem yapmanın getirdiği riskler bu tanı yöntemini kullanmayı zorlaştırmaktadır. Ultrason elastografi renal parankimin ileri incelemesi için kullanılan ve dokunun sertliği hakkında bilgi veren non-invaziv bir yöntemdir (6, 108). Akustik radyasyon güç impuls (ARFI) elastografi, “shear-wave” elastografi (SWE), geçici elastografi (TE) ve gerinim elastografiyi içeren farklı elastografi tipleri vardır. ARFI, SWE ve TE doku elastisitesini ölçmek için “shear-wave” kullanır (120). Ultrason elastografi başta tiroid ve meme olmak üzere birçok doku tümörlerinin, lenfadenopatilerin, karaciğer fibrozisinin, renal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmıştır ve bu alanlarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (121).

Glomerüler hastalık, çocukluk çağında yaygın görülen renal patolojilerden biridir. Glomerüler hastalıklar progresyon gösterirken glomerüler skleroz, vasküler kollaps, atrofi ve interstisiyel fibrozis gibi patolojik bulgular ortaya çıkar ve bunun sonucunda doku elastisitesinde değişiklikler oluşur (122).

Literatürde glomerülonefrit tanılı çocuk hastaların renal elastografisini değerlendiren az sayıda çalışmaya rastladık; ancak böbrekteki çeşitli hastalıklar ve normal böbrekleri elastografik olarak değerlendiren birçok yayın mevcuttur.

Bu çalışmada biyopsi ile glomerülonefrit tanısı alan çocuklarda B-mod ultrason ile birlikte non-invaziv güncel görüntüleme yöntemlerinden biri olan ARFI elastografi

tekniki kullanılarak elde edilen veriler sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldı. Virtual Touch tissue quantification yazılımı kullanılarak uygulanan ARFI elastografi, yumuşak dokulardan shear wave yayılımı temeline dayanmaktadır. Ölçülen shear wave yayılım hızı dokunun sertliği ile orantılıdır (116, 123). Konvansiyonel elastografi ile karşılaştırıldığında ARFI elastografi dokunun belirli bir alanı hakkında mutlak velosimetrik bir değer verebileceği için daha avantajlıdır (124).

Çalışmamız ARFI elastografi uygulanan 30 hasta ve 30 sağlıklı olmak üzere toplam 60 hastada gerçekleştirildi. Hasta grubunun %46,66'sı erkek %53,33'ü kız, kontrol grubunun %53,33'ü erkek %46,66'sı kız cinsiyete sahip olup çalışmamızda kız erkek oranı homojen bulundu. Hasta grubunda yaş ortalaması $8,80 \pm 4,48$ iken kontrol grubunda $8,43 \pm 5,30$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş değerlerinin homojen olması, ölçüm değerlerinin cinsiyete ve yaşa bağlı karıştırıcı faktörlerden kaynaklanabilecek etkilenmeyi engellediği düşünülmekte ve dolayısıyla çalışmanın bu özellikleri içermesi araştırmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Minimal değişiklik hastalığı çocukluk çağında en sık görülen primer glomerülo nefrit olarak bilinmektedir (125). Ancak farklı ülkelerde yapılan son çalışmalarda fokal segmental glomerülosklerozun insidansının arttığı raporlanmıştır (126). 2014 yılında Arif (127) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık (%48,8) görülen histopatolojik tanının fokal segmental glomerüloskleroz olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık gözlenen histopatolojik tanı %30 oran ile fokal segmental glomerülosklerozdur.

Çalışmamızda sağlıklı grupta sağ böbrekten üst, orta, alt ve üç zonun ortalaması olarak ölçülen parankim elastografi değerleri sırasıyla $2,85 \pm 0,63$ m/s, $2,85 \pm 0,68$ m/s, $2,86 \pm 0,66$ m/s, $2,85 \pm 0,57$ m/s olarak saptandı. Hasta grupta ise sağ böbrekten üst, orta, alt ve üç zonun ortalaması olarak ölçülen parankim elastografi değerleri sırasıyla $3,42 \pm 0,42$ m/s, $3,45 \pm 0,45$ m/s, $3,39 \pm 0,39$ m/s, $3,42 \pm 0,34$ m/s olarak gözlendi. Buna göre her üç zonda ve üç zonun ortalamasında ARFI değerleri hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulundu.

Xu (6) ve arkadaşlarının glomerüler hastalığı olan 105 çocuk ile sağlıklı 120 çocukta renal korteksi shear-wave elastografi tekniği kullanarak değerlendirdikleri bir

çalışmada hasta grubundan ölçülen “shear wave velocity” (SWV) değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak elastografinin pediatrik glomerüler hastalıkların erken tanısında kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Beyazal (128) ve arkadaşlarının glomerulonefrit tanılı 26 erişkin hasta ve 20 erişkin sağlıklı bireyde strain elastografi tekniği ile bilateral böbrekten yaptığı bir çalışmada hasta grupta sağ ve sol böbrekteki strain indeksi sırasıyla $3,89 \pm 0,82$, $3,94 \pm 0,69$ kontrol grupta ise sağ ve sol böbrekteki strain indeksi sırasıyla $3,39 \pm 0,78$, $3,24 \pm 0,81$ olarak saptanmış olup hasta gruptaki strain indeks değerlerinin her iki böbrekte de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda elastografi incelemelerinin glomerulonefrit tanısına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Samir (8) ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı olan erişkin hastalarda shear wave elastografi uygulayarak yaptığı çalışmasında ölçülen shear wave elastografi değerleri hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Buna göre shear wave elastografinin kronik böbrek hastalığında ek tanısal bilgi sağlayan düşük maliyetli bir yöntem olduğu öne sürülmüştür.

Cui (124) ve arkadaşlarının çalışmasında nefropatisi olan 76 erişkin hasta sağ böbrekten alınan biyopsi sonuçlarına göre renal fibrozisi olmayan ve hafif, orta, ciddi fibrozisi olan şeklinde dört gruba ayrılmış. Dört grup da ARFI VTQ tekniği ile değerlendirilmiş ve fibrozis olmayan gruba göre fibrozisi olan gruplarda VTQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Ancak fibrozis olan gruplar arasında VTQ değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak ARFI elastografinin renal fibrozisin tanısında fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

Menzilcioğlu (129) ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı olan erişkin kişilerde strain elastografi uygulayarak yaptığı çalışmasında ölçülen strain indeks değerleri hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve strain elastografi, kronik böbrek hastalığı olan kişiler ile sağlıklı bireyleri ayırt etmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Leong (130) ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı olan erişkinlerde, shear wave elastografi ile renal parankimal sertliği değerlendirdikleri bir çalışmada, hasta grubunun shear wave elastografi değerlerini kontrol grubundan yüksek bildirmişlerdir.

Bob (14) ve arkadaşları bizim çalışmamızın aksine glomerülonefrit tanılı erişkin hastalarda ARFI VTQ tekniği kullanarak yaptığı çalışmada hasta grubunun VTQ değerlerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Benzer şekilde Bilgici (131) ve arkadaşları, kronik böbrek hastalığı olan pediatrik hastalarda ARFI elastografi ile renal parankimi değerlendirmiş ve hasta grubunun ortalama shear wave değerleri kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Literatürde yapılan birçok çalışmada karaciğerdeki tutarlı SWE-fibrozis derecesi ilişkisinin tersine böbreklerde tutarsız sonuçlar çıkmasını, böbreğin yapısal anizotropisi ve kan perfüzyonu ile ilişkili olduğunu, ayrıca böbrek elastisitesinin sadece fibrotik değişimlerden değil mekanik ve fonksiyonel parametreler olan anizotropi, vaskülarizasyon ve hidronefroz varlığından etkilendiği öne sürülmüştür (132, 133).

Çalışmamızda glomerülonefrit tanılı grup ile sağlıklı grup arasında böbrek üst zonundan ARFI değerlerinin ROC eğrisi kullanılarak yapılan analizinde kesim değeri 2,74 m/s olarak belirlendi. Buna göre yapılan değerlendirmede duyarlılık %96,67, özgüllük %46,67 olarak hesaplandı. ROC eğrisi kullanılarak böbrek orta zonundan yapılan analizde kesim değeri 2,71 m/s olarak saptandı. Bu değerlendirmede duyarlılık %96,67, özgüllük %53,33 olarak hesaplandı. Böbrek alt zonundan ROC eğrisi kullanılarak yapılan değerlendirmede kesim değeri 2,81 m/s olarak ölçüldü. Buna göre duyarlılık %93,33, özgüllük %56,67 olarak belirlendi. ROC eğrisi kullanılarak böbrek üç zonunun ortalaması olarak ölçülen ortalama ARFI değerlerinin analizinde kesim değeri 3,19 m/s olarak saptandı. Bu değerlendirmede ise duyarlılık %80,0, özgüllük %73,33 olarak hesaplandı. Xu (6) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glomerüler hastalığı olan çocuklarda sağ böbrek için kesim değeri 1,58 m/s duyarlılık %53,33 ve özgüllük %85,83 olarak bildirilmiştir. Cui (124) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nefropatisi olan hastalarda ROC eğrisi kullanılarak fibrozisi olmayan grup ile fibrozisi olan gruplar arasında yapılan analizde kesim değeri 1,67 m/s olarak ölçülmüş olup duyarlılık %86,3 özgüllük %83,3 bulunmuştur. Bulgularımızın farklı olma nedeni hasta popülasyonunun farklılığı, cihaz ve teknik farklılıklardan kaynaklı olabilir.

Böbreğin yerinin, yapısının ve fonksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle, normal böbrek dokusu elastikiyeti için de doğrulanmış standart bir değer aralığı bulunmamaktadır (132). Asano (134) ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı olan erişkin bireylerde ARFI elastografi tekniği kullanarak yaptığı bir çalışmada fibrozise rağmen, glomerüler filtrasyon hızının ve kan akımının azalmasının elastografi değerlerinde azalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu ve benzeri çalışmalarda görüldüğü gibi renal elastografi değeri, fibrozis ile birlikte ölçüm tekniği, böbreğin anizotropik yapısı, böbrek kan akımı, glomeruler filtrasyon hızı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bizim çalışmamızdaki böbrek elastografi kesim değerlerinin duyarlılığın yüksek olmasına karşın özgüllüğünün düşük olması bu nedenlerle açıklanabilir. Ancak renal biyopsinin komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda, glomerülonefritlerin tanısında kesim değerlerimizin tanıya katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayısının az olması, elastografik incelemenin kullanıcı bağımlı olması, hedef ROI'nin sabit kutu boyutu ve hareket etkenlerine olan duyarlılığı ve renal perfüzyon derecelerinin hesaplanmaması gibi nedenler sayılabilir. Literatürde yapılan renal elastografi çalışmalarının sonuçlarındaki farklılıklar nedeniyle bu alanda, daha geniş hasta grupları üzerinde daha detaylı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda glomerülonefrit tanılı çocuklarda ARFI elastografi uygulamasının etkinliğini araştırdık. 30 hasta ve 30 sağlıklı çocuk ile prospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışma sonucunda;

- ❖ Glomerülonefritli çocukların histopatolojik tanısında en sık nedeni FSGS olarak saptadık.
- ❖ Glomerülonefritli hastaların sağ böbrek üst, orta, alt zonundan ölçtüğümüz elastografi değerlerini ve üç polün ortalama elastografi değerlerini hasta gruptan yüksek bulduk.
- ❖ Sağ böbrek üst, orta, alt zonundan ve zon ayrımı yapmaksızın genel olarak, hasta grup ile sağlıklı grubu ayırt edebilecek kesim değerleri saptadık.
- ❖ Bütün bu bilgiler ışığında ARFI elastografi tekniğinin glomerülonefrit tanısında, invazif olmayan, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir yardımcı bir teknik olarak kullanılabilecek bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.
- ❖ Çalışmamızın renal elastografi konusunda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara yol göstereceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

1. Niaudet P. Nephritic Syndrome. In: Geary DF, Schaefer F, editors. Comprehensive Pediatric Nephrology. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 195-203.
2. O'Hagan E, McCaffrey J, Shenoy M. The glomerulonephritides. Paediatrics and Child Health. 2016;26.
3. Mathieson PW. Glomerulonephritis: is it worth worrying about? Clinical medicine (London, England). 2005;5:264-6.
4. Couser WG. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia. 2016;38:107-22.
5. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet (London, England). 2005;365:1797-806.
6. Xu B, Jiang G, Ye J, He J, Xie W. Research on pediatric glomerular disease and normal kidney with shear wave based elastography point quantification. Japanese journal of radiology. 2016;34:738-46.
7. Moghazi S, Jones E, Schroeppe J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. Kidney international. 2005;67:1515-20.
8. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, Dhyani M, Anvari A, Sullivan DA, et al. Shear wave elastography in chronic kidney disease: a pilot experience in native kidneys. BMC nephrology. 2015;16:119.
9. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control. 2004;51:396-409.

10. Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European radiology*. 2013;23:3040-53.

11. Zhang B, Ma X, Wu N, Liu L, Liu X, Zhang J, et al. Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2013;32:2163-9.

12. Zhai L, Madden J, Foo W-C, Mouraviev V, Polascik TJ, Palmeri ML, et al. Characterizing stiffness of human prostates using acoustic radiation force. *Ultrasonic imaging*. 2010;32:201-13.

13. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144:92-101.e2.

14. Bob F, Grosu I, Sporea I, Bota S, Popescu A, Sirli R, et al. Is there a correlation between kidney shear wave velocity measured with VTQ and histological parameters in patients with chronic glomerulonephritis? A pilot study. *Medical ultrasonography*. 2018;1:27-31.

15. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. Renal ultrasound elastography. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013;94:545-50.

16. Urogenital System. In: Sadler TW, editor. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. T. W. Sadler: Lippincott Williams& Wilkins; 2012. p. 232-40.

17. Seseke F. Clinical Aspects of Pediatric Urology. In: Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F, editors. *Imaging in Pediatric Urology*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2003. p. 1-3.

18. Dekel B, Amariglio N, Kaminski N, Schwartz A, Goshen E, Arditti FD, et al. Engraftment and differentiation of human metanephroi into functional mature nephrons after transplantation into mice is accompanied by a profile of gene expression similar to normal human kidney development. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13:977-90.

19. Chmielewski C. Renal anatomy and overview of nephron function. *Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association*. 2003;30:185-90; quiz 91-2.
20. Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W, editors. *Cecil textbook of medicine*. 23rd ed: Saunders, Philadelphia; 2007. p. 813-20.
21. Seçil M. Radyolojik Anatomi. *Ürogenital Radyoloji*: Ege Tıp Kitabevi; 2011. p. 1-16.
22. Oner G. Böbreklerde idrar oluşumu: Glomerüler filtrasyon, böbrek kan akımı ve kontrolü. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 12th ed. Ankara: Nobel Tıp; 2013. p. 303-19.
23. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F, Kizilkilic O, Koc Z, Koca N. Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2006;12:183-6.
24. Urban BA, Ratner LE, Fishman EK. Three-dimensional volume-rendered CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy, variants, and clinical applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21:373-86; questionnaire 549-55.
25. Venkatachalam S, Bumpus K, Kapadia SR, Gray B, Lyden S, Shishehbor MH. The nutcracker syndrome. *Annals of vascular surgery*. 2011;25:1154-64.
26. Arıncı K, Erhan A. Üriner Sistem. In: Arıncı K, Erhan A, editors. *Anatomi*. 4th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. p. 311-6.
27. Müftüoğlu YZ, Anafarta K. Ürogenital Sistemin Fizyolojisi. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. *Temel Üroloji*. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. p. 27-8.
28. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiological reviews*. 2008;88:451-87.

29. Lote CJ. Glomerular Filtration, Tubular Transport, The Proximal Tubule, The Loop of Henle, Distal Tubule and Collecting Duct. In: Lote CJ, editor. Principles of Renal Physiology. 5th ed. New York: Springer; 2012. p. 33-81.
30. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *Journal of nephrology*. 2010;23:125-32.
31. Comper WD, Russo LM. The glomerular filter: an imperfect barrier is required for perfect renal function. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2009;18:336-42.
32. Hausmann R, Kuppe C, Egger H, Schweda F, Knecht V, Elger M, et al. Electrical forces determine glomerular permeability. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21:2053-8.
33. Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *The Medical clinics of North America*. 1997;81:641-52.
34. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DS, Deighan CJ. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25:2991-6.
35. Myers BD, Guasch A. Selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *American journal of nephrology*. 1993;13:311-7.
36. Vinen CS, Oliveira DB. Acute glomerulonephritis. *Postgraduate medical journal*. 2003;79:206-13; quiz 12-3.
37. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney international*. 1991;40:115-20.
38. Couser WG. Glomerulonephritis. *Lancet (London, England)*. 1999;353:1509-15.
39. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and international child health*. 2017;37:248-58.

40. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmunity reviews*. 2014;13:723-9.
41. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet (London, England)*. 2016;387:2036-48.
42. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *American journal of nephrology*. 2013;38:253-66.
43. Brady HR, Brenner BM. Pathogenesis of Glomerular Injury. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 1572-80.
44. William RP, Patrick N, Charles J, Falk. Primary Glomerular Disease. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed: Elsevier; 2016. p. 1012–90.
45. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;30:621-31.
46. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *International urology and nephrology*. 2014;46:2347-55.
47. Çakıcı EK, Yazılıtaş F, Üner Ç, Can G, Kurt-Şükür ED, Güngör T, et al. Indications and Outcomes of Renal Biopsies in Children: A Single-Center 12-Year Experience.
48. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15:2169-77.
49. Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha SK. Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: From Podocyte Injury to Glomerulosclerosis. *BioMed research international*. 2016;2016:1630365.

50. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43:368-82.
51. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365:2398-411.
52. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Seminars in nephrology*. 2003;23:324-32.
53. Herrmann SM, Sethi S, Fervenza FC. Membranous nephropathy: the start of a paradigm shift. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2012;21:203-10.
54. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66:e15-7.
55. Hu SL, Wang D, Gou WJ, Lei QF, Ma TA, Cheng JZ. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*. 2014;27:111-6.
56. Netti GS, Ranieri E. [Anti-phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R) antibodies and idiopathic membranous nephropathy: which role in diagnosis and prognosis of this disease?]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2014;31.
57. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2015;114:102-11.
58. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney international*. 2004;65:1400-7.
59. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25:1025-32.

60. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16:2088-97.
61. Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical and therapeutic perspectives. *Seminars in nephrology*. 2008;28:18-26.
62. Pozzi C. Treatment of IgA nephropathy. *Journal of nephrology*. 2016;29:21-5.
63. Glassock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock RJ, editors. *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. 2nd ed: Oxford University Press; 2009. p. 375–98.
64. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *The New England journal of medicine*. 2012;366:1119-31.
65. Ahn SY, Ingulli E. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: an update. *Current opinion in pediatrics*. 2008;20:157-62.
66. VanDeVoorde RG, 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatrics in review*. 2015;36:3-12; quiz 3.
67. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvarudsothy S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clinical and experimental nephrology*. 2016;20:1-13.
68. Thakur N, Rai N, Batra P. Pediatric Lupus Nephritis-Review of Literature. *Current rheumatology reviews*. 2017;13:29-36.
69. Arieff AI. Diabetic Nephropathy and Treatment of Hypertension. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
70. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *European journal of clinical investigation*. 2004;34:785-96.

71. Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M. An Overview of Diabetic Nephropathy. *Haseki Tıp Bülteni*. 2015;53:16-9.
72. Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitaine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11:2423-31.
73. Strege RJ, Saeger W, Linke RP. Diagnosis and immunohistochemical classification of systemic amyloidoses. Report of 43 cases in an unselected autopsy series. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 1998;433:19-27.
74. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The fibrillary glomerulopathies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;23:751-65.
75. Sen S, Basdemir G. Diagnosis of renal amyloidosis using Congo Red fluorescence. *Pathology international*. 2003;53:534-8.
76. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmunity reviews*. 2015;14:246-53.
77. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017;12:1162-72.
78. Kallenberg CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:90-3.
79. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary Glomerular Disease. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th ed: Elsevier; 2016. p. 1091–160.
80. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42:421-30.

81. Penas PF, Porras JJ, Fraga J, Bernis C, Sarria C, Dauden E. Microscopic polyangiitis. A systemic vasculitis with a positive P-ANCA. The British journal of dermatology. 1996;134:542-7.
82. Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis. Current opinion in pediatrics. 2008;20:163-70.
83. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fizigi. 2nd ed: Isparta : SDÜ Tıp Fakültesi; 2003.
84. Conkbayır I. Ultrasonografi Fizigi. In: Sancak İT, editor. Temel Radyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 59-86.
85. Hangiandreu NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2003;23:1019-33.
86. Merrit CRB. Physics of ultrasound. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D, editors. Diagnostic Ultrasound. 4th ed: Elsevier Mosby; 2011. p. 2-33.
87. Zenner HP, Leysieffer H, Maassen M, Lehner R, Lenarz T, Baumann J, et al. Human studies of a piezoelectric transducer and a microphone for a totally implantable electronic hearing device. Otology & Neurotology. 2000;21:196-204.
88. Tuncel E. Ultrasonografi. In: Tuncel E, editor. Klinik Radyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. p. 152-83.
89. Seçil M. Temel Ultrasonografi Fizigi. In: Seçil M, editor. Temel Ultrasonografı ve Doppler. 2nd ed. İzmir: Ege Kitabevi; 2013. p. 1-3.
90. Martin K, Ramnarine K. Physics. In: Hoskins P, Martin K, Thrush A, editors. Diagnostic Ultrasound Physics and Equipment. 2nd ed: Cambridge University Press; 2010. p. 4-22.
91. Cho N, Moon WK, Park JS. Real-time US elastography in the differentiation of suspicious microcalcifications on mammography. European radiology. 2009;19:1621-8.

92. Hagen-Ansert SL. Foundations of Clinical Sonography. In: Hagen-Ansert SL, editor. Textbook of Diagnostic Sonography. 8th ed: Elsevier; 2018. p. 3-23.
93. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR, Wells WA, Carney PA. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network. Radiology. 2000;217:832-40.
94. Seçil M. Doppler US Fiziği. In: Seçil M, editor. Temel Ultrasonografi ve Doppler. 2nd ed. İzmir: Ege Kitabevi; 2013. p. 11-4.
95. Boote EJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2003;23:1315-27.
96. George P, Pourcelot L, Fourcade C, Guillaud C, Descotes J. [The Doppler effect and measurement of the blood flow]. Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences Serie D: Sciences naturelles. 1965;261:253-6.
97. Cochlin DL, Dubbins PA, Goldberg BB, Halpern EJ. Urogenital Ultrasound: A Text Atlas. In: Cochlin DL, Dubbins PA, Goldberg BB, Halpern EJ, editors. Urogenital Ultrasound. 2nd ed: CRC Press; 2006. p. 16-21.
98. Yura T, Yuasa S, Sumikura T, Takahashi N, Aono M, Kunimune Y, et al. Doppler sonographic measurement of phasic renal artery blood flow velocity in patients with chronic glomerulonephritis. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1993;12:215-9.
99. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. Journal of rehabilitation research and development. 1987;24:1-8.
100. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980). 2016;37:1-5.

101. Inci MF, Kalayci TO, Tan S, Karasu S, Albayrak E, Cakir V, et al. Diagnostic value of strain elastography for differentiation between renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma of kidney. *Abdominal radiology (New York)*. 2016;41:1152-9.

102. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41:1126-47.

103. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2013;34:169-84.

104. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2002;28:467-74.

105. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34:1638-50.

106. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*. 2007;23:255-68.

107. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Ozercan IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2012;31:1061-7.

108. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13:111-34.

109. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. AN OVERVIEW OF ELASTOGRAPHY - AN EMERGING BRANCH OF MEDICAL IMAGING. *Current medical imaging reviews*. 2011;7:255-82.

110. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *European journal of radiology*. 2013;82:427-34.
111. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Abov E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European journal of radiology*. 2012;81:3102-6.
112. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34:1373-86.
113. Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver International*. 2008;28:1264-71.
114. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Physics in medicine and biology*. 2008;53:279-93.
115. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound Q*. 2011;27:217-23.
116. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in medicine & biology*. 2002;28:227-35.
117. Zhang Y-F, He Y, Xu H-X, Xu X-H, Liu C, Guo L-H, et al. Virtual touch tissue imaging on acoustic radiation force impulse elastography: a new technique for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33:585-95.
118. Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a review. *Current medical imaging reviews*. 2011;7:328-39.
119. Morgenstern H, Robinson B, Saran R. Chapter 1: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities. *United States Renal Data System 2017 Annual Data*

Report Bethesda, Maryland, USA: NIH and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2017:247-76.

120. Wang Z, Yang H, Suo C, Wei J, Tan R, Gu M. Application of Ultrasound Elastography for Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplantation. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2017;36:1759-69.

121. Menzilcioglu MS, Duymus M, Citil S, Gungor G, Saglam M, Gungor O, et al. The comparison of resistivity index and strain index values in the ultrasonographic evaluation of chronic kidney disease. *La Radiologia medica*. 2016;121:681-7.

122. Campanholle G, Ligresti G, Gharib SA, Duffield JS. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 3. Novel mechanisms of kidney fibrosis. *American journal of physiology Cell physiology*. 2013;304:C591-603.

123. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34:546-58.

124. Cui G, Yang Z, Zhang W, Li B, Sun F, Xu C, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;7:233-5.

125. Children ISoKDi. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney international*. 1978;13.

126. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney international*. 1999;55:1885-90.

127. Arif M, Arif M, Amjad N. A histopathological outlook on nephrotic syndrome: A pediatric perspective. *Indian journal of nephrology*. 2016;26:188.

128. Beyazal M, Polat HB, Çeliker FB, Kara E, Turan A, İncikli MF, et al. Glomerülonefritli hastalarda böbrek parankiminin gerinim elastografi ile değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2019;11:114-8.

129. Menzilcioglu MS, Duymus M, Citil S, Avcu S, Gungor G, Sahin T, et al. Strain wave elastography for evaluation of renal parenchyma in chronic kidney disease. *The British journal of radiology*. 2015;88:20140714.
130. Leong SS, Wong JHD, Md Shah MN, Vijayananthan A, Jalalonmuhamali M, Ng KH. Shear wave elastography in the evaluation of renal parenchymal stiffness in patients with chronic kidney disease. *The British journal of radiology*. 2018;91:20180235.
131. Bilgici MC, Bekci T, Genc G, Tekcan D, Tomak L. Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in the Evaluation of Renal Parenchyma Elasticity in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease: Preliminary Results. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2017;36:1555-61.
132. Takata T, Koda M, Sugihara T, Sugihara S, Okamoto T, Miyoshi K, et al. Renal shear wave velocity by acoustic radiation force impulse did not reflect advanced renal impairment. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2016;21:1056-62.
133. Liu X, Li N, Xu T, Sun F, Li R, Gao Q, et al. Effect of renal perfusion and structural heterogeneity on shear wave elastography of the kidney: an in vivo and ex vivo study. *BMC nephrology*. 2017;18:265.
134. Asano K, Ogata A, Tanaka K, Ide Y, Sankoda A, Kawakita C, et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2014;33:793-801.