



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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA RENAL HEMODİNAMİK
DEĞİŞİKLİKLERİN RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Ferhat Sezer
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2014**



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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA RENAL HEMODİNAMİK
DEĞİŞİKLİKLERİN RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ferhat SEZER

UZMANLIK TEZİ

**Prof. Dr. Hulûsi Eğilmez
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2014**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Orhan Solak

Üye: Prof. Dr. Hulûsi Eğilmez

Üye: Prof. Dr. Cesur Gümüş

Bu tez, tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

....../....../2014

Prof. Dr.Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Hulûsi Eğilmez'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini sürekli arkamda hissettiğim başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan Solak olmak üzere emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme konusunda yardımları için CÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan aileme, her konuda desteğini hissettiğim canım eşim Tuğba ve biricik oğlum Kerem'e sonsuz sevgilerimle...

Dr. Ferhat Sezer

Sivas, 2014

ÖZET

AMAÇ: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ataklarla seyreden, ateş ve seröz zarların tutulumu ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. AAA hastalığının prognozu en çok etkileyen komplikasyonu amiloidoz gelişimidir ve en sık renal tutulum görülür. Bu çalışmada, AAA tanısı almış ve kolşisin kullanan erişkin hastalarda amiloidoz gelişme riskini saptanması açısından, renal vasküler yapılardaki hemodinamik değişikliklerin renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYEL-METOD: Çalışmaya kolşisin tedavisi altında takiplerini düzenli yaptıran atak dışı dönemde bulunan 79 hasta ile 51 sağlıklı kişi dâhil edildi. Dosya ve arşiv kayıtları incelenerek hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri, laboratuvar bilgileri ve doppler ultrasonografideki renal hemodinamik özellikleri kayıt altına alındı. Hastalar normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olarak iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Normoalbuminürik hasta grubu ile kontrol grubunun her iki böbrek interlober arterlere ait rezistif indeks değerleri karşılaştırıldığında, normoalbuminürik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken mikroalbuminüri değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.($p=0,001$, $p=0,743$) Mikroalbuminürik hasta grubu ile normoalbuminürik hasta grubunun ortalama sağ ve sol böbrek rezistif indeksi ve mikroalbuminüri değerleri karşılaştırıldığında, mikroalbuminürik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı($p=0,001$)

SONUÇ: Sonuç olarak rezistif indeksi, erken renal hasarın bir belirtici olabileceği gibi renal hasarın ilerleyişinde göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak çok merkezli, geniş serili, birden fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, rezistif indeks, mikroalbuminüri

ABSTRACT

Evaluation of in renal hemodynamics changes in Familial Mediterranean Fever with color Doppler sonography

OBJECTIVE: Familial Mediterranean Fever (FMF) on going with recurrent attacks, characterized by fever and involvement of serous membranes, is an autosomal recessive inherited disease. The major complication of prognosis of FMF is development of amyloidosis and most often renal involvement is seen. The aim of this study is evaluating renovascular hemodynamic changes in adult patient with FMF that using colchicine for determining risk of amyloidosis by using Doppler sonography

MATERIAL - METHOD: 79 patients followed-up regularly under colchicine treatment who are not in period of attack and 51 healthy person were included in the study. By examining file and archive records clinical characteristics, laboratory data and renal hemodynamic characteristics under doppler ultrasonography of patients and control group were recorded. The patients were divided into two groups as normoalbuminuric and microalbuminuric.

RESULTS: No statistically significant differences were detected between the age and gender distribution of groups. When renal resistive index of interlobar arteries of two kidneys of normoalbuminuric patient group and the control group, in normoalbuminuric patients statistically significant elevation was detected whereas no significant differences were detected in microalbuminuria values ($p=0,001$, $p=0,743$). When average resistivity index of right and left kidneys and microalbuminuria values of normoalbuminuric patient group and microalbuminuric patient group are compared, statistically significant elevation was observed in microalbuminuric patient group ($p=0,001$).

CONCLUSION: As a result, the resistive index, may be a marker of early renal damage, such as may be used as an indicator of progress of renal damage. However, more than one study which are multicenter, large series are needed.

Key words: Familial Mediterranean Fever, resistive index, microalbuminuria.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	v
SİMGE ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etiyopatogenez.....	2
2.4. Klinik bulgular.....	3
2.5. Genotip Fenotip ilişkisi.....	3
2.6. Laboratuvar Bulguları.....	4
2.7. AAA Hastalık Tanısı.....	4
2.8. Ayrıcı Tanı.....	7
2.9. Tedavi.....	9
2.10. Amiloid Nefropati.....	9
2.10.1. Amiloidoz.....	9
2.10.2. Mikroalbuminüri.....	10
2.11. Böbrek Anatomisi.....	11
2.11.1. Böbrek Damarları.....	11
2.12. Doppler Sonografi.....	12

2.12.1.Böbrek Vasküler Yapılarının Değerlendirilmesinde Renkli Doppler Ultrasonografinin Yeri.....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Hasta Seçimi.....	15
3.2. Renkli Doppler Ultrasonografi.....	15
3.3. İstatistiksel Analiz.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR.....	32
8. ÖZGEÇMİŞ.....	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
SAA	Serum Amiloid A
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
MAÜ	Mikroalbuminüri
CRP	C-Reaktif protein
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
IL	İnterlökin
TNF	Tümör nekrozis faktör alfa
MEFV	Mediterranean Fever
E	Erkek
K	Kadın
HIDS	Hiperimmunglobulin D sendromu
TRAPS	TNF ilişkili periyodik sendrom
CAPS	Cryoprin bağıntılı periyodik sendromla
RAS	Renal arter stenozu
RI	Rezistif indeksi
PI	Pulsatilite indeksi
S/D	Sistol sonu hız/Diastol sonu hız oranı
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
US	Ultrasonografi
PSV	Pik Sistolik Hız
EDV	End Diastolik Hız
PRF	Puls Tekrarlanma Frekansı

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Tel-Hashomer tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.2: Ailesel Akdeniz Ateşi klasifikasyon kriterleri (1997)	6
Tablo 2.3: Ailesel Akdeniz Ateşinin ayırıcı tanısı.....	8
Tablo 2.4: Normal Renal Doppler US göstergeleri.....	13
Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri	18
Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubuna ait klinik parametrelerin karşılaştırılması	19
Tablo 4.3: AAA hastalarında mutasyon sayı ve yüzdeleri.....	20
Tablo 4.4: AAA hastalarında sağ ve sol böbrekler arasında boyut ve Doppler parametrelerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo4.5: Hasta ve kontrol grubunda böbreklerin uzun eksen, kısa eksen ve ortalama parankim kalınlıklarının karşılaştırılması.....	22
Tablo4.6: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama Doppler akım parametrelerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo4.7: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama Doppler akım parametreleri ile mikroalbuminürinin karşılaştırılması.....	24

ŞEKİLLER

Şekil2.1:Renal vasküler anatomi.....	12
Şekil 2.2: Akselerasyon zamanı ve indeksinin şematik görünümü.....	14
Şekil 4.1. RI ile mikroalbuminürinin değerlendirilmesi.....	25

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ataklarla giden ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel şeklinde cilt lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Ataklar, çoğunlukla 1 ile 4 gün arasında sürmekte olup, atak esnasında lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı, artmış fibrinojen, C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının belirginleşmesi görülmektedir (1).

AAA özellikle Sefardik Yahudilerde, Ermenilerde, Türk ve Arap halkında görülen bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinin sorumlu olan gen 781 aminoasit (aa) içeren, 16. kromozomun kısa kolunda bulunan Mediterranean fever (MEFV) genidir. AAA hastalığında ataklar ve klinik seyri sırasında görülen komplikasyonlar kolşisin tedavisi ile kontrol altına alınabilir (2,3).

AAA hastalığında prognozu en çok etkileyen komplikasyon sistemik amiloidoz gelişimidir. En sık renal tutulum görülür. AAA'da böbrekler en sık etkilenen organ olsa da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler gibi farklı birçok organda amiloid birikimi görülebilir. Amiloidoz, karaciğerde üretilen akut faz reaktanı olan SAA'nın parçalanması ile oluşan amiloid A proteininin doku ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi ile oluşur (4).

İdrarda protein kaybı renal ve ekstrarenal prognozun en önemli göstergesidir. İdrarda albumin atılımının 30-299 mg/gün olması mikroalbuminüri (MAÜ) olarak değerlendirilir ve amiloidozun erken göstergesi olarak kullanılabilir (5)

Bu çalışmada, AAA tanısı almış ve kolşisin kullanan erişkin hastalarda amiloidoz gelişme riskini saptanması açısından, renal vasküler yapılarıdaki hemodinamik değişikliklerin renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

AAA tekrarlayan ataklarla görülen ateş, peritonit, plörit, artrit veya erizipel şeklinde cilt lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır(1).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

AAA kalıtsal periyodik bir sendromdur. AAA öncelikli olarak doğu Akdeniz ülkelerinde özellikle Yahudi, Ermeni, Arab ve Türk popülasyonunda yaygın görülürse de, 20. yüzyılda Avrupalılar arasında göçten dolayı Dünyada yaygın görülen bir hastalıktır(6–9). Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudilerde prevalansı 1/256 ile 1/500'dür (8). Türk popülasyonunda ise 1/1000'dir. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı büyük bir çalışmada AAA vakalarının %70'nin İç Anadolu, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu kökenli olduğu saptanılmıştır (10). Türkiye'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur (11).

2.3. ETİYOGENEZ

AAA'nın etyopatogenezinde altta yatan moleküler mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte immünolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülür. Ataklar sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofillerin artışının gözlenmesi üzerine nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda AAA'de nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu, ancak AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu gösterilmiştir (12,13). Fonksiyonel bozuklukların AAA patogenezi açıklamada yetersiz kalması ve hastalığın ailevi geçiş göstermesi nedeniyle ataklara neden olabilecek genetik bir faktörün gösterilmesine çalışılmıştır. 1997 yılında AAA ilişkili MEditerranean FeVer (MEFV) geni bulunmuştur. MEFV geni 16. kromozom lokalizasyonunda yer alır. Esas olarak nötrofil ve kemik iliğinin myelositer prekürsör hücrelerinde Pyrin ya da Marenostin denilen 781 aminoasitlik

protein kodlamaktadır (7,14). Bu proteinin çekirdeğe ait bir faktör olduğu ve olası fonksiyonunun da inflamasyonda rol alan proteinlerin transkripsiyonunun düzenlediği düşünülmektedir (15,16). Proinflamatuvar moleküllerin inhibisyonunu ve antiinflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği düşünülmektedir. MEFV geninin mutasyonu sonucu oluşan anormal Pyrin proteini, inflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir. Böylece artmış ve kontrolsüz inflamasyon ile seyreden durum gelişmektedir.

MEFV geninde bu hastalığın nedeni olarak 30 nokta mutasyonu tanımlandı. En çok görülen 5 mutasyon; M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A olup bunların çoğunda ekson 10 üzerinde kümelenmiştir. Çalışmalarda Türk ve Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudiler arasında M694V mutasyonunun çok yaygın olduğu gösterilmiştir (10,17). Türk çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada 1090 hastanın genetik analizinde Türk hastalarda M694V den sonra sık olarak M680I ve V726A mutasyonunun bulunduğu gösterildi (10).

2.4. KLİNİK BULGULAR

AAA tekrarlayan ateş ataklarıyla birlikte peritonit, plörezi ve artrit ile karakterizedir. Daha seyrek olarak perikardit, epididimiorşit, miyozit ve menenjit gibi tutulumlar da ataklar sırasında görülebilir (18). Semptomlar, vakaların yaklaşık %50'sinde hayatın ilk on yılında ortaya çıkmakla birlikte, nadiren 30 yaşından sonra da görülmeye başlayabilir ve genelde vakaların %80-90'ında hastalığın tanısı 20 yaşından önce konulur (19). AAA hastalığında atakların ortaya çıkmasında bilinen ve bilinmeyen birçok neden vardır. Enfeksiyon, travma, psikolojik stres, soğuk maruziyeti ve menstruel dönemlerde atakların tetiklendiği bilinmektedir (20).

2.5. GENOTİP- FENOTİP İLİŞKİSİ

AAA hastalığının klinik seyrinin değişken olması ve MEFV mutasyonun saptanmasından sonra araştırmacıları genotip fenotip arasında ilişki kurulma çalışılmasına yönlendirmiştir. Mutasyon şeklinin klinik bulguların gelişiminde etkili olduğu gözlenmiştir. Homozigot M694V mutasyonu varlığında klinik seyrin daha

ciddi olduğu, amiloidoz riskinin daha yüksek olduğu ve kolşisin ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Akdeniz çevresinde yerleşen Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerde M694V mutasyonunun varlığı amiloidoz için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21,22).

2.6. LABORATUAR BULGULARI

Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki (ESR) artış ve akut faz yanıtındaki artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3,C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A'nın (SAA) subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (23). AAA'ya bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanık olup eksüdatif vasıftadır ve sterildir. İdrarda proteinüri gözlenmesi amiloidoz geliştiğini gösterir. AAA'lı hastaların %5'inde hematüri meydana geldiği bildirilmiştir. Ayrıca, atak sonrası dönemlerde gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir.

2.7. AAA HASTALIK TANISI

Hastalığın tanısında klinik bulgulara dayanılmaktadır. AAA tanısında Tel-Hashomer tanı (Tablo 2.1.) kriterleri ve 1997'de İsrail'den önerilen tanı kriterleri (Tablo 2.2.) kullanılmaktadır. Tekrarlayan tipik semptomları olan hastada, aile öyküsü, atak sırasındaki akut faz cevabı ve kolşisin tedavisine yanıt tanıyı destekleyen önemli kriterler arasında yer alır (24,25). Genetik çalışma tipik semptomları olan hastalarda gerekmemektedir. Ancak tanısı şüpheli olan, nedeni bulunamamış amiloidozu olan hastalarda (fenotip II ve III) MEFV mutasyonu tanıda yardımcı olabilir (26)

Tablo 2.1.: Tell-Hashomer Kriterleri

Major Kriterler:	Minör Kriterler:
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1.Tekrarlayan ateşli ataklar
2.Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması	2.Erizipel benzeri eritem
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt	3.Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 major 2 minör kriter

Muhtemel tanı:1 major ve 1 minör kriter

Tablo 2.2: Ailesel Akdeniz Ateşi Klasifikasyon Kriterleri (1997)

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Tipik Ataklar 1.Peritonit 2.Plörit 3.Monoartrit 4.Ateş	Aşağıdaki 1-3'üncü bir veya daha fazlasının atipik atağı 1.Abdomen 2.Göğüs 3.Eklem 4. Eforla gelen bacak ağrısı 5. Kolşisine uygun yanıt
Destekleyici Kriterler	
1. AAA için aile öyküsü 2. Etnik yatkınlık 3. Hastalık başlangıcında <20 yaş 4.Ciddi, istirahat gerektiren ataklar 5. Spontan remisyon 6. Semptomsuz ara dönem 7. İnflamatuvar yanıtla birlikte anormal test sonuçlarının olması: WBC, Sedim, SAA ve/veya fibrinojen 8.Epizodik proteinüri/hematüri 9.Laparotominin temiz çıkması veya apendektomi sonrası normal appendiks dokusu gelmesi 10. Ebeveynler arası akraba evliliği	

AAA tanısının koyulabilmesi için;

* ≥ 1 majör kriter veya ≥ 2 minör kriter ya da

*1 minöre ek olarak ≥ 5 destekleyici kriter veya

*1 minör kritere ek olarak ilk 5 destekleyici kriterden ≥ 4 'ü gereklidir.

Tipik ataklar rekürren (aynı ataktan ≥ 3), febril ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektal ateş), ve kısadır (12 saat-3 gün arası).

İnkomplet ataklar ise ağrılı ve rekürren, ancak tipik ataklardan 1 ya da 2 özellik bakımından farklılık gösteren ataklardır:

- 1-Ateş normal veya $38,2^{\circ}\text{C}$ 'den düşüktür.
- 2-Ataklar belirtilen süreden uzun veya kısadır.
- 3-Atak esnasında peritonit tablosu görülmez.
- 4-Abdominal ağrı lokalizedir.
- 5-Artrit belirtilen eklemlerin haricinde tutulum yapar.

Tipik veya inkomplet atak tanımına uymayan ataklar AAA atağı olarak kabul edilmez.

2.8. AYIRICI TANI

Tecrübeli klinisyenler için AAA tanısı koymak, tipik tutulum ve tekrarlayan ataklar fark edildiğinde zor değildir. Ancak hastalığın epizodik seyrinin ve klinik özelliklerinin diğer birçok hastalığa benzemesi yüzünden AAA tanısı koyabilmek bazen zorlaşmakta, hatta bu süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir (27). Tablo 2.3.'de verilen lokal ve sistemik hastalıklardan ayrı olarak hiperimmünglobülinemi D sendromu (HIDS), periyodik ateş sendromu ve TNF ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalıklar; AAA ve nadir görülen "cryoprin" bağıntılı periyodik sendromla (CAPS) birlikte hereditör periyodik ateşleri oluşturmaktadır.

Tablo 2.3. Ailesel Akdeniz Ateşinin Ayırıcı Tanısı.

<i>Abdominal Ataklar</i>	<i>Eklem Atakları</i>
Apandisit	Gut
Divertikülit	Psödogut
Kolesistit	Spondiloartropati
Pyelonefrit	Juvenil İdiopatik Artrit
Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PID)	
Pankreatit	
<i>Rekürren Abdominal Atak</i>	<i>Febril Ataklar</i>
Peptik Hastalık	Lenfoma
Renal Kolik	Enfeksiyonlar (sıtma)
Endometriozis	PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati)
Menstruasyon Ağrısı	
İrritable Barsak Sendromu	
<i>Göğüs Atakları</i>	<i>Sistemik Durumlar</i>
Pulmoner Emboli	İnflamatuvar Barsak Sendromu
Plörit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)	Hiper Ig D Sendromu
Perikardit (idiyopatik, infeksiyöz, otoimmün)	TNF reseptör bağımlı periyodik sendrom
	Akut intermittan porfiri
	Behçet Hastalığı
	SLE
	Adult Still Hastalığı

2.9. TEDAVİ

Kolşisinin AAA hastalığında kullanımı ile hastalığın semptomlarında, atak sıklığında ve süresinde azalmalar gözlemlendi. AAA hastalarında en korkulan komplikasyon olan amiloidoz gelişimini azalttı. Hastaların sadece % 10'unun kolşisin dirençli olduğu ve düzenli tedaviye rağmen ataklarda gerileme olmadığı gözlemlendi. Bu tedaviye dirençli vakalarda dahi kolşisin kullanımının amiloidoz gelişimini önlediği gözlemlendi. Böbrek fonksiyonları normal olan ve proteinürisi olmayan hastalarda kolşisin için başlangıç dozu günlük 1 mg'dır. Eğer hasta sık sık atak geçirmeye devam ederse doz günlük 0.5 mg artırılarak 2 mg/gün'e kadar çıkarılabilir. Kolşisinin en sık görülen yan etkileri karın ağrısı, şişkinlik ve ishal gibi gastrointestinal sistem bulgularıdır. Tedavi ile görülen bu yan etkiler, tedaviye 0.5 mg/günlük subterapötik dozla başlayarak ve doz her gün 0.5 mg artırılarak engellenebilir (28).

2.10.AMİLOİD NEFROPATİ

2.10. 1.Amiloidoz

Amiloidoz AAA'nın en önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonudur. AAA de oluşan sekonder amiloidoz AA tipindedir. AA tipinde amiloidozun nedeni, aktif dönemde serum içinde uzun süre yüksek kalan akut faz reaktanı olan serum amiloid A'dır.

AAA'da amiloidoz gelişiminde nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Farklı etnik gruplar arasında amiloidoz insidansı değişkendir. Türkiye'den bildiren bir çalışmada amiloidoz oranı %12,9 gibi yüksek oranda rapor edilmiştir (10). Kolşisin kullanımı öncesi %60 olan amiloidoz insidansı kolşisin sonrası dönemde %2'ye düşmüştür. Amiloidoz, hastaların %90'ında 40 yaş altında gelişmektedir.

AAA'da amiloidoz gelişiminde böbrekler en sık etkilenen organlardır. Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun sırasıyla gelişen klinik bulgularıdır (29).

AAA'da klinik tablo olarak 3 tip fenotip belirlenmiştir. Klasik serozit ataklarının görüldüğü fenotip 1; tipik atalar başlamadan veya izole bir bulgu olarak

amiloidoz gelişimi fenotip 2, fenotip 3 ise mutasyonu olup hastalık aktivitesi olmayan bireylerdir. Fenotip 2 hastalarının tanımlanması ile AAA'de amiloidoz gelişiminde hastalığın süresi, sıklığı ve şiddetinin etkili olmadığı anlaşılmıştır (30). AAA'da böbrekler en sık etkilenen organ olsa da kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler gibi farklı birçok organda amiloid birikimi görülebilir. Hastalığın ileri döneminde kardiyak amiloidoz nedeni ile aritmi ve kalp yetmezliğine, gastrointestinal tutulum malabsorbsiyon tablosu gelişimine neden olabilir (4,31). Renal tutulum olmadan gastrointestinal sistemde amiloidoz olabileceği bildirilmiştir. Rutin olarak tüm AAA hastalarına amiloidoz açısından biyopsi yapılmaz. Özellikle idrarda belirgin proteinürisi olan hastalar biyopsi için seçilmektedir. Amiloidoz varlığını saptamak için genellikle renal, cilt altı yağ dokusu, gingival ve rektal biyopsiler yapılmaktadır. Tanı, böbrek ve karaciğer biyopsisi ile %80–100, submukozayı içeren rektal biyopsi ile %70–80, kemik iliği biyopsisi ile %60, abdominal yağ biyopsisi ile %40, gingiva biyopsisi ile %19 oranında konulabilir (32). Tanıda altın standart kongo kırmızısı ile boyanan ve polarize ışık altında incelenen örneklerin elma yeşili refle görünümü vermesidir.

2.10.2.Mikroalbuminüri

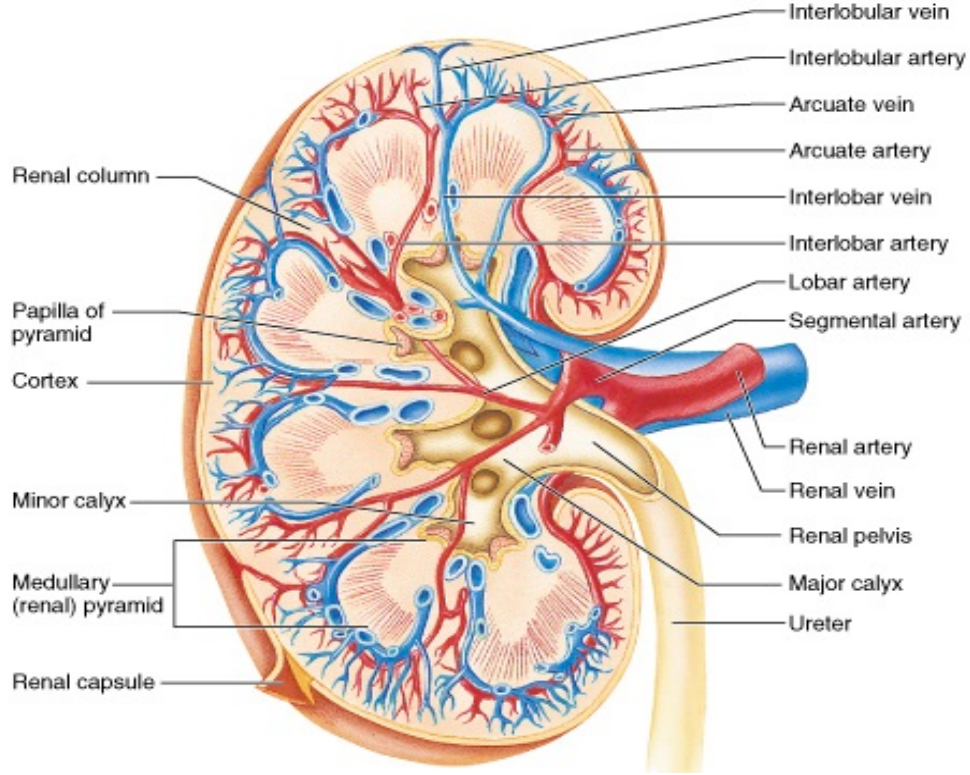
AAA hastalığı klinik seyri sırasında en korkulan komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. En çok tutulum böbreklerde görülür. Asemptomatik mikroalbuminüri (MAÜ) ve/veya hematüri görülebileceği gibi nefrotik düzeyde protein kaybı ile karşılaşılabilir. İdrarda protein kaybı böbrek ve böbrek dışı prognoz en önemli göstergesidir. Albumin atılımının 30-299 mg/gün olması MAÜ olarak değerlendirilir. MAÜ 24 saat idrar toplanarak ya da spot idrar mikroalbuminüri'nin kreatine oranının hesaplanması ile bulunur. Renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en iyi gösterge glomeruler filtrasyon hızı (GFR)'dır GFR'de değişiklik olmadan da MAÜ görülebilir. MAÜ renal tutulumun erken göstergesi olarak kullanılabilir (5).

2.11.BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal olarak yerleşmiş, 11-12 cm uzunluğunda, 5-6 cm genişliğinde ve ortalama 3 cm kalınlığında fasulye şeklinde organlardır. Onikinci torakal ve ilk üç lomber vertebralar düzeyinde vertebraların sağında ve solunda yer alırlar. Böbrekleri içten dışa doğru fibröz kapsül, adipöz kapsül ve Gerota kapsülü (Gerota fasyası) adı verilen yapılar çevreler. (33,34).

2.11.1 Böbrek Damarları

Böbrek damar pedikülü renal hilustan medial olarak böbreğe giren bir arter ve büyük bir venden oluşmaktadır. Ön-arka düzlemde böbrek veni daha önde, arteri ise venin arka planında yer alır. Böbrek damarsal yapıları, aort ve vena kava inferiordan kaynaklanır. Sol böbrek arterine göre daha uzundur. Ana böbrek arteri tipik olarak 4 veya 5 segmental dala ayrılır. Segmental arterler böbrek sinüsünden sonra lobar arterleri ve daha sonra da renal parankime girerek interlobar arterleri oluşturur. Her bir piramit tabanında, interlobar arterler, arkuat arterler olarak devam eder ve kortikomedüller bileşke boyunca paralel seyreder. Arkuat arterler, dönerek birçok radyal arteriyel dallar ve interlobuler arterleri oluşturur (Şekil1) (35).



Şekil2.1.Renal vasküler anatomi.

2.12. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

2.12.1.Böbrek Vasküler Yapılarının Değerlendirilmesinde Renkli Doppler Ultrasonografinin(RDUS) Yeri

Normal şartlarda renal arteriyel sistemde kan akımı diğer parankimal organlarda olduğu gibi düşük dirençli olup süreklilik gösterir (36). Bunun nedeni yaşamsal organlarda kan akımının devamlılığının olması gerekliliğidir. Dolayısı ile böbrek arterlerinde sistolodiastolik oran, rezistif indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) değerleri nispeten düşüktür (37). Renal arteryal dolaşımda, perifere doğru gidildikçe arteryal akım hızları, akım direnci ve Doppler indeksleri (sistol/diastolik oran, RI, PI) azalır. Bu nedenle birden fazla intrarenal damarın örneklenip, bulunan değerlerin ortalamalarının hesabı, ya da birbiri ile kıyaslanması amaçlanıyorsa, hepsinin aynı düzeyden (hepsi segmental ya da interlober arter olmalı) örneklenmesine dikkat edilmelidir(37). Diastolik akım hızı sıklıkla sistolik akım

hızının yarısından daha azdır. Normal bir böbrekte bu değeri değerlendirmede en sık RI kullanılır ve 0,7'nin altında olması gerekir(38). Renal arterlerdeki akım paternlerinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler Tablo 2.4'de özetlenmiştir (39).

Tablo 2.4. Normal renal Doppler ultrasonografi göstergeleri.

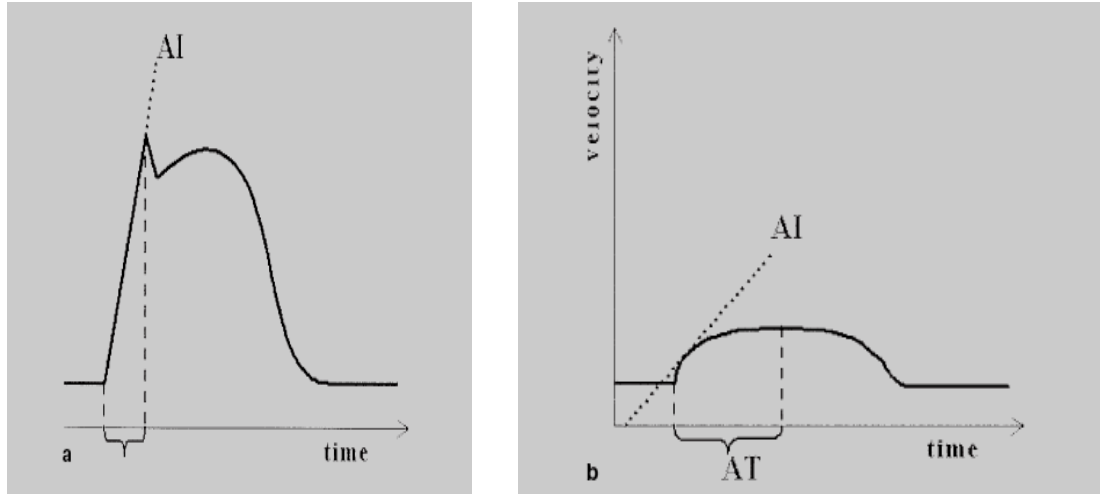
İndeks	Formül	Normal Değer
Pik Sistolik Hız (PSH): Ana renal arter		60-100 cm/s (<180 cm/s)
Rezistivite İndeksi (RI)	$S - D/S$	0.56-0.70 (<0.70)
Pulsatilité İndeksi (PI)	$S-D/\text{ortalama akım hızı}$	0.7-0.14
Renal/Aortik oran	Renal arter PSH / Aortik PSH	< 3
Akselerasyon Zamanı (AZ)	Erken sistolik pik'e kadar geçen zaman	< 70 msn
Akselerasyon İndeksi (AI)		$11 \pm 8 \text{ m/sn}^2$
S: Pik sistolik hız, D: Diastol sonu hız, ms: milisaniye, m/sn^2 : metre/saniye ²		

RI, yaşa ve örnekleme bölgesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ana renal arterlerde ve hilusta (0.65 ± 0.17) RI değerleri, distal küçük renal arterlere göre daha düşüktür. İnterlobar arterlerde (0.54 ± 0.20) ise en düşüktür. Ayrıca RI değerleri yaşla birlikte artar (36). Pratikte renal parankimal hastalıklarda (diabetik nefropati vb.) ve postrenal obstrüksiyon varlığında RI değerlerinin arttığı gösterilmiştir (38).

Doppler US'nin böbrekte en sık kullanım alanı renal arter stenozunun (RAS) değerlendirilmesidir. Pik sistolik hızın (PSV) 180 cm/s'nin üzerine çıkması veya reno/aortik oranının (ana renal arter ile aortanın pik sistolik akım hızlarının oranı) ≥ 3 olması durumlarında anlamlı renal arter darlığından bahsedilebilmektedir (37,40).

Anlamlı renal arter darlıklarında distal intrarenal arter dallarında akım dalga

formunun, geç ve az yükselen, sistolik sivriliği küntleşmiş görünümde “pulsus tardus et parvus” paterni halini aldığı görülmektedir (41). Pulsus tardus et parvus’a poststenotik ya da postobstrüktif akım adı da verilir. RAS’ın değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; RI, Akselerasyon İndeksi (AI) ve Akselerasyon Zamanı (AT)’dır (şekil2.2). AT (sistol başlangıcı ile sistolik tepeye ulaşım zamanı) normal renal arterlerde 70 ms’nin altında olması gerekir. RAS varlığında AT uzar. Benzer şekilde AI (sistol başlangıç noktası ile erken sistolik tepe noktası arasına çizilen hayali çizginin eğimi) normal renal arterlerde $> 3\text{m/sn}^2$ olmalıyken, RAS varlığında $< 3\text{m/sn}^2$ iner (42). Ancak bu fenomenin perfüzyon basıncının düşmesine sekonder olduğu düşünülmeyle birlikte, aslında daha komplike bir durumdur (43). Sistolik akselerasyon periferel direnç, damar kompliyansı ve diğer değişkenlerle ilişkilidir (44). Stenoz damar içerisindeki akımı engelleyerek PI’nın artışına neden olur. Hem RI hem de PI vasküler sistemdeki direncin gösterilmesinde kullanılırlar (45).



Şekil 2.2. Akselerasyon zamanı (AT) ve indeksinin (AI) şematik görünümü (1).a) Normal renal arter dalga formunda AI ve AT, b) RAS varlığında Pulsus Tardus et Parvus dalga formunda AT ve AI'nin değişimi.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji kliniğinde Nisan 2012 ve Nisan 2013 tarihleri arasında yapıldı. Tez çalışması için gerekli olan etik kurul onayı üniversitemiz etik kurul başkanlığından alındı. Çalışmamıza gastroenteroloji kliniğinde Tell-Hoshmer tanı kriterlerine göre tanıları konulmuş, tedavi ve takipleri düzenli yapılan 79 AAA hastası dâhil edildi. Kontrol grubu sağlıklı 51 kişiden oluşturuldu. Hipertansiyon, diabetes mellitus, renal parankim hasarına yol açabilecek hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaşı, tanı süreleri ve diğer klinik bilgileri ile moleküler yöntemlerle tespit edilmiş mutasyon tipleri dosyalarından kayıt altına alındı. Hasta ve kontrol grubunda biokimyasal parametreler olarak idrarda protein, mikroalbuminüri, üre, kreatinin, albumin, sedimentasyon ve CRP değerleri laboratuvar kayıtlarından incelenerek kaydedildi. Mikroalbuminüri (MAÜ) değerleri spot idrarda idrar mikroalbuminüri/kreatinin oranı ile hesaplandı. Hastalar kendi içerisinde MAÜ'ye göre 2 gruba ayrıldı. MAÜ değeri 0-29 mg/gün olan hasta normoalbuminürük grup içerisine, 30-299 mg/gün olanlar ise mikroalbuminürük grup içerisine dâhil edildi.

Hasta ve kontrol grubunun dosya ve medikal kayıtları geriye dönük incelenerek Doppler US'leri ile intrarenal hemodinamik özellikleri tekrar gözden geçirilerek çalışmaya alındı.

3.2.Renal Renkli Doppler US

Hastaların US incelemeleri Logiq 9 marka cihaz (GE Healthcare, Milwaukee, Wisc) ve 3,5-5,0 MHz konveks prob kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kliniğimizde renal RDUS incelemeleri rutin olarak en az 12 saat açlıktan sonra yapılmaktadır. B mod incelemede renal korteks ekojenitesi karaciğerden düşük ise normal görünüm (greyd 0) olarak kabul edilmiştir. Karaciğerin ekojenitesi ile eşit ise

greys I, yüksekse greys II ve renal sinsnkine eşit ise greys III olarak değerlendirilmiştir. Her iki böbreğin büyüklüğü ise Ŗu Ŗekilde elde edilmiştir: nce longitudinal planda böbreğin en uzun boyutu llmŖ, ardından bu plana dik ve böbreğin en geniŖ göründüğü aksiyal planda ise böbreğin eni ve kalınlığı llmŖtir. İnceleme sağ böbrek için sol lateral dekübit, sol böbrek için sağ lateral dekübit pozisyonunda, her iki kol baŖın yukarısına kaldırılmıŖ olarak ve derin nefes tutturularak yapılmıŖtır. Renal patoloji açısından böbrekler ayrıntılı olarak taranmıŖtır.

Dupleks Doppler modunda renkli inceleme ile interlober arterler renk kodunda kodlanmıŖtır. Arter trasesi belirlendikten sonra tripleks Doppler modunda spektral incelemeye geçilip, ölçüm için dalga formları aliasing olmayacak en dŖk puls tekrarlanma frekansı (PRF) , arka plan gürültüyü kapatmayacak en yüksek kazanç ve en dŖk duvar filtresi ayarları yapılarak optimize edilmiŖtir. Bütün olgularda her iki böbrek üst, orta ve alt polden ölçümler yapılmıŖtır. RDUS ile her bir böbrekte renal arterlerin interlober dallarından, Doppler açısı (Ultrasonografik ses dalgasının damarın uzun eksenine olan açısı) 60 olacak Ŗekilde en uygun kazanç ayarları yapılarak, damarlanmanın dalga örnekleri elde edilmiŖtir. rneklemeler interlober arterin en az 1 cm uzunluğunda görülebilir olduğu düzeylerden yapılmıŖtır. Ölçümler en az ardıŖık 3 benzer dalga formu alındığında kaydedilmiŖtir. Bu dalga örneklerinin spektral analizi yapılmıŖ ve aŖaęıda yer alan Doppler parametreleri elde edilerek kaydedilmiŖtir.

- 1) Pik Sistolik Hız (PSV, cm/sn),
- 2) Diyastol Sonu Hız (EDV, cm/sn),
- 3) Rezistif İndeksi (RI),
- 4) Pulsatilite İndeksi (PI),
- 5) Sistol/diyastol oranı(S/D)

3.3.İstatiksel Analiz

Çalışmamızın analizi bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ver 14,0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Gruplar arasında medyan değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ANOVA testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample-t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya kolşisin tedavisi altında takiplerini düzenli yaptıran atak dışı dönemde olan 79 hasta alındı. Hastalardan 26 erkek (% 32,9) ve 53 kadındı (% 67,9). Hasta grubu 16-53 yaş arası ortalaması $28,8 \pm 9,2$ olarak bulundu. Kontrol grubu olarak 23 erkek (% 45,1) ve 28 (% 54,9) kadın, sağlıklı 51 kişi alındı. Kontrol grubu 17- 44 yaş arası ortalama $31,2 \pm 9,4$ yaşında olarak bulundu. Gruplar arası yaş dağılımı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Sırasıyla $p=0,165$, $p=0,163$)

Hastaların ortalama tanı yaşları $22,4 \pm 9,2$ (5 -55 yaş), ortalama hastalık süreleri $4,95 \pm 6,12$ (en az 1 yıl -en fazla 32 yıl), kolşisin kullanma dozları $1,24 \pm 0,47$ mg/gündü. Hastalarımızın 40 'nın (% 50,6) ailesinde AAA hastalığı vardı. AAA hastalarında atak dönemlerinde klinik bulgular incelendiğinde 70'inde (%88,6) peritonit, 72'sinde (%91,1) ateş, 58'inde (% 73,4) plörit, 5'inde (% 6,3) perikardit, 23'ünde (% 20) artrit ve 15'inde (% 19) erizipel benzeri eritem vardı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta grubunun klinik ve demografik özellikleri.

Tanı yaşı(yıl)	$22,4 \pm 9,2$
Hastalık süresi	$4,95 \pm 6,12$
Kolşisin dozu	$1,24 \pm 0,47$
Ailede FMFvarlığı (n, %)	40(50,6)
Atak sırasındaki klinik bulgular	n (%)
Ateş	72 (91,1)
Peritonit	70 (88,6)
Plörit	58 (73,4)
Perikardit	4 (6,3)
Artrit	23 (29,1)
Erizipel	15 (19)

Çalışma grubumuzun laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında; hasta ve kontrol grubu arasında albumin, BUN, CRP, ESR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla $p=0,126$, $p=0,581$, $p=0,819$, $p=0,088$). (Tablo 4.2)

Kreatin ve MAÜ düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.029$, $p=0,001$) (Tablo 4.2).

Hastaların tanı yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı ile doppler bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait klinik parametrelerin karşılaştırılması.

	Hasta (n=79)	Kontrol(n=51)	P
Yaş	28,8±9,2	31,2±9,4	0,165
Cinsiyet (E/K)	26 / 53	23 / 28	0,163
Mikroalbuminüri(mg/gün)	38,55±54,42	4,48±3,14	0,001*
BUN(mg/dl)	11,16±3,97	10,79±3,36	0,581
Kreatinin(mg/dl)	0,72±0,18	0,64±0,20	0,029*
Albumin(g/dl)	4,36±0,67	4,50±0,33	0,126
ESR(mm/saat)	8,94±5,05	7,02±4,26	0,088
CRP(mg/L)	2,07±2,16	2,17±1,52	0,819

AAA hastalarının moleküler yöntemlerle tespit edilmiş olan mutasyonların %26,5'inde heterozigot M694V mutasyonu, %16,4'ünde ise homozigot M694V mutasyonu saptandı (Tablo 4.3).

Hastaların mutasyon tipleri ile Doppler parametreleri ve MAÜ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.($p>0,05$)

Tablo 4.3. AAA hastalarında mutasyon sayı ve yüzdeleri.

Genotip	n(%)
Homozigot m694v	13 (16,4)
Heterozigot m694v	21 (26,5)
Heterozigot m680ı	4 (5)
Heterozigot e148q	4 (5)
Heterozigot v726a	5 (6,3)
Heterozigot m694v/e148q	4 (5)
Heterozigot m694v/m680ı	7 (8,8)
Heterozigot e148q/p369s	4 (5)
Heterozigot m680ı/v726a	2 (2,5)
Heterozigot m680ı/r202q	3 (3,7)
Diğer	10 (12,6)
Mutasyon yok	2 (2,5)

AAA hastalarında sağ ve sol böbrekler arasında böbrek boyutları, ortalama parankim kalınlıkları ve renal interlober arterlerde saptanan ortalama akım parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.4).

Gri skla US'de 8 hastada (%10,1) her iki böbrekte grade 1 ekojenite artışı saptandı.

Tablo 4.4. AAA hastalarında sağ ve sol böbrekler arasında boyut ve Doppler parametrelerinin karşılaştırılması.

	Sağ Böbrek	Sol Böbrek	P
Rezistif indeks(RI)	0,65±0,06	0,64±0,06	0,135
Pulsatilité indeksi(PI)	1,31±0,43	1,25±0,40	0,156
PSV(cm/sn)	31,7±11,27	33,19±11,27	0,259
EDV(cm/sn)	11,20±3,80	11,49±4,59	0,587
S/D oranı	2,93±0,64	2,93±0,69	0,948
Uzun eksen (mm)	104,87±9,85	105,93±9,87	0,108
Kısa eksen(mm)	37,29±5,39	38,28±6,03	0,085
Ortalama parankim kalınlık (mm)	13,36±2,46	13,63±3,25	0,331

Hasta ve kontrol grubunda böbrek uzun eksen boyutu, kısa eksen boyutu ve ortalama parankim kalınlıkları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda böbreklerin uzun eksen, kısa eksen ve ortalama parankim kalınlıklarının karşılaştırılması.

	Hasta (n=79)	Kontrol (n=51)	P
Sağ uzun eksen(mm)	104,87±9,85	102,76±9,42	0,224
Sol uzun eksen(mm)	105,93±9,87	102,88±8,53	0,064
Sağ kısa eksen(mm)	37,29±5,39	36,15±5,62	0,974
Sol kısa eksen(mm)	38,28±6,03	37,06±5,75	0,930
Sağ parankim kalınlık(mm)	13,36±2,46	13,35±2,33	0,254
Sol parankim kalınlık(mm)	13,63±3,25	13,68±2,76	0,233

AAA hastalarında hem sağ hem sol böbrek interlober arterlere ait ortalama PSV akım parametresinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Hasta grubta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ böbrekte ortalama EDV doppler akım parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanırken sol ortalama EDV'de anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$) (Tablo 4.6).

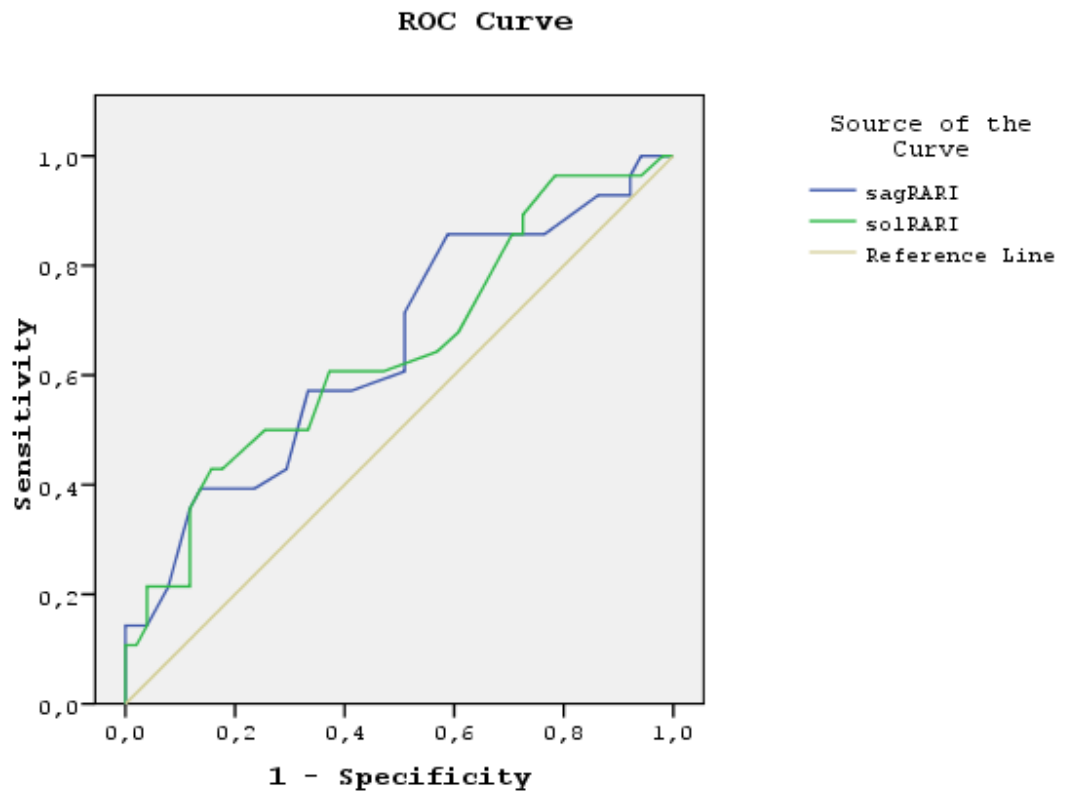
AAA hastalarında her iki böbrekte interlober arterlere ait ortalama RI, PI, S/D oranı doppler bulgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$)(Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama Doppler akım parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hasta(n=79)	Kontrol (n=51)	P
Sağ RI	0,65±0,06	0,58±0,04	0,001*
Sol RI	0,64±0,06	0,58±0,04	0,001*
Sağ PI	1,31±0,43	1,09±0,14	0,001*
Sol PI	1,25±0,40	1,00±0,28	0,001*
Sağ S/D oranı	2,93±0,64	2,43±0,26	0,001*
Sol S/D oranı	2,93±0,69	2,42±0,30	0,001*
Sağ PSV (cm/sn)	31,70±9,44	30,78±9,74	0,596
Sol PSV (cm/sn)	33,19±11,27	28,90±11,51	0,239
Sağ EDV (cm/sn)	11,20±3,80	12,79±4,08	0,029*
Sol EDV(cm/sn)	11,49±4,59	12,14±5,29	0,472

Hastalar içerisinde Roc analizi yöntemi RI ile mikroalbuminüriyi değerlendirmedeki performansına baktığımızda; sağ böbrek RI için eğrinin altında kalan alanın büyüklüğü 0,649 olup eğri altındaki alanın büyüklüğü önemlidir($p=0,029$). Görüldüğü gibi bu alana ilişkin %95 güvenlik sınırları 0,5'i içermemektedir. Buna göre sağ böbrek RI için kesim noktası 0,62 dir (spesifite %85, sensitivite %42) (Şekil 4.1).

Sol böbrek RI değeri için eğrinin altında kalan alanın büyüklüğü 0,645 olup eğri altındaki alanın büyüklüğü önemlidir ($p=0,033$). Görüldüğü gibi bu alana ilişkin %95 güvenlik sınırları 0,5'i içermemektedir. Buna göre sol böbrek RI için kesim noktası 0,64 dür (spesifite %60, sensitivite %63) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. RI ile mikroalbuminürinin değerlendirilmesi.

5.TARTIŞMA

AAA hastalığı ateş, serozal ve sinovyal zarların tutulumu ve cilt lezyonlarının görülebildiği otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA hastalığı klinik seyri sırasında en çok korkulan komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. (46).

AAA'da amiloidoz gelişiminde böbrekler en sık etkilenen organlardır. Amiloid böbrekte her bölgede birikmektedir. Mezenşimal birikimler diyabetik nefropatiye benzer şekilde nodüler oluşumlara neden olur. Tubulointerstisyumda amiloid birikimi tubuler atrofi ve interstisyel fibrozisle sonuçlanır (47,48).

En erken lezyonlar mezenşiyumda, glomerular bazal membran (GBM) boyunca ve damarsal yapılarda meydana gelmektedir. Mezenşial birikimler ileri safhada tüm mezenşiyuma yayılana dek nodüler tarzda olmaktadır. Amiloid birikimleri GBM'yi infiltre edebileceği gibi, her iki yanında birikim de gösterebilir. Subepitelyal birikimler ön planda olursa, membranöz nefropatiye benzer "spike" görünimleri ortaya çıkabilir. İlerlemiş amiloidozda tipik olarak böbrek boyutlarında belirgin artışın görüldüğü inflamatuvar ve proliferatif olmayan bir glomerulopati meydana gelir. Amiloid depozitleri normal böbrek yapısının yerini alarak hiposellülarite ve masif bir skleroza ilerler. Amiloidozda vasküler tutulum da ön planda yer alır. Amiloidozda damarların media tabakasında erken dönemde tutulum olur(49–51).

Gri skala US, proteinüri, hematüri yada renal yetmezlikle başvuran hastalarda, böbreklerin görüntülenmesinde genellikle seçilen ilk görüntüleme modalitesidir. Ancak gri skala US, herhangi bir fonksiyonel bilgi vermez (52). İntrensek renal hastalıkları değerlendirmede gri skala US'nin spesifikliğı düşüktür. Gri skala US' de değerlendirilen renal boyut, parankimal kalınlık ve parankim ekojenitesi, hastalığın kronik döneminde faydalı olabilmekle birlikte, tipik olarak hastalık ayırıcı tanısında ve renal hastalık takibinde yararlı değildir (53).

RDUS, renal ve intrarenal arterlerde kan akımı görüntülenmesini mümkün kılmaktadır. Spektral analiz ise akım hakkında kantitatif bilgi verir. İntrarenal arterlerin RDUS'si, renal ve intrarenal arterlerde akım ölçümü ve renal vasküler

rezistansın noninvaziv değerlendirilmesine olanak sağlar. Doppler bulgular RAS, renal ven trombozu, böbrek biyopsisi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesi, akut ve kronik böbrek inflamasyonunda kan akımının değerlendirilmesi, obstrüktif ve nonobstrüktif toplayıcı sistem dilatasyonu ayrımının yapılmasında, çeşitli parankimal böbrek hastalıklarında renal vasküler rezistansının değerlendirilmesinde yararlıdır (52).

Renal vasküler rezistans, S/D oranı, RI yavda PI gibi göstergeler ölçülerek değerlendirilebilir. Kohler ve ark. renal arter stenozunun noninvaziv tanısında, renal arter S/D oranını kullanmışlar (54). Bizim çalışmamızda RI, PI ve S/D arasında anlamlı korelasyon mevcuttu.

RI renal Doppler US çalışmalarında en iyi incelenmiş ve en çok kullanılan parametredir. Bu nedenle bizde çalışmamızda daha çok RI değerleri üzerinde durduk. Yeni çalışmalar RI'in spesifik renal hasarın bir göstergesi olmaktan ziyade, renal hastalığın ilerleyişinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmektedir(55). RI böbrek kompresyonu, valsalva manevrası sırasında nefesin tutulmasında ve aşırı bradikardi gibi ekstrinsik faktörler ile artabilir. Diğer yandan, RI değerleri femoral ve karotid arterlerin intima-media tabakalarında kalınlaşma gibi vasküler katılığın ekstrarenal markırlarıyla korelasyon gösterir (56). Bir arada düşünüldüğünde, RI'nın arteriyel kompliyans, pulsatilite ve periferik direncin kompleks bir entegrasyonu olduğu düşünülmektedir (57).

RI çeşitli böbrek hastalığında tanısal bilgi sağlayabilir. 0,80 değerini aşan RI değeri renal arter stenozu sonrası artan böbrek fonksiyon olasılığında azalma ile ilişkilidir (58). 0,80'i aşan RI değeri aynı zamanda böbrek nakli sonrası kötü allograft sağ kalımı ile ilişkilidir (59). Diyabetik nefropatide böbrek boyutu küçüldüğünde ve mikroalbuminüri oluştuğunda RI artar (60).

Literatür taraması yaptığımızda AAA hastalarında renal doppler US ile yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadık. Ancak diabet, hipertansiyon , kronik böbrek hastalığı, SLE, skleroderma gibi renal parankimal tutulum yapan hastalıklar ile ilişkili çok sayıda doppler çalışması mevcuttu..

Sugiura ve ark.(61) 2002 ile 2004 yılları arasında 311 kronik böbrek hastasında (KBH) (139 kadın, 172 erkek) gözlemsel kohort ile 2 yıllık izlem çalışması gerçekleştirmişler. Hasta grubun klinik tanıları ağırlıklı olarak kronik glomerulonefrit ve diyabetik nefropatiden oluşmaktaydı. 6 ay aralıklarla Doppler US ile RI değerleri ölçülmüş. Eş zamanlı olarak glomerüler filtrasyon hızına(GFR) bakılmış. GFR de en az 20 ml/dk 1,73 mm azalma kötüleşen böbrek fonksiyonu olarak tanımlanmış. Yüksek RI değerine(>70) sahip hastalarda anlamlı olarak kötüleşen böbrek fonksiyonu saptamışlardır. Buna paralel olarak RI'nin KBH için önemli bir prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir.

Bige ve ark.(62) yaptığı bir çalışmada 58 KBH'a biyopsi yapılmış ve renal arter RI değeri, şiddetli histolojik değişiklikler ve kötü renal sonuçla ilişkilendirilmiştir. Benzer bir çalışma Platt ve ark.(63) tarafından yapılmıştır. Renal biyopsi yapılmış 41 hasta RI analizi ile korele edilmiş ve izole glomerüler hastalığı olan hastalarda normal RI değerleri (ort 0,58), vasküler veya intertisyel hastalığı olan hastalarda ise belirgin yükselmiş RI değerleri (ort 0,85 ve 0,75) saptamışlardır.

Aikimbaev ve ark.(64) progresif sistemik sklerozlu(PSS) yirmi iki bayan hastada Doppler US de renal vasküler direnci değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlar ve RI, PI analizi ve S/D oranını, renal tulum bulguları olan PSS hastalarında, renal tutulumu olmayan PSS hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak saptamışlar ve bu durumun hastalık süresi, yaş ve plazma renin aktivitesine bağlı olduğu belirtilmiştir.

Youssef ve ark.(65) yaptığı bir çalışmada, 25 Tip1 diyabetik hastada , renal arter RI değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve diyabetin süresi ile pozitif korelasyon saptamışlardır.

Bizde çalışmamızda AAA hastalarında her iki böbrekte interlober arterlere ait ortalama RI değerlerini(sağ RI= 0,65±0,06, sol RI =0,64±0,06, kontrol RI=0,58±0,04) , kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandık. Bu durum amiloidin tubulointerstisyumda birikimi ve buna bağlı

tubuler atrofi ve interstisyel fibrozise neden olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca amiloidin erken dönemde damarların intimasını tutması ile ilişkisi olabilir. Her iki böbrekte benzer şekilde etkilenmesi AAA'nın sistemik bir hastalık olmasında kaynaklanmaktadır.

Hastaların tanı yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı ile doppler bulguları arasında anlamlı ilişkinin bulunmaması, AAA'da klinik tablo olarak tanımlanan fenotip 2 grubu (ataklar başlamadan veya izole bir bulgu olarak amiloidoz gelişimi) ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastalar normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olarak iki gruba ayrıldı. Normoalbuminürik hasta grubunda ort. RI değeri sağ ve sol böbrekte $0,63 \pm 0,05$, mikroalbuminürik hasta grubunda ise ort. RI değeri sağda $0,67 \pm 0,06$ solda ise $0,66 \pm 0,06$ olarak bulundu. Her iki grupta kendi arasında karşılaştırıldığında mikroalbuminürik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla sağ böbrek için $p=0,29$ sol böbrek için $p=0,014$). Bu sonuçlar RI'nin AAA için önemli bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Amiloid nefropati prelinik dönem, persistan proteinüri, nefrotik dönem ve üremik dönem olarak dört dönemi kapsar. MAÜ idrarda albumin atılımının 30-299 mg/gün arasında olmasıdır ve renal hasarın en erken göstergesi olarak kullanılabilir. Ergüven ve ark.(66) AAA hastalarında yaptıkları çalışmada MAÜ düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Renal hasarın erken göstergesi olarak kullanılabileceğini ve tedavi altındaki hastalarda kolşisin dozuna ve tedaviye uyuma dikkat edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da MAÜ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Aynı zamanda MAÜ seviyesi ile her iki böbrek RI değerleri arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Bu da bize renal hasarın erken göstergesi olarak MAÜ gibi RI'nın de kullanılabileceğini düşündürdü.

Bige ve ark.(62) KBH'larda ROC eğrisi analizleri ile $RI \geq 0,65$ değerinin böbrek fonksiyondaki azalmayı ayırt etmekte en iyi duyarlılık (%77) ve spesifikliğe (%86) sahip olduğunu bulmuşlar. Biz çalışmamızda klinik pratikle MAÜ ile en ilişkili olan RI değerini tanımlamaya çalıştık. RI'nın ROC analizi yöntemi ile MAÜ değerlendirmedeki performansında baktığımızda sağ RI cut

off değeri 0.62 olup sensitivitesi % 42, spesifite % 85'dir, sol RI için cutt of değeri 0.64 olup sensitivitesi % 63, spesifitesi % 60 tır. AAA hastalarında renal amiloidoz için risk altında bulunan AAA hastalarının saptanmasında ve hastalığın takibinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Proteinüri veya albuminüri yaygın vasküler endotelyal disfonksiyonu yansıtır (67). Endotelyal disfonksiyon kardiyovasküler hastalığa yol açan altta yatan nedenlerden biridir. Proteinüri veya albuminürinin renal amiloidozun erken bulguları olmalarının yanı sıra kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasına yol açar. Akdoğan ve ark.(68) atak dışı dönemde olduğu saptanan 43 AAA'lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, karotis arterinde intima-media kalınlığının arttığını saptamışlardır. Ayrıca hastaların brakiyal arterlerinden yaptıkları ölçümlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta AAA'lı hastaların, endotelyal fonksiyonlarının bozulduğunu, ateroskleroz riskinin arttığını saptamışlardır. Diğer yandan, RI renal arteriyol direnci ve sistemik vasküler katılıkla ilişkilidir. Renal arteriyol direncindeki artış şiddetli renal arteriyoskleroza ve sistemik vasküler katılıktaki artış aterosklerozun ilerlemesini düşündürür. Bu yüzden, yüksek RI aynı zamanda AAA hastalarında kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabilir. Daha geniş serili başka çalışmalarla da RI'nin AAA hastalarında kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olup olamayacağının belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamız bizim bilgilerimize göre AAA hastalarında renal hemodinamik değişikliklerin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlar arasında retrospektif olması, hasta sayısının az olması ile MAÜ olan hastalarda renal histopatolojinin değerlendirilmemiş olması ve RI arasında ilişkiye bakılmamış olması yer alır.

Sonuç olarak AAA hastalığında renal amiloidoz gelişimi ortaya konulması için histopatolojik değerlendirme altın standart olmakla birlikte mikroalbuinüri ile renal RDUS renal amiloidozun gelişiminin saptanmasında yararlı olabilir. Hastaların takibinde renal RDUS kullanılabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİ

RI değeri klinikte kullanılabilecek noninvaziv ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

RI erken renal hasarın bir belirtici olabileceği gibi renal hasarın ilerleyişinde göstergesi olarak kullanılabilir.

Yüksek RI aynı zamanda AAA kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabilir.

RI'nın ROC analizi yöntemi ile MAÜ değerlendirmedeki performansında baktığımızda sağ RI cut off değeri 0.62 olup sensitivitesi % 42, spesifite % 85'dir, sol RI için cutt of değeri 0.64 olup sensitivitesi % 63, spesifitesi % 60 tır. Buna göre RDUS'nin amiloidoz için risk altında bulunan AAA hastalarının saptanmasında ve hastalığın takibinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Histopatolojik değerlendirmelerinde yapıldığı ve RI ile ilişkisinin araştırıldığı, çok merkezli, geniş serili hasta popülasyonunu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth. J. Med.* 2007 ;65(9):318–24.
2. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1110:201–8.
3. Orbach H, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever - a review and update. *Minerva Med.* 2001;92(6):421–30.
4. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, Iğci E ve ark.. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.* 1997;11(2):210–2.
5. Deveci K, Gokakin AK, Senel S, Deveci H, Uslu AU, Sancakdar E. Cystatin C in serum as an early marker of renal involvement in Familial Mediterranean Fever patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013 ;17(2):253–60.
6. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659–64.
7. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y. Familial Mediterranean fever at the millennium clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998 ;77(4):268-97
8. Önen F. Arthritis of Familial Mediterranean Fever. *Turkiye Klin. J İnt Med Sci.* 2006;2(8):20–4.
9. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS, Rabaiha ZA. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin. Arthritis Rheum.* 2002;31(6):371–6
10. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, ve ark. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1–11
11. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, ve ark. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):911-5.

12. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Am. J. Med. Sci.* 2013;281(1):15–8
13. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. *Am. J. Med. Sci.* 2013;284(2):2–7.
14. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997 ;90(4):797–807.
15. Henry J, Ribouchon MT, Offer C, Pontarotti P. B30.2-like domain proteins: a growing family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997;235(1):162–5
16. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, ve ark. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol. Cell .* 2003;11(3):591–604.
17. Dodé C, Pêcheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, ve ark. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am. J. Med. Genet.* 2000;92(4):241–6.
18. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr. Nephrol.* 2003;18(9):853–9.
19. Ö zçakar ZB, Yalçınkaya F. Çocukluk Çağında Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klin. Dahili Tıp Bilim. Derg.* 2006 ;2(8):46.
20. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, ve ark. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2013 ;33(4):893–7
21. Naimushin A, Lidar M, Ben Zvi I, Livneh A. The structural effect of the E148Q MEFV mutation on the pyrin protein: a study using a quantum chemistry model. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011;13(4):199–201.
22. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dunder M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr. Int.* 2008;50(2):208–12.
23. Shiohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, ve ark. ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002;293(5):1314–8.

24. Pras M KD. Familial Mediterranean Fever. Klippel, J. H. Dieppe, P.A., Eds. Rheumatol. 2000;5(23):1–4.
25. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, ve ark.. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997 ;40(10):1879–85.
26. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. Autoimmun. Rev. Sciencedirect; 2012 ;12(1):31–7.
27. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, ve ark. A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. Semin. Arthritis Rheum. 2007 ;37(3):182–8
28. Levinger U, Monselise A. Reporting a desensitization protocol for colchicine treatment. Clin. Exp. Rheumatol.2001;19(5):24-79.
29. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, ve ark. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. Eur. J. Pediatr. 1997 ;156(8):619–23
30. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Guçer S, Ozen S, Topaloğlu R, ve ark. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol. Dial. Transplant. 2002;17(11):1921–3.
31. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, Hassin D, Hasin Y, Chajek-Shaul T. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. Ann. Rheum. Dis. 2000;59(10):836–8.
32. Livneh A. [Amyloidosis of familial Mediterranean fever (FMF)--insights to FMF phenotype II]. Harefuah . 2006 ;145(10):743–5, 782
33. E. G. Üriner sistem radyolojisi. Temel Radyoloji 2. ankara: Nobel Kitabevi; 1996.
34. E. Ç. Üreter taşlarında kontrastsız spiral BT'nin tanı değeri. Süleyman Demirel, Isparta; 2001.
35. Walsh RC, Retik AB, Vaughan AB, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, ve ark. Surgical Anatomy of the retroperitoneum, Kidneys, and Üreters. Campbell's Urol. 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania; 2002. p. 1–70.
36. Zubarev A V. Ultrasound of renal vessels. Eur. Radiol.2001;11(10):1902–15.

37. Killi R ÖS. Abdomende Doppler Ultrasonografi. İzmir: Güven Kitabevi; 2004. p. 143–95.
38. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1989;153(5):997–1000
39. McGahan JP GB. Diagnostic ultrasound. A logical aproach. Lippincott Raven. Philadelphia; 1998. p. 1288:793.
40. House MK, Dowling RJ, King P, Gibson RN. Using Doppler sonography to reveal renal artery stenosis: an evaluation of optimal imaging parameters. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1999 ;173(3):761–5.
41. Handa N, Fukunaga R, Uehara A, Etani H, Yoneda S, Kimura K, ve ark. Echo-Doppler velocimeter in the diagnosis of hypertensive patients: the renal artery Doppler technique. *Ultrasound Med. Biol.* 1986;12(12):945–52.
42. Patriquin HB, Lafortune M, Jéquier JC, O'Regan S, Garel L, Landriault J, ve ark. Stenosis of the renal artery: assessment of slowed systole in the downstream circulation with Doppler sonography. *Radiology* . 1992 ;184(2):479–85
43. Lafortune M, Patriquin H, Demeule E, Trinh BC, Dufresne MP, Legault L, ve ark. Renal arterial stenosis: slowed systole in the downstream circulation--experimental study in dogs. *Radiology.* 1992 ;184(2):475–8.
44. Bude RO, Rubin JM. Detection of renal artery stenosis with Doppler sonography: it is more complicated than originally thought. *Radiology.* 1995;196(3):612–3.
45. Hertzberg BS, Carroll BA, Bowie JD, Paine SS, Kliwer MA, Paulson EK, ve ark. Doppler US assessment of maternal kidneys: analysis of intrarenal resistivity indexes in normal pregnancy and physiologic pelvicaliectasis. *Radiology* . 1993 ;186(3):689–92.
46. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2006;37:223-229.
47. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17(12):3458–71.
48. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 1995;32(1):45–59
49. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N. Engl. J. Med.* . 1997 ;337(13):898–909.

50. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1983 ;58(10):665–83.
51. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. *Adv. Anat. Pathol.* 2004 ;11(1):49–63.
52. Quaia E, Bertolotto M. Renal parenchymal diseases: is characterization feasible with ultrasound? *Eur. Radiol.* 2002;12(8):2006–20.
53. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2003;180(4):885–92.
54. Kohler TR, Zierler RE, Martin RL, Nicholls SC, Bergelin RO, Kazmers A, ve ark. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. *J. Vasc. Surg.* 1986 ;4(5):450–6
55. Krumme B. Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. *Nephron. Clin. Pract.* 2006;103(2):c24–8.
56. Radermacher J. Resistive index: an ideal test for renovascular disease or ischemic nephropathy? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006;2(5):232–3.
57. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(2):878–85.
58. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, ve ark. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(6):410–7
59. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, ve ark. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N. Engl. J. Med.* 2003 ;349(2):115–24.
60. Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Cotroneo P, Manto A, ve ark. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal Doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology* . 1998;209(3):813–7.
61. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(9):2780–5.
62. Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch J-M, Chigot V, Jousselin V, ve ark. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2012;13:139.

63. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1990;154(6):1223–7.
64. Aikimbaev KS, Canataroğlu A, Ozbek S, Usal A. Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: evaluation with duplex Doppler ultrasound. *Angiology.* 2001 ;52(10):697–701
65. Youssef DM, Fawzy FM. Value of renal resistive index as an early marker of diabetic nephropathy in children with type-1 diabetes mellitus. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2012;23(5):985–92.
66. Ergüven M, Emeksiz C, Deveci M, Özlü SG. Relation between microalbuminuria and gene mutations in familial Mediterranean fever. *Turk. J. Pediatr.* 2008;50(4):326–30.
67. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, ve ark. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 ;108(17):2154–69.
68. Akdoğan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, ve ark. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006 ;48(11):2351–3.

8.ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi : 01.11.1984
Doğum Yeri : Sarız/Kayseri
Lise : Kayseri Kocasinan Lisesi
Üniversite : Adnan Menderes Üniversitesi
Tıpta Uzmanlık Eğitimi: Cumhuriyet Üniversitesi
Medeni Hali : Evli