

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİNİN BOLD MRG,
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Onur BEKTAŞ

TRABZON - 2023

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİNİN BOLD MRG,
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Onur BEKTAŞ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşegül CANSU**

TRABZON - 2023

TEŞEKKÜR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Hasan DİNÇ, Prof. Dr. Ahmet SARI, Prof. Dr. Ali AHMETOĞLU, Prof. Dr. Polat KOŞUCU, Prof. Dr. Sibel KUL, Doç. Dr. Şükrü OĞUZ, Doç. Dr. İlker EYÜBOĞLU'na şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak önemli katkıları olan değerli hocamlarım Dr. Öğr. Üyesi Selçuk AKKAYA ve Prof. Dr. Ayşegül CANSU'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur BEKTAŞ

ÖZET

ERKEN EVRE DİYABETİK NEFROPATİNİN BOLD MRG, DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı, erken evre diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde kontrastsız MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) yöntemlerinden BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) MRG, Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekanslarının etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: 53 tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı hasta (28 kadın, 25 erkek) ve 31 sağlıklı gönüllü (19 kadın, 12 erkek) prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar albuminüri düzeylerine göre 32'si (17 kadın, 15 erkek) normoalbuminüri ve 21'i (11 kadın, 10 erkek) mikroalbuminüri olmak üzere iki gruba ayrıldı. 3 Tesla MRG cihazı ile böbrekler koronal planda BOLD MRG, DTG ve DAG sekanslarıyla değerlendirildi. Her iki böbreğin üst pol, orta kesim ve alt pol korteks ve medullasına "region of interest" (ROİ) yerleştirilerek BOLD MRG'de R2*, DTG'de fraksiyonel anizotropi (FA), DAG'da apperent diffusion coefficient (ADC) değeri ölçüldü. İki grup karşılaştırmalarında Independent-Samples Mann-Whitney U Test, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent-Samples Kruskal-Wallis Test ve Bonferroni düzeltmeli Dunn's Post Hoc testi kullanıldı. Normoalbuminürik ve mikroalbuminürik diyabetik nefropati (DN) varlığının tahmini için ROC (receiver operating characteristics) analizi kullanıldı ve kesim değerleri bulundu. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Renal korteks FA değeri normoalbuminüri grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p=0,009$), mikroalbuminüri grubuna göre ise anlamlı derecede düşüktü ($p=0,033$). Renal korteks ADC değeri ise normoalbuminüri grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,018$). Normoalbuminüri grubu tahmininde renal korteks FA değerinin özgüllüğü % 74,2, duyarlılığı % 59,4 (EAA 0,712, kesim değeri $>0,320$) ($p=0,001$), renal korteks ADC değerinin özgüllüğü % 96,8, duyarlılığı % 34,4 (EAA 0,706, kesim değeri $\leq 1,693$) ($p=0,002$); mikroalbuminüri grubu tahmininde renal korteks ADC değerinin özgüllüğü % 61,3, duyarlılığı % 71,4 (EAA 0,673, kesim değeri $\leq 1,775$) ($p=0,025$) bulundu.

Sonuç: Noninvaziv, kontrastsız bir yöntem olan DTG ve DAG sekanslarında ölçülen renal korteks FA ve ADC değerlerinin erken evre DN'nin değerlendirilmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, BOLD MRG, Difüzyon Tensör Görüntüleme, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme, FA, ADC, R2*.

SUMMARY

EVALUATION OF EARLY STAGE DIABETIC NEPHROPATHY WITH BOLD MRI, DIFFUSION TENSOR IMAGING AND DIFFUSION WEIGHTED IMAGING

Purpose: The aim of this prospective study is to investigate the effectiveness of BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) MRI, Diffusion tensor imaging (DTI) and Diffusion weighted imaging (DWI) sequences, which are non-contrast MRI (Magnetic Resonance Imaging) methods, in the evaluation of early-stage diabetic nephropathy.

Materials and Methods: 53 patients (28 female, 25 male) diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus (DM) and 31 healthy volunteers (19 female, 12 male) were prospectively included in the study. The patients were divided into two groups according to albuminuria levels as 32 (17 female, 15 male) normoalbuminuria and 21 (11 female, 10 male) microalbuminuria. With a 3 Tesla MRI device, the kidneys were evaluated with BOLD MRI, DTI and DWI sequences in the coronal plane. By placing "region of interest" (ROI) in the upper pole, middle section and lower pole cortex and medulla of both kidneys, R2* in BOLD MRI, fractional anisotropy (FA) in DTI, the apparent diffusion coefficient (ADC) in DWI value was measured. Independent-Samples Mann-Whitney U Test was used for comparisons of two groups, Independent-Samples Kruskal-Wallis Test and Dunn's Post Hoc test with Bonferroni correction were used for comparisons between more than two groups. ROC (receiver operating characteristics) analysis was used to predict the presence of normoalbuminuric and microalbuminuric diabetic nephropathy (DN), and cut-off values were found. $P < 0.05$ was accepted as the cut-off value of statistical significance.

Findings: Renal cortex FA value was significantly higher in the normoalbuminuria group compared to the healthy control group ($p = 0.009$) and significantly lower than in the microalbuminuria group ($p = 0.033$). Renal cortex ADC value was significantly lower in the normoalbuminuria group compared to the healthy control group ($p = 0.018$). In the estimation of the normoalbuminuria group, the specificity of renal cortex FA value was found to be 74.2%, sensitivity 59.4% (AUC 0.712, cut-off value > 0.320) ($p = 0.001$), the specificity of renal cortex ADC value 96.8%, sensitivity 34.4% (AUC 0.706, cut-off value ≤ 1.693) ($p = 0.002$); In the estimation of the microalbuminuria group, the specificity of the renal cortex ADC value was found to be 61.3%, the sensitivity 71.4% (AUC 0.673, and the cut-off value ≤ 1.775) ($p = 0.025$).

Conclusion: It is thought that the renal cortex FA and ADC values measured in DTI and DWI sequences, which is a noninvasive, non-contrast method, may play a role in the evaluation of early stage DN.

Key Words: Diabetic nephropathy, BOLD MRI, Diffusion Tensor Imaging, Diffusion-Weighted Imaging, FA, ADC, R2*.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Sınıflandırılması.....	4
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	6
2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	7
2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	7
2.5. Diyabetes Mellitus Semptomları	7
2.6. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterler	8
2.7. Diyabetin Komplikasyonları.....	8
2.7.1. Akut Komplikasyonlar.....	8
2.7.2. Kronik Komplikasyonlar	9
2.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	9
2.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	9
2.7.2.2.1. Diyabetik Retinopati	10
2.7.2.2.2. Diyabetik Nöropati.....	10
2.7.2.2.3. Seksüel Disfonksiyon.....	10
2.7.2.2.4. Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)	11
2.7.2.2.4.1. Diyabetik Nefropati Tanısı	12
2.7.2.2.4.2. Diyabetik Nefropati Patolojik Sınıflaması	16

2.7.2.2.4.3. Diyabetik Nefropati Klinik Evrelemesi	16
2.7.2.2.4.4. Diyabetik Nefropati Korunma ve Tedavi	17
2.8. Diyabetik Nefropatide Görüntüleme	18
2.8.1. Konvansiyonel Ultrasonografi Bulguları.....	19
2.8.2. Renal Doppler Ultrasonografi Bulguları.....	19
2.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.9.1. Bold MRG.....	21
2.9.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	22
2.9.2.1. Difüzyon Görüntülerinin Elde Edilmesi	24
2.9.3. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Grubu	28
3.2. MRG Protokolü.....	29
3.3. MRG Değerlendirme	30
3.4. Laboratuvar testleri değerlendirmesi	32
3.5. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	34
4.2. ADC, FA ve R2* Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Normoalbuminürik DN ve Mikroalbuminürik DN Tahmini Açısından Tanısal Performansları	35
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
ADA	: American Diabetes Association
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
AKO	: Albumin kreatinin oranı
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
BOLD	: Blood Oxygenation Level Dependent
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DR	: Diyabetik Retinopati
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
ED	: Erektile disfonksiyon
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
FOV	: Field Of View
FSD	: Kadın cinsel işlev bozukluğu
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
HASTE	: Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo
Hb	: Hemoglobin
HHD	: Hiperosmolar hiperglisemik durum
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PACS	: Picture Archiving Communication Systems
ROC	: Receiver Operating Characteristics
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırması	5
Tablo 2. Diyabetes Mellitus Semptomları	8
Tablo 3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	8
Tablo 4. Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları	8
Tablo 5. Diyabetes Mellitus Makrovasküler Komplikasyonlar	9
Tablo 6. Diyabetes Mellitus Mikrovasküler Komplikasyonlar	9
Tablo 7. Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri	12
Tablo 8. Albuminüri Değerlendirilmesi	13
Tablo 9. Diyabetik Nefropati Glomerüler Lezyonlar ile Patolojik Sınıflandırma	16
Tablo 10. MRG’de Kullanılan Sekanslar ve Parametreler	30
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri	34
Tablo 12. DN hastalarının Tanı Süresi ve Albümin/Kreatinin Oranı Dağılımları	35
Tablo 13. Hasta Gruplarına Göre ADC Değerlerinin Dağılımı	36
Tablo 14. Hasta Gruplarına Göre ADC Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	37
Tablo 15. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Analizi	38
Tablo 16. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Analizi	39
Tablo 17. Hasta Gruplarına Göre FA Değerlerinin Dağılımı	40
Tablo 18. Hasta Gruplarına Göre FA Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	41
Tablo 19. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin FA Değerlerinin ROC Analizi	42
Tablo 20. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin FA Değerlerinin ROC Analizi	43
Tablo 21. Hasta Gruplarına Göre R2* Değerlerinin Dağılımı	44
Tablo 22. Hasta Gruplarına Göre R2* Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları	44
Tablo 23. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin R2* Değerlerinin ROC Analizi	45
Tablo 24. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin R2* Değerlerinin ROC Analizi	46

Tablo 25.	Normoalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks, Tüm Medulla ve Tüm Böbrek ADC, FA ve R2* Değerlerinin ROC Analizi.....	47
Tablo 26.	Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks, Tüm Medulla ve Tüm Böbrek ADC, FA ve R2* Değerlerinin ROC Analizi.....	48



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. 2021–2045'te (20–79 Yaş) Dünya Çapında ve IDF Bölgesi Başına Diyabetli Kişi Sayısı.....	4
Şekil 2. GFR ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH prognozu	14
Şekil 3. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Algoritması	15
Şekil 4. Difüzyon Ölçümü	24
Şekil 5. Difüzyon Tensörü.....	25
Şekil 6. Difüzyon tensör elipsoidi	27
Şekil 7. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Eğrisi	38
Şekil 8. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Eğrisi	39
Şekil 9. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin FA Değerlerinin ROC Eğrisi	43
Şekil 10. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin Üst Korteks R2* Değerinin ROC Eğrisi	45
Şekil 11. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks, Tüm Medulla ve Tüm Böbrek ADC, FA ve R2* Değerlerinin ROC Eğrisi.....	47
Şekil 12. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks R2* Değerinin ROC Eğrisi	49

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1.	(a) Koronal T2 HASTE Görüntüler (b) Koronal T2* Haritası (c) Koronal ADC Haritası (d) Koronal b0 Haritası	31
Resim 2.	(a) Koronal ADC Haritası (b) Koronal b0 Haritası (c) Koronal T2* Haritası (d) Koronal Renkli T2* Haritası.....	32
Resim 3.	DTG, DAG ve BOLD Sekanslarının Değerlendirilmesi.....	32



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) her iki cinsiyette benzer insidansa sahip, mortal sonuçları olabilen global bir hastalıktır. DM'nin en ciddi sonucu, persistan hiperglisemi durumunun insan vücudunda patolojik değişikliklere yol açmasıdır (1). Diyabetik nefropati (DN), son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanabilen tip 2 DM'nin sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (2).

DN, klasik olarak kalıcı albuminüri, glomerüler filtrasyon hızında son dönem böbrek hastalığına doğru ilerleyen bir azalma, arteriyel kan basıncında (KB) yükseklik, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artması ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanır (3). Böbrek hasarı birkaç evrede gerçekleşir. DN'nin erken evrelerinde semptom yoktur. Kalıcı mikroalbuminüri, klinik nefropati gelişiminin bir göstergesidir. Mikroalbuminüri, yaygın endotelyal disfonksiyonun bir belirtisi olarak öne sürülmüştür ve mikrovasküler hasarı gösterir (4).

Günümüzde DN klinik tanısı temel olarak idrarda mikroalbumin tespitine ve serum eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) ölçümüne dayanmaktadır. Ancak böbrek hasarının erken evresinde böbreğin kompensatuar mekanizmaları sonucu idrar albumin seviyeleri ve serum eGFR düzeyleri normal sınırlar içerisinde (5). Ayrıca erken evre DN'nin parankim bulguları rutin ultrasonografi, BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MRG incelemeleriyle görüntülenememektedir (6).

Böbrek biyopsisi erken evre DN'yi tespit etmek için başka bir yöntemdir, ancak invaziv olması nedeniyle klinik pratikte DN'nin erken teşhisi için yaygın olarak kullanılamaz. Bu nedenle, böbrek hasarını erken evrelerde teşhis etmek ve değerlendirmek için diğer etkili olabilecek yöntemleri araştırmamız önemlidir (7). Ayrıca DN'nin patogenezinin gelince, henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da uzun süreli kronik hipoksinin ve interstisyel fibrozisin DN'nin patofizyolojik değişikliklerinde öncü rol oynadığı gösterilmektedir (8).

Günümüzde MRG teknolojisindeki gelişmeler sonucu Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) sekansları bir organın mikroyapısı ile ilgili bilgi sağlayabilmektedir. Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sekansı doku oksijenlenme düzeylerinin değerlendirmesinde kullanılabilmektedir ve bu sekanslar beyinde

başarıyla uygulanmıştır (9,10). BOLD MRG, DAG ve DTG böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilecek potansiyel invaziv olmayan görüntüleme yöntemleridir (2). BOLD MRG, doku oksijenlenme düzeylerinin değerlendirmesini yapmak için deoksihemoglobini kullanır. DN'nin patogenezinde hipoksinin kaçınılmaz olarak meydana geldiği göz önüne alındığında BOLD MRG renal deoksihemoglobindeki değişiklikleri tespit ederek renal oksijenasyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir (6). DAG su moleküllerinin böbrekte birim zamandaki difüzyon hareketini, DTG böbrekte su moleküllerinin difüzyonun ana yönlerini ve onun anizotropik yapısını göstererek böbreğin mikroyapısındaki anormallikleri tespit edebilir (11).

BOLD MRG, DAG ve DTG sekanslarının DM tanılı hastalarda erken evre böbrek hasarının saptanması ve değerlendirilmesinde yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, erken evre DN'yi saptamak için BOLD MRG, DAG ve DTG gibi MRG sekanslarının albüminüriden daha duyarlı olabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (7,12).

Bu prospektif çalışmanın amacı, erken evre diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde kontrastsız MRG yöntemlerinden BOLD MRG, DTG, DAG sekanslarının etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

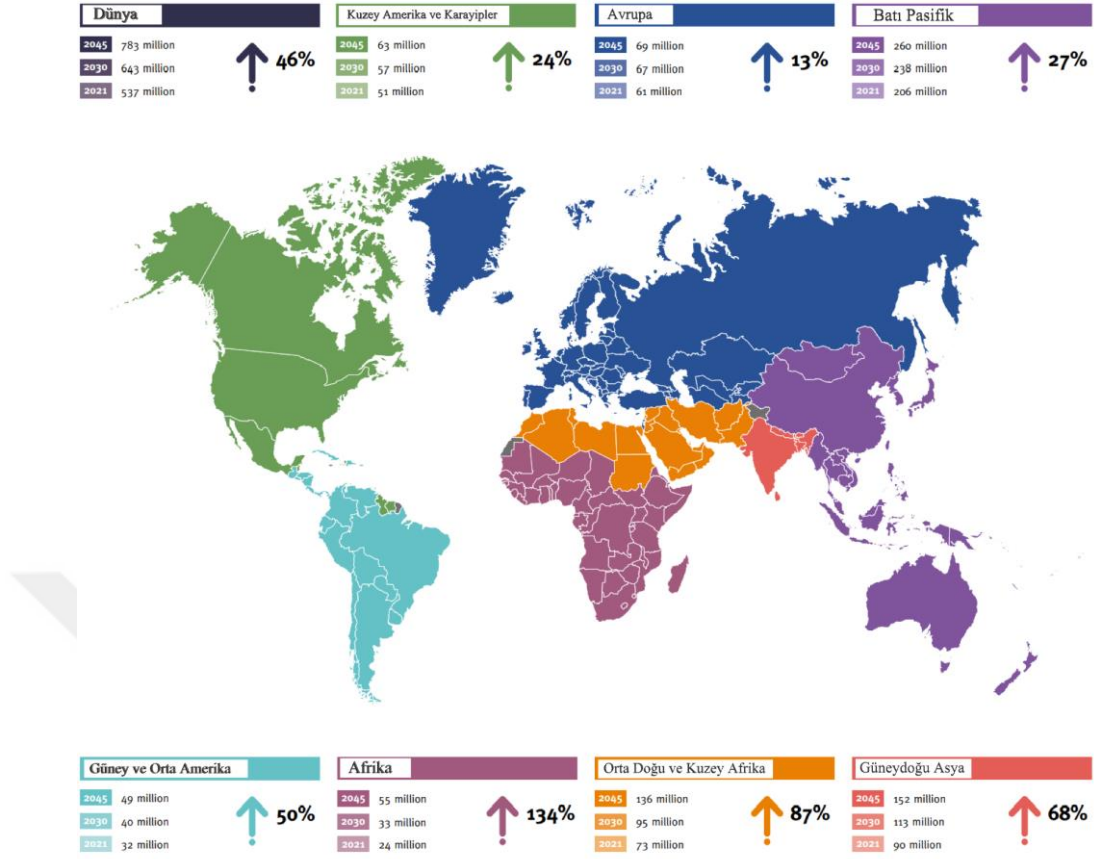
2.1.1. Tanımı

Diyabetes mellitus, mutlak ya da kısmi insülin eksikliği veya insülin direnci sonucu hiperglisemi ile karakterize, birçok organ ve sistemi etkileyen geniş spektrumlu kronik bir metabolizma bozukluğudur (13).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 verilerine göre dünya çapında 20-79 yaş arası tahmini 537 milyon yetişkin (bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin %10,5'i) diyabet hastasıdır. 2030'a kadar 643 milyon ve 2045'e kadar 20-79 yaş arası 783 milyon yetişkinin diyabetle yaşayacağı öngörülmektedir. Böylece bu dönemde dünya nüfusunun %20 büyüyeceği, diyabetli hasta sayısının da %46 artacağı tahmin edilmektedir (Şekil 1) (14).

Ülkemizde Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelansı Çalışması-II (TURDEP-II) saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleşmiş ve 15 ilden 540 merkezin katılımı ile yapılmıştır. Bu çalışmaya göre Türkiye'de 20 yaş ve üzeri nüfusta, diyabet oranı %13.7 (6.503.027 kişi) olarak saptanmıştır, bunlar içinden yeni diyabetli birey sayısı 2.955.626 kişi (%45.5), diyabet tanısını bilen birey sayısı 3.547.401 kişi (%54.6) olarak bulunmuştur. 1988'de yapılan TURDEP-I'e göre, yeni tanımlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır (15,16).



Şekil 1. 2021–2045'te (20–79 Yaş) Dünya Çapında ve IDF Bölgesi Başına Diyabetli Kişi Sayısı

2.1.2. Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA=American Diabetes Association) Diabetes Mellitus'u Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet, Gestasyonel Diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 etyolojik sınıfa ayrılmıştır (Tablo 1) (17).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
1. 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
2. 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
3. 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
4. 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
5. 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)
6. 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
7. 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
8. 9. Kromozom, CEL (MODY8)
9. 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
10. 11. Kromozom, INS (MODY10)
11. 8. Kromozom, BLK (MODY11)
12. Mitokondriyal DNA
13. 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
14. 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
15. 3. Kromozom, APL1 (MODY14)
16. Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
1. Leprechaunizm
2. Lipoatrofik diyabet
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Tip A insülin direnci
5. Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
1. Fibrokalkülöz pankreatopati
2. Hemokromatoz
3. Kistik fibrozis
4. Neoplazi
5. Pankreatit
6. Travma/pankreatektomi
7. Diğerleri
D. Endokrinopatiler
1. Akromegali
2. Aldosteronoma
3. Cushing sendromu
4. Feokromositoma
5. Glukagonoma
6. Hipertiroidi
7. Somatostatinoma
8. Diğerleri
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
1. Atipik anti-psikotikler
2. Anti-viral ilaçlar
3. β -adrenerjik agonistler
4. Diazoksid
5. Fenitoin
6. Glukokortikoidler
7. α -İnterferon

Tablo 1'in devamı

8. Nikotinik asit
9. Pentamidin
10. Proteaz inhibitörleri
11. Tiyazid grubu diüretikler
12. Tiroid hormonu
13. Vacor
14. Statinler
15. Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
1. Anti insülin-reseptör antikorları
2. Stiff-man sendromu
3. Diğerleri
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
1. Alström sendromu
2. Down sendromu
3. Friedreich tipi ataksi
4. Huntington korea
5. Klinefelter sendromu
6. Laurence-Moon-Biedl sendromu
7. Miyotonik distrofi
8. Porfiriya
9. Prader-Willi sendromu
10. Turner sendromu
11. Wolfram (DIDMOAD) sendromu
12. Diğerleri
H. Enfeksiyonlar
1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirus
3. Koksaki B
4. Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus, insülin salgılayan pankreas beta adacık hücrelerinin otoimmün veya non otoimmün(idiopatik) sebeple hasarından kaynaklanan ve genellikle ciddi endojen insülin eksikliğine yol açan hastalıktır (18). Tüm DM hastalarının yaklaşık %5-10' unu oluşturur (19).

Genellikle başlangıç yaşı 30 yaş öncesidir. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik dönemde yaş dağılımı görülür. Son yıllarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen Latent otoimmün diyabet (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (20).

2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Kısmi (mutlak değil) insülin eksikliği ve periferik insülin direnci sonucu gelişen Tip 2 DM, daha önceleri "insüline bağımlı olmayan diyabet" veya "erişkin başlangıçlı diyabet" olarak isimlendirilmiştir. Tüm DM hastalarının %90-95' ini oluşturur (21).

Hastalar sıklıkla obez veya fazla kilolu olup genetik yatkınlık söz konusudur. Genellikle 30 yaş üzeri tanı koyulur, ancak obezite artışının sonucu olarak son yıllarda daha fazla olmak üzere çocukluk veya adolesan çağlarında da tanı koyulan tip 2 DM vakaları görülebilmektedir.

Tip 2 DM genellikle sinsi başlangıçlı olduğu için uzun yıllar teşhis edilemeyebilir. Çünkü hiperglisemi kademeli olarak gelişir ve hastalığın erken aşamalarında hipergliseminin sebep olduğu diyabetin klasik semptomlarının (dehidrasyon veya kilo kaybı gibi) ortaya çıkması ve fark edilmesi zordur. Bununla beraber, daha tanı almamış tip 2 DM'li kişilerde bile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski vardır. Ayrıca bu hasta grubu diyabetik ketoasidoza yatkın değildir. Son yıllarda özellikle genç-erişkin yaşta diyabetik ketoasidoz ile başlayan ve tip 2 DM kliniği ile devam eden vaka sayıları artmıştır. Bu durum ketoza eğilimli diyabet olarak tanımlanır (20,22).

2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk olarak gebelikte keşfedilen glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Anne, fetus ve gebeliğin seyri üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. GDM araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testi yapılması tüm gebe kadınlara önerilmektedir.

Pregestasyonel diabetes mellitus ise gebelikten önce teşhis edilen herhangi bir diyabet tipini ifade eder (23,24).

2.5. Diyabetes Mellitus Semptomları

Diyabet klasik ve daha az görülen semptomları Tablo 2 de verilmiştir (20).

Tablo 2. Diyabetes Mellitus Semptomları

Klasik semptomlar	Daha az görülen semptomlar
Poliüri	Bulanık görme
Polidipsi	Açıklanamayan kilo kaybı
Polifaji veya iştahsızlık	Kaşıntı
Ağız kuruluğu	İnatçı Enfeksiyonlar
Noktüri	Tekrarlayan mantar infeksiyonları
Halsizlik, çabuk yorulma	

2.6. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterler

Diyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri tanı koydurucudur (Tablo 3) (25).

Tablo 3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu (En az 8 saatlik açlık sonrası) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)
75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)
Rastgele plazma glukoz ölçüm düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) ölçülmesi ve buna klasik hiperglisemi semptomlarının eşlik etmesi
HbA1c $\geq$ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)

2.7. Diyabetin Komplikasyonları

2.7.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları dört ana başlık altında toplanabilir (Tablo 4) (26).

Tablo 4. Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA)
Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)
Laktik asidoz (LA)
Hipoglisemi

DKA ve HHD, patogenezi ve tedavisi benzer, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de dehidratasyondur (27).

2.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar vasküler ve non vasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara ayrılmıştır. Non vasküler komplikasyonlar gastroparezi ve cilt değişiklikleri gibi sorunları içerir. Kronik komplikasyonlarının bir sonucu olarak DM erişkin körlüğünün, çeşitli nöropatilerin, kardiyak ve serebral bozuklukların en yaygın nedenidir. Diyabetin komplikasyonlarını tedavi etmek, hastalığı kontrol etmekten daha maliyetlidir (28).

2.7.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler hastalıktaki patolojik mekanizma, vücuttaki arter duvarlarındaki ateroskleroz sürecidir. Aterosklerozun periferik veya koroner vasküler sistemdeki arter duvarındaki kronik enflamasyon ve hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir (29). Makrovasküler komplikasyonlara Tablo 5’ te yer verilmiştir (30).

Tablo 5. Diyabetes Mellitus Makrovasküler Komplikasyonlar

Koroner kalp hastalığı
Serebrovasküler hastalık
Periferik arter hastalığı
Kardiyomiyopati
Aritmiler
Ani ölüm

2.7.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlara Tablo 6’ te yer verilmiştir (31).

Tablo 6. Diyabetes Mellitus Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati
Diyabetik Nöropati
Seksüel Disfonksiyon
Diyabetik Nefropati

2.7.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur. Yaşlılarda görme kaybının önde gelen nedeni ve birçok ülkede, çalışan yaştaki erişkinlerde (20-74 yaş) önlenabilir körlüğün en sık nedenidir (32). DR risk faktörleri arasında diyabet süresi, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, etnik köken (İspanyol, güney Asya), gebelik, ergenlik, katarakt ameliyatı yer alır.

HbA1c'de %1 azalma kabaca retinopati riskinde %40, görmeyi tehdit eden retinopatiye ilerlemede %25, lazer tedavisi ihtiyacında %25 ve körlükte %15 azalmaya yol açarken, sistolik kan basıncında 10 mm Hg azalma kabaca retinopati ilerlemesi riskinde %35, lazer tedavisi ihtiyacında %35 ve görme kaybı riskinde %50 azalmaya yol açar (33).

2.7.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati (DN), DM'un en zahmetli komplikasyonudur. Büyük morbidite, mortalite ve diyabet bakımı için ekonomik yüke yol açar. Dünyanın gelişmiş ülkelerinde nöropatinin en yaygın şeklidir, diğer tüm diyabetik komplikasyonların toplamından daha fazla hastaneye yatışa neden olur ve travmatik olmayan amputasyonların %50 ile %75'inden sorumludur (34).

Diyabetik nöropatinin hafif ile şiddetli formları dahil edildiğinde, diyabetli hastalarının yaklaşık %60-70'ini etkilediği tahmin edilmektedir (35).

DM, periferik sinir sistemini daha çok etkilemektedir. En sık distal simetrik polinöropatiye yol açmakla birlikte mononöropati, mononöritis multipleks radikülopati, radikülopleksopati ve otonom nöropatiye de sebep olabilmektedir (36).

2.7.2.2.3. Seksüel Disfonksiyon

Tip 2 DM hastalarında cinsel işlev bozukluğu, bu durumun yaşam kalitesi üzerindeki yüksek etkisine rağmen sıklıkla gözden kaçan bir komplikasyondur. Diyabetik hastalarda erektil disfonksiyonun (ED) patogenezi çok karmaşıktır ve

DM'ye atfedilen vaskülopatik, nöropatik ve hormonal değişikliklerin bir karışımıdır (31).

Diyabetik erkeklerde ED prevalansı %35-90 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık, bu çalışmalarda metodoloji ve popülasyon özelliklerindeki farklılıklara bağlanabilir (37).

Diyabetik popülasyonda ED'ye 3 kat daha sık rastlanır, tanıdan sonraki 10 yıl içinde diyabetik hastaların en az %50'sinin etkilendiği tahmin edilmektedir (38).

Kadın cinsel işlev bozukluğu (FSD), cinsel istekte kalıcı veya tekrarlayan azalma, cinsel uyarılmada kalıcı veya tekrarlayan azalma, dispareni ve orgazma ulaşmada zorluk veya olamama olarak tanımlanır.

FSD, tip 2 diyabetli kadınlarda daha sıktır, tip 2 diyabetli kadınlarda FSD prevalansı %12-88 arasında değişmektedir (39-41).

2.7.2.2.4. Diyabetik Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı)

DN diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri dışlanmak koşuluyla, diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonlarında değişiklik olması olarak tanımlanır. DN, diyabetik hasta popülasyonunun yaklaşık %25'ini etkileyen, DM'nin yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur. Ayrıca DM, gelişmiş dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir ve tüm vakaların %50'sini oluşturur (42,43).

DN tipik olarak tip 1 DM'de 10 yıllık diyabet süresinden sonra gelişir, ancak tip 2 DM'de tanı anında mevcut olabilir. KBH, diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir (44). Diyabetik nefropati risk faktörleri tablo 7'de yer verilmiştir (45).

Tablo 7. Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri

Değiştirilemez	Değiştirilebilir
Genetik faktörler	Kötü glisemik kontrol
Erkek cinsiyet	Hipertansiyon
5 ile 15 yaş arası diyabet başlama yaşı	Lipid anormallikleri
Uzun süreli diyabet	Sigara kullanımı
Artan yaş	Metabolik sendrom
Ailede diyabetik böbrek hastalığı, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve insülin direnci öyküsü	İnsülin direnci
	Düşük dereceli inflamasyon
	Endotoksinler
	Gelişmiş glikasyon son ürünleri
	Düşük fiziksel aktivite yoğunluğu
	Tuz alımı

2.7.2.2.4.1. Diyabetik Nefropati Tanısı

Erken dönem nefropatiyi araştırmak için kullanılan yöntemler albuminüri ölçümü ve tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmasıdır.

Albuminüri taraması (albumin/kreatinin oranı: AKO veya üriner albumin atılımı; urinary albumin excretion: UAE), tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya puberte döneminde, tip 2 diyabet ise tanı anında ve sonraki her yıl yapılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda değerlendirme tercih edilmelidir.

İdrarda AKO < 30 mg/gr olması normal, ≥ 30 mg/gr olması yüksek idrar albümin atılımı olarak tanımlanır. Albuminüri değerlendirmesi Tablo 8’de gösterilmiştir. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde AKO’nın en az 2’sinin anormal olması albuminüri tanısı koydurur (46).

Son 24 saat içinde yapılan egzersiz, gelişen enfeksiyon durumu veya ateş, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kadınlarda menstrüasyon böbrek hasarından bağımsız olarak AKO yükseltebilir (47).

Serum kreatinin ölçümü ve eGFR hesaplanması tanı anında ve sonraki her yıl yapılmalıdır. eGFR <60 ml/dk/1.73 m² ise akut böbrek hasarını dışlamak için ölçüm 1 hafta içinde tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan ölçüm ile ilk ölçüm arasında anlamlı fark saptanmamışsa, KBH tanısı için 3 ay içinde en az iki ölçüm daha yapılmalıdır. KBH varsa eGFR ölçümleri 3-6 ayda bir tekrarlanır (46).

Tablo 8. Albuminüri Değerlendirilmesi

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	AKO (mg/g)	UAE (mg/gün)	UAE hızı (µg/dk)
Normoalbuminüri (normal ya da hafif artmış albuminüri=NAU)	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri (orta derecede artmış albuminüri=OAU)	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri (ciddi şekilde yükselmiş albuminüri)	>300	>300	>200

eGFR, doğrulanmış bir formüller kullanılarak serum kreatinininden hesaplanır. eGFR, Cockcroft-Gault formülü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) veya Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) formülü ile hesaplanabilir. Günümüzde en sık CKD-EPI formülü tercih edilmektedir (48).

Cockcroft-Gault formülü

$$eGFR = [(140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}] / [\text{Serum Kreatinin (mg/dl)} \times 72] [\text{Kadın ise} \times 0.85]$$

MDRD formülü

$$eGFR = 186 \times (\text{Serum Kreatinin} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (\text{Kadın ise } 0.742)$$

CKD-EPI formülü

$$eGFR = 141 \times \text{Min}(\text{Serum Kreatinin}/k, 1)^a \times \text{Maks}(\text{Serum Kreatinin}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} [\text{Kadın ise } \times 1.018]$$

Serum kreatinin (mg/dl) için k = kadın: 0.7, erkek: 0.9, a= kadın: -0.329, erkek: -0.411. Min: Minimum Serum Kreatinin/k ya da 1, Maks: Maksimum Serum Kreatinin/k ya da 1

Böbrek hasarı GFR sonuçlarına göre 5 evrede sınıflandırılır (49).

1. Evre: $eGFR \geq 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarını gösterir.

2. Evre: $eGFR 60-89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarını gösterir.

3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarını gösterir.

4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarını gösterir.

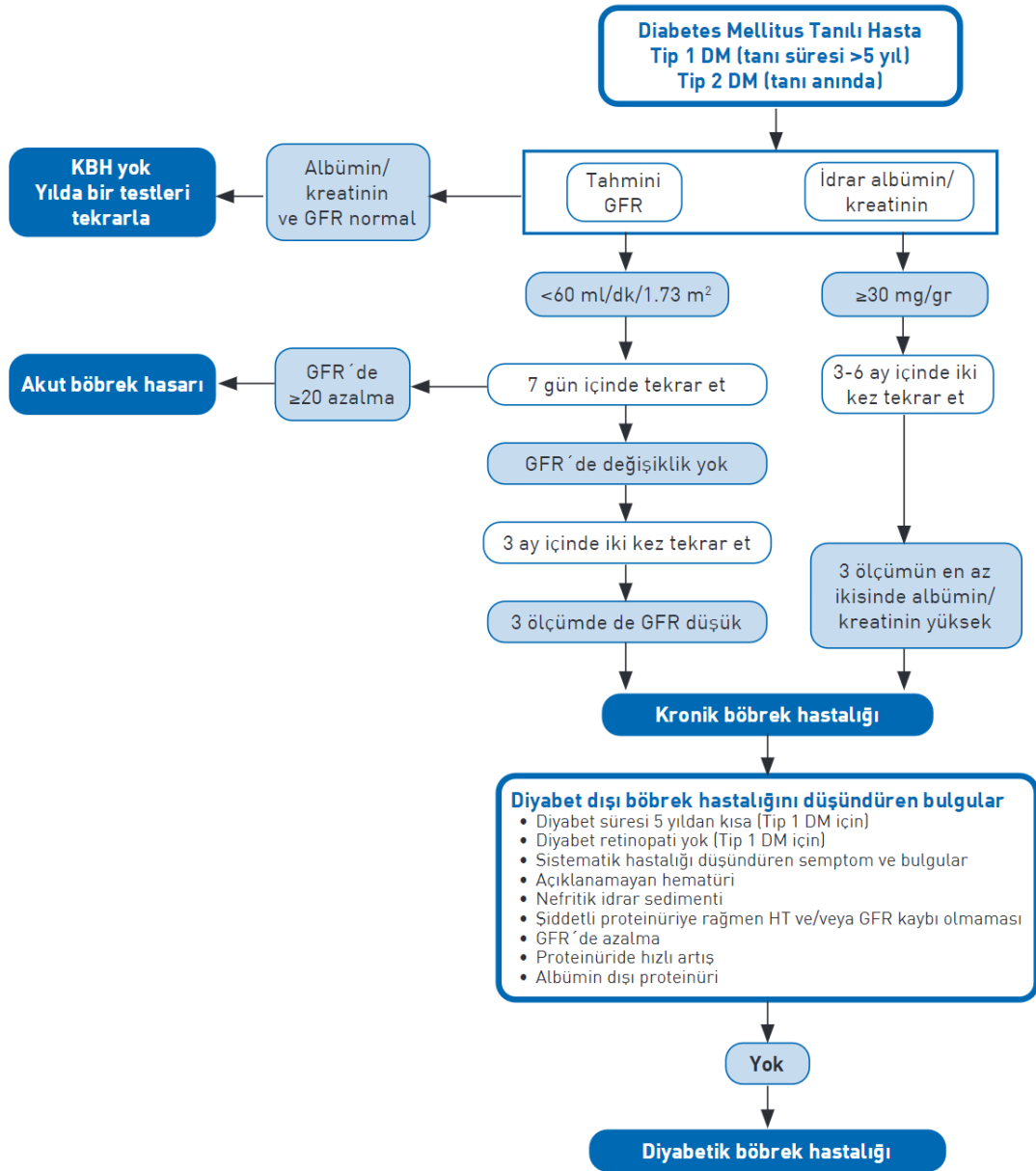
5. Evre: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği mevcuttur.

“Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO)” çalışma grubunun 2012 yılında yayınladığı kılavuzda GFR ve albuminüri düzeylerine göre belirlenen KBH prognozu Şekil 2’de gösterilmiştir. Hasta takiplerinin genel olarak yeşil ve sarı kategoride yılda 1 kez, turuncu kategoride yılda 2 kez, kırmızı kategoride ise yılda 3-4 kez yapılması önerilir (Şekil 2) (20). Ayrıca diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması Şekil 3’te verilmiştir (50).

				Persistan albuminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥90			
	E2	Hafif azalmış	60-89			
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	E5	Böbrek yetersizliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (baska nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

Şekil 2. GFR ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH prognozu (KDIGO 2012)



Şekil 3. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Algoritması

Aktif bir üriner sediment (kırmızı veya beyaz kan hücreleri veya hücresel silendirler içeren), hızla artan albüminüri veya nefrotik sendrom, hızla azalan GFR veya retinopatinin olmaması (tip 1 DM için), böbrek hastalığının alternatif veya ek nedenlerini düşündürür. Bu özelliklere sahip hastalar için, böbrek biyopsi olasılığı da dahil olmak üzere ileri tanı için bir nefroloğa sevk düşünülmelidir. Tip 1 diyabetli hastalarda retinopati olmadan böbrek hastalığı gelişmesi nadirdir. Tip 2 diyabette retinopati, diyabetin neden olduğu KBH için yalnızca orta derecede duyarlı ve spesifiktir (51).

2.7.2.2.4.2. Diyabetik Nefropati Patolojik Sınıflaması

Amerikan Nefroloji Derneği diyabetik nefropatinin patolojik bulgularının ayırımında glomerüler lezyonlar ile sınıflama kriteri belirlemiştir (Tablo 9) (52).

Tablo 9. Diyabetik Nefropati Glomerüler Lezyonlar ile Patolojik Sınıflandırma

Sınıf	Tanım	Tanım ve tanı kriterleri
1	Hafif veya spesifik olmayan ışık mikroskopisi değişiklikleri ve elektron mikroskopisi ile kanıtlanmış GBM kalınlaşması	Kadında GBM >395 nm, Erkeklerde GBM >430 nm
2a	Hafif mezangiyal genişleme	Mezengiumun > %25'inde izlenen hafif mezengial genişleme
2b	Şiddetli mezangiyal genişleme	Mezengiumun > %25'inde izlenen ağır mezengial genişleme
3	Nodüler skleroz (Kimmelstiel-Wilson lezyonu)	En az bir nodüler skleroz alanı (Kimmelstiel-Wilson)
4	İleri diyabetik glomerüloskleroz	Glomerüllerin > %50'sinde glomerüler skleroz

2.7.2.2.4.3. Diyabetik Nefropati Klinik Evrelemesi

Evre 1: DN'nin ilk bulgusu glomerüler hiperfiltrasyonla birlikte nefromegali ve glomerüler hipertrofidir. Her ikisi de metabolik kontrol ve tedavi ile birkaç hafta sonra geri döndürülebilir.

Evre 2: Sessiz dönem olarak bilinir. Aşıkâr klinik bulgu bulunmaz. DM'nin süresinden bağımsız olarak normoalbuminüri ile karakterizedir. Patolojik olarak glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezengial hücrelerde ve matrikste artış başlamıştır.

Evre 3: Gizli DN evresi olarak isimlendirilir. Devamlı mikroalbuminüri bu evrenin en karakteristik belirtisidir. GFR değişmeden kalmasına rağmen (daha sonraki aşamalarda GFR normal aralıkta kalmasına rağmen bir miktar düşer) yapısal hasar gelişir. İyi glisemik kontrol, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı ile Evre 4'e geçiş süreci uzayabilir.

Evre 4: Klinik nefropati evresi olarak bilinir. Persistan proteinüri ve aşıkâr nefropati ile karakterizedir. Patolojik olarak glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezengial genişleme, diffüz interkapiller glomerüloskleroz ve bazı hastalarda nodüler

glomerüloskleroz görülebilir. Serum kreatinin konsantrasyonu normal veya hafifçe yükselmiştir. Proteinüri yaklaşık olarak yılda %15-40 artar. Klinik düzeyde proteinüri geliştikten sonra hastaların yaklaşık %80'inden fazlasında GFR düşer ve hastaların tamamına yakını bu evrede hipertansiftir. Hipertansiyon düzeyi GFR düşüşü ile doğru orantı gösterir. Hipertansiyon kötü prognostik faktördür ve bu nedenle hipertansiyonun sıkı kontrolü DN'nin ilerlemesini önlemede oldukça etkilidir.

Evre 5: Üremik evre olarak isimlendirilir. Böbreklerde patolojik olarak belirgin glomerüloskleroz gelişmiştir. Proteinüri düzeyi glomerüloskleroz gelişimi ile birlikte azalır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olup GFR'de belirgin düşüklük izlenir. Ağır hipertansiyon mevcuttur. Bu evrede en sık ölüm sebebi koroner vasküler hastalıktır (53,54).

2.7.2.2.4.4. Diyabetik Nefropati Korunma ve Tedavi

1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

ADA ve KDIGO yönergelerinin her ikisi de sebze, meyve ve kepekli tahıllar açısından zengin ancak rafine karbonhidratlar ve şekerle tatlandırılmış içecekler açısından düşük olan bireyselleştirilmiş ve dengeli beslenmeyi önermektedir.

Kan basıncını kontrol etmek ve kardiyovasküler riski azaltmak için düşük sodyumlu bir diyet (KDIGO < 2.000 mg/gün, ADA 1.500 ile < 2.300 mg/gün) önermektedir.

Daha yüksek protein alımları teorik olarak böbrek fonksiyon düşüşünü artırma riski taşır. Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF KDOQI), diyet proteinini metabolik olarak 0,55-0,60 g/kg/gün ile sınırlamayı tavsiye etmektedir.

ADA ve KDIGO kılavuzları ayrıca ≥ 150 dakika/hafta orta ile yoğun/kuvvetli fiziksel aktivite ile birlikte sedanter aktiviteden kaçınmayı önermektedir.

Spesifik kanıtlar düşük olsa da, sigaranın bırakılması da şiddetle tavsiye edilir (55).

2. Glisemik Kontrol

Diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması gereklidir. Hem ADA hem de KDIGO, tedavi hedeflerini karşılayan tip 2 diyabetli hastalar arasında HbA1c kullanılarak yılda iki kez glisemik değerlendirme yapılmasını ve tedavisi değişen veya tedavi hedefleri karşılanmayan hastalar için üç ayda bir değerlendirme yapılmasını önermektedir (56).

3. Kan basıncı ve Lipid Kontrolü

Kan basıncı (KB) kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır. KB <140/90 mmHg olmasının KBY'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Hasta bazında <130/80 mmHg gibi daha düşük hedefler belirlenebilir.

AKO persistan olarak yüksek (30-299 mg/g) ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir. AKO $\geq$ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir (57,58).

Statin tedavisi, diyabet ve KBH olan kişilerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için tedavinin temel taşıdır. 2013 KDIGO Kronik Böbrek Hastalığında Lipid Yönetimine İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu, diyalizle tedavi edilmeyen diyabetli ve KBH'li çoğu yetişkin için statin başlanmasını tavsiye etmektedir (59,60).

2.8. Diyabetik Nefropatide Görüntüleme

DN'nin tanısı öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerine dayanır. Ultrasonografi genellikle diğer böbrek ve idrar yolu patolojilerini dışlamak için yapılır. Ancak DN'de özellikle erken evrelerde konvansiyonel ultrasonografi ve doppler bulguları oldukça nonspesifiktir ve normal olabilir. Diyabetik nefropatide özellikle ileri evrelerde, diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığındaki gibi nonspesifik bulgular izlenebilir (61).

2.8.1. Konvansiyonel Ultrasonografi Bulguları

Kovansiyonel B mod ultrasonografide böbreğin boyutu, hacmi, renal parankim kalınlığı ve ekojenitesi, renal pelvis ve kaliksiyel yapıları değerlendirilmektedir.

Ultrasonografik incelemede DN'nin başlangıç evresinde glomerüler hiperfiltrasyon sonucu böbrek hacmi ve boyutu artarken, ileri evrelerde diğer KBH nedenleriyle benzer olarak böbrek hacmi ve boyutu giderek azalır.

Ultrasonografik incelemede değerlendirilen renal parankim ekojenitesi, renal parankim kalınlığı diğer nedenlere bağlı meydana gelen kronik böbrek hastalığındaki bulgular ile benzerdir. DN'nin başlangıç ve erken evrelerinde renal parankim ekojenitesi, renal parankim kalınlığı normal sınırlarda iken daha ileri evrelerde renal parankim ekojenitesinde artış ve renal parankim kalınlığında incelmeye izlenir (62,63).

2.8.2. Renal Doppler Ultrasonografi Bulguları

Renal Doppler incelemede renal parankimal perfüzyon, kan akışının varlığı veya yokluğu, damarların ve arterlerin açıklığı gibi yarı niceliksel parametreler değerlendirilir. İnterlobar arterlerde hız (v)/zaman (t) eğrilerinin elde edilebildiği, renal resistive indekslerinin (RI) hesaplandığı Spektral Doppler, çeşitli patolojik durumların tanısı için çok önemlidir.

Renal arterlerdeki sistolik tepe hızı ve diyastol sonu hızının ölçümü, renal arter stenozunun varlığını teşhis etmek veya dışlamak için yeterlidir. İnterlobar arterlerdeki renal resistive indekslerinin (RI) spektral Doppler ile hesaplanması, intrarenal mikrovasküler yapı hakkında önemli bilgiler sağlar. KBH'de fonksiyonel böbrek hacmindeki azalma ve buna paralel böbrek kan akışında bir azalma eşlik eder. Bu, v/t eğrisinin genişliğinin azalması ve diyastolik akımın yavaşlaması ile spektral Doppler'de temsil edilir.

Aterosklerotik remodelasyon, mikrosirkülasyon trombozu, ateroembolizm gibi durumlarda ana hasar damar duvarında lokalize olduğunda, kapasitans (damar uyumu) ve toplam mikro damar sistemi kesit alanı azalır. Toplam vasküler empedanstaki artış, diyastolik perfüzyonun azalmasıyla birlikte belirgin bir pulsatil akışa ve bunu takip eden RI artışına yol açar.

Sonuç olarak DN nin erken evrelerin renal doppler bulguları normal sınırlarda iken, ileri evrelerde diğer KBH nedenleriyle benzer bulgular izlenir. Bu bulgular v/t eğrisinin genişliğinin azalması, diyastolik akımın yavaşlaması ve interlober arterlerdeki RI artışıdır (63,64).

2.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), güçlü manyetik bir alanda, radyo dalgaları kullanılarak kesitsel görüntüler elde eden bir görüntüleme yöntemidir. MRG değerlendirmek istenen vücut alanındaki uyarılmış hidrojen atomu protonlarından kaynaklanan sinyalleri kaydedip, işleyerek görüntüler oluşturur.

Atom çekirdeğinin temel yapısını, pozitif yüklü proton ile yüksüz nötronlar oluşturmaktadır. Proton ya da nötron, nükleon olarak adlandırılır. Nükleonlar kendi eksenleri etrafında spin hareketi adı verilen sürekli bir dönüş hareketi yaparlar. Spin hareketi nükleonun çevresinde doğal bir elektromanyetik alan oluşturur. Çekirdekte nükleonlar çiftleşme eğiliminde olup birbirlerinin etkilerini nötralize ederler. Proton ve nötron sayısı çift olan tüm atomların net manyetik momentleri sıfırdır. Tek sayıda nükleona sahip atomların ise doğal manyetizasyon ya da bir başka deyişle manyetik dipol momentleri vardır ve bunlar manyetik rezonans gösterirler. Bu nedenle MRG Hidrojen (tek proton, nötron yok), Karbon-13 (6 proton 7 nötron), Sodyum-23 (11 proton, 12 nötron) ve Fosfor-31 (15 proton, 16 nötron) gibi tek sayıda nükleona sahip atomlar kullanılarak yapılabilir.

En güçlü manyetik dipol hareketine sahip element Hidrojen (H^+) atomudur. Güçlü manyetik dipol momentine sahip olması ve vücut dokularında yoğun bulunması nedeniyle, MRG de sinyal kaynağı olarak sıklıkla Hidrojen kullanılır.

Normal şartlar altında, dışarıdan uygulanan bir manyetik alan olmadığında, insan vücudundaki protonlar rastgele konumlanmakta olup manyetik momentlerinin yönü birbirinden farklıdır. Vücuttaki protonlar güçlü bir manyetik alan içerisine girince, manyetik alanın yönüne paralel ve antiparalel olarak dizilirler. Düşük enerji seviyelerine sahip paralel yerleşim gösteren protonların sayısı, yüksek enerji seviyelerine sahip antiparalel yerleşim gösteren protonların sayısından biraz fazla olduğu için paralel yönde net manyetik vektör oluşur. Buna longitudinal manyetizasyon

denir. Manyetik alan içinde protonlar birbirinden farklı konumlarda, dağınık salınım yaparlar yani protonlar faz dışı konumdadır.

Manyetik alana paralel dizilmiş protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde dışarıdan radyofrekans pulsu (RF) vermek gereklidir.

RF pulsu gönderildiğinde paralel konumdaki protonların bir kısmı antiparalel hale geçer ve longitudinal manyetizasyon azalır ve faz dışı salınım gösteren protonlar faz içi konuma geçip transvers manyetizasyonu oluştururlar.

RF pulsu kesildiğinde, transvers manyetizasyon azalırken, longitudinal manyetizasyon artmaya başlar. Protonların RF uygulanması öncesi konuma geçmelerine relaksasyon denir. Transvers manyetizasyonun azalma sürecine transvers relaksasyon, longitudinal manyetizasyonun artma sürecine longitudinal relaksasyon denir. Görüntü oluşumunun temeli, dokular arasındaki transvers ve longitudinal relaksasyon sürelerinin birbirinden farklı olmasıdır. Bu olaylar devam ederken net vektöriyel büyüklük her an değişikliğe uğrar ve RF pulsu öncesi durumuna geri döner. Sinyal kaydı bu aşamada gerçekleştirilir. Zaman içinde değişen manyetizasyon alıcı sargılar tarafından algılanır, alternatif akıma dönüştürülür ve bilgisayarlar yardımı ile görüntüye çevrilir (65–67).

2.9.1. Bold MRG

Hemoglobin (Hb) içerisinde demir bulunan bir metaloproteindir. Oksijen taşıdığı zaman oksihemoglobin ve oksijeni bıraktığı zaman ise deoksihemoglobin adını alır.

Tamamen oksijenlendiğinde hemoglobin diyamanyetiktir ve manyetik olarak beyin dokusundan farkı yoktur. Bununla birlikte, tamamen deoksijenlenmiş Hb, 4 eşleşmemiş elektrona sahiptir ve oldukça paramanyetiktir. Deoksihemoglobin, vasküler yapılar içinde ve çevresinde sinyalde azalmaya neden olur. Bir beyin bölgesinin uyarılması sonucu aktivasyon bölgesine ihtiyaçtan fazla gelen taze kan sebebiyle oksihemoglobin konsantrasyonu, deoksihemoglobin konsantrasyonuna göre artar. Bu değişiklik sonucu ortaya çıkan manyetik duyarlılık farklı nedeniyle MRG de

sinyal artışı olarak izlenir. Bu görüntüleme yöntemine kan oksijen düzeyine bağımlı (BOLD = Blood Oxygenation Level Dependent) görüntüleme denir.

Deoksihemoglobinin artışının sebep olduğu paramanyetik etki iki farklı mekanizma ile lokal manyetik alan şiddetini artırır ve sonucunda sinyal kaybına yol açar. İlki eritrosit içindeki paramanyetik deoksihemoglobin vasküler yapıların içinde ve çevre yapılarda faz kaybına yol açar ve T2* relaksasyon süresi kısalır. Bu etkiye intravoksel dephasing denir. İkinci mekanizma olarak intravasküler deoksihemoglobin vasküler yapıların içinde ve çevresinde suyun difüzyonunu hızlandırır ve T2 relaksasyon süresi kısalır. 1.5T ve 3T MRG’de, T2* kontrastı daha baskındır ve bu etki venüllerdeki değişikliği yansıtır. 4T ve üzerinde difüzyon yani T2 etkisi daha baskındır ve bu etki kapiller yatakta daha belirgindir. Güncel klinik uygulamalarda T2* etkiyi daha iyi gösteren GRE (Gradient eko) temelli sekanslar kullanılır (68,69).

BOLD MRG inceleme sıklıkla fonksiyonel beyin MR incelemesi olarak kullanılır. Kafa içi tümör, epilepsi odağı veya vasküler malformasyon gibi durumlarda beynin fonksiyonel haritalaması yapılarak lezyondan etkilenen korteks ve nöral yollar belirlenebilir. Böylece cerrahi rezeksiyonun olası risklerini ortaya çıkarmak ve operasyon riskini en aza indirmek için gerekli bilgi sağlamış olur (70).

BOLD MRG herhangi bir girişimsel işleme gerek kalmadan böbreklerin oksijenlenme seviyesinin belirlenmesinde kullanılabilir (71).

2.9.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Su ve diğer küçük moleküllerin termal enerjileri sonucu meydana gelen rastgele mikroskopik hareketlere difüzyon denir. Rastgele dizilmiş mikroyapıları olan ya da moleküllerin hareketine engel oluşturmeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir. Belirli bir düzenle yerleşmiş mikroyapıları olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin, beyaz cevherde difüzyon daha fazla anizotropik iken, gri cevherde daha az anizotropiktir.

1965 yılında Stejskal-Tanner’in yöntemi ile difüzyon ölçümü mümkün olmuştur. Bu araştırmacılar standart T2A spin eko sekansına ek olarak 180° RF pulsundan önce ve sonra eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu uygulamışlardır. DAG’de

hızlı difüzyon gösteren hareketli protonlar T2 sinyalindeki azalma nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren hareketsiz protonlar T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyalli izlenir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradyanın gücü (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki sinyal kaybı artar.

Difüzyon şu şekilde hesaplanır;

$SI = SI^o \times \exp(-b \times D)$ bu denklemde;

SI^o : Gradyent kullanılmadan önceki sinyal intensitesini

SI : Gradient uygulanmış görüntüdeki sinyal intensitesini

b : Difüzyon gradyanına ilişkin parametre

$\exp$: Eksponenesiyel

D : Difüzyon katsayısı

$b = \gamma^2 G^2 \lambda^2 (\Delta - \lambda/3)$ formülü ile hesaplanır. Bu formülde;

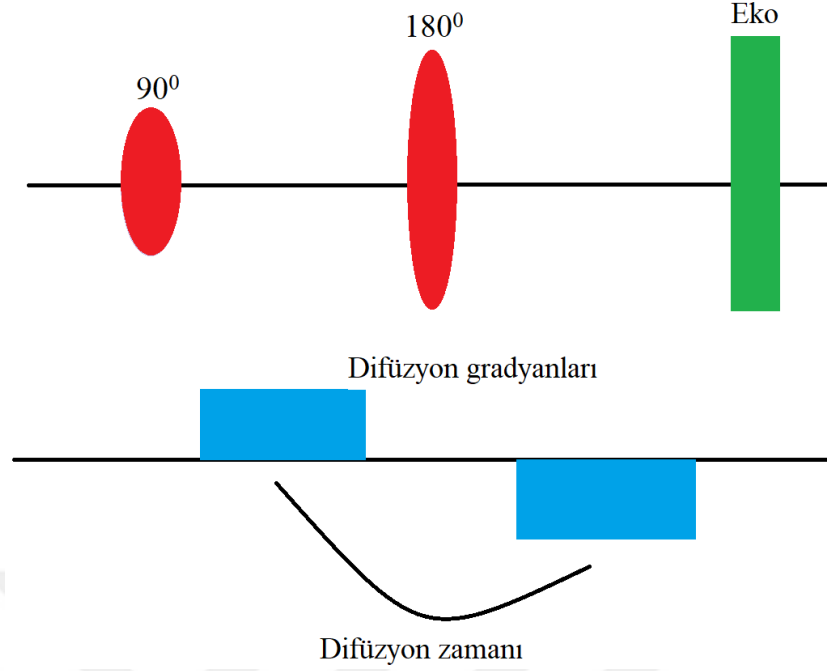
γ : giromanyetik oranı

G : gradyanın amplitüdü

λ : gradiyentin uygulama süresini

Δ : gradiyentler arası zamanı

D : Su moleküllerinin difüzyon katsayısını gösterir. Difüzyon katsayısının in vivo ölçümü biyolojik dokulardaki kapiller perfüzyon, ısı ve dokulardaki manyetik hassasiyet gibi birçok faktörden etkilenir. Bu faktörler gerçek difüzyonu etkilediği için difüzyon katsayısının yerine, görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficients = ADC) terimi kullanılır. Difüzyon ölçümünün şematik gösterimi Şekil 4'te gösterilmiştir (72,73).



Şekil 4. Difüzyon Ölçümü

2.9.2.1. Difüzyon Görüntülerinin Elde Edilmesi

Rutin uygulamada difüzyon gradyanları konvansiyonel SE yerine eko planar (EP) SE T2 sekansa uygulanır.

Öncelikle sadece T2A bilgi sağlayan EP SE T2 ($b=0 \text{ mm}^2/\text{s}$) görüntüler elde edilir. Bu sekans birbirlerine dik x, y ve z yönlerinde difüzyon gradiyentinin ($b=1000 \text{ mm}^2/\text{s}$) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır ve bu yönlerde difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Bunlara anizotropik difüzyon ağırlıklı görüntüler ya da kaynak görüntüler denir. Kaynak görüntüler T2 yanı sıra difüzyonun büyüklüğü ve yönü ile ilgili bilgi içerir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin yöne bağımlılığını kaldırmak amacıyla kaynak görüntülerin geometrik ortalaması alınarak izotropik ya da trace DAG elde edilir. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinylidir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte 800-1000 mm^2/s 'lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığını sağlar. Trace DAG' de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinyali olduğundan gerçek difüzyon haritası değildir. T2 değeri çok uzun ya da çok kısa olan lezyonlar görüntüde yapay parlaklaşma ya da kararmaya neden olabilir.

T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile trace DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir. Benzer şekilde T2' den kaynaklanan düşük sinyal trace DAG'de yapay sinyal azalması olarak izlenip difüzyon sinyalinin ölçülmesini güçlendirebilir. Buna T2 kararması (T2 blackout) denir.

Trace DAG' deki T2 etkisini ortadan kaldırmak için her vokselde trace DAG sinyali, T2 sinyaline bölünerek eksponansiyel görüntü ve bunun logaritmik tersi olan ADC haritası elde edilir.

ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. Bu harita difüzyon yönü ve T2 etkilerinden bağımsızdır (73).

2.9.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)

DTG su moleküllerinin farklı yönlerdeki difüzyonunu ölçerek hücresel düzeyde mikroyapıyı yüksek duyarlılıkla gösteren yöntemdir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile benzer olmakla birlikte, difüzyon gradyanının 6 ve daha fazla yönde uygulanması ile difüzyonun hem büyüklüğünü hem de yönünü ölçen bir yöntemdir.

Difüzyon tensörü difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel modeldir (Şekil 5). En basit difüzyon tensörü 3x3 matriks ile temsil edilir. DAG de tensörün çapraz (diagonal) elemanları ölçülürken DTG de en az 6 elemanı ölçülmektedir.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Şekil 5. Difüzyon Tensörü

DTG için en az 6 yönde difüzyon gradyanının uygulandığı ve birde difüzyon gradyanının uygulanmadığı toplam 7 ölçüm yapılmalıdır. Ancak kaliteli bir ölçüm için günümüzde en az 20-30 farklı yönden ölçüm yapmak gerekir. Difüzyon tensörü her bir voksel içinde elipsoid şeklinde gösterilir. Elipsoidin 3 eksenli eigenvektörler (V1,

V2, V3) difüzyonun yönünü, her bir eigenvektörün değeri yani eigenvalue'ler ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) difüzyonun büyüklüğünü gösterir. En büyük olan eigenvektör ve value'ler, o vokselde oluşan ana difüzyon yönünü belirler. Elipsoidler bunu üç boyutlu olarak göstermektedir (Şekil 6) (74). Şekilleri üç ana yöndeki eigenvalue ve eigenvektörlerinden hesaplanan tensöre göre oluşmaktadır. İzotropik difüzyon olduğunda tensör simetrik olacak, küresel bir şekil oluşacak ve elipsoid şekil oluşmayacaktır. Anizotropik difüzyon varlığında ise elipsoid bir şekil oluşacaktır. Elipsoidin basıklığı da difüzyonun anizotropisiyle doğru orantılıdır. Elipsoidin uzun aksı eigenvektörlerinden en büyük olana paralel olacaktır.

Difüzyon tensör görüntüleme verisi iki yöntemle incelenir.

- a) Difüzyon büyüklüğünün ölçümü
- b) Difüzyonel anizotropinin ölçümü

Difüzyon büyüklüğünün ölçümünde kullanılan yöntem eigenvalue'lerin ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) ortalamasını almaktır. Buna ortalama difüzivite (MD=mean diffusivity) ya da ADC denir.

Difüzyon büyüklüğünün ölçümünde diğer kullanılan yöntem 3 eigenvalue'nin toplamıdır. Buna trace denir.

Primer eigenvektör elipsoidin 3 ekseninden en büyük olanıdır. Primer eigenvektör ve eigenvalue'si (λ_1) o vokselde en fazla olan difüzyonun yönünü ve büyüklüğünü gösterir. Primer eigenvektörler traktografi algoritmasında kullanılır. Bu yüzden λ_1 longitudinal difüzivite, buna dik olan λ_2 ve λ_3 ortalamasına radyal difüzivite denir.

Difüzyonel anizotropiyi göstermede ise fraksiyonel anizotropi(FA) kullanılmaktadır. FA değeri 0-1 arasında olup 0 iken difüzyon izotropik olup elipsoid küre şeklindedir. FA değeri 1'e doğru yaklaştıkça difüzyon lineer, tek yöne doğrudur ve elipsoid çizgiye benzer şeklindedir.

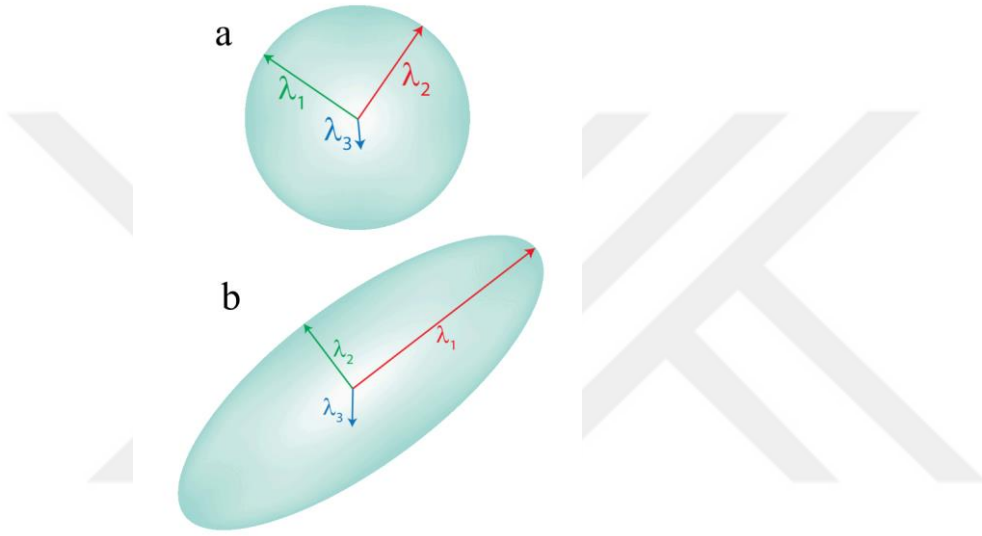
Fraksiyonel anizotropi haritasında parlak alanlar anizotropiyi, koyu alanlar ise izotropiyi gösterir. Renk kodlamalı FA haritasında ise kırmızı sağdan sola, yeşil önden arkaya, mavi yukarıdan aşağıya doğru uzanan lifleri, renklerin parlaklığı ise FA değerlerini gösterir (73,75,76).

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \frac{Trace}{3}$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Longitudinal(aksiyel) difüzivite (Da) = λ_1

Radyal difüzivite (Dr) = $\frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$



Şekil 6. Difüzyon tensör elipsoidi
a izotropik vöksel $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$, b anizotropik vöksel $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Hastanemiz Endokrinoloji Bölümü'ne Kasım 2022 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında başvuru yapan toplam 53 tip 2 DM tanılı hasta prospektif olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak 31 sağlıklı gönüllü seçildi. Bu çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Tip 2 DM tanılı hastaların çalışmaya spesifik dahil etme kriterleri şunlardır:

- ✓ 18 yaşından büyük
- ✓ Amerikan Diyabet Derneği 2011 tarihli diyabet tanı kriterlerine göre tip 2 DM tanısının bulunması
- ✓ Böbrek fonksiyonunu etkileyen başka hastalık olmaması (örn. gut, esansiyel hipertansiyon, nefrotik sendrom);
- ✓ Böbrek kan akışını etkileyebilecek herhangi bir ilaç almamak
- ✓ Her iki böbrekten ölçüm yapmayı etkileyecek atrofik böbrek, çapraz ektopik böbrek, atnalı böbrek gibi tanılarının olmaması veya parsiyel/komplet nefrektomi öyküsünün bulunmaması
- ✓ Sabah alınan spot idrarda ciddi yükselmiş albuminürisi (albumin/kreatinin oranı >300mg/g) olmaması
- ✓ MRG inceleme kontrendikasyonu olmaması

Bu gruptan dışlama kriterleri şunlardır:

- ✓ Ölçümleri ciddi şekilde etkileyen düşük görüntü kalitesi
 - ✓ Herhangi bir böbrekte ölçüm yapmaya engel olacak kitle ve kistlerin olması
- Diyabetik hasta grubu, normoalbuminüri (albumin/kreatinin oranı < 30mg/g)

ve mikroalbuminüri (albumin/kreatinin oranı 30-300mg/g) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Fizik muayenesi hastanemizde yapılmış sağlıklı kontrol grubunun dahil edilme kriterleri şunlardır:

- ✓ 18 yaşından büyük
- ✓ Üriner sistem hastalığı, sistemik, metabolik veya endokrin hastalığı, diabetes mellitus veya hipertansiyonu olmayan

- ✓ Alınan venöz kanda 8 saat üzeri açlık plazma glukozu <100 mg/dl olması, serum kreatinin düzeyleri ve eGFR ölçümlerinin normal sınırlarda olması
- ✓ Her iki böbrekten ölçüm yapmayı etkileyecek atrofik böbrek, çapraz ektopik böbrek, atnalı böbrek gibi tanılarının olmaması veya parsiyel/komplet nefrektomi öyküsünün bulunmaması
- ✓ MRG inceleme kontrendikasyonu olmaması

Dışlama kriterleri şunlardır:

- ✓ Ölçümleri ciddi şekilde etkileyen düşük görüntü kalitesi
- ✓ Herhangi bir böbrekte ölçüm yapmaya engel olacak kitle ve kistlerin olması
- ✓ Muayeneden önceki 3 ay içinde nefrotoksik ilaçlar kullanılmış olması

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (etik kurul no:2022/65). Çalışma için gereken mali kaynak Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanmıştır.

3.2. MRG Protokolü

Tüm hastaların MRG incelemesi hastanemizdeki 3 Tesla MRG cihazı ile (Magnetom Skyra; Siemens, Erlangen, Almanya) phased-array yüzeyel koil kullanılarak yapılmıştır.

Tüm katılımcılardan üst batına yönelik anatomiye hakim olmak için aksiyel T1A Vibe-Dixon iç faz ve dış faz görüntüler, medüller ve kortikal böbrek bölgelerini daha net belirlemek için koronal planda T2A half-Fourier single-shot fast spin eko sekansı (HASTE), koronal BOLD MRG için ise T2* görüntüler ve koronal DAG/DTG elde edildi.

Tarama sırası ve parametreleri; ilk lokalizer taramaların ardından solunum tetiklemeli aksiyel T1A Vibe-Dixon iç faz ve dış faz görüntüler (TR:3,97 ms, TE:1,29 ms, NEX:1, kesit kalınlığı: 2 mm, kesit sayısı:72, bant genişliği:1040 Hz/Px, FOV: 380 mm, matriks:195x320) alındı. 2. olarak koronal planda BOLD MRG için T2* görüntüler (TR: 293 ms, TE:2,46 ms, NEX:1, kesit kalınlığı:5 mm, kesit sayısı: 3, flip angle: 60°, bant genişliği: 470 Hz/Px, FOV: 400 mm, matriks:154x192) alındı. 3. olarak koronal planda eko-planar spin eko sekansında b=0 sn/mm², ve b=1000 sn/mm² değerlerinde, monopolar difüzyon şemasında, MDDW difüzyon modunda DAG ve

DTG (TR: 3200 ms, TE:97 ms, NEX:1, kesit kalınlığı:2,3 mm, kesit sayısı: 20, bant genişliği: 2298 Hz/Px, FOV: 295 mm, matriks:76x128) incelemesi yapıldı. 4. olarak solunum tetiklemeli koronal planda T2A HASTE (TR:1200 ms, TE:87 ms, NEX:1, kesit kalınlığı:5 mm, kesit sayısı: 3, bant genişliği: 710 Hz/Px, FOV:400 mm, matriks:256x320) incelemesi yapıldı.

MRG öncesi hastaların aç kalması gibi özel bir hazırlığa gerek yoktu. Tüm sekanslar, gadolinyum bazlı intravenöz kontrast maddeleri kullanılmadan elde edildi.

Tablo 10. MRG’de Kullanılan Sekanslar ve Parametreler

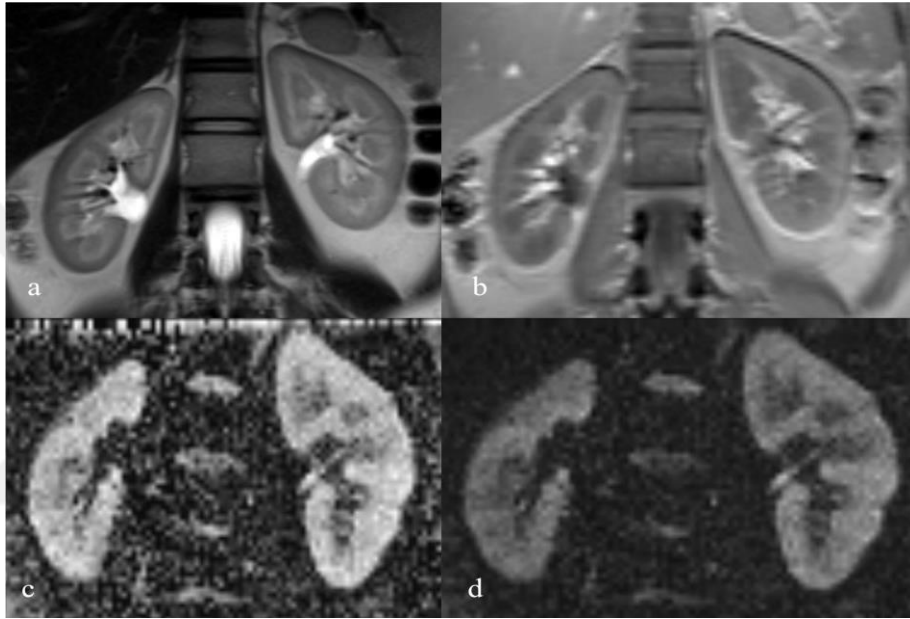
MRG Sekansları ve Parametreleri				
Parametre	T1A Vibe-Dixon iç faz ve dış faz görüntüler	BOLD MRG (T2* görüntüler)	DAG ve DTG	T2A HASTE
TR (ms)	3,97	293	3200	1200
TE (ms)	1,29	2,46	97	87
Kesit kalınlığı (mm)	2	5	2,3	5
Kesit sayısı	72	3	20	3
FOV (mm)	380	400	295	400
Matriks	195x320	154x192	76x128	256x320
Bant genişliği (Hz/Px)	1040	470	2298	710

3.3. MRG Değerlendirme

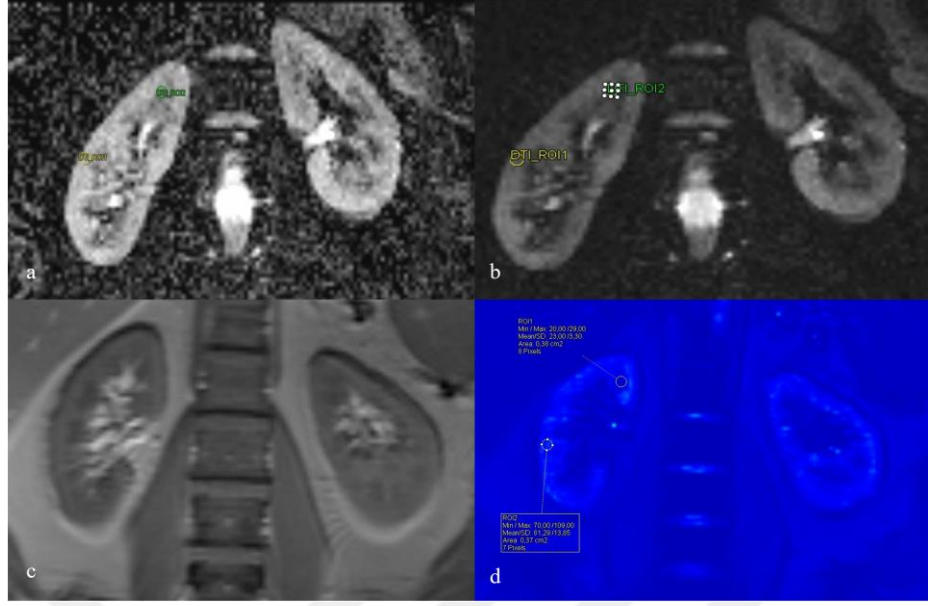
Tüm MRG sekansları iş istasyonunda (Syngovia, Siemens Healthcare) değerlendirildi. Tüm hastaların böbreklerinin ve çevre yapıların morfolojik değerlendirmesi aksiyel T1A Vibe-Dixon iç faz ve dış faz görüntüler ve koronal T2A HASTE görüntüler üzerinden yapıldı. İlk adım, böbreklerde kist veya başka yer kaplayıcı lezyon olup olmadığını belirlemektir. Daha sonra her iki böbreğin korteks ve medulla ayrımını daha net belirlemek için koronal T2A HASTE görüntüler, DAG ve DTG için elde ettiğimiz b0 ve ADC haritalar ve BOLD MRG için elde ettiğimiz T2* haritalar kullanıldı (Resim 1). Koronal planda yaklaşık renal hilus düzeyinden böbrek orta kesim, inferiorundan alt pol ve süperiorundan üst pol sınırları belirlendi.

Her bir MRG sekansı için sağ ve sol böbreği ayrı değerlendirmek üzere her bir böbreğin üst pol korteks ve medullası, orta kesim korteks ve medullası, alt pol korteks ve medullası olmak üzere tek bir böbrek için kortekste 3, medullada 3, toplam 6 farklı yerden ölçüm yapıldı. Ölçüm yapılacak alana Region of Interest (ROI) böbrek

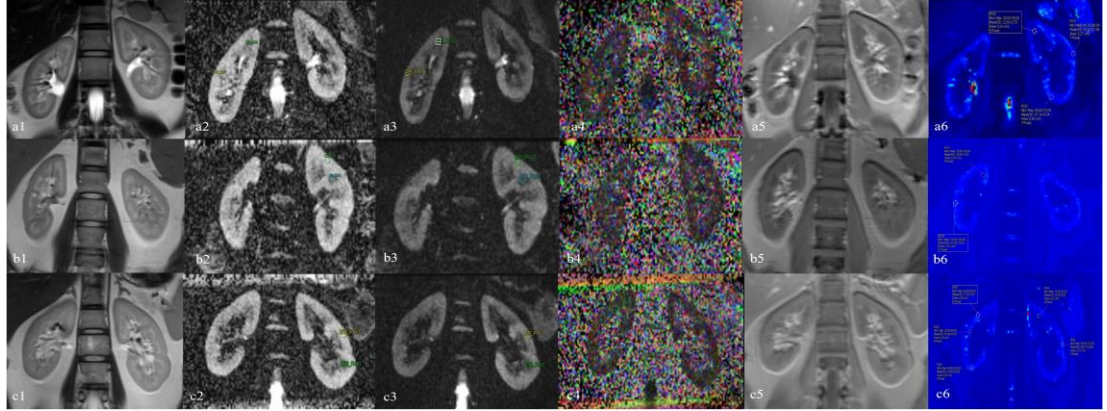
toplayıcı sistemi, vasküler yapılardan, kistler ve olası artefaktlardan kaçınılarak yerleştirildi. Kullanılan ROİ boyutu yaklaşık 20-70 mm² olarak belirlendi. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri için DAG ve DTG için elde ettiğimiz b0, b1000 ve ADC haritaları kullanıldı. R2* değeri için BOLD MRG için el ettiğimiz T2* haritaları kullanıldı (Resim 2, Resim 3). T2* haritalardan sinyal intensitesi ölçümü yapılarak T2* değeri ve “ $R_2^* = 1/T_2^*$ ” denklemi kullanılarak R2* değeri elde edildi.



Resim 1. (a) Koronal T2 HASTE Görüntüler (b) Koronal T2* Haritası (c) Koronal ADC Haritası (d) Koronal b0 Haritası. T2 HASTE Görüntülerde Medulla Kortekse Göre Hiperintens; T2*, ADC ve b0 Haritalarda Medulla Kortekse Göre Hipointens İzlenmektedir.



Resim 2. (a) Koronal ADC Haritası (b) Koronal b0 Haritası (c) Koronal T2* Haritası (d) Koronal Renkli T2* Haritası. Koronal ADC, b0 ve Renkli T2* haritalarında sağ böbrek orta kesim korteks ve üst pol medullaya ROI yerleşimi gösterilmektedir.



Resim 3. DTG, DAG ve BOLD Sekanslarının Değerlendirilmesi (a) 44 Yaşında Sağlıklı Kadın (b) 61 Yaşında Normoalbuminürik Hasta (c) 42 Yaşında Mikroalbuminürik Hasta (1) Koronal T2 HASTE (2) Koronal ADC Haritası (3) Koronal b0 Haritası (4) Koronal Renkli FA Haritası (5) Koronal T2* Haritası (6) Renkli T2* Haritası. Koronal ADC, b0 ve Renkli T2* Haritalarında Korteks ve Medullaya ROI Yerleşimi Gösterilmektedir.

3.4. Laboratuvar testleri değerlendirmesi

Tüm tip 2 DM tanılı hastalara MRG tetkikinden önce sabah ilk spot idrarda albümin, kreatinin değerlerine bakıldı ve albümin kreatinin oranı hesaplandı. Hasta grubu normoalbuminüri (albumin/kreatinin oranı < 30mg/g) ve mikroalbuminüri

(albumin/kreatinin oranı 30-300mg/g) olarak ikiye ayrıldı ve aynı gün MRG çekimi yapıldı. Ciddi yükselmiş albüminürisi (albümin/kreatinin oranı > 300mg/g) olan hastalar çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlamadığı için MRG çekimi yapılmadı.

Sağlıklı kontrol grubu için venöz kanda 8 saat üzeri açlık sonrası plazma glukozu, serum kreatinin düzeyleri ve eGFR ölçümlerine bakıldı. Anormal bulgu varlığında çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS versiyon 20.0 ve Medcalc versiyon 16 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) istatistik yazılımları kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda; sürekli sayısal değişkenler için medyan ve %25 - %75 çeyreklikler arası dağılım (ÇAD) ve ortalama ve standart sapma (SS), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmalarında Independent-Samples Mann-Whitney U Test, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent-Samples Kruskal-Wallis Test ve Bonferroni düzeltmeli Dunn's Post Hoc testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare Testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Normoalbuminürik DN ve mikroalbuminürik DN varlığının tahmini için, farklı anatomik bölgelerden ölçümü yapılan ADC, FA ve R2 parametrelerinin kesim noktalarının belirlenmesinde ROC analizi kullanılmıştır. ROC analizinde; eğri altındaki alanın (EAA) istatistiksel olarak anlamlılığına göre tanısal performans değerlendirilmiştir. ROC analizinde en iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplanan en iyi kesim noktasına göre sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplanmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Prospektif tasarıma sahip bu tez çalışmasında, çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun 31 kontrol hastası, 32 normoalbuminürik DN hastası ve 21 mikroalbuminürik DN hastasının verileri analize dâhil edilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 11’de sunulmuştur. Gruplar arasında hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	Kontrol grubu (n=31)	Normoalbuminüri k grup (n=32)	Mikroalbuminüri k grup (n=21)	p
Yaş (yıl), Medyan (ÇAD)	46,0 (41,0-48,0)	51,5 (42,3-60,5)	49,0 (42,0-63,5)	0,069 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	19 (61,3)	17 (53,1)	11 (52,4)	0,571 ^b
Erkek	12 (38,7)	15 (46,9)	10 (47,6)	
Toplam				

^aPearson Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

^bKruskall-Wallis Testi kullanılmıştır.

ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım.

DN hastalarının tanı süresi ve albümin/kreatinin oranı Tablo 12’de sunulmuştur. Gruplar arasında tanı süresi istatistiksel olarak benzerdir.

Buna karşın, normoalbuminürik DN hastalarında medyan albümin/kreatinin oranı 9,7 iken, mikroalbuminürik DN hastalarında ise medyan albümin/kreatinin oranı 63,0 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12. DN hastalarının Tanı Süresi ve Albümin/Kreatinin Oranı Dağılımları

Özellik	Normoalbuminürik grup (n=32)	Mikroalbuminürik grup (n=21)	<i>p</i> ^a
Tanı süresi (yıl)			
Medyan (ÇAD)	6,0 (4,0-11,0)	6,0 (1,5-13,0)	0,523
Ortalama±SS	8,0±5,7	7,2±6,1	
Albumin/Kreatinin Oranı			
Medyan (ÇAD)	9,7 (6,7-15,9)	63,0 (39,2-102,5)	<0,001
Ortalama±SS	12,1±7,3	82,8±61,8	

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım, SS: Standart sapma.

4.2. ADC, FA ve R2* Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Normoalbuminürik DN ve Mikroalbuminürik DN Tahmini Açısından Tanısal Performansları

Tablo 13'te ADC değerlerinin çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, üst medulla, orta korteks, orta medulla bölgeleri ve tüm medulla ADC değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Buna karşın, kontrol grubu üst korteks medyan ADC değeri $1,800 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normoalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,687 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve mikroalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,718 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,013$).

Kontrol grubu alt korteks medyan ADC değeri $1,862 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normoalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,772 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve mikroalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$).

Kontrol grubu alt medulla medyan ADC değeri $1,210 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normoalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,126 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve mikroalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,141 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,017$).

Kontrol grubu tüm korteks medyan ADC değeri $1,801 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normoalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,747 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve mikroalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,764 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,013$).

Kontrol grubu tüm böbrek medyan ADC değeri $1,501 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, normoalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,456 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve mikroalbuminürik grup medyan ADC değeri $1,461 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,021$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta Gruplarına Göre ADC Değerlerinin Dağılımı

Anatomik Bölge	ADC değeri ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), Medyan (ÇAD)			p^a
	Kontrol grubu (n=31)	Normoalbuminürik grup (n=32)	Mikroalbuminürik grup (n=21)	
Üst korteks	1,800 (1,713-1,863)	1,687 (1,635-1,796)	1,718 (1,656-1,805)	0,013
Üst medulla	1,180 (1,144-1,284)	1,146 (1,086-1,252)	1,196 (1,145-1,237)	0,111
Orta korteks	1,762 (1,675-1,860)	1,725 (1,649-1,791)	1,749 (1,626-1,802)	0,176
Orta medulla	1,182 (1,124-1,264)	1,139 (1,105-1,228)	1,173 (1,129-1,224)	0,311
Alt korteks	1,862 (1,774-1,949)	1,772 (1,715-1,860)	1,798 (1,693-1,841)	0,007
Alt medulla	1,210 (1,149-1,253)	1,126 (1,076-1,218)	1,141 (1,083-1,272)	0,017
Korteks	1,801 (1,731-1,870)	1,747 (1,663-1,805)	1,764 (1,670-1,799)	0,013
Medulla	1,182 (1,147-1,248)	1,155 (1,108-1,213)	1,165 (1,135-1,228)	0,074
Tüm böbrek	1,501 (1,451-1,550)	1,456 (1,399-1,491)	1,461 (1,401-1,506)	0,021

^aIndependent-Samples Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır.

Tablo 14'te ADC değerlerinin çalışma grupları arasındaki post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre, kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında üst korteks ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,014$).

Bununla birlikte, kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında ve kontrol grubu ile mikroalbuminürik DN grubu arasında alt korteks ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p=0,013$ ve $p=0,041$). Kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında alt medulla ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,018$). Kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında tüm korteks ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,018$). Ayrıca, kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında tüm böbrek ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,020$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta Gruplarına Göre ADC Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Anatomik bölge	Post-hoc ikili karşılaştırma	<i>p</i> ^a
Üst korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,014
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,143
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,999
Alt korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,013
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,041
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,999
Alt medulla	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,018
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,161
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,999
Korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,018
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,086
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,999
Tüm böbrek	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,020
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,218
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,999

^aBonferroni düzeltmeli Dunn's Post Hoc testi kullanılmıştır.

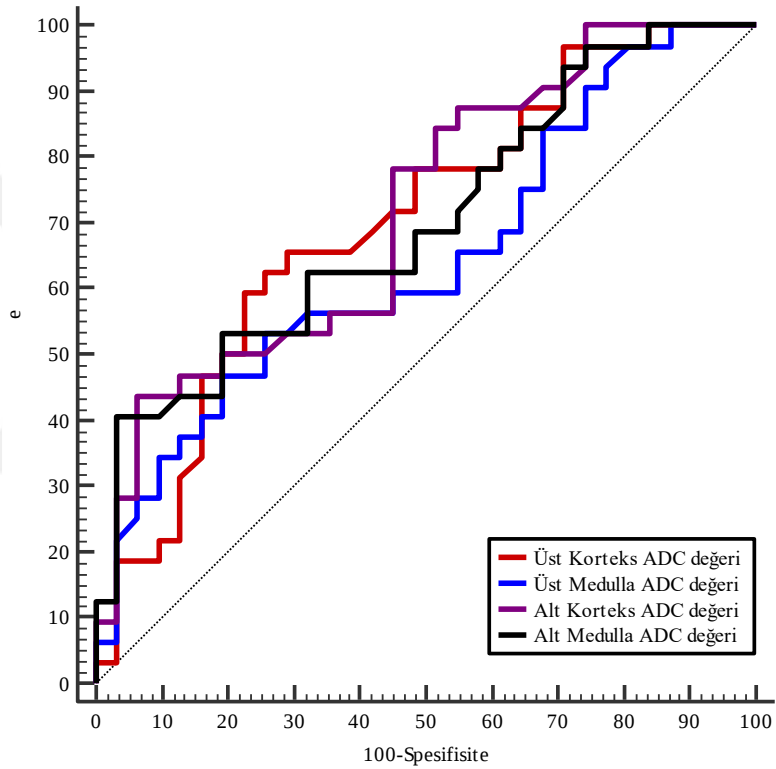
Tablo 15 ve Şekil 7’de normoalbuminürik DN tahmini için ADC değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, sensitivite ve spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, orta korteks ve orta medulla ADC değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir. Buna karşın, üst korteks (EAA:0,702 ve p=0,002), üst medulla (EAA:0,645 ve p=0,039), alt korteks (EAA:0,716 ve p=0,008) ve alt medulla (EAA:0,701 ve p=0,002) ADC değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahiptir (Tablo 15).

Üst korteks ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,705 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %59,4 ve spesifisitesi %77,4; üst medulla DC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,136 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %46,9 ve spesifisitesi %80,6; alt korteks ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,740 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %43,7 ve spesifisitesi %93,5; alt medulla ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,101 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %40,6 ve spesifisitesi %96,8 olarak bulunmuştur (Tablo 15 ve Şekil 7).

Tablo 15. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Analizi

Anatomik bölge	EAA	<i>p</i>	Kesim noktası (10 ⁻³ mm ² /s)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Üst korteks	0,702	0,002	≤1,705	59,4	77,4
Üst medulla	0,645	0,039	≤1,136	46,9	80,6
Orta korteks	0,628	0,073	≤1,811	87,5	38,7
Orta medulla	0,605	0,145	≤1,120	43,7	80,6
Alt korteks	0,716	0,008	≤1,740	43,7	93,5
Alt medulla	0,701	0,002	≤1,101	40,6	96,8

EAA: Eğri altındaki alan.



Şekil 7. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Eğrisi (Yapılan ROC Analizinde, Farklı Anatomik Bölgelere Ait ADC Değerlerinin Eğri Altındaki Alanları Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Saptanmamıştır.)

Tablo 16 ve Şekil 8’de mikroalbuminürik DN tahmini için ADC değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, sensitivite ve spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, üst medulla, orta korteks, orta medulla ve alt medulla ADC değerleri mikroalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir. Buna karşın, üst korteks (EAA:0,671 ve

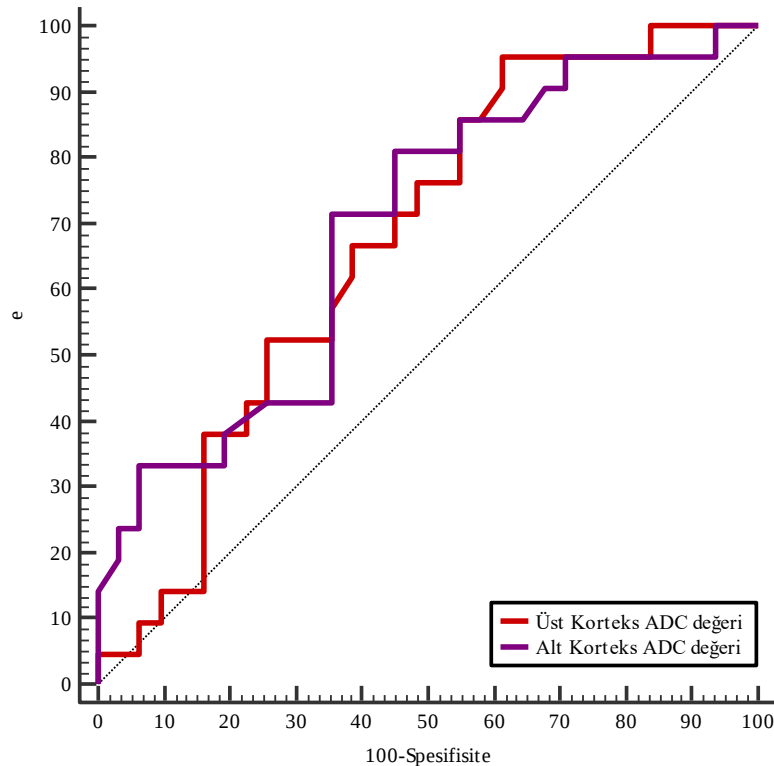
p=0,023) ve alt korteks (EAA:0,691 ve p=0,011) ADC değerleri mikroalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahiptir (Tablo 16).

Üst korteks ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,819 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %95,2 ve spesifisitesi %38,7 ve alt korteks ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,806 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %71,4 ve spesifisitesi %64,5 olarak bulunmuştur (Tablo 16 ve Şekil 8).

Tablo 16. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Analizi

Anatomik bölge	EAA	p	Kesim noktası ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Üst korteks	0,671	0,023	$\leq 1,819$	95,2	38,7
Üst medulla	0,502	0,978	$\leq 1,183$	38,1	45,2
Orta korteks	0,611	0,171	$\leq 1,812$	90,5	38,7
Orta medulla	0,520	0,809	$\leq 1,272$	90,5	22,6
Alt korteks	0,691	0,011	$\leq 1,806$	71,4	64,5
Alt medulla	0,659	0,067	$\leq 1,172$	71,4	67,7

EAA: Eğri altındaki alan.



Şekil 8. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin ADC Değerlerinin ROC Eğrisi (Yapılan ROC analizinde, farklı anatomik bölgelere ait ADC değerlerinin eğri altındaki alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.)

Tablo 17’de FA değerlerinin çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, üst medulla, orta korteks ve orta medulla bölgeleri FA değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Buna karşın, kontrol grubu üst korteks medyan FA değeri 0,324, normoalbuminürik grup medyan FA değeri 0,337 ve mikroalbuminürik grup medyan FA değeri 0,319 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,033$).

Kontrol grubu alt korteks medyan FA değeri 0,292, normoalbuminürik grup medyan FA değeri 0,317 ve mikroalbuminürik grup medyan FA değeri 0,308 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,011$).

Kontrol grubu alt medulla medyan FA değeri 0,469, normoalbuminürik grup medyan FA değeri 0,496 ve mikroalbuminürik grup medyan FA değeri 0,454 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,038$).

Kontrol grubu tüm korteks medyan FA değeri 0,314, normoalbuminürik grup medyan FA değeri 0,330 ve mikroalbuminürik grup medyan FA değeri 0,319 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$).

Kontrol grubu tüm böbrek medyan FA değeri 0,393, normoalbuminürik grup medyan FA değeri 0,406 ve mikroalbuminürik grup medyan FA değeri 0,391 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,011$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta Gruplarına Göre FA Değerlerinin Dağılımı

Anatomik Bölge	FA değeri, Medyan (ÇAD)			p^a
	Kontrol grubu (n=31)	Normoalbuminürik grup (n=32)	Mikroalbuminürik grup (n=21)	
Üst korteks	0,324 (0,308-0,339)	0,337 (0,307-0,367)	0,319 (0,302-0,337)	0,033
Üst medulla	0,470 (0,450-0,505)	0,464 (0,420-0,516)	0,466 (0,423-0,491)	0,524
Orta korteks	0,317 (0,296-0,334)	0,329 (0,315-0,350)	0,313 (0,283-0,336)	0,092
Orta medulla	0,481 (0,439-0,504)	0,483 (0,434-0,502)	0,462 (0,423-0,484)	0,420
Alt korteks	0,292 (0,277-0,319)	0,317 (0,299-0,342)	0,308 (0,286-0,328)	0,011
Alt medulla	0,469 (0,417-0,493)	0,496 (0,460-0,519)	0,454 (0,438-0,499)	0,038
Korteks	0,314 (0,293-0,326)	0,330 (0,314-0,343)	0,319 (0,300-0,323)	0,005
Medulla	0,469 (0,446-0,497)	0,481 (0,458-0,506)	0,463 (0,446-0,475)	0,135
Tüm böbrek	0,393 (0,375-0,405)	0,406 (0,390-0,425)	0,391 (0,379-0,399)	0,011

^aIndependent-Samples Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır.

Tablo 18’de FA değerlerinin çalışma grupları arasındaki post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre, normoalbuminürik DN grubu ile mikroalbuminürik DN grubu arasında üst korteks FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,031$).

Bununla birlikte, kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında alt korteks FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,008$).

Kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında alt medulla FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,048$).

Kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında ve normoalbuminürik DN grubu ve mikroalbuminürik DN grubu arasında tüm korteks FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p=0,009$ ve $p=0,033$).

Ayrıca, Kontrol grubu ile normoalbuminürik DN grubu arasında ve normoalbuminürik DN grubu ve mikroalbuminürik DN grubu arasında tüm böbrek FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (sırasıyla, $p=0,022$ ve $p=0,049$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta Gruplarına Göre FA Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Anatomik bölge	Post-hoc ikili karşılaştırma	p^a
Üst korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,375
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,734
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,031
Alt korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,008
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,597
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,495
Alt medulla	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,048
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,999
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,204
Korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,009
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,999
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,033
Tüm böbrek	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,022
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,999
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,049

^aBonferroni düzeltilmeli Dunn’s Post Hoc testi kullanılmıştır.

Tablo 19 ve Şekil 9’da normoalbuminürik DN tahmini için FA değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, sensitivite ve

spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, üst korteks, üst medulla ve orta medulla FA değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir.

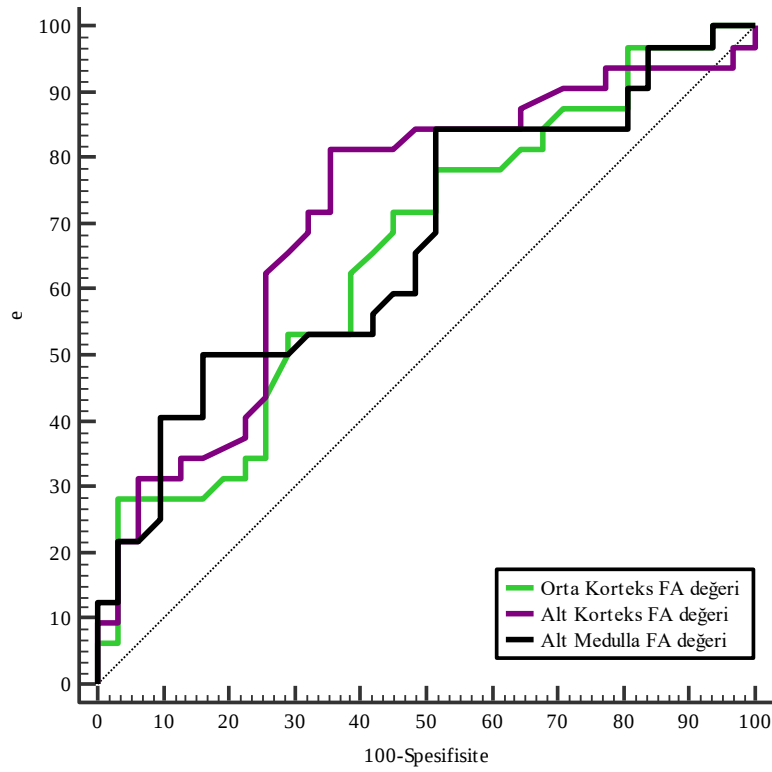
Buna karşın, orta korteks (EAA:0,654 ve $p=0,027$), alt korteks (EAA:0,714 ve $p=0,001$) ve alt medulla (EAA:0,669 ve $p=0,014$) FA değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahiptir (Tablo 19).

Orta korteks FA değeri açısından en iyi kesim noktası $>0,319$ için sensitivitesi %71,9 ve spesifisitesi %54,8; alt korteks FA değeri açısından en iyi kesim noktası $>0,297$ için sensitivitesi %81,2 ve spesifisitesi %64,5 ve alt medulla FA değeri açısından en iyi kesim noktası $>0,497$ için sensitivitesi %50,0 ve spesifisitesi %83,9 olarak bulunmuştur (Tablo 19 ve Şekil 9).

Tablo 19. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin FA Değerlerinin ROC Analizi

Anatomik bölge	EAA	<i>p</i>	Kesim noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Üst korteks	0,619	0,100	$>0,344$	43,7	83,9
Üst medulla	0,533	0,659	$\leq 0,439$	43,7	80,6
Orta korteks	0,654	0,027	$>0,319$	71,9	54,8
Orta medulla	0,506	0,941	$\leq 0,404$	15,6	100,0
Alt korteks	0,714	0,001	$>0,297$	81,2	64,5
Alt medulla	0,669	0,014	$>0,497$	50,0	83,9

EAA: Eğri altındaki alan.



Şekil 9. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin FA Değerlerinin ROC Eğrisi (Yapılan ROC analizinde, farklı anatomik bölgelere ait FA değerlerinin eğri altındaki alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.)

Tablo 20 mikroalbuminürik DN tahmini için FA değerlerinin ROC analizi sonuçları sunulmuştur. Buna göre, hiçbir anatomik bölgede elde edilen FA değerleri mikroalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir (Tablo 20).

Tablo 20. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin FA Değerlerinin ROC Analizi

Anatomik bölge	EAA	<i>p</i>	Kesim noktası	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Üst korteks	0,604	0,203	$\leq 0,320$	61,9	64,5
Üst medulla	0,598	0,230	$\leq 0,438$	42,9	80,6
Orta korteks	0,503	0,972	$> 0,328$	42,9	71,0
Orta medulla	0,586	0,311	$\leq 0,481$	76,2	48,4
Alt korteks	0,611	0,190	$> 0,297$	66,7	64,5
Alt medulla	0,538	0,655	$> 0,435$	80,9	41,9

EAA: Eğri altındaki alan.

Tablo 21’de R2* değerlerinin çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre, üst medulla, orta korteks, orta medulla, alt korteks, alt medulla bölgeleri ve tüm korteks, tüm medulla ve tüm böbrek R2* değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Buna karşın, kontrol grubu üst korteks medyan R2* değeri 16,87 ms⁻¹, normoalbuminürik grup medyan R2* değeri 17,74 ms⁻¹ ve mikroalbuminürik grup medyan R2* değeri 16,58 ms⁻¹ olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,017) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta Gruplarına Göre R2* Değerlerinin Dağılımı

Anatomik Bölge	R2* değeri (ms ⁻¹), Medyan (ÇAD)			p ^a
	Kontrol grubu (n=31)	Normoalbuminürik grup (n=32)	Mikroalbuminürik grup (n=21)	
Üst korteks	16,87 (15,60-18,60)	17,74 (16,62-19,27)	16,58 (15,44-17,63)	0,017
Üst medulla	36,46 (33,48-39,38)	36,09 (32,96-39,00)	34,47 (31,33-40,62)	0,785
Orta korteks	17,14 (16,04-17,76)	17,74 (16,71-18,76)	17,58 (16,50-19,00)	0,297
Orta medulla	35,60 (34,23-38,08)	37,96 (34,21-42,16)	39,06 (33,10-42,44)	0,266
Alt korteks	16,62 (15,89-17,31)	17,29 (16,06-18,80)	16,70 (15,58-18,16)	0,247
Alt medulla	32,25 (32,20-37,12)	34,50 (31,21-38,37)	36,61 (32,47-38,81)	0,595
Korteks	16,92 (16,11-17,61)	17,33 (16,69-18,68)	17,02 (15,96-18,08)	0,108
Medulla	35,11 (33,61-37,62)	36,34 (33,74-39,85)	37,06 (32,26-40,59)	0,734
Tüm böbrek	26,03 (24,94-27,68)	27,35 (25,10-28,91)	26,54 (24,96-29,37)	0,541

^aIndependent-Samples Kruskal-Wallis Test kullanılmıştır.

Tablo 22’de R2* değerlerinin çalışma grupları arasındaki post-hoc ikili karşılaştırmaları verilmiştir. Buna göre, normoalbuminürik DN grubu ile mikroalbuminürik DN grubu arasında üst korteks R2* değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,021) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta Gruplarına Göre R2* Değerlerinin Post-Hoc İkili Karşılaştırmaları

Anatomik bölge	Post-hoc ikili karşılaştırma	p*
Üst korteks	Kontrol-Normoalbuminürik DN	0,135
	Kontrol-Mikroalbuminürik DN	0,999
	Normoalbuminürik DN-Mikroalbuminürik DN	0,021

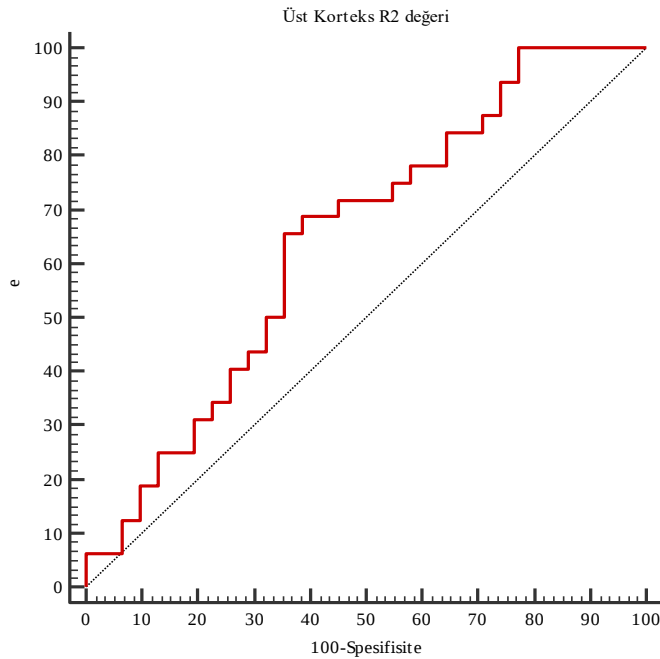
* Bonferroni düzeltilmeli Dunn’s Post Hoc testi kullanılmıştır.

Tablo 23 ve Şekil 10’da normoalbuminürik DN tahmini için R2* değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, sensitivite ve spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, üst medulla, orta korteks, orta medulla, alt korteks ve alt medulla R2* değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir. Buna karşın, üst korteks (EAA:0,643 ve p=0,043) R2* değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahiptir (Tablo 23). Üst korteks R2* değeri açısından en iyi kesim noktası >17,325 ms⁻¹ için sensitivitesi %65,6 ve spesifisitesi %64,5 olarak bulunmuştur (Tablo 23 ve Şekil 10).

Tablo 23. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin R2* Değerlerinin ROC Analizi

Anatomik bölge	EAA	p	Kesim noktası (ms ⁻¹)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Üst korteks	0,643	0,043	>17,325	65,6	64,5
Üst medulla	0,539	0,595	≤28,885	12,5	100,0
Orta korteks	0,614	0,115	>17,165	71,9	54,8
Orta medulla	0,614	0,123	>40,405	43,7	90,3
Alt korteks	0,621	0,095	>17,670	40,6	90,3
Alt medulla	0,520	0,788	≤31,475	34,4	83,9

EAA: Eğri altındaki alan.



Şekil 10. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin Üst Korteks R2* Değerinin ROC Eğrisi

Tablo 24’te mikroalbuminürik DN tahmini için R2* değerlerinin ROC analizi sonuçları sunulmuştur. Buna göre, hiçbir anatomik bölgede ölçülen R2* değerleri mikroalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir (Tablo 24).

Tablo 24. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin R2* Değerlerinin ROC Analizi

Anatomik bölge	EAA	<i>p</i>	Kesim noktası (ms ⁻¹)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Üst korteks	0,568	0,402	≤16,735	61,9	54,8
Üst medulla	0,550	0,575	≤32,360	33,3	87,1
Orta korteks	0,578	0,369	>18,650	38,1	87,1
Orta medulla	0,593	0,313	>38,805	52,4	83,9
Alt korteks	0,545	0,612	>17,340	47,6	80,6
Alt medulla	0,576	0,381	>37,235	42,9	80,6

EAA: Eğri altındaki alan.

Tablo 25 ve Şekil 11’de normoalbuminürik DN tahmini için tüm korteks, tüm medulla ve tüm böbrek ADC, FA ve R2* değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, sensitivite ve spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, tüm medulla FA değeri, tüm medulla ve tüm böbrek R2* değerleri normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir. Buna karşın, tüm korteks ADC değeri (EAA:0,706 ve p=0,002), tüm medulla ADC değeri (EAA:0,666 ve p=0,015), tüm böbrek ADC değeri (EAA:0,698 ve p=0,003), tüm korteks FA değeri (EAA:0,712 ve p=0,001), tüm böbrek FA değeri (EAA:0,668 ve p=0,016), tüm korteks R2* değeri (EAA:0,648 ve p=0,033) normoalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahiptir (Tablo 25).

Tüm korteks ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,693 \times 10^{-3}$ mm²/s için sensitivitesi %34,4 ve spesifisitesi %96,8; tüm medulla ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,105 \times 10^{-3}$ mm²/s için sensitivitesi %25,0 ve spesifisitesi %100,0 ve tüm böbrek ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,493 \times 10^{-3}$ mm²/s için sensitivitesi %81,2 ve spesifisitesi %51,6 olarak bulunmuştur.

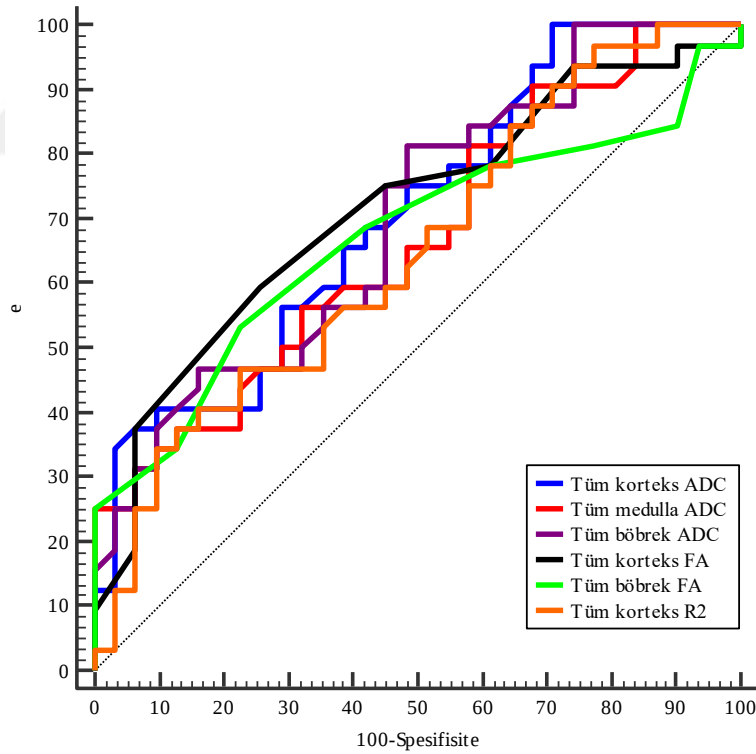
Tüm korteks FA değeri açısından en iyi kesim noktası >0,320 sensitivitesi %59,4 ve spesifisitesi %74,2 ve tüm böbrek FA değeri açısından en iyi kesim noktası >0,400 için sensitivitesi %53,1 ve spesifisitesi %77,4 olarak bulunmuştur.

Tüm korteks R2* değeri açısından en iyi kesim noktası $>18,330 \text{ ms}^{-1}$ için sensitivitesi %34,4 ve spesifisitesi %90,3 olarak bulunmuştur (Tablo 25 ve Şekil 11).

Tablo 25. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks, Tüm Medulla ve Tüm Böbrek ADC, FA ve R2* Değerlerinin ROC Analizi

Parametre	Anatomik bölge	EAA	p	Kesim noktası (ms^{-1})	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
ADC	Korteks	0,706	0,002	$\leq 1,693$	34,4	96,8
	Medulla	0,666	0,015	$\leq 1,105$	25,0	100,0
	Tüm böbrek	0,698	0,003	$\leq 1,493$	81,2	51,6
FA	Korteks	0,712	0,001	$> 0,320$	59,4	74,2
	Medulla	0,584	0,245	$> 0,460$	65,6	48,4
	Tüm böbrek	0,668	0,016	$> 0,400$	53,1	77,4
R2*	Korteks	0,648	0,033	$> 18,330$	34,4	90,3
	Medulla	0,540	0,592	$> 39,250$	28,1	90,3
	Tüm böbrek	0,579	0,295	$> 27,240$	53,1	74,2

EAA: Eğri altındaki alan



Şekil 11. Normoalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks, Tüm Medulla ve Tüm Böbrek ADC, FA ve R2* Değerlerinin ROC Eğrisi (Yapılan ROC analizinde, farklı anatomik bölgelere ait ADC, FA ve R2* değerlerinin eğri altındaki alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.)

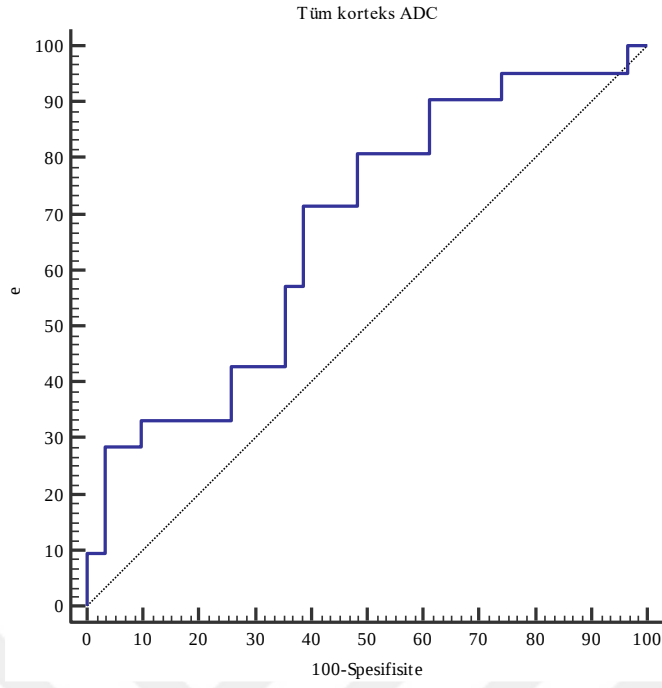
Tablo 26 ve Şekil 12’de mikroalbuminürik DN tahmini için tüm korteks, tüm medulla ve tüm böbrek ADC, FA ve R2* değerlerinin ROC analizi sonucu elde edilen, eğri altındaki alan, kesim noktası, sensitivite ve spesifisite değerleri sunulmuştur. Buna göre, tüm medulla ve tüm böbrek ADC değeri, tüm korteks, tüm medulla ve tüm böbrek FA değerleri ve tüm korteks, tüm medulla ve tüm böbrek R2* değerleri mikroalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahip değildir. Buna karşın, tüm korteks ADC değeri (EAA:0,673 ve p=0,025) mikroalbuminürik DN tahmini için istatistiksel olarak anlamlı tanısal performansa sahiptir (Tablo 26).

Tüm korteks ADC değeri açısından en iyi kesim noktası $\leq 1,775 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ için sensitivitesi %71,4 ve spesifisitesi %61,3 olarak bulunmuştur (Tablo 26 ve Şekil 12).

Tablo 26. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks, Tüm Medulla ve Tüm Böbrek ADC, FA ve R2* Değerlerinin ROC Analizi

Parametre	Anatomik bölge	EAA	p	Kesim noktası (ms ⁻¹)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
ADC	Korteks	0,673	0,025	$\leq 1,775$	71,4	61,3
	Medulla	0,585	0,303	$\leq 1,174$	66,7	54,8
	Tüm böbrek	0,648	0,062	$\leq 1,498$	76,2	51,6
FA	Korteks	0,528	0,741	$> 0,300$	71,4	38,7
	Medulla	0,575	0,348	$\leq 0,470$	76,2	45,2
	Tüm böbrek	0,526	0,748	$\leq 0,400$	90,5	22,6
R2*	Korteks	0,528	0,750	$> 17,610$	42,9	77,4
	Medulla	0,561	0,499	$> 39,250$	33,3	90,3
	Tüm böbrek	0,560	0,497	$> 28,430$	33,3	90,3

EAA: Eğri altındaki alan.



Şekil 12. Mikroalbuminürik DN Tahmini İçin Tüm Korteks R2* Değerinin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Diyabetik nefropatiyi normoalbuminüri (albumin/kreatinin oranı $< 30\text{mg/g}$) evresinde tespit etmek için BOLD MRG, DAG, DTG sekansları ile böbrek korteks ve medullasını değerlendirdiğimiz çalışmamızda her iki böbrek korteks ADC ve FA değerleri ortalamalarının sağlıklı kontrol grubu ile normoalbuminüri grubunu ayırmada en etkili parametreler olduğu saptandı.

Günümüzde MRG teknolojisindeki gelişmeler ile DTG ve DAG sekansları bir organın mikroyapısıyla, BOLD MRG sekansı ise doku oksijenlenme düzeyleri ile ilgili bilgi sağlayabilmektedir ve bu sekanslar beyinde başarıyla uygulanmışlardır (9,10). ADC ve FA değerleri, aynı fenomenin, yani difüzyonun farklı özelliklerini ifade eder. DAG’da ölçülen ADC değerleri su moleküllerinin difüzyonundan faydalanarak belirli bir dokunun perfüzyonunu gösterirken, DTG’de ölçülen FA değerleri su molekülleri difüzyonunun yönünü etkileyen doku organizasyonunu gösterir. Perfüzyonun azalması, difüzyon kısıtlılığının artması anlamına gelir bu da ADC değerlerinde azalmaya yol açar. Difüzyonun daha fazla tek yönlü hale gelmesi ise anizotropiyi güçlendirerek FA değerlerinde artışa sebep olur. BOLD MRG’de ölçülen $R2^*$ değerindeki bir artış, oksijenli hemoglobinde azalmaya, kısmi oksijen basıncında düşüşe ve doku hipoksisine karşılık gelir (6,9). Böbrek dokusunun biyokimyasal özelliklerinin ve yapısının temel olarak suyun difüzyon kapasitesini etkileyebildiği göz önüne alındığında, renal parankimde gelişen patolojiler suyun difüzyonunu ve anizotropisini etkiler (12).

Çalışmamızda renal korteks ortalama FA değerlerinde normoalbuminüri grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış izledik. İlginç bir şekilde FA değerlerinde mikroalbuminüri grubunda ise normoalbuminüri grubuna göre anlamlı derecede azalma mevcuttu. Panduranga ve arkadaşları (77) bizim çalışmamızla benzer şekilde normoalbuminüri grubunda kontrol grubuna göre artış izlenmesine rağmen mikroalbuminüri ve normoalbuminüri grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Panduranga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normoalbuminüri grubundaki hasta sayısı çalışmamızdaki normoalbuminüri grubundaki hasta sayısına göre görece azdı (Bizim çalışmamızda normoalbuminüri grubu: 32 hasta, Panduranga ve arkadaşlarının çalışmasında normoalbuminüri grubu: 19 hasta). Bu farklılık, Panduranga ve

arkadaşlarının mikroalbuminüri ve normoalbuminüri grupları arasında anlamlı fark bulamamasında bir etken olmuş olabilir.

Wang ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde renal korteks FA değerlerinde mikroalbuminüri grubunda normoalbuminüri grubuna göre anlamlı derecede azalma mevcuttu. Normoalbuminüri grubunda kontrol grubuna göre artış eğilimi olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (Kontrol 0.24 ± 0.040 , Normoalbuminüri 25 ± 0.03).

Bu çalışmada renal korteks FA değerinde normoalbuminüri ile kontrol grubu ve mikroalbuminüri ile normoalbuminüri grupları arasında anlamlı bulgular elde ettiğimiz için bu değerlerin ROC analizini yaptık. Normoalbuminüri grubu tahmininde renal korteks FA $> 0,320$ kesim değerinde ($p=0.001$) % 74,2 spesifisite, % 59,4 sensitivite ile anlamlı olarak izlendi.

Ye ve arkadaşlarının (79) yaptığı çalışmada ise diyabetik grup ile kontrol grubu renal korteks FA değerlerinde diyabetik grup lehine anlamlı derecede azalma izlendi. Bu bizim çalışmamız ile ne kadar farklılık göstereceği, bu farklılık Ye ve arkadaşlarının diyabetik grubu albuminüri seviyelerine göre gruplara ayırmayıp bir bütün olarak değerlendirmesiyle açıklanabilir.

Hu ve arkadaşlarının (80) , Hueper ve arkadaşlarının (81) diyabetik farelerde yaptığı iki benzer çalışma diyabetik farelerde renal kortikal FA değerlerinin azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca literatürde renal kortikal FA ve albumüri arasından anlamlı bir ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (1,6,7,12,82).

Bizim çalışmamızda normoalbuminüri grubunda kontrol grubuna göre artan renal korteks FA değeri DN'nin ilk aşamalarında ortaya çıkan glomerüler hiperfiltrasyon ile açıklanabilir. DN'nin çok erken evrelerinde, renal tübüler hücrelerin şişmesi, epitel hücrelerinin vakuolar dejenerasyonu, bazal membran kalınlığında artış ve esas olarak interstisyel fibroz ile kendini gösteren tübülointerstisyel lezyonlar meydana gelmesine rağmen, çoğu renal tübülün yapısı bozulmadan kalır. Bu hemodinamik ve mikroyapısal değişiklikler anizotropiyi güçlendirebilir. Bu durum, erken DN evrelerinde kortikal FA değerlerindeki artış eğilimini açıklayabilmektedir (83). Buna karşılık daha ileri DN evrelerinde tübüler atrofi, bazal membran kalınlaşması, lümen genişlemesi ve hatta tübüler nekroz geliştiğinde, anizotropideki zayıflama sonucu renal korteks FA değerleri düşme eğilimi gösterebilir. Bu durum

bizim çalışmamızda mikroalbuminüri grubunda, normoalbuminüri grubuna göre anlamlı derecede azalma gösteren renal korteks FA değerlerini açıklamaktadır (84).

Çalışmamızda renal korteks ortalama ADC değerlerinde, normoalbuminüri grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma olmasına rağmen normoalbuminüri ile mikroalbuminüri grubu arasında anlamlı farklılık bulamadık. Bu bulgular Chen ve arkadaşlarının (12), Panduranga ve arkadaşlarının (77), Saini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla (83) uyumludur. Bu bize DN'nin normoalbuminüri ile mikroalbuminüri grubunun böbrekte benzer mikroyapısal değişikliklere yol açtığını ancak albuminürinin sadece mikroalbuminüri grubunda ortaya çıktığını gösterebilir. Ayrıca Panduranga ve arkadaşları albuminüri seviyeleri arttıkça renal korteks ADC değerlerinde anlamlı derecede azalma buldular. Bizim çalışmamızda ise albuminüri seviyeleri ile renal korteks ADC değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuca Panduranga ve arkadaşlarının çalışmaya makroalbuminürik (albumin/kreatinin oranı > 300 mg/g) grubu dahil etmiş olmasının bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada renal korteks ADC değerinde normoalbuminüri ile kontrol grubu arasında anlamlı bulgular elde ettiğimiz için bu değerlerin ROC analizini yaptık. Normoalbuminüri grubu tahmininde renal korteks $ADC \leq 1,693 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ kesim değerinde ($p=0,002$) % 96,8 spesifisite, % 34,4 sensitivite; mikroalbuminüri grubu tahmininde ise renal korteks $ADC \leq 1,775 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ kesim değerinde ($p=0,025$) % 61,3 spesifisite, % 71,4 sensitivite ile anlamlı olarak bulundu.

Osman ve arkadaşlarının (85), Çakmak ve arkadaşlarının (86) diyabetik grubu eGFR ye göre 5 gruba sınıflandırarak yaptığı benzer iki çalışmada, renal korteks ADC değerlerinde diyabetik grupta bizim çalışmamızla benzer şekilde azalma mevcuttur. Ancak bu azalmanın ileri evrelerde erken evrelere göre daha belirgin olduğunu izlediler. Lu ve arkadaşlarının (82) diyabetik grubu eGFR ye göre 2 gruba ayırdığı bir çalışmada, benzer şekilde renal korteks ADC değerleri diyabetik grupta anlamlı derecede azalmıştı ancak bu azalma sadece DN'nin ileri evresi ile kontrol grubu arasında anlamlıydı. Biz çalışmamızda DN'yi albuminüriye sınıflandırdığımız ve çalışmamıza makroalbuminürik (albumin/kreatinin oranı >300mg/g) grubu dahil etmediğimiz için ileri evrelerde olabilecek belirgin düşüşü görememiş olabiliriz. Ayrıca Çakmak ve arkadaşları, bizim çalışmamızdan farklı olarak esansiyel

hipertansiyon tanısı bulunan DM hastalarında çalışmaya dahil etmiştir. Bu faktöründe DN'nin ileri evrelerinde eGFR düşüşünde, ADC değerlerinin belirgin azalmasında bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

Ries ve arkadaşları (87) diyabetik farelerde renal kortikal ADC değerlerinin normal farelere göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamız ile uyumludur. Ancak Hu ve arkadaşlarının (80), Hueper ve arkadaşlarının (81) diyabetik farelerde yaptığı iki benzer çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak diyabetik farelerde renal kortikal ADC değerlerinin arttığı izlendi. Ayrıca literatürde renal kortikal ADC ve albumüri arasından anlamlı bir ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur (1,6,7,78,79).

Diyabetik renal parankimal hastalıktaki azalan renal perfüzyon ve su difüzyonu, düşük ADC değerlerini açıklamaktadır. Hem afferent hem de efferent arteriollerin kalınlaşması damar çapını azaltır, bu da renal perfüzyondaki azalmaya katkıda bulunur. Glomerüloskleroz, interstisyel fibroz ve böbrek tübüllerinin atrofisi, su moleküllerinin hücre dışı ve hücre içi boşlukta serbest hareketini kısıtlayarak ADC değerlerinin düşmesine neden olur (9,88,89). Bu bulgular ile uyumlu olarak Xu ve arkadaşlarının (90) kronik böbrek hastalarında yaptıkları patolojik ve radyolojik çalışmada renal parankimal ADC değerleri ile interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır.

Bu çalışmada, renal medüller ADC, FA, R2* ve kortikal R2* ortalama değerlerinde sağlıklı kontrol, normoalbuminüri ve mikroalbuminüri grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Böbrekteki kan akışı ağırlıklı olarak renal kortekstedir ve renal medullaya sadece yaklaşık %10 ulaşır (91). Kortekste kan akışının medullaya göre belirgin fazla olması, çalışmamızda renal medulladaki ölçümlerin kortekse göre anlamlı çıkmamasında bir etken olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk kısıtlılığımız, görece küçük örneklem boyutuydu. Daha çok sayıda diyabetli hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak daha anlamlı bulgular elde edilebilir. İkinci kısıtlılığımız, renal BOLD MRG, DTG ve DAG parametrelerindeki değişiklikler için doğrudan histopatolojik kanıt olmamasıydı. Zaman içinde DN'nin değişik evrelerindeki histopatolojik değişiklikleri izlemek ve DN ilerlemesini daha iyi anlamak için gelecekteki çalışmalarda yapılması gerekecektir. Üçüncü kısıtlılığımız,

mikroalbuminüri grubundaki hasta sayımız, normoalbuminüri grubundaki hasta ve kontrol grubundaki sağlıklı birey sayına göre görecede azdı. Biz çalışmamıza böbrek fonksiyonunu etkileyen ek hastalık olması durumunda bu hastaları çalışmamıza dahil etmedik. DN daha ileri evrelerinde esansiyel hipertansiyon gibi böbreği etkileyen ek hastalıkların sıklığının ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımının artması mikroalbuminüri grubundaki hasta sayısının görece az olmasında etkili oldu. Dördüncü kısıtlılığımız, MRG çekiminde hasta ve sağlıklı kontrol grubuna hidrasyon protokolü uygulamamış olmamızdır. Hidrasyon durumunun difüzyon verileri üzerindeki etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olup bu etkiler hala tartışmalıdır (92,93). Beşinci kısıtlılığımız, ROİ yerleşimleri ve değerlendirmeler iki radyolog ile uzlaşa şeklinde gerçekleştirilmiş olup gözlemciler arası değişkenlik hesaplanmamıştır. Daha fazla sayıda okuyucu ile değerlendirilecek olan çalışmalar, bu sonuçların doğrulanmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızdaki bulgular renal korteks ADC ve FA değeri ortalamalarının erken evre DN değerlendirilmesindeki potansiyel rolüne işaret etmektedir. Kontrastsız, noninvaziv bir yöntem olan renal DTG ve DAG sekansları, DN'nin erken evrelerinde takipte ve klinik kararların alınmasında önemli rol oynayabilir. Bununla birlikte, DTG ve DAG sekanslarının önemini ve potansiyel pratikliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

6. SONUÇ

1. Erken evre DN'nin tespit edilmesinde DTG ve DAG kontrastsız MRG sekanslarının kullanılabilceği bulundu.
2. DN'de normoalbuminüri grubu ile sağlıklı kontrol grubunu ayırmada en etkili parametrelerin renal korteks FA ve ADC değerleri olduğu bulundu.
3. DN'de mikroalbuminüri grubu ile normoalbuminüri grubunu ayırmada idrar albümin düzeyleri yanı sıra renal korteks FA değerlerinin kullanılabilceği tespit edildi.
4. DN'nin erken evrelerde değerlendirilmesinde sadece renal korteksten yapılan ölçümlerin yeterli olabileceğini düşünmekteyiz.
5. Normoalbuminüri grubu tahmini için renal korteks FA kesim değer $>0,320$, renal korteks ADC kesim değer $\leq 1,693 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; mikroalbuminüri grubu tahmini için renal korteks ADC kesim değer $\leq 1,775 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Mrđanin T, Nikolić O, Molnar U, Mitrović M, Till V. Diffusion-weighted imaging in the assessment of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2021 Apr 1;34(2):273–83.
2. Deng Y, Yang B ran, Luo J wen, Du G xin, Luo L ping. DTI-based radiomics signature for the detection of early diabetic kidney damage. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Aug 17];45(8):2526–31.
3. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Aug 27];8(1):2–7.
4. Çakmak P, Yağci AB, Dursun B, Herek D, Fenkçi SM. Renal diffusion-weighted imaging in diabetic nephropathy: Correlation with clinical stages of disease. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20(5):374–8.
5. Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 1986 [cited 2023 Aug 22];46(3):201–6.
6. Wei X, Hu R, Zhou X, Ni L, Zha D, Feng H, et al. Alterations of Renal Function in Patients with Diabetic Kidney Disease: A BOLD and DTI Study. *Comput Intell Neurosci*. 2022;2022.
7. Feng YZ, Ye YJ, Cheng ZY, Hu JJ, Zhang CB, Qian L, et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI. *British Journal of Radiology*. 2020 Oct 25;93(1105).
8. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 27];2021.
9. Gaudio C, Clementi V, Busato F, Corcioni B, Orrei MG, Ferramosca E, et al. Diffusion tensor imaging and tractography of the kidneys: assessment of chronic parenchymal diseases. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Aug 20];23(6):1678–85.
10. Ries M, Basseau F, Tyndal B, Jones R, Deminière C, Catargi B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003 Jan 1;17(1):104–13.
11. Chan RW, Von Deuster C, Stoeck CT, Harmer J, Punwani S, Ramachandran N, et al. High-resolution diffusion tensor imaging of the human kidneys using a

free-breathing, multi-slice, targeted field of view approach. NMR Biomed [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Aug 27];27(11):1300.

12. Chen X, Xiao W, Li X, He J, Huang X, Tan Y. In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria. Front Med. 2014 Dec 1;8(4):471–6.
13. Mellitus TEC on the D and C of D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997 Jul 1;20(7):1183–97.
14. IDF Diabetes Atlas 10th Edition Committee. IDF Diabetes Atlas 10th edition. 2021.
15. Satman I, Ozbey N, Boztepe H, Kalaca S, Omer B, Tanakol R, et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II. Endocrine Abstracts. 2011 Apr 1.
16. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep 1;25(9):1551–6.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2023 Jul 12];37(Supplement_1):S81–90.
18. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2021 Dec 1;64(12):2609.
19. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the Life Expectancy of Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. Diabetes. 2012 Nov;61(11):2987.
20. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022.
21. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S13–27.
22. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S17–38.

23. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012;(210):1.
24. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2019.
25. Association American Diabetes. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan 1;34(Supplement_1):S62–9.
26. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Vol. 12, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 222–32.
27. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1335–43.
28. Kumar Tripathi B, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Medical Science Monitor*. 2006;12(7):130–47.
29. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77–82.
30. Viigimaa Margus* SA, TMKKAS and TT. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology* . 2020;18(2):110–6.
31. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019 May 3;18(2):117–24.
32. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. Vol. 12, *Journal of Diabetes Investigation*. Blackwell Publishing; 2021. p. 1322.
33. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):124–36.
34. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Dec 1;42(4):747–87.
35. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. Diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014 Jan 1;120:773–85.
36. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521.

37. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2009;6(5):1232–47.
38. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Jul 24;16(2):130–42.
39. Melissa L. Dawson DMNMSMRCRDCVMKEWM. The evaluation and management of female sexual dysfunction. *J Fam Pract.* 2017;66(12):722–8.
40. Maseroli E, Scavello I, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality- Part I. Risk Factors and Potential Pathophysiological Underpinnings for Female Vasculogenic Sexual Dysfunction Syndromes. *Sex Med Rev.* 2018 Oct 1;6(4):508–24.
41. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, Delfino M, Bitterman O, Napoli A, et al. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Feb 11;8:97.
42. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017 Dec 7;12(12):1984–90.
43. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014 Oct 1;37(10):2864–83.
44. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr 1;77(4 Suppl 1):A7.
45. Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. Vol. 21, *Advances in Chronic Kidney Disease.* W.B. Saunders; 2014. p. 260–6.
46. Committee ADAPP. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jul 26];45(Supplement_1):S175–84.
47. Tankeu AT, Kaze FF, Noubiap JJ, Chelo D, Dehayem MY, Sobngwi E. Exercise-induced albuminuria and circadian blood pressure abnormalities in type 2 diabetes. *World J Nephrol.* 2017 Jul 7;6(4):209.
48. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013.

49. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. 2002;4–327.
50. Sönmez A, Özdoğan Ö, Arici M, Salman S, Derici Ü, Değer SM, et al. Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology(ENCARNE) Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes. Vol. 25, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. Türkiye Klinikleri; 2021. p. 392–411.
51. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar;3(56):457–66.
52. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, TerenceCook H, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Apr;21(4):556–63.
53. Blazquez-Medela A, Lopez-Novoa J, Martinez-Salgado C. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2010 Mar 10;6(2):68–87.
54. Mogensen CE, Schmitz O. The Diabetic Kidney: From Hyperfiltration and Microalbuminuria to End-stage Renal Failure. *Medical Clinics of North America*. 1988 Nov 1;72(6):1465–92.
55. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075–90.
56. Committee ADAPP. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S97–112.
57. Dmund E, Ewis JL, Unsicker AGH, Larke IRC, Omas T, Erl B, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. 2001 Sep 20;345(12):851–60.
58. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. 1993 Nov 11;15(5):69.
59. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014 Jun 1;85(6):1303–9.
60. Baigent C, Landray M, Reith C, Dasgupta T, Emberson J, Herrington W, et al. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the

effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov 1;160(5):785-794.e10.

61. Fiorini F, Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. *J Ultrasound*. 2007 Dec 1;10(4):161–7.
62. Derchi LE, Martinoli C, Saffioti S, Pontremoli R, De Micheli A, Bordone C. Ultrasonographic imaging and Doppler analysis of renal changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acad Radiol* [Internet]. 1994 [cited 2023 Aug 23];1(2):100–5.
63. Soldo D, Brkljacic B, Bozikov V, Drinkovic I, Hauser M. Diabetic nephropathy. Comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol* [Internet]. 1997 [cited 2023 Aug 23];38(2):296–302.
64. Meola M, Samoni S, Petrucci I. Imaging in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 23];188:69–80.
65. Gelal Fazıl. *Radyoloji Fiziği*. 2019. 141–151 p.
66. Tuncel Ercan. *Klinik Radyoloji*. 1994. 51–71 p.
67. Oyar Orhan, Gülsoy Ufuk K. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 2003. 281–371 p.
68. Glover GH. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Apr 1;22(2):133–9.
69. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Mark Haacke E. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications1. *Radiographics*. 2009 Sep 1;29(5):1433–49.
70. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology*. 2006 Sep;240(3):793–802.
71. Prasad P V., Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive Evaluation of Intrarenal Oxygenation With BOLD MRI. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3271–5.
72. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiographics*. 1986 Nov 1;161(2):401–7.
73. Gelal Fazıl. *Radyoloji Fiziği*. 2019;181–8.

74. Moura LM, Luccas R, De Paiva JPQ, Amaro E, Leemans A, Leite C da C, et al. Diffusion tensor imaging biomarkers to predict motor outcomes in stroke: A narrative review. *Front Neurol*. 2019 May 8;10(MAY):444825.
75. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen J Van, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond1. *Radiographics*. 2006 Oct 1;26(SPEC. ISS.).
76. Bulakbaşı Nail, Fidan Derya. Temel ve İleri Difüzyon Ağırlıklı MRG Teknikleri. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2020;261–72.
77. Panduranga AH, Chaturvedy K, Chaturvedy M, Sihag P, Nandvanshi G, Vishnoi S, et al. Study of renal parenchymal changes by diffusion tensor imaging in diabetic nephropathy. *Pol J Radiol [Internet]*. 2022 [cited 2023 Aug 14];87(1):e163.
78. Wang YC, Feng Y, Lu CQ, Ju S. Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy. *Eur Radiol*. 2018 Aug 1;28(8):3326–34.
79. Ye XJ, Cui SH, Song JW, Liu K, Huang XY, Wang L, et al. Using magnetic resonance diffusion tensor imaging to evaluate renal function changes in diabetic patients with early-stage chronic kidney disease. *Clin Radiol [Internet]*. 2019 Feb 1 [cited 2023 Aug 17];74(2):116–22.
80. Hu X, Kuang M, Peng B, Yang Y, Lin W, Li W, et al. Diffusion Tensor Imaging in Rat Models of Preclinical Diabetic Nephropathy: A Preliminary Study. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2021 Aug 27 [cited 2023 Aug 17];12.
81. Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*. 2012;47(7):430–7.
82. Lu L, Sedor JR, Gulani V, Schelling JR, O'Brien A, Flask CA, et al. Use of Diffusion Tensor MRI to Identify Early Changes in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2011 Nov 1;34(5):476–82.
83. Saini S, Kumar V, Koteshwara P. Role of Diffusion Tensor Imaging in renal parenchymal changes. *Indian J Radiol Imaging [Internet]*. 2018 Apr 1 [cited 2023 Aug 20];28(2):175–81.
84. Kaimori JY, Isaka Y, Hatanaka M, Yamamoto S, Ichimaru N, Fujikawa A, et al. Visualization of kidney fibrosis in diabetic nephropathy by long diffusion tensor imaging MRI with spin-echo sequence. *Sci Rep [Internet]*. 2017 Dec 1 [cited 2023 Aug 22];7(1).

85. Osman NMM, Kader MA, Nasr TAEA, Sharawy MA, Keryakos HKH. The Role of Diffusion-Weighted MRI and Apparent Diffusion Coefficient in Assessment of Diabetic Kidney Disease: Preliminary Experience Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 20];14:1–10.
86. Çakmak P, Yağci AB, Dursun B, Herek D, Fenkçi SM. Renal diffusion-weighted imaging in diabetic nephropathy: correlation with clinical stages of disease. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20(5):374.
87. Ries M, Basseau F, Tyndal B, Jones R, Deminière C, Catargi B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Aug 17];17(1):104–13.
88. Goyal A, Sharma R, Bhalla A, Gamanagatti S, Seth A. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction. *Indian J Radiol Imaging* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2023 Aug 22];22(3):155
89. Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 22];48(12):834–42.
90. Xu X, Palmer SL, Lin X, Li W, Chen K, Yan F, et al. Diffusion-weighted imaging and pathology of chronic kidney disease: initial study. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Aug 25];43(7):1749–55.
91. Zheng Z, Shi H, Zhang J, Zhang Y. Renal water molecular diffusion characteristics in healthy native kidneys: assessment with diffusion tensor MR imaging. *PLoS One* [Internet]. 2014 Dec 3 [cited 2023 Aug 23];9(12).
92. Sigmund EE, Vivier PH, Sui D, Lamparello NA, Tantillo K, Mikheev A, et al. Intravoxel incoherent motion and diffusion-tensor imaging in renal tissue under hydration and furosemide flow challenges. *Radiology* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 25];263(3):758–69.
93. Wang WJ, Pui MH, Guo Y, Hu XS, Wang HJ, Yang D. MR diffusion tensor imaging of normal kidneys. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Aug 25];40(5):1099–102.