

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

**BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE GÖRÜNÜR DİFÜZYON
KATSAYISI İLE HİSTOLOJİK DERECELENDİRME
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülhan KILIÇARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erkin OĞUR

Radyodiagnostik Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

♥ Aileme...

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, hoşgörü ve sabırlarını esirgemeyen, bizlere örnek olan değerli hocalarım, başta tez danışmanım Doç. Dr. Selami SERHATLIOĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Erkin OĞUR ve diğer hocalarıma, ayrıca tezimin istatistik çalışmalarında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber emek harcadığımız teknisyen, hemşire, sağlık personeli ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık sürecinde, çok sıkıntı çekmesine rağmen desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Ahmet KILIÇARSLAN'a ve hayatımıza güzellik katan çocuklarımız Şevval ve Nedim Hamza'ya sonsuz sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Böbrek hücreli kanser, böbrekte görülen en sık malign lezyondur. Böbreğin malign tümörleri, bütün malign tümörlerin ve tümör nedeniyle ölümlerin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Ürogenital kanserler içerisinde görülme sıklığı prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir. Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi prognozda bağımsız bir belirleyici rol üstlenerek böbrek hücreli kanser için en yaygın kullanılan sistem haline gelmiştir. Sağ kalım açısından hastaları iyi prognozlu grup (Derece 1), kötü prognozlu grup (Derece 4) ve bu iki grup arasında bir prognoza sahip grup (Derece 2 ve 3) olarak ayırmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme invivo moleküler difüzyon sürecini değerlendirmek için bugün kullanılan tek yöntemdir. Bu çalışmanın amacı görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ile Fuhrman nükleer derecelendirme arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve ADC değerlerinin operasyon öncesi prognozu belirlemede katkısı olup olmayacağı araştırmaktır.

Çalışmamızda hastanemiz bünyesindeki Patoloji Anabilim Dalında böbrek hücreli kanser tanısı konmuş, preoperatif b 1000 gradient değerleri ile elde edilen difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri olan 30 olgu değerlendirildi. ADC haritaları üzerinden ölçümler yapıldı.

Olguların 9 tanesi Derece 1, 11 tanesi Derece 2, 10 tanesi Derece 3 olarak sınıflandırıldı. Nükleer derecelerine göre ortalama ADC değerleri, Derece 1-3 için sırasıyla, $1,68 \pm 0,64 \times 10^{-3}$ sn/mm², $1,16 \pm 0,20 \times 10^{-3}$ sn/mm², $1,35 \pm 0,45 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak ölçüldü. Nükleer derecelerine göre ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında Derece 1 ile 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).

Bu çalışmada ADC değerlerinin böbrek hücreli kanser olgularının derecelendirilmesinde kısmen faydalı ve preoperatif prognostik değerlendirmeye katkısı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Hücreli Kanser, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (DA-MRG), Fuhrman Derecelendirme, Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC)

RELATIONSHIP BETWEEN APPERENT DIFFUSION COEFFICIENT AND HISTOLOGICAL GRADATION IN RENAL CELL CARCINOMA

ABSTRACT

Renal cell carcinoma is the most common malign lesion, diagnosed in kidney. Malign tumors and approximately 2-3% of tumor caused deaths is consisted by renal malign tumors. It is on the third place after prostate and bladder carcinoma as regard to urogenital cancers diagnosis rate. Man to woman diagnosis ratio is approximately 3/2. Fuhrman nuclear grading system which plays an independent predictor role in prognosis has become the most widely used system for renal cell carcinoma. From the point of survivals, patients divided into groups as good prognosis (degree 1), bad prognosis (degree 4) and between this two degradation, one prognosis (degree 2 and 3). Todays, magnetic resonance imaging is the only technique to evaluate in vivo molecular diffusion process. In this study, the relationship between Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values and Fuhrman nuclear grading were evaluated. ADC values, whether contributes to prognosis diagnosis before operation or not, were investigated.

In this study, 30 renal cell carcinoma diagnosed patients who have diffusion weighted magnetic resonance images which are obtained with preoperative b 1000 gradient values were evaluated, in the pathology department in our hospital. Measurements made via ADC maps.

Totally, 9 of matures classified as degree 1, 11 of them classified as degree 2 and also 10 of them classified as degree 3. Based on nuclear degrees, average ADC values for degree 1-3, measured as $1,68 \pm 0,64 \times 10^{-3}$ sec/mm², $1,16 \pm 0,20 \times 10^{-3}$ sec/mm² and $1,35 \pm 0,45 \times 10^{-3}$ sec/mm², respectively. Once the average ADC values based on nuclear degrees compared with each other, meaningful difference observed in between degree 1 and 2 statistically ($p < 0,05$). Meaningful differences did not observed between other degrees ($p > 0,05$).

In this study we come to conclusion that, ADC values in graduation of renal cell carcinoma cases is partially beneficial and may provide contribution to preoperative prognosis evaluation.

Key words: Renal cell carcinoma, Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DA-MRG), Fuhrman Grading, Apperent Diffusion Coefficient (ADC)

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Üriner Sistem Embriyolojisi	2
1.1.1. Pronefroz Gelişmesi	3
1.1.2. Mezonefroz Gelişmesi	4
1.1.3. Metanefroz Gelişmesi	4
1.1.4. Metanefroz Toplama Borularının Gelişmesi	5
1.1.5. Nefron Gelişmesi	6
1.1.6. Metanefrozun İşlev Görmesi	6
1.2. Böbrek Pozisyonunun Değişimi	6
1.3. Böbrek Anatomisi	7
1.3.1. Böbreğin Damar ve Lenfatikleri	9
1.3.1. Böbreğin Sinirleri	11
1.3.2. Böbreğin Yapısı	11
1.4. Böbreğin Histofizyolojisi	16
1.5. Böbrek Hücreli Kanserler	17
1.5.1. Etyoloji	18
1.5.2. Klinik Seyir	20
1.5.3. Evrelendirme	20
1.5.4. Nükleer Derecelendirme	22
1.5.5. Prognostik Faktörler	23
1.6. Böbrek Hücreli Kanserlerin Görüntüleme Yöntemleri	25

1.6.1. Bilgisayarlı Tomografi	25
1.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	26
1.6.3. Ultrasonografi	27
1.7. Böbrek Hücreli Kanserin Sınıflandırılması	27
1.7.1. Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Kanser	27
1.7.2. Multiloküler Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Kanser	29
1.7.3. Papiller Böbrek Hücreli Kanser	29
1.7.4. Kromofob Böbrek Hücreli Kanser	30
1.7.5. Toplayıcı Duktus (Bellini Duktusu) Kanseri	31
1.7.6. Böbrek Medüller Kanser	31
1.7.7. Sınıflandırılmamış Böbrek Hücreli Kanser	32
1.7.8. Diğer Böbrek Hücreli Kanserler	32
1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği	32
1.8.1. Difüzyon Görüntüleme	36
1.8.1.1. Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntülerinin Elde Edilmesi	37
1.8.1.2. DAG (DWI=Diffusion weighted imaging)	40
1.8.1.3. Difüzyon Ağırlıklı MRG’de Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi (Post Processing)	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM	43
2.1. Çalışma Grubu	43
2.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	43
2.3. Görüntülerin Analizi	44
2.4. İstatistiksel Analizi	44
3. BULGULAR	46
4. TARTIŞMA	56
5. KAYNAKLAR	63
6. ÖZGEÇMİŞ	73

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Böbrek kanserlerinin histolojik tipleri (WHO, 2004)	19
Tablo 2. Böbrek kanserlerinde TNM sınıflaması	21
Tablo 3. Anatomik evre / prognostik gruplar	22
Tablo 4. Böbrek hücreli karsinomlarda Fuhrman derecelendirme sistemi	23
Tablo 5. BHK histolojik alt tiplerinin ADC değerleri	48
Tablo 6. Berrak hücreli ve Berrak hücreli olmayan BHK'lerin ADC değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 7. BHK'de derecelere göre olguların ADC değerleri	49
Tablo 8. BHK'nin derecelerine göre ortalama ADC değerlerinin kıyaslanması	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ürogenital kabartının oluşumu	2
Şekil 2. Nefrik sistemin gelişimi.	3
Şekil 3. Ürogenital kabartı ve mezonefroz	5
Şekil 4. Böbreğin pozisyonunun değişiminin şematik görüntüsü	8
Şekil 5. Böbreğin lokalizasyonu	8
Şekil 6. Renal anatomi	9
Şekil 7. Renal arter ve venin dalları	10
Şekil 8. Böbreğin mikrovasküler anatomisi	11
Şekil 9. Böbreğin yapısı	13
Şekil 10. Nefronun fonksiyonel anatomisi	14
Şekil 11. Bowman kapsülünün yapısı	14
Şekil 12. Protonların manyetik alan oluşturmaları	33
Şekil 13. Hidrojen atomlarının dizilim şeması	34
Şekil 14. Anizotropik ve izotropik difüzyon hareketi	37
Şekil 15. Difüzyon görüntüleme elipsoidi	39
Şekil 16. Difüzyon görüntüleme	41
Şekil 17. ADC haritası	42
Şekil 18. Olguların cinsiyete göre yaş aralıkları	46
Şekil 19. BHK’de tümör çapı ile ADC değeri arasındaki ilişki	47
Şekil 20. BHK’de tümör çapı ile Fuhrmann nükleer derece arasındaki ilişki	47
Şekil 21. Derece 1 BHBHK	49
Şekil 22. Derece 1 BHBHK	50
Şekil 23. Derece 2 BHBHK	51
Şekil 24. Derece 2 KrbHK	52
Şekil 25. Derece 3 PBHK	53
Şekil 26. Derece 3 BHBHK	54
Şekil 27. BHK’de derecelere göre olguların ADC değerlerinin grafiksel gösterimi	54
Şekil 28. BHK ve normal parankim arasındaki ADC değerlerinin kıyaslanması	55

KISALTMALAR LİSTESİ

ADC	: Apperent Diffusion Coefficient
ADH	: Anti-diüretik Hormon
BHBHK	: Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Kanser
BHK	: Böbrek Hücreli Kanser
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
D1 – 2 – 3	: Derece 1 – 2 – 3
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EP	: Ekoplanar
FID	: Free Induction Decay
FND	: Fuhrmann Nükleer Derecelendirme
GRE	: Gradyent Eko
KrBHK	: Kromofob Böbrek Hücreli Kanser
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PBHK	: Papiller Böbrek Hücreli Kanser
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of Interest
SE	: Spin Eko
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TE	: Time Eko
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme
VHL	: Von Hippel – Lindau

1. GİRİŞ

Böbrek hücreli kanser (BHK) erişkin böbrek malignitelerinin %2-3'lük kısmını oluşturmaktadır (1). Yıllar içerisinde BHK insidansı giderek artış göstermektedir. Bu durum ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin giderek artan kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konan BHK olgularının sayısının artışına bağlanmaktadır (2). Günümüzde BHK olgularının %50'den fazlası rastlantısal olarak saptanmaktadır (3). Bunun yanında yıllar içerisinde tanı konan ileri evre BHK oranı azalmaktadır (2). Bu nedenle çevresel faktörler gibi nedenler ile BHK gerçek insidansının da yıllar içinde arttığı söylenebilir. BHK insidansında 3:2 oranında erkek cinsiyet baskınlığı vardır. Ortalama olarak %20-30 olgu tanı anında metastatiktir (4). Hastaların %40'ı BHK'ye bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (5).

Böbrek hücreli kanserde prognozu etkileyen faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir (4). Histolojik faktörler, Fuhrman derecesi, histolojik alt tip, sarkomatoid özelliklerin bulunması, mikrovasküler yayılım, tümör nekrozu ve toplayıcı sisteme yayılımdan oluşur. Fuhrman nükleer derecesi (FND) BHK'de en çok kullanılan histolojik derecelendirme sistemidir (6). Tsui ve ark. derece 1, 2-3 ve 4 için beş yıllık kansere özgü sağ kalım süresini sırasıyla %89, %65, %46 olarak bulmuşlardır (7). FND sistemi, gözlemcinin kendi değerlendirmesinde ve gözlemciler arasındaki değerlendirmede uyumsuzluklar göstermesine rağmen, bağımsız bir prognostik faktör olarak yine de değer taşır (8).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) suyun Brownian hareketine dayanan, kontrast madde gerektirmeyen ve kısa çekim süresi olan bir görüntüleme yöntemidir. MRG'nin böbrek lezyonlarının değerlendirilmesinde artan bir kullanımı söz konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda böbrek lezyonlarının iyi ve kötü huylu olarak ayrılmasında ve BHK'nin alt tiplerinin belirlenmesinde görünür difüzyon katsayısının (ADC) yararlılığı incelenmiş ve ADC değerlerinin iyi ve kötü huylu böbrek tümörlerini ayırmada ve alt tip tayininde yararlı olduğu raporlanmıştır (9).

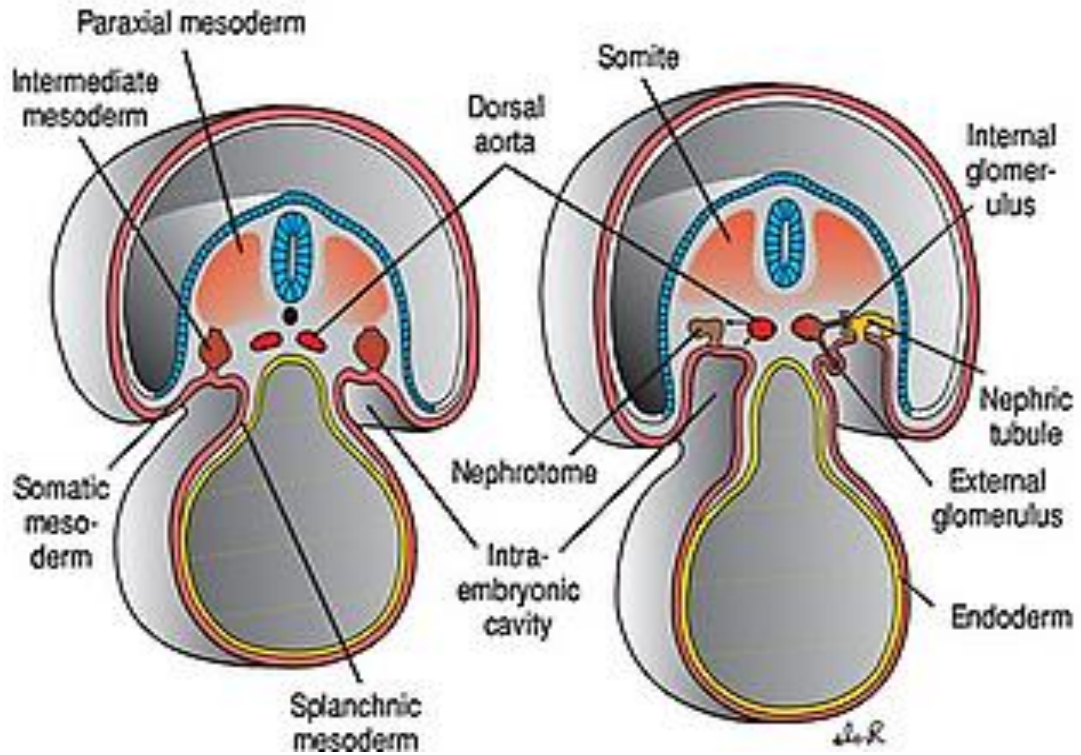
Biz de çalışmamızda, prognozda bağımsız bir gösterge olan Fuhrman nükleer derece ile BHK ADC değerlerini karşılaştırıp, ADC değerleriyle derecelendirme arasındaki ilişkiyi ve bunun prognostik önemini araştırdık.

1.1. Üriner Sistem Embriyolojisi

Ürogenital sistem, fonksiyonel olarak üriner sistem ve genital sistem olarak iki bölümde incelenebilir. Embriyolojik gelişimde, bu sistemler birbirleriyle çok yakından ilişkilidirler.

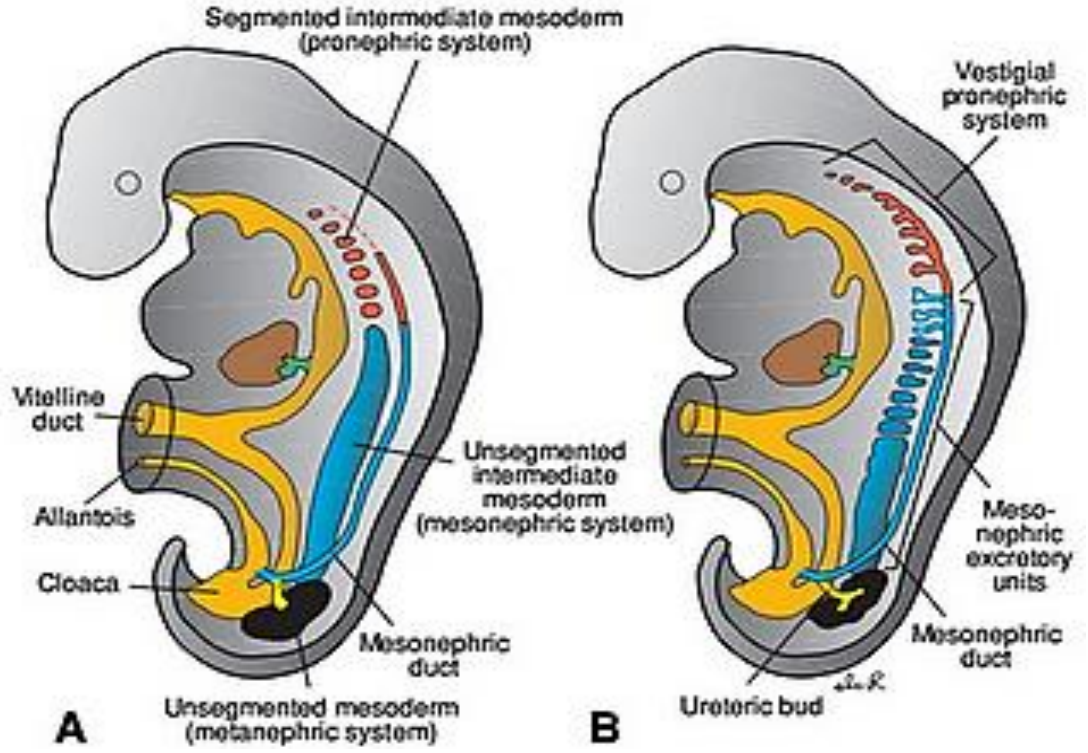
Ürogenital sistem, embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen, intermediyer mezodermden gelişir. Embriyonun horizontal planda katlanması sırasında bu mezoderm ventrale doğru çekilir ve somitlerle olan bağlantısını kaybeder. Böylece dorsal aortun her iki yanında “ürogenital kabartı” adı verilen longitudinal bir mezoderm kabartısı oluşur (Şekil 1). Bu doku daha sonra üriner ve genital sistemleri oluşturacaktır.

Üriner sistem, genital sistemden daha önce gelişmeye başlar. Üriner sistem, idrarı oluşturan böbrekler, idrarı böbreklerden mesaneye ileten üreterler, idrarı geçici olarak depo eden mesane ve idrarı mesaneden dış ortama ileten üretradan oluşmuştur.



Şekil 1. Ürogenital kabartının oluşumu (10).

Üriner sistemin gelişimi iki bölümde incelenebilir: nefrik sistem ve veziköüreteral sistem. Nefrik sistem, birbiri ardına ortaya çıkan üç taslaktan oluşur: pronefroz, mezonefroz, metanefroz (Şekil 2) (10).



Şekil 2. Nefrik sistemin gelişimi. A, İntermediate mezodermdeki pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ilişkisini gösteren çizim. B, 5 haftalık embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüllerinin şematik çizimi (11).

1.1.1. Pronefroz Gelişmesi

Pronefroz geçicidir ve işlev görmez. Bazı ilkel balıkların böbreklerinin benzeridir. İnsan embriyosunda, 4. hafta başlarında, pronefroz, nefrojenik kordonun segmentli yöresinde 7–10 adet içi dolu, nefrotom denilen hücre grupları biçiminde dikkati çeker. Sonra nefrotomlar lümen kazanarak pronefroz tübüllerini oluştururlar. Bu tübüller medial olarak intraembriyonik söloma açılırken, lateral sonları, birbiri ardınca birleşerek kaudal yönde uzanırlar ve embriyonun her iki yanında uzunluğuna birer kanal olan pronefroz kanalını oluştururlar. Pronefroz kanalları kloakaya açılır. Bunlar oluşurken, dorsal aortun küçük dalları, medialde pronefroz tübülleri ve sölom duvarında girintiler oluşturarak internal ve eksternal böbrek cisimciklerini yaparlar. İlk oluşan kranial pronefroz tübülleri sonuncular oluşmadan gerilerler. 4. haftanın sonunda, pronefroz tübül sisteminin tüm belirtileri kaybolur. Pronefroz kanallarının büyük bir kısmı, bundan sonra gelişecek üriner sistemler tarafından kullanılır (Şekil 2).

1.1.2. Mezonefroz Gelişmesi

Mezonefroz 4. hafta sonlarında, rudimenter pronefrozun kaudalinde büyük bir organ olarak dikkati çeker. Mezonefroz, kalıcı böbrekler ya da metanefroz oluşuncaya kadar ara böbrekler olarak işlev görürler. Mezonefroz sistemi gelişirken, ara mezodermin segmentsiz olan aşağı torasik ve lumbal yöresi segmentli olur ve sölom boşluğuyla ilintisini keser. Her segmentten 2–3 ya da daha fazla sayıda mezonefroz tübülleri gelişir. Kısa sürede uzayarak “S” şeklinde kıvrılırlar. Medial uçları glomerulus ve bowman kapsülü kazanır ve ilk böbrek cisimciği oluşur. Mezonefroz tübüllerinin lateral uçları, pronefroz kökenli bir çift mezonefroz ya da wolff kanalına açılırlar (Şekil 2). Bu kanallar önceleri kloakaya daha sonra da ürogenital sinüse açılırlar. İkinci ayın ortalarında, mezonefroz orta çizginin iki yanında büyük oval organlar olarak dikkati çeker. Medialinde gelişmekte olan gonadlarla birlikte büyük ürogenital kabartıyı meydana getirirler (Şekil 3).

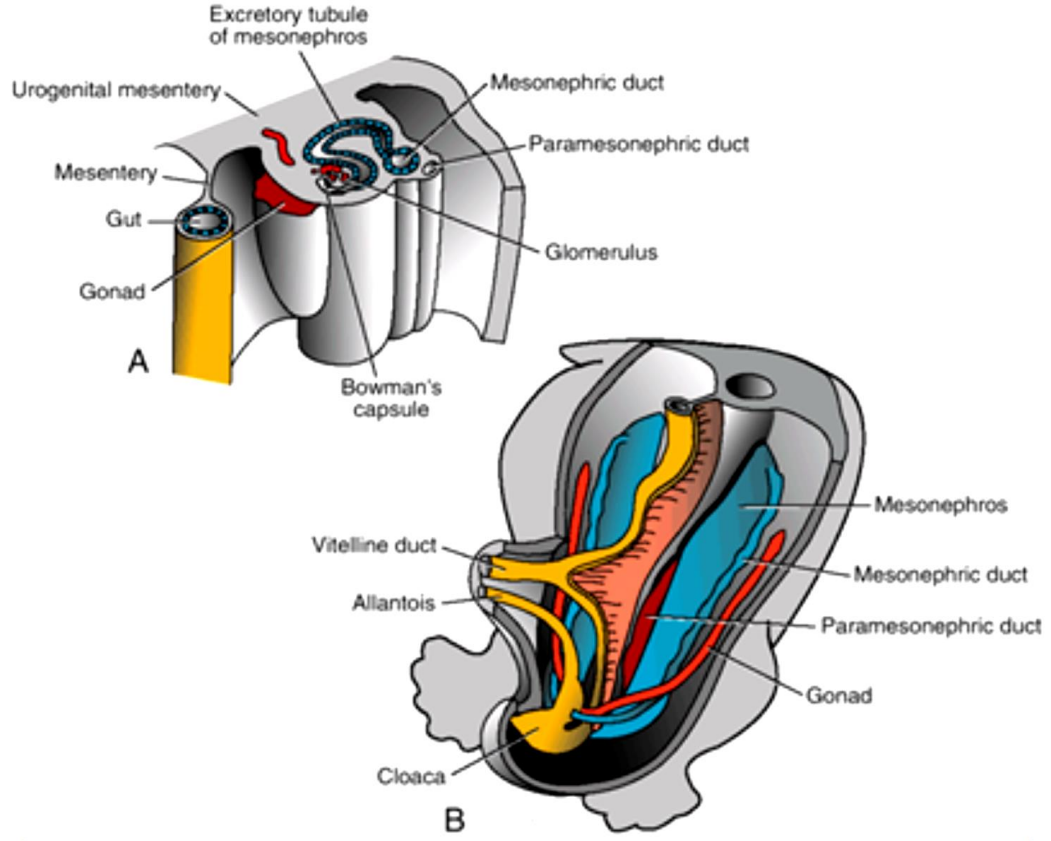
Kaudal mezonefroz tübülleri gelişirken, kranialdeki tübüller ve böbrek cisimcikleri, dejeneratif değişikliklere uğrarlar ve ikinci ayın sonunda büyük bir kısmı kaybolur. Ancak, erkekte kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefroz kanalı kalmasına karşın, dişide çok küçük kalıntılar bırakarak kaybolurlar (12).

1.1.3. Metanefroz Gelişmesi

Üçüncü üriner organ olan metanefroz veya kalıcı böbrek, 5. haftada belirir. İki yerden köken alarak gelişir;

1. Üreter tomurcuğu ya da metanefrik divertikulum
2. Metanefrik blastem ya da metanefrik mezoderm.

Metanefrik blastem, nefrojenik kordun segmentsiz kaudal parçasını oluşturur. Üreter dalı, mezonefroz kanalının kloakaya girdiği yerin yakınından dorsal bir tomurcuk olarak çıkar. Metanefrik blastem dokusundan, kalıcı böbreğin işlev gören birimi olan nefron, üreter dalından ise kalıcı böbreğin toplayıcı tübülleri gelişmektedir. Metanefrozun bu her iki taslağı da mezodermal kökenlidir.



Şekil 3. Ürogenital kabartı ve mezonefroz. A. 5 haftalık embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital şişkinlikten geçen ve mezonefrik sistemin boşaltım tübülünün oluşumunu gösteren transvers kesit. B. Gonad ve mezonefroz arasındaki ilişki (11).

1.1.4. Metanefroz Toplama Borularının Gelişmesi

Üreter dalı, yakınındaki metanefrik blastem dokusuna doğru uzamaya başlar. Uzayan bu parça ileride üreteri oluşturacaktır. Bunun uç kısmı, blasteme değdiği an metanefrik doku içine doğru dallanmaya başlar. Üreter dalının metanefrik blastemle indüktif etkileşimi vardır. Metanefrik mezoderm hücre yüzeyindeki N-bağlı oligosakkarittir, üreter dalıyla metanefrik blastem arasındaki indüktif etkileşimden sorumludur. Eğer üreter dalı, metanefrik blastemle temas etmezse, blastem dokusuyla etkileşim ortadan kalktığından, böbrekler oluşamaz, renal agenezi meydana gelir. Üreter dalı, metanefrik blastem doku içinde dallanırken, önce dalın distal kısmı bir genişleme yapar ve ilkel renal pelvisi oluşturur. Sonra kranial ve kaudal iki dala ayrılır. Bu dallar sürekli ikiye ayrılarak 12 ya da daha fazla nesil toplama boruları meydana gelir. 5. ayın sonunda, periferde pek çok toplama borusu oluşur. İlk dört nesil toplama boruları birleşerek, major kaliksleri yaparlar. 2. nesil toplama boruları birleşirler ve

minör kaliksleri oluştururlar. Diğer nesil toplama boruları uzarlar ve dik aırlarla birleşerek duktus papillarisler olarak minör kalikslere açılırlar. Böylece renal piramitleri oluştururlar. Öyleyse, reter dalı; üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve yaklaşık 1–3 milyon toplama borusunu meydana getirir.

1.1.5. Nefron Gelişmesi

Metanefrik blastem dokusu içinde dallanarak yayılan yeni oluşmuş toplama borularının distal son kısımları, metanefrik blastem dokusu tarafından bir şapka şeklinde örtülür. Kavis yapmış her bir toplama borusunun son kısmı, metanefrik blastem dokusundaki bu şapka yapmış mezoderm hücrelerini uyararak renal ya da metanefrik vezikülleri oluştururlar. Bu veziküller nefronların kkenidirler. nce uzayan bu veziküller ilkel nefronları meydana getirirler. Proksimal sonları, kapillar yumağı tarafından invagine olur ve böbrek cisimciğini yapar. Distal sonları toplama borularına açılır. Böylece, böbrek cisimciğiyle toplama boruları arasında bağlantı kurulmuş olur. Nefronun daha sonra uzaması tübüllerinin kıvrılmasıyla ergindeki yapısını kazanır (12).

1.1.6. Metanefrozun İşlev Görmesi

Ftal böbrekler, dıştan da görülebilen loblara ayrılmışlardır. Loblasyon ftal periyodun sonuna doğru azalır ancak yenidoğan bir infantta böbrek lobülleri hala ayırt edilmektedir. İnfantların büyümesi sırasında, böbreklerde nefronların artması ve büyümeleri sonucu lobülasyon kaybolur. Böbreklerin loblu karakterleri yetişkinlerde görülmez, bununla birlikte, bazı hayvan türlerinde olduğu gibi (rn. sığırlar) yetişkin insanlarda da çok nadir olarak böbrek lobları dıştan seçilebilir. Gebeliğin sonunda, gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Doğumdan sonra böbreklerde özellikle interstisyel doku artışı ve proksimal kıvrıntılı tübüllerin uzaması sonucu hacim oldukça artar. Doğum zamanında, prematür infantlar hariç, nefron oluşumunun tamamlandığına inanılmaktadır. Böbreklerin fonksiyonel olgunlaşması doğumdan sonra gerçekleşmektedir. Glomerüler filtrasyon, ftal yaşamın 9. haftasında başlar ve doğumdan sonra filtrasyon oranında artış görülür (10, 12).

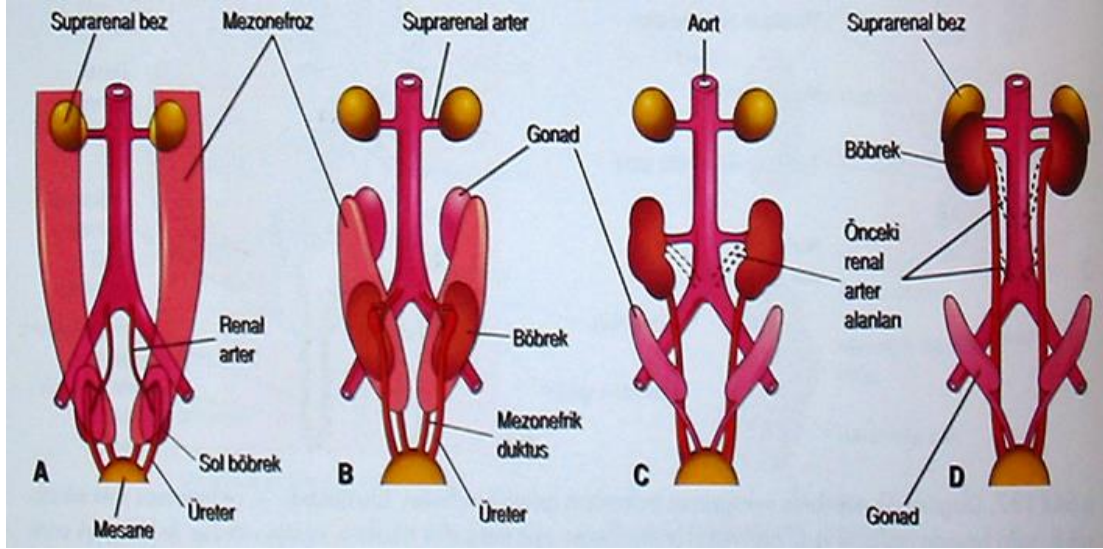
1.2. Böbrek Pozisyonunun Değişimi

Başlangıçta kalıcı (metanefrik) böbrekler sakrumun ventralinde, birbirlerine yakın halde pelvis içerisinde yerleşmişlerdir (şekil 4A). Karın ve pelvis büyümesi ile

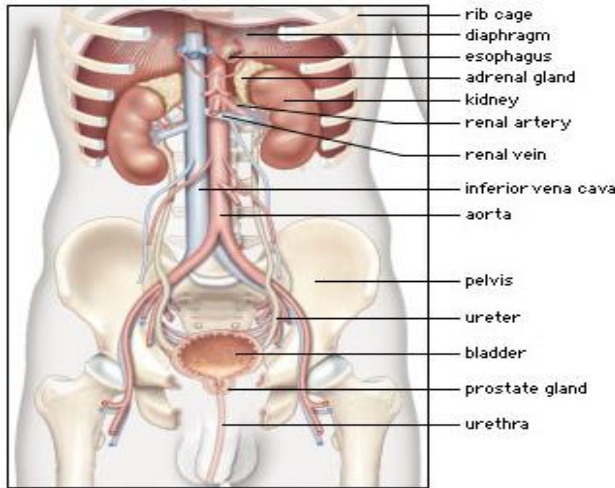
beraber, böbrekler yavaş yavaş karın içersine ve daha yukarı doğru hareket ederler (Şekil 4B ve 4C). Dokuzuncu haftada yetişkindeki pozisyonlarına ulaşırlar (Şekil 4D). Böbreklerin bu göçü (rölatif yükselişi) embriyonun kaudal vücut kısmının böbreklere doğru büyümesinden kaynaklanmaktadır. Kaudal vücut kısmının bu seviyelerde büyümesi sonucu, böbrekler aşamalı olarak daha yukarı (kranial) bölgelere yerleşirler. Böbrekler, sonunda karın arka duvarında retroperitoneal hale (peritonun dışına veya arkasına) geçerler. Başlangıçta böbreklere damarların ve sinirlerin girip çıktığı yer olan hilus ventrale bakmaktadır ancak böbreklerin yükselmesiyle birlikte hilus medial hatta doğru 90°'lik bir dönüş yapar. Dokuzuncu haftayla birlikte, hilus anteromedial hatta yönelmiştir.

1.3. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, retroperitoneal olarak yerleşmiş, 11–12 cm uzunluğunda, 5–6 cm genişliğinde ve ortalama 3 cm kalınlığında fasülye şeklinde organlardır. Onikinci torakal ve ilk üç lomber vertebra düzeyinde, vertebraların sağında ve solunda yer alırlar (Şekil 5). Üst polleri alt pole göre orta hatta 1 cm daha yakındır. Sağ böbrek karaciğer nedeniyle sol böbrekten biraz daha aşağıdadır. İç kenarları hafif konkav olup hilus içermektedir. Böbrekleri içten dışa doğru fibröz kapsül, adipoz kapsül ve gerota kapsülü (gerota fasyası) adı verilen yapılar çevreler. Böbrek yüzeyi ince bir fibröz kapsülle çevrilidir. Bu kapsülün dışında perirenal yağ dokusu olarak adlandırılan oldukça kalın adipoz kapsül bulunur. Bu yağ dokusu, çevre musküler yapılara göre direk grafide nispeten radyolüsent, bilgisayarlı tomografide (BT) ise hipodens görünmektedir. Bu yağ dokusu dışında, böbreküstü bezini de içine alan renal fasya (gerota fasyası) vardır. Anterior ve posterior renal fasya adı verilen iki bölümden oluşan gerota fasyası, perirenal ve pararenal yağ dokularını birbirinden ayırır. Bu fasyalar BT’de hiperdens çizgi şeklinde izlenirler. Anterior ve posterior renal fasyaların lateralde birleşmesi sonucu “laterokona fasya” oluşur. Böbrekler karın arka duvarına “korpus pararenalis” adlı yağ dokusu aracılığıyla tutunurlar (10).



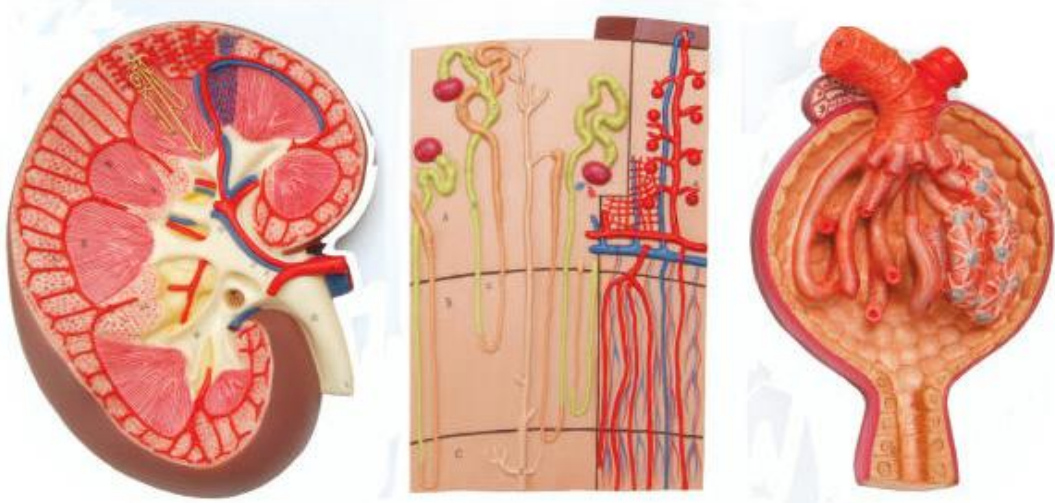
Şekil 4. Böbreğin pozisyonunun değişiminin şematik görüntüsü. A'dan D'ye kadar embriyo ve fötusların ventral abdominopelvik şematik görüntülerinde (6.-9. haftalar arası): Böbreklerin pelvisten abdomene yükselişleri ve medial rotasyonları izlenmektedir. A ve B'de mezonefrozlara geri dönüş (regresyon) da görülmektedir. C ve D'de böbreklerin yükselişi ile birlikte damar beslenmelerinin daha üst seviyelerden temin edilmesi ile böbrek damar ve sinirlerinin giriş yeri olan hilusun anteromedial yöne doğru dönüşü izlenmektedir (10).



Şekil 5. Böbreğin lokalizasyonu (10).

Böbrek parankimi korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Korteksin medullayı oluşturan piramidler arasına yaptığı uzantılara bertini kolonları adı verilir. Böbrek korteksi ortalama 12 mm kalınlıktadır. Bu katmanda sayıları 1 milyonun üzerinde glomerül yumakları, proksimal tübüller ve kapiller damarlar bulunmaktadır. Glomerüller, bowman kapsülü ile çevrilidir. Medulla, sayıları 6 ile 8 arasında değişen

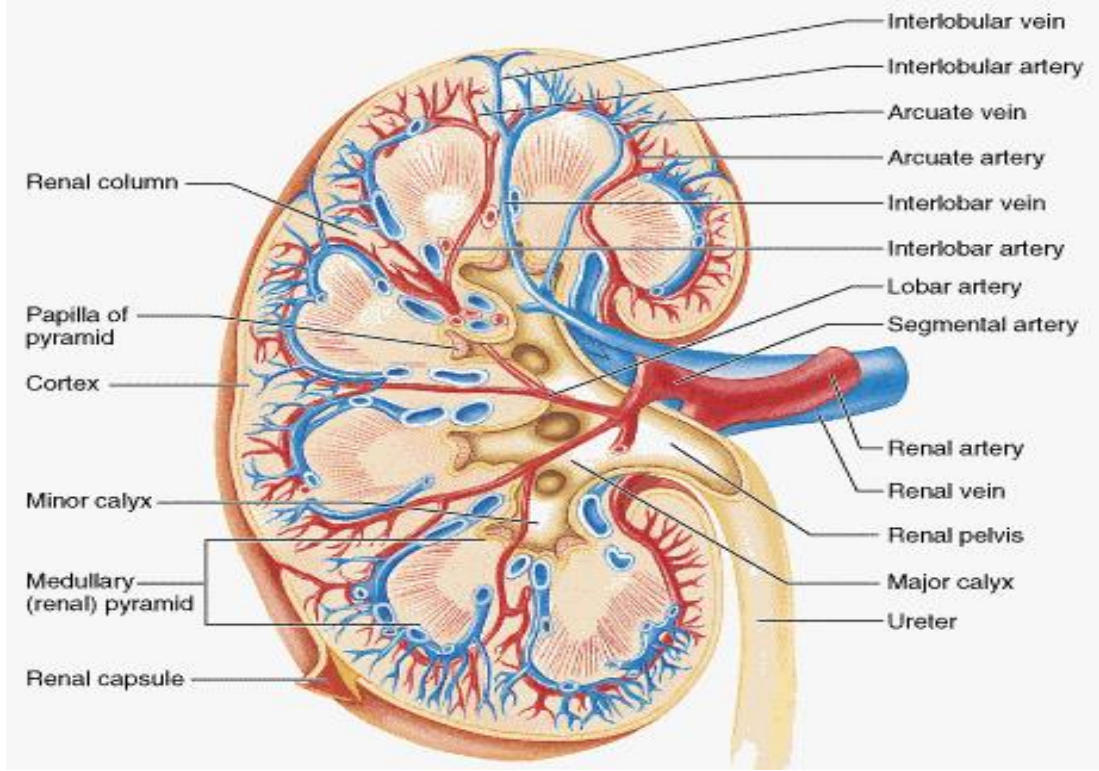
piramidlerden oluşur. Tabanı kortekste olan piramidlerin uç kısımlarında sayıları 5–11 arasında değişen papillalar vardır. Papillalar renal sinüslere açılırlar. Papillaları çevreleyen kadeh şeklindeki oluşumlar minör kalikslerdir. Kaliksiyel yapı küçük (minör) ve büyük (majör) kalikslerden oluşur. Minör kalikslerin papillalara yapıştıkları alanlardaki forniksler normalde keskin görünümündedir. Enfeksiyon ve obstrüksiyonlarda bu açılar küntleşebilir. Minör kalikslerin boyun kısımlarına infundibulum adı verilir. Birkaç minör kaliks birleşerek majör kaliksi oluşturmaz. Majör kaliksler de birleşerek renal pelvise açılırlar. Renal pelvis huni şeklinde olup üreterin uzantısıdır (Şekil 6). Kısmen böbrek içinde kısmen de böbrek dışında yer alır. Parankime giren arter ve venlerle yakın komşuluktadır (10).



Şekil 6. Renal anatomi (10).

1.3.1. Böbreğin Damar ve Lenfatikleri

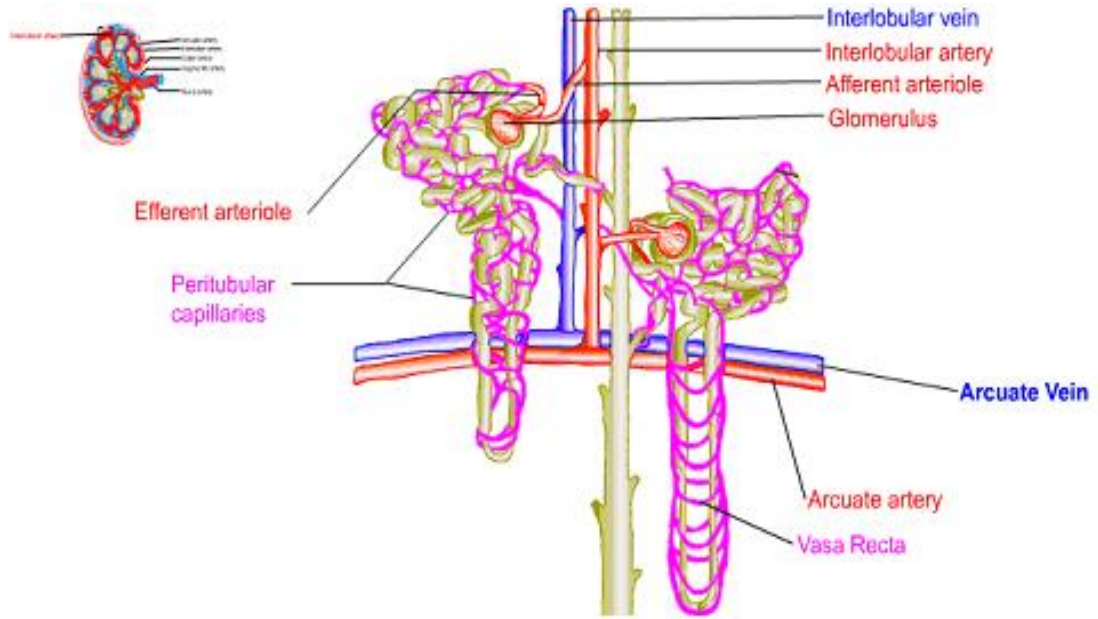
Böbrekleri yerinde tutan oluşumlardan biri de renal arterlerdir. Böbrekleri aorta abdominalisin lateral dalları olan, renal arterler besler. Bu damarlar genellikle L1 ve L2 vertebralar düzeyinde süperior mezenterik arterin hemen altından çıkar. Sol renal arter genellikle sağdakinden biraz daha yukarıdan çıkar ve sağ renal arter daha uzundur. Her bir renal arter hilustan girer ve burada beş dala ayrılır (Şekil 7). Bu dallara segmental arterler adı verilir. Segmental arterlerin bir ya da iki tanesi pelvis renalisin arkasından, diğerleri ise ön tarafından geçer. Böbreklerin arteriyel dağılımı temel alınarak böbrek dokusu segmentlere ayrılabilir. Bu segmentlerin her biri her bir segmental arter tarafından beslenir. Segmental arterler ise lobar arterlere ayrılır ve her bir lobar arter bir renal piramidalise gider (10).



Şekil 7. Renal arter ve venin dalları (10).

Her bir lobar arter renal piramidlere girmeden önce interlobar arterlere ayrılır ve bu interlobar arterler, piramidlerin kenarlarında kortekse doğru uzanır. Korteks ve medullanın birleşim yerinde interlobar arterler arkuat arter denilen dallarını verirler. Arkuat arterler piramidlerin taban kısımlarında bir ark oluşturur ve bu arterler birbirleriyle anastomoz yapmaz. Arkuat arterlerden çıkan ve kortekste radial yönde seyreden ince dallara ise interlobuler arterler adı verilir. Bu arterlerin uç dallarına ise ramus kapsularis denir. İnterlobuler arterlerden yan taraflara uzanan ince dallara afferent glomerüler arteriol adı verilir (Şekil 8). Afferent glomerüler arterioller bowman kapsülü de denilen kapsüle glomerülarisin damar kutbundan girerek bir kılcal damar yumağı (rete kapillare glomerulare) oluşturur ve daha sonra bu yumak tekrar birleşerek efferent glomerüler arteriolü oluşturur. Efferent glomerüler arterioller arterin girmiş olduğu kutuptan çıkar ve interlobüler venlere açılır. İnterlobüler venlerden sonra sırasıyla arkuat venler, interlobar venler renal venlere dökülür (Şekil 7). Renal ven renal arterin önünden renal hilustan çıkar ve vena cava inferiora dökülür. Sol renal ven orta hatta aorta abdominalisin önünden superior mezenterik venin arkasından geçer (10).

Böbreğin lenf damarlarını üç adet plexus oluşturur. Bunların ilk ikisi böbreğin içinde olup biri tübülüs renalisin etrafında, diğeri kapsüla fibrosanın altında yer alır. Üçüncüsü ise kapsüla adiposada bulunur. Kapsüla fibrosanın altında ve kapsüla adiposada bulunan lenf plexusları birbirleri ile bağlantı halindedir. Böbreğin içindeki plexuslardan gelen lenf damarları renal venleri takip eder. Bu lenf damarları renal hilustan çıkarken kapsül altındaki toplayıcı damarlar ile birleşir ve lateral aortik lenf noduna drene olur (10).



Şekil 8. Böbreğin mikrovasküler anatomisi (10).

1.3.1. Böbreğin Sinirleri

Sempatik lifler n. splanchnicus minör, n. splanchnicus minus vetruncus sympathicusun lumbal bölümünden, parasempatik lifleri ise n. vagustan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus, daha sonra a. renalis etrafındaki plexus renalis aracılığı ile böbreğe gelir. Bu plexus içinde birçok gangliyon bulunur. Bunlardan en büyüğü a. renalisin başlangıç kısmının ön tarafında bulunan ggl. aorticorenaledir. Bu lifler kan damarları ile tübülüs renalisin hücrelerine gider. Sempatikler damarları daraltarak, damardan geçen kanın miktarını azaltır. Böylece kandan süzülen idrarın miktarını azaltmış olur. Ağrısı tüm bel bölgesinde duyulur. Kolik tarzda keskin ve batıcı bir ağrı şeklindedir (13).

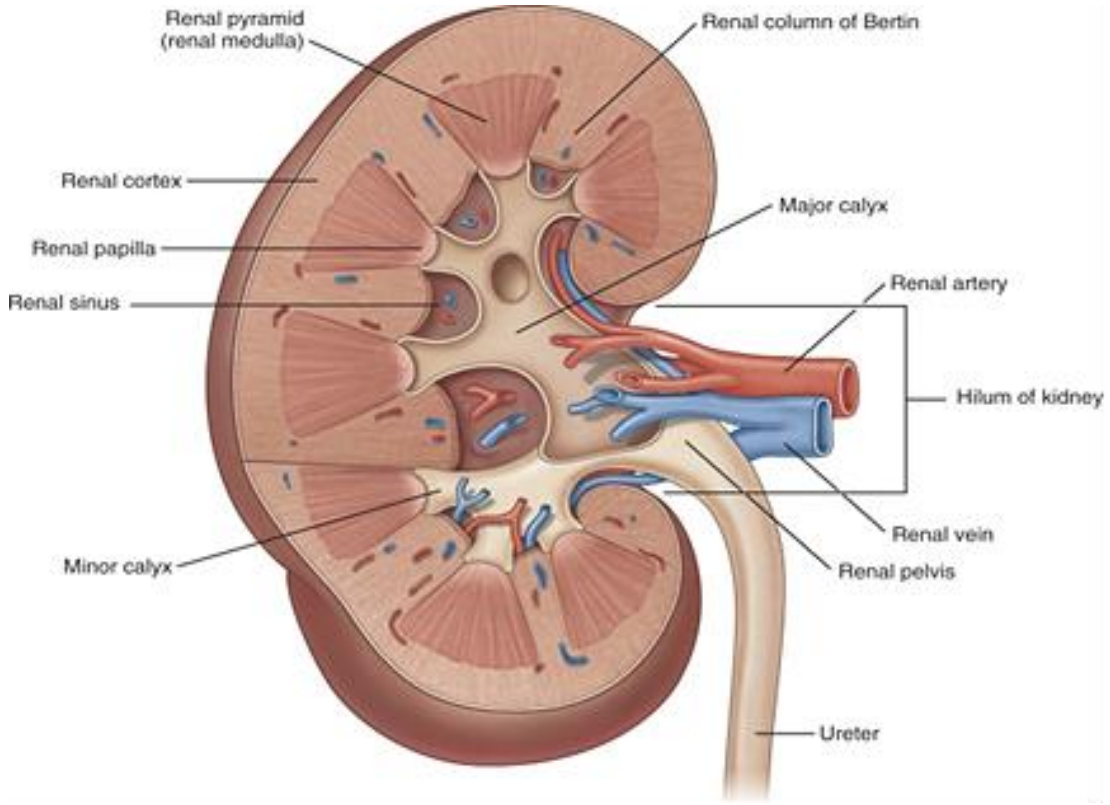
1.3.2. Böbreğin Yapısı

Her bir böbrek kolayca ayrılabilen fibröz bir kapsül tarafından örtülmüş, düz ön ve arka yüze sahiptir. İç taraflarında renal damarlar, sinirler ve lenfatiklerin girdiği

ve toplayıcı sistemin çıktığı derin bir vertikal yarık olan hilusu vardır. Hilus içte sinüs renalis ile devam eder. Perinefritik yağ (kapsüla adiposa) hilustan içeride sinüs ve çevresindeki yapılarda devam eder. Her bir böbrek dışta bir korteks renalis, içte bir medulla renalis içerir. Korteks renalis, medulla renalis çevreler. Korteks renalis böbreğin iç tarafına doğru uzantılar verir (kolumna renalis) ve medulla renalis üçgen şekilli dokular (pyramides renalis) şeklinde bölerler. Pyramides renalis tabanları dışa korteks renalisine doğru yönelmiş, tepesi içe sinüs renalisine doğru yönelmiş üçgen piramid şeklindedir. Tepesi (papilla renalis) kaliks renalis tarafından sarılmıştır. Sinüs renalis içinde birçok kaliks minor bir kaliks majoru oluştururken iki veya üç kaliks major de üreterlerin başlangıcı olan pelvis renalis oluşur (Şekil 9).

Her böbrek 1–4 milyon nefron içerir. Nefronlar renal cisimcik (korpuskulum renale), proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu ve distal kıvrımlı tübülünden oluşmaktadır (Şekil 10). Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tübüller ve kanallar nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler. Nefron ve içine boşaldığı toplayıcı kanal böbreğin işlevsel birimi olarak kabul edilen ünifer tübülü oluşturur (10).

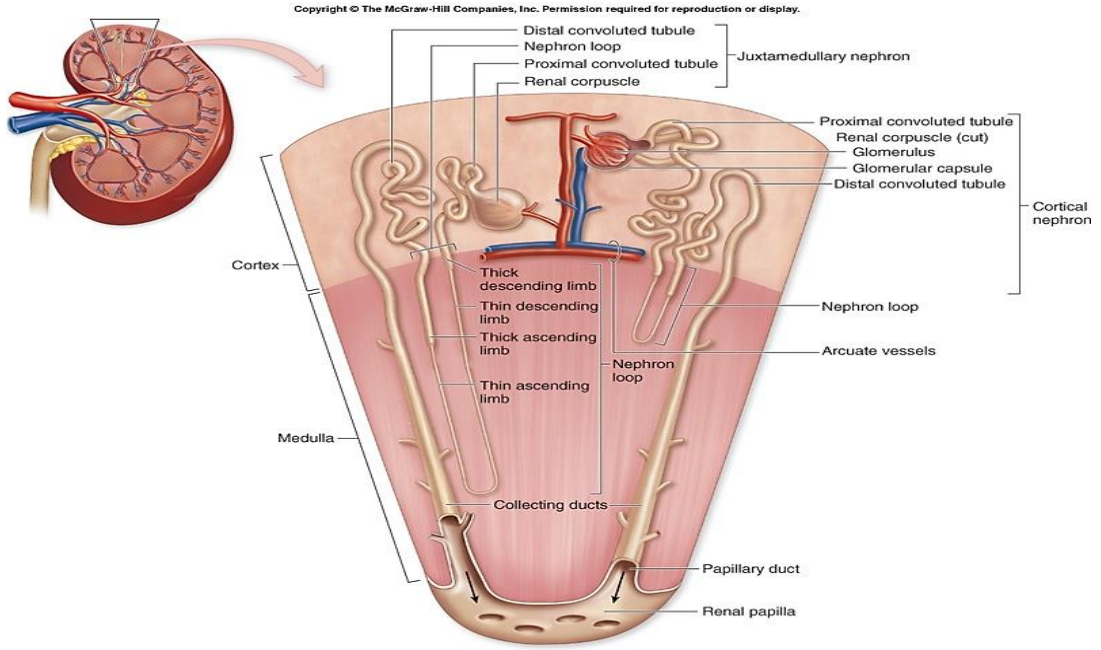
Her renal cisimcik (korpuskulum renale) kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak bowman kapsülü adı verilen iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır (Şekil 11). Kapsülün visseral tabakası glomerülün kapillerlerini örter. Parietal tabakası ise renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunur. Her renal cisimcikte (korpuskulum renale) afferent arteriollerin girdiği ve efferent arteriollerin çıktığı bir damar kutbu, proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı noktada ise bir idrar kutbu bulunur. Afferent arteriol renal cisimciğe girdikten sonra genellikle her biri kapillerlere dönüşen ve renal glomerülü oluşturan 2–5 primer dala ayrılır. Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbunda epitel proksimal tübül için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele değişir (10).



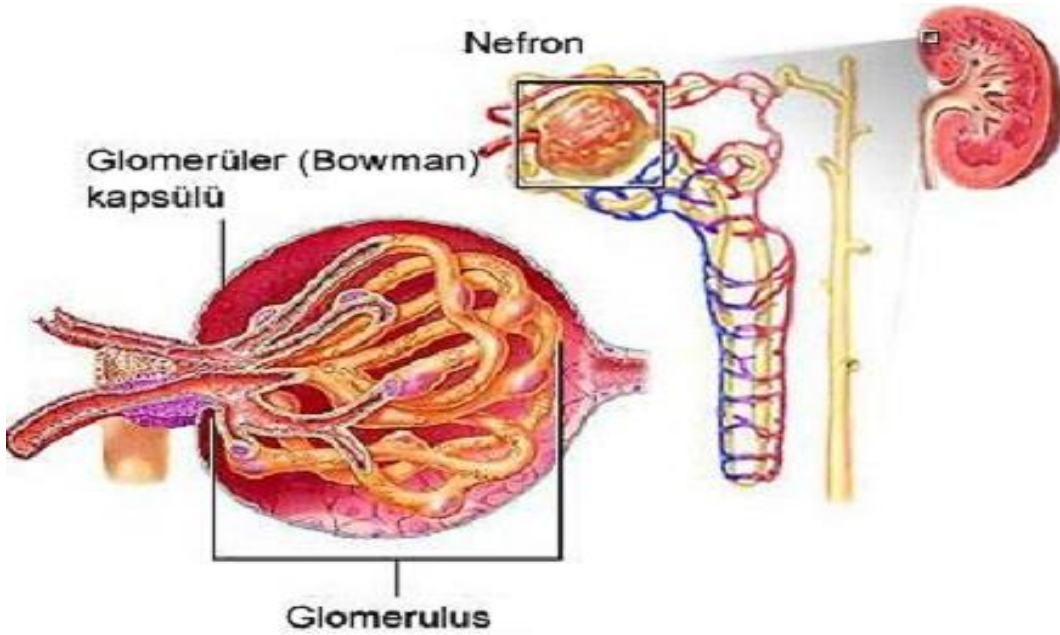
Şekil 9. Böbreğin yapısı (10).

Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu, sitoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır. Bu hücrelerin pencereleri daha büyüktür (70–90 nm çapında) ve sayısı pencere kapillerlerin bulunduğu diğer organlardaki endotel hücrelerinden daha fazladır. Bu hücrelerde, diğer pencere kapillerlerde gözlenen kapiller açıklıklarını birbirine tutturarak ince diyafram yapısı bulunmaz.

Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle örtülüdür. Bu epiteldeki hücreler, içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondri nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan çok sayıda mikrovillus bulunur. Hücrelerin büyük olması nedeniyle her enine kesitte hücrelerin merkezinde yer alan üç ile beş adet küre biçiminde çekirdek bulunur (10).



Şekil 10. Nefronun fonksiyonel anatomisi (10).



Şekil 11. Bowman kapsülünün yapısı (10).

Henle kangalı, proksimal kıvrımlı tübüllere yapıcı çok benzeyen bir kalın inen kol; bir çıkan ince kol ve yapıcı distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir kalın çıkan koldan oluşan “U” şeklinde bir yapıdır. Medullanın dış kısmında dış çapı 60 μm olan kalın inen kol birdenbire 12 μm 'ye dek daralarak inen kolun ince bölümü olarak devam eder. Nefronun bu bölümünün lümeni, duvar epitelinin yassı olması yüzünden geniştir. Epitelin yalnızca çekirdekleri lümene doğru hafif çıkıntı yapar.

Bütün nefronların yaklaşık 1/7'si kortikomedüller sınırın yakınında bulunur, bu yüzden jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Bütün nefronlar süzme, emilim ve salgılama işlemlerinde rol alır. Ancak jukstamedüller nefronların medüller intertisyumda hipertonic gradyanı sağlama konusunda özel bir önemi vardır, medüller intertisyumdaki hipertonic ortam böbreğin hipertonic idrar üretme yeteneğinin temelini oluşturur. Jukstamedüller nefronların henle kangalı çok uzundur ve bunlar medullanın derinliklerine inerler. Bu kangallar kısa ve kalın inen kol, uzun ince inen ve çıkan kollar ile kalın çıkan koldan oluşmuştur. Öte yandan kortikal nefronlarda inen ince kollar çok kısadır ve çıkan ince kol bulunmaz.

Henle kangalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur ancak bükülünerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tübülleri oluşturur. Bu tübül tek katlı kübik epitelle döşelidir.

Distal kıvrımlı tübüller kortekste izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait renal cisimciğin damar kutbuna değerkler. Bu değme noktasında afferent arteriyol ve distal tübül modifiye olur. Distal kıvrımlı tübül hücreleri bu jukstaglomerüler bölgede prizmatik hale dönüşürken çekirdekleri de bir araya toplanır.

Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar bellini kapiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler. Küçük toplayıcı tübüller kübik epitelle döşelidir çapı ortalama 40 µm'dir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. Piramidlerin ucuna yakın bölümlerde kanalın çapı 200 µm'ye ulaşır.

Toplayıcı tübüller ve kanallar katettikleri bütün mesafe boyunca rutin boyalarla zayıf boyanan hücrelerden oluşmuşlardır. Sitoplazmaları az sayıda organel içerir ve elektron geçirgen özellikler taşırlar. Hücrelerin bazaldeki membranında hemen hiç invajinasyon gözlenmez. Toplayıcı tübüllerde ve kortekste ki toplayıcı kanallarda koyu boyanan bir hücre tipi olan interkalar hücreler de görölmektedir (10).

Kortekste bulunan toplayıcı kanallar, her medüller ışına boşalan birkaç küçük toplayıcı tübül aracılığıyla dik açılarla birbirine bağlanır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (10).

1.4. Böbreğin Histofizyolojisi

Böbrek filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığıyla organizmanın iç ortamının kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon işlemi, kan plazması ultrafiltratının olduğu glomerülde gerçekleşir. Nefronun tübül kısımları, özellikle de proksimal kıvrımlı tübüller bu filtrat içindeki vücut metabolizmasına yararlı olan maddeleri emer, bu şekilde homeostazın devamını sağlar. Tübüller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tübül lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar belli koşullarda suya geçirgen hale geçerek kan plazmasından daha hipertonic olan idrarın konsantrasyonunu artırır. Bu yolla organizma suyunu, interelüler sıvısını ve osmotik dengesini kontrol eder.

Erişkin bir kişide iki böbreğe gelen kan dakikada 1,2–1,3 litreyi bulur. Bu durum vücutta dolaşan bütün kanın her 4–5 dakikada bir böbrekten geçmesi anlamını taşır. İki böbrek dakikada 125 ml filtrat üretir; bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1 ml'si idrar olarak kalikslere salınır. Bir günde ortalama 1500 ml idrar oluşmaktadır.

Glomerüler filtratın kimyasal bileşimi kan plazmasına benzer ancak makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için hemen hiç protein içermez. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri pencerelidir, 70–90 nm çapında çok sayıda açıklık bulunurken, diyafram içermezler, bu sayede endotel geçirgenliği artar (10).

Renal cisimcikte oluşan glomerüler filtrat, absorpsiyon ve ekskresyonun başladığı yer olan proksimal kıvrımlı tübüllere geçer. Proksimal kıvrımlı tübüller filtrattaki glukoz ve aminoasidlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün %85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu emer. Glukoz, aminoasidler ve sodyum, proksimal tübül hücrelerinin bazolateral membranları üzerinde bulunan Na^+/K^+ -ATPaz etkinliğine bağlı olarak emilirken su, ozmotik gradienti izleyerek pasif olarak emilir. Filtrattaki glukoz miktarı proksimal tübülün emme kapasitesini aştığında, idrar miktarı artar ve glukoz içerir. Filtratta az miktarda bulunan proteinin emilimi pinositozla gerçekleştirilir. Proteinler lizozomlar tarafından sindirilir ve aminoasitler burada bulunan hücreler tarafından yeniden kullanılır. Bütün bu etkinliklere ek olarak proksimal kıvrımlı tübüller kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippürik asid, penisilin ve iyotlu kontrast madde gibi vücuda yabancı olan maddeleri idrara salgılar. Bu olay tübül sekresyon olarak tanımlanan aktif bir işlemdir. Bu maddelerin

sekresyon hızının belirlenmesi böbrek işlevlerinin klinik açıdan değerlendirilmesinde yararlıdır.

Henle kangalı su tutma işleminde rol oynar; böylece hipertonic idrar üretilir ve vücut suyu korunabilir. Henle kangalı, toplayıcı kanallardan geçen idrarın konsantrasyonunu etkileyen medüller interstisyumdaki hipertonic gradyanı oluşturur. Kangalın inen ince kısmı suya geçirgen iken çıkan bölüm suya geçirgen değildir. Çıkan kalın kolda sodyum klorür aktif olarak tübülden dışarı atılır. Bu şekilde medüller interstisyumda idrarın yoğunlaştırılmış hale gelmesi için gereken gradyan sağlanmış olur. Aldosteron konsantrasyonu yeterince yüksek olduğunda distal kıvrımlı tübüllerde sodyumun emildiği, potasyum iyonlarının dışarı verildiği bir iyon değişim bölgesi bulunur. Burası vücuttaki total su ve tuzları kontrol eden düzeneğin bulunduğu bölgedir. Distal tübül aynı zamanda tübüldeki idrara hidrojen ve amonyum iyonlarını salar. Bu etkinlik kandaki asit–baz dengesinin korunmasında çok önemlidir.

Toplayıcı kanal epiteli arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormona (ADH) duyarlıdır. Su alımı azaldığında, ADH salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli suya geçirgen hale geçer. Böylece su glomerüler filtrattan emilip kan kapillerlerine aktarılır ve sonuçta vücut içinde kalmış olur. Ortamda ADH bulunduğunda lümen membranındaki membran içi partiküller suyun emildiği kanalları oluşturacak biçimde bir araya toplanabilir (10).

1.5. Böbrek Hücreli Kanserler

Böbrek kanserleri sık görülen ve ölüm oranları yüksek olan önemli ürolojik tümörlerdir. Erişkin kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadırlar. Ürogenital kanserler içerisinde görülme sıklığı olarak prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Erkek kadın oranı yaklaşık 3/2'dir (14).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte son yıllarda böbrek kanseri insidansında artış olduğu görülmektedir (14).

Böbrek kanserlerinin histolojik sınıflaması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlamış olduğu bir düzenleme ile belirlenmiştir. Bu düzenlemede histolojik patern ve hücre morfolojisi esas alınmıştır. Böbrek kanserlerinin sınıflandırılması aşağıda belirtildiği gibidir (15–18).

Böbrek hücreli kanser yetişkin hastalarda böbrek kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (19).

Ülkeler arasında görülme sıklığı değişmekle endüstriyel–gelişmiş ülkeler olan Kuzey Amerika ve Japonya’da daha sık görülür (15–18).

Böbrek hücreli kanser erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülmektedir. BHK olan hastaların birinci derece akrabalarında hastalık insidansı 4 kat artmıştır (20).

Renal epitelyal karsinomların sınıflandırılması son 20 yıl içinde çok değişim göstermiştir. Bilateral ve multifokal olan böbrek kanserleri, genellikle çeşitli kalıtsal kanser sendromlarında görülmektedir (19).

Böbrek hücreli kanserin kaynağı böbrek tübül epitelidir (16). Her yaşta görülmekle birlikte 6. ve 7. dekatlarda pik değerlere çıkar. (2).

1.5.1. Etyoloji

Böbrek kanserlerinin gelişmesinde çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır.

1. **Sigara:** Sigara kullanımının böbrek kanseriyle yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu risk sigara içen erkeklerde %27–37 ve kadınlarda %10–24 arasında değişmektedir. Son dönemlerde yapılan bir meta–analizde, 24 çalışma incelenmiş ve sigara kullanımının böbrek kanseri oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (14).
2. **Obezite:** Genel olarak obezite ve böbrek tümörü ilişkisi kadınlarda daha belirgin olup, obezitenin derecesiyle doğru orantılıdır. Vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riski yaklaşık 2 kat artmıştır (14).
3. **Fiziksel Aktivite:** Fiziksel aktivite artışı ile birlikte böbrek kanseri riski azalmaktadır. Bu önemli bir risk faktörü olan obeziteyi önlemesiyle açıklanabilmektedir (14).
4. **Hipertansiyon:** Hipertansiyon ve böbrek kanseri gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon ile birlikte böbrek kanserine bağlı mortalitede artış görülmektedir. Böbrek kanseriyle hipertansiyon ilişkisinin hipertansiyona mı yoksa hipertansiyon için kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğu tartışmalıdır (14).
5. **İlaçlar:** Analjeziklerin böbrek kanseriyle ilişkisi tartışmalıdır. Fenasetin içeren ilaçların renal pelviste ürotelyal kanserlere neden olabileceği bilinmekle beraber, bunların böbrek parankim kanserleriyle ilişkisi zayıftır. Diüretik kullanan kadınlarda kanser riski 5 kat artmaktadır (14).

Tablo 1. Böbrek kanserlerinin histolojik tipleri (WHO, 2004) (16).

Böbrek hücreli tümörler	Rabdomyosarkom
Berrak hücreli böbrek hücreli kanser	Malign fibröz histiyositom
Multiloküler berrak hücreli BHK	Hemanjioperistom
Papiller BHK	Osteosarkom
Kromofob BHK	Anjiomyolipom
Bellini'nin Toplayıcı kanal karsinomu	Epiteloid Anjiomyolipom
Böbrek Medüller Kanser	Leiomyom
Xp11 translokasyon kanseri	Hemanjiom
Nefroblastomla ilişkili kanser	Lenfanjiom
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli kanser	Jukstaglomerüler hücreli tümör
Böbrek hücreli kanser,	Renomedüller interstisyel hücreli tümör
sınıflandırılmamış	Schwannoma
Papiller adenom	Soliter fibröz tümör
Onkositom	Mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler
Metanefrik Tümörler	Kistik nefroma
Metanefrik adenom	Mikst epitelyal ve stromal tümör
Metanefrik adenofibrom	Sinovyal sarkom
Metanefrik stromal tümör	Nöroendokrin tümörler
Nefroblastik Tümörler	Karsinoid
Nefrojenik kalıntılar	Nöroendokrin karsinom
Nefroblastom	Primitif nöroekdodermal tümör
Kistik papiller diferansiasyon	Nöroblastom
gösteren nefroblastom	Feokromositoma
Mezenkimal Tümörler	Hematopoietik ve Lenfoid tümörler
Çocukluk çağında görülenler	Lenfoma
Berrak hücreli sarkom	Plazmasitoma
Rabdoid tümör	Germ Hücreli Tümörler
Konjenital mezoblastik nefrom	Teratom
İnfanthların ossifiye böbrek tümörü	Koryokarsinom
Erişkin çağda görülenler	Metastatik Tümörler
Leiomyosarkom (renal veni kapsar)	
Angiosarkom	

6. Beslenme: Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi böbrek kanseri riskini arttırmaktadır. Deneysel çalışmalar kırmızı etin kanserle ilişkisi olan heterosiklik aminlerin artışına neden olduğunu göstermektedir (14).

7. Mesleki Faktörler: Meslek nedeniyle asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik çözücüler ve petrol ürünlerine maruz kalanlarda böbrek kanseri riski artmaktadır (14).

- 8. Radyasyon:** Ankilozan spondilit ve serviks kanseri sebebiyle iyonize radyasyon alan hastalarda sekonder olarak böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (14).
- 9. Böbrek Hastalıkları:** Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı gelişen hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir. Üriner sistem infeksiyonu hikâyesi olanlarda böbrek kanseri insidansının 1,9 kat arttığı bildirilmektedir (14).
- 10. Genetik Faktörler:** Böbrek kanserlerinde hem sporadik hem de ailesel formlar mevcuttur. Özellikle aile hikâyesi olanlarda böbrek hücreli kanser gelişme riski 4 kat artmaktadır. Ailesel sendromlarla görülen böbrek kanserlerinde genetik faktörler söz konusu olup, her iki böbrekte ve multipl olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar von Hippel–Lindau (VHL) ve tuberoskleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (14).

1.5.2. Klinik Seyir

Böbrekler retroperitoneal organlardır. Bundan dolayı böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğu ilerlemiş evrelerde bile semptomsuz seyrederler (21).

Yan ağrısı, makroskopik hematüri ve karında ele gelen kitleden oluşan klasik semptom üçlüsü ise nadiren görülmektedir (%6–10) (22–23).

Hastalar genellikle ilk olarak kilo kaybı, halsizlik, hatta gastrointestinal ve nörolojik semptomlar gibi nonspesifik şikâyetlere başvururlar. Daha nadir başvuru şikâyetleri arasında ateş ya da yeni gelişen sol taraflı varikozel sayılabilir. Hematüri, hastaların %50'sinden fazlasında görülen en sık bulgudur. Hastaların üçte birinden fazlasında bulunan yan ağrısı muhtemelen böbrek kapsülünün gerilmesine bağlıdır. (20).

Böbrek hücreli kanserlerdeki klinik prezentasyonlardan biri ise vücudun değişik bölgelerinde primeri belli olmayan metastatik karsinom şeklinde olabilir. BHK sık olarak yerel lenf nodlarına, akciğer ve karaciğere, adrenal bez ile beyine metastaz yapar (24).

1.5.3. Evrelendirme

Flocks ve Kadesky tarafından 1958'de oluşturulan evreleme sisteminin Robson tarafından 1969'da yapılan modifikasyonu 1990'lara kadar kullanılan evreleme

sistemi olmuştur. Ancak bu sınıflamanın bazı yetersizlikleri mevcuttur. En önemli yetersizlik Evre III için gözlenmektedir. Evre III içinde değerlendirilen grupta prognoz çok değişkenlik göstermektedir. Bu durum oldukça kötü bir prognostik faktör olan lenfatik tutulum ile agresif cerrahi ile kür sağlanabilen venöz tutulumun aynı evrede değerlendirilmesi ve bu evre içinde venöz ve lenfatik tutulum derecesinin değerlendirmeye alınmamasından kaynaklanmaktadır (25).

1990'da Hermanek ve Schrott tarafından önerilen Union Internationale Contra le Cancer kuruluşunun (UICC) TNM sınıflamasının (Tablo 2) modifikasyonu, hasta prognozu ile evreleme arasında oldukça iyi korelasyon sağlamıştır. TNM evrelemesi ile anatomik sınırlar net belirlenirken, tüm dünyadaki merkezlerin klinik ve patolojik verilerinin kıyaslanabilmesini de sağlamaktadır. TNM evrelemesi Robson evrelemesine göre anlamlı şekilde prognozu belirtmekte ve sağkalım ile korelasyon göstermektedir (25).

Tablo 2. Böbrek kanserlerinde TNM sınıflaması (27).

Evre	Özellikler
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör görülmedi
T1	Tümör 7 cm ya da daha küçük ve böbreğe sınırlı
T1a	Tümör 4 cm veya daha az çapa sahip, organa sınırlı
T1b	Tümör 4 cm'den büyük ancak 7 cm'den küçük çapa sahip, böbreğe sınırlı
T2	Tümör 7 cm'den büyük çapa sahip, böbreğe sınırlı
T2a	Tümör 7 cm'den büyük ancak 10 cm'den küçük çapa sahip, böbreğe sınırlı
T2b	Tümör 10 cm'den büyük çapa sahip, böbreğe sınırlı
T3	Tümör major ven, adrenal gland ya da perinefrik dokulara invaze ancak gerato fasiası içinde
T3a	Tümör renal venlere ve onun segmental dallarına (kas ihtiva eden) yayılmış yada perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokuyu invaze etmiştir, gerato fasiasını aşmamıştır
T3b	Tümör makroskopik olarak, diyaframın altında kalan vena kavanın içine yayılmıştır
T3c	Tümör makroskopik olarak diyaframın üzerinde bulunan vena kavanın içine yayılmış ya da vena kavanın duvarını invaze etmiştir.
T4	Tümör doğrudan gerato fasiasını aşmış (aynı taraf adrenal glanda uzanım göstermektedir)
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz var
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Beş yıllık yaşam oranları Evre I, II, III ve IV (Tablo 3) için sırasıyla %91, %74, %67 ve %32'dir (26). Tümör çapı TNM evrelemesinin önemli kriterlerinden olmakla birlikte sınır değeri konusunda çelişkili sonuçlar yer almaktadır. TNM 1997 evrelemesinde, tümörler 2,5 cm ve 7 cm olarak belirtilmiş ve bu sınırlar, 2002 TNM evrelemesinde 4 cm ve 7 cm olarak belirtilmekle beraber 4 cm altındaki tümörlere nefron koruyucu cerrahi uygulanabileceği yer almıştır (15).

Tablo 3. Anatomik evre / prognostik gruplar (17).

Evre	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1 ya da T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

1.5.4. Nükleer Derecelendirme

Böbrek hücreli kanserin derecelendirilmesinde seneler içerisinde fazlaca sınıflama sistemi kullanılmış olmasına rağmen günümüzde Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi en yaygın kullanılanı olmuştur. Bu derecelendirme sisteminde tümörler, 4 alt gruba ayrılır (15–18, 26, 29). Fuhrman derecesi düşük (derece 1 ve 2) ve yüksek (derece 3 ve 4) olarak sınıflandırılır. Bu, çekirdek boyutu, nükleer membranın düzensizliği ve nükleolar belirginliğe dayanır (28). 10'luk büyütmadaki nükleolün görülmesi 2–3. derece tümörleri ayırt etmede kullanılır (15–18, 26, 29).

Araştırmacılar arasındaki farklılıklar belirgindir. FND sisteminin papiller ve kromofob BHK (KrBHK)'deki etkisi açık değildir. Yapılan bir çalışmada papiller BHK (PBHK) ile sağ kalım ve nükleer derece arasında anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır. Benzer şekilde KrBHK'de belirgin nükleer düzensizlik (derece 3) görülmesine rağmen mükemmel yüksek sağkalım oranları izlenmektedir (15). Buna rağmen nükleer derece, lokal nüks ve metastaz, patolojik evre ve en önemlisi sağ kalım ile ilişkilidir (Tablo 4) (15-18, 26).

Tablo 4. Böbrek hücreli karsinomlarda Fuhrman derecelendirme sistemi (17).

Derece	Özellikler
I	Yaklaşık 10 mikrometre çapında yuvarlak, uniform nükleuslar, nükleol seçilebilir ya da yok
II	Hafif düzensiz nükleer kontür, nükleer çap 15 mikrometre, büyük büyütmede (x400) seçilebilir nükleol
III	Belirgin düzensiz nükleer kontür, nükleer çap 20 mikrometreden büyük, küçük büyütmede (x100) görülebilen belirgin nükleol
IV	Derece 3'e ek olarak multilobüler, multiple ya da bizar nükleol, yoğun kaba kromatin kümelenmesi

1.5.5. Prognostik Faktörler

Böbrek hücreli karsinomlardaki prognostik faktörler 1997 yılında Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından aşağıda belirtildiği gibi üç alt grupta toplanmıştır (15–18, 29–33):

A. Tümörle ilgili faktörler:

1. Histopatolojik bulgular

- Evre: Prognostik faktörlerin en önemlisidir. TNM sistemine göre sınıflandırılmıştır. Evre 1'de 5 yıllık sağkalım %91, evre 2'de %74, evre 3'de %67, evre 4'te ise %32'dir (15–18, 29–33).
- Derece: Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi günümüzde en yaygın olarak kullanılandır. Derece 1'de 5 yıllık sağkalım %65–75, derece 2'de %30–70, derece 3'de %20–50 ve derece 4'de %10–35'tir (15–18, 29–33).
- Histolojik alt tip: Berrak hücreli BHK (BHBHK) en sık görülen histolojik alt tiptir. 5 yıllık sağkalım %76'dır. PBHK'nin prognozu BHBHK'den iyi, KrBHK'den kötüdür. 5 yıllık sağkalım %86'dır. BHK'ler içerisinde prognozu en iyi olan KrBHK olup 5 yıllık sağkalım %100'dür. Toplayıcı duktus karsinomu ender görülen (< %1) prognozu oldukça kötü ve uzak metastazı sık olan bir karsinomdur (15–18, 29–33).
- Sarkomatoid değişiklik: Önceleri farklı bir varyant olarak tanımlanan sarkomatoid değişiklik kötü prognozla ilişkili olup yüksek dereceli BHK'lerde görülmektedir (15–18, 33).

- e. Cerrahi sınırlar: Prognostik faktörler içerisinde yer alan cerrahi sınır pozitifliğinin önemi henüz bilinmemekle beraber cerrahi sınır pozitifliğinin lokal nüks anlamına gelmeyeceği belirtilmiştir. Frozen eşliğinde biyopsi alınması ve bu frozen kesitlerinin tümör yatağından alınmasıyla cerrahi sınır pozitifliğinin azalacağını öngören görüşler bulunmaktadır (26).
- f. Metastaz: BHK'lerde tipik metastaz akciğer, beyin, kemik, karşı taraf böbrek, adrenal gland, abdominal vissera ve bölgesel lenf düğümlerine olur. En sık görülen lokalizasyon %33 ile akciğerlerdir. Kemikler ve karaciğere %20 ve beyine %10 oranında metastaz görülür. Özellikle pelvis bölgesinde olmak üzere kemik metastazları oldukça kötü prognoz göstergesidir (15–18).
- g. Mikrovasküler invazyon: Tümör çapı, evre ve derece ile ilişkili olup T1 tümörlerde izlenmediği saptanmıştır (26).
- h. Tümör çapı: Patolojik evre prognozu etkileyen faktörlerin başında gelir. Tümör çapı patolojik evreyi belirleyen parametrelerin en önemlilerinden biridir. Tümör çapı evre 1a'da 4 cm ve daha küçük, evre 1b'de 4 cm'den büyük ancak 7cm'den küçük, evre 2'de ise 7 cm ve üzeridir (15–18, 29–33).

2. Biyomoleküler faktörler:

- a. DNA içeriği (26).
- b. Nükleer morfolometri (25).
- c. Proliferasyon belirteçleri (26).
- d. Diğer faktörler (26).

B. Hastayla İlişkili Faktörler

1. Semptomlar: Kansızlık, belirgin kilo kaybı, kötü performans hali kötü prognostik göstergelerdendir (26).
2. Laboratuvar bulguları: Hiperkalsemi, trombositoz, serum alkelen fosfataz, ferritin, CRP, LDH, haptogloblin, sedimentasyon ve α 1-antitripsin yüksekliği de kötü prognoz göstergesidir (26).

C. Tedaviyle İlişkili Faktörler

Southwest Oncology Group ve EORTC tarafından yapılan çalışmalarda metastatik hastalıkta nefrektominin olumlu etkisi belirtilmektedir (25).

BHK'lerin tedavilerini belirlemede prognostik faktörleri saptamak önemlidir. Böbreğe sınırlı BHK'de, böbrekle beraber çevre yağ dokusu, adrenal bez ve bölgesel lenf düğümlerini içeren radikal nefrektomi standart tedaviyken lokal nüks ve metastazı bulunan olgularda standart tedaviye adjuvan tedavi de eklenir (15-18, 26, 31).

1.6. Böbrek Hücreli Kanserlerin Görüntüleme Yöntemleri

Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunda tanı değişik nedenlerle yapılan batin ultrasonografisi ve BT ile konulur (34).

Günümüzde daha önceleri kullanılan konvansiyonel yöntemler, artık yerini büyük oranda ultrasonografi, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlere terk etmiştir (35).

Renal parankimal tümörlerin tanısında, nefrotomografi ile ürografi >3 cm lezyonlarda %85 duyarlılığa sahiptir. Bu duyarlılık sırasıyla 3 cm ve 1 cm lezyonlarda sırasıyla %20 ve %10'a düşmekte ve küçük tümörlerde ciddi sınırlamalara uğramaktadır (36).

1.6.1. Bilgisayarlı Tomografi

Spiral BT ve hemen arkasında çok kanallı BT (ÇKBT) teknolojisi, böbrek kitlelerinin karakterizasyonunda çığır açmıştır. Tanımlanan bu yeni teknolojilerle, tek seferde kontrast madde enjeksiyonundan sonra, pek çok farklı fazda inceleme yapmak mümkün olmuş ve lezyon karakterizasyonunda başarı artmıştır (35).

Tüm böbrek inceleme protokollerinde böbrekler, kontrastsız BT ile muhakkak taranmalıdır. Bu inceleme, böbrek lezyonunun kontrast tutulumunu değerlendirme açısından referans olarak kullanılır. BHK'ler genellikle oldukça yoğun vaskülarizasyona sahip lezyonlar olup, belirgin kontrast tutulumu gösterirler. Yapılan dansitometrik ölçümlerde tutulum miktarı 20 HU'nun üzerindedir. Genel prensip olarak dansitometrik ölçümlerde 12 HU'dan fazla kontrast tutulumu malignite açısından kuşku uyandırıcı bir bulgudur (35).

Böbrek hücreli kanserlerin BT ile görüntülenmesinde çeşitli fazlarda inceleme söz konusudur. Bunlar kortikomedüller faz, nefrografik faz ve ekskretuar fazdır. Kortikomedüller fazda renal arter ve venin opasifikasyonu maksimal olup, olası bir vasküler invazyon rahatlıkla değerlendirilebilir. Solid kitlelerin kontrastlanması

zamana bağımlı olduğundan, solid lezyonların görüntülenmesi için en ideal dönem nefrografik fazdır. Bu fazda böbrek parankimi büyük oranda kontrast tutar ve normal medulla–kitle ayrımı daha net olarak yapılabilir (35).

Lezyonların kontrastlanma paterni normal böbrek parankimiyle uyumlu değilse, içerisinde anarşik vaskülarizasyon izleniyorsa, kistik bir lezyonun duvarları irregüler ise ya da kontrast tutulumu gösteriyorsa, lezyonun malign olma olasılığı yüksektir. Küçük tümörler homojen kontrastlanma gösterirken, orta boy tümörler genellikle heterojen boyanırlar. Büyük tümörler ise çoğunlukla nekrotik karakterde olup santral alanlarında nekrotik-kontrast tutulumu göstermeyen alanlar bulunabilir (35).

Kitle ile normal böbrek parankim sınırının net olarak seçilememesi de maligniteyi destekleyen önemli bir belirtidir (35).

1.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme çoğunlukla başka bir modeliteyle tanı almış hastalarda, lezyon karakterizasyonu amacıyla kullanılmakla beraber, bilinen ağır iyotlu kontrast madde alerjisi olan hastalar ile böbrek yetmezliği olan olgularda primer tanı yöntemi olarakta kullanılabilir (35).

Böbrek hücreli kanserin özellikle ileri yaşlarda daha sık görülmesi ve bu hastaların da renal fonksiyonlarının sınırda olması nedeniyle bu yaş grubunda bu modalitenin önemi daha da artmaktadır. Ayrıca MRG'nin multiplanar görüntü elde edebilme yeteneği sayesinde, cerrahiyi uygulayacak olan ekibe de anatomik oryantasyonlarını oldukça etkin bir şekilde sağlayabilecek görüntüler sunabilmektedir (35).

Yağ içerikli lezyonların tanısında kimyasal şift ve yağ baskılama sekansları oldukça faydalıdır. Bu sayede benign anjiomyolipomların malign kitlelerden ayırd edilebilmeleri belirgin olarak kolaylaşabilmektedir (35).

Manyetik rezonans görüntüleme inferior vena kavaya tümör trombüs uzanımında ve sınıflandırılmayan böbrek kitlelerinde de bir seçenektir (37).

Böbrek karsinomlarının sinyal özellikleri tümörün damarlanması ile santral nekroz, kalsifikasyon, hemoraji ve demir depolanmasının varlığı ya da yokluğuna göre değişiklik gösterir. Homojen tümörler T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda böbrek parankimine göre izointens olurlar. İntravenöz kontrast madde (Gd-DTPA) verilmesi

vasküler tümörleri opaklaştırır. Hipovasküler tümörler yağ baskılama teknikleri ile daha iyi saptanırlar (20).

1.6.3. Ultrasonografi

Ultrasonografik incelemede, BHK'lerin büyük çoğunluğu solid lezyonlar olarak izlenirler. Lezyonlar izo, hipo ya da hiperekoik karakterde olabilir (35). Hiperekojenite hipervaskülarizasyon ve hiyalin ya da koagülasyon nekroz ikilisinden kaynaklanır. Hipoekojenite genellikle eski hemorajik nekrozundan kaynaklanır. Anekojenite genellikle sıvılaşmış nekroz bölgelerine tekabül eden kistik alanları veya psödokistlerin varlığı ile ilişkilidir (36).

Tümör komşu renal yapıları destrükte veya invaze ederek yayılma eğiliminde olup, çoğunlukla renal piramidleri ve parainfindibuler yağ dokusunu deplase eder. 3 cm'den küçük lezyonların genellikle normal parankimden daha ekojen olduğu bildirilmiştir (35). Solid renal lezyonların ayırıcı tanısında bir dizi gri skala USG işaretleri kullanılır. Bunlar periferik anekoik halo, posterior sinyal zayıflaması ve intratümöral kistik formasyonlar. Bununla birlikte, bu bulgular patogonomik değildir. Hiperekoik kitle bir anjiomyolipomu düşündürür olmasına rağmen ve BHK'ler sıklıkla hipo ya da tüm BHK'lerin %30'u izoekoik olmasına rağmen ve özellikle 3 cm'nin altında USG'de hiperekoik görünebilir ve bu nedenle klasik anjiomyolipoma benzer bir görünüme sahip olabilir (36). Kitle içerisinde izlenen kalsifikasyonlar da nadir olmayan bulgulardandır. Renkli doppler USG'de, hem tümör vaskülaritesini ortaya koymada ve hem de ana renal arter, ven ya da inferior vena kava invazyonunu göstermede, tanıda kullanılabilecek faydalı bir diğer yöntemdir (35).

1.7. Böbrek Hücreli Kanserin Sınıflandırılması

1.7.1. Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Kanseri

Böbrek hücreli kanserlerin %70–80'inden sorumlu olan en sık görülen tiptir (38). Sporadik BHBHK'de ortalama yaş 61 iken, germ line VHL mutasyonu taşıyıcılarında yaş 37'ye düşmektedir (19). Erkek kadın oranı 2/1'dir (28).

İster familial ister sporadik isterse de VHL ile ilişkili olsun bu tümörlerin %98'inde kromozom 3'ün kısa kolunda sekans kaybı vardır (38).

Genel bir kural olarak, ailesel BHBHK genç yaşta görülür ve multifokal ve bilateral olma olasılığı yüksektir (28).

Sporadik BHBHK olgularının %5'den azında multisentrisite ve/veya bilateralite oluşur ve daha sık kalıtsal kanser sendromları (von Hippel–Lindau sendromu, Birt–Hogg Dibe sendromu ve konstitüsyonel kromozom 3 translokasyon sendromu gibi) ile ilişkilidir (28).

Makroskobik olarak kesit yüzeyinin sitoplazmik lipid içeriği nedeniyle parlak sarı renkli, arada gri beyaz fibrozis ve kanama alanları içermesi karakteristiktir. Büyüdüğü zaman komşu böbrek parankimini iter ve genellikle komşu normal böbrek dokusundan iyi sınırlı, ince fibröz bir yalancı kapsül ile ayrılır. Kistik değişiklikler, kanama, nekroz ve kalsifikasyona sıklıkla izlenir (39).

Mikroskobik olarak solid tabakalar halinde veya alveolar, asiner patern oluşturan tümör hücrelerinin sitoplazmaları, içerdikleri lipid ve glikojen nedeniyle şeffaf olarak izlenir. Stromada ince duvarlı kan damarları izlenir (19). Sitoplazmik sınırları belirgindir. Çekirdek şekilleri, boyutları ve nükleol belirginliği farklılık gösterir ve bu özelliklere göre nükleer derecelendirme yapılır (17).

Nispeten olumsuz bir prognozu vardır. 5 yıllık sağkalım %50–60'tır. Berrak hücreli BHK, tüm BHK'lerin karakteristik ortak MRG özelliklerini gösterir. Renal korteksten kaynaklanıp tipik ekspansil büyüme paterni gösterirler. Sporadik olgularda multisentrisite ve bilateralite nadirdir (%5). T1A imajlarda sık sık böbrek parankimi ile benzer sinyal yoğunluğu ile T2 ağırlıklı imajlarda sinyal artışı gösterirler. Nekroz, hemoraji ve kistler başlıca MR görüntü değişikliklerine neden olur. Santral nekroz yaygındır ve tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde kitle merkezinde homojen hipointens alan olarak görülür. T2 ağırlıklı imajlarda zaman zaman hipointens gözüксе de nekroz yüksek sinyal yoğunluğu gösterme eğilimindedir. Santral nekroz varlığında solid kesim sıklıkla kitlenin çevresinde izlenir. Kontrast sonrası nekroz alanları dışında belirgin boyanma izlenmektedir (40).

Tümör içi kanama olabilir ve kan ürünlerinin bozulması aşamalarına bağlı olarak değişken bir görünüme sahip olabilir. Subakut- kronik kanama genellikle T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu göstermektedir. Hemosiderin içeren uzun süreli kanama T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde genellikle hipointenstir. BHBHK'lerin %60'ında iç faz görüntülerle karşılaştırıldığında dış faz görüntülerde solid kısımlarında sitoplazmik yağ nedeniyle önemli sinyal kaybı izlenmiştir (40).

1.7.2. Multiloküler Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Kanser

Berrak hücreli BHK olgularının %5'ini oluşturur. Bildirilen vakaların tümü yetişkin olup ortalama yaş 51 olarak belirtilmektedir. Kesit yüzü çok sayıda kistlerden meydana gelen bu tümörde septaları döşeyen hücreler, tek veya az sıralanma gösteren berrak hücrelerdir ve çekirdekler FND 1 olarak izlenmektedir (16, 19).

Makroskobik olarak kalın fibröz bir kapsül ile çevrili ve iyi sınırlı olan bu tümörlerin çapı 2,5 cm ile 13 cm arası değişmektedir. Kesit yüzünün çok sayıda kistlerden oluştuğu izlenmektedir ve hiçbir alanda makroskobik kitle oluşturan tümör nodülüne rastlanmamaktadır (19).

Oldukça iyi prognozlu olup belgelenmiş hiçbir lokal ya da uzak metastazı yoktur (28). Bu nedenle multiloküler BHBHK'yi konvansiyonel BHBHK'den ayırtetmek çok önemlidir (19).

Manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde, multiloküler BHBHK'ler tipik olarak multiloküler kistik tümörler gibi görünürler. Bosniak kategori IIF ve IV arasında değişken görüntüleme paternlerine sahiptirler (40).

1.7.3. Papiller Böbrek Hücreli Kanser

Böbrek hücreli kanserlerin en sık ikinci tipidir (15, 41). Morfolojik olarak papiller veya tübülopapiller yapılardan meydana gelmektedir ve tüm BHK'lerin %10–15'ini oluşturmaktadır (19, 38). Yaş ve cinsiyet dağılımı ile BHBHK'ye benzer (28).

Diyaliz ile ilişkili kistik hastalığın geliştiği hastalarda en sık görülen böbrek kanser tipidir (38).

Şimdiye kadar çocuklarda da izlenen BHK'lerin daha çok papiller morfolojiye sahip olduğu bildirilmiştir (19).

Çoğu papiller BHK sporadiktir (28).

2004 DSÖ sınıflamasında PBHK'nin Tip 1 ve Tip 2 olarak morfolojik ve biyolojik olarak farklı iki alt tipi olduğu kabul edilmiştir (19).

Tip 1'de izlenen papiller yapıları, dar bazofilik ve soluk sitoplazmalı küçük tek sıralı hücreler döşemektedir. Tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri düşüktür. Tip 2'de ise papiller yapıları, psödostrafikasyon gösteren, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler döşemekte olup tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri yüksektir (19).

Tanı aldığında Tip 1 tümörlerin çoğu düşük derece ve evrede iken, Tip 2 tümörlerin çoğu yüksek derece ve evrede olup prognozları daha kötü seyretmektedir (19, 40)

Papiller böbrek hücreli karsinom, BHBHK'den daha iyi bir prognoza sahiptir. 5 yıllık sağkalım yaklaşık %90 oranındadır (40).

Papiller böbrek hücreli karsinom, büyük, iyi tanımlanmış ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle psödokapsüle sahip iyi sınırlı tümörlerdir ve kesit yüzlerinde sıklıkla kanama, nekroz ve kistik dejenerasyon alanları izlenmektedir. Diğer renal parankimal maligniteler ile karşılaştırıldığında PBHK'de bilateral (%4) ve multifokal (%22,5) tümörlere daha sık rastlanmaktadır (17, 19, 28, 40).

T2 ağırlıklı görüntülerde homojen sinyal yoğunluğu olan kortekste küçük boyutlu hipointens alanlar vardır. Hipointensite sıklıkla hemosiderin birikimi, kanama ya da nekrozu ifade etmektedir.

Papiller böbrek hücreli kanserde tipik fibröz kapsül vardır. Büyük tümörler nekroz, kanama ve kalsifikasyon nedeniyle heterojen yapı göstermektedir.

Histolojik alt tipi tayin etmede MRG'nin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla, PBHK için %92 ve %83, BHBHK için %80 ve %94 olarak bildirilmiştir (40).

1.7.4. Kromofob Böbrek Hücreli Kanser

Böbreğin tüm epitelyal tümörlerinin %4–5'ini oluşturur. Genellikle 6. dekadada görülme sıklığı artmaktadır (38, 42). Mortalite oranı %10'dan azdır (28). Tümör çapı 1,5 cm ile 25 cm arasında değişir (17).

Ortalama 5,3 adet olmak üzere, çok sayıda izlendiklerinde Bift-Hogg-Dube sendromu akılda bulundurulmalıdır. İyi huylu deri tümörleri, böbrek epitel neoplazmları ve spontan pnömotoraks ile karakterize, otozomal dominant geçişli ve ortalama 51 yaşında ortaya çıkan sendromda, çok sayıda bilateral yerleşimli papiller ve kromofob karsinomlar, onkositomlar, onkositozis veya hybrid tümörler görülebilmektedir (19, 28).

Genellikle açık kahverengi kesit yüzeyi ile iyi sınırlı ve kapsülsüz kitle olarak izlenir (28). Makroskobik olarak onkositom ile benzer özellikler gösterirler (43).

Hücre membranları belirgin, soluk eozinofilik stoplazmalı ve genellikle nükleuslarının çevresinde halo bulunan hücrelerden oluşur. Toplayıcı duktusların interkalat hücrelerinden geliştikleri düşünülmektedir ve prognozları berrak hücreli ve

papiller kanserler ile karşılaştırıldığında mükemmeldir (38). Hastaların yaklaşık %7,1'inde metastaz ve %3–6'sında ölüm görülür. 5 yıllık yaşam yaklaşık olarak %78–92 olarak bildirilmiştir (40).

Kromofob böbrek hücreli kanserin MRG özellikleri BHBHK ile benzer olabilir. Böbrek parankimi ile karşılaştırıldığında T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülebilir. Çok büyük solid tümör içerisinde kistik değişiklikler ve santral nekroz görülebilmektedir. Mikroskobik yağ nedeniyle dış faz görüntülerde sinyal kaybı bildirilmiştir. Onkositomlar ve KrBHK'nin gelişimsel ve histolojik özellikleri ve görüntüleme bulgularının benzerliği ilginçtir (40).

1.7.5. Toplayıcı Duktus (Bellini Duktusu) Kanseri

Böbrek hücreli kanserin oldukça nadir görülen bir türüdür ve tüm BHK'lerin %1'inden azını oluşturmaktadır (28, 38, 44, 45). Medulladaki toplayıcı duktus hücrelerinden gelişirler. Hastaların üçte ikisi erkektir. 13–83 yaş arası gibi geniş bir spektrum mevcuttur. Prognoz çok kötü olup üçte bir vakanın tanı alındığında bölgesel lenf nodlarında, kemik, adrenal bez, akciğer ve derisinde metastaz gözlenmektedir (19). Hastaların üçte ikisi 2 yıl içerisinde hastalığa yenik düşmektedir (28).

Tipik olarak böbreğin santralinde ortaya çıkar, sert gri beyaz renkte olup düzensiz sınır gösterirler (19, 28). Bazı tümörler renal pelvis içine doğru büyüebilmektedir. Tümör içinde nekroz ve çevrede satellit nodüller bulunabilmektedir (19). Korteks içine sekonder uzanım özellikle büyük tümörlerde oluşabilir (28).

1.7.6. Böbrek Medüller Kanser

Toplayıcı kanallardan gelişen bu nadir neoplazm, hemen hemen tüm vakalarda sickle-cell özelliği ile beraberlik göstermektedir. En çok 10–40 yaşları arasında siyahi Amerikalılarda görülür (19, 46).

Çok agresif ve hızlı büyüyen bu tümör ile ilgili ilk belirti, servikal lenf nodlarında veya beyinde metastatik karsinom şeklinde olabilmektedir (19).

Santral yerleşimli ve sınırları oldukça düzensiz olan tümörlerin kesit yüzeyinde kanama ve nekroz sık izlenmektedir. Çapları 4–12 cm arasında değişmektedir. Genellikle nötrofiller ile dolu bir desmoplastik stromaya sahiptir. Anjiolenfatik invazyon sık izlenmekte olup tümör hücreleri yüksek mitotik aktivite göstermektedir (19).

1.7.7. Sınıflandırılmamış Böbrek Hücreli Kanser

Böbrek hücreli kanserlerin %2–5'i 2004 WHO sınıflamasında alt tiplerin hiçbirine uymaz dolayısıyla sınıflandırılmayan tip denir.

Klinik, morfolojik ve genetik özellikleri açısından çok az ortak yanı olan heterojen bir tümör grubunu temsil ettiği anlaşılmıştır (28). Çok fazla metastaz yapan, yüksek dereceli tümörlerdir (16).

Bu alt tipin MRG bulguları hakkında çok az bilgi vardır. Heterojen histolojik özellikleri dikkate alındığında, MRG bulguları büyük olasılıkla geniş bir spektrum gösterir. Kistik komponenti olan solid kitle T1 hiperintens, T2 izointens olup heterojen kontrastlanma gösterir ve kanama içerebilir.

Sınıflandırılmamış BHK'ler postkontrast dinamik serilerde BHBHK ile ortak sinyal yoğunluğu değişiklikleri gösterir (40).

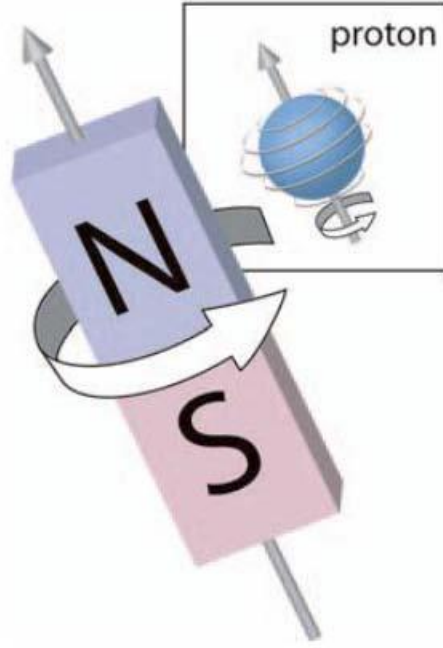
1.7.8. Diğer Böbrek Hücreli Kanserler

- a. **Xp11 Translokasyon Karsinomu:** Çocukluk çağı böbrek kanserlerinin %5'ini oluşturur (17).
- b. **Neuroblastom ile İlişkili Kanser:** Literatürde tanımlanan toplam 21 vaka mevcuttur (47–49).
- c. **Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Kanser:** Düşük dereceli epitelyal tümörlerdir (50).
- d. **Papiller Adenom:** Böbrek tübül epitelinden köken alan, küçük, düşük dereceli, semptomsuz tümörlerdir (16, 51).

1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği

Manyetik rezonans görüntüleme, BT gibi bir kesit görüntüleme yöntemidir. BT'de olduğu gibi dijitalize edilen sinyallerden gelişmiş bilgisayar programları ile oluşur. MRG'de enerji olarak radyo dalgaları kullanılır. Elektromanyetik radyasyon yelpazesi içinde yer alan bu enerji radyofrekans (RF) olarak isimlendirilir. Veri kaynağı hücre sıvısı ve yağ doku içerisinde yoğun olarak bulunan moleküllerdeki hidrojen çekirdeğidir (protonlar) (52). İyonizan radyasyon içermemesi, yüksek kontrast rezolüsyonu ve istenilen yönde kesit elde edilebilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile anatomik yapıların yanı sıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilmesi MRG'yi önemli görüntüleme yöntemi yapmaktadır (53).

Atom çekirdeğinin temel yapısını oluşturan proton ve nötron adı verilen nükleonlar kendi eksenleri etrafında dönerler. Bu dönüş hareketine spin hareketi adı verilir (Şekil 12). Spin hareketi nükleonun çevresinde doğal bir manyetik alan meydana getirir. Manyetik alana duyarlı olan bu nükleonlar manyetik bir çubuk (dipol) gibi davranırlar.



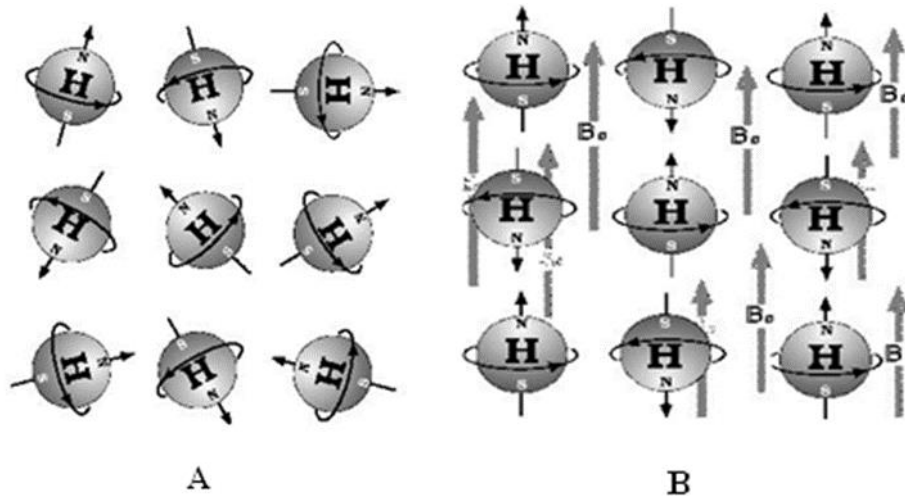
Şekil 12. Protonların manyetik alan oluşturma. Pozitif yüklü protonlar kendi etraflarında yaptıkları dönme hareketi sonucunda çevrelerinde bir manyetik alan oluşumuna neden olmaktadır (54).

Normalde nükleonlar birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilmiştir. Bu nedenle çift sayılı proton ve nötronları olan çekirdeklerde doğal manyetizasyon yoktur. Buna karşılık tek sayıda nötron, tek sayıda proton veya her ikisinin tek sayıda olduğu çekirdeklerde doğal manyetizasyon veya bir başka deyişle manyetik dipol hareketi vardır ve bu nedenle bu tür çekirdeklerde manyetik rezonans olasıdır (52). MRG’de sinyal kaynağı olarak manyetik dipol hareketine sahip yani proton ve nötron sayıları çift ve eşit olmayan çekirdeklerden yararlanılır (52, 55). Biyolojik oluşumlarda, bu özelliğe sahip atomlar hidrojen (tek proton, nötron yok), karbon-13 (6 proton, 7 nötron), sodyum-23 (11 proton, 12 nötron) ve fosfor-31 (15 proton, 16 nötron) atomlarıdır (52, 55).

Çekirdeğinde tek proton bulunması nedeniyle hidrojen atomu en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Suda ve yağda olmak üzere biyolojik

dokularda fazla miktarda bulunur (55). Bir milimetre küp yumuşak doku içerisinde bulunan hidrojen atomu sayısı 1019'dur. Vücutta yoğun olarak bulunması ve güçlü manyetik dipol momentini nedeniyle hidrojen atomundan elde edilen sinyal diğer herhangi bir atomdan elde edilenin yaklaşık 1000 misli kadardır. Bu nedenlerle MRG'de sinyal kaynağı olarak hidrojen çekirdeği tercih edilir (52).

Normalde hidrojen çekirdeklerinin dipolleri dokular içerisinde rastlantısal olarak dağılmışlardır ve dokunun net manyetizasyonu 0'dır. Güçlü bir manyetik alan içine yerleştirilen hidrojen çekirdeklerinin dipolleri, manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler (Şekil 13). Aralarındaki enerji farkı çok hafiftir. Bu enerji farkı $\Delta E = \gamma \hbar B_0$ ile gösterilir (γ gyromanyetik oran, $\hbar$ Planck sabitidir). Manyetik alana paralel konumdayken oluşan manyetik moment antiparalel konumda oluşana göre daha düşük enerji düzeyine sahiptir (56)



Şekil 13. Hidrojen atomlarının dizilim şeması. A) Manyetik alan dışında ve B) Manyetik alan içinde gösterdikleri dizilim şeması (56).

Protonlar manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirlerken; bir yandan kendi etrafındaki spin hareketini sürdürür, bir yandan da içine yerleştirildikleri manyetik alanın gücü ile orantılı olarak değişen presesyon hareketi (salınım) gösterirler. Bu hareket topacın hem kendi eksenini etrafında hem de bir vektöryel aks etrafında dönüş hareketi gibidir. Presesyon hareketi ana manyetik alan gücü ile ilişkili olarak Larmor frekansı adı verilen bir frekansta gerçekleşir (55, 57-58).

Larmor frekansı şu formülle gösterilir:

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

$$\omega = \text{Presesyonel frekans (MHz)}$$

B_0 = Manyetik alanın gücü

γ = sabite (“gyromagnetik” katsayı, her çekirdek için ayrı bir değerdir).

Örneğin hidrojen için 42,6 MHz/Tesla, karbon-13 için 10.7 MHz/Tesla’dır (52, 55).

Paralel halde dizilim gösterenler düşük enerji seviyesindeki protonlar olup, antiparalel dizilimli protonların sayısından biraz fazladır. Bu durum ana manyetik alana paralel doğrultuda, tek bir vektöryel ok şeklinde longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilir. Manyetik alana paralel dizilmiş protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde ve Larmor frekansı eşitliğinde dışarıdan 90° RF pulsu vermek gerekir. Böylece longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektöryel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış olacaktır (transvers manyetizasyon). RF pulsu kesildiğinde, protonlar önceki düşük seviyeli konumlarına dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken, longitudinal manyetizasyon artmaya başlar. Bu arada protonların, transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu bozulmaya başlar. Bu olaylar birlikte devam ederken net vektöryel büyüklük her an değişikliğe uğrar ve giderek küçülen halkalar şeklinde RF pulsu öncesi durumuna döner. Bu değişim “free induction decay” (FID), yani indüksiyonun kendi kendine azalımı olarak ifade edilir ve rezonans gösteren protonlardan sinyal kaydı bu safhada yapılır. FID sinyali, transvers manyetizasyonun tamamlanmasını takiben maksimum düzeyde iken zamanla giderek azalmaktadır. Zaman içinde sürekli azalarak değişen bu manyetizasyon, alıcı sargılar tarafından algılanır ve alternatif akıma dönüştürülür. Daha sonra bilgisayarlar tarafından görüntüye dönüştürülür (55, 58).

Radyofrekans pulsu kesildiğinde yüksek enerjideki protonlar yüklenmiş oldukları enerjilerini geriye sinyal şeklinde vererek başlangıç durumlarına geri dönerler. Transvers manyetizasyon hızla kaybolurken, longitudinal manyetizasyon yeniden kazanılır. 90° RF pulsu verildikten sonra eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63’ünün yeniden kazanılması için gereken süre T_1 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. T_1 süresi, ana manyetik alanın gücüne ve dokuların içyapı özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. 90° RF verildikten sonra maksimum düzeye ulaşan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesine kadar geçen süreye T_2 relaksasyon zamanı denir (55, 58).

Hem dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan, hem de eksternal manyetik alan inhomojenitelerinden kaynaklanan relaksasyona $T2^*$ relaksasyon denmektedir. Gerçek $T2$ ise sadece dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan farklılıklarından etkilenmektedir. Eksternal manyetik alan inhomojenitelerinden bağımsızdır. $T2^*$, gradyent eko (GRE) sekansındaki, transvers manyetizasyon azalışının süresini belirtir (55).

Su molekülleri, boyutlarının küçük olması ve hızlı hareketleri nedeniyle uyarıldıklarında enerjilerini çevreye kolayca transfer edememekte, $T1$ ile $T2$ relaksasyon süreleri uzun ve yaklaşık birbirine esit bulunmaktadır. Genelde dokuların $T2$ süresi $T1$ den daha kısadır. $T2/T1$ oranı 1'e ne kadar yakınsa incelenen doku örneği sıvıya, 1'den ne kadar küçükse katıya (solid) benzer (55, 57, 58).

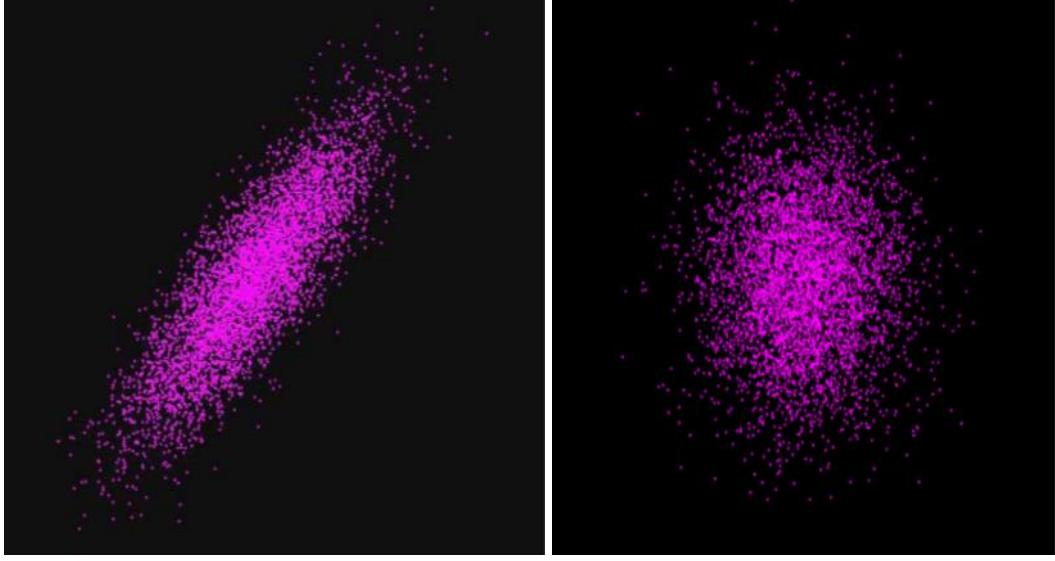
1.8.1. Difüzyon Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, MRG alanında en hızlı gelişme gösteren tekniktir (12).

Difüzyon ölçümü ile MRG'yi birleştiren ve günümüzde difüzyon görüntüleme adı verilen bu yöntem ilk olarak 1980'li yıllarda sunulmuştur. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin ilk önemli uygulaması 1990'lı yıllarda, inmeyi akut fazda saptadığının bulunmasıyla başlamıştır (12).

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak gelişigüzel ve her yönde meydana gelen hareketlerine difüzyon denir. Temelde Brownian hareketi olarak adlandırılan difüzyon, üç boyutlu ortamda su moleküllerinin yaptıkları, ısıya bağımlı serbest devinim hareketidir (59).

Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropiktir. Anizotropik difüzyon hareketinde mikroyapıları belirli bir düzene göre yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlerle göre daha fazla olmaktadır. İzotropik difüzyonda ise mikroyapıları gelişigüzel dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olmaktadır (Şekil 14) (60).



Şekil 14. Anizotropik ve izotropik difüzyon hareketi (60).

Dokulardaki su difüzyonu kısıtlanmasının derecesi doku hücre yoğunluğu ve hücre membranlarının sağlamlığı ile orantılıdır. Su moleküllerinin hareketi çok sayıda sağlam hücre membranlı, hücre yoğunluğu yüksek dokularda daha fazla kısıtlanmaktadır (örneğin tümör dokusu). Lipofilik hücre membranları intrasellüler ve ekstrasellüler su moleküllerinin hareketine bariyer görevi görmektedir. Düşük hücre yoğunluğuna veya hasarlı hücre membranına sahip alanlarda su moleküllerinin difüzyonu daha az kısıtlanmaktadır. Düşük hücre yoğunluklu çevre, su moleküllerinin difüzyonu için daha geniş ekstrasellüler alan oluşturmaktadır ve bu moleküller defektif hücre membranlarını kullanarak ekstrasellüler alandan intrasellüler alana serbestçe geçebilmektedir (61).

1.8.1.1. Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntülerinin Elde Edilmesi

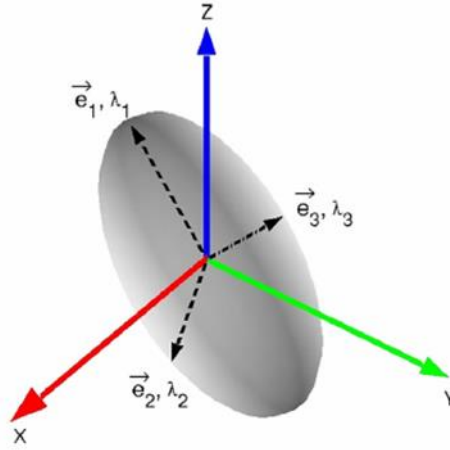
Ekoplanar (EP) spin eko (SE) T2 sekansa eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradyent eklenir. Birinci gradyent protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradyent hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir (çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradyente maruz kalmamıştır); bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Difüzyon ölçümünde kullanılan gradyent şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Difüzyon ağırlıklı MRG’de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük (koyu) sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da

hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek (parlak) sinyallidir (62).

Difüzyon tekniklerinde, molekül hareketinin duyarlılığı b değeri ile belirlenir. b değeri gradyentin gücü ve süresini yansıtan sn/mm² birimine sahip bir parametredir. b değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz kayması ve dolayısıyla net sinyal kaybı artar. Pratik olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)’de difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradyentin gücü; yani b değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon ağırlığı arttırılmak isteniyorsa b değeri arttırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük (b = 0 sn/mm²) ve maksimum (b = 800–1200, genellikle 1000 sn/mm²) iki adet b değeri kullanılması önerilmektedir. b = 0 değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, b = 1000 x, y, z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır. Bir başka ifadeyle; yüksek b değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır (62).

Difüzyon ağırlıklı görüntü elde edebilmek için uygulanan gradyentler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır. Zaten difüzyonun *in vivo* ölçümü güçlü gradyentlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur. Güçlü manyetik gradyentleri belli yönlerde (x, y, z eksenlerinde) harekete geçirerek “su difüzyonu” baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir (Şekil 15) (62).

Difüzyon katsayısı: Moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında; hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel – kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir (62).



Şekil 15. Difüzyon görüntüleme elipsoidi. Fiziksel gradyan koordinat sistemi (x, y, z) ve difüzyon elipsoidi eksenleri e_1, e_2, e_3 görülmektedir (62).

Görünürdeki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient – ADC):

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır. Çünkü invivo ortamda ölçülen sinyal kaybı invitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil damar içi akım, beyin–omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (62).

Difüzyon ölçümünde sekans seçimi: DAG en az 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücündeki “ekoplanar” görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Günümüzde en yaygın olarak hızlı Single Shot EPI sekansı kullanılmakla birlikte, Spin Eko, Turbo Spin Eko, Steady–State Free Precession gibi puls sekansları da kullanılabilir (62).

Difüzyon gradyentlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme zamanıdır. Bu yöntemle bir yönde difüzyon ölçümü 6–8 dakika sürer. Bu difüzyon gradyentleri konvansiyonel SE T2 yerine EP SE T2 sekansa uygulanır. Böylece inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılır. EP görüntülemeye hızla açılıp kapanabilen güçlü gradyentlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. Birbirine dik 3 planda, 2 ayrı b değeri kullanılarak tüm beyin kesitleri 1 dakika içinde alınabilir. Difüzyon ağırlıklı MRG’yi klinikte mümkün kılan EP görüntülemenin kullanılmasıdır (62).

Ekoplanar görüntülemeye, hızlı açılıp kapanan gradyentlerin neden olduğu uzaysal karışıklık ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta

hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturur. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir (62).

1.8.1.2. DAG (DWI=Diffusion weighted imaging)

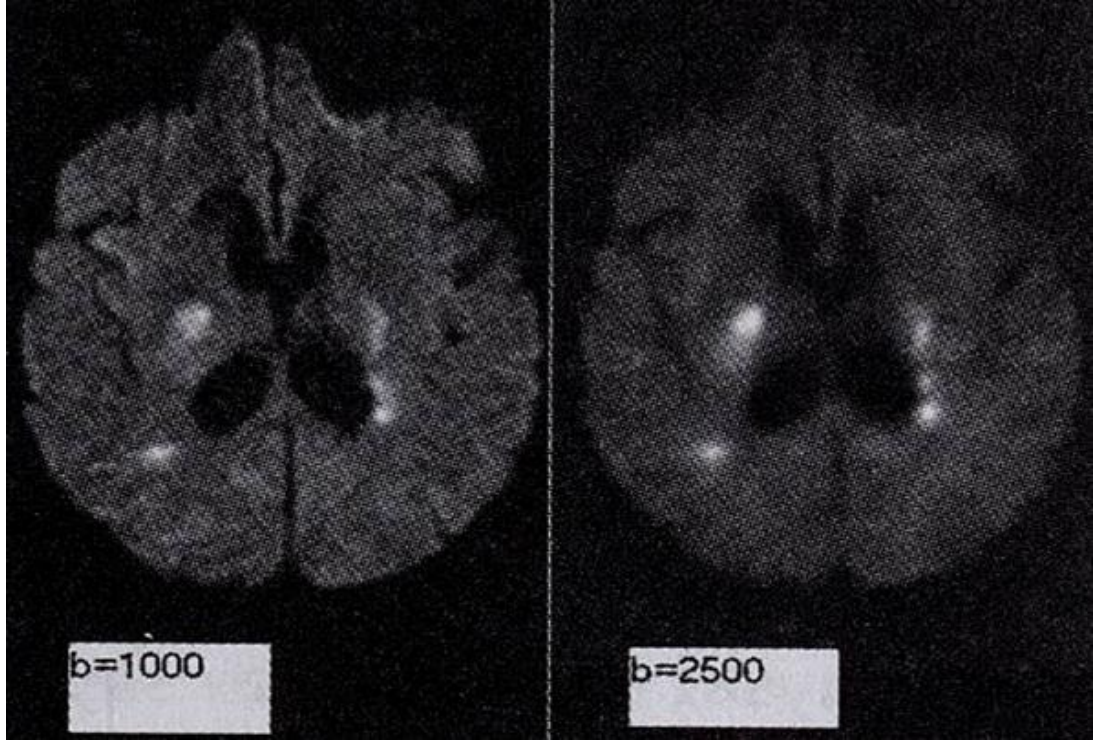
Öncelikle EP SE T2 görüntüler elde edilir (TR/TE: 8000/112). Bu sekans; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradyentinin ($b = 1000 \text{ sn/mm}^2$) eklenmesiyle üç kez tekrarlanır. Sonuçta dört görüntü kümesi elde edilir:

1. EP SE T2 ($b = 0$, difüzyon gradyenti yok)
2. EP SE T2 ($b = 1000$, x yönünde)
3. EP SE T2 ($b = 1000$, y yönünde)
4. EP SE T2 ($b = 1000$, z yönünde)

2, 3, 4, nolu kümeler x, y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirler; bunlara difüzyon ağırlıklı görüntüler denir (Şekil 16) (62).

1.8.1.3. Difüzyon Ağırlıklı MRG'de Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi (Post Processing)

Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; süperior-inferior doğrultusunda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal), ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku striktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. Difüzyon ağırlıklı MRG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır (62).



Şekil 16. Difüzyon görüntüleme (62).

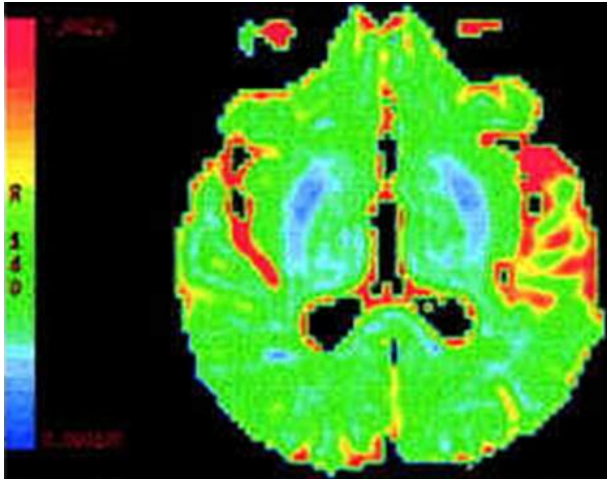
T2 parlaması (T2 shine-through): Difüzyon ağırlıklı MRG’de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak Difüzyon ağırlıklı MRG’de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanısıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG’de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir (62).

Görünürdeki Difüzyon Katsayısı Haritası (ADC Map): ADC haritasının değerlendirilmesi ile T2 etkisinden kurtulunur. ADC haritası T2 etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir. Bu etki daha yüksek “b” değeri kullanılarak yani görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir. Uzun echo time (TE) değeri kullanıldığında ise gradiyent kullanım süresi uzayacağından T2 etkisi daha da belirginleşir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradiyent gücü artırılarak, gradient kullanım süresi azaltılarak sağlanabilir. Ekspansiyel imajların kullanılması da T2 etkisinden kurtulmanın bir başka yoludur. Ekspansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların “b = 0” olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilir (62).

Görünürteki difüzyon katsayısı haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük

sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG'de yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'de düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir (62).

Difüzyon ağırlıklı sekanslarda, kuvvetli MRG gradyentleri kullanılarak, su moleküllerinin difüzyonlarına bağlı olarak farklı intensitelerde sinyaller vermeleri sağlandığı anlaşılmıştır fakat her ne kadar difüzyon ağırlıklı görüntülerin yararları olsa da, intensiteler ya da kontrastlar her pikseldeki difüzyonun derecesini doğrudan yansıtmamaktadır. Bunun sebebi difüzyon ağırlıklı görüntülerin sadece difüzyonun derecesinden etkilenmemesi, ayrıca T2 ağırlığından ve proton dansitesinden de etkilenmesidir. Dolayısıyla, difüzyon ağırlıklı görüntülerden, T2 ağırlıklı görüntülerin çıkarılması “T2 shine through” etkisinin de ortadan kaldırılmasına neden olacaktır. Düzeltilmiş bu görüntü, daha sonra ADC haritalarının oluşturulmasında ve anizotropik yapılardaki difüzyon ölçümlerinin başka etkenlerden etkilenmeden yapılmasında kullanılır. Her pikselden hesaplanan difüzyon sabitleri, daha sonra bir araya getirilerek, ADC haritalarının ortaya çıkarılmasında kullanılmaktadır (Şekil 17) (12).



Şekil 17. ADC haritası (62).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Çalışmamızda Haziran 2011 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi klinik ve polikliniklerinde çeşitli ön tanılarla radyolojik görüntülemesi yapılan ve bunlardan radyolojik olarak böbrek kitlesi tespit edilip operasyon veya biyopsi ile histopatolojik olarak BHK tanısı alan olgular retrospektif olarak tarandı. 75 olgu tespit edildi ve bunların 44 tanesine preoperatif MR görüntülemesi yapılmıştı.

Görüntü kalitesi bozuk ya da artefaktlı olan olgular ile MRG yapılmadan hemen önce biyopsi yapılan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Uygunluk kriterlerini taşıyan 30 olgu çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ancak retrospektif bir çalışma olduğundan onam formu düzenlenmedi.

2.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme için Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MRG biriminde bulunan 1.5 T (Signa Hi-speed, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) süperkondüktif cihaz kullanıldı. Tüm olgular supin pozisyonda; kullanılan koil tipine göre baş ya da ayak kısmı magnete yakın olacak şekilde incelemeye alındı. Olgular; böbrek lojları 4 kanallı Torso-PA koilinin merkezine gelecek biçimde ve solunum monitorizasyonu eşliğinde tetkike hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında olgulara bilgi verildi. İnceleme esnasında MRG uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla olgularla iletişim kuruldu. Çekim yapılırken hastalara herhangi bir sedasyon uygulanmadı. Yüksek b değerlerinde ADC değerleri daha anlamlı olduğundan b 1000 değerleri çalışıldı. Rutin batın sekansları çekilen olguların T2A fast spin eko, kontrastlı T1A fast spin eko ve difüzyon ağırlıklı (b = 0 ve 1000 sn/mm²) eko planar manyetik rezonans görüntüleri çalışma için kullanıldı.

Görüntülerde kullanılan parametreler şunlardır:

T2A; Matriks: 128x128, NEX: 1,0, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 4100 ms, TE: 102

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme: Matriks: 128x128, Number of Excitations (NEX): 1, Field of view (FOV): 36x36 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time (TR): 8000 ms, Echo Time (TE): minimum olacak şekilde görüntüler alındı.

2.3. Görüntülerin Analizi

Ölçümler iş istasyonunda DICOM açık görüntü analiz programı (Osirix, v. 3.9) ile yapıldı. Görüntülerin analizi sırasında 6 olguda basit karaciğer kisti, 2 olguda karaciğerde hemanjiom, 1 olgudada dalakta basit kist, 1 olguda bilateral renal anjiomyolipom, 1 olguda lezyonla aynı böbrekte taşlar, 9 olguda bilateral bosniak tip I kistler, 2 olguda lezyonla aynı böbrekte hemorajik kist, 1 olguda karşı böbrekte bosniak tip II kist, 2 olguda aynı böbrekte, 3 olguda karşı böbrekte bosniak tip I kistler tespit edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden renkli ADC haritaları cihaz tarafından oluşturuldu.

Ölçüm yapılırken olguların T2 ağırlıklı ve kontrastlı görüntüleri referans alınarak ADC haritaları üzerinden ölçümler yapıldı. ADC değerleri, dairesel inceleme alanı Region of interest (ROI) ile ölçülüp, bunların ortalaması esas değer olarak kabul edildi. ROI'lerin dairesel inceleme alanı 100 mm² olacak şekilde standardize edilip bunların ortalama ADC değerleri ve standart sapma değerleri saptandı. Kistik, hemorajik ve nekrotik alanlardan ölçüm yapılmadı. Mümkün olduğunca solid alanlardan ölçümler yapıldı. 3 cm'nin altındaki kitlelerde tek ölçüm yapılmış olup 3 cm'nin üstündeki kitlelerde farklı kesitlerden 3 ayrı ölçüm yapıp ortalama ADC değeri hesaplamalarda kullanıldı.

Karşı normal böbrek parankiminden ölçümler yapıldı. ROI renal hilus düzeyinden geçen kesitte böbrek parankiminin anterior, posterior ve orta kesimine yerleştirilip ortalama ADC değerleri hesaplandı. ADC haritaları üzerinden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı.

2.4. İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme için sosyal bilimler istatistiksel paket programı (Statistical Package for the Social Sciences = SPSS 15,0 for Windows) kullanıldı. Her olgu için böbrek kitlesinden ve normal böbrek parankiminden hesaplanan b 1000 değerleri her bir grup için ayrı ayrı SPSS programına girildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. İki grubun karşılaştırılmasında Independent Samples

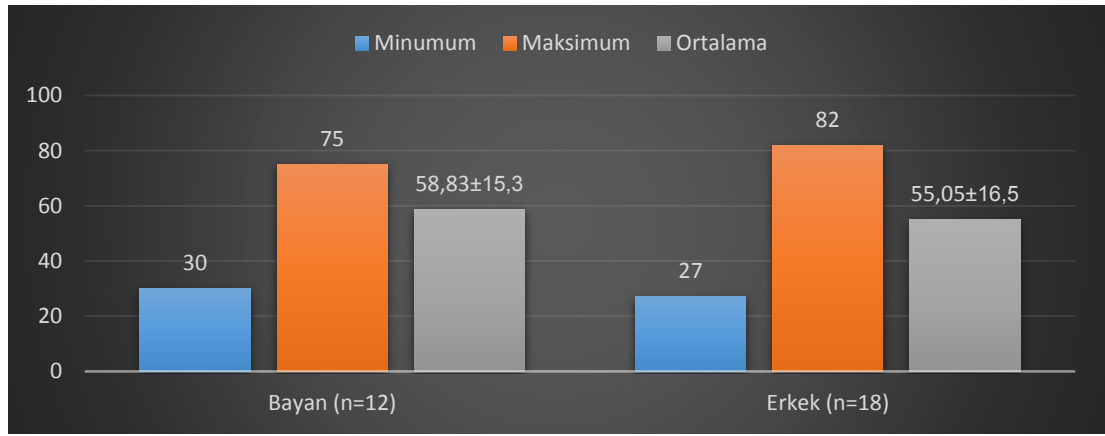
T testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı.
Tüm analizlerde $p < 0,05$ sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Hastanemiz bünyesindeki Patoloji Anabilim Dalında 2011-2013 yılları arasında histopatolojik olarak BHK tanısı alıp preoperatif MR görüntülemesi yapılan 30 olgu çalışmamıza dâhil edildi.

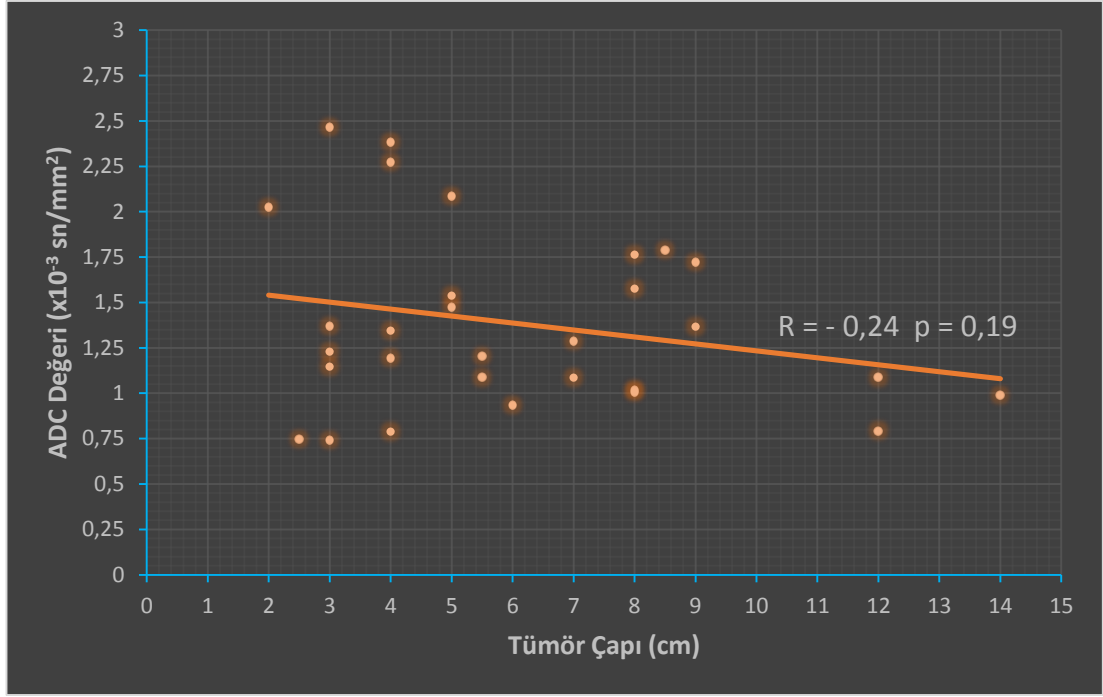
Histopatolojik preparatlar bir patolog tarafından değerlendirilip FND sistemine göre sınıflandırıldı. Olguların 9'u derece 1 (D1), 11'i derece 2 (D2), 10'u derece 3 (D3) olarak değerlendirildi. Derece 4 (D4) olan olgu izlenmedi.

Çalışmaya alınan olguların 18'i erkek, 12'si bayandı. Erkeklerin yaş ortalaması $55,05 \pm 16,54$ (27–82 yıl), bayanların yaş ortalaması $58,83 \pm 15,32$ (30–75 yıl) olarak hesaplandı (Şekil 18).

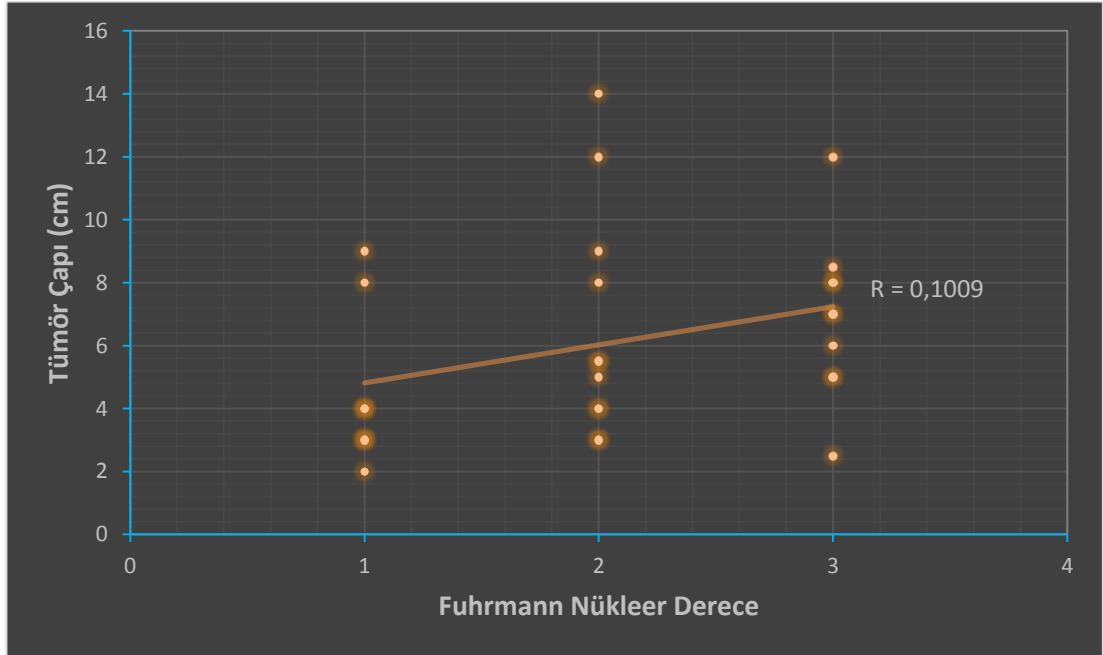


Şekil 18. Olguların cinsiyete göre yaş aralıkları.

Çalışma kapsamındaki tümör çapı ortalaması $6,06 \pm 3,07$ cm (2–14 cm) olup D1, D2 ve D3 için ortalama tümör çapları sırası ile 4,44 cm, 6,63 cm ve 6,9 cm olarak hesaplanmıştır. Tümör çapı arttıkça ADC değerinde düşüş izlenmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 19). Tümör çapı arttıkça nükleer derecede artış görülmüş olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 20).



Şekil 19. BHK’de tümör çapı ile ADC değeri arasındaki ilişki.



Şekil 20. BHK’de tümör çapı ile Fuhrmann nükleer derece arasındaki ilişki.

Lezyonların 19’u sağ böbreğe, 11’i sol böbreğe lokalizeydi. Olguların 23 tanesine total nefrektomi, 2 tanesine parsiyel nefrektomi uygulanmış olup 5 olguya da tru-cut iğne biyopsisi yapılmıştı. Parsiyel nefrektomi uygulanan olguların ortalama

tümör çapı 2,5 cm iken total nefrektomi uygulanan olguların ortalama tümör çapı 5,8 cm olarak hesaplanmıştır.

Olguların %80'i (n = 24) BHBHK, % 13,4'ü (n = 4) KrBHK ve % 6,6'sı (n = 2) PBHK olarak tespit edildi.

Histopatolojik alt tiplere göre grupların dağılımı incelendiğinde; BHBHK olguların % 33'ü D1, %33'ü D2, %33'ü D3, KrBHK olguların % 25'i D1, % 50'si D2, % 25'i D3, PBHK olguların % 50'si D2 ve % 50'si D3 olarak tespit edildi.

Histopatolojik alt tiplerin ortalama ADC değerleri hesaplandı ve BHBHK'nin ortalama ADC değeri diğer alt tiplerin ortalama ADC değerinden anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca alt tiplerin her biri için yapılan karşılaştırmada ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p = 0,032). Histolojik alt tiplerin ortalama ADC değerleri ($\times 10^{-3}$ sn/mm²) ve standart sapmaları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. BHK histolojik alt tiplerinin ADC değerleri.

	n	Minimum ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Maximum ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Ortalama ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Standart Sapma ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)
BHBHK	24	0,74	2,46	1,49	0,47
KrBHK	4	0,79	1,20	1,02	0,17
PBHK	2	0,74	0,78	0,76	0,03

Berrak hücreli ve berrak hücreli olmayan BHK'lerin ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında, BHBHK'nin ortalama ADC değeri daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0,01). Berrak hücreli ve berrak hücreli olmayan BHK'lerin ortalama ADC değerleri ve standart sapmaları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 6).

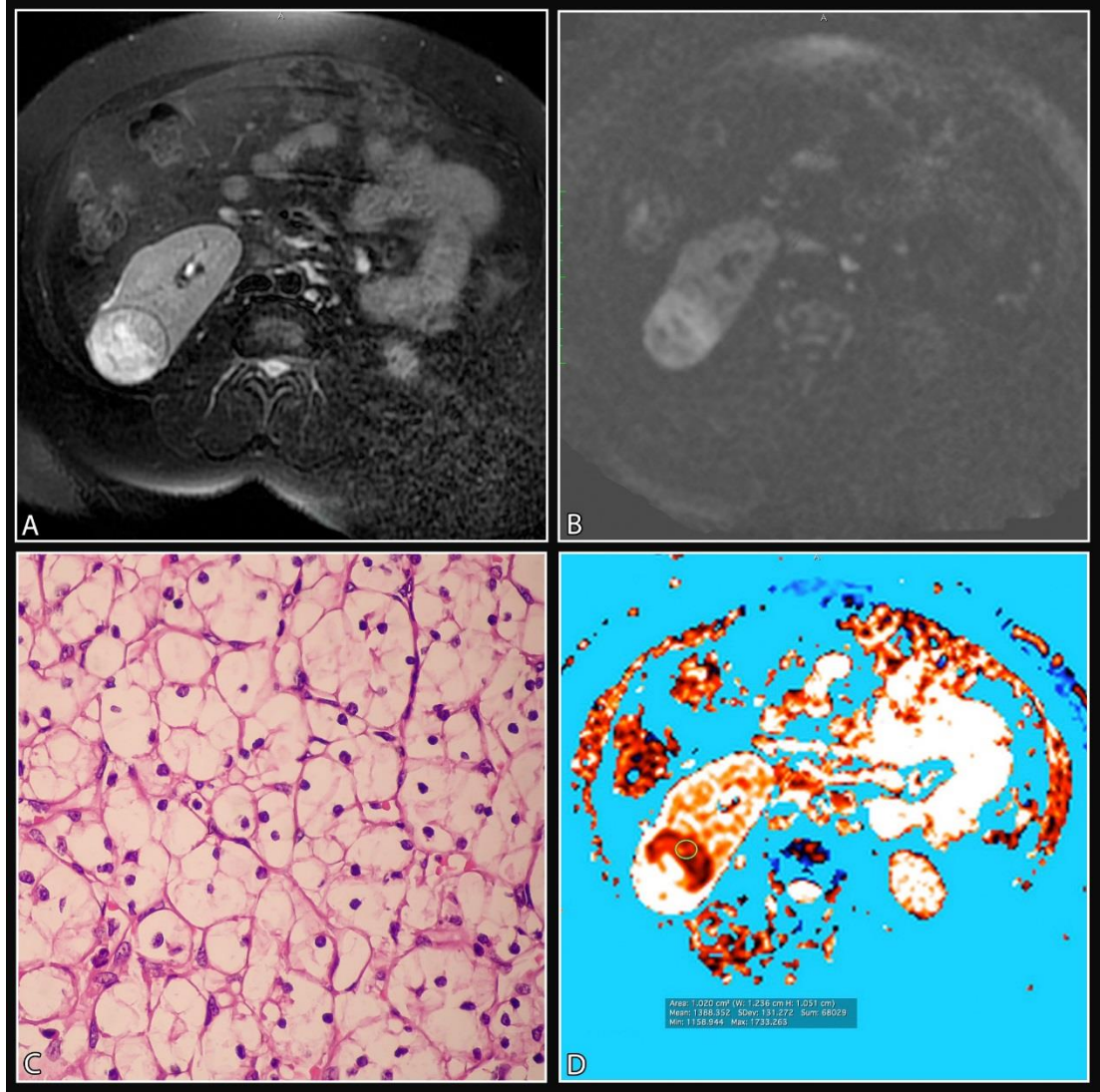
Tablo 6. Berrak hücreli ve Berrak hücreli olmayan BHK'lerin ADC değerlerinin karşılaştırılması.

	n	Ortalama ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Standart Sapma ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	p Değeri
Berrak hücreli	24	1,49	0,47	0,01
Berrak hücreli olmayanlar	6	0,94	0,18	

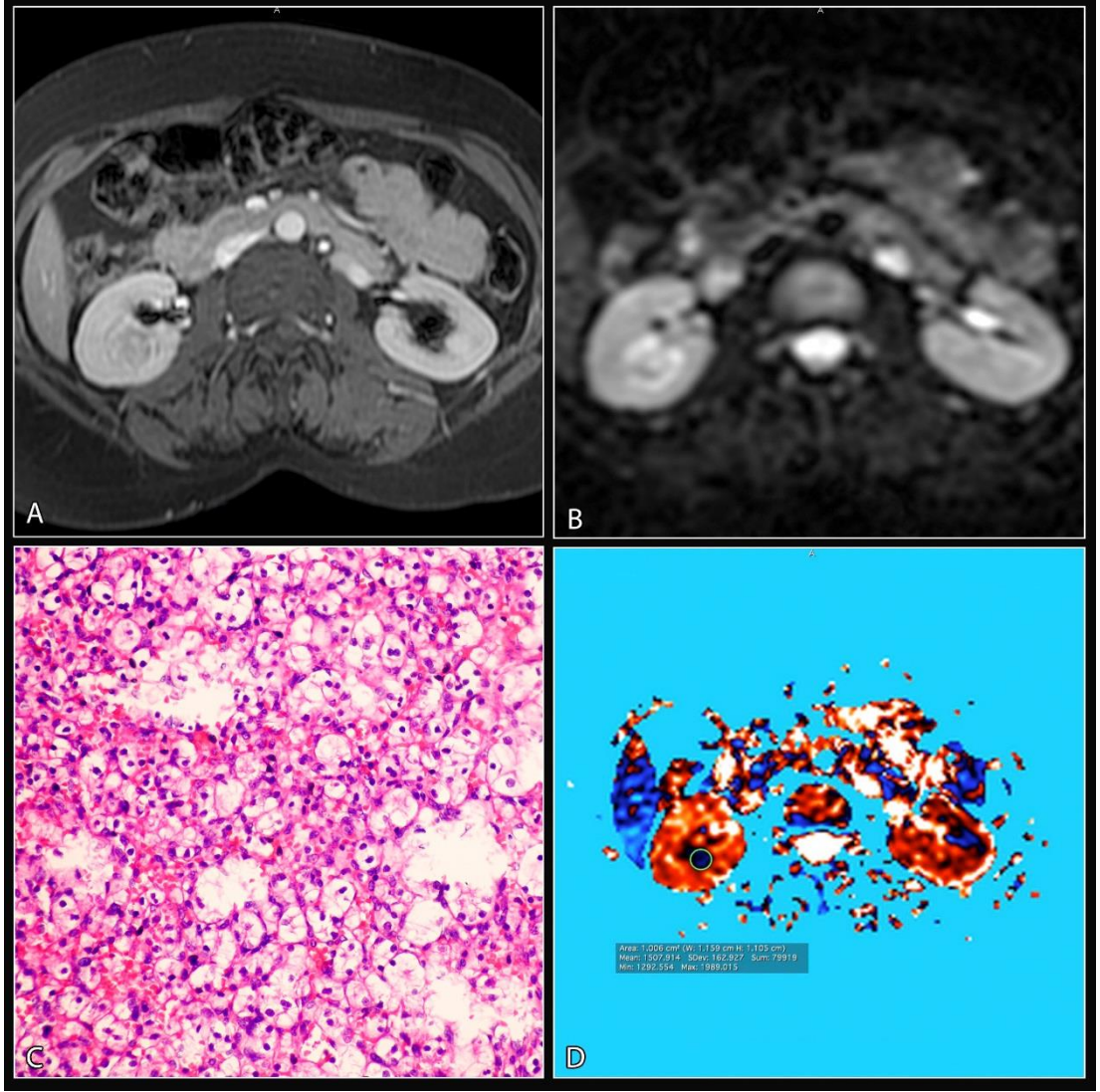
Grupların ortalama ADC değerleri incelendiğinde; D1 için $1,68 \pm 0,64 \times 10^{-3}$ sn/mm², D2 için $1,16 \pm 0,20 \times 10^{-3}$ sn/mm², D3 için $1,35 \pm 0,45 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak bulunmuştur (Tablo 7, Şekil 21-27).

Tablo 7. BHK’de derecelere göre olguların ADC değerleri.

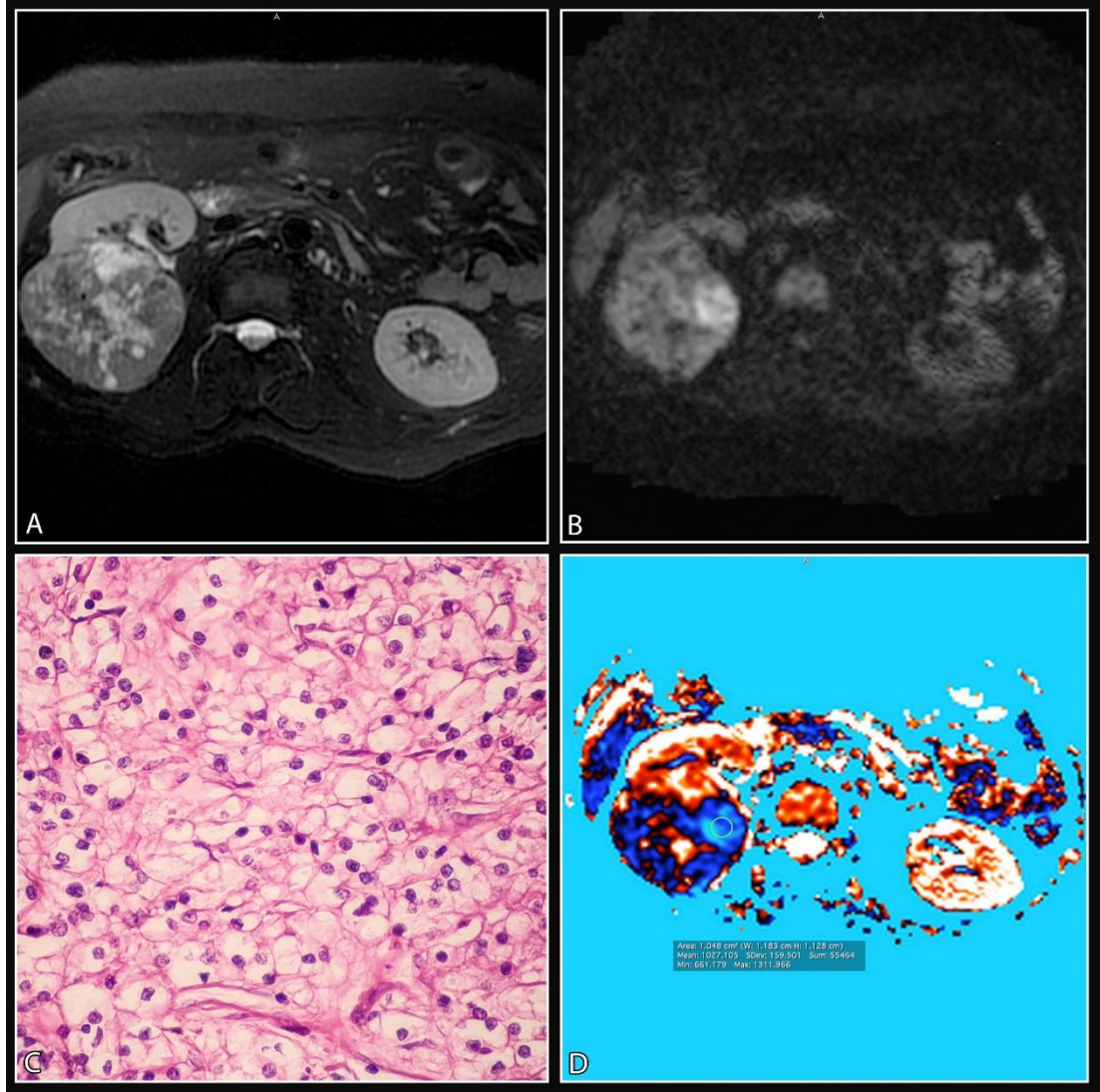
	n	Minimum ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Maximum ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Ortalama ADC Değeri ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Standart Sapma ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)
D1	9	0,74	2,46	1,68	0,64
D2	11	0,78	1,53	1,16	0,20
D3	10	0,74	2,08	1,35	0,45



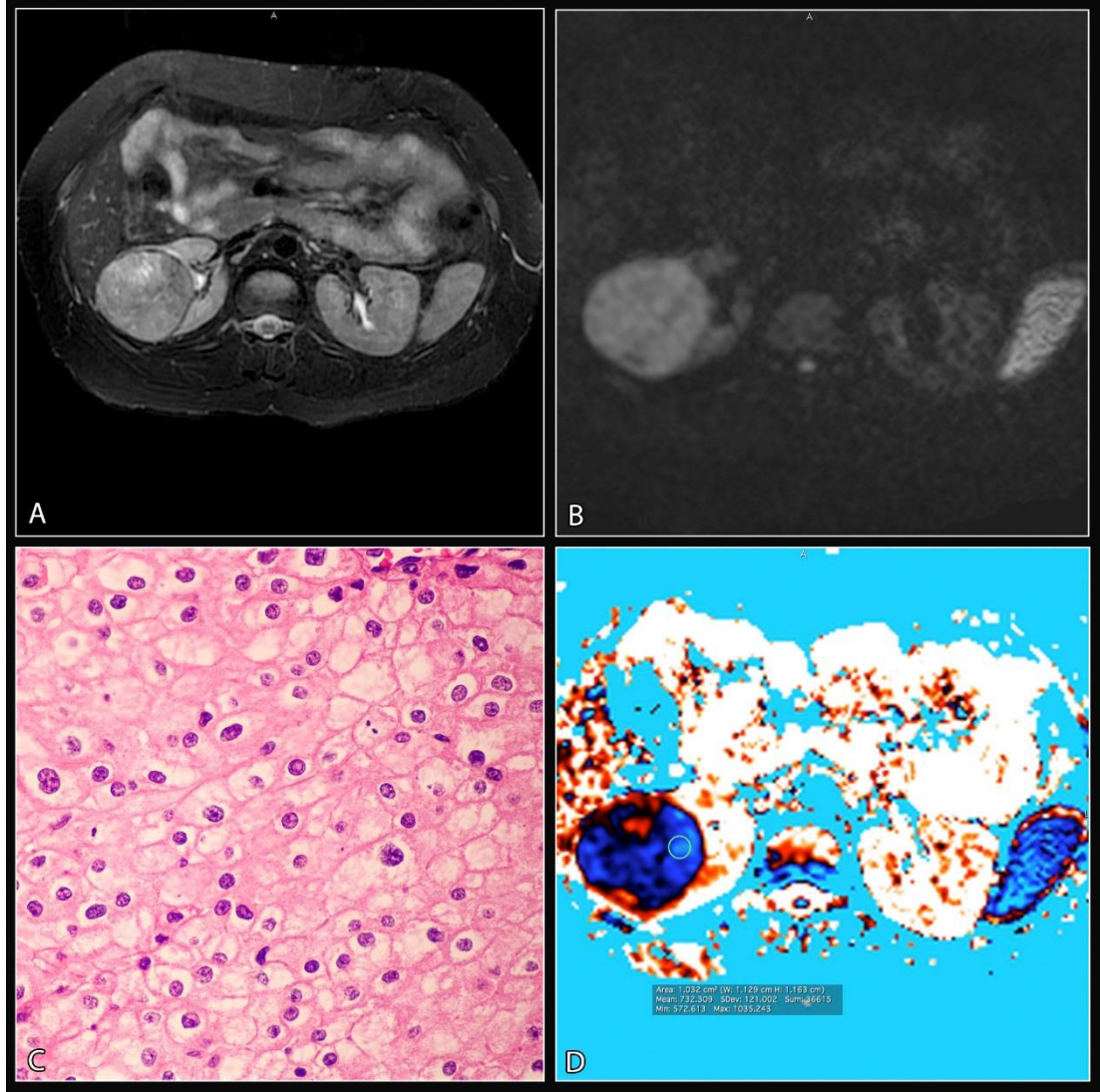
Şekil 21. Derece 1 BHBHK. Aynı olguya ait (A) aksiyel T2 MRG, (B) difüzyon MRG, (C) histopatolojik görüntü (H&E, X400) ve (D) ADC haritası.



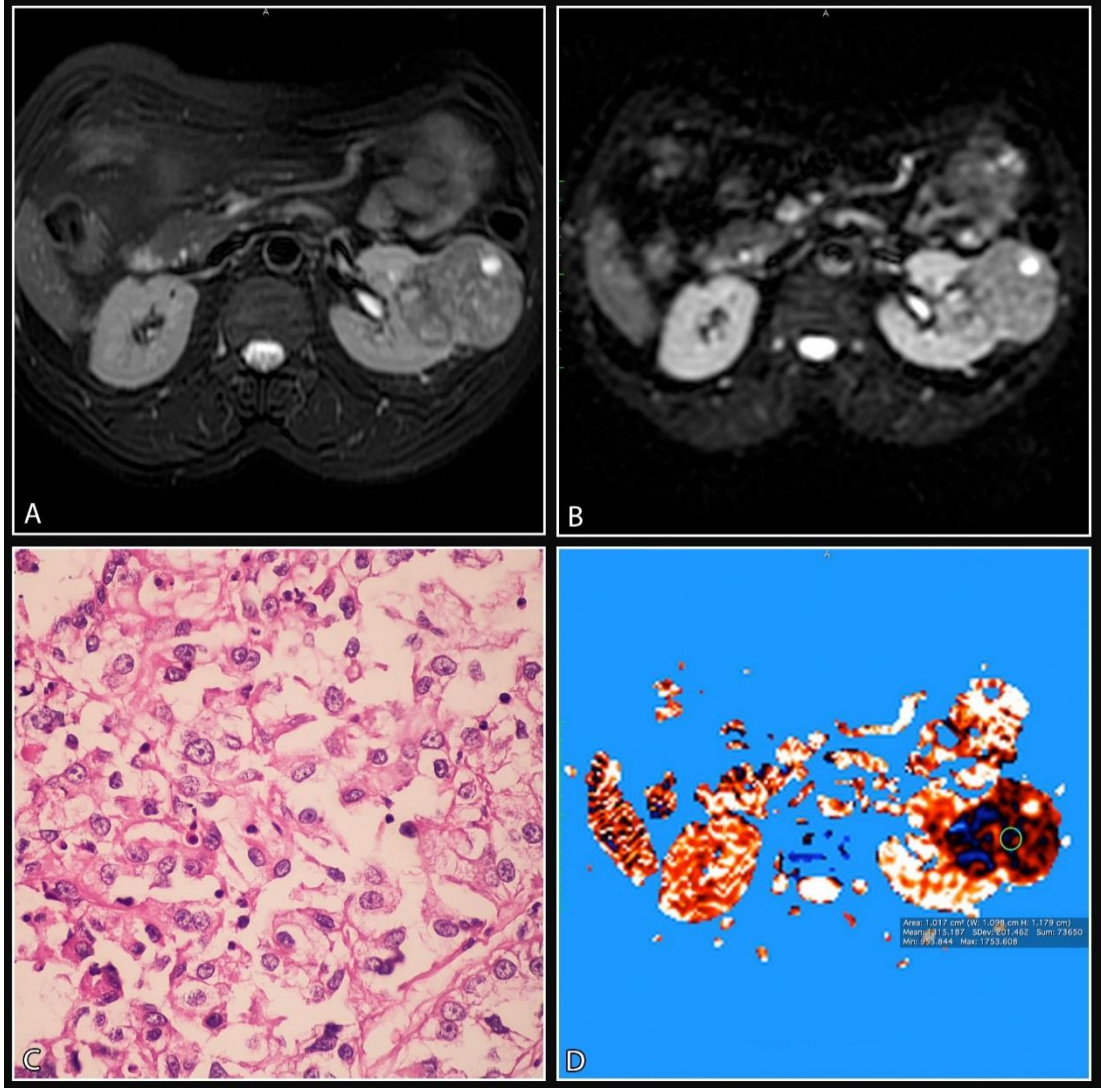
Şekil 22. Derece 1 BHBHK. Aynı olguya ait (A) aksiyel T2 MRG, (B) difüzyon MRG, (C) histopatolojik görüntü (H&E, X400) ve (D) ADC haritası.



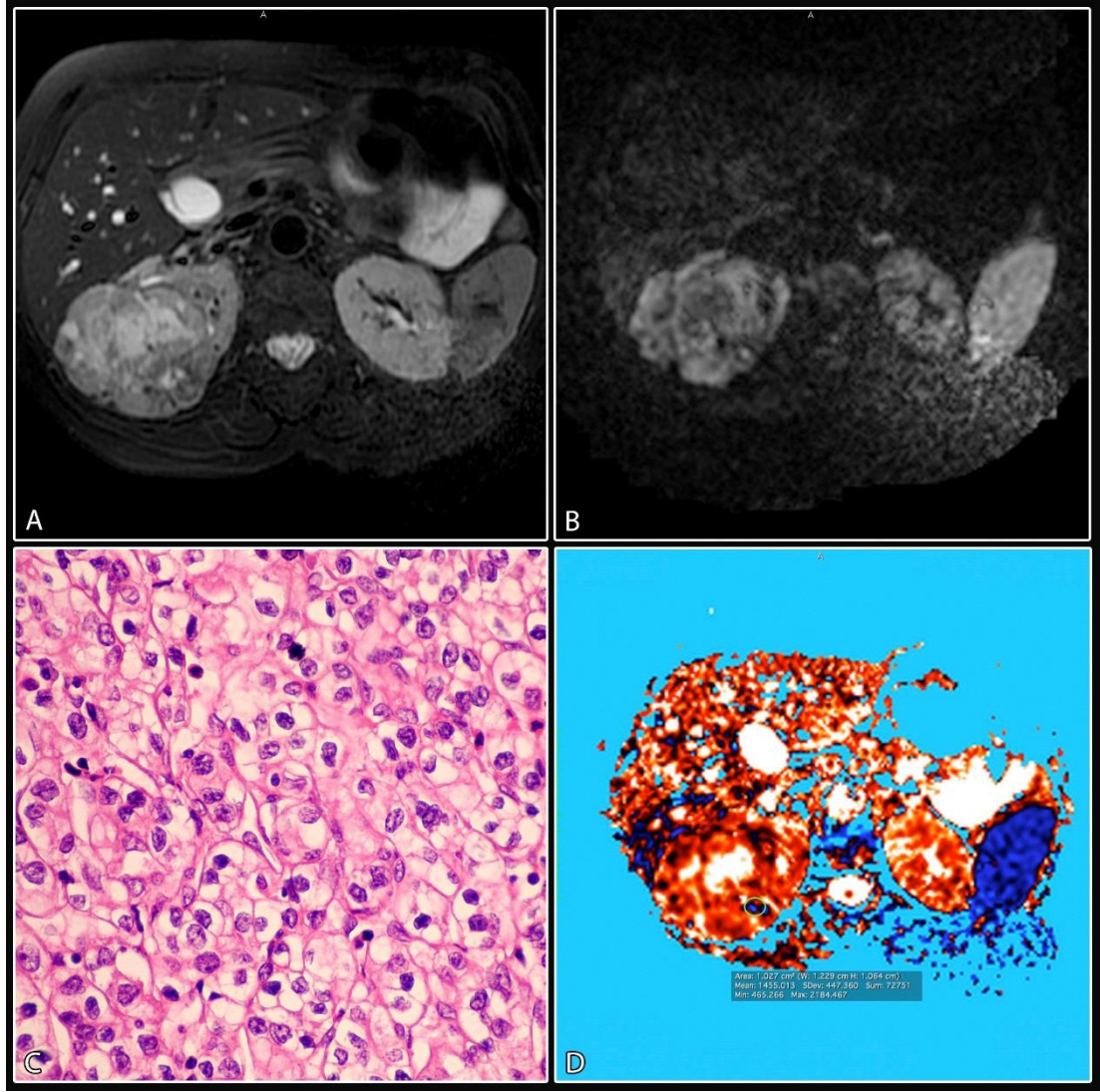
Şekil 23. Derece 2 BHBHK. Aynı olguya ait (A) aksiyel T2 MRG, (B) difüzyon MRG, (C) histopatolojik görüntü (H&E, X400) ve (D) ADC haritası.



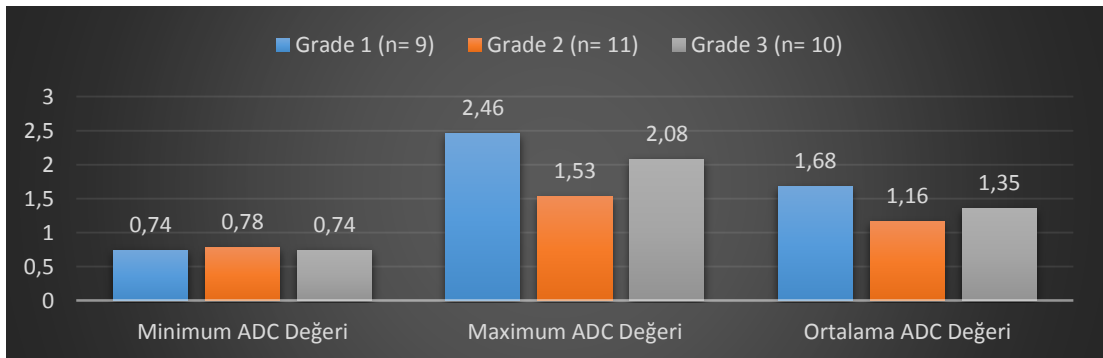
Şekil 24. Derece 2 KrBHK. Aynı olguya ait (A) aksiyel T2 MRG, (B) difüzyon MRG, (C) histopatolojik görüntü (H&E, X400) ve (D) ADC haritası.



Şekil 25. Derece 3 PBHK. Aynı olguya ait (A) aksiyel T2 MRG, (B) difüzyon MRG, (C) histopatolojik görüntü (H&E, X400) ve (D) ADC haritası.



Şekil 26. Derece 3 BHBHK. Aynı olguya ait (A) aksiyel T2 MRG, (B) difüzyon MRG, (C) histopatolojik görüntü (H&E, X400) ve (D) ADC haritası.



Şekil 27. BHK’de derecelere göre olguların ADC değerlerinin grafiksel gösterimi.

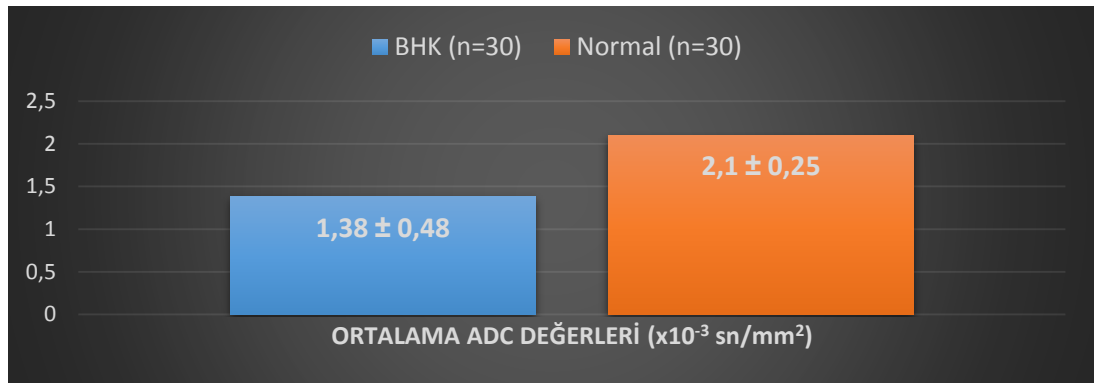
Karşı böbrek normal parankim ortalama ADC değerleri incelendiğinde; D1 için $2,22 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ sn/mm², D2 için $2,01 \pm 0,28 \times 10^{-3}$ sn/mm², D3 için $2,09 \pm 0,18 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak hesaplandı.

Normal böbrek parankim ADC değerleri ($2,10 \pm 0,25 \times 10^{-3}$ sn/mm²) ile karşılaştırıldığında BHK olgularının ortalama ADC değerleri ($1,38 \pm 0,48 \times 10^{-3}$ sn/mm²) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlenmiştir (p = 0,002) (Şekil 28).

Ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında D1 ve D2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (p < 0,05). D1 ile D3 ve D2 ile D3 arasında ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p > 0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. BHK'nin derecelerine göre ortalama ADC değerlerinin kıyaslanması.

Dereceler	ADC ortalamaları arasındaki fark ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	Standart Hata ($\times 10^{-3}$ sn/mm ²)	p değeri
D1 – D2	0,51	0,20	,049
D1 – D3	0,32	0,20	,280
D3 – D2	0,18	0,19	,633



Şekil 28. BHK ve normal parankim arasındaki ADC değerlerinin kıyaslanması (p=0,002).

Herbir grup için patolojik ve normal böbrek parankim ADC değerleri karşılaştırıldığında; D1 ve D3 için istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiş olup (p = 0,003, p = 0,006) D2 için anlamlı farklılık izlenmemiştir (p = 0,485).

4. TARTIŞMA

Böbrek hücreli kanser böbrekte en sık gelişen malign lezyondur ve belirli histopatolojik ve genetik özellikleri olan değişik böbrek hücreli kanser tiplerinden oluşur (63). Böbreğin malign tümörleri bütün malign tümörlerin ve tümör nedeniyle ölümlerin yaklaşık %2–3'ünü oluşturur ve en yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülür. İstatistiklere göre erkeklerde daha fazla görülmektedir ve erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir. BHK erişkin yaş tümörü olup bütün primer böbrek maligniteleri arasında %85 oranında görülmektedir (64). Sıklıkla 40 yaşından sonra görülmektedir. 60–70 yaş arasında görülme sıklığı en üst düzeyde olması ile birlikte en sık görüldüğü ortalama yaş 55'dir. Ancak çocukluk çağında da nadir olarak görülebilmektedir (39, 65). Tüm dünyada ve Avrupa'da hastalığın insidansında yıllık yaklaşık %2 oranında artış gözlenmekte, Danimarka ve İsveç'te ise son yirmi yıldır süren bir düşüş görülmektedir (66). Gelişen görüntüleme yöntemleri ile tanı oranları artmakta bu da göreceli olarak insidans artışına neden olmaktadır. Fakat tümörün gerçek insidansında bir değişiklik olmadığı düşünülmektedir (65).

Böbrek hücreli kanser için çeşitli derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir (67). İlk olarak 1971 yılında Skinner ve arkadaşları sadece çekirdek şeklini değerlendiren derecelendirme sistemini oluşturmuşlardır (68). 1982 yılında Fuhrman ve arkadaşları BHK ve nükleer derecesini sınıflandırmak için bir sistem önermiştir. Tümör boyutu ve evresi gibi diğer faktörler nefrektomi sonrası metastazın en iyi tek ve doğru belirleyicisiydi. Fuhrman derecelendirme sistemi, sonradan çok sayıda yapılan ek çalışmalar ile prognoz için bağımsız bir belirleyici rolü üstlenerek BHK için en yaygın kabul gören derecelendirme sistemi haline gelmiştir (69). Fuhrman kendi çalışmasında sağ kalım açısından hastaları iyi prognozlu grup (Derece 1), kötü prognozlu grup (Derece 4) ve bu iki grup arasında bir prognaza sahip grup (Derece 2 ve 3) olmak üzere üçe ayırmıştır (70). Fuhrman tarafından bildirilen nükleer boyut ve nükleol varlığına göre dört kategoride yapılan sınıflandırma şu anda Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yaygın kullanılan sınıflandırma protokolüdür (71).

Çoğu araştırmacı yalnızca klasik ve papiller BHK'de nükleer derecelendirmenin prognostik geçerliliği olduğunu bildirmektedir (71).

Ancak Fuhrman derecelendirme sistemi en güçlü BHBHK için kabul edilmiştir ve şu anda yaygın olarak klinik ortamda bu tip tümörlerde uygulanır (69).

2006 yılında Rioux-Leclercq ve ark. (72) çeşitli Fuhrman derecelendirme şemalarının doğruluklarını BHK'ye bağlı sağ kalımı tahmin etmek için test etmişlerdir. Bunun sonucunda Fuhrman derecelendirme sistemi BHK'li hastalarda sağ kalımın bağımsız göstergesi olarak kabul edilmiştir. BHK'de sağ kalım değerlendirilirken FND mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak modifiye veya geleneksel Fuhrman derece şemaları arasında farklılık izlenmemiştir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, görüntü kontrastı suyun mikroskopik hareketlerine dayanan ve temel olarak eko planar görüntüleme tekniği kullanılarak çok kısa sürede elde edilebilen fonksiyonel bir MRG sekansıdır. Bu sekans kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermez. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon hareketinin elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok azdır. DAG'de ise görüntülenecek alana çok güçlü manyetik alan gradyentleri uygulanarak biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketi ölçülebilir. Bu sayede incelenen dokudan hücresel düzeyde bilgi alınabilir ve patolojilerle değişen serbest ya da kısıtlı su molekülünün sinyal özellikleri saptanarak tanı ve ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanabilir. Ayrıca ADC ölçümleri yapılarak sayısal değerlendirmeye olanak vermesi diğer yöntemlere önemli bir üstünlüğüdür (73-76).

Difüzyon, fizyolojik bir olay olup Brownian hareketi olarak bilinen su moleküllerinin, kinetik enerjilerine bağlı rastgele hareketine dayanır (77). Su molekülleri biyolojik dokularda değişen seviyelerde sınırlı harekete sahiptirler. Bunun derecesi doku sellülaritesi ve hücre zarı bütünlüğü ile ters orantılıdır. Su moleküllerinin sellülaritesi yüksek dokulardaki difüzyonu, azalmış ekstrasellüler alan ile ekstra ve intrasellüler alanlar arasındaki sağlam hücre zarları nedeniyle azalmıştır. Yüksek sellülariteli dokular (örneğin solid kitleler), düşük sellülariteli (kist) ve/veya kusurlu hücre zarları olan dokulara göre daha fazla difüzyon kısıtlanması gösterirler. Bu difüzyon görüntülerini elde etmek için temel oluşturur. Buna ek olarak, dokuların difüzyon karakteristikleri kısmen mikrovasküler perfüzyon ile ilgilidir (78).

Nitekim iki tümörde ADC ve derece arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bunlar gliomalar ve prostatik adenokarsinomlar olup tümör hücreselliliği önemli bir belirleyicidir. ADC sellülaritenin yanı sıra doku özelliklerini yansıtan karmaşık bir değişken olarak kabul edilmelidir (69).

Manyetik rezonans görüntüleme *invivo* moleküler difüzyon sürecini değerlendirmek için bugün tek yöntemdir. DAG dokuların hücre organizasyonu, dansitesi, mikro yapısı ve mikrosirkülasyonu gibi biyofiziksel özellikleri hakkında bilgi sağlar. Böbrek yüksek kan akımı ve su transportundaki fonksiyonları nedeniyle ADC çalışılması için özellikle ilginç bir organdır (77).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemede difüzyona duyarlılığı tanımlayan temel ölçek b değeridir. Yüksek b değeri ($1000-1200 \text{ sn/mm}^2$) ile yapılan incelemeler sayesinde dokulardaki T2 etkisi minimuma indirilerek difüzyona karşı duyarlılığın arttığı bilinmektedir (79).

Yüksek b değerleri (800 veya 1000 sn/mm^2) ile su moleküllerinden daha fazla sinyal kaybı oluşturularak görüntüler elde edilir. Yüksek derecede difüzyon kısıtlanması gösteren dokular, yüksek b değerlerinde görüntülerdeki parlak sinyal alanları ve ilgili ADC haritasında düşük sinyal yoğunluğu göstermektedir. Difüzyon MRG, böbrek lezyonlarının belirginleşmesini sağlayıp, invaziv olmayan bir şekilde dokuların karakterizasyonuna yardımcı olabilir. Difüzyon MRG'nin renal kitlelerin karakterizasyonunda ümit verici bir rolü vardır. Bu tür solid BHK'ler son derece yüksek hücreli tümörler olup genellikle yüksek b değerli görüntülerde normal böbrek parankimi ile karşılaştırıldığında parlak sinyal yoğunluğunu korumaktadır. Tersine iyi huylu kistler ve düşük hücreliliği olan kitleler yüksek b değerli görüntülerde genellikle düşük difüzyon kısıtlanması ve düşük sinyal yoğunluğu göstermektedir. Bununla birlikte BHK, değişken sellülarite derecesi, kistik değişim, nekroz ve hemoraji elemanlarının mevcudiyeti nedeniyle çeşitli difüzyon MR görünümüne sahip olabilir (78).

Bundan başka benign ve malign dokulardaki hücresel çeşitlilik ile ADC arasında doğrudan bir ilişki gösterilmiştir. Bu nedenle ADC, BHK derecesinin tahmin edilmesinde bir rol oynayabilir. Eğer doğrulanırsa ADC, belirli bir olgu için preoperatif görüntüleme ile en uygun tedavi seçeneğini belirlemede etkili olabilir (69).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla böbrek enfeksiyonu, böbrek iskemisi, piyonefroz ve yaygın böbrek hastalığı gibi çeşitli hastalıkların değerlendirilmesinde bu yöntemin potansiyel değeri gösterilmiştir (77).

Lassel ve ark.'nın (80) 2013 yılında yaptıkları bir meta-analizde, 764 hasta bulunan 17 çalışma yer almakta olup, bu çalışmaya göre BHK'lerin normal parankime

göre ADC değerleri anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Üroepitelyal kanserler düşük ADC değerleri ile ayırtedilebilmiştir. BHK ve onkositom arasında ADC değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmüştür. ADC değerlerinin malign ve benign böbrek tümörlerinin ayırımına yardımcı olabileceği, onkositomu malign tümörlerden ayırıp uygunsuz nefrekomileri azaltabileceği neticesine varılmıştır.

Yüksek b (b 1000) değerleri kullanarak yaptığımız çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak BHK'lerin ortalama ADC değerlerinin ($1,38 \times 10^{-3}$ sn/mm²) normal böbrek parankim ortalama ADC değerlerinden ($2,10 \times 10^{-3}$ sn/mm²) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (p=0,002).

Sasamori ve ark.'nın (81) 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada böbrek kitlesi olan 31 olguya preoperative 50, 500 ve 1000 b değerleri ile difüzyon görüntüleme yapılmıştır. BHBHK'de ortalama ADC değerlerinin, ürotelyal karsinoma göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p < 0,05) ve ortalama ADC değerinin anjiomyolipomda BHBHK'ye göre daha düşük olduğu (p < 0,01) görülmüştür. 3T Difüzyon MRG kullanılarak oluşturulan ADC değerlerinin solid renal tümörlerin ayırımında faydalı olabileceği görülmüştür.

Paudyal ve ark. (82) böbrek karsinomu karakterizasyonunda difüzyon MRG'nin rolünü değerlendirmişlerdir. 47 olgudan oluşan bu çalışmada ADC değerleri BHK'lerde ürotelyal karsinomlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p = 0,022). Histolojik alt tip analizinde berrak hücreli ($1,59 \times 10^{-3}$ sn/mm²) ve berrak hücreli olmayan ($6,72 \times 10^{-3}$ sn/mm²) BHK arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık izlenmiştir (p = 0,0004). Benzer şekilde metastaz yapmış ve yapmamış BHK lezyonlarında ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmış (p = 0,0004) olup T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yoğunluk açısından istatistiksel bir fark izlenmemiştir.

Maruyama ve ark. (83) 49 olgudan oluşan bir çalışmada, tümör boyutu ve ADC/boyut oranının düşük ve yüksek dereceli tümör ayırımında yararlılığını değerlendirmişlerdir. 49 BHBHK'nin 34'ünün düşük, 15'inin yüksek dereceli tümörden oluştuğu çalışmada, yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında ADC değerleri, tümör boyutu ve ADC/boyut oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p < 0,05). Ayrıca tümör boyutu ve ADC değeri arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (p < 0,01). Tümör boyutu ve ADC/boyut oranına göre yüksek dereceli

BHBHK ile düşük dereceli BHBHK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda tümör çapının artmasıyla ADC değerinde düşüş olduğu görülmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine tümör çapının artışıyla nükleer derecede artış olduğu tespit edilmiş, bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Cogley ve ark. (78) 2013 yılında BHK, ürotelyal karsinom ve böbrek infeksiyonlarının difüzyon MRG'lerini incelemişlerdir. Kompleks böbrek kitlelerinde, solid tümör bileşenleri, nekrotik ya da kistik bölgelere göre daha düşük ADC değerleri göstermekteymiş. Kompleks solid ve kistik böbrek kitlelerinde kısıtlanmış difüzyon alanları, kontrast madde vermeden yapılan MRG ile komplike kist, kistik ya da nekrotik alanlar ile BHK'yi ayırt etmede yardımcı olabileceği bulunmuştur.

Doğanay ve ark. (84) malign ve benign böbrek lezyonlarının ayırımında difüzyon ağırlıklı MRG'nin yeri ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada difüzyon ağırlıklı MRG ile malign renal lezyonlar benign lezyonlardan, anjiyomyolipom ve onkositom da renal hücreli kanserden ayırt edilebilmiştir. Yüksek b değerlerinin (b 600 ve b 1000) daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Sandrasegaran ve ark. (85) renal kitlesi bulunan toplam 42 olguda renal kitlelerin çeşitli alt tiplerini ayırt etmede difüzyon ağırlıklı görüntülemenin değerini araştırmışlardır. Bu çalışmada benign lezyonlarda ortalama ADC değeri, malign lezyonlardan daha yüksek bulunmuştur. ADC ölçümleri ile benign kistik lezyonlar, kistik renal kanserlerden ayırt edilebilmiştir.

Goyal ve ark. (86) 2012 yılında 36 BHK'si olan 33 olgudan oluşan bir çalışmada, her lezyon için histolojik alt tip, nükleer derece ve hücre sayımı yapılmış, farklı derece ve alt tiplerin, ADC değerleri ile hücre sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 23 tane düşük dereceli (derece 1 ve 2) ve 13 tane yüksek dereceli (derece 3 ve 4) tümörden, 32 tanesi berrak hücreli 4 tanesi berrak hücreli olmayan BHK olarak tespit edilmiştir. ADC değerlerinin düşüşü ile derecenin arttığı görülmüştür. Ortalama ADC değerleri BHBHK ($1,62 \times 10^{-3}$ sn/mm²) için berrak hücreli olmayan ($1,04 \times 10^{-3}$ sn/mm²) BHK'lere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p = 0,005). Sadece düşük derecelilerde ve BHBHK'lerde ADC değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Wang ve ark.'nın (87) yaptığı bir çalışmada 85 renal kitlesi olan 83 olguya 3T MR cihazı ile 500 ve 800 b değerlerini kullanarak difüzyon görüntüleme yapılmıştır. Olguların 49 tanesi BHBHK, 22 tanesi PBHK ve 14 tanesi KrBHK olarak tespit edilmiştir. 500 b değerlerinde BHBHK ADC değerleri diğer alt tiplere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$). Papiller ve kromofob BHK arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,68$). 800 b değerlerinde BHBHK, alt tiplerin en yüksek ortama ADC değerini göstermiş olup alt tiplerin herbiri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). 800 b değerlerindeki ADC ortalaması berrak hücreli ve berak hücreli olmayan BHK'yi ayırt etmede daha etkili olmuştur (ROC = 0,973). %95,9 duyarlılık ve %94,4 özgüllükle $1,281 \times 10^{-3} \text{ sn/mm}^2$ ayırma izin veren eşik değer olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda BHBHK alt tipinin ortalama ADC değeri literatür ile uyumlu olarak diğer alt tiplerin ortalama ADC değerinden yüksek bulunmuştur. Literatürden (79) farklı olarak çalışmamızda alt tiplerin ortalama ADC değerleri, tek tek birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p = 0,032$).

Yu ve ark. (88) 800 b değerleri ile elde edilmiş Difüzyon MRG'si olan BHK tanı 137 olgu ile yaptıkları çalışmada tümörlerin solid kısımlarından ve karşı böbreğin normal parankiminden ADC değerleri ölçüp istatistiksel olarak analiz etmişlerdir. Ortalama ADC değerleri BHK için normal böbrek parankiminden anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır ($p < 0,001$). ADC değerlerinde berrak hücreli ve berrak hücreli olmayan BHK'ler arasında anlamlı farklılık izlenmiş olup BHBHK'lerin D1 ile D2 ve D3 ile D4'leri arasında da anlamlı farklılık izlenmiştir. ADC'nin BHK'nin alt tiplerinin ve nükleer derecelerinin karakterizasyonunda fayda sağlayabilir olduğu görülmüştür.

Rosenkrantz ve ark. (69) patolojik olarak BHBHK tanısı olup preoperatif difüzyon ağırlıklı MRG yapılan 57 olguda retrospektif olarak BHBHK'yi düşük ve yüksek dereceli olarak ayırt etmede difüzyon katsayısının yararlılığını değerlendirmişlerdir. Toplam 31 düşük dereceli (1 adet D1 ve 30 adet D2) ve 26 tane yüksek dereceli (20 adet D3 ve 6 adet D4) BHBHK istatistiksel analize dahil edilmiştir. Düşük ve yüksek dereceli BHBHK'de 400 ve 800 b değerlerindeki ADC değerleri yüksek dereceli olanlarda, düşük dereceli olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,001$) ve tek başına konvansiyonel MRG özellikleri ile

kıyaslandığında yüksek dereceli BHBHK'leri saptamadaki etkinliği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada ortalama lezyon boyutu yüksek dereceli BHBHK'lerde dūřuk derecelilere göre büyük bulunmuştur ($p < 0,006$).

Çalışmamızda histopatolojik nükleer derecelerine göre gruplandırđımız olguların ADC değerlerini karşılaştırdık. Literatürde genellikle BHBHK zerine yoğunlaşılmışsa da bizim çalışmamızda gruplar içerisinde BHK'lerin alt tipleri değişik sayılarda yer almaktaydı. Üç grup (D1, D2 ve D3) arasında yaptđımız istatistiksel karşılaştırma sonucunda Yu ve ark.'nın (80) alışmasıyla uyumlu olarak D1 ile D2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu tespit ettik. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlemedik. Yine bizim çalışmamızda grupların her biri için BHK ortalama ADC değerleri ile o grubun karşı normal böbrek parankim ortalama ADC değerlerini karşılaştırdık. D1 ve D3 içerisinde BHK için ortalama ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir dūřuř olduğunu ($p = 0,003$, $p = 0,006$) gördük. BHK ile normal böbrek parankim ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,002$) bir dūřuř olmasına rağmen bu D2 için anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,485$).

Grupların vaka sayılarının eşit olamaması, histolojik alt tiplerin grup içi dağılımlarının homojen olmaması, D4 grubumuzun olmayışı çalışmamızın eksiklikleriydi. Ayrıca DAG nefes tutmadan elde edildiğinden oluşan hareket artefaktları görüntü kalitesini etkilemiştir.

Sonuç olarak; nükleer derecenin prognostik önemi dūřnlnce preoperatif olarak DAG, BHK'lerin histolojik alt tiplerini tespit edebilmesi, çok hızlı ve kolay elde edilebilmesi, kontrast maddeye ihtiyaç duymaması, nükleer derecelerine göre olguları kısmen de olsa ayırabilmesi nedeniyle batın MRG verilerine ve prognostik değerlendirmelere katkı sağlayabilir. Ancak bulgularımızın daha geniş ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Turgut AT, Gündoğdu E. Ürogenital sistem radyolojisi. Sancak İT (Editör). Temel Radyoloji. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2015: 1032-1033.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281: 1628-1631.
3. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int. 2002; 90: 358-363.
4. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol. 2005; 173: 1853-1862.
5. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 10-30.
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982; 6: 655-663.
7. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol. 2000; 163: 1090-1095.
8. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. Cancer. 2005; 103: 625-629.
9. Chandarana H, Kang SK, Wong S, Rusinek H, Zhang JL, Arizono S, et al. Diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging of renal tumors with histopathologic correlation. Invest Radiol. 2012; 47: 688-696.

10. Bozdağ PG. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Ürografide Farklı Hazırlık Protokollerinin Tanıya Katkısı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2011.
11. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 12. baskı. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2012: 232-259.
12. Poyraz AK. Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Ölçülen Renal ADC Değerlerinin Normal Böbreklerle Kıyaslanması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2005.
13. Baykuş EK. Diyabetik Nefropatide Difüzyon MR Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2011.
14. Bozlu M. Renal Hücreli Karsinom epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Özen H, Türker L (Editörler). Üroonkoloji. 1. Baskı, 2. cilt Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 909-911.
15. Reuter VE, Tickoo SK. Adult Renal Tumors. Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler Mh (Editörler). Steinberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5. Baskı, 2. cilt Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2010: 1766-1769.
16. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCPress, 2004: 9-44.
17. MacLennan GT, Cheng L. Neoplasms of the kidney. Bostwick DG, Eble JN (Editörler) Urologic Surgical Pathology. 3. Baskı, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 76-156.
18. Okoń K. Pathology of renal tumors in adults. Molecular biology, histopathological diagnosis and prognosis. Pol J Pathol 2008; 59: 129-176.
19. Altınok G. Renal hücreli karsinom patolojisi ve moleküler biyojik temeli. Özen H, Türker L (Editörler). Üroonkoloji. 1. Baskı, 2. cilt Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 913-924.

20. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH, Amis ES. Üroradyoloji. Şimşek MM, Kılıçoğlu ZG, Oysu A (Çeviren) s.135-164, İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2010.
21. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003; 170: 1742-1746.
22. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002; 7: 135-140.
23. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003; 44: 226-232.
24. Petersen RO, Sesterhenn IA, Davis CJ. Urologic Pathology. 3. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 48-70.
25. Cüreklibatır İK, Ekren F. Böbrek kanserinde tanı, evreleme, tümör belirteçleri ve doğal seyir. Özen H, Türker L (Editörler). Üroonkoloji. 1. Baskı, 2. cilt Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 933-942.
26. Yörükoğlu K. Böbrek hücreli kanserlerde sınıflama, sitogenetik ve patolojik prognostik faktörler. Türk Üroloji Dergisi 2005; 31: 305-317.
27. Wittekind C, Asamura H, Sobin LH. TNM Atlas. 6. Baskı, New York: Wiley-Blackwell, 2014: 337-346.
28. Zhou M. Molecular targets in renal tumors: pathologic assessment. Bukowski RM, Figlin RA, Motzer RJ (Editörler). Renal Cell Carcinoma. 2. Baskı, New York: Humana Press, 2009: 35-49.
29. Bretheau D, Lechevallier E, Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of grade of renal cell carcinoma. Cancer 1995; 15; 76: 2543-2549.

30. Cohen RJ. Clear cell renal cell carcinoma. Updated: Apr 13, 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/1612043-overview>
31. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997; 80: 981-986.
32. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma significance of tumors classification with the 1997 TNM staging system. Cancer 2001; 91: 354-361.
33. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005; 23: 2763-2771.
34. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997; 24: 507-522.
35. Akhan O, Karaosmanoğlu AD. Böbrek tümörlerinde radyolojik görüntüleme. Özen H, Türker L (Editörler). Üroonkoloji. 1. Baskı, 2. cilt, Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 962-966.
36. Olivetti L, Grazioli L, Martingano P, Stacul F. Diagnostic imaging. Olivetti L, Grazioli L (Editörler). Imaging of Urogenital Diseases. 1. Baskı, Italia: Springer-Verlag, 2009: 171-180.
37. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. Urol Int 2004; 72: 129-134.
38. Alpers CE. The kidney. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (Editörler). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8. Baskı, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 963-969.

39. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. Kidney, renal pelvis and ureter. Rosai J (Editör). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9. Baskı, 2. cilt, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2004: 1163-316.
40. Gurel S, Narra V, Elsayes KM, Siegel CL, Chen ZE, Brown JJ. Subtypes of renal cell carcinoma: MRI and pathological features. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 304-311.
41. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987-989.
42. Oyasu R. Renal cancer: Histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998; 3: 125-133.
43. Zhou M, Netto JG, Epstein IJ. Uropathology: highyield pathology. 1. Baskı, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: 265-338.
44. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Owen DA. Collecting duct carcinoma of kidney: a case report and review of the literature. *J Urol* 1992; 147: 1096-1098.
45. Srigley JR, Eble JN: Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 54-67.
46. Davis CJ Jr, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1101-1114.
47. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1117-1132.
48. Koyle MA, Hatch DA, Furness PD 3rd, Lovell MA, Odom LF, Kurzrock EA. Long-term urological complications in survivors younger than 15 months of advanced stage abdominal neuroblastoma. *J Urol* 2001; 166: 1455-1458.

49. Fleitz JM, Wootton-Gorges SL, Wyatt-Ashmead J, McGavran L, Koyle M, West DC, et al. Renal cell carcinoma in long-term survivors of advanced stage neuroblastoma in early childhood. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 540-545.
50. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology* 1997; 50: 679-684.
51. Hughson MD, Buchwald D, Fox M. Renal neoplasia and aquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arc Pathol Lab Med* 1986; 110: 592-601.
52. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Güneş&Nobel, 2002: 51-72.
53. Balcı P, Pabuşçu Y. Temel radyoloji fiziği (genişletilmiş 2. Baskı). Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi 2008: 135-185.
54. Coşgun Z. Baş - Boyun Kitlelerinde Kontrastlı Boyun MRG, Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları ve Histopatolojik Değerlendirme. Uzmanlık Tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2011.
55. Yeşildağ A, Oyar O. Manyetik rezonans görüntüleme fiziği. Oyar O, Gülsoy UK (Editörler). Tıbbi görüntüleme fiziği. 1. Baskı, Ankara: Rekmay Basım, 2003: 281-372.
56. Öztürk T. Tiroid Hastalıklarında Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tanı ve Tedaviye Olan Katkısı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2009.
57. Le Bilhan D. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: Applications to functional MRI. 1. Baskı, New York: Raven Press, 1995: 8-33.
58. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am* 1998; 6: 125-138.

59. Runge VM. Difüzyon Görüntüleme. M. Çetin (Çeviren) s.124-125, Ankara, MN Medikal&Nobel Kitapevi, 2008.
60. Gelal F. Difüzyon MR görüntüleme Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği. Sempozyum Bildiri Kitabı. İzmir: Meta Basım, 2008: 246-253.
61. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. Am J Roentgenol 2007; 188: 1622–1635.
62. Ağlamış S. Obsesif Kompulsif Hastalarda Kaudat Nükleus ve Putamende Difüzyon Ağırlıklı Mrg Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2012.
63. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classicification of renal cell tumors. J Pathol 1997; 83: 131-133.
64. Konety BR, Vaena DA, Williams RD. Renal parenchymal neoplasms. McAninch JW, Lue TF. Smith's & Tanagho's General Urology. 18. Baskı, San Francisco: McGraw-Hill Companies, 2013: 332-333.
65. Chow W, Devesa SS, Fraumeni J. Epidemiology of renal cell carcinoma. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, et al (Editörler). Genitourinary Oncology. 3. Baskı, Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 101-110.
66. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scan J Surg 2004; 93: 88-96.
67. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, et al. Grading of renal cell carcinoma. Cancer 1997; 80: 990-991.
68. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2003; 30: 467-480.
69. Rosenkrantz AB, Niver BE, Fitzgerald EF, Babb JS, Chandarana H, Melamed J. Utility of the apparent diffusion coefficient for distinguishing clear cell renal cell

- carcinoma of low and high nuclear grade. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W344-51.
70. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 430-436.
 71. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 68-75.
 72. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 109: 868-874.
 73. Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31: 106-110.
 74. Luypaert R, Boujraf S, Sourpron S, Osteaux M. Diffusion and Perfusion MRI: basic physics. *European Journal of Radiology* 2001; 38: 19-27.
 75. Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. *J Neurol Sci* 2001; 186: 25-35.
 76. Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke: Theoretic Considerations and Clinical Applications. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1459-1467.
 77. Squillaci E, Manenti G, Cova M, Di Roma M, Miano R, Palmieri G, Simonetti G. Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res* 2004; 24: 4175-4179.
 78. Cogley JR, Nguyen DD, Ghobrial PM, Rakita D. Diffusion-weighted MRI of renal cell carcinoma, upper tract urothelial carcinoma, and renal infection: a pictorial review. *Jpn J Radiol* 2013; 31: 643-52.

79. Çiçekçi M. Adrenal Lezyonlarda Difüzyon Ağırlıklı MRG Bulguları, Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2010.
80. Lassel E, Rao R, Schwenke C, Schoenberg SO, Michaely HJ. Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 241-249.
81. Sasamori H, Saiki M, Suyama J, Ohgiya Y, Hirose M, Gokan T. Utility of apparent diffusion coefficients in the evaluation of solid renal tumors at 3T. *Magn Reson Med Sci* 2014; 13: 89-95.
82. Paudyal B, Paudyal P, Tsushima Y, Oriuchi N, Amanuma M, Miyazaki M, et al. The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol* 2010; 83: 336-343.
83. Maruyama M, Yoshizako T, Uchida K, Araki H, Tamaki Y, Ishikawa N, et al. Comparison of utility of tumor size and apparent diffusion coefficient for differentiation of low- and high-grade clear-cell renal cell carcinoma. *Acta Radiol* 2014; pii: 0284185114523268.
84. Doğanay S, Kocakoç E, Çiçekçi M, Ağlamiş S, Akpolat N, Orhan I. Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. *Clin Radiol* 2011; 66: 420-425.
85. Sandrasegaran K, Sundaram CP, Ramaswamy R, Akisik FM, Rydberg MP, Lin C, Aisen AM. Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 438-445.
86. Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A, Iyer VK, Das P. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta Radiol* 2012; 53: 349-358.
87. Wang H, Cheng L, Zhang X, Wang D, Guo A, Gao Y, Ye H. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0T. *Radiology* 2010; 257: 135-143.

88. Yu X, Lin M, Ouyang H, Zhou C, Zhang H. Application of ADC measurement in characterization of renal cell carcinomas with different pathological types and grades by 3.0T diffusion-weighted MRI. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3061-3066.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılı Malatya doğumluyum. İlköğretim ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladıktan sonra 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2003 yılında da mezun oldum. Aynı yıl Malatya’nın Pütürge ilçesine sözleşmeli doktor olarak atandım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Radyodiyagnostik AD’nda uzmanlık eğitimine başladım. Burdaki hizmetime hala devam etmekteyim. Evliyim, Şevval ile Nedim Hamza adında iki çocuk sahibiyim.