

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARSİYEL NEFREKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA
İNTRAOPERATİF İSKEMİ SONRASI OLUŞABİLECEK AKUT
BÖBREK HASARININ İDRARDA NGAL (NEUTROPHİL
GELATİNASE-ASSOCIATED LIPOCALİN) ÖLÇÜMÜ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağrı AKPINAR

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sümer BALTACI
Doç. Dr. Eriz ÖZDEN**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Çağrı AKPINAR
Anabilim/Bilim Dalı	: Üroloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Sümer BALTACI
Sınav tarihi: ..25... / ..11... / 2019...	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Parsiyel Nefrektomi Uygulanan Hastalarda İntraoperatif İskemi Sonrası Oluşabilecek Akut Böbrek Hasarının İdrarda NGAL (Neutrophil Gelatinaseassociated Lipocalin) Ölçümü ile Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Jüri Başkanı
Prof. Dr. Kaan AYDOS (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Sümer BALTACI (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ahmet Hakan HALILOĞLU (Üniversite Tıp Fak.
Üroloji Anabilim Dalı)

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince; engin bilgi ve mesleki tecrübelerini bizden esirgemeyen kendisini örnek almaktan her zaman onur duyduğumuz çok değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kaan AYDOS’a,

Tez konusu seçiminden basım aşammasına kadar her türlü destek ve emeğini eksik etmeyen, akademik anlamda her zaman fikirleri ile yol gösterici, kendisinden yeni bilgiler öğrenmekten zevk duyduğum tez danışmanlarım Prof. Dr. Sümer BALTACI ve Doç. Dr. Eriz ÖZDEN’e,

Eğitim sürem boyunca heyecanından hiçbir şey kaybetmeden bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, hem mesleki hem akademik anlamda çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Yaşar BEDÜK, Prof. Dr. Önder YAMAN, Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ, Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR, Prof. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ, Prof. Dr. Berk BURGU, Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR, Doç. Dr. Evren SÜER ve Doç. Dr. İlker GÖKÇE’ye,

Tezimi gerçekleştirmemde biyokimya anabilim dalı ile ilgili kısmında, tez için gerekli numune alımı, testlerin yapılması ve sonuçların değerlendirilmesinde çok büyük emeği olan ve katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Özlem DOĞAN’a

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince hastalar için beraber emek verdiğimiz klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve sağlık personellerine,

Beni büyüten, bugünlere gelmemde sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Sevgisi ve desteğini her zaman hissettiğim, hayatımın her anında yanımda olan ve yalnız bırakmayan çok sevgili eşime, asistanlığımın son iki yılında hayatımıza dahil olan ve renk katan canım oğlum Ali Ege’ye

Sonsuz teşekkürlerimle

Çağrı AKPINAR

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖBREK CERRAHİ ANATOMİSİ	3
2.1.1. Böbreğin Genel Morfolojisi	3
2.1.2. Böbreğin Pozisyonu ve Komşulukları.....	5
2.3. ETYOLOJİ	10
2.4. PATOLOJİ.....	11
2.4.1 Berrak Hücreli RHK.....	12
2.4.2. Papiller RHK.....	13
2.4.3. Kromofob RHK	14
2.4.4. Diğer Renal Tümörler	15
2.4.5. Renal Medüller Karsinom	15
2.4.6. Toplayıcı Kanal (Bellini) Tümörleri	16
2.4.7. Son Dönem Böbrek Hastalığı ile İlişkili Karsinom; Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili RCC	16
2.4.8. Sınıflandırılmamış RHK	17
2.5. EVRELEME	18
2.5.1. Klinik Evreleme	18
2.5.2. Anatomik Sınıflama Sistemi	18
2.6. TANI VE DEĞERLENDİRME	20
2.6.1. Semptomlar	20
2.6.2. Fizik Muayene.....	20

2.6.3, Laboratuvar Bulguları	20
2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri	21
2.7. LOKALİZE RENAL HÜCRELİ KANSERDE TEDAVİ	23
2.8. RENAL HÜCRELİ KANSERDE NEFRON KORUYUCU CERRAHİ TEDAVİ	24
2.8.1. Parsiyel Nefrektomi	24
2.8.2. Ablatif Tedaviler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. HASTA SEÇİMİ	28
3.2. CERRAHİ TEKNİK	28
3.3. ABH TANIMI	30
3.4. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE İNCELENMESİ	30
3.5. ÜRİNER NGAL VE KREATİNİN ÖLÇÜMÜ	31
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	50
ÖZET	51
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	55
EKLER	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	:	Arterial Based Complexity
ABH	:	Akut Böbrek Hasarı
Aİ	:	Aktif İzlem
AKIN	:	Acute Kidney Injury Network
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	:	Kan Üre Azotu
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
GFR	:	Glomerüler Filtrasyon Oranı
HÜ	:	Hounsfield Ünitesi
EAU	:	European Urological Association – Avrupa Üroloji Derneği
ELİSA	:	Enzyme Linked İmmunosorbant Assay
ESWL	:	Extracorporeal Shock Wave Litotripsi
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
LDH	:	Laktat Dehidrogenaz
LN	:	Lenf Nodu
MMP-9	:	Matrix Metalloproteinaz - 9
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSKC	:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mRNA	:	Messenger Ribonükleik Asit
mTOR	:	Mammalian Target of Rapamisin
NGAL	:	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil gelatinosa-associated lipocalin)
NSAİ	:	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
PN	:	Parsiyel Nefrektomi

RFA	:	Radyofrekans Ablasyon
RHK	:	Renal Hücreli Kanser
RIFLE	:	Risk, Hasar, Yetmezlik, fonksiyon kaybı, Son Evre
RN	:	Radikal Nefrektomi
TA	:	Termal Ablasyon
TNM	:	Tümör Nod Metastaz
US	:	Ultrasonografi
VHL	:	Von Hippel – Lindau
VKİ	:	Vena Kava İnferior
WHO/ISUP	:	Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Böbreğin Anatomik Yerleşimi	4
Şekil 2.2.A.	Böbreğin frontal eksenle olan açılanması ve böbrek üst kutuplarının mediale uzanımını gösteren koronal kesit.....	5
Şekil 2.2.B.	Sağ böbrek alt kutbunun öne doğru uzanımı gösteren sagittal görünüm.	5
Şekil 2.3.	Böbreğin arka yüzü ile komşu olan yapılar	6
Şekil 2.4.	Böbreğin ön yüzü ile komşu olan yapılar.....	6
Şekil 2.5.	Böbreğin iç yapısı.....	8
Şekil 2.6.	Böbreğin segmental arterleri	9
Şekil 2.7.	Parsiyel nefrektomide önemli basamaklar. A , Damar pedikülünün geçici olarak klemplenmesi, kitlenin sınırlarında normal parankim kalacak şekilde eksizyonu. B , Toplayıcı sistemin kapatılması ve kesilen damarların bağlanması. C , kapsüler rekonstrüksiyon.....	26
Şekil 4.1.	PN sonrası ABH varlığına göre mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranındaki değişim	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. RHK Fuhrman Derecelendirme Sistemi	12
Tablo 2.2. RHK Histopatolojik Sınıflaması	17
Tablo 2.3. 2017 TNM sınıflandırma sistemi	19
Tablo 2.4. Bosniak Sınıflaması	23
Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	34
Tablo 4.2. Perioperatif Hasta ve Tümör Özellikleri	35
Tablo 4.3. PN sırasında uygulanan iskeminin mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranına etkisi	36
Tablo 4.4. PN sonrası ABH varlığına göre mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranı	37
Tablo 4.5. İntraoperatif uygulanan iskeminin postoperatif ABH'na etkisi	38
Tablo 4.6. ABH varlığına göre, PN uygulanan hastalarda preoperatif ve perioperatif özellikler	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri için nefrektomi ve diğer operasyonların tanımlanması bugün bu tümörlerle ilgili güncel kavramların temelini oluşturan klinik ve histopatolojik bilgileri sağlamıştır. Böbrek tümörlerinde ilk değerlendirmeler 1826'da Koing gözlemlerine dayanmaktadır (1). Belgelenmiş ilk nefrektomi 1861 yılında Wolcott tarafından gerçekleştirilmiştir. 1867'de Spiegelberg, bir echinococcus kistinin çıkarılması sırasında tesadüfen bir böbreği çıkarmıştır. Planlı ilk nefrektomi ise, 1869'da persistan üreteral fistül nedeniyle Simon tarafından yapılmıştır ve bu hasta fistül tedavisi sonrası sağ kalmıştır. Bir yıl sonra (1870), Amerika Birleşik Devletleri'nde, atrofik piyelonefrit ve kalıcı idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle nefrektomi tedavisi Gilmore tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir (2). Radikal nefrektomi (RN) ilk kez Robson tarafından 1963 yılında tanımlanmış ve elde edilen uzun yaşam süresi bu yöntemi tüm böbrek tümörleri için altın standart haline getirmiştir (3). Ancak tek böbrekli, kronik renal yetmezliği olan veya diğer böbrekte renal fonksiyonu etkileyecek sistemik hastalığı bulunan ya da bilateral tümör saptanan olgularda uygulanacak cerrahi tedavide, zorunlu olarak geride böbrek fonksiyonları yerine getirebilecek sağlam böbrek dokusunu bırakmak gerekmektedir.

Parsiyel nefrektomi (PN) cerrahi tedavisine bakıldığında bu tedavi ilk kez Czerny tarafından 1890 yılında tanımlanmış ve uygulanmıştır (4). 1990'ların başında görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygın kullanımı ile birlikte PN cerrahisi de yaygın olarak gündeme gelmeye başlamıştır. Zorunlu olgularda uygulanan bu tedavinin sonuçları bu yaklaşımın geçerliliğini gösterirken 4 cm'den küçük tümörlerde RN ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (5).

PN cerrahisi sonrası hastalarda akut dönemde böbrek hasarı gelişebilmektedir. Akut böbrek hasarı (ABH) morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen ABH hastalarda ciddi komplikasyonların ortaya çıkması ile ilgili önemli bir risk faktörüdür (6-9). Güncel klinik uygulamalarda ABH genellikle serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) düzeyi ölçümü ile teşhis edilmektedir. Bununla birlikte, kreatinin'in böbrek fonksiyonundaki akut

değişiklikler sırasında güvenilir bir gösterge olmadığı gösterilmiştir (10, 11) ve erken dönemde böbrek hasarını saptamada yetersiz kalması nedeni ile alternatif biyokimyasal belirteçler geliştirilmiştir (12). Özellikle son 10 yılda yapılan çalışmalarda çeşitli biyobelirteçler kullanılarak ABH'nın erken dönemde belirlenebileceği belirtilmiştir (13-15). Bu moleküllerden biri olan Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), demir transportunda da rol aldığı düşünülen, ABH'nı gösteren moleküler ve endojen bir biyobelirteçtir. NGAL messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun, akut iskemi, sepsis veya nakil sonrası böbrek yetmezliğinde böbrek tübüler sekresyon bölgelerinde dramatik bir biçimde arttığı belirlenmiştir (16, 17). Eksperimental olarak akut tübüler hasar sonrası böbrekte NGAL mRNA'sının 1000 kat arttığı; Western blotting tekniğiyle akut böbrek hasarında plazmada 10, idrarda 100 kattan fazla artış olduğu gösterilmiştir (18). İlk olarak pediatrik kalp cerrahisi ve kardiyopulmoner bypass sonrası ABH'nı tanımlamak için kullanılmıştır (19).

Bu çalışmada kliniğimizde PN uygulanan hastalarda intraoperatif iskemi sonrası oluşabilecek akut böbrek hasarının idrarda NGAL ölçümü ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastalardan preoperatif ve postoperatif 3. saatte idrar örnekleri alınarak NGAL ve Kreatinin değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızda idrarda NGAL değerinin kreatinin'e göre iskemi sonrası erken dönemde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla artışı beklenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK CERRAHİ ANATOMİSİ

2.1.1. Böbreğin Genel Morfolojisi

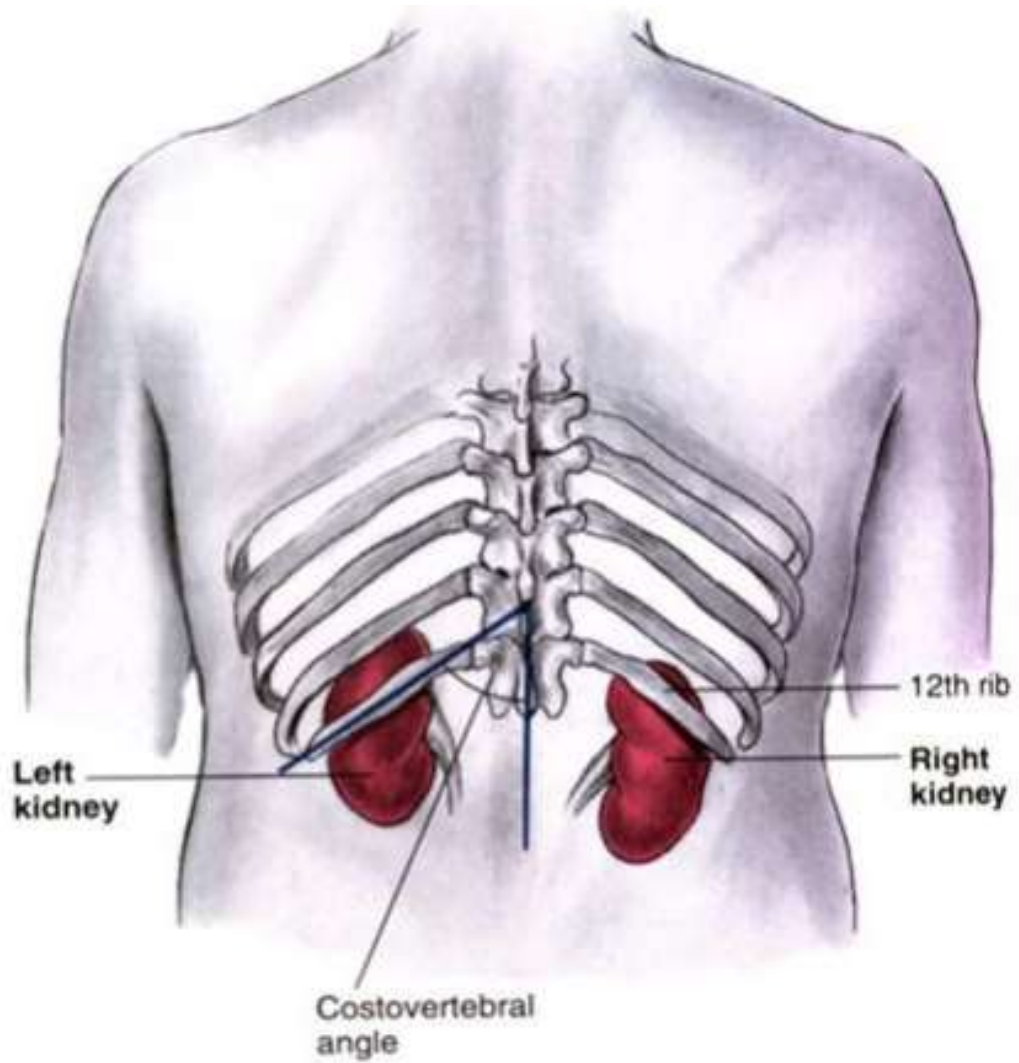
Böbrekler, normal insan fizyolojik fonksiyonunu sürdürmek için gereken bir dizi önemli fonksiyona hizmet eder. Sıvı elektrolit ve asit baz dengesinin korunmasında en önemli organlardır. Kan basıncını kontrol etmede hayati rolü olan renin ve eritrosit üretimini etkileyen eritropoietin üretirler. D vitamini öncüsünü en aktif forma, 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürerek kalsiyum metabolizmasını, özellikle kalsiyum emilimini etkilerler.

Rekonstrüktif böbrek cerrahisi için böbrek anatomisinin tam olarak anlaşılması gereklidir. Cerrahın böbrek parankimini başarı ile koruması için değişen çok sayıda anomali ve varyasyonlara karşı dikkatli olması gerekir. Böbreklerin morfolojisi, pozisyonu toplayıcı sistem yapısı ve böbreğin damarlanması cerrahi böbrek anatomisinde bilinmesi gereken önemli noktalardır.

Böbrekler kabaca eliptik bir fasülye şeklinde kırmızı-kahverengi renkte retroperiton yerleşimli bir çift organdır ve T12-L3 vertebralar arasında yer alır. (Bknz Şekil 2.1) Tipik olarak her bir böbrek, erkeklerde ortalama 150 gr ve kadınlarda 135 gr ağırlığındadır. Genellikle vertikal 10-12 cm, transvers 5-7 cm ve anteroposterior ölçümde 3 cm uzunluğundandır. Sağ böbrek karaciğerin konumu nedeni ile sol böbreğe göre 1-2 cm daha inferiorda yer alır. Hilus olarak adlandırılan merkezi ve iç tarafı çöktür. Bu çöküklük renal sinüs olarak bilinir ve burada majör renal toplayıcı yapılar ile vasküler yapılar bulunur. Renal sinüste yer alan bu yapılar yağ dokusu ile çevrilidir.

Böbrek yüzeyi üzerinde dış konveks sınırın hemen üzerinde uzunlamasına beyazımsı bir çöküklük bulunur. Brodel hattı olarak bilinen bu çöküklük, ön ve arka kaliksler arasındaki alanda bulunup, segmenter arterler arasında oluşmuş damarsız bir hattır.

Böbreğin toplayıcı sistemi renal pelvis, infudubulumlar ve kaliksleri içerir. Renal pelvis tamamen renal sinüsün içinde (intrarenal pelvis) veya renal sinüsün dışında (ekstrarenal pelvis) ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde yerleşmiş olabilir. Kaliksler renal papillaların ucunu kaplayan ve bellini kanallarını içeren kupa benzeri elastik yapılardır. Papillalar kaliksin içine doğru girdikçe forniks adı verilen bir ark oluşturur. Kaliksler böbrek toplayıcı yapılarına bir boyunla bağlanır. Kaliksler renal pelvise doğrudan girebilir. Polar bölgelerde birçok papilla ve kaliks birleşip, bir kaliks oluşturmak üzere bir araya gelebilir.



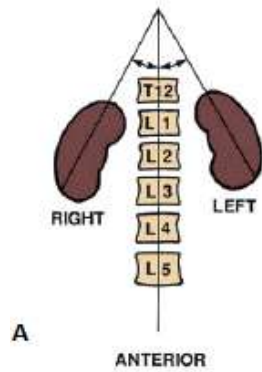
Şekil 2.1. Böbreğin Anatomik Yerleşimi

(Practical Functional Urology Book Figure 8.4'den alınmıştır.)

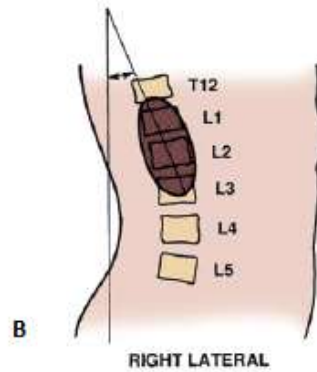
2.1.2. Böbreğin Pozisyonu ve Komşulukları

Böbrekler sıklıkla büyük damarların lateralinde ve retroperitonun üst tarafında yerleşmiştir. Böbreğin dış konveks yüzeyi iç konkav yüzeyinden daha arkada, koronal planda arka cilt seviyesi ile enine kesiti 30 derecelik açı oluşturur şekilde yerleşmiştir. Böbreğin üst polünün uçları 10 derece mediale ve 10 derece dorsale doğrudur (Bknz Şekil 2.2). Bu durum özellikle perkutan renal prosedürlerde aksesin yönünü seçmede önem arz etmektedir.

Böbreği çevreleyen dokular cerrahi açıdan önemlidir. Her iki böbrekte benzer kas komşuluğuna sahiptir. Arkada her iki taraftan 12. kot diyaframın alt kenarı hizasında böbreği çaprazlar ve diyafram böbreğin üst kısmını kaplar. Perkutan renal prosedürler ve flank insizyonlar için önemli bir hususta plevranın 12. kostaya posteriordan uzanmasıdır. Medialde böbreğin alt üçte ikisi psoas kası boyunca uzanır ve lateralde kuadratus lumborum ve transversus abdominis kasının aponevrozu bulunur (Bknz Şekil 2.3). Anteriorda, sağ böbrek karaciğer ve sağ kolon fleksurası ile sınırlanır. Duodenumun inen kısmı pankreas başı ile birlikte sağ renal hilumun üzerine gelir. Sol böbrek anteriorda sol kolonik fleksura ile sınırlanır. Sol renal hilum, pankreas gövdesi ve splenik damarlarla anatomik olarak yakınlık gösterir. Her iki böbrek üst polü adrenal bez ile bitişiktir (Bknz Şekil 2.4). Böbreğin arka yüzü ise psoas kası üzerinde uzanım gösterir.

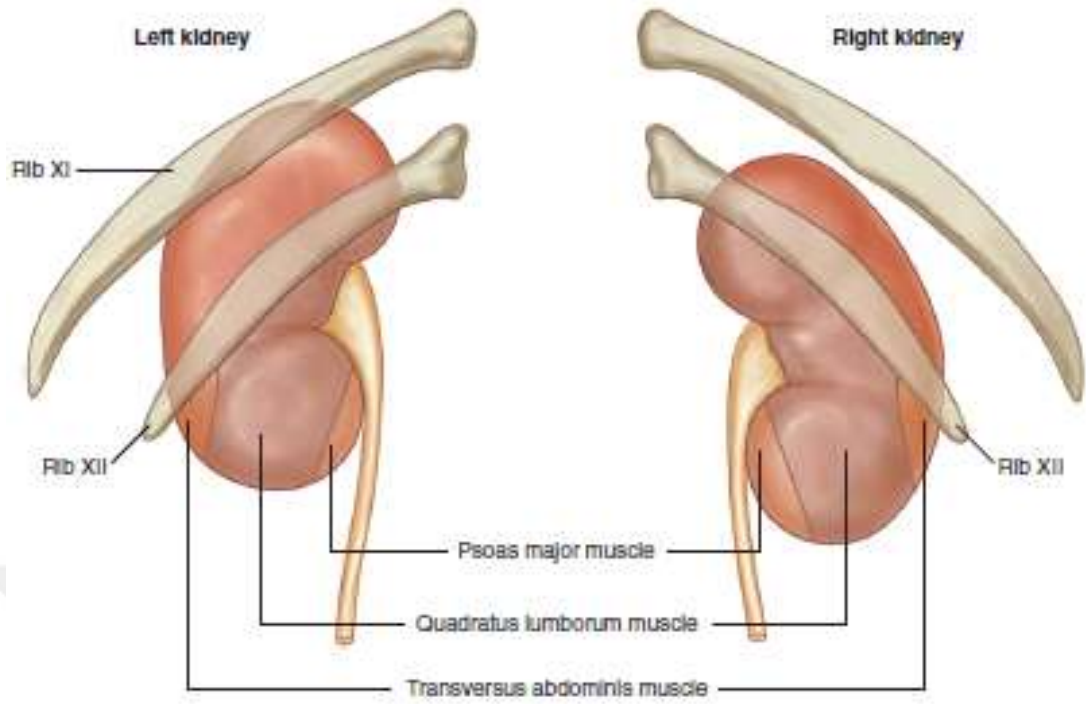


Şekil 2.2.A. Böbreğin frontal eksenle olan açılanması ve böbrek üst kutuplarının mediale uzanımını gösteren koronal kesit.



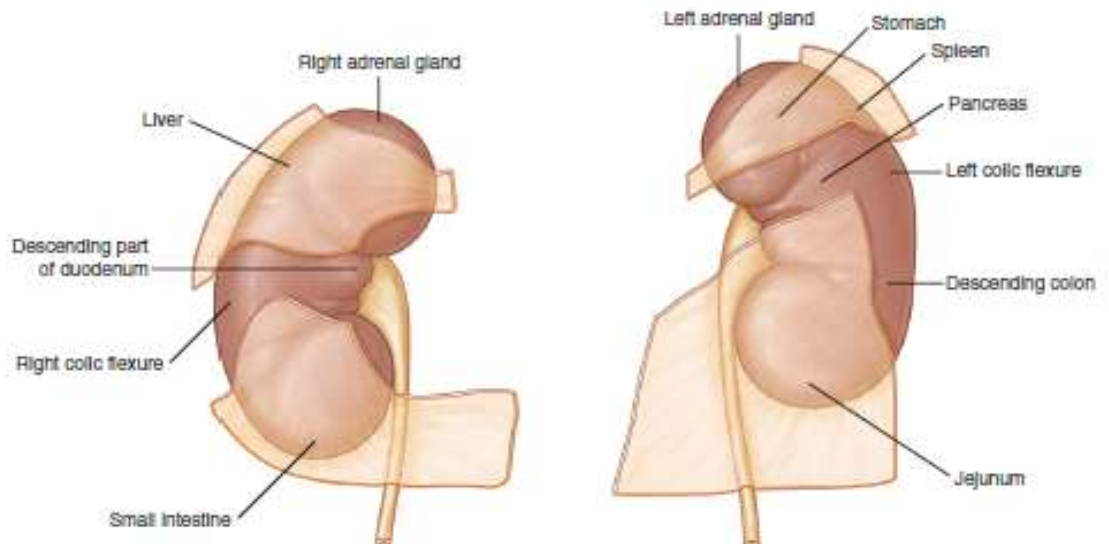
Şekil 2.2.B. Sağ böbrek alt kutbunun öne doğru uzanımını gösteren sagittal görünüm.

(Campbell-Walsh Urology Tenth Edition Figure 1.26'dan alınmıştır.)



Şekil 2.3. Böbreğin arka yüzü ile komşu olan yapılar

(Campbell-Walsh Urology Tenth Edition Figure 1.9'dan alınmıştır.)



Şekil 2.4. Böbreğin ön yüzü ile komşu olan yapılar

(Campbell-Walsh Urology Tenth Edition Figure 1.25'den alınmıştır.)

2.1.3. Böbreğin Damar Yapısı

Böbrek pedikülü klasik olarak böbreğe renal hilumdan giren tek arter ve tek venden oluşur. (Bknz Şekil 2.5) Bu yapılar süperior mezenterik arterin hemen aşağısında 2. lomber vertebra seviyesinde aort ve vena cava inferiordan (VKİ) dallanırlar. Ven arterin önündedir. Renal pelvis ve üreter bu vasküler yapıların daha arkasında yer alır.

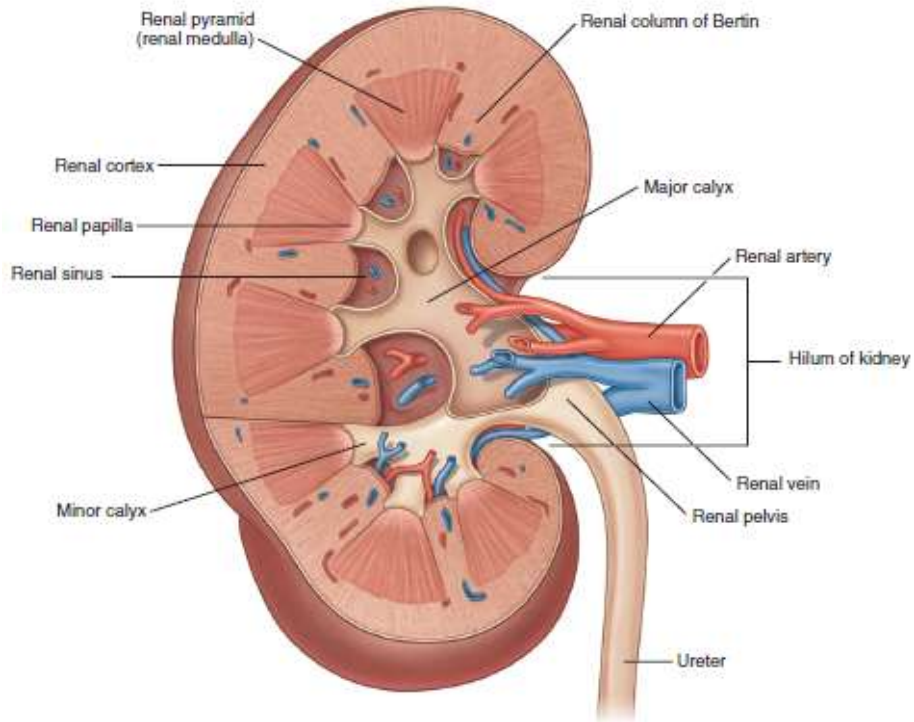
Renal ven, renal arterin hemen önünde yerleşse de bu pozisyon arter konumuna göre 1-2 cm yukarı ya da aşağı oynayabilir. Renal venler sol veya sağ böbreğe göre değişkenlik gösterir. Sağ tarafta renal ven 2-4 cm uzunluğunda ve genellikle kısadır, renal hilustan birkaç dal ile çıkıp, tek dal olarak VKİ'un posterolateral kenarından girerek drene olur. Sol renal ven tipik olarak, 6-10 cm uzunluğundadır ve süperior mezenterik arterin arkasından ve aortun önünden geçip VKİ'a sol yan taraftan girer. Sağ renal ven ile karşılaştırıldığında sol renal ven VKİ'a daha yukarıdan ve daha anterolateralden girer. Ek olarak sol renal ven, sol adrenal veni süperiordan, lomber veni posteriordan ve sol gonadal veni inferiordan alır. Renal sinüs içerisinde renal ven renal pelvisin ön yüzünün üzerinde seyrederken birçok büyük dalla birleşir. Renal venlerin tümü renal parankim içerisinde özellikle arkuat damarlar düzeyinde serbestçe anastomoz yapar ve kalikslerin infundibula çevresinde böbrek venöz drenajı için kapsamlı kolletral dolaşım sağlayan geniş venöz kollar şeklini alır. Cerrahi olarak bu önemlidir çünkü arteryal dolaşımdan farklı olarak, segmental venöz dalın tıkanması venöz dönüşü çok az etki eder.

Renal arterler ise sol tarafta sağa göre daha kısadır ve sol renal arter, renal venin posteriorunda bulunur. Renal arter, renal sinüse renal pelvisin ön yüzeyinin üzerinden yaklaştıkça, anterior ve posterior şeklinde ikiye ayrılır. Genellikle ilk ve en sabit dal renal hiluma girmeden önce ayrılan posterior segmental daldır. Anteriora ayrılan kısım genellikle apikal, üst, orta, alt şeklinde dört segmental dala ayrılır. (Bknz Şekil 2.6) Her bir segmental arter kollateral oluşturmaksızın böbreğin farklı bölümünü beslerler. Bu nedenle segmental dalların oklüzyonu veya yaralanması segmental renal arter infarktüsüne neden olur. Apikal ve alt arterler sıklıkla ekstrarenal olarak gözlenebilir. Segmental arterler böbreğe yaklaştıkça, renal piramitlerin her iki tarafından parankime giren interlobar arterlere ayrılır. İnterlobar arter, papillanın ucunu vaskülarize eden ve ardından piramidin dış tarafı boyunca

seyreden kısa bir spiral arter dalı verir. İnterlobar arter piramidin tabanında, arkuat arter şeklini alır ve interlobüler arterler olarak adlandırılan kortekse giren dallarını verir.

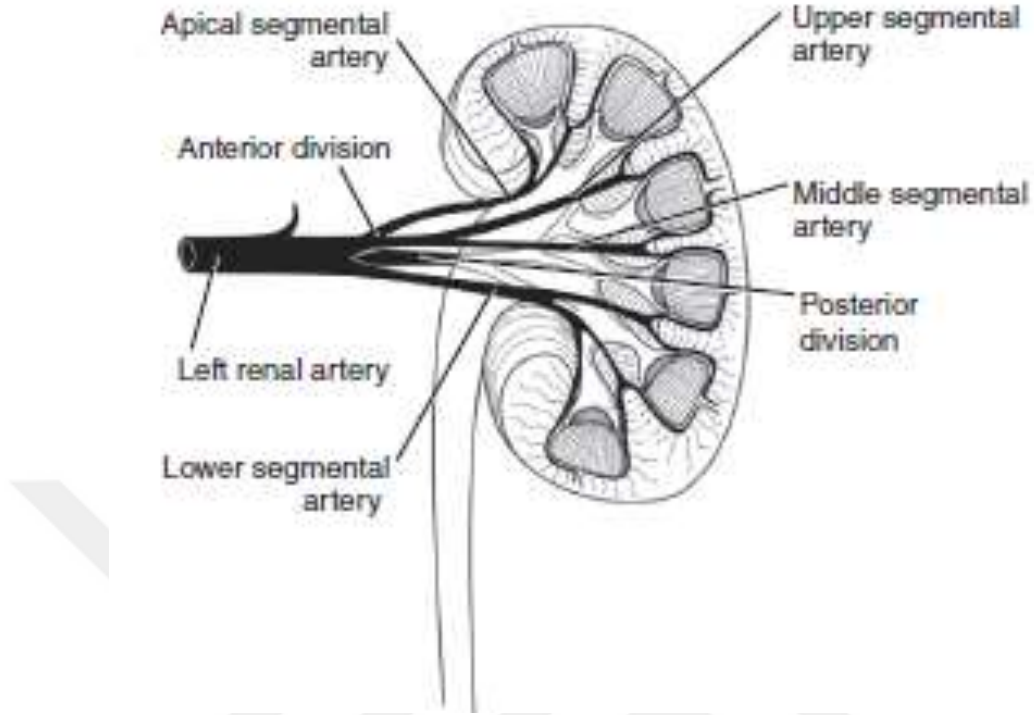
Rekonstruktif renal cerrahide unutulmaması gereken en önemli noktalardan biri renal arterlerin son arterler olmasıdır. Segmental arterler böbreğin farklı kısımlarını vaskülerize eder. Posterior segment, böbreğin apikal ve alt kısımları arasında kalan arka kısımda bulunur. Böbreğin enine çapraz kesitinde, böbreğin anterior ve posterior kısımları arasında görece avasküler bir plan olduğu görülmektedir. Bu plan böbreğin apikal ve alt segmentleri arasında kalan konveks yüzeyinin 1-2 cm arkasında yerleşmiştir. Alt ve posterior renal segmentler arasında benzer bir avasküler plan bulunabilir. Apikal veya üst ve posterior renal segmentler arasında yapılan insizyonlar, renal arterin tipik olarak renal pelvisin kranial tarafının üstünde seyreden posterior kısmına hasar verebilir.

Hastaların %30'unda sıklıkla apikal ve alt renal segmentleri vaskülerize eden aksesuar damar bulunur. Aksesuar renal arterler renal pelvisin posteriorunda seyredebilir.



Şekil 2.5. Böbreğin iç yapısı

(Campbell-Walsh Urology Tenth Edition Figure 1.9'dan alınmıştır.)



Şekil 2.6. Böbreğin segmental arterleri

(Hinman's Atlas of Urologic Surgery Third Edition Figure 138.2'den alınmıştır)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Renal hücreli kanserler (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (20). Özellikle batılı ülkelerde insidansı yüksektir ve son yirmi yılda, dünyada ve Avrupa'daki insidansı yaklaşık %2 artmıştır. Avrupa birliğinde 2012 yılında yaklaşık 84.400 yeni tanı RHK ve 34.700 RHK'e bağlı ölüm izlenmiştir (21). Avrupa'da, RHK için genel ölüm oranları 1990'ların başına kadar artmış ve daha sonra stabil hale gelmiş ya da düşmüştür (22). Bununla birlikte, bazı Avrupa ülkelerinde (Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda, Slovakya), ölüm oranları hala yükseliş eğilimi göstermektedir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen verilerde de artmış insidans görülmektedir (23).

Erkeklerde kadınlara oranlara 5 kat daha fazla görülmektedir ve en yüksek insidansı 60-70 yaş arasındadır (24). Bununla birlikte, RHK tanısında, 40 yaş altındaki bireylerde diğer yaş gruplarına oranla daha hızlı bir artış olduğu izlenmiştir (25).

Afro-amerikanlarda nedeni bilinmemekle birlikte RHK insidans oranları %10 - %20 daha yüksek ve 5 yıllık sağ kalım oranları %5 daha düşüktür (24, 26). RHK'lerin çoğu sporadiktir ve sadece %2-3'ünün ailesel olduğu kanıtlanmıştır (27).

RHK insidansı, özellikle çeşitli abdominal şikayetlerin değerlendirilmesinde ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi'nin (BT) daha yaygın olarak kullanımına bağlı olarak, yılda ortalama %3-4 oranında artmıştır (28). Bu eğilim, insidental saptanan lokalize tümörlerin oranında artışa yol açarken, 5 yıllık sağ kalım oranlarında iyileşmeyi de beraberinde getirmiştir (29).

2.3. ETYOLOJİ

RHK'lerin geleneksel olarak proksimal toplayıcı tübüllerden köken aldığı düşünülmektedir ve bu durum muhtemel olarak berrak hücreli ve papiller tipler için doğrudur. Ancak günümüzde kromofob ve toplayıcı kanal RHK gibi alt tiplerin nefronun daha distal kısımlarından köken aldığı anlaşılmıştır (30).

RHK ile ilişkili en önemli etyolojik faktörler sigara, obezite ve hipertansiyondur (31). Her çeşit tütün kullanımının RHK riskini artırdığı bilinir iken, riskin yılda tüketilen paket sayısı ve toplam paket sayısı ile de arttığı ortaya konmuştur. Göreceli risk, sigara kullanım süresi ile doğrudan ilişkilidir ve sigara kullanımının bırakılması ile azalmaya başlamaktadır (27, 32). RHK tanılı erkeklerde sigara kullanımı %20 ile %30 arasında değişmekte iken kadınlarda bu oran %10 ile %20 arasındadır. Obezite yine günümüzde kabul görmüş bir başka ana risk faktörüdür. Batı ülkelerindeki obezite görülme sıklığındaki artışın, RHK insidansında artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Deoksiribonükleik asit (DNA) zincirindeki lipid peroksidasyonu, artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 ekspresyonu, dolaşımdaki artmış östrojen düzeyleri, artmış arterionefrosklerozis ve lokal inflamasyon obezite ile RHK'i ilişkilendiren olası mekanizmalardır (32, 33). Hipertansiyon majör risk faktörleri arasında üçüncü sıradadır. Hipertansiyona bağlı meydana gelen böbrek hasarının ve

inflamasyonun veya tübüllerde meydana gelen metabolik veya fonksiyonel değişikliklerin RHK riskini artırdığı düşünülmektedir (27, 32).

Birinci derece akrabalarda RHK varlığı da bir diğer risk faktörüdür (34). Yapılan bir çalışmada, birinci ya da ikinci derece akrabasında RHK tanısı olanlarda, hastalığın görülme riskinin 2,9 kat arttığı gösterilmiştir (35). Yine yüksek veya düşük RHK riski ile ilişkili diğer faktörler arasında diyet alışkanlıkları, spesifik karsinojenlere mesleki maruziyet, asetaminofen ve aspirin dışı non-steroidal antienflamatuar (NSAİ) ilaç kullanımı (36), nefrolitiazis (37) ve viral hepatit (38, 39) bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu konuda literatürdeki veriler hala yetersizdir (40, 41). Son dönem böbrek yetmezliği olan ya da tüberoskleroz gibi kalıtsal hastalıklara sahip hastalarda RHK gelişme riski artmıştır (42). Orta düzeyde alkol tüketiminin, sebebi bilinmemekle birlikte koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir (43, 44). RHK’de en önemli profilaksi ise sigara kullanımı bırakmak ve obeziteden kaçınmaktır (45, 46).

2.4. PATOLOJİ

Birçok RHK yuvarlak ya da oval şekillidir ve etrafı gerçek bir histolojik kapsülden ziyade baskılanmış parankimal ve fibröz dokudan oluşan psödokapsül ile çevrilidir. RHK’lar sarkomatoid varyant ve toplayıcı kanal RHK’leri dışında üst üriner sistem transizyonel hücreli karsinomlarından farklı olarak aşırı derecede infiltratif özellik göstermezler. Tümör boyutu genellikle 4 ile 8 cm arasındadır. Ancak birkaç milimetreden tüm batını doldurabilecek dev kitlelere kadar değişik boyutlarda da izlenebilmektedir. RHK’ler genelde sarı bronz veya kahverengi kitleler arasına fibrotik, nekrotik veya hemorajik alanlar serpiştirilmiş şekilde izlenir. Çekirdek yapıları oldukça değişken olabilir. Derecelendirme özellikle çekirdek boyutunun yapısına ve belirgin bir çekirdekçik olup olmasına göre yapılır. Fuhrman derecelendirme sistemi (Tablo 2.1) günümüzde kabul görmüş olan bir sistemdir ve RHK için bağımsız bir prognostik faktördür.

Tablo 2.1. RHK Fuhrman Derecelendirme Sistemi

Derece	Çekirdek Boyutu	Çekirdek Şekli	Çekirdekçik
1	10 mm	Yuvarlak, Uniform	Yoktur ya da belirsiz
2	15 mm	Düzensiz	Küçük (x400'lük büyütmede görülebilir)
3	20 mm	Düzensiz	Belirgin
4	≥ 20 mm	Tuhaf, sıklıkla multilobüle	Belirgin, yoğun kromatin kümeleri

RHK'lar, 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında tanımlanmış geniş bir histopatolojik spektrumu içermektedir (47). Üç esas RHK tipi mevcuttur; berrak hücreli RHK, papiller RHK (tip 1 ve tip 2) kromofob RHK. Bu 3 esas tip dışında, kollektör kanal karsinomu ve diğer nadir tipler de bulunmaktadır. RHK alt tiplerinin sınıflandırması sitogenetik ve genetik analizlerle doğrulanmıştır (47).

Patolojik değerlendirmede, RHK tipinin yanı sıra; nükleer grade, sarkomatoid özellik, vasküler invazyon, tümör nekroz varlığı, toplayıcı sistem ya da perirenal yağ doku invazyonu, pT ve hatta pN kategorileri değerlendirilmektedir. Dört aşamalı WHO/ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) derecelendirme sistemi ise Fuhrman derecelendirme sisteminin günümüzde yerini almaktadır (47).

2.4.1 Berrak Hücreli RHK

Berrak hücreli RHK tüm RHK'ların %70-80'ini oluşturmaktadır ve klasik RHK olarak bilinir (48, 49). Tipik olarak, bu tümörler iyi sınırlıdır, genellikle kapsülleri yoktur ve oldukça vasküler tümörlerdir. Damarsal yapıları, venöz sinüzoidler ile bağlantılıdır ve bu özellik kanser hücrelerinin yayılımında etkilidir. Kesilen yüzey

sıklıkla hemoraji ve nekroz ile birliktelik gösterir ve sarı renklidir. Mikroskopik incelemelerde berrak hücreli RHK; berrak hücre, granüler hücre veya karışık tipleri içerebilir. Hücre, tipik olarak yuvarlak ya da poligonal şekildedir ve içlerinde glikojen, kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidler içeren geniş bir stoplazma bulunur. Bu tipte %3-5 oranında sarkomatoid özellikler izlenebilir ve diğer RHK alt tiplerine oranla daha fazla venöz yayılım gösterme eğilimindedir (50).

3p kromozomu kaybı ve 3p25 kromozomunda von Hippel-Lindau (VHL) geninde mutasyon sıklıkla bulunur. Ayrıca VHL geninin yakınında sıklıkla silinmiş olan bir bölge içerisinde SETD2, BAP1 ve PBRM1 gibi tümör süpresor genlerin yokluğu da tanımlanmıştır (51). Berrak hücreli RHK'lerin, evreleme sonrası da dahil olmak üzere prognozu papiller ve kromofob RHK'e kıyasla daha kötüdür (52, 53). Beş yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla Tümör Nod Metastaz (TNM) evre I, II, III ve IV için %91,%74, %67 ve %32 bulunmuştur (54).

2.4.2. Papiller RHK

Daha önceki sınıflamalarda kromofilik RHK olarak adlandırılan papiller RHK ikinci en sık görülen histolojik alt tiptir (55). Papiller RHK tüm RHK'lerin %10 ile %15'i arasındaki bir oranını oluşturmaktadır. Mikroskopik incelemede bu gruptaki çoğu tümör, papiller veya tübüler yapıdaki bazofilik ya da eozinofilik hücreler şeklinde izlenir. Makroskopik olarak iyi sınırlı küresel yapıda, psödokapsül içeren, sıklıkla hemorajik, sarı ya da kahverengi yumuşak yapıdadır. Papiller RHK'e özgü bir özellik, serilerin %40'ında multisentrik olması ve daha çok son dönem böbrek yetmezliği olanlarda ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı olanlarda izlenmesidir (48).

Papiller RHK'lerin tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tipi vardır. Daha sık görülen tip 1 papiller RHK, dar sitoplazmalı bazofilik hücrelerden oluşurken; tip 2 papiller RHK

daha agresif özellik gösterir ve geniş granüler bir sitoplazması bulunmaktadır (56). Papiller RHK tip 1 MET germline mutasyonları ile ilişkili iken, tip 2, NRF2-ARE yolağının en az üç alt tipinin aktivasyonu ile ilişkilidir (57). Berrak hücreli RHK ile karşılaştırıldığında, papiller RHK önemli ölçüde daha yüksek organa sınırlı bir tümördür (pT1-2N0M0) ve daha yüksek beş yıllık kansere özgü sağkalıma sahiptir (58). Tip 1 papiller RHK daha sık görülmektedir ve tip 2'ye göre daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (59). Ekzofitik küresel büyüme, psödonekrotik değişiklikler ve psödokapsül papiller RHK tip 1 için tipik belirtilerdir. Tümörler frajil yapıdadır. Kontrast sonrası BT'de canlı tümör dokusu ile çevrili, merkezi bir hipodens alan görülür (60).

2.4.3. Kromofob RHK

Kromofob RHK ilk olarak 1985 yılında Theones ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tüm RHK'lerin %5'ini oluşturur ve toplayıcı sistemin kortikal kısmından gelişen bir RHK alt tipidir (61). Tümör hücreleri 'bitki hücresi' olarak tarif edilmiş olan ve retiküler bir yapı gösteren şeffaf bir stoplazma içerir. Bu histolojik alt tip isimlendirmesinin nedeni bu alt tipin kromofobik yapısından kaynaklanmaktadır. Ancak kromofob RHK'lerin yaklaşık %30'unda eozinofilik alt tiplerin de olduğu gösterilmiştir (62). Her iki durumda da 'halo' veya perinükleer açıklık tipik olarak bulunur ve elektron mikroskopisinde kromofob hücreli kanserin kesin ve tanımlayıcı özelliği olan çok sayıda mikroveziküller izlenir. Bu mikroveziküller, kromofob RHK'in mukopolisakkarit bileşeninin varlığını ispatlar şekilde, Hale koloidal iyon ile boyanma özelliği gösterir.

Genel olarak düzgün sınırlı bronz renkte, kapsül içermeyen, nispeten homojen yapıda ve sert vasıflı bir kitledir. Kromofob RHK, doğal nükleer atipi nedeniyle Fuhrman derecelendirme sistemi tarafından derecelendirilemez. Bu nedenle alternatif bir derecelendirme sistemi önerilmekle birlikte, henüz valide edilmemiştir (47). Y, 1, 2,

6, 10, 13, 17 ve 21. kromozom kayıpları tipik genetik değişikliklerdir (47). Prognoza bakıldığında beş yıllık rekürrensiz ve 10 yıllık kansere özgü sağ kalım oldukça iyidir (63). Yeni WHO/ISUP derecelendirme sistemi, eski hibrit onkositik kromofob tümörü, kromofob RHK ile birleştirmektedir.

2.4.4. Diğer Renal Tümörler

Diğer renal tümörler, renal kortikal tümörlerin geriye kalan %10-15'ini oluşturmaktadır. Bunlar arasında nadir görülen sporadik ve ailesel karsinomlar bulunur. Bazıları ise son zamanlarda yeni tanımlanmıştır. Bu tümörlerin içerisinde son derece nadir görülen tümörler de mevcuttur.

2.4.5. Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom çok nadir bir tümör olup tüm RHK'ların %0,5'inden azını oluşturmaktadır (64). Çoğunlukla genç (median yaş 28) ve özellikle orak hücreli anemili hastalarda görülür. Renal medüller karsinom en agresif RHK'lardan biridir (65, 66) ve çoğu hastada (%67) tanı konulduğunda metastatik hastalık mevcuttur (66, 67). Lokalize hastalık ile başvuran hastalarda bile birkaç hafta gibi çok kısa bir süre içinde makrometastaz gelişebilir. Son yayınlanan serilerde tedaviye rağmen genel sağkalım süresinin ortalama 13 ay olduğu gösterilmiştir (66). İnfiltratif yapısı ve renal medüller karsinomun merkezinde medüller yapı nedeniyle, çok erken dönem hastalıkta dahi RN, PN'ye tercih edilir. Retrospektif veriler, sitoredüktif nefrektominin, sadece sistemik tedaviye kıyasla daha üstün genel sağkalım (16,4 vs 7 ay) sağladığını göstermektedir (66). Günümüzde uzak metastazektomi için belirlenmiş bir yaklaşım yoktur. Palyatif radyasyon tedavisi, hedeflenen bölgelerde gerileme sağlayabilmekle birlikte, radyasyon alanı dışında ilerlemeyi engelleyememektedir (68, 69). Bu tümör, sorafenib, sunitinib, pazopanib ve bevacizumab gibi hedef anti-anjiyojenik monoterapötik rejimlere ve temsirolimus ve

everolimus gibi rapamisin (mTOR) yolağı inhibitörlerine de dirençlidir (66, 70). Renal medüller karsinomun temel sistemik tedavisi, hastaların yaklaşık %29'unda kısmi veya tam yanıt verebilen sitotoksik kombinasyon rejimleridir (70).

2.4.6. Toplayıcı Kanal (Bellini) Tümörleri

Yetişkin böbrek epitelyal tümörlerinin %1'ini oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %60'ı erkektir. Toplayıcı kanal tümörleri, genel olarak dördüncü ve beşinci dekatlarda meydana gelmektedir. Agresif seyirli bir tümör olup, vakaların yaklaşık %33'ünde tanı anında bölgesel lenf nodu tutulumu, surrenal, kemik, akciğer metastazları saptanır. Hastaların yaklaşık %66'sında 2 yıl içerisinde hastalığa bağlı ölüm izlenmektedir (71).

2.4.7. Son Dönem Böbrek Hastalığı ile İlişkili Karsinom; Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili RCC

Kistik dejeneratik değişiklikler ve RHK insidansının sık görülmesi son dönem böbrek hastalığının tipik özelliklerindendir. Son evre nativ böbreklerin RHK'leri, hastaların yaklaşık %4'ünde bulunur. Yaşam boyu RHK gelişme riski, genel popülasyona göre en az on kat daha yüksektir. Sporadik RHK'lerle karşılaştırıldığında, son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili RHK'ler genellikle multisentrik ve bilateralidir. Daha genç hastalarda görülürler (çoğunlukla erkek) ve daha az agresiftirler (72, 73). Histopatolojik spektrumu sporadik RHK'ler ile benzer olmasına rağmen son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili RHK'de baskın patoloji papiller RHK'dur. Geriye kalan tümörlerin çoğunu ise şeffaf hücreli RHK'lar oluşturur. (72, 74). Sadece son dönem böbreklerde meydana gelen bu belirli RHK alt tipi literatürde 'Acquired Cystic Disease associated RCC' olarak tanımlanmıştır (75).

2.4.8. Sınıflandırılmamış RHK

Sınıflandırılmamış RHK'lar vakaların küçük bir kısmını oluşturur (%1-5) (76). Çoğu kötü differansiye tümörler olup, oldukça agresif bir biyolojik davranış gösterirler. Dolayısıyla kötü prognozlu tümörlerdir (77). Yapılan son değişikliklerle bildirilen RHK sınıflaması Tablo 2.2'de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. RHK Histopatolojik Sınıflaması

Histoloji	Ailesel ve Genetik Özellikler	Gross Özellikler
Şeffaf Hücreli RHK (%70-80)	VHL gen mutasyonu (3p25-26) Kromozom 3 kaybı	İyi sınırlı, altın sarısı renk, hemoraji, nekroz, yaygın venöz tutulum ve kistik dejenerasyon
Papiller RHK (%10-15)	c-MET onkogen aktivasyonu Trizomi (kromozom 7-17) Y kromozom kaybı	Pseudokapsül, fibrozis ile yaygın nekroz ve hemoraji
Kromofob RHK (%3-5)	Birt-Hogg-Dube sendromu Folikulin gen mutasyonu Kromozom 2, 10, 13, 17, 21 kaybı	İyi sınırlı, homojen, açık kahverengi
Toplayıcı Kanal Tümörü (<%1)	Bilinmiyor Multiple kromozom kaybı	Sert, santral yerleşimli, infiltratif
Renal Medüller Karsinom (çok nadir)	Orak Hücreli Anemi ile ilişkili	İnfiltratif aşırı hemoraji ve nekroz
Sınıflandırılmayan RHK (%1-3)	Bilinmiyor	Değişken

2.5. EVRELEME

2.5.1. Klinik Evreleme

TNM sınıflandırması klinik ve bilimsel kullanım için önerilmekle beraber (78), 2017'de yayınlanan en son versiyonda tekrar değerlendirme gerekliliği vurgulanmıştır (79). 2012 de yayınlanan evreleme sisteminin prognostik değeri tek ve çok merkezli çalışmalar ile doğrulanmıştır (80, 81). TNM sınıflandırma sistemi tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsüler invazyon, adrenal tutulum, lenf nodu (LN) ve uzak metastaz değerlendirilmesini içerir (Bknz Tablo 2.3).

2.5.2. Anatomik Sınıflama Sistemi

Böbrek tümörlerinde tanımı standartlaştırmak için, preoperatif tümör görünüm ve boyutun değerlendirilmesi yoluyla, anatomik PADUA sınıflandırma sistemi, R.E.N.A.L (Tümör çapı, ekzofitik endofitik özellik, toplayıcı sisteme yakınlık, anterior/posterior, polar hatlarla ilişkisi) nefrometri skoru, C indeksi, Arterial Based Complexity (ABC) skoru, Zonal NePhRO (Toplayıcı sisteme yakınlık, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, ekzofitik endofitik oran) skoru gibi objektif anatomik sınıflandırma sistemleri tanımlanmıştır (82-84). Bu sistemler tümör büyüklüğü, ekzofitik/endofitik özellikleri, tümörün toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlığı, anterior/posterior ya da alt/üst pol yerleşimli olması gibi parametreleri içerir.

Bu tür sistemlerin kullanılması, PN ve tümör ablasyonu gibi nefron koruyucu cerrahi tekniklerin potansiyel morbiditesini objektif olarak öngörmeye olanak sağladığı için faydalıdır. Bu sistemler tedavi planlaması, hasta danışmanlığı ve PN ile ablatif tedavilerin karşılaştırılması gibi durumlar için bilgi sağlarlar. Bununla birlikte, en uygun tedavi seçeneğini belirlerken, anatomik skoru sistemleri her zaman hasta özellikleri ve cerrah deneyimi ile birlikte göz önüne alınmalıdır.

Tablo 2.3. 2017 TNM sınıflandırma sistemi

T Primer Tümör			
TX Primer tümör değerlendirilememektedir			
T0 Primer tümör lehine kanıt yok			
T1 Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı			
T1a Tümör en büyük boyutu ≤ 4 cm,			
T1b Tümör > 4 cm fakat en büyük boyutu ≤ 7 cm			
T2 Tümör en büyük boyutu > 7 cm, böbreğe sınırlı			
T2a Tümör en büyük boyutu > 7 cm ama ≤ 10 cm			
T2b Tümörler > 10 cm böbreğe sınırlı			
T3 Tümör, majör venlere veya perinefrik dokulara uzanmaktadır, fakat ipsilateral adrenal bez ya da gerota fasyasının ötesine uzanmamaktadır.			
T3a Tümör, renal ven veya venin (kas içeren) segmental kısımlarına makroskopik olarak uzanır veya tümör perirenal dokuya ve/veya renal sinuse (peripelvik) invazedir, ama Gerota fasyasının ötesine geçmez.			
T3b Tümör, makroskopik olarak diyafram altında vena cava'ya uzanır			
T3c Tümör, diyafram üzerinde vena cava'ya uzanır veya vena cava duvarına invaze olur			
T4 Tümör, Gerota fasyasının ötesine invaze olur (ipsilateral adrenal bez içine komşuluk yoluyla uzanma dahil)			
N Bölgesel Lenf Nodu			
Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir			
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
N1 Bölgesel lenf nodunda metastazı (lar) var			
M Uzak Metastaz			
M0 Uzak metastaz yok			
M1 Uzak metastaz var			
TNM Evre Gruplandırması			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6. TANI VE DEĞERLENDİRME

2.6.1. Semptomlar

Birçok renal kitle geç döneme kadar asemptomatik kalmaktadır. RHK'lerin %50'den daha fazlası başka bir sebeple hastaneye başvuran hastalara yapılan non-invaziv görüntülemeler sonrası insidental olarak tanı almaktadır (81, 85). Klasik triad olan flank ağrı, makroskopik hematüri, palpabl abdominal kitle nadir (%6-10) olarak görülür ve agresif histoloji ve ilerlemiş hastalık ile korelasyon göstermektedir (86, 87).

Semptomatik RHK'lerin yaklaşık %30'unda paraneoplastik sendrom bulunur (88). Bazı semptomatik hastalar, kemik ağrısı veya inatçı öksürük gibi metastatik hastalıkların neden olduğu semptomlarla kendini gösterir (89).

2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayene RHK tanısında sınırlı role sahiptir. Bununla birlikte aşağıdaki bulgular varlığında hızlı bir şekilde radyolojik inceleme yapılmalıdır:

- Palpabl abdominal kitle
- Palpabl servikal lenfadenopati
- venöz tutulumu düşündüren; yattığında azalmayan varikozel ve bilateral alt ekstremitte ödemi

2.6.3, Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar paramatelerinde yaygın olarak serum kreatinin, glomerüler filtrasyon oranı (GFR), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon

testleri, serum alkale fosfataz, laktat dehidrogenaz (LDH), serum kalsiyum, koagölasyon testleri ve idrar analizi değerlendirilmektedir (90). Santral renal kitlelerde ya da toplayıcı sisteme invaze olan RHK'lerde ürotelyal kanseri dışlamak için üriner sitoloji ve endoskopik değerlendirme göz önünde bulundurulmalıdır. Separe böbrek fonksiyonları ise aşağıdaki durumlarda böbrek sintigrafisi kullanılarak değerlendirilmelidir; (91, 92)

- Kreatinin değerinde yükselme ya da GFR'de anlamlı derecede azalma ile böbrek fonksiyonları tehlikeye girdiğinde,
- Soliter böbrekli, bilateral ya da multipl böbrek tümörleri olan, böbrek fonksiyonunun klinik önemli olduğu hastalarda.

Renal sintigrafi özellikle, ek hastalığı bulunan ve gelecekte böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalar için yapılması gereken incelemelerdir.

2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri

Çoğu RHK başka nedenlerle yapılan US veya BT ile teşhis edilmektedir (85). Renal kitleler ise görüntüleme bulgularına göre solid veya kistik olarak sınıflandırılmaktadır.

Solid renal kitlelerde malign lezyonların ayırımında en önemli kriter, kitlede kontrastlanma artışı olmasıdır (93). Geleneksel olarak renal kitlelerin tespiti ve karakteristik yapısının belirlenmesinde US, BT yada manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır. (94, 95).

BT yada MRG böbrek kitlelerini karakterize etmek için kullanılır. Kitlenin kontrast tutulumu olup olmadığını belirlemek için intravenöz kontrast maddenin uygulanmasından önce ve sonra görüntüleme yapılmalıdır. BT görüntülemesinde, kontrast tutulumu Hounsfield ünitesinin (HU) kontrastsız-kontrastlı görüntülerdeki

karşılaştırılması ile belirlenir. Onbeş veya üzerinde HU farkı olması kitlenin kontrast tutulumu olduğu anlamına gelir (96). BT ile diğer böbreğin fonksiyonu ve morfolojisi, primer tümörün uzanımı, venöz tutulum, LN tutulumu, adrenal bez ya da diğer solid organların durumu hakkında bilgi sağlanır (97, 98).

Abdominal kontrastlı BT anjiyografi, seçilmiş vakalarda detaylı renal vasküler yapı hakkında bilgi vermesi açısından faydalı olabilir (99, 100).

BT'de VKİ'a uzanım gösteren tümör trombüsünün derecesinin iyi tanımlanmaması durumunda, MRG ile venöz tutulum hakkında ek bilgi sağlanabilir (101-104). Yine MRG, BT için kontrast madde alerjisi olan hastalarda ve böbrek yetmezliği olmayan gebelerde endikedir (103, 105). Difüzyon ağırlıklı ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi MRG tekniklerinin renal kitle değerlendirilmesindeki yeri araştırılmaktadır (106).

Toraks evrelemesinde toraks BT en doğru tetkiktir. Çoğu kemik metastazının tanıda semptomatik olduğu konusunda fikir birliği vardır; bu nedenle, rutin kemik görüntüleme genellikle kullanılmaz. Bununla birlikte, kemik taraması, beyin BT veya MRG, spesifik klinik veya laboratuvar belirti ve semptomların varlığında kullanılabilir.

Böbreğin kistik kitlelerini değerlendirmek için ise bosniak sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi, kistik renal kitlelerde, malignite riskini tahmin etmek için BT görüntülemesine dayanarak, 5 kategori içerir (107, 108). Bu sistemde aynı zamanda her kategori için tedavi de belirtilmektedir (Bknz Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Bosniak Sınıflaması

Bosniak Kategori	Özellikler	Tedavi Yaklaşım
I	Septa, kalsifikasyon veya solid komponent içermeyen, ince duvarlı basit benign kist. Su ile aynı dansitede, kontrast tutulumu yok	Benign
II	Birkaç ince çizgili septa içerebilen benign kist. Septa ya da duvarda birkaç hafif kalsifikasyon bulunabilir. 3 cm'den küçük, yüksek atenuasyonlu üniform ve kontrast tutulumu olmayan keskin sınırlı lezyon.	Benign
IIF	Nispeten daha kalın septa içerebilir. Septa ya da kistin duvarında minimum kalınlaşma. Kontrast tutulumu olmaksızın kalsifikasyon ve nodüler yapı içerebilir. Genellikle iyi sınırlı, yüksek atenuasyonlu, 3 cm'den büyük lezyon.	5 yıla kadar takip. Düşük ihtimalle malign.
III	Kontrast tutan, kalın, düzensiz duvarlı ya da septalar içeren kistik lezyon.	Cerrahi ya da aktif izlem. %50 ihtimalle malign.
IV	Belirgin kontrast tutulumu olan ve malign komponent içeren kistik lezyon.	Cerrahi. Genellikle malign.

2.7. LOKALİZE RENAL HÜCRELİ KANSERDE TEDAVİ

Lokalize böbrek kitlelerinden klinik evre T1 tümörlere olan yaklaşım son 2 dekatta değişiklik göstermiştir (109, 110). Daha önceleri bu kitlelerin tamamı malign kabul edilip sıklıkla RN ile tedavi edilirken, tümör biyolojisindeki geniş heterojenitenin anlaşılması ile RN'ye ek olarak PN, termal ablasyon (TA) aktif izlem (Aİ) gibi farklı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (111-113). Bir zamanlar tartışmalı olan elektif PN gibi yaklaşımlar günümüzde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilir hale gelmiştir (111, 114).

2.8. RENAL HÜCRELİ KANSERDE NEFRON KORUYUCU CERRAHİ TEDAVİ

2.8.1. Parsiyel Nefrektomi

Parsiyel nefrektomi cerrahisi ilk olarak Crezny tarafından 1890 yılında tanımlanmıştır. Ancak, yüksek morbidite oranları bu yaklaşımın uygulanmasını sınırlandırmıştır. 1950 yılında Vermoten, periferik yerleşimli kapsüllü kitlelerde, etraflarında normal böbrek parankimi bırakılarak bu kitlelerin çıkartılabileceğini belirtmiştir. Böbrek görüntülemesindeki ilerlemeler böbrek damar cerrahisindeki deneyimin artması, iskemik böbrek hasarının önüne geçilmesini sağlayan yöntemlerin geliştirilmesi, insidental olarak tespit edilen düşük evreli RHK'lerin sayısının artması, kronik böbrek hastalığının (KBH) olumsuz sonuçlarının daha iyi anlaşılması ve PN uygulanan hastalarda uzun dönem sağkalım sürelerinin ortaya konulması ile RHK için PN yaklaşımı giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır (92).

PN ile tümörün lokal rezeksiyonu sağlanırken ilgili böbrekte olası en yüksek miktarda normal fonksiyonel parankim bırakılmalıdır (Bknz Şekil 2.7). PN için kabul edilen endikasyonlar klasik olarak RN ile hastayı anefrik hale getirecek veya cerrahi sonrası diyaliz ihtiyacını ortaya çıkaracak durumlardır (111, 115).

PN ile ilgili en büyük çalışma Cleveland Klinik tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada; lokalize, sporadik RHK'li PN uygulanmış 485 hastanın sonuçları incelenmiştir (116). Bu seride 5 yıllık genel ve kansere özgü sağ kalım oranları sırası ile %81 ve %92 olarak bulunmuştur. Ameliyat sonrası dönemde %9 hastada nüks izlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da karşı böbreği normal olan seçilmiş bir hasta grubunda 10 yıllık takip sonuçları yayınlanmış ve PN sonrası kansersiz sağkalım oranı %97 olarak bildirilmiştir (117). Bu bilgiler NKC'nin lokalize RHK'li hastalarda etkin uzun dönem tedavi sağladığını ve hastaların çok büyük çoğunluğunda böbrek fonksiyonlarının korunduğunu da göstermiştir (118, 119).

Günümüzde Avrupa Üroloji Derneği (EAU) klavuzlarında 4 cm den küçük T1a tümörlerde altın standart yaklaşım olarak, tümör boyutu 4-7 cm arası olan T1b tümörlerde de teknik olarak mümkün ise PN önerilmektedir (120). RN ile karşılaştırıldığında PN'nin benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğu ve ek olarak PN ile kronik böbrek fonksiyon bozukluğu riskinin de daha az olduğu gösterilmiştir (121, 122). Yine PN'nin RN'ye kıyasla genel böbrek fonksiyonunu daha iyi koruyarak, metabolik veya kardiyovasküler bozuklukların gelişme riskini azalttığı da gösterilmiştir (123-125).

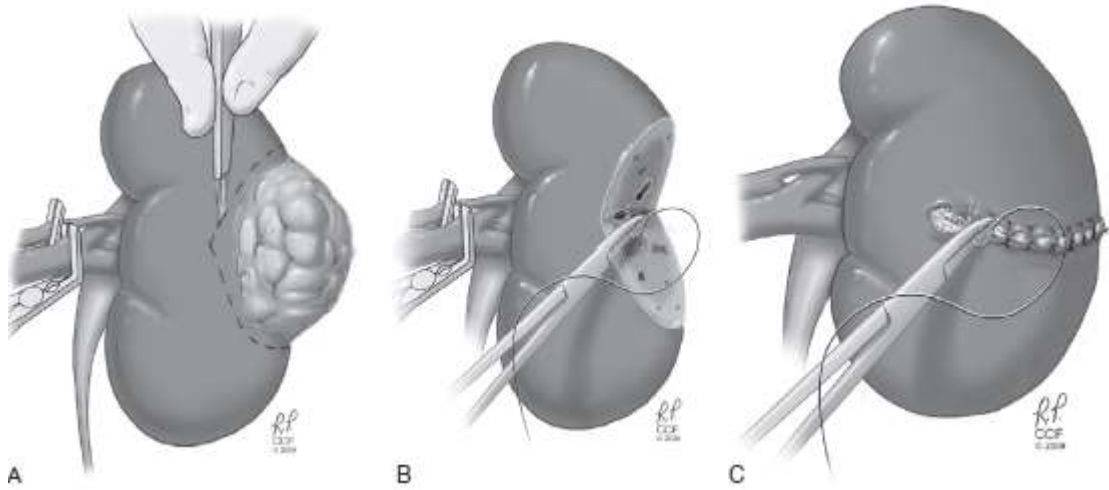
PN cerrahisi, lokalize RHK'i olan, ancak cerrahi sonrası yetersiz parankim hacmi kalacak olan hastalarda, renal ven trombozu bulunan, elverişsiz tümör lokasyonu (ör. renal damarlarına yapışık lokalize kitle) olan ve antikoagülan kullanımı olan hastalarda uygun değildir.

Teknik olarak PN böbreğin arter ve gereği halinde veninin geçici olarak klemplenmesi sonrası tümörün bir miktar sağlam parankim dokusu ile birlikte çıkarılması ve kalan kısmın sütürasyonu olarak tanımlanır. Tekniğin herhangi bir iskemi oluşturmada da gerçekleştirildiği çalışmalar da bildirilmiştir (126, 127). PN cerrahi yöntem olarak açık, laparoskopik veya robotik yardımcı laparoskopik olarak gerçekleştirilebilmektedir. Laparoskopik deneyimine sahip uzman merkezlerden yapılan laparoskopik PN ile açık PN'yi karşılaştıran çalışmalarda kanser özgü sağ kalım ve genel sağ kalım açısından fark bulunmamıştır (128). Laparoskopik yaklaşımla tahmini kan kaybı daha az, operasyon süresi ise daha uzun bulunmuştur. Ameliyat sonrası mortalite, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi sonuçlar ise açık PN ile benzerdir. (129, 130).

Günümüzde robot yardımcı laparoskopik veya açık PN'nin onkolojik sonuçları sadece kısa dönem takip süresi olan çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, aynı tecrübeli cerrah tarafından gerçekleştirilen robot yardımcı ve açık PN'nin peri-operatif sonuçları karşılaştırılmıştır. Robot yardımcı PN'de, açık PN'ye oranla daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi mevcut olup, sıcak iskemi süresi, operasyon süresi, erken dönem komplikasyonlar, kreatinin düzeyindeki değişiklikler ve cerrahi sınır pozitifliği gruplar arasında benzer

bulunmuştur (131). Sonuç olarak PN cerrahın tecrübesi esas alınarak açık, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilecek bir cerrahidir.

PN'de ana komplikasyonlar kanama, idrar kaçağı, renal disfonksiyon, vasküler fistül veya malformasyon, cerrahi sınır pozitifliği, renal infarkt ve nadir durumlarda renal kayıptır. PN'nin teknik zorluğu vasküler kontrolü kontrollü bir şekilde yapılmasından geçmektedir. Vasküler kontrol, hem önemli intraoperatif kanama riskini azaltacak şekilde yapılmalı, hem de klemlemeye bağlı gelişecek iskemik hasar riskini azaltmak amacıyla mümkün olduğunca kısa süreli olmalıdır (132). PN'nin spesifik komplikasyonları dışında laparoskopik ve robotik renal cerrahinin de getirmiş olduğu bazı komplikasyonlar mevcuttur. Hasta pozisyonuna bağlı rabdomiyoliz, sinir hasarları, skrotal ödem, bel ve sırt ağrıları ve uzamış operasyonlarda alt tarafta kalan akciğerde atelektazi riski oluşabilir. Genel operasyon komplikasyonları olarak ise damar veya organ yaralanmaları, iğne ve trokar girişine bağlı yaralanmalar, böbrek diseksiyonu esnasında barsak yaralanması, plevral yaralanma, özellikle sol renal cerrahi esnasında gelişebilecek dalak ve pankreas yaralanmaları ve sağ renal cerrahi esnasında duodenum ve hepatobilier yaralanmaları gözlenebilir (132).



Şekil 2.7. Parsiyel nefrektomide önemli basamaklar. **A,** Damar pedikülünün geçici olarak klemplenmesi, kitlenin sınırlarında normal parankim kalacak şekilde eksizyonu. **B,** Toplayıcı sistemin kapatılması ve kesilen damarların bağlanması. **C,** kapsüler rekonstrüksiyon.

(Campbell-Walsh Urology Eleventh Edition Figure 57.17'den alınmıştır.)

2.8.2. Ablatif Tedaviler

Böbrek kriyocerrahisi ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi termal ablatif tedaviler, lokalize RHK'li hastalarda nefron koruyucu cerrahiye alternatif olarak çıkmıştır (133, 134). Her iki yöntemde perkütan ya da laparoskopik yaklaşım ile uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerin potansiyel avantajı morbiditenin daha az olması, hızlı iyileşme süreci ve yüksek riskli hastalarda tedavi seçeneği sunabilmesidir (134). Ancak bu yaklaşımların uzun dönem sonuçları henüz ortaya konulmamıştır ve şu anki verilere göre bu yaklaşımlar cerrahi eksizyon ile karşılaştırıldığında, daha yüksek lokal rekürrens oranlarına sahiptir (111, 114).

Kriyoablasyon yöntemi, tümör hücrelerinin hızlı dondurma ve çözünme döngülerine bırakılarak, direk termal hasar, dehidratasyon ve doku perfüzyonunun bozulması sonucu apoptozun uyarılması prensibine dayanır. Karşılaştırmalı serilerde kriyoablasyonun açık, laparoskopik ya da robot yardımlı PN'ye üstünlüğü gösterilememiştir (135, 136).

RFA'da ise, radyofrekans dalgaları dokuda ısı enerjisine dönüşür ve koagülasyon nekrozu yoluyla tümörde hasara neden olur. Termal ablatif tedavilerin özellikle 4 cm'den küçük, düşük dereceli RHK'i olan, yaşlı, belirgin komorbiditeye sahip, cerrahi tedavi için uygun olmayan hastalarda, kalıtsal RHK tanılı çok odaklı kitleleri olan ya da bilateral tümörü olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Prospektif olan bu çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi üroloji polikliniğine Mayıs 2017 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran 18-75 yaş arası, üroloji polikliniğinde değerlendirilip böbrek tümörü tanısı ve parsiyel nefrektomi yapılma endikasyonu konulan hastalar dahil edildi. Preoperatif kronik böbrek yetmezliği olan (chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanan glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m² olan hastalar) (137), soliter böbrekli, sistemik enfeksiyonu veya aktif idrar yolu enfeksiyonu olan, koagülopatisi bulunan, ek bir malignitesi olan ya da herhangi bir sebeple anestezi alamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; yaş, cinsiyet, ek hastalık, preoperatif ve postoperatif dönemde serum kreatinin, eGFR değerleri kaydedildi. BT ile preoperatif olarak tümörün yerleştiği taraf, hangi pole yerleştiği (üst, orta, alt), anterior - posterior yerleşimi, tümör boyutu (mm) R.E.N.A.L nefrometri skoru belirlendi. Uygulanan cerrahi yöntem (açık, laparoskopik, robot), cerrahi tedavi sırasında iskemi yapılıp yapılmadığı, iskemi yapıldıysa tipi (soğuk-sıcak), iskemi sırasında damar klempleme şekli (total, renal arter, segmental arter), ve iskemi süresi not edildi.

3.2. CERRAHİ TEKNİK

Öncelikle üç ayrı cerrahi teknikte de ilk olarak hastada idrar takibi için, supin pozisyonunda foley kateter yerleştirildi. Tüm cerrahi tekniklerde kalça ve sırt seviyesini destekleyen küçük yastıklar yerleştirildi. Aksiller rulo ile koltuk altı omuz ve brakial plexus gerginliği azaltılarak yaralanma riski azaltıldı. Peroneal ulnar sinir hasarını önlemek için de her iki dirsek ve alt diz yastıkla desteklendi. Tümör boyutu, lokalizasyonu ya da cerrah tercihine göre açık cerrahi teknikte, hastalara flank ya da

chevron insizyon ile retroperitoneal ya da transperitoneal yaklaşımlar uygulandı. Künt ve keskin diseksiyonlarla böbrek mobilizasyonu sonrası, üreter ve vasküler pedikül tanımlandı ve bu yapılar vasküler loop ile izole edildi. Klempleme öncesi intravenöz mannitol (0.5 mg / kg) verildi. Sıcak iskemi, cerrah tercihinine göre satinski ya da bulldog klemp kullanılarak gerçekleştirildi. Soğuk iskemide ise, damar klemplenmesini takiben buz torbası tüm böbrek çevresine 10 dakika boyunca konulup, ardından tümörün bir miktar sağlam parankim dokusu ile rezeksiyonu gerçekleştirildi. Tümörün çıkarılması, çevresel insizyonu takiben fibröz psödokapsül ve renal parankim arasından künt diseksiyonu ile gerçekleştirildi. Kanayan ağzı açık damarlar ve toplayıcı sistem defektleri operasyon esnasında onarıldı. Renorafi 2/0 ya da 3/0 vikril ya da monokril ve surgicel kullanılarak gerçekleştirildi.

Robotik teknikte, hastaya robotik trokar yerleştirilmeden önce arcus kostanın yaklaşık 2 cm altından veress iğnesi ile girilerek, intraabdominal basınç 15 cmH₂O ya kadar çıkarıldı ve pnömoperitonyum sağlandı. Umblicus'un 5 cm süperomedialine 8 mm lik kamera trokarı yerleştirildi. Trokarlar arası mesafe 8 cm olacak şekilde kamera trokarı dışında 3 adet robotik trokar ile 5 mm ve 12 mm olmak üzere iki adet asistan trokarı yerleştirildi. Lateral robotik trokar spina iliaka anterior süperiorun medialine yerleştirildi. Transperitoneal yaklaşım ile toldt hattı bulundu insize edildi ve kolon medialize edildi. Künt ve keskin diseksiyonlarla böbrek çevre dokulardan serbestlendi. Üreter bulunarak izole edildi. Vasküler pedikül bulunarak askıya alındı. Açık teknikte benzer şekilde tümör, sağlam cerrahi sınır ile çıkarıldı. Tümör tabanı defekti 2/0 ya da 3/0 monocril yardımıyla kayan sütür tekniği ile hem-o-clip kullanılarak onarıldı. Bazı olgularda V-loc sütürle onarım gerçekleştirildi. Kortikal defekt onarıldıktan sonra, floreal cerrah tercihinine bağlı olarak uygulandı. Spesmen endobag içine konularak dışarı alındı.

Laparoskopik yaklaşımda tümörün sağ ya da sol böbrek yerleşimli olmasına göre, sol taraf için 1 adet 12 mm'lik kamera trokarı, 1 adet 10 mm ve 1 adet 5 mm olmak üzere 3 adet, sağ taraf tümörlerde ise bu trokarlara ilave olarak karaciğer retraksiyonu için 5 mm lik trokar kullanıldı. Hasta pozisyonu ve koruma diğer tekniklere benzer şekilde uygulandı. Hasson tekniği kullanılarak öncelikle pnömoperitonyum oluşturuldu ve 10 mm lik kamera portu girildi. Altı cm mesafe ile

bir adet 12 mm ve bir adet 5 mm lik trokar yerleştirildi. Robotik teknikle benzer transperitoneal yaklaşım ve cerrahi prosedür uygulanarak tümörün eksizyonu gerçekleştirildi. Robotik ve laparoskopik prosedürde, damar kontrolü bulldog klemp ile sağlandı ve bu iki teknikle yapılan cerrahilerin tamamında sıcak iskemi uygulandı. Yine tüm hastalara cerrahi sonrası bir adet silikon dren yerleştirildi.

3.3. ABH TANIMI

Postoperatif ABH tanımı, Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterlerine göre (138) derecelerine ayrıldı ve sınıflandırıldı;

AKIN derece 0: değişiklik yok

AKIN derece 1: serum kreatinin'in bazal değerinden 1.5 - 2 kat yada serum kreatinin bazal değerinden $\geq 0,3$ mg/dl artış veya GFR değerinde %25'den fazla azalma veya postoperatif 6 saat içerisinde 0.5 mL/kg/saat 'den az idrar çıkışı olması,

AKIN derece 2: Serum kreatinin'in bazal değerinden 2 – 3 kat artış veya GFR değerinde %50'den fazla azalma veya postoperatif 12 saat içerisinde 0.5 mL/kg/saat'den az idrar çıkışı olması,

AKIN derece 3: Serum kreatinin'in bazal değerinden 3 kattan fazla artış olması veya GFR değerinde %75'den fazla azalma veya postoperatif 24 saat içerisinde 0,3 mL/kg/saat'den fazla azalma veya 12 saat boyunca anüri olması.

3.4. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE İNCELENMESİ

Dahil edilme kriterlerine uygun olan parsiyel nefrektomi yapılacak tüm hastalardan, cerrahi öncesi ve renal pedikül klempinin açılmasını takip eden postoperatif 3. saatte idrar örnekleri alındı ve serum kreatinin, GFR ve hemoglobin değerleri ölçüldü.

Toplanan idrar örnekleri analize kadar -80 derecede saklandı. Analiz ile idrarda NGAL ve kreatinin değeri çalışıldı. Tüm numuneler, biyokimya laboratuvarında tek uzman doktor tarafından saklandı ve analiz edildi.

Primer analizde, preoperatif ve postoperatif akut dönemde idrarda seviyesi ölçülen NGAL ve kreatinin değerleri ve NGAL/Kreatinin oranı karşılaştırılarak, uygulanan cerrahi tedavinin akut böbrek hasarına etkisi araştırıldı. Mutlak NGAL ölçümü ve kreatinine normalize edilmiş NGAL değerine göre postoperatif erken dönemde NGAL'in prediktif değeri incelendi. İkincil analiz olarak intraoperatif iskemi uygulanan hastalarda, intraoperatif iskemi süresi, damar klempleme tipi, tümör boyutu, R.E.N.A.L skor, komorbidite, tümör grade'i gibi parametrelerin akut böbrek hasarı üzerine olan etkisi incelendi.

3.5. ÜRİNER NGAL VE KREATİNİN ÖLÇÜMÜ

Üriner NGAL ölçümü üretici talimatlarına göre mevcut ELISA kiti (USCN Life Science, Houston, TX, ABD) kullanılarak ölçüldü. Üriner kreatinin konsantrasyonu Beckmann Coulter AU 680 otoanalyzer ile ölçüldü. Üriner NGAL seviyeleri, kreatinin değerine oranlanarak uNGAL / Kre oranı hesaplandı (ng / mg cr.). NGAL için test içi ve testler arası varyasyon katsayıları sırası ile %10 ve %12 idi. Tüm numuneler aynı gün çözüldü ve analiz edildi. NGAL için Cloud Clone Corp-Uscn-SEB388Hu (Assay Range: 1.156-10ng/ml; Sensitivity: 0.065ng/ml) marka kit kullanıldı.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizler SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. İdrar NGAL ve kreatinin ve diğer değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov analitik yöntemi ile incelendi.

Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi, bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi, kategorik verilerin karşılaştırılması için de Ki-Kare ve Fisher-Exact testi kullanıldı. En az biri normal dağılım göstermeyen yada ordinal olan veriler için, üriner NGAL oranları ile klinik değişkenler arasında korelasyon analizi spearman korelasyon testi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu prospektif çalışmada 90 hastanın verileri toplandı. Eş zamanlı 2 hastaya endoskopik üreter taşı tedavisi yapılması, 1 hastada perioperatif radikal nefrektomi kararı alınması ve 1 hastada da postoperatif takip olmaması nedeni ile toplam 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 86 hastanın sonuçları analiz edildi.

Bu 86 hastanın ortalama yaşı 54.91 ± 11.6 idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir. ABH, PN sonrası postoperatif 48 saatlik takipte 86 hastanın 34’ünde (% 39,5) kaydedildi.

Hastaların patolojik evrelerine bakıldığında, büyük çoğunluğunun T1a ve T1b evresinde olduğu görüldü. Cerrah tercihine bağlı olarak, hastaların 70’inde intraoperatif total pedikül ya da renal arter klemplenerek iskemi uygulanırken, 13 hastada sıfır iskemi ve 3 hastada da segmental arter iskemisi uygulandı. Perioperatif hasta ve tümör özellikleri tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Toplam hasta sayısı n (%)	86 (% 100)
Ortalama yaş (yıl) ± SS	54,91±11,6
Cinsiyet	
Erkek	57 (%66,3)
Kadın	29 (%33,7)
Tümör taraf	
Sol	46 (%53,5)
Sağ	40 (%46,5)
Tümör pozisyon	
Anterior	54 (%62,8)
Posterior	32 (%37,2)
Tümör lokalizasyon:	
Üst pol	30 (%34,9)
Orta pol	36 (%41,8)
Alt pol	20 (%23,3)
Ortalama tümör boyutu ± SS mm (range)	
Radyolojik	33,86 ± 1,32 (9-72)
Patolojik	32,63 ± 1,34 (9-60)
Ortalama R.E.N.A.L skor ± SS	6,41 ± 1,01
Ortalama preoperatif Hb mg/dl ± SS	14.44 ± 1.53
Ortalama preoperatif GFR ml/dk/1.73m² ± SS	84.62 ± 10,54
Ortalama preoperatif Kre mg/dl ± SS	0,85 ± 0,18
Ek Hastalık	
Yok	30 (%34,9)
HT	18 (%20,9)
DM	2 (%2,3)
KAH	7 (%8,1)
HT+DM	9 (%10,5)
DM+KAH	3 (%3,5)
HT+DM+KAH	14 (%16,3)
Diğer	3 (%3,5)

SS: Standart sapma, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 4.2. Perioperatif Hasta ve Tümör Özellikleri

Toplam hasta sayısı, n (%)	86 (100)
Median tümör grade'i (range)	2 (1-3)
Patolojik Evre	
T1a	56 (%65,1)
T1b	27 (%31,4)
T2a	1 (%1,2)
T2b	1 (%1,2)
T3a	1 (%1,2)
İntraoperatif iskemi tipi	
Total-Renal Arter	70 (%81,3)
Sıfır-Segmental	16 (%18,7)
Cerrahi Yöntem	
Açık	52 (%60,5)
Laparoskopik	13 (%15,1)
Robotik	21 (%24,4)
Ortalama operasyon süresi dk (range)	89 (40-260)
Ortalama hospitalizasyon süresi gün (range)	5 (3-21)
Histolojik alt tip	
Clear cell	45 (%52)
Papiller Tip 1	12 (%13,9)
Papiller Tip 2	1 (%1,4)
Kromofob	8 (%9,3)
Anjiyomiyolipom	10 (%11,6)
Onkositom	3 (%3,4)
Xp11 translokasyon	1 (%1,4)
Diğer	6 (%7)

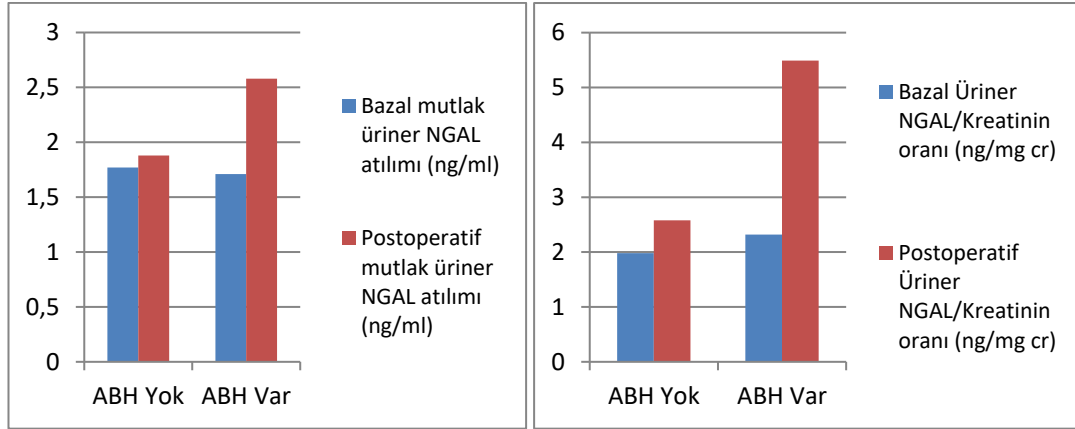
Uygulanan iskeminin mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranına etkisi tablo 4.3’de gösterilmiştir. İntraoperatif total ve renal arter klemp uygulanan 70 hastanın mutlak üriner NGAL düzeylerinde postoperatif 3. saatte preoperatif düzeye göre istatistiksel anlamlı artış gözlenirken ($p=0,024$), yine aynı hasta grubunda üriner NGAL/Kreatinin oranında postoperatif dönemde belirgin artış olduğu saptandı ($p<0,001$). Sıfır ya da segmental arter klemp uygulanan 16 hastanın ise mutlak üriner NGAL düzeylerinde postoperatif dönemde bazal seviyeden istatistiksel anlamlı artış izlenmezken ($p=0,163$) üriner NGAL/Kreatinin oranında yine istatistiksel anlamlı artış olduğu görüldü ($p=0,008$).

Tablo 4.3. PN sırasında uygulanan iskeminin mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranına etkisi

Toplam hasta sayısı (n=86; %100)	Preoperatif	Postoperatif	P*
Median Mutlak Üriner NGAL(ng/ml) (IQR)			
Sıfır/Segmental İskemi (n=16; %18,7)	1,73 (1,33-2,67)	1,90 (1,68-3,87)	0,163
Renal Arter/Total İskemi (n=70; %81,3)	1,75 (1,52-2,79)	2,01 (1,70-3,03)	0,024
Median Üriner NGAL/Kreatinin (ng/ml cr) (IQR)			
Sıfır/Segmental İskemi (n=16; %18,7)	1,92 (1,48-3,16)	3,02 (2,12-9,35)	0,008
Renal Arter/Total İskemi (n=70; %81,3)	1,98 (0,82-3,52)	3,86 (2,14-11,57)	<0,001

*Wilcoxon Testi, IQR: Interquartile range

PN sonrası ABH'lı hastalar postoperatif dönemde normal böbrek fonksiyonu olanlara göre, hem mutlak üriner NGAL atılımında, hemde NGAL/Kreatinin oranında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, daha yüksek bir artış göstermiştir (Bknz Şekil 4.1 ve Tablo 4.4)



Şekil 4.1. PN sonrası ABH varlığına göre mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranındaki değişim

Tablo 4.4. PN sonrası ABH varlığına göre mutlak üriner NGAL atılımı ve NGAL/Kreatinin oranı

Toplam Hasta Sayısı (n=86)	Preoperatif	Postoperatif	P*
Median Mutlak Üriner NGAL (ng/ml) (IQR)			
ABH Yok	1,77 (1,68-2,82)	1,88 (1,68-2,88)	0,008
ABH Var	1,71 (1,19-2,47)	2,58 (1,79-4,92)	
Median Üriner NGAL/Kreatinin (ng/ml cr) (IQR)			
ABH Yok	1,98 (0,93-3,16)	2,58 (1,95-8,60)	0,005
ABH Var	2,32 (0,96-3,70)	5,49 (2,32-12,79)	

*Mann Whitney u Testi

İntraoperatif renal pedikül yada renal arter klemplenerek uygulanan iskeminin, iskemi uygulanmayan ya da segmental arter klempi uygulanan gruba göre, postoperatif daha yüksek ABH gelişme riski oluşturduğu görüldü ($p=0,038$). (Bknz. Tablo 4.5)

Tablo 4.5. İntraoperatif uygulanan iskeminin postoperatif ABH'na etkisi

	ABH Yok	ABH Var	P*
Toplam hasta sayısı (n=86; %100)	(n=52; %60,5)	(n=34; %39,5)	
Sıfır/Segmental İskemi (n=16; %18,7)	13 (%81,6)	3 (%18,4)	0,038
Renal Arter/Total İskemi (n=70; %81,3)	39 (%55,7)	31 (%44,3)	

**Pearson Ki Kare Testi*

ABH gelişen hastalar değerlendirildiğinde; 34 hastanın 26'sında (%76,4) grade 1, 8'inde (%23,6) ise grade 2 ABH mevcuttu. Hastaların hiçbirinde postoperatif dönemde grade 3 ABH izlenmez iken, grade 2 ABH gelişen hastaların tamamında total ya da renal arter klemplenerek iskemi yapılmış ve bunların 7'sinde total pedikül, 1 hastada ise renal arter klemp uygulandığı görülmüştür. Sıfır ya da segmental iskemi sonrası ABH gelişen 3 hastanın ise tamamında grade 1 ABH izlenmiştir.

ABH şiddetindeki artışın istatistiksel olarak eGFR azalması ile güçlü derecede korele olduğu (korelasyon katsayısı = 0,842, $p < 0,001$), üriner NGAL artış düzeyi ile ABH derecesinin ise paralellik gösterdiği, ancak istatistiksel anlamlı korelasyon oluşturmadığı görüldü (korelasyon katsayısı = 0,201, $p = 0,066$). Fakat PN sonrası 3. saat üriner NGAL düzeylerindeki artışın, 24. saatteki eGFR düşüşü ile korele olduğu izlendi (korelasyon katsayısı = 0,224, $p = 0,037$).

Yapılan sekonder analizlerde postoperatif ABH riski açısından hasta ve tümör özellikleri incelenmiştir. İntraoperatif sıcak ve soğuk iskemi uygulanan 70 hasta için, ABH gelişen grupta ortalama iskemi süresi 18,83 dk iken, ABH gelişmeyen grupta bu süre 18,20 dk olup iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Alt analizde intraoperatif sıcak iskemi uygulanan 63 hasta değerlendirildiğinde de ABH gelişmeyen grupta iskemi süresi 16,36 dk, ABH'lı grupta 18,30 dk olarak belirlenmiş fakat yine her iki grup için istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ABH'lı hastalarda, ABH izlenmeyenlere göre daha yüksek R.E.N.AL skor ve tümör derecesi izlenirken diğer özellikler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Tablo 4.6'da ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar preoperatif ve perioperatif risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. ABH varlığına göre, PN uygulanan hastalarda preoperatif ve perioperatif özellikler

	ABH Yok	ABH Var	P
Toplam hasta sayısı (n=86; %100)	(n=52; %60,5)	(n=34; %39,5)	
Yaş	55,78 (34-77)	58,05 (38-79)	0,47
Cinsiyet			
Erkek	31 (%59,6)	26 (%76,5)	0,127
Kadın	21 (%40,4)	8 (%23,5)	
DM ve HT	28 (%53,8)	18 (%52,9)	0,938
Cerrahi Yöntem			
Açık (n=52; % 60,5)	28 (%53,8)	24 (%70,6)	0,217
Laparoskopik (n=13; % 15,1)	9 (%17,3)	4 (%11,8)	
Robotik (n=21; % 24,4)	15 (%28,8)	6 (%17,6)	
R.E.N.A.L Skor (range)	5,77 (4-7)	6,41 (5-8)	0,002
Radyolojik Tümör Boyutu mm (n=83)	32,47 (9-55)	36,06 (12-72)	0,23
Patolojik Tümör Boyutu mm (n=83)	32,13 (9-60)	33,43 (14-55)	0,64
Fuhrman Tümör Grade'i	1,67	2	0,021
Tümör yerleşimi			
Anterior	34 (%65,4)	20 (%58,8)	0,538
Posterior	18 (%34,6)	14 (%41,2)	
İskemi Süresi dk (n=70; %81,3) (range)	18,20 (6-35)	18,83 (11-35)	0,681
Sıcak İskemi Süresi dk (n=63; %73,2)(range)	16,36 (6-26)	18,30 (11-30)	0,129
İskemi Tipi (n=70; %81,3)			
Sıcak (n=63)	30 (%96,8)	33 (%84,6)	0,123
Soğuk (n=7)	1 (%3,2)	6 (%15,4)	
Klemp Tipi (n=70, %81,3)			
Total Pedikül (n=50)	25 (%64,1)	25 (%80,6)	0,128
Renal Arter (n=20)	14 (%33,9)	6 (%19,4)	

5. TARTIŞMA

US ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanıma girmesi, gittikçe artan sayıda küçük boyutta, düşük evrede böbrek tümörü tanısı konulmasını sağlamıştır (139). Bu kitlelerin %48-66 kadarını insidental olarak saptanan 4 cm'den küçük böbrek tümörleri oluşturmaktadır. T1 evrede böbrek tümörü olan hastalarda, uzun dönem kansere özgü sağ kalım sonuçlarının RN uygulananlarla benzer olması, böbreğe sınırlı T1 tümörlerin PN ile tedavisini altın standart haline getirmiştir (111, 140). Organ koruyucu cerrahi, radikal nefrektomi ile karşılaştırılabilir mükemmel kanser kontrolü ile birlikte, renal fonksiyonların daha iyi korunması avantajını da sağlamıştır. RN tedavisinin ise preoperatif normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda dahi kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (91). Öte yandan, kanser dışı cerrahiler sonrası gelişen postoperatif azalmış böbrek fonksiyonlarının, başta kardiyovasküler olaylar olmak üzere, olumsuz sonuçları ile karşılaşılmaktadır (141, 142). Bir milyondan fazla katılımcıyı içeren 21 çalışmanın dahil edildiği yakın tarihli bir meta-analizde, azalmış böbrek fonksiyonlarının ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) tüm sebeplerinin, kardiyovasküler yada diğer nedenlere bağlı mortalite oranında, bağımsız bir prediktif faktör olduğu ortaya koyulmuştur (143). Bu nedenlerle, günümüzde organa sınırlı T1 renal kanserlerin çoğunda cerrahi tedavi seçeneği olarak PN ilk tedavi yaklaşımı olarak düşünülmektedir (144, 145).

Radikal nefrektomi sonrası nispeten yüksek, kronik böbrek hastalığı insidansı nedeniyle nefron koruyucu cerrahi, lokalize çoğu böbrek tümörü için tercih edilen tedavi olmuştur (146). Fakat PN çoğu zaman ABH ile sonuçlanabilecek geçici renal pedikül klemplenmesi gerektiren bir cerrahidir. Renal parankimin iskekiye uzun süre dayanabileceği yönündeki bazı görüşlere rağmen, uygulanan perioperatif iskemi, PN sonrası gelişebilecek renal yetmezlikte en önemli predispozan faktörlerden biridir (147, 148).

Prerenal azotemi ve postrenal faktörler ayrıldığında, ABH patofizyolojisinde hem vasküler hem de tübüler faktörler etkilidir (149). Genel olarak böbreğin iskemik

kalma süresi ve şekli burada tartışılan ABH'nın temelini oluşturmaktadır. Renal kan akımındaki düşüş ile azalmış oksijen iletimi, tükenmiş hücrel enerji depoları ve birikmiş toksik metabolitler önemli iskemik faktörlerdir (150). Ayrıca iskemik dokunun reperfüzyonu, onarıcı bir mekanizma gibi düşünülse de, aslında lokal doku hasarına yol açan reaktif oksijen radikallerini, azot türlerini, enflamatuar mediatörleri ve sitokinleri oluşturması yoluyla, akut iskemik hasarı artırmada önemli bir faktördür (14, 150, 151).

Güncel kriterlere bakıldığında, ABH'nın tanımlanmasında tipik olarak serum kreatinin değerindeki değişiklikler dikkate alınmaktadır (14, 150). Ancak, ABH'nın belirlenmesinde serum kreatinin düzeyindeki değişiklikler ile, eşlik eden GFR değişikliklerinin aynı zamanda gerçekleşmemesi, böbrek hasarı zamanının ve şiddetinin doğru bir şekilde tahmin edilmesine izin vermemektedir (152). Ayrıca kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak, hemodinamik değişiklikler, böbrek dışı atılım ve tübüler sekresyon gibi birçok faktöre bağlı değişebilmektedir. Kreatinin üretimi kas kitlesi ile de doğru orantılı olup, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve diyet gibi faktörler de bu bağlamda önemlidir. Burada önemli nokta, GFR hızındaki düşüşün serum kreatinin yükselmesinden önce başlaması ve yetmezlik tanısında kullanılan kreatinin düzeylerinde yükseklik saptandığında, böbrek fonksiyonlarında önemli ölçüde kaybın zaten başlamış olmasıdır. Bu durum kreatinin için en önemli kısıtlamadır. Serum kreatinin düzeyleri ile erken dönem böbrek hasarının belirlenmesindeki zorluk, alternatif biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır.

Birçok etkene bağlı olarak, GFR'deki hızlı değişiklikler, özellikle ABH'nın erken evrelerinde serum kreatinin değerinde nispeten küçük değişikliklerle paralel olabilmektedir. Bu durum da tanı ve müdahalede gecikmelere ve gelişebilecek hasarın hafife alınmasına neden olabilmektedir. Bu problemin etkisini azaltmak ve sadece mevcut serum kreatinin düzeyi değil, bireyselleştirilmiş değerlere göre ABH tanımı standardize etmek için ilk girişim 2004 yılında, risk, hasar, yetmezlik, fonksiyon kaybı ve son evre (RIFLE) tanımı kullanılarak, yapılmıştır (153). 2007 yılında serum kreatinin düzeyindeki minör artışların, olumsuz etkilerle ilişki olduğu gözlenmiş ve bizim de çalışmamızda kullandığımız AKIN tanımlaması

geliştirilmiştir (138). Yine üçüncü bir kriter olarak AKIN kriterlerine benzer KDİGO kriterleri tanımlanmış (154) ve kreatinin, eGFR ve idrar çıkışına dayalı bir tanımlama geliştirilmiştir. Koeze J. ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları derlemede, ABH tanımında kullanılan bu kriterler karşılaştırılmış, AKIN ve KDİGO kriterlerinin, ABH'lı hastaları RIFLE kriterlerine göre daha fazla tespit ettiği, fakat literatürde yer alan ABH tanımlamalarının çoğu çalışmada büyük bir heterojenite gösterdiği belirtilmiştir. (155).

Mevcut kanıtlar, PN de dahil olmak üzere, majör cerrahi geçiren hastalar arasında ABH insidansının arttığını göstermektedir (156). PN sonrası postoperatif dönemde hastaların yaklaşık %30 ile %40'ında ABH geliştiği gösterilmiştir (146, 157, 158). Yine başka bir derlemede bu oran mevcut güncel ABH kriterleri kullanılarak değerlendirilmiş ve %34.5 ile %38.1 arasında değiştiği görülmüştür (155). Bizim çalışmamızda bu oran literatür ile benzer olup %39.5 olarak bulunmuştur. Bu oranlara bakıldığında, PN yapılan hastalarda azımsanmayacak oranda cerrahi sonrası ABH gelişebilmekte ve bu durum böbrek fonksiyonlarında kronik dönemde bozulmaya evrilebilmektedir (159). 2019 da Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKC)'dan yayınlanan ve yaklaşık 1900 PN hastasının değerlendirildiği bir çalışmada da, ABH'nın PN sonrası 1. Yılda, diğer sonuçlara bakılmaksızın, daha kötü böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğu ve KBH riskini artırdığı gösterilmiştir (160).

ABH tanımındaki farklı tanımlamaların varlığı, özellikle erken evrede ABH'nı belirlemede daha objektif, yeni biyobelirteçlerin bulunmasını gerekli kılmıştır. Prerenal ve postrenal koşullardan etkilenmeyecek, gerçek intrinsik hasara bağlı ABH'nı ayırabilen doğru biyobelirteçlerin varlığı, bu açıdan önemlidir. Son on yılda, öncelikli olarak hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla, ABH sonrası erken dönemde indüklenen genler belirlenmeye çalışılmış ve erken dönem hasarı belirlemede NGAL başta olmak üzere protein yapıda bazı yeni biyobelirteçlerin kullanılabileceği bildirilmiştir (161, 162). Bu protein ürünlerinden olan NGAL, ilk olarak nötrofillerden matriks metaloproteinaz-9'a (MMP-9) kovalent bağla bağlı, 25 kDa'luk protein olarak tanımlanmıştır (163). Nötrofiller ve böbrek proksimal tübüllerini de içeren çeşitli epitellerden sentez edilen, küçük, stabil bir protein olan NGAL, diğer lipokalinler gibi küçük lipofilik molekülleri bağlayarak, hidrofobik bir

yapı oluşturur. NGAL için majör ligandlar, sideroforlar ve küçük demir bağlayıcı proteinlerdir (164). Sideroforlar çevreden demir almak için bakteriler tarafından sentez edilirken, NGAL sideroforları bağlayarak bakteriyostatik etki gösterir. Bu durum, proliferasyon ve diferansiasyon gibi çeşitli hücrel tepkiler açısından kritik öneme sahiptir (165).

Her ne kadar NGAL insan dokusunda normal şartlarda çok düşük seviyelerde eksprese edilse de böbrek, kolon, karaciğer ve akciğer de dahil olmak üzere, hasarlı epitel hücrelerinde belirgin şekilde indüklendiği gösterilmiştir (163). Ayrıca 2011 yılında Paragas ve ark. tarafından fare modeli ile yapılan bir çalışmada, NGAL geni lokasyonu içerisine raportör genler yerleştirilerek, iskemik ve sitotoksik ABH sırasında, henle kulpu ve toplayıcı kanal epitel hücrelerinde, raportör genlerle işaretlenmiş NGAL gen ekspresyonunda doza bağımlı, hızlı, organa ve hücreye spesifik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (166). Bu sonuç ile de, idrar NGAL'inin ağırlıklı olarak ABH sırasında böbreklerden geldiği, hepatositler veya solunum ve bağırsak epitel hücrelerinin türünden olmadığı belirlenmiştir. Ek olarak, plazma NGAL kullanımı da, postoperatif anüri durumlarında avantajlı olabilir. Plazma NGAL'inin böbrek dışı organlardan da üretilebileceği düşünüldüğünden, çalışmamızda üriner NGAL kullanımı ön planda tutulmuştur. Ayrıca üriner NGAL, ABH sonrası plazma NGAL'e göre 5-10 kat daha yüksek seviyelere ulaşır. Bu nedenle üriner NGAL ölçümü daha hassas olup, tespit edilmesi de daha kolaydır. NGAL seviyelerinin farklı çalışmalarda, farklı değer aralıklarında belirtilmesi de, NGAL ölçümü için kabul görmüş tek tip bir yöntemin olmamasına ve farklı enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) kitlerinin kullanılmasına bağlıdır.

Klinik öncesi çalışmalar NGAL'i hayvan modellerinde ABH sonrası çok erken dönemde aşırı derecede eksprese edilmiş proteinlerden biri olarak tanımlamıştır (167). Bu çerçevede devam eden proteomik analizler ayrıca NGAL'in hayvan modellerinde iskemik veya nefrotoksik ABH sonrasında böbrekte en yüksek indüklenmiş proteinlerden biri olduğunu ortaya koymuştur (168, 169). Bu sonuçlardan sonra NGAL'i insanda ABH'nın belirlenmesinde non-invaziv biyobelirteç olarak belirlemek için bir dizi çalışma başlatılmıştır. Farklı etyolojilerle meydana gelmiş ABH'nın değerlendirilmesinde erişkinlerde yapılan bir çalışmada,

idrar ve serum NGAL değerlerinde kontrol grubuna göre erken dönemde belirgin bir artış olduğu westren blot yöntemi ile gösterilmiştir (169). Yine ABH'lı hastalarda yapılan böbrek biyopsileri kortikal tübüllerde yoğun immünoreaktif NGAL birikimini göstermiş ve NGAL'in insanlarda ABH için hassas bir indeks olduğunu doğrulamıştır.

Bu çalışmalar sonrası özellikle kardiyovasküler alanda, bypass sonrası erken dönemde hem serum hem üriner NGAL değerlerinin ciddi düzeyde arttığını gösteren ilave bulgular, NGAL'in insanlarda ABH için spesifik, öngörü değeri yüksek bir erken tanı belirteci olabileceğini göstermiştir (19, 170, 171). Nickolas ve ark. 635 ABH tanılı hastanın üriner NGAL düzeylerini kaydetmiş ve üriner NGAL'in ABH tanısı için, sırasıyla %90 ve %99,5 duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (172). Yine Makris ve ark. ABH hastalarında, ABH olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek üriner NGAL düzeyleri tespit etmişlerdir (173). Mori ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışma ile de, NGAL'in akut böbrek hasarında, erken tanısız biyobelirteç olma özelliği gösterilmiştir (174). Yapılan prospektif çalışmalarda, ABH gelişenlerde serum kreatinin düzeyindeki artış 1-3 gün sonra gerçekleşirken, aynı hasta grubunda ELISA ile yapılan NGAL ölçümlerinde operasyon sonrası 2-6 saat içerisinde, NGAL'in idrarda 100 kata varan, plazmada ise 10 kat veya daha fazla bir artış gösterdiği belirlenmiştir (175, 176).

ABH ile ilgili olarak üroloji alanında, özellikle taşın extracorporeal shock wave litotripsi (ESWL) ile ya da cerrahi yöntemlerle tedavisi sonrası, ABH ve NGAL ilişkisi değerlendirilmiştir. ESWL tedavisinin renal doku hasarına olan etkisi NGAL ile değerlendirilmiş ve ESWL sonrası mutlak üriner NGAL değerlerinde anlamlı artış saptanmamış, ESWL tedavisinin minimal renal doku hasarı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (177). Yine 2016 da yapılmış olan ESWL ile ilgili başka bir çalışmada, ESWL tedavisi sonrası hastalarda kısa ve orta dönemde üriner NGAL/Kreatinin oranı ölçülmüş, preoperatif değerler ile postoperatif 3 ile 24. saat ve 30. gün sonuçları karşılaştırılmıştır. Sadece postoperatif 3. saatte ölçülen değerlerde bazal düzeyden anlamlı artış saptanmış, üriner NGAL seviyelerinin erken dönemde artıp, hızlıca bazal seviyelere döndüğü gösterilmiştir. Üriner NGAL/Kreatinin oranının

ESWL'ye bağı az da olsa erken dönemde oluşabilecek renal hasarı gösterebileceğı, fakat bu ilişkiyi belirlemede daha fazla çalışma gerekliliğı vurgulanmıştır (178).

Böbrek taşı tedavisinde kullanılan retrograd intrarenal cerrahi ve perkütan nefrolitotomi ile ilgili yapılan çalışmalarda, erken dönemde ABH'nı değerlendirmede potansiyel biyomarker olarak preoperatif ve postoperatif 2. ve 24. saatlerde üriner NGAL seviyeleri ile eş zamanlı idrarda kreatinin değeri ölçülerek, NGAL/Kreatinin oranı değerlendirilmiş, özellikle postoperatif 2. saat NGAL/Kreatinin oranında istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (179, 180). Başka bir çalışmada da pyeloplasti ile tedavi edilen pediatrik hastalarda, postoperatif dönemde azalmış renal fonksiyonlar ile istatistiksel anlamlı korelasyon gösteren yüksek üriner NGAL seviyeleri bulunmuştur (181). Bu sonuçlar göstermektedir ki, böbrek taşlarının endoskopik cerrahisi sonrası, mutlak üriner NGAL, klinik olarak renal parankimal hasarı ve ABH'nı göstermede potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabilir.

PN ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında, postoperatif renal fonksiyonların korunmasında iskemi süresi önemli bir parametre olarak belirtilirken (182, 183), yakın dönemde yapılan bir çalışmada renal iskeminin böbrek fonksiyonları açısından önemli bir fark oluşturmadığı (184), 2019 yılında yayınlanmış olan bir meta-analizde de postoperatif böbrek fonksiyonlarının korunmasında iskemi tekniğinden ziyade, komorbiditelerin kontrol altına alınmasının ABH'nı önlemede daha önemli olduğu vurgulanmıştır (185). PN sonrası böbrek fonksiyonlarının postoperatif erken dönemde azalması ile, uzamış iskemi süresi arasındaki ilişki bilinmesine rağmen (186), NGAL'in PN sonrası ABH'nı saptama potansiyelini destekleyen güçlü kanıtlar yeterince var olmayıp, yapılan çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar vardır. 2013 yılında Abassi Z. ve ark. tarafından yayınlanmış ve 27 hastayı içeren çalışmada, nefron koruyucu cerrahiyi takiben akut iskemik böbrek hasarı üriner NGAL ile değerlendirilmiş, bazal ve postoperatif 72. saate kadar aralıklı ölçümler yapılarak uygulanan renal arter klempinin mutlak üriner NGAL ve üriner NGAL/Kreatinin oranında kademeli artışlara neden olduğu gösterilmiştir. Üriner NGAL atılımındaki bu artışın, renal iskemiden 1-3 saat sonra daha belirgin olduğu ve 72 saate kadar devam ettiği belirtilmiştir (187). Yine aynı çalışmada cerrahi sonrası ABH gelişen hastalarda, postoperatif normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre, daha yüksek

düzeyde üriner NGAL ekspresyonu izlenmiştir. PN sonrası ABH'nın değerlendirildiği başka iki çalışmada da, bir önceki çalışma ile benzer şekilde, NGAL'in ABH'lı hastalarda iskemi ile korele olarak, ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (188, 189). Koo KC. ve ark. yaptıkları çalışmada ise, preoperatif normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda, PN sonrası erken dönemde NGAL seviyesinde yükselme olduğu, fakat postoperatif ABH derecesini ve böbrek fonksiyonunu tahmin etmede yararlı bir belirteç olamayacağı ve ileri analiz gerekliliği vurgulanmıştır (190). PN ile ilgili iki ayrı çalışmada da, cerrahi sonrası postoperatif erken dönemde üriner NGAL seviyelerinde anlamlı artış gösterilememiş ve ABH'nı tespit etmede kullanılabilir bir belirteç olarak görülemeyeceği belirtilmiştir (191, 192). PN sonrası ABH ile ilgili literatürde mevcut olan bu çelişkili sonuçlar ve bazı çalışmalarda üriner NGAL seviyelerinin postoperatif artışı doğrulanmakla birlikte, negatif sonuçların da varlığı, bunun yanı sıra serum kreatinin ölçümünün ABH ya da böbrek fonksiyonunu belirlemede nispeten hatalı bir yöntem olması, PN ile tedavi edilen hastalarda bu konuyu ilgi çekici hale getirmektedir (193).

Hipotezimizde renal pedikül ve arter klemp'i ile oluşturulan iskemik hasar ve PN sırasında, meydana gelen travmanın ABH ile sonuçlanacağı ve bu nedenle erken dönemde bu hastalarda önemli ölçüde artmış üriner NGAL ekspresyonu olacağı düşünülmüştür. Normal kontralateral böbrek ve preoperatif renal fonksiyona sahip olan hastalarda, hem non-iskemik hem de iskemik cerrahi sonrası, üriner NGAL ekspresyonları ölçülerek, iskemi yapılan hastalarda daha yüksek üriner NGAL atılımı olacağı öngörülmüştür. NGAL'in, iskemi süresi ve postoperatif ABH grade'i ile korele olup olmaması, bu biyobelirtec'in gücünü yansıtmaları açısından önemlidir.

Çalışmamız, iskemi yapılmayan hastalarda da NGAL düzeylerinin ölçülmüş olması ve iskemi yapılan ve yapılmayan gruplarda NGAL düzeylerinin karşılaştırılmış olması nedeniyle önemlidir. Verilerimiz, iskemi yapılan grupta renal arter ya da pedikül klemplenmesinin, iskemi yapılmayan hastalara göre postoperatif erken dönemde anlamlı düzeyde artmış üriner NGAL seviyelerine yol açtığını gösterdi. Bu bulgu, iskemiye bağlı renal hasar varlığını doğrulamakta ve non-iskemi'nin daha minimal renal doku hasarına neden olduğunu üriner NGAL düzeyleri ile

gösterilebilmektedir. Yine iskemi uygulanan grupta, non-iskemi uygulanan hastalara göre, anlamlı oranda daha fazla ABH gelişmiş ve bu sonuç intraoperatif iskemiye bağlı ABH'nı değerlendirme NGAL'in biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Önemli başka bir nokta da, NGAL düzeyleri, PN sonrası 3. saat de anlamlı artış gösterirken, standart yaklaşım olarak kullanılan serum kreatinin düzeyindeki artış ancak 24. saat de NGAL ile korelasyon göstermiştir.

Diğer taraftan yapılan analizlerde, iskemi süresi ve ABH grade'i artışı ile, üriner postoperatif NGAL düzeyindeki artışı arasında bir paralellik görülmüş olmasına rağmen bu doğrusal ilişki için anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda iskemi süresinin, ABH olan ve olmayanlarda anlamlı fark oluşturmaması, ABH grade ile de arasında korelasyon gösterilememesi, ABH gelişimi ve derecesi'nin iskemi süresi dışında ek hastalık, tümörün ve böbreğin yapısal özelliği gibi başka faktörlerle de ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Daha uzun iskemi süresi, tek başına postoperatif ABH riskini ve derecesini direk olarak öngörememektedir.

ABH gelişen hastalar değerlendirildiğinde, ABH gelişmeyenlere kıyasla, üriner NGAL değerlerinde daha fazla artış olduğu görülmüştür. AKIN kriterlerine göre, PN sonrası ABH olduğu belirlenen hastalarda, erken dönemde üriner NGAL atılımının daha yüksek olduğunun gösterilmesi, serum kreatinin artışından çok daha önce böbrek hasarını belirlemede, NGAL kullanımını destekler niteliktedir. Fakat, ABH grade'i ile postoperatif NGAL düzeylerinin korelasyon göstermemesi, NGAL güvenilirliği açısından kafa karıştırıcı bir sonuç gibi gözükmektedir. Zira PN sonrası ABH gelişen grupta, NGAL ekspresyonunda anlamlı artış olsa da, renal hasarın varlığı kadar hasarın derecesini de yansıtmaması arzu edilir. Bu sonuç, PN'li hastalarda NGAL'in nispeten daha az ayırt edici gücü olduğu şeklinde yorumlanabileceği gibi, uygulanan cerrahi prosedürün vakadan vakaya farklılık göstermesi, cerrah standardizasyonun olmaması ya da ABH grade'inin hasta veya tümöre bağlı nedenlerden de etkilenebileceği ya da hasta sayısının az olmasının bu sonucu doğrulmuş olabileceği şeklinde de yorumlanabilir. İntraoperatif iskemi sonrası oluşabilecek akut böbrek hasarını değerlendirmede, kreatinine göre daha erken dönemde üriner NGAL artışı gösterilmişse de, subgrup analiz sonucu NGAL'in yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabiliirliği sınırlıdır. NGAL, ABH ve iskemi ile

ilgili bu sonuçlarımız, daha önce yapılmış ve böbrek iskemisi sonrası artan üriner atılımı gösterilmiş biyobelirteçlerin deneysel çalışmaları ile de kısmen uyumludur (163, 194).

Pedikül ya da renal arter klemplenmesini takiben üriner NGAL atılımındaki artışın, 3 saat sonra alınan örneklerde gerçekleştiğine dair gözlemimiz, bu biyobelirteçin, serum kreatinin'den daha hızlı bir şekilde böbrek hasarının varlığını gösterebildiği fikrine uymaktadır. Akut dönem böbrek hasarı için henüz etkili bir tedavi olmamasına karşın, ABH'nın ciddiyetinin belirlenmesi, konabilecek erken ve doğru tanı ile uzun dönem böbrek fonksiyon kaybının en aza indirilmesi sağlanabilir. ABH gelişen hastalarda, hasarın şiddeti arttıkça, uzun dönemde daha kötü böbrek fonksiyonları ortaya çıkabileceği ve KBH riskinin artacağı da yakın tarihli bir çalışmada gösterilmiştir (160).

İntraoperatif iske mi uygulanan ve ABH gelişen hastalarda mutlak üriner NGAL düzeylerinde artış yanı sıra, üriner NGAL/kreatinin oranında da, çok daha belirgin artışlar olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasındaki en önemli neden, postoperatif NGAL düzeylerinde yükselme ile birlikte eş zamanlı bakılan 3. saat üriner kreatinin düzeylerinde preoperatif değerlere göre düşüş olmasıdır. Üriner NGAL/kreatinin oranının prediktif gücü transplanstasyon cerrahileri sırasında da değerlendirilmiş, benzer bulgular vurgulanmıştır (195, 196). Klinik uygulamalarda, akut dönemde mutlak üriner NGAL düzeylerindeki artış ile birlikte idrar kreatininde düşme görülmesi, idrar kreatinininden bağımsız olarak NGAL kullanılabileceğini desteklemektedir. Non-iskemili hastalarda üriner NGAL/kreatinin oranının mutlak üriner NGAL'den farklı olarak, anlamlı artış göstermesi, NGAL'deki artıştan ziyade kreatinin erken dönemde düşmesine bağılı olarak açıklanabilir.

PN ile tedavi edilen hastalarda uygulanan iskeminin, non-iskemili gruba göre anlamlı üriner NGAL atılımı ile ilişkili bulunması, iske mi yapıp yapılmaması ile ABH gelişme riski arasındaki tartışmalarda yol gösterici bir parametre olarak yarar sağlayabilir. PN sırasında, mümkün olan olgularda, non-iske mi tercihinin çok daha minimal renal doku hasarı ile ilişkili olacağı üriner NGAL sonuçları ile ifade edilebilir. Fakat iske mi süresinin NGAL ve ABH ile korelasyon göstermemesi,

iskemi süresinin böbrek hasarı üzerindeki etkisi konusunda tartışmalı bulgulardır. Bu bulgu, iskemi zamanının böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi konusundaki tartışmalar için önemli bir bilgi olabilir. Çünkü bazı çalışmalarda PN sonrası renal fonksiyonlarla iskemi süresi arasında bir ilişki olduğu belirtilirken (183, 186), başka çalışmalarda iki fonksiyonel böbreği olan hastalarda iskemi tekniği ile renal fonksiyon arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (193). 2019 da yayınlanan bir meta-analizde bir iskemi tekniğinin, postoperatif böbrek fonksiyonları açısından, diğerine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir (185).

Çalışmamızda, tek başına iskemi zamanındaki uzama, hem ABH varlığı hem de ABH derecesi açısından, prediktif bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Öte yandan, R.E.N.A.L skor ve fuhrman tümör grade'inin erken dönem ABH gelişimi için anlamlı prediktif faktörler olduğu görülmüştür.

Çalışmamız, ABH'nın, tümör pozisyonu (anterior – posterior), uygulanan cerrahi yöntem, ya da radyolojik tümör boyutu gibi faktörlerden ziyade, santral yerleşimli, tümör kompleksitesi ve tümör derecesi daha yüksek olan hastalarda, daha sık gelişebileceğini göstermiştir. Yine sıcak ya da soğuk iskemi tercihinin ABH'lı olan ve olmayan hastalarda fark oluşturmadığı gözlenirken, özellikle DM ve HT gibi ek hastalık varlığının, ABH açısından, bu hastalıkları olmayanlara göre, herhangi bir risk artışı yaratmadığı izlenmiştir. Bu hasta grubu incelendiğinde hastaların çoğunun takipli, antihipertansif ile kontrollü tansiyon arteryel, nabız ve kan şekeri düzeylerinin regüle olduğu, yine hastaların önemli bir bölümünde hastalık tanısının 5 yıldan az olduğu tespit edilmiştir.

.

6. SONUÇ

Üriner NGAL, PN uygulanan hastalarda intraoperatif iskemi sonrası, akut böbrek hasarı için erken dönemde kullanılabilir bir biyobelirteçtir. Fakat, ABH gelişen grupta üriner NGAL ekspresyonunda anlamlı yükselme olsa da, renal hasarın derecesini net olarak yansıtamaması kullanılabilirliğini sınırlayan ve nispeten daha az ayırt edici gücü olduğunu düşündüren bir faktördür. Ayırt edici gücündeki bu kısıtlılık, uygulanan cerrahi prosedürdeki farklılıklara, cerrah standartizasyonu olmamasına, hasta ve tümör kaynaklı nedenlere ya da hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Öte yandan, serum kreatinin değerinden çok önce üriner NGAL'in ekspresyonunda artış gösterilmiş olması, erken dönemde ABH'nın ciddiyetinin belirlenmesini ve uzun dönem böbrek fonksiyon kaybının en aza indirilmesini sağlayabilir. İskemi süresinin, ABH olan ve olmayanlarda anlamlı fark oluşturmaması, ABH gelişimi ve derecesi'nin iskemi süresi dışında ek hastalık, tümörün ve böbreğin yapısal özelliği gibi başka faktörlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha uzun iskemi süresi, tek başına, postoperatif ABH riskini ve derecesini direk olarak öngörememektedir. Ayrıca, santral yerleşimli tümörlerin, preoperatif yüksek R.E.N.A.L skor ve yüksek fuhrman tümör derecesi olan hastaların, daha yüksek ABH gelişme riskine sahip olduğu gözükmemektedir.

Çalışmamızın prospektif olması ve iskemi uygulanan hastalarla birlikte non-iskemik grubun da karşılaştırılmış olması, NGAL kullanımının iskemiye bağlı gelişebilecek ABH ile ilgili tartışmalarda aydınlatıcı olacağını ve başka çalışmalara ışık tutabileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Parsiyel Nefrektomi Uygulanan Hastalarda İntraoperatif İskemi Sonrası oluşabilecek Akut Böbrek Hasarının İdrarda Ngal (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) Ölçümü ile Değerlendirilmesi

Amaç: Parsiyel nefrektomi (PN) cerrahisi böbreğe sınırlı solid kitlesi olan çoğu hastada tedavi seçeneği olarak kabul edilmekte olup cerrahi sonrası hastalarda akut dönemde böbrek hasarı gelişebilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde PN uygulanan hastalarda intraoperatif iskemi sonrası oluşabilecek akut böbrek hasarının (ABH), erken dönemde tanınmasında idrarda NGAL ölçümünün yeri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olan bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi üroloji polikliniğine Mayıs 2017 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran böbrek tümörü ön tanısı ile açık, laparoskopik ya da robotik parsiyel nefrektomi cerrahisi uygulanan 86 hasta dahil edildi. Cerrahi süresince hastaların iskemi yapılıp yapılmadığı, iskemi yapıldıysa tipi, damar klempleme şekli ve iskemi süresi not edildi. Postoperatif ABH tanımı, Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Cerrahi öncesi ve renal pedikül klempinin açılmasını takiben postoperatif 3. saatte idrar örnekleri alındı ve idrarda NGAL ve Kreatinin değerleri ölçüldü. Tüm numuneler, tek uzman doktor tarafından saklandı ve analiz edildi.

Bulgular: ABH, PN sonrası 86 hastanın 34'ünde (%39,5) kaydedildi. 34 hastanın 26'sında (%76,4) grade 1, 8'inde (%23,6) ise grade 2 ABH tespit edildi. İntraoperatif total ya da renal arter klempinin uygulandığı hastalarda erken dönemde üriner NGAL seviyelerinin, ABH'nın erken bir yansıması olarak belirgin arttığı görüldü ($p=0,024$). Non-iskemik grupta ise anlamlı postoperatif üriner NGAL artışı izlenmedi ($p=0,163$). Üriner NGAL ekspresyonunun serum kreatinin artışından çok önce gerçekleştiği saptandı. PN sonrası ABH gelişen hastalarda ABH gelişmeyenlere kıyasla daha yüksek üriner NGAL ekspresyonu olduğu görüldü ($p=0,008$). Ancak, renal hasarın derecesi ile NGAL ekspresyonu arasında korelasyon olmadığı görüldü (korelasyon katsayısı 0,201, $p=0,066$). İskemi süresinin, ABH olan ve olmayanlarda

anlamalı fark oluşturmadığı da gözlandı (p=0,129). Ayrıca, santral yerleşimli kitlelerin, yüksek R.E.N.A.L skorun ve yüksek fuhrman tümör derecesi olan hastaların daha yüksek ABH gelişme riskine sahip olduğu tespit edildi.

Sonuç: Nefron koruyucu cerrahi sonrası iskekiye bağı akut böbrek hasarı, idrar NGAL ölçümü ile erken dönemde belirlenebilir. Ancak, ABH derecesinin postoperatif NGAL artışı ile yansıtlamaması NGAL için kısıtlayıcı bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel Nefrektomi, NGAL, Akut Böbrek Hasarı, İskemi



SUMMARY

Evaluation of Acute Renal Injury After Intraoperative Ischemia in Patients Undergoing Nephrectomy by Ngal (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) Measurement

Objective: Partial Nephrectomy (PN) surgery is accepted as the treatment of choice in most patients with limited solid mass to the kidney and kidney injury may develop in the acute period after surgery. In this study, the role of NGAL in urine in early diagnosis of acute renal injury (AKI) after intraoperative ischemia in patients undergoing PN was investigated.

Materials and Methods: This prospective study included 86 patients who underwent open laparoscopic or robotic partial nephrectomy with a preliminary diagnosis of renal tumor between May 2017 and May 2019. During the surgery, whether the patients had ischemia or not, type of vascular clamping and the duration of ischemia were noted. The definition of postoperative AKI was classified according to Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria. Urine samples were collected preoperatively and 3 hours after renal pedicle clamp removal and NGAL and creatinine were measured. All samples were stored and analyzed by a single biochemist.

Results: AKI was recorded in 34 (39.5%) of 86 patients after PN. Of the 34 patients, 26 (76.4%) had grade 1 and 8 (23.6%) had grade 2 AKI. Urinary NGAL levels increased significantly as an early reflection of AKI in patients who underwent intraoperative total or renal artery clamping ($p = 0.024$). There was no significant postoperative increase in urinary NGAL in the non-ischemic group ($p = 0.163$). Urinary NGAL expression was detected well before serum creatinine increase. Patients with AKI after PN had higher urinary NGAL expression than patients without AKI ($p = 0.008$). However, there was no correlation between the degree of renal injury and NGAL expression (correlation coefficient 0.201, $p = 0.066$). The duration of ischemia was not significantly different in patients with and without AKI ($p = 0.129$). In addition, it was determined that central located masses, high

R.E.N.A.L score and high fuhrman tumor grade patients had higher risk of developing AKI.

Conclusion: Ischemic acute kidney injury after nephron-sparing surgery can be detected early by NGAL measurement of urine. However, the fact that the degree of AKI cannot be reflected by postoperative NGAL increase is a limiting factor for NGAL.

Keywords: Partial Nephrectomy, NGAL, Acute Kidney Injury, Ischemia



KAYNAKLAR

1. Carson WJ. Solitary cysts of the kidney. *Annals of surgery*. 1928;87 (2):250.
2. Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35 (4):543-9; v.
3. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1963.
4. Czerny H. Ueber Nierenexstirpation Beitr. 2. *Klin Chir*. 1890;6:485-8.
5. Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*. 2000;163 (3):730-6.
6. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*. 2008;245 (3):182-93.
7. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal*. 2010;31 (6):703-11.
8. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50 (5):712-20.
9. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53 (6):961-73.
10. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50 (9):1505-17.

11. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2008;23 (12):2151-7.
12. Cruz DN, Goh CY, Palazzuoli A, Slavin L, Calabro A, Ronco C, et al. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart failure reviews*. 2011;16 (6):545-51.
13. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive care medicine*. 2004;30 (1):33-7.
14. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* (London, England). 2005;365 (9457):417-30.
15. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, Eckardt KU, Bonventre JV, Lombardi R, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2008;3 (3):864-8.
16. Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, Lorenz JM, Nemerofsky SL, Sise ME, et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatric research*. 2009;66 (5):528-32.
17. Stejskal D, Karpisek M, Humenanska V, Hanulova Z, Stejskal P, Kusnierova P, et al. Lipocalin-2: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2008;40 (6):381-5.
18. Yuen PS, Jo SK, Holly MK, Hu X, Star RA. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiological genomics*. 2006;25 (3):375-86.
19. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* (London, England). 2005;365 (9466):1231-8.
20. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16 (3):481-8.

21. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2013;49 (6):1374-403.
22. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU international*. 2008;101 (8):949-58.
23. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *J Urol*. 2014;191 (6):1665-70.
24. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63 (1):11-30.
25. Nepple KG, Yang L, Grubb RL, 3rd, Strobe SA. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: evaluation of age specific trends from 1975 to 2006. *J Urol*. 2012;187 (1):32-8.
26. Chow WH, Shuch B, Linehan WM, Devesa SS. Racial disparity in renal cell carcinoma patient survival according to demographic and clinical characteristics. *Cancer*. 2013;119 (2):388-94.
27. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176 (6 Pt 1):2353-8.
28. Kummerlin IP, ten Kate FJ, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Laguna MP. Changes in the stage and surgical management of renal tumours during 1995-2005: an analysis of the Dutch national histopathology registry. *BJU international*. 2008;102 (8):946-51.
29. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113 (1):78-83.
30. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun A. Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. *Seminars in urologic oncology*. 2001;19 (2):72-9.

31. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *British journal of cancer*. 2001;85 (7):984-90.
32. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60 (4):615-21.
33. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews Cancer*. 2004;4 (8):579-91.
34. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18 (3):801-7.
35. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10 (9):1001-4.
36. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *International journal of cancer*. 2014;134 (2):384-96.
37. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2015;108 (3):205-12.
38. Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60 (6):1820-4.
39. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013;190 (5):1657-61.
40. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95 (1):155-62.

41. Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, Lund Wurtz AM, Roswall N, Tjønneland A, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International journal of cancer*. 2015;136 (5):E423-31.
42. Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. *Seminars in cancer biology*. 2013;23 (1):46-55.
43. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 (9):2235-44.
44. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2012;106 (11):1881-90.
45. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, Serie DJ, Custer KM, Wu KJ, et al. Alcohol consumption, variability in alcohol dehydrogenase genes and risk of renal cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2018;142 (4):747-56.
46. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *International journal of cancer*. 2015;137 (1):238-42.
47. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology*. 2016;70 (1):93-105.
48. Deng FM, Melamed J. Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome? *The Urologic clinics of North America*. 2012;39 (2):119-32, v.
49. Storkel 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 (5):987-9.
50. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE, Simmons R, Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J Urol*. 2004;171 (3):1057-61.

51. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32 (18):1968-76.
52. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU international*. 2009;103 (11):1496-500.
53. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012;188 (2):391-7.
54. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrin A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000;163 (4):1090-5; quiz 295.
55. Sukov WR, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Cheville JC. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2012;187 (1):54-9.
56. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*. 2007;69 (2):230-5.
57. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2016;374 (2):135-45.
58. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012;48 (15):2347-52.
59. Ledezma RA, Negron E, Paner GP, Rjepaj C, Lascano D, Haseebuddin M, et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World journal of urology*. 2016;34 (5):687-93.

60. Urge T, Hes O, Ferda J, Chudacek Z, Eret V, Michal M, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World journal of urology*. 2010;28 (4):513-7.
61. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60 (4):634-43.
62. Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects. *Pathology international*. 2000;50 (11):872-8.
63. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU international*. 2012;110 (1):76-83.
64. Amin MB, Smith SC, Agaimy A, Argani P, Comperat EM, Delahunt B, et al. Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38 (7):871-4.
65. Iacovelli R, Modica D, Palazzo A, Trenta P, Piesco G, Cortesi E. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9 (3-4):E172-7.
66. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, Rao P, Lim ZD, Jonasch E, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU international*. 2017;120 (6):782-92.
67. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Sarnaik S. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62 (10):1694-9.
68. Beckermann KE, Jolly PC, Kim JY, Bordeaux J, Puzanov I, Rathmell WK, et al. Clinical and immunologic correlates of response to PD-1 blockade in a patient with metastatic renal medullary carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2017;5:1.
69. Sodji Q, Klein K, Sravan K, Parikh J. Predictive role of PD-L1 expression in the response of renal Medullary carcinoma to PD-1 inhibition. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2017;5 (1):62.

70. Beckermann KE, Sharma D, Chaturvedi S, Msaouel P, Abboud MR, Allory Y, et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *Journal of oncology practice*. 2017;13 (7):414-21.
71. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Seminars in diagnostic pathology*. 1998;15 (1):54-67.
72. Hora M, Hes O, Reischig T, Urge T, Klecka J, Ferda J, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplantation proceedings*. 2008;40 (10):3354-8.
73. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *European urology*. 2011;60 (2):366-73.
74. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22 Suppl 2:S2-s23.
75. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37 (10):1469-89.
76. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, Lohse CM, Breau RH, Blute ML, et al. Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy. *Urology*. 2010;76 (3):580-6.
77. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU international*. 2007;100 (4):802-8.
78. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours*. Hoboken. NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
79. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*. 2004;100 (1):1-5.

80. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*. 2011;185 (6):2035-9.
81. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *European urology*. 2010;58 (4):588-95.
82. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin HY, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12 (1):e13-8.
83. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *European urology*. 2015;68 (6):980-92.
84. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *European urology*. 2016;69 (1):72-9.
85. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51 (2):203-5.
86. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. 2002;7 (4):135-40.
87. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44 (2):226-32.
88. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urologia internationalis*. 2009;83 (1):1-11.

89. 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 (5):1742-6.
90. Magera JS, Jr., Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2008;71 (2):278-82.
91. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2006;7 (9):735-40.
92. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001;166 (1):6-18.
93. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236 (2):441-50.
94. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2008;27 (6):875-85.
95. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *European journal of radiology*. 2007;64 (2):231-8.
96. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28 (5):1325-38.
97. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*. 2012;187 (1):344-9.

98. Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *The British journal of radiology*. 2015;88 (1045):20140504.
99. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdova E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *European journal of radiology*. 2007;62 (2):295-301.
100. Shao P, Tang L, Li P, Xu Y, Qin C, Cao Q, et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *European urology*. 2012;62 (6):1001-8.
101. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Critical reviews in diagnostic imaging*. 1991;32 (2):69-118.
102. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *The British journal of radiology*. 1991;64 (764):683-9.
103. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Der Radiologe*. 1992;32 (3):121-6.
104. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World journal of urology*. 2010;28 (3):253-61.
105. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009;74 (3):535-9.
106. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2012;61 (2):326-40.
107. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*. 1997;157 (5):1852-3.

108. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95 (7):939-42.
109. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59 (4):225-49.
110. Miller DC, Ruterbusch J, Colt JS, Davis FG, Linehan WM, Chow WH, et al. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. *J Urol*. 2010;184 (6):2254-8.
111. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182 (4):1271-9.
112. Kim SP, Thompson RH. Approach to the small renal mass: to treat or not to treat. *The Urologic clinics of North America*. 2012;39 (2):171-9, vi.
113. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60 (4):662-72.
114. Kunkle DA, Eggleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol*. 2008;179 (4):1227-33; discussion 33-4.
115. Russo P, Jang TL, Pettus JA, Huang WC, Eggener SE, O'Brien MF, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer*. 2008;113 (1):84-96.
116. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol*. 1999;162 (6):1930-3.
117. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J Urol*. 1999;161 (1):33-4; discussion 4-5.
118. Ching CB, Lane BR, Campbell SC, Li J, Fergany AF. Five to 10-year followup of open partial nephrectomy in a solitary kidney. *J Urol*. 2013;190 (2):470-4.
119. Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumor. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35 (4):645-55; vii.

120. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67 (5):913-24.
121. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *European urology*. 2012;62 (6):1097-117.
122. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;59 (4):543-52.
123. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*. 2009;181 (1):55-61; discussion -2.
124. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008;112 (3):511-20.
125. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;179 (2):468-71; discussion 72-3.
126. Li Y, Zhou L, Bian T, Xiang Z, Xu Y, Zhu Y, et al. The zero ischemia index (ZII): a novel criterion for predicting complexity and outcomes of off-clamp partial nephrectomy. *World journal of urology*. 2017;35 (7):1095-102.
127. Simone G, Gill IS, Mottrie A, Kutikov A, Patard JJ, Alcaraz A, et al. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. *European urology*. 2015;68 (4):632-40.
128. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *European urology*. 2009;55 (5):1171-8.

129. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007;178 (1):41-6.
130. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *Journal of endourology*. 2008;22 (5):953-7.
131. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, Haertig A, Chartier-Kastler E, Bitker MO, et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urologic oncology*. 2013;31 (6):924-9.
132. Taneja SS. *Complications of Urologic Surgery E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2009.
133. Murphy DP, Gill IS. Energy-based renal tumor ablation: a review. *Seminars in urologic oncology*. 2001;19 (2):133-40.
134. Sterrett SP, Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ. Renal thermal ablative therapy. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35 (3):397-414, viii.
135. Ko YH, Park HS, Moon du G, Lee JG, Kim JJ, Yoon DK, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2008;40 (4):184-9.
136. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU international*. 2007;99 (2):395-8.
137. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;156 (11):785-95, w-270, w-1, w-2, w-3, w-4, w-5, w-6, w-7, w-8.

138. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care* (London, England). 2007;11 (2):R31.
139. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2004;93 (2):88-96.
140. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004;100 (4):738-45.
141. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351 (13):1296-305.
142. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol*. 2010;183 (4):1317-23.
143. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2010;375 (9731):2073-81.
144. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stockle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *European urology*. 2006;49 (2):308-13.
145. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clinic proceedings*. 2000;75 (12):1236-42.
146. Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol*. 2010;183 (1):34-41.

147. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol*. 2011;185 (2):421-7.
148. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2013;24 (3):506-17.
149. Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. *Journal of nephrology*. 1999;12 Suppl 2:S142-51.
150. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114 (1):5-14.
151. Agarwal A, Nick HS. Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 GeneAblation and expression. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2000;11 (5):965-73.
152. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney international*. 1985;27 (6):928-37.
153. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*. 2004;8 (4):R204-12.
154. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2 (1):1-138.
155. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC nephrology*. 2017;18 (1):70.

156. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine*. 2008;36 (4 Suppl):S146-51.
157. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC nephrology*. 2014;15:181.
158. Zhang Z, Zhao J, Dong W, Remer E, Li J, Demirjian S, et al. Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy: Role of Parenchymal Mass Reduction and Ischemia and Impact on Subsequent Functional Recovery. *European urology*. 2016;69 (4):745-52.
159. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology*. 2012;79 (2):356-60.
160. Bravi CA, Vertosick E, Benfante N, Tin A, Sjoberg D, Hakimi AA, et al. Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy. *European urology*. 2019;76 (3):398-403.
161. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2010;15 (4):419-28.
162. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2008;48:463-93.
163. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2003;14 (10):2534-43.
164. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer therapy*. 2007;5 (B):463-70.
165. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007;18 (2):407-13.

166. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nature medicine*. 2011;17 (2):216-22.
167. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney international*. 2003;63 (5):1714-24.
168. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *American journal of nephrology*. 2004;24 (3):307-15.
169. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115 (3):610-21.
170. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney international*. 2008;74 (8):1059-69.
171. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006;105 (3):485-91.
172. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008;17 (2):127-32.
173. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2009;47 (1):79-82.
174. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney international*. 2007;71 (10):967-70.
175. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24 (11):3349-54.

176. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009;53 (3):261-6.
177. Kardakos IS, Volanis DI, Kalikaki A, Tzortzis VP, Serafetinides EN, Melekos MD, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy. *Urology*. 2014;84 (4):783-8.
178. Vittori M, Baroni S, Ferraro PM, Gambaro G, Morelli R, Bassi P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) value changes before and after shock wave lithotripsy. *Urolithiasis*. 2017;45 (4):347-51.
179. Daggulli M, Utangac MM, Dede O, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegul N, et al. Potential biomarkers for the early detection of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy. *Renal failure*. 2016;38 (1):151-6.
180. Dede O, Dagguli M, Utangac M, Yuksel H, Bodakci MN, Hatipoglu NK, et al. Urinary expression of acute kidney injury biomarkers in patients after RIRS: it is a prospective, controlled study. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8 (5):8147-52.
181. Cost NG, Noh PH, Devarajan P, Ivancic V, Reddy PP, Minevich E, et al. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. *J Urol*. 2013;190 (4 Suppl):1462-7.
182. Laven BA, Orvieto MA, Chuang MS, Ritch CR, Murray P, Harland RC, et al. Renal tolerance to prolonged warm ischemia time in a laparoscopic versus open surgery porcine model. *J Urol*. 2004;172 (6 Pt 1):2471-4.
183. Patel AR, Eggener SE. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urologic oncology*. 2011;29 (6):826-8.

184. Rosen DC, Paulucci DJ, Abaza R, Eun DD, Bhandari A, Hemal AK, et al. Is Off Clamp Always Beneficial During Robotic Partial Nephrectomy? A Propensity Score-Matched Comparison of Clamp Technique in Patients with Two Kidneys. *Journal of endourology*. 2017;31 (11):1176-82.
185. Greco F, Autorino R, Altieri V, Campbell S, Ficarra V, Gill I, et al. Ischemia Techniques in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes. *European urology*. 2019;75 (3):477-91.
186. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;180 (6):2363-8; discussion 8-9.
187. Abassi Z, Shalabi A, Sohotnik R, Nativ O, Awad H, Bishara B, et al. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery. *J Urol*. 2013;189 (4):1559-66.
188. Lahoud Y, Hussein O, Shalabi A, Nativ O, Awad H, Khamaisi M, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor on ischemic kidney injury during nephron sparing surgery: quantitative assessment by NGAL and KIM-1. *World journal of urology*. 2015;33 (12):2053-62.
189. Shalabi A, Nativ O, Sumri M, Bishara B, Khoury W, Awad H. Impact of pneumoperitoneum on the post-operative renal function and level of acute kidney injury markers: comparison between laparoscopic and open nephrectomy. *Clin Surg* 2017; 2. 2017;1493.
190. Koo KC, Hong JH, Lee HS, Jeh SU, Choi YD, Rha KH, et al. Accuracy of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Quantifying Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy in Patients with Normal Contralateral Kidney. *PloS one*. 2015;10 (7):e0133675.
191. Mihály O, Bolboaca SD, Răhăian R, Bodolea C, Chira C, Cristea T, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in detecting acute kidney injury after urogenital robotic assisted laparoscopic surgery under general anesthesia. *Applied Medical Informatics*. 2012;30 (2):47-56.

192. Sprenkle PC, Wren J, Maschino AC, Feifer A, Power N, Ghoneim T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after kidney surgery. *J Urol*. 2013;190 (1):159-64.
193. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2005;16 (2):459-66.
194. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54 (6):1012-24.
195. Niemann CU, Walia A, Waldman J, Davio M, Roberts JP, Hirose R, et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15 (12):1852-60.
196. Wagener G, Minhaz M, Mattis FA, Kim M, Emond JC, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26 (5):1717-23.

EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda intraoperatif iskemi sonrası oluşabilecek akut böbrek hasarının idrarla NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ölçümü ile değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

İPÇE ENDEKSİ BELGELERİ	Belge Adı	Tarihi	Veriye Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
İPÇE ENDEKSİ DİĞER BELGELER	Belge Adı			Aplika
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BEYOLUK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
F. AYAKAR BİLGİLERİ	Karar No:08-412-17	Tarih: 24 Nisan 2017		
	Yukarıda belirtilen verilerin doğruluğu ile ilgili belgeler araştırma/teftiş amaçları gerektirir. Aşağı yukarıdan ya sistemleri dikkate alınarak yeniden iş ve organ bozumu için araştırma/teftiş amaçları doğrultusunda belirlenen merkezlerde gerçekleştirilmekte olup ve bilimsel olarak bilimsel/teftiş amaçları için raporlar çıkarılmaktadır.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
1. BAŞLARI VE ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyoteknik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kanunu
2. GİZLİLİK VE ADI / SOY ADI	Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Öğrenci Adı/Soyadı	Fakülte/Alan	Kurumu	Cinsiyet	Aranması İst. Duru	Katılım *	İmza
Şehinaz MİRALİ	Farmakoloji	A.Ş. Tıp Fakültesi	F	☒ K ☐ E ☐ H	☒ E ☐ H	Şehinaz
Ömer NİĞCAN	Gastroenteroloji	A.Ş. Tıp Fakültesi	E	☒ K ☐ E ☐ H	☒ E ☐ H	Ömer
Özge ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ş. Tıp Fakültesi	E	☒ K ☐ E ☐ H	☒ E ☐ H	Özge
Şenay DEMİREK	Genel Cerrahi	A.Ş. Tıp Fakültesi	F	☒ K ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	Şenay
Özge ŞAHİDİ	Kardiyoloji	A.Ş. Tıp Fakültesi	F	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☐ H	Özge
Arzu BİLİRAN	Bak Sağlığı ve Hımanlık	A.Ş. Tıp Fakültesi	E	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☐ H	Arzu
Serap SÖNMEZ	Çocuk Sağlığı ve Hımanlık	H.Ş. Tıp Fakültesi	F	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☒ H	Serap
Özge ŞİNGÖR	Hikay	A.Ş. Hikay Fakültesi	E	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☒ H	Özge
Özge AKAR	Halk Sağlığı	H.Ş. Tıp Fakültesi	E	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☒ H	Özge
Özge YAGCI	Biyofizik	H.Ş. Tıp Fakültesi	E	☒ K ☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Özge
Seyhan ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☐ H	Seyhan
Şenay KAPAK	Hematoloji	A.Ş. Tıp Fakültesi	E	☒ K ☐ E ☐ H	☒ E ☐ H	Şenay
Dr. Naci KIRILAY	Tıbbi Genetik	A.Ş. Tıp Fakültesi	F	☐ K ☐ E ☐ H	☐ E ☒ H	Dr. Naci
Dr. İbrahim HİÇLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E	☒ K ☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Dr. İbrahim
Ö. YAS	Mikrobiyoloji	Tıbbiye Kömür İşletmesi Genel Müdürlüğü	F	☐ K ☒ E ☐ H	☐ E ☐ H	Ö. Yas

400 *Hydrobiologia*

Kurul Baskınının

im/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda intraoperatif iskemi sonrası oluşabilecek akut böbrek hasarının idrarda NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ölçümü ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sümer BALTACI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Gözlemsel Araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Melli

