



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

**RADİKAL NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA  
CERRAHİ APGAR SKORUNUN, POSTOPERATİF ERKEN  
DÖNEM VE 1. YILDA RENAL FONKSİYONLAR İLE  
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan NİMETİGİL  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN**

**EYLÜL 2019**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RADİKAL NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA CERRAHİ  
APGAR SKORUNUN, POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM VE 1. YILDA  
RENAL FONKSİYONLAR İLE KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan NİMETİGİL  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN**

**EYLÜL 2019**

**TEZ ONAY SAYFASI**

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

**RADİKAL NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA CERRAHİ APGAR SKORUNUN,  
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM VE 1. YILDA RENAL FONKSİYONLAR İLE  
KORELASYONU**

Dr Hasan NİMETİGİL

30.09.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN  
Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN
2. Prof. Dr. Faruk YAĞCI
3. Prof. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT

## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her safhasında değerli yardımlarını ve desteklerini gördüğüm, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalanabildiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M.Sakıp ERTURHAN'a olmak üzere Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Faruk YAĞCI, Sayın Prof. Dr. Ahmet ERBAĞCI, Prof. Dr. İlker SEÇKİNER, Doç. Dr. Ömer BAYRAK ve Sayın Doç. Dr. Haluk ŞEN'e sonsuz saygı ve teşekkürü bir borç bilirim.

İhtisasım boyunca ve ayrıca çalışmalarımın her devresinde bana büyük destek veren kıdemlilerim; Uzm. Dr. Muharrem BATURU, Uzm. Dr. Asaf Demirbağ, Uzm. Dr. İbrahim SARI, Uzm. Dr. Kazım DOĞAN, Uzm. Dr. Erkan SADIOĞLU, Uzm. Dr. Ali Erdem YILMAZ'a, Dr. Süleyman SAĞIR , Dr. Ömer TURĞUT, Dr. Mehmet ÖZTÜRK, Dr. Özcan SEVİM, Dr. Ahmet TÜFEKÇİ, Dr. Yusuf YAŞAR ve Dr. Ferhat TAŞKIR'a, asistan yardımcımız Hemş. Çağlar ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin boyunca keyifli bir ortamda çalışabilmenin keyfini ve onurunu yaşattıkları için tüm Gaziantep Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında çalışanlarına, hemşire ve klinik çalışanlarına, Hemş. Yasemin KALAYLI nezdinde tüm ameliyathane çalışanlarına ve teknisyenlerimiz İbrahim ÇELİK ve Ramazan YILDIRIM'a, başta klinik sekreterimiz Hülya ANNAYEV olmak üzere tüm bölüm sekreterlerimize teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimim ve yaşamım boyunca bana destek veren, bir çok sıkıntıda yanımda olup göğsümü yasladığım annem ve sırtımı dayadığım babama sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Hasan NİMETİGİL

Gaziantep, 2019

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	IV
IV. ABSTRACT .....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ .....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ .....	IX
VIII. RESİM LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Böbrek Anatomisi .....	3
2.2 Renal Hücreli Kanser .....	5
2.2.1 İnsidans ve Epidemiyoloji .....	5
2.2.1 Etiyoloji.....	5
2.2.3 Patoloji.....	7
2.2.3.1 Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom .....	10
2.2.3.2 Papiller Renal Hücreli Karsinom .....	11
2.2.3.3 Kromofob Renal Hücreli Karsinom .....	11
2.2.4 Evreleme Ve Klasifikasyon.....	12
2.2.5 Tanı .....	13
2.2.5.1 Semptomlar ve Fizik Muayene .....	13
2.2.5.2 Laboratuvar İncelemesi.....	14
2.2.5.3 Radyolojik Bulgular.....	14
2.2.6. Prognostik Faktörler .....	17
2.2.7 Tedavi .....	18
2.2.7.1 Lokalize Hastalıkta Tedavi .....	18
2.2.7.2 Metastatik Hastalıkta Tedavi .....	20
2.3 Cerrahi Apgar Skor (Surgical Apgar Score: SAS) .....	22
2.4 Glomerüler Filtrasyon .....	24

2.4.1 Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1 Cerrahi Yöntem.....	29
3.1.1 Açık Radikal Nefrektomi.....	29
3.1.2 Laparoskopik Radikal Nefrektomi.....	32
3.2 İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR .....	54



### III. ÖZET

## **RADİKAL NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA CERRAHİ APGAR SKORUNUN, POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM VE 1. YILDA YILDA RENAL FONKSİYONLAR İLE KORELASYONU**

Dr. Hasan Nimetigil  
Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı  
Tez Yöneticisi: Prof.Dr. M. Sakıp ERTURHAN  
Eylül 2019, 81 Sayfa

**Amaç:** Radikal nefrektomi (RN) operasyonlarından sonra renal fonksiyonlardaki etkilenme pek çok çalışmaya konu olmuştur. Küçük renal kitlelerde parsiyel nefrektomi (PN) ile karşılaştırmalı yayınlarda RN'nin uzun dönemde renal fonksiyonları olumsuz etkilediği ve PN'e göre kardiyovasküler sistem morbiditesini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda RN uygulanan hastalarda intraoperatif surgical apgar skoru (SAS)' nun erken ve uzun dönemde renal fonksiyonlardaki etkilenmeyi ne oranda öngöreceği araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 2016 –2018 tarihleri arasında kliniğimizde böbrek tümörü tanısıyla RN uygulanan 111 hasta dahil edildi.Çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş ve verileri toplanmış, retrospektif değerlendirilmeyi içermektedir. SAS verileri ile preoperatif, postoperatif 1. gün, 6. ay ve 12. ay GFR değerleri karşılaştırıldı. Hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanmasında Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** SAS'a göre risk grupları arasında preoperatif ve postoperatif erken dönemde GFR değerleri arasında anlamlı fark yok iken, 6. ay ve 12. ayda yüksek riskli grupta orta risk ve düşük risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek GFR düşüşü saptandı. (p<0.001)

**Sonuç:** Radikal nefrektomi operasyonundaki SAS skorları ile hastanın 6. ay ve ilk 1 yıldaki GFR değişimleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.SAS skoru açısından risk grubunu oluşturan hastalara, uzun dönemdeki GFR değişimlerinden etkilenmemesi için erken dönemde böbrek koruyucu tedaviler ve diyet uygulamaları önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi Apgar Skoru, Radikal Nefrektomi, Renal Hücreli Karsinom, Glomerüler Filtrasyon Hızı

#### IV. ABSTRACT

### CORRELATION OF SURGICAL APGAR SCORE WITH RENAL FUNCTIONS IN THE POSTOPERATIVE EARLY AND FIRST YEAR IN PATIENTS WITH RADICAL NEPHRECTOMY

Dr. Hasan Nimetigil

Residency Thesis; Department of Urology

Supervisor: Proffessor Dr. M. Sakıp ERTURHAN

September 2019, 81 pages

**Purpose:** Risk of chronic kidney disease after radical nephrectomy (RN) has been a subject for many studies. With patients who have small renal tumor, comparative studies showed; RN negatively effects renal functions in long term more and increased cardiovascular system morbidity is shown compared to partial nephrectomy (PN). With this study we aimed to investigate the predictive value of surgical apgar score (SAS) on showing early and long term effects of RN on renal functions.

**Materials and methods:** This study includes 111 patients who underwent RN due to renal tumor in our clinic between 2016-2018. This study is based on prospective design and retrospective evaluation of the data. SAS data and preoperative, postoperative 1<sup>st</sup> day, 6<sup>th</sup> month and 12<sup>th</sup> month GFR values were compared. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) was used for the calculation of GFR.

**Results:** There were no significant correlation between SAS scores in RN and the patients' preoperative and early postoperative GFR values but the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> month GFR values decreased statistically significantly ( $p < 0,001$ ) in the high-risk group compared to the middle and low-risk group.

**Conclusion:** There was a significant correlation between SAS scores in RN and the patients' 6<sup>th</sup> month and first one year GFR changes. In order to protect these patients in high-risk group according to SAS score from GFR changes in long term, early kidney protection treatments may be applied and dietary changes may be made.

**Keywords:** Surgical Apgar Score, Radical Nephrectomy, Renal Cell Carcinoma, Glomerular Filtration Rate

**V. KISALTMALAR**

RHK	:Renal Hücreli Karsinom
NKC	:Nefron Koruyucu Cerrahi
PN	:Parsiyel Nefrektomi
LPN	:Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi
RN	:Radikal Nefrektomi
LRN	:Laparoskopik Radikal Nefrektomi
VKİ	:Vücut-Kitle İndeksi
VHL	:Von Hippel Lindau
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ccRHK	:Şeffaf Hücreli RHK
pRHK	:Papiller RHK
kRHK	:Kromofob RHK
ISUP	:International Society of Urological Pathology
VEGF	:Vasküler Endotelyal Growth Factor
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
MDRD	:Modification of Diet in Renal Disease
GFR <sub>MDRD</sub>	:MDRD eşitliği ile hesaplanan GFR
CCG	: Cockcroft-Gault
USG	:Ultrasonografi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
CRP	:C-Reaktif Protein
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
IFN	:İnterferon
EAU	:European Association of Urology
RFA	:Radyofrekans ablasyon
ASA	:American Society of Anesthesiologists
İ.V	:İntravenöz
DK	:Dakika

ML	:mililitre
KG	:Kilogram
M2	:Metrekare
TM	:Tümör
ES	:Eritrosit Süspansiyonu
TDP	:Taze Donmuş Plazma
ORT	:Ortalama
SS	:Standart Deviasyon
PREOP	:Preoperatif
POSTOP	:Postoperaif
SAS	:Surgical Apgar Score-Cerrahi Apgar Skoru
PNS	:Paraneoplastik sendromlar
Sc <sub>r</sub>	:Serum Kreatinin
GÜTF	:Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
eGFR	:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
BNP	:Brain Natriüretik Peptid
KGD	:Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

## VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: WHO 2016 Renal Tümörlerin Güncel Sınıflaması .....	8
Tablo 2: Fuhrman Derecelendirme Sistemi .....	9
Tablo 3: 2017 TNM klasifikasyon sistemi.....	12
Tablo 4: TNM klasifikasyonuna göre RHK evrelendirilmesi.....	13
Tablo 5: Bosniak Kist Sınıflaması .....	17
Tablo 6:MetastatikRHK'de IMDC risk sınıflamasına göre önerilen tedavi şeması	22
Tablo 7: Cerrahi Apgar Skor ve Risk Sınıflaması .....	22
Tablo 8: Hastaların fiziksel özellikleri.....	35
Tablo 9: Hasta Grubunun Çeşitli Değişkenlerinin Dağılımı .....	36
Tablo 10:Hasta Grubunun Operatif ve Demografik Verileri.....	40
Tablo 11: Risk Gruplarına Göre Hastaların Demografik ve Operatif Verileri 1 .....	41
Tablo 12: Risk Gruplarına Göre Hastaların Demografik ve Operatif Verileri 2 .....	42
Tablo 13: Cinsiyet dağılımına göre Demografik ve Operatif Veriler.....	43
Tablo 14: SAS'ın risk sınıflamasına göre GFR değişimleri .....	44
Tablo 15: Hastaların Komorbidetelerine göre GFR değişimi.....	45
Tablo 16: Hastaların Sigara kullanımına göre GFR değişimi.....	46
Tablo 17: Hastaların Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre GFR değişimi.....	47

**VII. ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil 1: Gerota fasyası ve b6breği çevreleyen yapılar .....	4
Şekil 2: B6breğin makroskopik g6runt6s6.....	4
Şekil 3: Patolojik evrelere g6re hasta dağılımı .....	37
Şekil 4: T6m6r lokalizasyonuna g6re hasta dağılımı.....	37
Şekil 5: Histopatolojik sınıflandırılmaya g6re sonuçlar .....	38
Şekil 6: Perioperatif d6nemde komplikasyonlar.....	39



## VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Laparoskopik radikal nefrektomi materyalinin makroskopik görüntüsü.....	9
Resim 2: Açık Radikal Nefrektomi Materyali Makroskopik Görüntüsü.....	10
Resim 3: Açık RN yapılan sağ böbreğin preoperatif BT görüntüsü.....	15
Resim 4: Laparoskopik RN yapılan sağ böbreğin preoperatif BT görüntüsü.....	15
Resim 5: Sağ Laparoskopik RN için port girişleri.....	33



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri içinde en sık rastlanan solid kitleler renal hücreli karsinomdur (RHK) ve tüm renal kitlelerin yaklaşık % 85-90'ını oluşturur. Erişkinlerdeki tüm tümörler içerisinde yaklaşık %3'lük bir payı olan RHK, ürolojik organlar içerisinde en agresif tümör grubunu oluşturur ve prostat ile mesane kanserlerinden sonra 3. en sık görülen tümördür. Gelişen teknoloji ile beraber görüntüleme yöntemlerinin de gelişmesi ve yaygınlaşması sonucu RHK insidansında artış izlenmiştir. Böbrek kitleleri için klasik triad olan “ batında şişlik, gross hematüri, lomber ağrı” ya artık hastaların %10'undan daha az bir kısmında rastlanmaktadır ve bu semptomlarla yakalanan hastalar genelde ileri evre tümörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Türkiye’de ise İzmir’de 1993-1994’te Fidaner ve ark.’ın yaptığı bir çalışmada erkeklerde RHK görülme oranı 100.000’de 1.9 iken, kadınlarda 1.6 olarak bulunmuştur (180)

Böbrek kitlelerinin ilk doğru değerlendirilmesi 1826’da Konig’in gözlemlerine dayanmaktadır. 1855’te Robin, solid böbrek tümörlerini incelemiş ve renal tümörlerin böbreğin tübüler epitelinden kaynaklandığı kararına varmıştır. İlk planlı nefrektomi ise 1869 yılında Simon tarafından gerçekleştirilmiştir. Robson tarafından 1963 yılında tanımlanan radikal nefrektomi ile elde edilen yüksek yaşam süreleri bu yöntemi uzun dönem böbrek tümörü tedavisinde altın standart haline getirmiştir. Ancak son 2-3 dekatta minimal invaziv yöntemlerin gelişmesi ile radikal nefrektomi 2. Seçenek olarak düşünölmeye başlamıştır (96).

Radikal nefrektomi (RN) operasyonlarından sonra renal fonksiyonlardaki etkilenme pek çok çalışmaya konu olmuştur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızının  $<60$  ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olması şeklinde tanımlanmıştır. Böbrek tümörlerinde uygulanan RN, KBY gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (181). KBY’nin kardiyovasküler sistem hastalıkları için de bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. KBY olan hastalarda KBY olmayanlara göre kardiyovasküler mortalite 2 kat daha fazladır.

Gawande ve ark., 2007 yılında, ismini obstetrik Apgar Skor'dan esinlenerek belirledikleri Cerrahi Apgar Skor'u (SAS: Surgical Apgar Score) tanımladılar. Yalnızca üç intraoperatif faktörün (en düşük kalp tepe atımı, en düşük ortalama arteriyel basınç ve tahmini kan kaybı) değerlendirildiği bu yeni skorlama sistemi basitliği ile dikkat çekti. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, bu skorlama sisteminin, postoperatif komplikasyon insidansının ve mortalitenin öngörülmesinde oldukça etkili olduğu gösterildi (116).

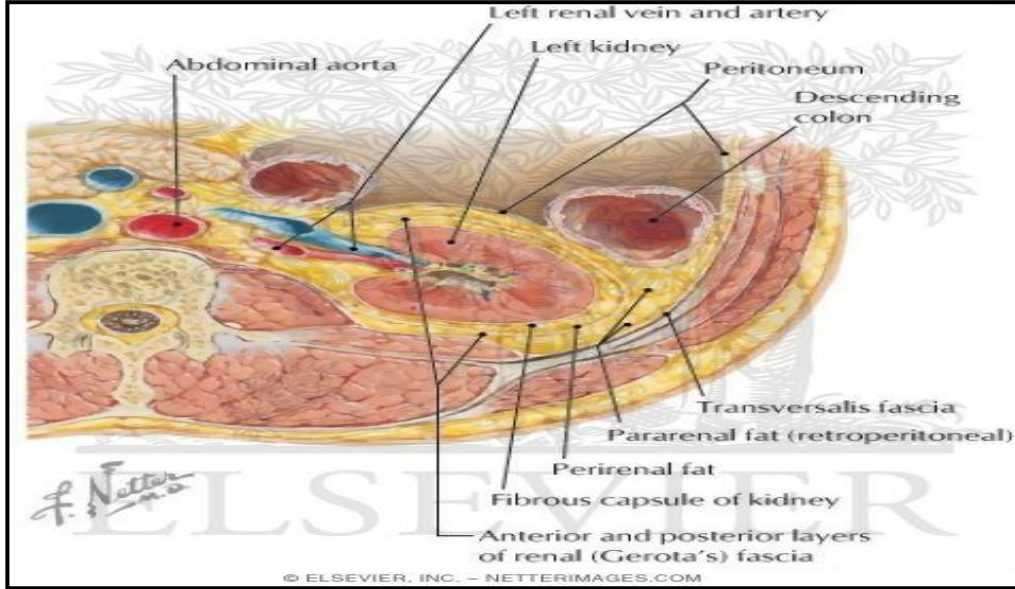
Küçük renal kitlelerde parsiyel nefrektomi (PN) ile karşılaştırmalı yayınlarda RN'nin uzun dönemde renal fonksiyonları olumsuz etkilediği ve PN'e göre kardiyovasküler sistem morbiditesini arttırdığı gösterilmiştir (182). Çalışmamızı RN uygulanan hastalarda intraoperatif surgical apgar skoru (SAS)' nun erken ve uzun dönemde renal fonksiyonlardaki etkilenmeyi ne oranda öngöreceğini planlayarak hazırladık. SAS skoru açısından risk grubunu oluşturan hastalara, uzun dönemdeki GFR değişimlerinden etkilenmemesi ve dolayısıyla olası kronik böbrek yetmezliği sürecinin önüne geçilmesi için erken dönemde böbrek koruyucu tedaviler ve diyet uygulamaları önerilebileceğini düşündük.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Böbrek Anatomisi

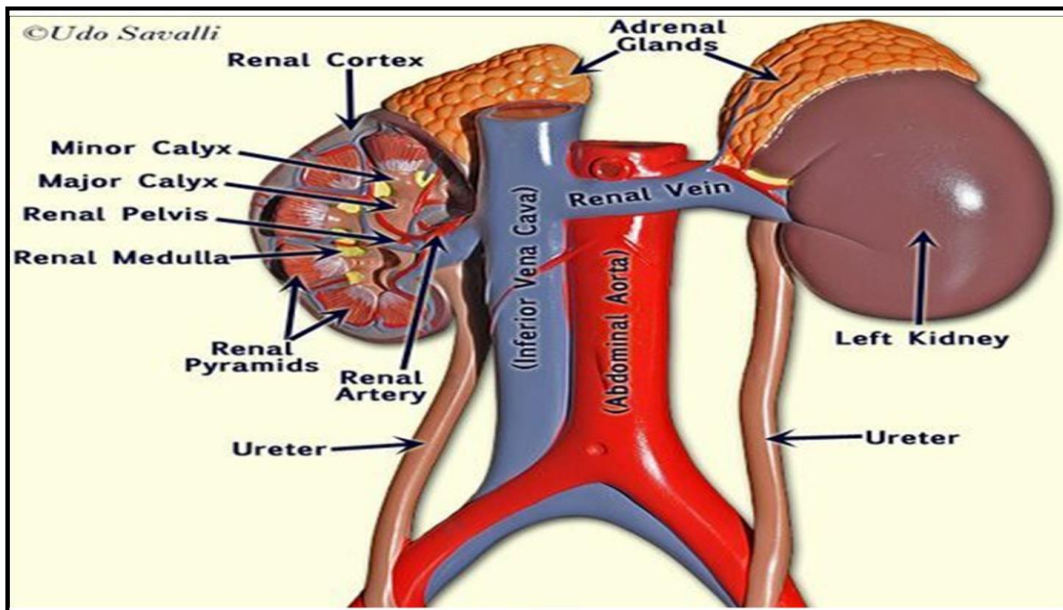
Böbrekler, kahverengi-kırmızı renkte organlar olup batın arka duvarında intraabdominal olarak psoas kasının ön tarafında, retroperitonda yerleşimlidir. İki böbrek de yaklaşık 12x6x3 cm boyutlarındadır. Her iki böbreğin alt polleri üst pollerine göre daha lateralize ve daha anterior yerleşimlidir. Her iki renal hilus da medial bölgededir. Üst uç T12 vertebra, alt uç L3 vertebra hizasına denk gelmektedir. Fakat sağda karaciğer yerleşiminden dolayı sağ böbrek, sol böbreğe göre ortalama 1-2 cm aşağı yerleşimlidir. Nefes alımı ile aşağı ve yukarı yönde hareket edebilirler (1).

Böbreklerin dış yüzünde kapsula fibroza denilen fibröz bir tabaka vardır ve bu tabaka parankimi sıkı bir şekilde sarar. Kapsula Fibroza'nın hemen dışında yağdan oluşmuş bir tabaka mevcuttur, kapsula adipoza olarak adlandırılır. Her daim böbrek posteriorunda daha fazla görülür. Kapsula Adipöz'nin dışında da tüm böbreği saran Gerota fasyası bulunur. Gerota fasyası, böbrek içindeki patolojileri sınırlayıp aynı zamanda böbreği dıştan gelen patolojilerden büyük ölçüde koruyan bir bariyerdir (2). Gerota fasyasının da dışında pararenal yağ tabakası bulunur (Şekil 1).



**Şekil 1:** Gerota fasyası ve böbreği çevreleyen yapılar (Netter, Atlas of Human Anatomy)

Böbreğin makroskopik değerlendirilmesinde iki farklı kısım vardır: dış kısmında daha açık renkte renal korteks ve iç kısmında daha koyu renkte ve çizgili olarak görünen renal medulla. Orta kısımdaki boşlukta ise idrarın taşındığı sinüs renalis vardır. (3) Renal korteks, medulla içindeki piramidler arasında uzanım gösterir ve burada Bertini Kolonları olarak isimlendirilir. Her bir böbrekte de yaklaşık 1-2 milyon nefron bulunur (2) (Şekil 1 ve 2).



**Şekil 2:** Böbreğin makroskopik görüntüsü ( Udo Savalli)

Medial yüzünde yer alan renal hilus kaliksleri, renal pelvisi ve ana damarsal yapılar ile nöral dokuları içerir. Tümör yayılmasının ana odağıdır ve tümör yayılmasının değerlendirilmesinde önem arz eder (1-3). Böbreğin ana vasküler yapıları değişmekle birlikte genelde bir tane renal arterden ve bir tane renal venden oluşur.

## 2.2 Renal Hücreli Kanser

### 2.2.1 İnsidans ve Epidemiyoloji

Yetişkin çağda görülen tüm kanser vakalarının % 2-3' ünü böbrek tümörleri oluşturur (4). En çok görülen böbrek tümörleri RHK' dır. Tüm böbrek tümörlerinin % 85 ini oluşturur (5). Genelde 50 - 70 yaş civarında görülür ve erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha fazla görülür (6).

2012 senesinde Avrupa'da 84.400 yeni RHK tanısı ve 34.700 RHK ilişkili ölüm görüldü (7). 1990 başlarından itibaren RHK ilişkili ölüm oranları pek değişmedi ve zamanla azaldığı görüldü (8).

Amerika'da ise yeni tanı sayısında özellikle gençlerde artış görülmektedir (9). Düşük evrede saptanan kişilerde cerrahi ile kür sağlanabilirken, RHK olan hastalarda yaklaşık % 20-30 oranında tanı sırasında metastaz vardır. Ayrıca opere edilenlerin % 20-40'ında da daha sonra metastaz saptanmaktadır (10). Metastaz olanlarda 5 yıllık sağ kalım % 10'ndan daha azdır (11). Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla böbrek tümörleri daha sık saptanmaya başlamıştır ve bunlar genelde daha küçük boyutta ve erken evre kitleler olarak görülmektedirler (12,13). Fakat bunun gerçek bir artış olmadığı, gelecekte saptanacak tümörlerin erken yakalanması olarak düşünüldüğü ve insidansın göreceli şekilde artış gösterdiği şeklinde bir görüş de vardır (6). Ancak vaka sayısının artışına rağmen ölüm oranlarında belirgin bir değişme görülmemiştir (12-14).

### 2.2.1 Etiyoloji

RHK etyolojisinde birçok faktör bulunmaktadır. Bu etmenlerin başında sigara, obezite ve hipertansiyon gelmektedir. Birinci derece akrabalarında RHK olanlarda risk artmaktadır (15). Bu faktörlerin dışında; diyet alışkanlığı, mesleki karsinojenlere maruziyet, kronik aspirin hariç nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAID), ve asetaminofen kullanımı, viral hepatit gibi faktörlerin de risk grubunda olduğu düşünülmektedir (16 - 18).

2005'te yapılan bir meta-analizde 24 çalışma incelenmiş ve tütün kullanımının RHK ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Hiç sigara içmeyenler ile sigara içenler kıyaslandığında rölatif risk, sigara içen kolda 1,39 (1,27- 1,5) kat yüksek bulunmuştur. Erkek ve bayanlarda ise rölatif risk sırayla 1.54 (1.42 – 1.68), 1.22 (1,09– 1.36) olarak görülmüştür. Birçok çalışmayla beraber bu çalışmada da görüldüğü üzere sigara uzun sürede kümülatif etkiyle RHK görülme riskini artırır. Sigara bırakıldıktan on yıl sonrasında riskin net bir şekilde düştüğü de görülmüştür (19-20).

Obeziteyle ilgili yapılan çalışmalarda, obezite oranı arttıkça risk de artmakta ve bu risk artışı bayanlarda daha çok olmaktadır (21). Fakat bu riskin nasıl arttığı bilinmemektedir. Obez kişilerde yağ miktarının artışına bağlı vücutta östrojen seviyesi de artmaktadır. Östrojenin böbrek tümörünü indüklediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Obez kişilerde insülin like faktör artmakta ve dolayısıyla apoptosis azalmaktadır (22).

Hipertansiyon, bir diğer risk faktörüdür, ancak hipertansiyon ilaçlarının da RHK' a sebep olabileceği düşünülmektedir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı ile RHK riskinin arttığı gösterilmiştir (23).

Diyet ile RHK ilişkisine bakıldığında et ve süt ürünlerinin çok tüketilmesi ile RHK riski artmaktadır. Yapılan çalışmalarda kırmızı etin heterosiklik aminleri artırarak RHK riskini artırdığı görülmüştür. Sebze ve meyve tüketimi ile böbrek kanseri riski azalmaktadır (24).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'de ve KBY sonucunda yapılan diyaliz hastalarında da RHK gelişme riski yüksektir (25).

RHK'nin moleküler genetiğiyle ilgili son zamanlarda önemli bilgiler elde edilmiştir. RHK'nın sporadik ve familial formlarıyla ilgili supresor genler ve onkogenler tanımlanmıştır. Şeffaf hücreli karsinomda 3. kromozomun kısa kolunda DNA kaybı olduğu ve Von Hippel-Lindau (VHL) supresor geninin burada lokalize olduğu gösterilmiştir. Papiller hücreli karsinom kromozom 7 ve 17 de trizomi, kromozom 1, 16 ve Y'deki anormalliklerle karakterizedir (26).

Bütün bunlarla beraber literatür risk faktörleri konusunda hala yetersiz kalmaktadır (27). Sonuçta RHK riskini azaltmak için en etkili öneri sigaranın kesilmesi, hipertansiyon kontrolü ve kilo verilmesidir (28).

### 2.2.3 Patoloji

RHK'lar makroskopik olarak genelde yuvarlak veya oval şekillidirler. Büyük kısmında gerçek bir kapsül bulunmaz, komprese olmuş parankim ve fibrotik pseudokapsül bulunur. Çoğu RHK, üst üriner sistem karsinomlarının aksine, toplayıcı kanal karsinomu ve sarkomatoid varyantlar dışında gros infiltrasyon göstermezler.

Tamamıyla solid yapıdaki RHK'lara göre kistik dejenerasyon daha iyi prognozlidir ve % 10-20 arasında saptanır. Bütün RHK'larda %10- 20 civarında plak veya nokta şeklinde kalsifikasyon da saptanabilir (29,30).

RHK patolojik sınıflaması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmıştır ancak 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toplantısında yeniden sınıflandırıldı ve RHK 3 ana gruba ayrıldı (**Tablo 1**). Şeffaf hücreli (ccRHK), Papiller (pRHK, Tip 1 ve 2) ve Kromofob (kRHK). Bu sınıflama genetik ve sitogenetik özelliklere göre yapılmıştır (31, 32).

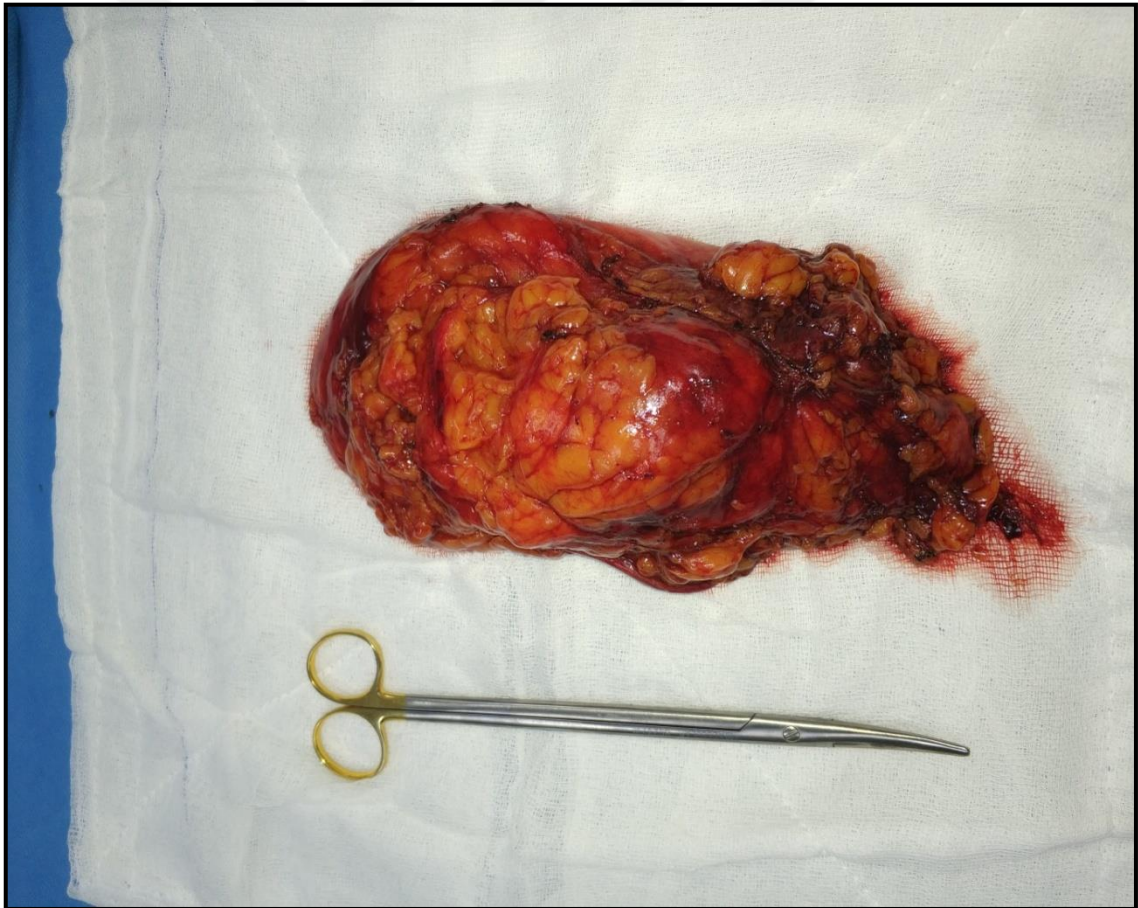
**Tablo 1:** WHO 2016 Renal Tümörlerin Güncel Sınıflaması (3 1 )

<p><b>Renal Hücreli Tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Şeffaf hücreli RHK</li> <li>• Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi</li> <li>• Papiller RHK</li> <li>• Herediter leiomyomatozis ilişkili RHK</li> <li>• Kromofob RHK</li> <li>• Toplayıcı sistem RHK</li> <li>• Renal medüller karsinoma</li> <li>• MIT ailesel transloke RHK</li> <li>• Suksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili RHK</li> <li>• Müsinöz tübüler ve spindle hücreli karsinoma</li> <li>• Tübülökistik RHK</li> <li>• Akkiz kistik renal hastalığa bağlı RHK</li> <li>• Şeffaf hücreli papiller RHK</li> <li>• Sınıflandırılmayan RHK</li> <li>• Papiller Adenoma</li> <li>• Onkositoma</li> </ul> <p><b>Metanefrik Tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metanefrik adenoma</li> <li>• Metanefrik adenofibroma</li> <li>• Metanefrik stromal tümör</li> </ul> <p><b>Çocukluk çağı Nefroblastik ve kistik tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrojenik kalıntılar</li> <li>• Nefroblastoma</li> <li>• Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma</li> <li>• Pediatrik kistik nefroma</li> </ul> <p><b>Mesenkimal tümörler</b></p> <p><b>Çocukluk çağı mesenkimal tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Şeffaf hücreli sarkoma</li> <li>• Rabdoid tümör</li> <li>• Konjenital mesoblastik nefroma</li> <li>• İnfantta Kalsifiye renal tümör</li> </ul>	<p><b>Erişkin çağı mesenkimal tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leiomyosarkom</li> <li>• Anjiyosarkom</li> <li>• Rabdomyosarkom</li> <li>• Osteosarkom</li> <li>• Sinovial sarkom</li> <li>• Ewing sarkomu</li> <li>• Anjiyomyolipom</li> <li>• Epiteloid anjiyomyolipom</li> <li>• Leiomyom</li> <li>• Hemanjiyom</li> <li>• Lenfanjiyom</li> <li>• Hemanjiyoblastom</li> <li>• Juxtaglomerüler hücreli tümör</li> <li>• Renomedullar interstisyel hücreli tümör</li> <li>• Schwannoma</li> <li>• Soliter fibröz tümör</li> </ul> <p><b>Epitelyal ve stromal tümör ailesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kistik nefroma</li> <li>• Mixed epitelyal ve stromal tümör</li> </ul> <p><b>Nöroendokrin tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İyi diferansiye nöroendokrin tümör</li> <li>• Geniş hücreli nöroendokrin karsinom</li> <li>• Küçük hücreli nöroendokrin karsinom</li> <li>• Feokromasitoma</li> </ul> <p><b>Diğer tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal hematopoietik tümörler</li> <li>• Kök hücre tümörleri</li> </ul> <p><b>Metastatik Tümörler</b></p>
--	--

Histolojik tanı ise, RHK tipiyle beraber nükleer derecesi, sarkomatoid özellik gösterip göstermediği, vasküler invazyon, tümör nekrozu olup olmadığı, toplayıcı sistem ve perirenal yağlı doku invazyonunun varlığının belirtilmesi gerekmektedir. En çok kabul gören olan nükleer derecelendirme sistemi Fuhrman derecelendirme sistemidir (33). Ancak ISUP toplantısında, nükleusun ölçü ve şekli esas alınan, daha basit hale getirilmiş bir nükleer derecelendirme sistemi önerilmiştir. Gelecekte Fuhrman derecelendirme sisteminden daha önemli olacağı düşünülmektedir (34).

Tablo 2: Fuhrman Derecelendirme Sistemi

<b>Grade 1</b>	Küçük yuvarlak nükleus ( $10\mu\text{m}$ 'den küçük), belirsiz nükleol
<b>Grade 2</b>	Daha iri ( $15\mu\text{m}$ ) nükleus, 10x büyütme ile seçilemeyen ya da zorlukla seçilen nükleol
<b>Grade 3</b>	İri ( $20\mu\text{m}$ ) nükleus, 10x büyütme ile rahatça izlenen belirgin nükleol
<b>Grade 4</b>	Geniş ve düzensiz pleomorfik nükleus, tek veya çok sayıda belirgin makronükleol



Resim 1: Laparoskopik radikal nefrektomi materyalinin makroskopik görüntüsü (GÜTF)



**Resim 2:** Açık Radikal Nefrektomi Materyali Makroskopik Görüntüsü (GÜTF)

### 2.2.3.1 Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom

En çok görülen RHK tipidir ve bütün RHK'ların % 70-80' ini oluştururlar. Vaskülarizasyon açısından zengin tümörlerdir. Adını histolojik incelemede hazırlık aşamasında kullanılan boyalardan dolayı sitoplazmanın şeffaf görünmesinden alır. Mikroskopik olarak berrak, granüler ya da her iki hücre tipi birden bulunur..

Tümör sınırları genelde düzgündür, kapsül yoktur ve perirenal yağ dokusuna veya renal vene invaze olabilir. Makroskopik olarak genelde altın sarısı renkte ve bazen nekrotik ve hemorajik alanlar içerebilir. Bu sarı rengin sebebi zengin lipid içeriğidir. Şeffaf hücreli RHK, büyük oranda vimentin ve sitokeratin antikorları ile reaksiyon gösterir ve EMA pozitifdir. Aynı zamanda CK 8 ve 18 boyanması da pozitifdir. Proksimal tübül epitel hücrelerinde eksprese edilen RCC antijeni ve tübül epitel hücrelerinde eksprese edilen CD10 antikorları ccRHK ve pRHK'le büyük oranda reaksiyon gösterir fakat kRHK la reaksiyon göstermez (35).

Kromozom 3p kaybı ve 3p25 kromozomunda bulunan VHL gen mutasyonu çoğunlukla bulunur.

Ayrıca SETD2, BAP1 ve PBRM1 gibi tümör süpresör genlerinde de mutasyon saptanabilir. Bu genlerin özellikleri, ccRHK da çoğunlukla delesyona uğrayan VHL geninin hemen yakınında tanımlanmış olmasıdır (36).

### 2.2.3.2 Papiller Renal Hücreli Karsinom

İkinci en sık görülen RHK tipidir ve tüm olguların yaklaşık % 10-15' ini oluştururlar. Edinsel kistik renal hastalıklarda ve Son Dönem Böbrek Hastalığında daha sık görülen RHK çeşididir (37). Diğer RHK'lara nazaran bilateral görülme oranı daha yüksektir ve % 40'ı multipl odaklıdır (38).

pRHK, makroskopik olarak kahverengi ya da sarı renkte, psödokapsül ile çevrelenmiş yumuşak yapıdadır. Mikroskopik olarak ise klasik olarak köpüksü makrofaj içeren lipid yüklü, fibrovasküler odakların etrafında neoplastik epitel hücreleriyle sarılı papiller yapıdadır. Hücre sitoplazmaları eozinofilik, amlofilik ya da parsiyel olarak şeffaf görünebilirler. Ayrıca muhtemelen VHL gen mutasyonu olmadığından dolayı hipovasküler tümörlerdir (39,40).

pRHK 2 alt gruba ayrılır (31); Tip 1 ve 2. Bu tipler biyolojik ve klinik olarak birbirinden ayrılmıştır; tip 1, MET germline mutasyonu aktivasyonu ile ilişkili iken ve tip 2 ise NRF2-ARE yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir (42).

### 2.2.3.3 Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Bu tip, tüm RHK'ların yaklaşık % 4-5'ini oluşturur. Toplayıcı kanalın kortikal kesiminden kaynaklanırlar (43,44).

Makroskopik incelemede genelde açık ten renginde, solid ve homojen, kortikal yerleşimli, iyi sınırlı, kapsülsüz tümörlerdir. Mikroskopik olarak yapılar fibrovasküler septasyonlarla birbirinden ayrılmıştır ve solid büyüme paterni gösterirler. Hücreler çoğunlukla berrak, eozinofilik ya da her iki çeşidin karışımı şeklinde görünürler, perinükleer halo görünümü tipiktir. Fuhrman derecelendirme sistemi ile derecelendirilemezler çünkü doğal olarak nükleer atipi mevcuttur. Bundan dolayı alternatif bir derecelendirme sistemi amaçlanmasına rağmen henüz bulunamamıştır (45).

kRHK'ın prognozu diğer 2 RHK alt tipine göre daha iyidir. Beş ve 10 yıllık sağ kalım % 90'ın üzerindedir (46-47). Metastatik vakalarda bile yavaş seyirli oldukları gösterilmiştir.

## 2.2.4 Evreleme Ve Klasifikasyon

RHK, bilimsel ve klinik olarak Amerikan Kanser Komitesinin (AJCC) yayınladığı TNM sınıflamasına göre yapılır. Bu sınıflamada evre 1 ve evre 2 organa sınırlı, Evre 3 kanserler lokal invaziv veya lenf tutulumu gösteren kanserlerdir. Evre 4 kanserler ise komşu organlara direk invazyon gösteren ya da metastaz yapmış kanserleri ifade eder. En iyi prognoz evre 1 ve 2 kanserlerde izlenir (30).

2012’de yayınlanan TNM evreleme sisteminin çok merkezli çalışmalarla prognostik değeri araştırılmış ve en son 2017 ‘de revize edilmiştir (48-50) (**Tablo 3**).

Tablo 3: 2017 TNM klasifikasyon sistemi

<b>T- Primer Tümör</b>	
Tx	Primer tümörün varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir.
T0	Primer tümör saptanamamıştır.
T1	Tümör böbreğe sınırlıdır ve en uzun ölçüsü 7 cm ve altındadır.
	T1a Tümör 4 cm ve altındadır.
	T1b Tümör 4 cm’nin üstünde ve 7 cm ve altındadır.
T2	Tümör böbreğe sınırlıdır ve en uzun ölçüsü 7 cm’nin üstündedir.
	T2a Tümör 7 cm üstünde ve 10 cm ve altındadır.
	T2b Tümör 10 cm’den büyüktür ve böbreğe sınırlıdır .
T3	Tümör majör venlere ya da perinefritik dokulara uzanır ancak ipsilateral sürrenal dokuya ulaşmamıştır, gerota fasyasını geçmemiştir
	T3a Tümör renal ven veya dallarına (kas tabakası içeren dalları) uzanmıştır ya da perirenal ve/veya renal sinüs yaşlı dokuya invazidir ancak gerota fasyasını geçmemiştir.
	T3b Tümör diyafram altı vena kavaya ulaşmıştır.
	T3c Tümör diyafram üstü vena kavaya ulaşmıştır ya da vena kava duvarını invaze etmiştir.
T4	Tümör gerota fasyasını geçmiştir (ipsilateral sürrenal dokuya bitişik uzanım dahil)
<b>N – Rejyonel Lenf Nodu</b>	
Nx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	Rejyonel lenf nodlarına metastaz var
<b>M – Uzak Metastaz</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

**Tablo 4:** TNM klasifikasyonuna göre RHK evrelendirilmesi

Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre 4	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

## 2.2.5 Tanı

### 2.2.5.1 Semptomlar ve Fizik Muayene

Renal kitlelerin çoğu, böbrekler retroperitonda yerleştiği için ileri evrelerde bile semptom vermeyebilir. Böbrek kitlelerine artık çoğunlukla insidental olarak görüntüleme yöntemleriyle tanı konulur. Klasik triad; gross hematüri, yan ağrısı ve ele gelen abdominal kitledir ancak hastaların % 6-10'unda gözlenmektedir. Palpabl kitle ifadesi nedeniyle ileri evre hastalığı işaret eder (52,53).

Böbrek tümörleri tanısında fizik muayeninin yeri sınırlıdır. Karında palpabl kitle, palpabl servikal lenf nodu ve bilateral ekstremitte ödemi izlenebilir. Metastatik hastalar metastazın sebep olduğu öksürük veya kemik metastazı sebebiyle kemik ağrılarıyla başvurabilir (30,54).

RHK'lı hastalarda yaklaşık % 10-20 oranında Paraneoplastik sendromlar (PNS) görülür. PNS böbrekte fizyolojik olarak salgılanan renin, eritropoetin, prostaglandinler gibi mediyatörlerin normal seviyesinden daha çok salgılanmasıyla ya da böbrekten salınmayan HCG, paratiroid hormon, insülin ve çeşitli sitokinlerin salgılanmasıyla görülür. Bu hastalarda sedimentasyon artışı, yüksek kan basıncı, kilo kaybı, anemi, ateş yüksekliği, hiperkalsemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu (Stauffer sendromu), nöromyopati, polistemi ve amiloidozis görülebilir (55,56).

### 2.2.5.2 Laboratuvar İncelemesi

RHK'dan şüphenildiğinde istenmesi gereken laboratuvar tetkikleri serum tam kan sayımı, kreatinin, sedimentasyon, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfataz düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ve düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri ile koagülasyon parametreleri ve idrar analizidir (57).

### 2.2.5.3 Radyolojik Bulgular

Böbrek tümörlerinin artan görüntüleme yöntemlerinin kullanımına bağlı günümüzde yaklaşık % 40-50'si batin ultrasonografisi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile rastlantısal olarak tespit edilmektedir (58).

-Ultrasonografi (USG) ile küçük kitlelerin tanınması zor olsa da yaygın kullanılması sebebi ile erken tanıda önemli bir yeri vardır. Yapan kişiye göre başarısı değişmektedir. USG başarısı için tümörün yeri, boyutu ve ekojenitesi önemlidir. Bazen BT ile net olarak değerlendirilemeyen lezyonların içeriğinin tanımlanmasında ek tetkik olarak istenebilmektedir. Yine intraoperatif, intraparakimal kitlelerin tanımlanmasında da USG kullanılmaktadır (59).

Ameliyat sonrası takipte BT (Bilgisayarlı Tomografi) veya USG kullanılabilir. Hangisinin kullanılacağına hastaya göre karar verilmelidir ama özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde BT daha değerlidir. Fakat BT ile takiplerde özellikle gençlerde radyasyon etkisi göz ardı edilmemelidir.

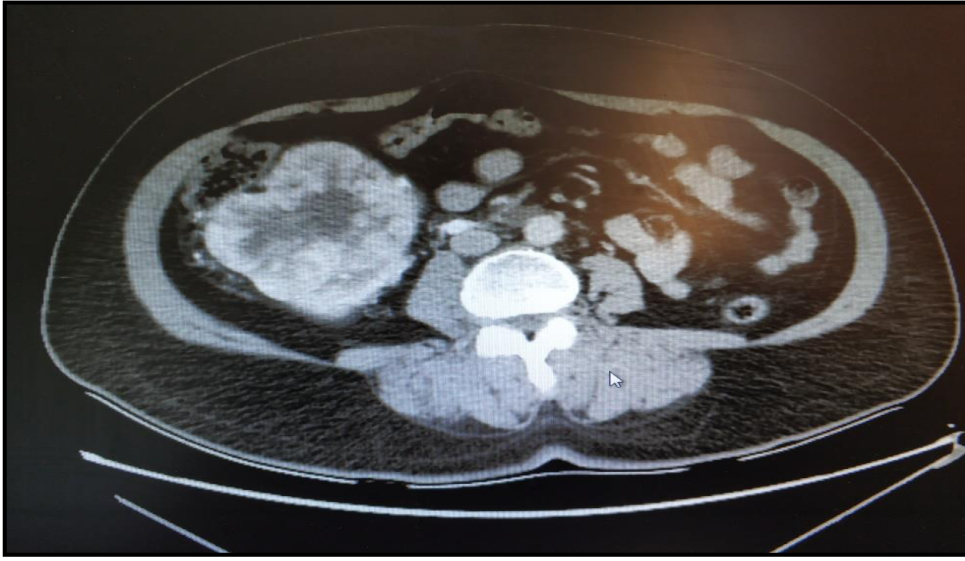
-Bilgisayarlı Tomografi (BT), USG'de şüpheli olabilen solid böbrek tümörlerine kesin tanı konulmasını sağlar (60,61). BT çekilirken kontrastsız ve kontrastlı görüntüler alınıp bu görüntülerde Hounsfield ünitelerine bakılmalıdır. İkisinin arasında 15 üniteden fazla fark olması RHK açısından anlamlı kabul edilir (62). Kontrastsız görüntülerde kist içi kalsifikasyon olması durumunda malignite olabileceği düşünülmelidir.

Kontrastlı görüntülerdeki perinefrik alandaki lineer uzantılar tümöral dağılmayı gösteren doğru bir bulgu olmayabilir çünkü ödem, enfeksiyon gibi durumlarda da aynı çizgilenmeler görülebilmektedir. Perinefrik nodülerite artışı invazyon açısından daha spesifik bir bulgudur. Sürrenal bezlerin kontrastlanmasında farklılık ya da kontrastlanmaması veya bezlerin yer değiştirmeleri sürrenal invazyonu açısından anlamlı olabilmektedir. Venöz tutulumu gösteren en spesifik bulgu renal venin içindeki trombus varlığıdır (63).

BT ile ayrıca şunlar hakkında bilgi sağlanmaktadır (64) ;

-Tanıyı teyid etmek dışında kontralateral böbreğin kısmen fonksiyonu ve morfolojisi, ekstrarenal yayılım, venöz infiltrasyon, lenf nodu tutulumu ve sürrenal bez yayılımı ve diğer solid organlar hakkında hakkında bilgi sahibi olunmaktadır (65).

- >2 cm, hiler veya retroperitoneal lenf nodları, genellikle malignite ile uyumlu iken 2 cm den küçük lenf nodları genelde inflamatuvar tiptedir.



**Resim 3:** Açık RN yapılan sağ böbreğin preoperatif BT görüntüsü (GÜTF)



**Resim 4:** Laparoskopik RN yapılan sağ böbreğin preoperatif BT görüntüsü (GÜTF)

-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), aynı anda birden fazla planda çekim yapılabilmesi ve yumuşak dokularda çok iyi görüntü sağlaması diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olan yanlarıdır (66). BT de görülebilen yanıtıcı kalsifikasyonlar MRG'da görülmez (67). Böbrek yetmezliğinde BT için nefrotoksik olan kontrast madde kullanılamamakta iken MRG da nefrotoksik olmayan kontrast maddeler kullanılır. Fakat nadiren bu kontrast maddeye bağlı retroperitoneal fibrosiz görülebilmektedir. MRG'da radyasyonun olmaması, çocuk, genç ve gebe hastalar için de avantajlıdır. Fakat yüksek maliyeti ve çekim süresinin de uzun olması handikaplarıdır (68).

MRG, evrelendirmede BT'e göre daha değerlidir (69). Renal vena invazyon veya vena kavadaki trombüsleri kontrast olmaksızın gösterebilir (70,71). Nefron koruyucu cerrahi (NKC) planlanan tümörlerin tipini ve morfolojisini belirlemek için de MRG kullanılabilir (71).

MRG, kompleks böbrek kistlerinin (Bosniak IIF-III) tanısında da kullanılabilir. Bu kistlerde BT, düşük spesifite (%76) ve sensitivite (%36) gösterdiğinden doğruluğu sınırlıdır. Ancak aynı vakalarda kontrastlı USG'nin yüksek spesifite (% 97) ve sensitivite (% 100) gösterdiği görülmüştür (72).

-Pozitron emisyon tomografisi (PET) RHK tanısında kullanılması önerilmemektedir Çünkü kullanılan ajanlar üriner sistemden atılmakta olup yüksek yalancı pozitiflik oranı mevcuttur (73).

Bosniak Kist Sınıflaması (**Tablo 5**) böbrek kistlerinin BT'deki özelliklerine göre değerlendirildiği, kistlerin malignite potansiyellerini öngören beş kategoriye ayrıldığı bir sınıflandırmadır (74,75).

Tablo 5: Bosniak Kist Sınıflaması

Bosniak Kategorisi	Tanımı	Özelliği
I	Basit kist. İnce duvarlı ve anekoiktir. Kalsifikasyon, septa, solid komponent içermez. Kontrast tutulumu olmaz, su ile aynı dansitededir	Benign
II	Birkaç ince septa içerebilen basit kisttir. Çok ince kalsifikasyon içerebilir, Düzgün sınırlı, genellikle 3 cm altındaki boyutlardadır.	Benign
III	İnce septasyonlar, nodüler ya da çizgisel kalsifikasyon içeren hiperdens kistlerdir. BT'de bir kistin IIF olabilmesi için; <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> cm olmalı</li> <li>• Duvarının en az <math>\frac{1}{4}</math>'ü izlenebilmeli yani egzofitik olmalı</li> <li>• Kontrast tutulumu olmamalı</li> </ul>	5 yıla kadar takip (malignite ihtimali mevcuttur)
III	Kalın veya multipl septalar içeren, duvarında nodül barındıran hiperdens kistlerdir.	Cerrahi ya da aktif takip gereklidir. Yaklaşık % 50'si maligndir.
IV	Kistik alanlar içeren solid kitlelerdir.	Tedavi (Çok yüksek ihtimal maligndir)

*-Perkütan böbrek biyopsisi*, takip planlanan küçük tümörlerde veya metastazı olan kişilerde tedavi şeklini belirlemek amaçlı yapılır. Ayrıca klinik-radyolojik net tümör teşhisi konulamadığında da yapılabilmektedir (76-81). Ek hastalığı fazla olan, düşük hastalarda tedavi sonucunu değiştirmeyeceği için önerilmemektedir. Kesin ameliyat olacak kişilerde önerilmemektedir. Perkütan biyopsi planlanırken tümör ekimi ihtimali göz önünde tutulmalıdır. Psödoanevrizma gelişmesi de çok az görülen başka bir komplikasyonudur (81).

### 2.2.6. Prognostik Faktörler

**Anatomik Faktörler**, en önemli prognostik faktördür. TNM sınıflamasında kullanılan tümör boyutu, venöz infiltrasyon, kapsül invazyon olup olmaması, adrenal infiltrasyon, lenf nodu varlığı veya metastaz olup olmadığını içermektedir. Örnek olarak 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım T1a tümörlerde % 97 iken, T4 tümörlerde % 20 civarındadır. Uzak metastaz olan kişilerde ise sağ kalım akciğer için % 50, kemik için % 5–30, beyin ve diğer organlar için ise % 0–5 seviyesindedir (82).

**Histolojik Faktörler;** RHK alt tipini, tümör derecesini, mikrovasküler invazyonu, sarkomatoid komponenti, tümör nekrozu varlığını ve toplayıcı sistem invazyonunu içerir (83). Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi, en çok kabul gören derecelendirme sistemidir (84-85).

**Klinik Faktörler;** hastanın genel performans durumu, lokalize semptomların varlığı, anemi, kaşeksi, trombosit sayısı, C-reaktif Protein (CRP), nötrofil/lenfosit oranı ve albümin seviyeleridir (87-91). Lokal ya da sistemik semptomu olan hastaların prognozu rastlantısal saptanan hastalara göre daha kötüdür. (92-94).

**Moleküler Faktörler;** prognostik faktör olarak bazı genetik ve molekuler markırlar araştırılmaktadır. Bunlar arasında karbonik anhidraz IX (CaIX), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksiyle indüklenebilen faktör, Ki67, p53, PTEN (hücre döngüsü), E-Kadherin, CD44 sayılabilir. Şu ana kadar bu faktörler yaygın kullanım alanı bulamamıştır. VHL genindeki değişikliğin ve hipoksi faktör-1'in prognozadaki rolü tartışmalıdır. VEGF ise daha agresif tümör tipi ile ilişkilidir. Yüksek karbonik anhidraz 9 seviyeleri ileri evre RHK ile bağlantılıdır. Çeşitli çalışmalarda ise Ki-67 bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur ve Ki-67 yüksekliği daha kötü bir klinik seyri gösterir. Moleküler belirteçler ile ilgili çok merkezli prospektif bir çalışmanın henüz olmaması klinikte kullanımlarını sınırlamaktadır (95).

## 2.2.7 Tedavi

### 2.2.7.1 Lokalize Hastalıkta Tedavi

#### 2.2.7.1.A. Cerrahi Tedavi

**Radikal Nefrektomi (RN):** RN ilk olarak Robson tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır. (96). Bu operasyonun klasik tanımında; renal arter ve renal venin bağlanması ve kesilmesi, böbreğin Gerota fasyası ile birlikte, aynı taraf adrenal bez ve proksimal üreter ile birlikte, bölgesel lenfadenektomi de yapılarak çıkarılması vardır. (97). RN sonrası 5 yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalık için % 75-95, perinefrik yağ ve adrenal bez tutulumu olanlar için % 65-80, vena kava trombüsü olanlar için % 40-60, lenf nodu tutulumu olanlar için %10-20 ve metastatik hastalığı olanlar için % 0-5'tir (98).

Günümüzde RN, tümör boyutu büyük olan; NKC ya da laparoskopik cerrahi için uygun olmayan olgularda, vena kavaya uzanım gösteren komplike tümör trombüsü varlığında, tek organ metastazı olan ve aynı seansta metastazektomi de planlanan olgularda tercih edilmektedir (98).

**Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC):** Günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve etkin olarak bu yöntemlerin kullanılması RHK olgularının daha küçük boyutlarda ve erken evrede rastlantısal olarak yakalanma olasılığını belirgin olarak arttırmıştır. Bunun sonucu olarak bu tümörlerin tedavisinde NKC en çok tercih edilen cerrahi yöntem olmuştur (99). NKC'de amaç, tümörün tamamen çıkartılması ve geride mümkün olduğunca çok fonksiyonel parankiminin bırakılmasıdır (100).

Şu anda parsiyel nefrektomi kesin endikasyonları;

- Soliter böbrek,
- Bilateral böbrek tümörü
- Şiddetli kronik böbrek hastalığıdır.

Rölatif endikasyonları;

- Karşı taraf böbrekte potansiyel hastalık olması (nefrolitiasis, geçirilmiş pyelonefrit, üreteropelvik bileşke darlığı, vesikoüreteral reflü, kistik böbrek veya böbrek yetmezliği şüphesi olan ya da hipofonksiyone böbrek gibi)
- Böbrek yetmezliği potansiyeli olan komorbid hastalar (DM, HT gibi)
- Multifokal böbrek tümörleridir (VHL, TS gibi).

Elektif olarak PN önerilen hastalar ise;

- 4 cm altı tümörü olan hastalar,
- Genç hastalar
- Periferik yerleşimli kitlelerdir.

**Laparoskopik Radikal Nefrektomi (LRN):** Venöz trombüsü olmayan ya da vena kavaya uzanmayan lokalize renal ven trombüsü olan, lenf nodu tutulumu olmayan, < 7 cm tümörlerde kullanılmaktadır. LRN özellikle evresi T1b ya da daha altında olan tümörlerde hastalara daha konforlu bir operasyon sonrası dönem sağladığı için yaygın olarak uygulanmaktadır (101).

**Laparoskopik Nefron Koruyucu Cerrahi (LNKC):** Renal ven trombüsü olmayan, soliter ve periferik yerleşimli tümörlerde uygulanan ve halen gelişmekte olan yeni bir tekniktir. Uzun dönem verilere halen ulaşılamamışsa da eldeki bulgular oldukça yüz güldürücüdür (110).

### **2.2.7.1.B. Aktif İzlem**

Yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda küçük renal kitlelerin kansere özgü mortalite oranları düşüktür (102,103). “Watchful Waiting”, bekle gör olarak adlandırılır ve bu yöntem aktif tedaviyi kaldıramayacak düşükün hastalara önerilmektedir, izlem klinik olarak gerekli olmadıkça görüntüleme yapılmaması şeklindedir. Aktif izlem ise aralıklı olarak tümör boyutunun görüntüleme sistemleri ile takip edilmesi demektir ve amaç yapılacak müdahaleyi ötelemektir (104).

### **2.2.7.1.C. Kryoablasyon:**

Bu yöntemle tümör dokusu, sağlıklı parankimi de içine alan güvenlik sınırıyla birlikte -20 derece sıcaklıkta hızlı bir şekilde dondurularak tümör hücrelerinin yıkımı sağlanır. Daha sonra bu ölü doku granülasyonla iyileşir (105). Shingleton ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada perkütan kryoablasyon uyguladıkları 90 olguluk serilerinde %7 rezidü ya da rekürren tümör bildirmektedir (106).

### **2.2.7.1.D. Diğer tedaviler:**

Perkütan radyofrekans (RF) ablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon, high-intensity focused ultrasound (HIFU) gibi görüntüleme eşliğinde perkütan ve minimal girişimsel teknikler RHK'ların tedavisine alternatif yöntemler olarak öne sürülmüştür (107).

### **2.2.7.2 Metastatik Hastalıkta Tedavi**

Metastatik hastalıkta cerrahi tedavi, sadece tümör yükünün tamamıyla çıkartılabildiği durumlarda küratif bir yaklaşımdır. Çoğu olguda ise sitoreduktif nefrektomi palyatif bir tedavi yöntemidir ve sistemik tedavi gereklidir. Yapılan çalışmalarda immunoterapi ile kombine edilen sitoreduktif nefrektominin, sadece immunoterapiye göre, uzun dönemde sağkalımı belirgin arttırdığı görülmüştür (108).

### **Kemoterapi:**

RHK, konvansiyonel kemoterapiye ise oldukça dirençlidir. Bu direnç, tümörün proksimal tübüllerden kaynaklanmasına ve bu kısmın ilaç direncinden sorumlu p-glikoprotein sentezinden sorumlu olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber diğer ürolojik malignitelere oranla RHK immunoterapiye daha duyarlıdır (53).

### **Radyoterapi:**

Özellikle beyin ve kemik metastazları olan hastaların semptomatik tedavisinde RT kullanılmaktadır. Onun dışında primer tedavide yeri yoktur (109).

### **İmmunoterapi:**

-IFN- $\alpha$ : IFN-  $\alpha$  tedavisinin sistemik RHK'de lezyonları yaklaşık % 25 küçülttüğü bilinmektedir. Ancak geniş serili çalışmalarda hedefe yönelik tedavilere karşın sağkalım avantajı göstermemiştir (108).

-Interlökin-2: 1985 yılından itibaren tedavide kullanılmakta olup tedaviye yanıt % 7-27 aralığındadır ancak yüksek toksisitesi kullanımını sınırlamaktadır (109, 110).

-Aşılar: ilk aşama tedaviye ek olarak tümör antijeni olan 5T4 aşısı denenmiş ancak plaseboya üstünlük göstermemiştir (111). Şu anda da devam eden birçok monoklonal antikorun ve aşının faz I ve II çalışması mevcuttur.

-İmmün kontrol noktası inhibitörleri: Monoklonal antikorları hedefler ve T hücre reseptörünü inhibe eden PD-1 veya sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4)'ü bloke ederek tümör spesifik T hücre immünesini düzenler (112). Nivolumab (PD-1 inhibitörü) ve ipilimumab (CTLA-4 antikor) kombinasyonu özellikle 2. Basamak tedavide 1. Seçenek olarak önerilmektedir.

- Hedefe yönelik tedavi: Tirozin kinaz inhibitörleri (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Aksitinib, Kabozantinib, Lenvatinib, Tivozanib); VHL gen defektinde VEGF ekspresyonunun ve trombosit miktarının artmasına bağlı olarak anjiyogenez oluşumunu bloke ederek etki göstermektedirler. Sunitinip ve pazopanip şeffaf hücreli subtiplerde 1. Basamak tedavide önerilmektedir. (113-115).

-Monoklonal antikorlar: Bevasizumab bu amaçla kullanılan dolaşan VEGF'i hedefleyen ajandır.

-mTor inhibitörleri: Temsirolimus ve oral kullanılan everolimus bu amaçla kullanılan spesifik inhibitörlerdir. Temsirolimus da yüksek risk grubunda 1. Basamak tedavide önerilmektedir. Tedavi şeması **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** Metastatik RHK’de IMDC risk sınıflamasına göre önerilen tedavi şeması (EUA 2018)

IMDC Risk Sınıflaması	Birinci Basamak Tedavi	İkinci Basamak Tedavi	Üçüncü Basamak Tedavi
Düşük Risk	sunitinib/pazopanib	kabozantinib/nivolumab	kabozantinib/nivolumab
Orta/yüksek Risk	ipilimumab/nivolumab	kabozantinib/VEGF’e yönelik tedavi	kabozantinib/alternatif hedefe yönelik tedavi
	kabozantinib/sunitinib/pazopanib*	nivolumab/VEGF’e yönelik tedavi	nivolumab/alternatif hedefe yönelik tedavi

\* pazopanib sadece orta riskli sınıfta

### 2.3 Cerrahi Apgar Skor (Surgical Apgar Score: SAS)

Cerrahi Apgar Skor (SAS) ilk olarak 2007 yılında Gawande ve ark. (116) tarafından tanımlanmıştır. SAS, kolektomi operasyonu geçirmiş olan 303 olgunun retrospektif değerlendirilmesi sonucu ortaya konmuştur. Bu skorlama sistemi, olguları; gözlenen intraoperatif en düşük ortalama arteriyel basınç, intraoperatif en düşük kalp tepe atımı ve kanama miktarına göre 10 puan üzerinden değerlendirip, üç risk grubuna ayırmaktadır. Düşük SAS değerlerine sahip olgular, postoperatif erken dönem ve 30 gün için, komplikasyonlar ve mortalite açısından artmış riskli olarak değerlendirilmektedir (116,117). Cerrahi Apgar Skor belirlenmesi ve risk gruplaması **Tablo 7**’de gösterilmiştir (116).

**Tablo 7:** Cerrahi Apgar Skor ve Risk Sınıflaması

	0	1	2	3	4
Tahmini Kan Kaybı (ml)	>1000	601-1000	101-600	≤100	-
En düşük OAB (mm Hg)	<40	40-54	55-69	≥70	-
En düşük KTA (atım/dk)	>85	76-85	66-75	56-65	≤55

OAB: Ortalama arteriyel basınç KTA: Kalp tepe atımı

Cerrahi Apgar Skor risk sınıflaması	
Yüksek risk	0 – 4 Puan
Orta risk	5 – 7 Puan
Düşük risk	8 – 10 Puan

Cerrahi Apgar Skor, birçok araştırmacı tarafından cerrahinin tipi, hastaların genel performans kapasiteleri, komorbiditeleri veya kronik hastalıkları gibi birçok durum dikkate alınarak modifiye edilmiştir.

Wei Yu ve ark. malignite zemininde gelişmiş obstrüktif sarılık olgularının dahil edildiği çalışmalarında, plazma BNP düzeyleri ile SAS değerlerini kombine etmişler ve olgularda majör kardiyak olay insidansını incelemişlerdir. Bu çalışmada, preoperatif yüksek plazma BNP düzeyleri, düşük SAS skorları ile korele bulunmuş ve araştırmacılar, postoperatif istenmeyen kardiyak olayların tespitinde BNP-SAS kombinasyonuna dikkat çekmişlerdir (118).

Amy C. ve ark. karaciğer transplantasyonu uygulanan olgularda, Cerrahi Apgar Skor'dan kanama miktarını çıkarmış, yerine hastaya uygulanan kan transfüzyonu miktarını eklemiş ve bu yeni skorlama sistemini SAS-LT (Surgical Apgar Score Liver Transplant) olarak isimlendirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, transfüze edilen eritrosit süspansiyonu miktarı postoperatif komplikasyonlar ve mortalite açısından anlamlı ( $p:0.001$ ) bulunsa da SAS-LT tüm parametreleriyle değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ( $p:0.020$ ) (119).

Xue-Zong Xing ve ark. ise açık özefajektomi cerrahisi geçiren olguların dahil edildiği çalışmalarında SAS ile aynı parametreleri kullanmışlar ancak gözlenen kanama miktarının puanlamasında değişikliğe gitmişlerdir (0 puan: <600 mL; 1 puan: 301-600 mL; 2 puan: 201-300 mL; 3 puan:  $\leq 200$  ml). eSAS (esophageal Surgical Apgar Score), intraoperatif ölçümlerden sonra olguları iki risk grubuna ayırmaktadır (eSAS  $\leq 7$  ve eSAS >7). Yapılan istatistiksel incelemede, açık özefajektomi uygulanan olgularda, eSAS  $\leq 7$  olan olgularda, diğerlerine göre artmış morbidite ve uzamış hastane yatışı istatistiksel açıdan anlamlı olarak tespit edilmiştir. Yakın dönemde yapılan iki çalışma, düşükün (*frail*) geriatrik hasta popülasyonunda postoperatif erken ve geç dönem mortalite tahmini amacıyla SAS'ın kullanımına dikkat çekmiştir(120).

Kinga Mastalerz ve ark. (121) elektif laparoskopik cerrahi girişim uygulanan 70 yaş ve üzeri geriatrik olgularda gerçekteştirdikleri çalışmada, olguları Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (Comprehensive Geriatric Assessment) (KGD) ile düşükün olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmış, yapılan değerlendirmelerde, SAS,

postoperatif erken dönemde mortalite ve morbidite tahmininde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak postoperatif bir yıllık mortalite hızı tahmini açısından, düşünlük ve >85 yaş üzeri olmak bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilirken, SAS postoperatif bir yıllık mortalite açısından yetersiz bulunmuştur.

Geriatrik olguların dahil edildiği bir başka çalışmada ise abdominal kanser cerrahisi planlanan 70 yaş üzeri 165 olgu değerlendirmeye alınmış ve yapılan istatistiksel incelemede, postoperatif 30 gün için mortalite ve morbidite tahmininde her iki yöntemin (SAS ve KGD) kullanılabilceği, hatta bu iki yöntemin kombinasyonunun bu hasta grubu için postoperatif 30 günlük komplikasyonlar ve mortalite için tahmin başarısını artıracağı vurgulanmıştır. Ancak benzer çalışmalarla paralel olarak uzun dönem sonuçların tahmininde SAS yetersiz olarak değerlendirilmiş ve postoperatif bir yıllık mortalite için preoperatif albümin ve yaş bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (122).

Literatürdeki bilgiler ışığında SAS, yüksek riskli olguların tespit edilebilmesi amacıyla biyokimyasal tetkiklere veya uzun klinik değerlendirmelere ihtiyaç duyulmayacak düzeyde basit olması, cerrahi sürecin tamamlanmasıyla kolayca hesaplanabilmesi ile dikkat çekmektedir (117). Son yıllarda SAS, cerrahi sonrası erken dönem ve 30 günlük mortalite ve morbidite tahmini için, geliştirildiği hasta grubunun ötesinde, tüm major cerrahilerde kullanılabilir olarak kabul görmüştür (123). Postoperatif erken dönemde yaşamını yitiren hastaların büyük bir kısmının monitörize bakım olanaklarına erişim sağlayamadığı göz önünde bulundurulduğunda bu erken tanımlamanın potansiyel değeri daha kolay anlaşılacaktır (117,123).

## 2.4 Glomerüler Filtrasyon

İnsan böbreğinin her biri, glomerül adı verilen yaklaşık  $\sim 10^6$  kapiller ünite içerir (124). Glomerülden bowman kapsülü içine filtre olan sıvıya glomerüler filtrat adı verilir. Glomerüler kapillerlerin membranları ise glomerüler membran adını alır. Glomerüler membran özelleşmiş bir yapıdır ve başlıca 3 kısımdan oluşur:

- Kapillerlerin kendisine ait endotel tabakası
- Bazal membran
- Bazal membranın dışında yer alan epitelyal hücreler

Çok katmanlı olmasına karşın glomerüler membranın geçirgenliği olağan bir kapillere göre 100 - 500 kat fazladır. Kapiller endotel hücreleri arasında fenestrae (pencere) adı verilen binlerce delik yer alır. Bazal membranın diğer tarafında ise epitelyal hücrelere ait slit por adı verilen aralıklar yer alır. Permeabilitesi (geçirgenliği) fazla olmasına karşın glomerüler membranın seçiciliği molekül büyüklüğüne göre değişmektedir.

#### 2.4.1 Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı denir. Normal bir erkekte bu değer yaklaşık 125 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ( $\pm 20$ ml/dk), kadında ise 95 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ( $\pm 20$  ml/dk). Başka bir deyişle, GFR=125ml/dk/1,73m<sup>2</sup>, 1 dakikada 125 ml plazma o maddeden temizlenmiş demektir. Günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150-180 litredir (125 ml/dakika  $\times$  1440 dakika), ama %99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır.

Glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü, böbrek yetersizliği derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından önemlidir (124).

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kreatinin yerine GFR değerinin her zaman daha üstün olduğu bilinmektedir. MDRD formülü serum kreatinin değerini, yaşı, cinsiyeti ve ırkı içeren ve GFR hesabında en sık kullanılan formüllerden biridir (125).

**GFR<sub>MDRD</sub>** : Son yıllarda GFR'nin kestirilmesinde Cockcroft-Gault eşitliğinden daha doğru sonuç verebilen bir eşitlik bildirilmiştir (126). Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (MDRD) çalışmasından çıkarılan bu eşitlik (formül), kreatinin klirensinden çok GFR'nin kestirilmesi sağlamaktadır. Bu formülde S<sub>Cr</sub> ve BUN yanısıra albümin düzeyi, yaş, cinsiyet ve ırk göz önünde bulundurulurken, eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez ve idrar toplanması gerekmemektedir. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir.

Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir (126).

Dünyada 2 ayrı MDRD eşitliği kullanılmaktadır: 4 değişkenli ve 6 değişkenli.  
4 değişkenli MDRD formülü:

$$\mathbf{GFR_{MDRD} = 175 \times (SCr)^{-1,154} \times (Yaş)^{-0,203} \times 0,742 \text{ (kadınsa)} \times 1,212 \text{ (hasta siyah ise)}}$$

6 değişkenli MDRD formülü:

$$\mathbf{GFR_{MDRD} = 170 \times (SCr)^{-0,999} \times (Yaş)^{-0,176} \times (BUN)^{-0,17} \times (Alb)^{0,318} \times 0,762 \text{ (kadınsa)} \times 1,18 \text{ (hasta siyah ise)}}$$

$GFR_{MDRD}$  eşitlikleri  $GFR$  hesaplamada tüm Dünya'da yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak bu formüllerin de yanlış sonuç verebileceği unutulmamalıdır. Nedenler arasında; obezite, yaygın ödem, akut ve hızlı gelişen böbrek yetersizliği, proteinden zengin, veya tam tersi fakir diyet sayılabilir. Biz çalışmamızda 4 değişkenli MDRD formülünü kullandık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 19.06.2019 tarih ve 2019/266 sayılı kararı ile izni alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, Etik Kurul izni alındıktan sonra hastanemizde açık ve laparoskopik radikal nefrektomi cerrahi geçiren 111 olguda, Cerrahi Apgar Skor (SAS) hesaplamaları gerçekleştirilmiş ve SAS skoru ile MDRD formülü ile hesaplanan erken ve uzun dönem GFR arasındaki ilişki açısından hastalar değerlendirilmiştir.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) üroloji kliniğine Ocak 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında renal kitle nedeni ile başvuran ve sonrasında açık veya laparoskopik radikal nefrektomi ameliyatı yapılan hastalar çalışmaya alındı. Eksik veri tespit edilen, metastatik hastalığı olanlar, 18 yaşın altında olanlar, patolojisi tümör dışı patoloji gelen ya da postoperatif takiplerine gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Operasyondan sonraki birinci yıl içerisinde ölen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Ulaşılabilen hastalardan ilk 1 yıl içerisinde ölen 3 hasta mevcut idi, bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 111 hastanın verileri derlenip, araştırma kapsamında değerlendirildi. Bu çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş ve verileri toplanmış, retrospektif değerlendirilmeyi içermektedir.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, sigara kullanım durumu, ASA skoru), laboratuvar bulguları (Preoperatif, postoperatif 1. gün ve 6. ay ve 1.Yıl kontrol Hg, Hct, WBC, Neu, Lym, Plt, Kreatinin) hastane bilgi yönetim sistemi olan ENLİL Programından elde edildi. Renal kitlelerin preoperatif görüntüleri ENLİL hastane sistemi kullanılarak BT veya MR üzerinden elde edilmiştir. Değerlendirme esnasında kitlenin tarafı (sağ veya sol), böbrek hangi pol yerleşimli olduğu (alt pol, orta pol, üst pol), renal sinüs ve toplayıcı sistem ile ilişkisi ve çevre dokular ile ilişkisine bakılıp kaydedildi.

Hastalardan Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) 'nde BT veya MR çekilmeyen hastaların, dış merkezlerde çekilen görüntülemeleri hastane arşiv bölümünden sisteme yükletilerek değerlendirildi.

Renal kitlelerin patolojik özellikleri, GÜTF Patoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanmış olan patoloji raporlarına bakılarak elde edildi. Patolojik özelliklerden; histolojik alt tip, böbrek lokalizasyonu, tümörün patolojik boyutu, cerrahi sınır durumu, tümör evresi, sarkomatoid diferansiyasyon değerlendirildi. Sonuçlar 2017 TNM (50) evrelemesine göre evrelendirildi.

Hastaların peroperatif verileri, operasyon süresince hastaların izlenen tüm monitör verileri [tansiyon arteryel (TA) değerleri, kalp tepe atımı (KTA) dahil] kayıt altına alındı. KTA, monitör trend grafiklerine birer dakika aralıklarla kaydedildi. OAB ise, eğer hastaya invaziv arteryel basınç monitörizasyonu uygulanmışsa birer dakika aralıkla, TA değerleri manşon ile ölçülmüşse beşer dakika aralıklarla kaydedildi. Operasyon sonunda monitör nümerik trend tabloları incelenerek, operasyonun başlangıcından sonuna kadar gözlenen en düşük KTA ve ortalama arteryel basınç (OAB) kayıt altına alındı. Operasyon esnasında gözlenen kanama miktarı, cerrahi sahadan aspire edilen kanlı mayi, cerrahi sahaya verilen yıkama solüsyonları ve kullanılan tüm kompres araçları (spanç, batın kompres vs.) dikkate alınarak hesaplandı ve tahmini kan kaybı kayıt altına alındı. Bununla birlikte, intraoperatif dönemde hastaya transfüze edilen kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, havuzlanmış trombosit süspansiyonu, aferez trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma) miktarı da kayıt altına alındı. Operasyon sonunda cerrahi işlemin bitişiyle ilk insizyondan itibaren başlatılmış olan operasyon süresi hesaplanarak kaydedildi.

Operasyon sonunda hastalara ait verilerden gözlenen en düşük KTA, gözlenen en düşük OAB ve kanama miktarı ile Cerrahi Apgar Skor hesaplandı.

Vücut kitle İndeksi (VKİ);  $VKI = \frac{\text{Vücut ağırlığı(kg)}}{\text{boy (m}^2\text{)}}$  formülüne göre hesaplandı. Tanı anındaki, ameliyat sonrası erken dönemdeki ve son kontrole geldikleri tarihteki üre, kreatinin değerleriyle Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışması formülüne göre hesaplanmış GFR değerleri incelendi (125). MDRD formülüne göre GFR hesaplanması aşağıdaki formülasyon kullanılarak yapıldı;

$$\text{“GFR}=175 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times 0.742 \text{ (eğer birey kadınsa)”}$$

### 3.1 Cerrahi Yöntem

#### 3.1.1 Açık Radikal Nefrektomi

Böbrek tümörlerinin tanısı, yıllar içerisinde, görüntüleme yöntemlerinin de gelişmesiyle artmıştır. Bu şekilde, insidans artışından söz etmek mümkündür. Tanı artışıyla birlikte nefrektomi sayıları da artmıştır. Laparoskopik ve daha sonrasında robotik radikal ve parsiyel nefrektomilerin tedaviye girişi ve yaygınlaşmasıyla artık altın standart tedavi yaklaşımı özelliğini yitirmeye başlasa da popülerliği hala yüksek oranda devam etmektedir. Üroloji pratiğinde açık radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi tecrübesinin yüksek olması, özel cihaz ve ortam gerektirmemesi, öğrenme sürecinin diğer metodlarla kıyaslanmayacak derecede kısa olması, uzun dönem onkolojik sonuçlarının çok iyi tecrübe edilmiş olması, trombektomi gibi fazladan yapılması gereken işlemlere olanak sağlaması da popülaritesinin devamının sebepleri olarak gösterilebilir.

Açık radikal nefrektomi ilk kez 1963'de Robson tarafından tanımlanmıştır (95). Orijinal tanımlama; böbrek arter ve veni bağlanarak gerota fasiası ve ipsilateral adrenal bez ve proksimal üreterin çıkarılmasını içermekte idi. Ancak daha sonra rutin surrenektomi ameliyatın bir parçası olmaktan çıkarılmıştır. Vena cavaya yapılan trombektomi ve lenfadenektomi standart prosedürde yer almamakla birlikte, hastanın metastaz durumuna göre karar verilerek beraberinde uygulanabilir. Açık radikal nefrektomide belki de en önemli aşaması, Gerota fasyasının çıkarılmasıdır. Çünkü perinefrik yağ dokusunu içeren kapsüler invazyon hastaların yaklaşık %25'inde mevcuttur. Lenfadenektomi, daha kesin patolojik evreleme sağlamakla birlikte yeri hala tartışmalıdır. Tartışmalar, mikrometastatik lenf nodu tutulumu olan hastalar üzerinden sürmektedir (128). Ancak görüntüleme tespit edilmemiş bir lenf nodu pozitifliği yoksa genel yaklaşık lenfadenektominin gereksizliği yönündedir.

Açık radikal nefrektomi sırasında ipsilateral adrenalektomi de sık tartışılan bir konudur. Renal hücreli karsinomda adrenal tutulumu hematojen yolla ve direk yayılım yoluyla olmaktadır. Diğer taraftaki adrenalın sağlam olması şartıyla tek taraflı adrenalektomi yapılması hormonal açıdan sorun oluşturmayacağı bilgisinden yola çıkan cerrahlar adrenalektomi kararını daha kolay verebilmektedirler. Renal hücreli kanserde adrenal tutulumu insidansı %1.2-10 arasında bildirilmiştir (129).

Bununla birlikte, tutulum insidansı, tümörün üst polden köken alması ve tümör evresi ile birlikte artış göstermektedir (130). Genel olarak, bilgisayarlı tomografide adrenalın ayırt edilememesi, büyümüş veya itilmiş olması durumunda ve böbreğin üst polüne yerleşmiş tümörlerde adrenalektomi önerilse de son çalışmalar, üst pol yerleşiminin adrenal tutulumunu tahmin etmede yeterli olmadığını fakat tümör boyutunun bu konuda değeri olduğunu bildirmiştir (131)

### **Açık Radikal Nefrektomi Cerrahi Teknikleri:**

Radikal nefrektomideki tüm yaklaşımlarda amaç böbreğin Gerota fasiası ile çıkarılmasıdır. Bunun için böbrek fasiası ile birlikte etraf organ ve dokulardan serbestlendikten sonra arter ve ven varsa aksesuar dalları da bağlanarak çıkarılır. Genel olarak dikkat edilmesi gereken noktalardan bazıları renal venin sağda kısa solda uzun olmasına dikkat edilerek bağlanması, gonadal, adrenal ve lumbar venlerin de gözden kaçırılmadan bağlanması, mutlaka önce arterin sonra venin bağlanması ve proksimal ureterin de bağlanarak böbreğin adrenal bez ve gerota fasiası ile çıkarılmasıdır. Radikal nefrektomi kabul görmüş ve yaygın uygulama alanı bulan 3 yaklaşım mevcuttur:

1. Flank insizyon
2. Torakoabdominal insizyon
3. Transabdominal (Chevron veya Anterior Subkostal)

### **İnsizyon:**

Flank insizyon: Retroperitona ve böbreğe direk ulaşma açısından çok uygun bir yöntemdir. Tüm cerrahi işlemler ekstrapitoneal ve ekstraplevral olarak olduğu için başka sistemlerle ilgili komplikasyon riski de azaltılmış olur. Böbrek periferinde bulunan küçük kitlelerde parsiyel nefrektomi için de uygun bir yaklaşımdır. Ancak böbrek arter ve veni diğer yaklaşımlarda olduğu kadar net görülemez ve kolayca manüple edilemez. Bu sebeplerle; büyük tümörlerde, üst pole yayılımı olan tümörlerde, vena cava'ya da müdahale edilmesi gereken veya değerlendirilmesi gereken tümörlerde, lenfadenektomi de planlanan girişimler de optimal bir yaklaşım olmayabilir. Flank insizyonda subkostal yaklaşım yeterli olabileceği gibi üst pol yerleşimli tümörlerde ve adrenal bezin de değerlendirilmesi gerektiğinde 11. Ve 12. kotların insizyonu/rezeksiyonu gerekebilmektedir.

Torakoabdominal insizyon: Bu yaklaşım, özellikle sol tarafta, büyük ve üst pol tümörlerinde çok iyi bir cerrahi saha gözlemi imkanı tanımaktadır. Bununla birlikte adrenallerin değerlendirilmesine daha çok olanak sağladığı gibi toraksa kadar iyi bir bakı alanı sağlar. Sekiz ile onuncu kosta arasından tümöre ve cerraha uygun olan bir yerden insizyon yapılır. Kostaların arasından insizyon yapılabileceği gibi Kosta üzerinden insizyon yapıp kot rezeksiyonu da yapılabilir. İnsizyon posterior aksiller çizgiden başlayarak kostal kıkırdak kenarından devam ettirilerek orta hattan umblikusa kadar ilerletilir. Cerrahi kesiyi kapatırken interkostal sinir blokajı postoperatif olarak oluşabilecek şiddetli ağrıyı azaltabilir.

Transabdominal (Chevron veya Anterior subkostal) insizyon: Diğer iki yaklaşıma göre daha fazla kullanılan bir insizyondur. Bu insizyondan yapılan yaklaşım ile ana damarlar ve renal pedikül mükemmel bir şekilde görülebilir. Abdominal organlar değerlendirilebilir. Gerekğinde lenfadenektomi rahatlıkla yapılabilir hatta karşı taraf retroperitona da girilerek değerlendirme ve müdahale yapılabilir. Solda kolon mediale doğru serbestleştirilerek aort ve vena cava ortaya konur (Mattox manevrası), sağda ise Cattell-Brasch manevrası ile kolon ve duodenum medialize edilir. Bu şekilde komşu organ yaralanmaları da minimize edilmiş olur.

### **Komplikasyonlar:**

Açık radikal nefrektomi sırasında, tümörün yeri, büyüklüğü, organ komşuluğu, damar ve invazyon yapısı, cerrahi yaklaşımın şekli ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak değişen oranlarda komplikasyonlar görülebilir. Bu cerrahinin mortalitesi günümüzde %2'den azdır. Cerrahi sırasında görülen kanamalar genellikle vena cava inferiorun dallarından (gonadal ven, adrenal ven ve lumbar venler) olmaktadır. Bununla birlikte karaciğer, dalak, pankreas ve duodenum yaralanmaları da olabilmektedir. Organ yaralanmalarında kanama için surgicell yeterli olabilecekken bazen durdurulamayan dalak yaralanmalarında splenektomiye de geçilebilmektedir. Karaciğerdeki yaralanmalar genellikle koterizasyon ve Surgicel ile durabilirken safra yollarına açılan yaralanmalarda mutlak drenaj ve dikkatli onarım gerekmektedir. Pankreas kuyruğu yaralanmalarında distal pankreatektomi gerekebilir. Ameliyat sırasında fark edilmeyen pankreas yaralanmalarında ileriki dönemde pankreatik fistüller veya psödokistler meydana gelebilmektedir. Akciğerler de özellikle torakoabdominal yaklaşımlarda yaralanabilir.

En sık görülen komplikasyon pnömotorakstır. İntraoperatif fark edilen bir pnömotoraks basit bir şekilde göğüs tüpü ve sualtı drenajıyla tedavi edilebilir.

### **3.1.2 Laparoskopik Radikal Nefrektomi**

Laparoskopik nefrektomi, ilk olarak 1990 yılında Clayman ve ark.'ları tarafından yapılmasının ardından günümüzde standart tedavi modaliteleri arasında yerini almıştır (132,133). Açık cerrahiye kıyasla daha az morbidite, postoperatif analjezi gereksinimi, hastanede kalış süresi, iyileşme süresi ve benzer uzun dönem onkolojik sonuçları nedeniyle laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) T1-2 böbrek hücreli karsinomun cerrahi tedavisinde yeni altın standart tedavi olarak görülmektedir (134,135).

#### **Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar :**

LRN, laparoskopi öğrenme eğrisinin başlangıcındaki cerrahlar için klinik evre T1a-bN0M0 böbrek tümörlerde önerilmektedir (136,137). Bununla birlikte gelişmiş merkezlerde tümör boyutunun 10 cm'yi aştığı T2 ve T3 tümörlerde de LRN başarıyla uygulanmaktadır (138,139). Tüm laparoskopik uygulamalar için kontrendikasyon olarak kabul edilen klinik durumlar LRN için de geçerlidir. Bunlar; genel anestezi ve pnömoperitonumun tolere edilememesi, masif hemoperitonum, karın duvarı enfeksiyonu, büyük karın duvarı fitiği, yaygın peritonit, düzeltilemeyen koagülopati ve şüpheli asittir. Her ne kadar böbrek veni ya da vena kavada trombus olması 2007 yılına kadar LRN için kontrendikasyon olarak kabul edilse de; artık gelişmiş merkezlerde bu hastalara da LRN başarı ile uygulanmaktadır (140).

#### **Transperitoneal Laparoskopik Radikal Nefrektomi**

Transperitoneal girişimlerde abdomene hava Veress iğnesi kullanılarak veya Hasson tekniği ile verilir ve pnömoperitoneum oluşturulur. Kapalı pnömoperitoneum oluşturmanın diğer bir yolu da; optikli trokar sistemlerinin kullanılmasıdır. İlk trokarın (10 veya 10/11 mm) Veress iğnesinin girildiği bölgeden yerleştirilmesinin ardından ikinci trokar, cerrahın tercihi göre uygun boyuttaki trokar ile yapılır. Bu sırada, oda karartılır laparoskopun ışığı ile, abdominal duvarda epigastik damarların kontrolü yapılır. Genel kural olarak, rektus kası ve epigastrik damar kanamasını önlemek amacıyla ikinci trokar orta hattan veya orta hattın 8 cm lateralinden yerleştirilmelidir.

Trokarların yerleştirilmesi için 10-12 mmHg pnömoperitonum basınç yeterli olmasına rağmen; bütün trokarların yerleştirilmesine kadar başlangıç basıncın 15-20 mm Hg arasında olması tercih edilir (141). Sağ nefrektomi için, peritoneal insizyon ile Told Hattı'nın disseksiyonu, duodenumun Kocher manevrası ile Gerota fasyasından ayrılması ve hepatik triangüler ligamanın insizyonu bu cerrahinin önemli basamaklarını oluşturmaktadır. Vena cavanın anteriorunda sağ gonadal venin insersiyosu saptanır ve vena cavanın anterior yüzü böbreğe doğru takip edildiğinde sağ renal ven ve hemen arkasında renal arter tespit edilir (142). Sol böbrek için, üstte splenofrenik ligamentten altta Told hattının lateral sınırını oluşturacak bir insizyon yapılır. İnen mezokolon Gerota fasyasından keskin ve künt disseksiyonlarla ayrılır. Splenokolik ligament, splenorenal ligamente kadar insize edilir. Gonadal venin bulunmasının ardından renal arter ve ven disseke edilir ve ligatüre edilir (142).



**Resim 5:** Sağ Laparoskopik RN için port girişleri (GÜTF)

### **Retroperitonoskopik Radikal Nefrektomi**

Retroperitonoskopik radikal nefrektominin geniş ölçüde tanımlanması Gill ve Rassweiler tarafından yapılmıştır (143). Retroperitoneal yaklaşımda ilk insizyon yeri için en sık tercih edilen yer 12. kostanın altıdır. Buradan lumbodorsal aponevroz ile Gerota fasyası arasından retroperitoneal alana ulaşılan açık bir kanal oluşturulur. İlk girişimde yeterli alanın oluşabilmesi amacıyla parmakla veya balonla dilatasyon yapılır.

Bu dilatasyon önde psoas kasına ve fasyasına kadar, arkada ise Gerota fasyasına kadar gerçekleştirilir. Retroperitonun genişletilmesinin ardından 10 mm'lik trokar (Bluntport, Medsystems, Menlo Park, CA) yerleştirilir. Primer portun yerleştirildiği yerde oluşabilecek CO<sub>2</sub> kaçağını önlemek ve cilt altı amfizem riskini azaltmak için derin bir çapraz dikiş konulur. Bu arada, Hasson kanülü çevresine jelli gaz yerleştirilmesi gibi maliyet düşürücü yöntemler de bu amaçla kullanılabilir. Retroperitonoskopi için üç port yaklaşımı kullanılır (144). İkinci trokarlar cerrahın tercihinine göre yerleştirilir. Ancak posterior aksiler hattın arkasına trokar yerleştirilmesi önerilmez. Psoas kasının medial kenarının disseksiyonunun ardından Gerota fasyasına paralel bir insizyon yapılırsa renal hiluma kolaylıkla ulaşılır. Spesimen sıklıkla 5-7 cm'lik bir flank insizyon ile çıkarılır; ancak herhangi bir port yerinin genişletilmesi veya spesimenin morselasyonu ile de spesimen çıkarılabilir. Morselasyon yapıldığı takdirde patolojik inceleme ile ilgili sorunlar yaşanabilmesinin yanında, morselasyon sonrası hastanın daha az postoperatif rahatsızlık duyacağı konusunda da net veriler yoktur. Morselasyon konusunda üçüncü ve en önemli sorun ise; morselasyonun port yerinde tümör ekimine neden olabileceği endişesidir. Bugüne kadar bu konuda toplam 3 olgu bildirilmiştir (145,146).

### 3.2 İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tanımlayıcı bilgiler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzdeler kullanılarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerden ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U, üç veya daha fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis önemlilik testleri kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak belirlenmiş olup bu değer altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma kapsamında geriye dönük taramayla çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra 111 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması  $57.1 \pm 13.4$  yıl olarak hesaplandı. Hastaların kilo ortalaması  $78.1 \pm 14.3$  kg olarak hesaplandı. Boy ortalaması ise  $166.8 \pm 10.7$  cm olarak bulundu. VKİ ise  $28.2 \pm 5.2$  olarak hesaplandı (**Tablo 8**).

**Tablo 8:** Hastaların fiziksel özellikleri

	Ortalama	Standart Deviasyon (SD) ( $\pm$ )
YAŞ (yıl)	57.1	$\pm 13.4$
KİLO (kg)	78.1	$\pm 14.3$
BOY (cm)	166.8	$\pm 10.7$
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28.2	$\pm 5.2$

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların % 63.1'i (70/111)'i erkekti. %36.9'u (41/111) ise kadındı. Bu oran literatürdeki RHK oranı 3/2 oranı ile uyumluydu.

Kitlenin olduğu taraflara bakıldığında ise 64 tanesi ( %57.7) sağ böbrek, 47 tanesi ( %42.3) ise sol böbrek kaynaklı olduğu görüldü. Bilateralite özelliği gösteren tümöre rastlanmadı (**Tablo 9**).

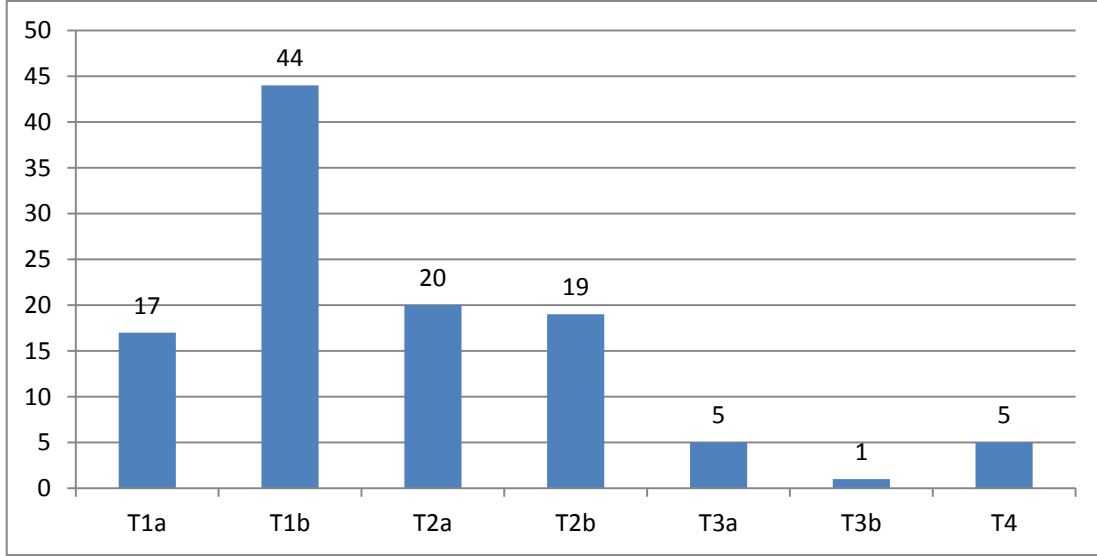
Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde 111 hastanın 65'i (%58.6) en az bir ek hastalığa sahip idi. Diabetes Mellitus (DM) 20 hastada, hipertansiyon (HT) 44 hastada, koroner arter hastalığı (KAH) ise 20 hastada saptandı. Altı hastada ise bronşiyal astım bulunmaktaydı. Hastalar ayrıca böbrek hasarı oluşturarak GFR düşürme olasılığı düşünülen DM, HT ve KAH hastalıklarından herhangi birine sahip olanlar, böbrek hasarı oluşturmayacağı düşünülen diğer hastalıklara sahip olanlar ve hastaliksız olanlar olarak da 3 gruba ayrıldı. DM+HT+KAH grubunda 54 (%48,6) hasta, diğer hastalıklar grubunda 11 (%9,9) hasta, hastaliksız grupta ise 46 (%41.4) hasta saptandı (**Tablo 9**).

**Tablo 9:** Hasta Grubunun Çeşitli Değişkenlerinin Dağılımı

		Hasta Sayısı (n)	%
<b>CİNSİYET (n)</b>	Erkek	70	63,1%
	Kadın	41	36,9%
<b>TARAF (n)</b>	Sağ	64	57,7%
	Sol	47	42,3%
<b>EK HASTALIK (n)</b>	Var	65	58,6%
	Yok	46	41,4%
<b>EK HASTALIK-1 (n)</b>	Yok	46	41,4%
	Dm+HT+KAH	54	48,6%
	Diğer	11	9,9%
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>) (n)</b>	Normal	30	27,0%
	Kilolu	48	43,2%
	Obez	33	29,7%
<b>TÜMÖR LOKALİZASYONU (n)</b>	Alt	34	30,6%
	Orta	34	30,6%
	Üst	43	38,7%
<b>KOMPLİKASYON (n)</b>	Var	22	19,8%
	Yok	89	80,2%
<b>TRANSFÜZYON (n)</b>	Var	31	27,9%
	Yok	80	72,1%
<b>SİGARA (n)</b>	Bırakmış	9	8,1%
	Var	33	29,7%
	Yok	69	62,2%
<b>LENF NODU (n)</b>	Var	5	4,5%
	Yok	106	95,5%
<b>EVRE (n)</b>	1.evre	61	55,0%
	2.evre	39	35,1%
	3.evre	6	5,4%
	4.evre	5	4,5%
<b>PATOLOJİK EVRE (n)</b>	T1a	17	15,3%
	T1b	44	39,6%
	T2a	20	18,0%
	T2b	19	17,1%
	T3a	5	4,5%
	T3b	1	0,9%
	T4	5	4,5%
<b>LAPAROSKOPİ (n)</b>	Var	12	10,8%
	Yok	99	89,2%

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, n: kişi sayısı

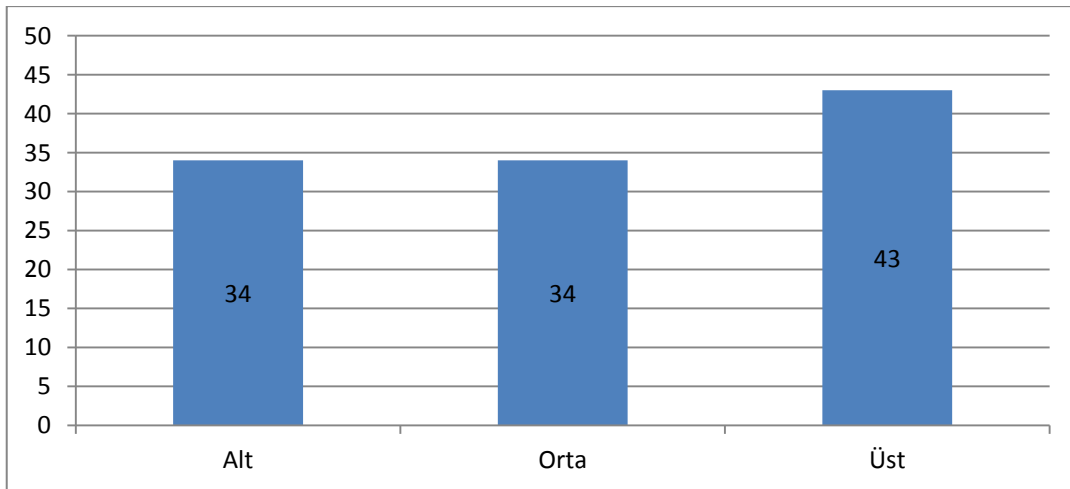
Hastalar Vücut Kitle İndeksine göre 3 gruba ayrıldı. VKİ < 25 olanlar normal, VKİ 25-30 olanlar kilolu, VKİ>30 olanlar ise obez olarak sınıflandırıldı. Hastaların 30'u (%27) normal grupta, 48'i (%43.2) kilolu grupta, 33'ü ise (%29.7) obez grupta olduğu görüldü (**Tablo 9**).



**Şekil 3:** Patolojik evrelere göre hasta sayısı dağılımı

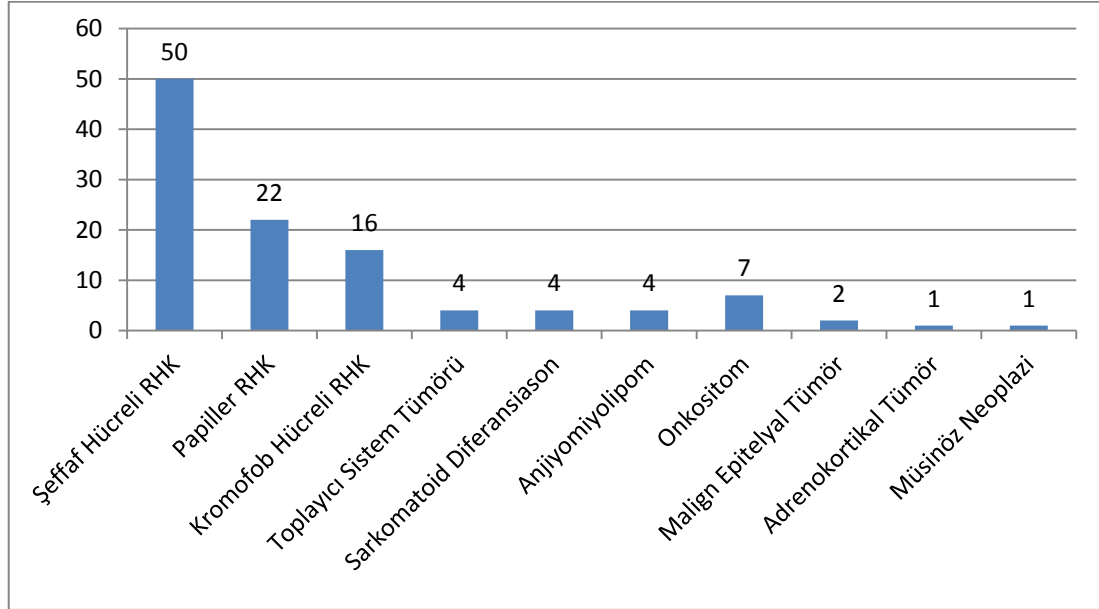
Patoloji evrelendirmeye bakıldığında; 17 hasta T1a, 44 hasta T1b, 20 hasta T2a, 19 hasta T2b, 5 hasta T3a, 1 hasta T3b ve 5 hasta da T4 patolojik evreye sahipti (**Şekil 3**).

Lenf nodu diseksiyonu, cerrahi öncesi görüntülemeye tespit edilmiş veya vaka sırasında saptanmış 5 (% 4.5) hastada yapıldı (**Tablo 9**).



**Şekil 4:** Tümör lokalizasyonuna göre hasta sayısı dağılımı

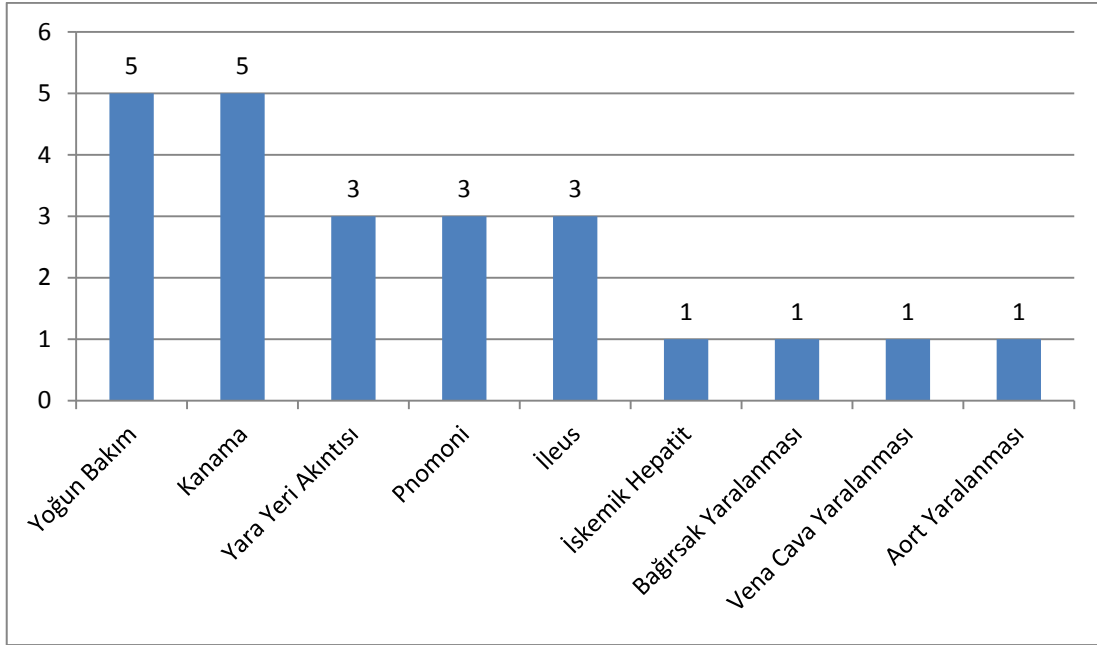
Tümörlerin böbrek yerleşimi; alt pol, orta pol ve üst pol olarak sınıflandırıldı. Tümörlerin 34 hastada (%30.6) alt pol yerleşimli, 34 hastada (%30.6) orta pol yerleşimli ve 43 (% 38.7) hastada da üst pol yerleşimli oldukları görüldü. (Şekil 4)



Şekil 5: Histopatolojik sınıflandırılmaya göre hasta sayısı sonuçları

Tümör histopatolojik sınıflandırılmasına bakıldığında; 50 hastada Şeffaf Hücreli RHK (%45), 22 hastada Papiller RHK (%20), 16 hastada Kromofob hücreli RHK (%14), 4 (%3,5) hastada Toplayıcı Sistem Tümörü (TCC), 4 (%3,5) hastada Sarkomatoid Diferansiyasyon, 4 hastada Anjiyomiyolipom (%3,5), 7 hastada Onkositom (%6,5) , 2 hastada Malign Epitelyal Tümör (%2), 1 hastada Adrenokortikal tümör (%1), 1 hastada da Müsinöz Neoplazi (%1) ile uyumlu olduğu görüldü (Şekil 5).

Cerrahi sınır değerlendirmesinde ise 3 hastada cerrahi sınırın pozitif olduğu görüldü, diğer hastalarda cerrahi sınırlar intakt idi.



**Şekil 6:** Perioperatif dönemde komplikasyonlar

Komplikasyonlara bakıldığında ise 22 hastada komplikasyon geliştiği görüldü. Bunlardan 5 hastada Yoğun Bakım Ünitesine yatış gerektirdi. 5 hastada yeniden müdahaleyi gerektirmeyen, Eritrosit Süspansiyonu (ES) ve Taze donmuş Plazma (TDP) ile kontrol altına alınan kanama görüldü. 3 hastada yara yerinden serohemorajik akıntı izlendi. 3 hastada pnömoni izlendi, gerekli antibiyoterapi ile kontrol altına alındı. Üç hastada ileus gelişti. 1 hastada ise iskemik hepatit gelişti, hastanın tablosu takiple geriledi, müdahaleye gerek kalmadı. Bir hastada da Miyokard İnfarktüsü (MI) gelişti, Hasta Kardiyoloji'ye konsülte edildi. Anjio yapılan hastaya stent takıldı. Bir hastada da minimal bağırsak yaralanması gelişti, peroperatif Genel Cerrahi'ye danışıldı, kolostomi gerektirmeyen onarım yapıldı. Lenf nodu pozitifliği olan hastada periaortik lenf diseksiyonu yapılırken aort yaralanması gelişti, peroperatif Kalp Damar Cerrahisine danışılan hastaya Aort onarımı yapıldı. 1 hastada da İnférieur Vena Cava yaralanması gelişti, peroperatif Kalp Damar Cerrahisine danışılan hasta greft kullanılarak Vena Cava onarımı gerçekleştirildi. Hasta postoperatif yoğun bakım ünitesinde takip edildi (**Şekil 6**).

Sigara içimi değerlendirilmesinde, 33 hastanın sigara içicisi (%29.7) olduğu görüldü. 9 hastanın ise daha önceden sigara içicisi iken bırakmış (% 8.1) olduğu görüldü. 69 hastada ise daha önce sigara kullanımı yoktu (%62,2) (**Tablo 9**).

Açık radikal nefrektomi 99 hastada uygulanırken, 12 hastada Laparoskopik Radikal Nefrektomi uygulandı. Laparoskopik Radikal Nefrektomi uygulanan vakaların tamamı transperitoneal olarak yapıldı. Laparoskopik Ünitimizin uzunca bir süre bozuk olmasından dolayı kliniğimizde uygulanan genel laparoskopi oranlarına göre daha düşük bir oranda laparoskopi yapılma oranı elde edildi (**Tablo 9**).

**Tablo 10:**Hasta Grubunun Operatif ve Demografik Verileri

	Ortalama	SD (±)
PRE-OP KREATİNİN (mg/dl)	0,86±0,33	
POST-OP KREATİNİN (mg/dl)	1,07±0,54	
6.AY KREATİNİN (mg/dl)	1,16±0,68	
1.YIL KREATİNİN (mg/dl)	1,17±0,57	
NABİZ (/dk)	65±12	
ORTALAMA ARTER BASINCI (mm/Hg)	73,96±17,29	
KANAMA (cc)	360±373	
SAS	7±2	
PREOP GFR (ml/dk)	96,88±27,70	
POSTOP GFR (ml/dk)	77,18±21,95	
6.AY GFR (ml/dk)	71,24±21,88	
12.AY GFR (ml/dk)	68,44±18,65	
HOSPİTALİZASYON (gün)	4,6±1,5	
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU (n)	0,56±1,14	
TAZE DONMUŞ PLAZMA (n)	0,28±0,81	
ASA	2±1	
PREOP-HGB ( gr/dl )	13,1±1,8	
POSTOP-HGB ( gr/dl )	12,1±1,7	
TÜMÖR HACMİ ( cm <sup>3</sup> )	477,34±815,87	
OPERASYON SÜRESİ (dk)	134±29	

SD: standart deviasyon, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ASA: American Society of Anesthesiologists

Hastaların preoperatif kreatinin değerleri ortalaması 0,86±0,33 olarak tespit edildi. Postoperatif kreatinin değerleri ortalaması ise 1,07±0,54 olarak izlendi. 6. ay kreatinin değerleri ortalaması 1,16±0,68 olarak izlendi. 1. yıl kreatinin değerleri ortalaması 1,17±0,57 olarak izlendi (**Tablo 10**).

Hastaların preoperatif GFR değerleri ortalaması 96,88±27,70 ml/dk, postoperatif GFR değerleri ortalaması 77,18±21,95 ml/dk, 6. ay GFR değerleri ortalaması 71,24±21,88 ml/dk ve 1. yıl GFR değerleri ortalaması 68,44±18,65 ml/dk olarak hesaplandı (**Tablo 10**).

Kanama miktarı vaka başına ortalama 360 cc olduğu görüldü. Hastaların preoperatif hemoglobin değeri ortalaması 13.1 gr/dl iken postoperatif hemoglobin ortalamasının 12.1 olduğu görüldü (**Tablo 10**). Genel bir bilgi olarak 400 cc kanama olduğunda 1 birimlik hemoglobin düşmesi olacağı göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde kanama miktarı ile hemoglobin düşüşü arasında uyum olduğu görüldü.

Tümör hacmi, patoloji raporlarından elde edilen verilerden elde edildi. Üç düzlemde verilen tümör uzunluklarının çarpılmasıyla hacim olarak hesaplanmıştır. Ortalama tümör hacminin 477±815,87 cm<sup>3</sup> olduğu görüldü (**Tablo 10**).

Operasyon süresi hesaplaması, hastaya ilk insizyon yapıldıktan sonra süre başlatılıp, cilt kapanmasıyla sonlandırılmıştır. Ortalama operasyon süresi 134±29 dk olarak saptanmıştır (**Tablo 10**).

**Tablo 11:** Risk Gruplarına Göre Hastaların Demografik ve Operatif Verileri 1

	SAS GRUPLARI						P
	YÜKSEK RİSK		ORTA RİSK		DÜŞÜK RİSK		
	ORT.	SD (±)	ORT.	SD (±)	ORT.	SD (±)	
YAŞ (yıl)	57±13		57±12		57±15		0,976
KİLO (kg)	81±18		77±13		78±13		0,346
BOY (cm)	167±9		166±11		168±11		0,438
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,11±6,51		28,03±4,02		27,83±5,83		0,451
KANAMA (cc)	715±694		315±199		235±155		0,001
YATIŞ SÜRESİ	5,8±1,9		4,6±1,3		4,1±1,0		0,001
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU (n)	1,60±2,01		0,36±0,71		0,29±0,61		0,001
TAZE DONMUŞ PLAZMA (n)	0,80±1,54		0,17±0,55		0,16±0,37		0,068
ASA	2±1		2±1		2±1		0,861
PREOP-HGB (g/dL)	12,8±1,7		13,1±1,6		13,4±2,0		0,355
POSTOP-HGB (g/dL)	11,3±1,7		12,1±1,7		12,4±1,8		0,092
TÜMÖR HACMİ (cm <sup>3</sup> )	882,25±1180,26		397,26±574,13		375,92±831,85		0,013
OPERASYON SÜRE (dk)	152±39		129±22		132±29		0,012

ORT: Ortalama, SD: standart deviasyon, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ASA: American Society of Anesthesiologists

Hastalar, Cerrahi Apgar Skoruna (SAS) göre sınıflandırıldığında bakılan parametrelerde; yaş, kilo, boy, VKİ, ASA skoru, preoperatif hemoglobin ve postoperatif hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak hastanede yatış süresi, kanama miktarı, eritrosit süspansiyonu replasmanı, tümör hacmi ve operasyon süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (**Tablo 11**).

Tümör hacminde ise yüksek riskli grupta ortalama tümör hacmi  $882,25 \pm 1180,26 \text{ cm}^3$  iken, orta risk grubunda  $397,26 \pm 574,13 \text{ cm}^3$ , düşük riskli grupta ise  $375,92 \pm 831,85 \text{ cm}^3$  olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 11**).

Operasyon süreleri karşılaştırıldığında ise, yüksek riskli grupta ortalama operasyon süresi  $152 \pm 39 \text{ dk}$  iken, orta risk grubunda  $129 \pm 22 \text{ dk}$ , düşük riskli grupta ise  $132 \pm 29 \text{ dk}$  olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 11**).

**Tablo 12:** Risk Gruplarına Göre Hastaların Demografik ve Operatif Verileri 2

		SAS GRUPLARI						P
		YÜKSEK RİSK		ORTA RİSK		DÜŞÜK RİSK		
		n=20	%	n=58	%	n=33	%	
Cinsiyet	Erkek	14	70,0%	31	58,5%	25	65,8%	0,603
	Kadın	6	30,0%	22	41,5%	13	34,2%	
Taraf	Sağ	11	55,0%	31	58,5%	22	57,9%	0,964
	Sol	9	45,0%	22	41,5%	16	42,1%	
Ek Hastalık	Var	15	75,0%	30	56,6%	20	52,6%	0,239
	Yok	5	25,0%	23	43,4%	18	47,4%	
VKİ	Normal	5	25,0%	16	30,2%	9	23,7%	0,730
	Kilolu	7	35,0%	22	41,5%	19	50,0%	
	Obez	8	40,0%	15	28,3%	10	26,3%	
Tümör Lokalizasyonu	Alt	5	25,0%	15	28,3%	14	36,8%	0,007
	Orta	11	55,0%	19	35,8%	4	10,5%	
	Üst	4	20,0%	19	35,8%	20	52,6%	
Komplikasyon	Var	9	45,0%	8	15,1%	5	13,2%	0,008
	Yok	11	55,0%	45	84,9%	33	86,8%	
Transfüzyon	Var	11	55,0%	12	22,6%	8	21,1%	0,012
	Yok	9	45,0%	41	77,4%	30	78,9%	
Evre	1.evre	6	30,0%	33	62,3%	22	57,9%	0,293
	2.evre	11	55,0%	15	28,3%	13	34,2%	
	3.evre	2	10,0%	2	3,8%	2	5,3%	
	4.evre	1	5,0%	3	5,7%	1	2,6%	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SAS: Surgical Apgar Score

**Tablo 13:** Cinsiyet dağılımına göre Hasta Grubunun Demografik ve Operatif Verileri

	CİNSİYET				P
	ERKEK		KADIN		
	ORT	SD (±)	ORT	SD (±)	
YAŞ (yıl)	58±12		56±16		0,501
KİLO (kg)	81±13		74±15		0,010
BOY (cm)	173±8		156±4		0,001
PREOP KRE (mg/dl)	0,97±0,35		0,68±0,15		0,001
POSTOP KRE (mg/dl)	1,20±0,62		0,84±0,23		0,001
6.AY KRE (mg/dl)	1,31±0,8		0,90±0,23		0,001
12.AY KRE (mg/dl)	1,31±0,66		0,93±0,21		0,001
PREOP GFR (ml/dk)	92,84±25,98		103,79±29,46		0,071
POSTOP GFR (ml/dk)	74,39±20,11		81,94±24,29		0,148
6.AY GFR (ml/dk)	68,25±18,75		76,35±25,85		0,133
12.AY GFR (ml/dk)	66,02±16,19		72,57±21,85		0,251
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,00±3,69		30,13±6,58		0,004
NABİZ (/dk)	67±12		62±12		0,028
OAB (mm/Hg)	77,02±16,17		68,74±18,07		0,014
KANAMA (cc)	365±414		351±295		0,720
YATIŞ SÜRESİ	4,7±1,6		4,4±1,3		0,350
ES (n)	0,50±1,22		0,66±0,99		0,094
TDP (n)	0,29±0,89		0,27±0,67		0,733
PRE-Hgb (g/dL)	13,7±1,7		12,1±1,5		0,001
POST-Hgb (g/dL)	12,6±1,7		11,1±1,4		0,001
TÜMÖR HACMİ (cm <sup>3</sup> )	469,89±751,62		490,07±925,06		0,879
OP. SÜRE (dk)	134±28		135±31		0,944

ORT: Ortalama SD: standart deviasyon, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, OAB: Ortalama Arter Basıncı, ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma, Op.: Operasyon Süresi, Hgb: Hemogloblin, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, KRE: Kreatinin

Hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında toplum genelinde de erkeklerde daha fazla olan kilo,boy,VKİ,hemoglobin değerleri bu çalışmada da erkeklerde daha yüksekti ve gruplar arasında istatistiksel fark vardı. Ancak tümör hacmi ve peroperatif veriler olan kanama miktarı, hastanede yatış süresi, tümör hacmi ve operasyon süresi açısından istatistiksel fark izlenmedi (**Tablo 13**).

**Tablo 14:** SAS'ın risk sınıflamasına göre GFR değişimleri

	YÜKSEK RİSK			ORTA RİSK			DÜŞÜK RİSK			p1	p2
	Ort.	SD (±)	Değişim (%)	Ort.	SD (±)	Değişim (%)	Ort.	SD (±)	Değişim (%)		
<b>HASTA SAYISI (n)</b>	20			58			33				
<b>PREOP GFR (ml/dk)</b>	95,77±26,98			99,05±30,10			94,44±24,89			0,802	
<b>POSTOP GFR (ml/dk)</b>	71,26±23,73			79,92±22,80			76,47±19,54			0,342	0,193
<b>6.AY GFR (ml/dk)</b>	60,79±16,86			76,22±24,20			69,80±18,92			0,034	0,072
<b>12.AY GFR (ml/dk)</b>	53,57±12,74			71,61±17,52			71,86±19,33			0,001	0,001
<b>p3</b>	0,001			0,001			0,001				

p1: GFR değişimlerinin postop, 6. ay ve 12. ayda gruplar arası istatistiki değerlendirilmesi

p2: GFR'deki yüzdelik değişimlerin postop,6.ay ve 12.ayda gruplar arası istatistiki değerlendirilmesi

p3: Her risk grubunun kendi içindeki GFR değişiminin istatistiki değerlendirilmesi

ORT: Ortalama, SD: standart deviasyon, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastalar SAS skor sınıflamasına göre 0-4 puan arasındakiler Yüksek riskli, 5-7 puan arasındakiler Orta riskli, 8-10 puan arasında olanlar ise düşük riskli grup olarak sınıflandırıldılar. Hastaların GFR hesaplamaları MDRD formülüne göre hesaplandı.

Her bir grubu kendi içinde değerlendiren karşılaştırmada (**p3**) postoperatif 1. gün, 6. ay ve 12. ay değerlerine bakıldığında her 3 grupta da istatistiksel olarak belirgin olarak GFR azalması izlendi (üç grupta da **p<0,001**). Bu afonksiyone olan böbreğe yapılan basit nefrektomiden farklı olarak tümörlü böbreğe uygulanan radikal nefrektomilerde böbreğin genel olarak fonksiyone olmasından dolayı beklenen bir düşüştü.

Gruplar arasında GFR değişimi karşılaştırmasında (**p1**) preop. GFR değerleri arasında fark saptanmadı (**p1=0,802**). Gruplar arasında postop. GFR değerleri arasında da fark saptanmadı (**p1=0,342**). Ancak 6. ay takiplerde ölçülen GFR değerleri arasında anlamlı fark izlendi (**p1=0,034**). Birinci yıl kontrollerinde ölçülen GFR değerleri arasında ise belirgin istatistiksel anlamlı fark izlendi (**p1<0,001**).

Gruplar arasındaki GFR düşme miktarlarını yüzdelik oranlara göre karşılaştırmada ise (**p2**) postop. GFR (**p2=0,193**) ve 6. ay GFR 'deki (**p2=0,072**) düşme istatistiksel anlamlı değil iken, 12. ay GFR hesaplamasında yüksek riskli gruptaki düşme oranında orta ve düşük risk grubuna göre anlamlı fark izlendi (**p2<0,001**) (**Tablo 14**).

**Tablo 15:** Hastaların Komorbidetelerine göre GFR değişimi

	EK HASTALIK							
	YOK+DİĞER (Grup1)			DM+HT+KAH (Grup2)			p1	p2
	Ort.	SD (±)	Değişim (%)	Ort.	SD (±)	Değişim (%)		
PREOP GFR (ml/dk)	103,58±27,60			89,81±26,23			0,019	
POSTOP GFR (ml/dk)	81,58±21,28			72,53±21,87			0,131	0,389
6.AY GFR (ml/dk)	76,20±23,77			66,01±18,51			0,065	0,207
12.AY GFR (ml/dk)	73,93±17,82			62,65±17,89			0,001	0,809
p3	0,001			0,001				

p1: GFR değerlerinin preop, postop, 6. ay ve 12. ayda gruplar arası istatistiki karşılaştırılması

p2: GFR'deki yüzdelik değişimlerin postop,6.ay ve 12.ayda gruplar arası istatistiki karşılaştırılması

p3: Her risk grubunun kendi içindeki GFR değişiminin istatistiki karşılaştırılması

ORT: Ortalama, SD: standart deviasyon, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

Ek hastalıkları açısından hastalar, SAS skorundan bağımsız olarak böbrek hasarı oluşturmayacağı düşünülen diğer hastalıklara sahip olanlar ve herhangi bir hastalığı olmayanlar bir gruba (Grup1), böbrek hasarı oluşturarak GFR düşürme ihtimali olan DM, HT ve KAH hastalıklarından herhangi birine sahip olanlar bir gruba (Grup2) ayrıldı. DM+HT+KAH grubunda preoperatif GFR değerleri daha düşük izlendi (**p1=0,019**). Bu veri, bu hastalıkların GFR üzerine olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. 12. ay GFR değerleri karşılaştırıldığında da DM+HT+KAH grubunda daha düşük GFR değerleri izlendi (**p1<0,001**). Ancak gruplar arası GFR değişimlerine bakıldığında (**p2**) iki grupta da GFR'nin anlamlı olarak düştüğü ancak 12. ay sonunda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (**p2=0,809**). Bu sonucun ortaya çıkmasında 1 yıllık takipte komorbidetelerin etkisinin yeterince ortaya çıkmayabileceği, daha uzun dönem takip ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak karşılaştırmada fark olabileceğini düşünmekteyiz.

**Tablo 16:** Hastaların Sigara kullanımına göre GFR değişimi

	SİGARA							
	İÇMEYEN ( Grup 1)			İÇEN ( Grup 2)			p1	p2
	Ort	SS (±)	Değişim (%)	Ort	SS (±)	Değişim (%)		
<b>PREOP GFR (ml/dk)</b>	99,91±27,78			89,73±26,56			0,230	
<b>POSTOP GFR (ml/dk)</b>	79,67±21,80			71,28±21,48			0,133	0,666
<b>6.AY GFR(ml/dk)</b>	73,62±22,06			65,61±20,69			0,129	0,652
<b>12.AY GFR (ml/dk)</b>	69,37±17,95			66,24±20,35			0,796	0,643
<b>p3</b>	0,001			0,001				

p1: GFR değerlerinin preop, postop, 6. ay ve 12. ayda gruplar arası istatistiki karşılaştırılması

p2: GFR'deki yüzdelik değişimlerin postop,6.ay ve 12.ayda gruplar arası istatistiki karşılaştırılması

p3: Her risk grubunun kendi içindeki GFR değişiminin istatistiki karşılaştırılması

ORT: Ortalama, SD: standart deviasyon, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

Sigara içimi, RHK etyolojisinde yer alan en çok tespit edilebilen faktördür. Yine SAS skorundan bağımsız olarak hiç sigara içmemiş olanları ve bırakmış olanları bir gruba (Grup 1), sigara içenleri (Grup 2) bir gruba sınıflandırıp GFR değişimlerine bakıldı. Gruplar arasındaki değişkenlerde fark izlenmedi (p1,p2). Sigarayı bırakmış olanların ne zaman bıraktığı, önceden kaç paket/yıl içtiği ve yine sigara içenlerin kaç paket/yıl içtikleri bilinmediği için bu değerlendirmenin eksik noktalarının olduğu aşikardır (**Tablo 16**).

**Tablo 17:** Hastaların Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre GFR değişimi

	VKİ										
	NORMAL			KİLOLU			OBEZ			p1	p2
	Ort	SD (±)	Değişim (%)	Ort	SD (±)	Değişim (%)	Ort	SD (±)	Değişim (%)		
<b>PREOP GFR (ml/dk)</b>	105,02±32,48			89,68±26,05			99,96±23,12			0,032	
<b>POSTOP GFR (ml/dk)</b>	80,83±25,75		23	73,72±20,74		17,7	78,90±19,74		21	0,293	0,125
<b>6.AY GFR (ml/dk)</b>	79,71±24,73		25,31	66,26±21,68		26,1	70,79±17,22		29,1	0,015	0,180
<b>12.AY GFR (ml/dk)</b>	74,65±22,58		28,9	65,27±16,92		27,2	67,41±16,17		32,5	0,208	0,044
<b>p3</b>	0,001			0,001			0,001				

p1: GFR değerlerinin preop, postop, 6. ay ve 12. ayda gruplar arası istatistiki karşılaştırılması

p2: GFR'deki yüzdelerdeki değişimlerin postop,6.ay ve 12.ayda gruplar arası istatistiki karşılaştırılması

p3: Her risk grubunun kendi içindeki GFR değişiminin istatistiki karşılaştırılması

ORT: Ortalama, SD: standart deviasyon, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

RHK etyolojisinde yer alan bir diğer faktör olan obezitenin bu çalışmada takiplerdeki GFR üzerine etkisini araştırmak için VKİ'ye göre 3 gruba ayrıldı. VKİ < 25 olanlar normal, VKİ 25-30 olanlar kilolu, VKİ > 30 olanlar ise obez olarak sınıflandırıldı. Normal grupta preop. GFR diğer gruplara göre daha yüksekti ( **p1=0,032**). Ancak postoperatif ve 12. ay sonudaki GFR değerleri arasında normal kilolu grupta daha yüksek GFR izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( **p1=0,208**). Gruplar arasındaki değişimi karşılaştıran istatistiki çalışmada (**p2**) postoperatif 1. gün ve 6. ay kontrollerinde istatistiki fark yok iken 12. ay sonunda obez grupta daha fazla GFR düşüşü olduğu görüldü ( **p2=0,044**). Ayrıca her grubun kendi içinde GFR düşüşü anlamlı izlendi (**p3<0,001**) (Tablo 17).

## 5. TARTIŞMA

RHK tüm kanser vakalarının % 2-3'ünü oluşturur ve ürolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır. (147). ABD' de her sene 65.000 yeni RHK saptanır ve 13.000 tanesi bu sebeple ölür. Bu, her sene 100.000 kişi başına 12 yeni vaka demektir (148). Avrupa'da ise 2012'de 84.400 yeni RHK tanısı saptanmış ve böbrek kanseri nedeni ölüm sayısı, 34.700 kişi olarak bildirilmiştir (149).

RHK, kadınlara nazaran erkeklerde 1.5-2 kat daha çok görülür. Bizim çalışmamızda da bu orana benzer oran saptandı (1,7 kat). RHK, genelde ileri yaşta saptanır ve 60-70 yaş civarında görülür (148). Bizim çalışmamızdaki yaş ortalaması 57.1 idi. Bununla beraber farklı yaş gruplarına göre 40 yaşın altındaki popülasyonun RHK tanısı hızlı bir şekilde artmaktadır (150).

Tütün kullanımı, en çok kabul gören çevresel risk faktörüdür. Tütünün tüm çeşitleri bu risk faktörü içerisindedir ve kümülatif doz ve yıllık paket kullanımı ile risk artar. Rölatif risk tütün kullanımının süresi ile doğrudan ilişkilidir ve tütün kullanımını bıraktıktan sonra bu risk düşmeye eğilimi gösterir. Erkek RHK olgularının % 25-30'u tütün kullanmaktayken, kadın RHK'larda bu oran % 15-20 arasında saptanmıştır (151,152). Bizim çalışmamızdaki sigara içenlerin oranı % 29,7 olarak bulundu. Hastaların % 8,1'i de sigarayı bırakmış grup içerisindeydi. Çalışmamız içerisinde sigara içiminin RN sonrasındaki 1.yıl GFR değişimlerini incelediğimizde içen ve içmeyenler arasında gruplar arasındaki değişkenlerde fark izlenmedi. Bunda sigarayı bırakmış olanların içmeyenler grubuna dahil edilmesinin, yine bırakan kişilerin ne zaman bıraktığını, önceden kaç paket/yıl içtiğini ve yine sigara içenlerin kaç paket/yıl içtiklerini bilmediğimiz için bu değerlendirmenin eksik noktalarının olduğu aşikardır.

Diğer risk faktörlerine bakıldığında obezite, hipertansiyon, aspirin dışı NSAİİ kullanılması ve viral hepatitler sayılabilir (152-154). Çalışmamızdaki hastaların komorbideteleri incelendiğinde 111 hastanın 65'i (% 58.6) en az bir ek hastalığa sahip idi.

Diabetes Mellitus (DM) 20 hastada, Hipertansiyon (HT) 44 hastada, koroner arter hastalığı (KAH) ise 20 hastada saptandı. Hastaların çoğunda bu hastalıklar beraber bulunmaktaydı. 6 hastada ise Astım bulunmaktaydı.

Gelişen teknoloji ile beraber son dönemde Ultrason ve BT'nin kullanım oranının artmasıyla rastlantı sonucu yakalanan böbrek tümörü görülme sayısı artış göstermekte ve bu tümörler genelde erken evrelerde saptanmaktadır. Erken evrede saptandığından dolayı bu hastalarda cerrahi sonrası kür sağlanabilmektedir ancak RHK tanısı olan hastaların yaklaşık olarak % 20-30'unda tanı esnasında metastaz saptanmaktadır. Ayrıca nefrektomi sonrası hastaların % 20-40'ında da daha sonrasında metastaz saptanmaktadır (10). Bu hasta grubunda 5 yıllık sağkalım % 10' dan daha azdır (11).

RN sonrasında 5 yıllık survi oranları böbreğe sınırlı hastalıkta % 75-95, perinefrik alan ve sürrenal bez tutulumu olanlarda % 65-80, vena kavada trombüsü olanlarda % 40-60, lenf nodu pozitifliği olanlarda % 10-20 ve metastazı olan hastalarda da % 0-5'tir (97). Günümüzde RN, tümör hacmi büyük olan; PN veya laparoskopiye uygun olmayan vakalarda, vena kavaya uzanan komplike trombüs varlığında, tek organ metastazı olanlarda ve RN ile beraber metastazektomi de planlanan vakalarda tercih edilmektedir (97).

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler rastlantısal, organa sınırlı, asemptomatik ve küçük (<4cm) böbrek kitlelerinin daha yüksek oranda tespit edilmesine ve böylece tanı sayısının artmasına sebep oldu. Bu gelişmeye cerrahi teknikle ilgili önce açık PN, takiben de laparoskopi ve robotik cerrahinin önce RN sonra da PN ilgili çok hızlı ilerleyişi eşlik etti.

Nefron koruyucu cerrahi (NKC) terimi ilk olarak Cleveland Klinik'ten Licht ve Novick tarafından 1993 yılında yazılan bir yayında kullanılmıştır ve 1967- 1991 yılları arasında 241 hastaya uygulanan tedavi sonuçları anlatılmaktadır (158). Sonrasında da yaygın kullanılan şekli ile Parsiyel nefrektomi (PN) operasyonu nefron koruyucu cerrahi tedavi şeklidir ve T1a RHK için altın standart tedavi yöntemi haline gelmiştir (159).

Bilindiği üzere renal fonksiyonun korunması nefron koruyucu cerrahi yöntemlerin ana özelliğidir. PN sonrası renal fonksiyon değişimini etkileyen çeşitli faktörler vardır. PN esnasında intraoperatif genelde sıcak ve soğuk iskemiyi baz alan böbrek fonksiyonlarının korunması ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur.

Ancak RN esnasındaki intraoperatif değişkenlerin uzun dönem böbrek fonksiyonlarını etkilemesi ile yeterince çalışma mevcut değildir. Yakın zamanda yayınlanan Japonya’da yapılmış 422 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada RHK nedeniyle RN yapılan hastaların operasyon sonrası 1. Yıl GFR sonuçlarını tahmin edebilmek için preoperatif belirteçlerle cinsiyete göre yeni bir denklem tanımlanmıştır. Bu çalışmada da GFR hesaplama yöntemi olarak MDRD kullanılmıştır. Yaş, tümör boyutu ve VKİ kullanılarak yapılan bu yeni denklemin formülü;

Erkeklerde,  $eGFR (mL / dak / 1.73 m^2) = 27.99 - (0.196 \times \text{yaş}) + (0.497 \times eGFR) + (0.744 \times \text{tümör boyutu}) - 0.339 \times VKİ$ ,

Kadınlarda,  $eGFR = 44,57 - (0,2575 \times \text{yaş}) + 0,298 \times eGFR$

olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda tümör boyutunun ve VKİ’nin bağımsız faktörler olmadığı belirtilmiştir. Buna göre cinsiyete göre geliştirilen denklemlerin RN'den 1 yıl sonra öngörülen GFR (eGFR) 'nin daha iyi tahmin edilmesini sağlayıp, preoperatif hasta danışmanlığı ve elektif parsiyel veya RN olgularında cerrahi prosedür tipinin seçimi için faydalı olacaktır denilmiştir (160).

Biz de bu çalışmamızda RN esnasında ölçülen intraoperatif verilerle hesaplanan Cerrahi Apgar Skorunun (SAS), GFR değerleri üzerine postoperatif erken ve uzun dönemde olan etkilerini ortaya koymaya çalıştık. Yüksek riskli grupta GFR düşmesinin daha fazla olacağının tespit edilmesi halinde, daha ileriki dönemde yapılacak RN sonrasında bu riskli hasta grubunda nefroprotektif ajanlarla ve diyetle olası böbrek yetmezliği sürecinin önüne geçileceği veya geciktirileceği düşünölmüştür.

Daha önceden yerleşmiş yanlış bir düşünce olarak normal karşı böbreği olan kişilerde kitle tarafından tutulmamış tümörsüz normal böbrek parankiminin, RN ile çıkarılmasına bağlı kan kreatininindeki yüksekliğin, uzun süreçte ciddi sonuçlara neden olmayacağıdır. Bu düşüncenin yerleşmesindeki en önemli sebeplerin başında 20 yıllık süreçte takip edilen nakil için yapılan donör nefrektomi vakalarında, normal popölasyona göre daha fazla sayıda ölüm , diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği veya herhangi bir önemli hastalık saptanmadığının bildirilmiş olmasıdır (161).

Donör hastaların böbrekleri ile böbrek kanseri olan kişiler arasında üzerinde durulması gereken önemli bir fark, donör kişiler bir çok ek hastalık açısından araştırılmış, özenle seçilmiş sağlıklı ve görece genç (<40 yaş) yaştaki kişiler iken, böbrek kanseri olan kişiler bu durumun zittı olarak, genelde daha ileri yaşta ve sıklıkla

hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, obezite gibi böbrek fonksiyonlarını da etkileyebilecek hastalıkların bir ya da birkaçına sahiptirler.

50 yaş üzerindeki kişilerin böbreklerinde yaşla beraber var olan bir böbrek hastalığı ya da hipertansiyonu olmasa dahi, sklerotik glomerül insidansı artış gösterir (162). RHK nedenli nefrektomi yapılan 110 tane böbrek spesmeninin herhangi bir glomerüler, tubulointerstisyel veya vasküler patolojinin varlığı açısından incelenen bir çalışmada, tümürlü olmayan parankimin incelenmiş ve spesmenlerin sadece %10'unda böbrek parankiminde ve vasküler yapılarda bozukluk gösterilememiştir. Bununla beraber incelenen materyallerin %28'inde renal parankim normal olsa da değişik oranlarda vasküler sklerozis görülmüş. Ancak %72'lik geri kalan dilimin büyük kısmında vasküler hastalık ya da diyabetle ilişkili belirgin patolojik bozukluklar gösterilmiştir. Bu %72'lik dilimi oluşturan kişilerin ameliyat öncesi kreatinin değerleri ile ameliyat sonrası 6. ay kreatinin değerleri karşılaştırıldığında, %20'den fazla glomerülosklerozla beraber parankimal skar ve ilerlemiş diffüz diyabetik glomerülosklerozla ilişkili anlamlı şekilde kreatinin seviyelerinde artış saptanmıştır.

Kreatinin seviyelerindeki bu yükselme, ciddi histopatolojik değişiklik olmayan kişilere göre daha fazla olması, bu histopatolojik değişikliklerin nefrektomi sonrası renal fonksiyonların progresif kötüleşmesinin habercisi olduğunu düşündürmüştür. Bu yüzden kitle nedeniyle nefrektomi uygulanan kişilerde tümörsüz böbrek parankiminin incelenmesi sonrasında, progressif böbrek hastalığı riski taşıyan vakaların önden tanımlanmasıyla beraber, tedavi edici ve koruyucu önlemlerin postoperatif erken dönemden itibaren alınması ve daha iyi bir tıbbi bakım sağlanması temel yaklaşım olarak tanımlanmıştır (163).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) insidans ve prevalansı günden güne artış göstermektedir. KBY, GFR değerinin  $<60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$  olması şeklinde tanımlanmıştır. Amerika verilerine göre 19 milyon yetişkinin erken dönem KBY'ye sahip olduğu ve 2030'da bunlardan 2 milyonun kişinin kronik diyalize ya da böbrek transplantasyonuna ihtiyaç duyacağı öngörülmektedir (164).

Türkiye'de ise günümüzde hemen hemen 50.000 kişi civarında hemodiyaliz, 5.000 kişi civarında da periton diyalizi uygulanan hasta mevcuttur (165).

Nefrolojide kabul gören ana prensiplerden biri de serum kreatininin böbrek fonksiyonlarını göstermede iyi bir belirteç olmadığıdır.

Yaygın kullanılan Modification in Diet and Renal Disease (MDRD) denklemi ile Cockcroft-Gault (CCG) denklemlerinin ikisi de GFR değerini tahmin etmede tek başına serum kreatinin değerine göre daha üstündür (166). Biz de kendi verilerimizde tahmini GFR değeri için MDRD formülünü kullandık.

Cerrahi yapılan hastalarda görülen akut böbrek hasarı, genelde kardiyovasküler cerrahilerden sonra görülse de tüm cerrahi işlemlerde bu risk mevcuttur (167,168). Kardiyovasküler cerrahi geçirenlerde % 5-31 oranında gözlenmekte ve bu kişilerin % 1'i renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (167). Kardiyak dışı cerrahilerden sonra ise akut böbrek hasarı % 0,8 olarak görülürken, renal replasman tedavisine gereksinim % 0,1 civarında görülmektedir (169).

Cerrahi Apgar Skor (SAS), Gawande ve ark. tarafından geliştirilmiş ve ilk olarak 2007 yılında, kolektomi yapılan 303 vakanın değerlendirilmesiyle ortaya konmuştur (96). Bu skora sistemi,; intraoperatif en düşük ortalama arteriyel basınç, intraoperatif en düşük kalp tepe atımı ve kanama miktarına göre 10 puan üzerinden değerlendirilip, üç risk grubuna ayırmaktadır. Düşük SAS skoru olan vakalar, postop. erken dönem ve otuz gün için, mortalite ve komplikasyonlar yönünden daha fazla riskli olarak değerlendirilmektedir.

SAS'ın tanımlanmasından sonra bir çok çalışma ile vasküler, ürolojik, ortopedik, jinekolojik ve beyin cerrahi operasyonlarında etkinliği gösterilmiştir (170, 171-178) ve pek çok çalışmada da SAS modifiye edilmiş ve etkinliği gösterilmiştir. Ancak yeni modifikasyonların, postoperatif mortalite ve komplikasyonlar açısından, çok merkezli, kontrollü randomize çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Bizim araştırmalarımızda literatürde daha önce SAS ile GFR arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmamıştı. Bizim istatistiksel sonuçlarımızda SAS skoru 0-4 puan arasında olan yüksek riskli grupta, SAS skoru 5-7 puan arasında olan orta risk grubuna ve SAS skoru 8-10 puan arasında olan düşük risk grubuna göre GFR düşüşü daha belirgin izlenmiştir (Tablo 14).

Cerrahi Apgar Skor (SAS), modifikasyonları bulunmakla beraber literatürde sıklıkla postoperatif erken dönem komplikasyon ve mortaliteyi değerlendirmede kullanılan bir skora sistemidir. Bizim çalışmamızda da yüksek risk grubunda komplikasyon oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlendi ( Tablo12, Şekil 6).

Yine bu grupta verilen transfüzyon miktarı, hastaneden yatış süresi, tümör hacmi ve operasyon süresi daha fazlaydı ( Tablo12).

Kinga ve ark, laparoskopi uygulanan 70 yaş üstü hastalarda yaptıkları çalışmada, vakaları Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (Comprehensive Geriatric Assessment) (KGD) ve Cerrahi Apgar Skor (SAS) yönünden incelemiş ve her iki değerlendirmenin birlikte bakılmasının bu hasta grubu için postoperatif riski öngörme ihtimalini artıracığı belirtilmiştir (121).

Xue-Zong Xing ve ark.'nın yaptığı, açık özefajektomi yapılan hastaların değerlendirildiği çalışmada SAS'ta kullanılan aynı parametreler kullanılmış fakat kanama miktarının puanlaması değiştirilmiş, buna da eSAS (esophageal Surgical Apgar Score) risk skorlama sistemi ismini vermişlerdir. Bu değerlendirmede de yüksek riskli grupta, komplikasyon ve mortalite oranı daha yüksek izlenmiştir (120).

Amy ve ark. tarafından yapılan 628 karaciğer transplantasyonunun değerlendirildiği çalışmada, SAS'taki parametrelerden kanama miktarı çıkarılıp yerine verilen kan transfüzyonu miktarı eklenerek modifiye edilmiştir. Bu skorlama sisteminde, verilen eritrosit süspansiyonu miktarı postoperatif mortalite ve komplikasyonlar açısından anlamlı (p:0.001) bulunmuşsa da tüm parametreleriyle değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (119).

Malignite zemininde gelişen obtrüktif sarılık vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, plazma BNP seviyeleriyle SAS sonuçlarını kombine edilmiştir. Bu çalışmada, vaka öncesindeki yüksek plazma BNP seviyeleri, yüksek riskli SAS skorlarıyla doğru orantılı olarak bulunmuş ve çalışmayı yapanlar, postoperatif istenmeyen kardiyolojik sıkıntılarının tespit edilmesinde BNP-SAS kombinasyonunu kullanmayı önermişlerdir (118).

Ito ve ark. yaptığı bir çalışmada RN sonrası ölüm ve majör komplikasyonlar incelenmiştir. 2010-2013 arasında RN yapılan 886 hastanın değerlendirildiği çalışmada Cerrahi Apgar Skoru 4 veya daha az olan hastalarda, 8'den büyük olan hastalara göre cerrahi komplikasyon yaşama oranı 3,7 kat, 90 gün içinde ölme olasılığı 24 kat daha fazla olarak bulunmuştur (179).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uzun yıllardan beri uygulanan RN sonrası yapılan çalışmalardan elde edilen deneyim, tek böbrekli kanser hastalarının daha yüksek oranda KBY'e girdiğini göstermiştir. KBY'li hastaların daha yüksek oranlarda kardiyovasküler olay yaşadığı ve bunlara bağlı olarak daha sık ölüm görüldüğü bir çok çalışmayla ortaya konmuştur. Yine lokalize böbrek tümörü sebebiyle RN ile PN yapılan hastaların karşılaştırıldığı pek çok çalışmada kansere spesifik sağkalımda fark yok iken genel sağkalımda RN yapılan grubun daha düşük olmasının en muhtemel nedeni bu kişilerde uzun dönemde gelişen KBY olmasıdır.

SAS, intraoperatif en düşük nabız değeri, en düşük ortalama arter basıncı ve kanama miktarını baz alan, postoperatif erken dönem komplikasyon ve mortalite riskini değerlendiren, hastaları basit, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandıran risk skorlama sistemidir. SAS, bir çok çalışmada modifiye edilmiştir.

Çalışmamızda Ocak 2016 ile Haziran 2018 arasında 111 tek taraflı renal kitlesi olup, RN uygulanan hastaların verileri prospektif olarak toplanıp, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. GFR hesaplamasında kullanılan MDRD formülü baz alınarak ölçülen operasyon öncesi, operasyon sonrası 1. gün, 6. ay ve 12. ay GFR sonuçları ile vaka esnasında ölçülen SAS skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. İstatistiksel inceleme sonrası tüm risk gruplarında GFR anlamlı oranda düşmesiyle beraber, yüksek riskli grupta GFR'nin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla oranda düştüğü tespit edildi. Yüksek riskli grupta yine daha uzun yatış ve operasyon süresi, daha yüksek tümör hacmi, daha fazla kan transfüzyonu olduğu tespit edildi.

Radikal nefrektomi operasyonunda SAS skorları ile hastanın 6. ay ve birinci yıldaki GFR değişimleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. SAS açısından risk grubunu oluşturan hastalara, uzun dönemde GFR değişimlerinden etkilenmemesi için erken dönemde böbrek koruyucu tedaviler ve diyet uygulamaları önerilebilir. Tek merkezli olan çalışmamızın daha fazla hasta serilerine ve bizim çalışmamızı destekleyecek yeni prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyacı vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- El-Galley RE, Keane TE. Embryology, anatomy, and surgical applications of the kidney and ureter. *Surgical Clinics*. 2000;80:381-401.
- 2-Healey JE, Seybold WD. *A synopsis of clinical anatomy*: Saunders; 1969.
- 3-Novick AC, Strem SB, Pontes JE, Stewart BH. *Stewart's operative urology*: Williams & Wilkins; 1989.
- 4-Van Poppel H. Conservative vs radical surgery for renal cell carcinoma. *BJU international*. 2004;94:766-8.
- 5-Chow W, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni, Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the united states. *JAMA*. 1999;281:1628-31.
- 6- Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*. 1993;22:1-8.
- 7- 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;49:1374-403.
- 8- 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 Int*. 2008;101:949-58.
- 9-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. *The Journal of urology*. 2014;191:665-70.
- 10- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *The Journal of urology*. 2005;174:466-72; discussion 72; quiz 801.
- 11- Heinzer H, Eichelberg C, Heuer R, Huland E, Huland H. Prognostic Factors in Kidney Cancer and New TNM Classification. *European Urology Supplements*. 2008;7(5):434-5.
- 12- Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU international*. 2002;90:358-63.

- 13- Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016;70:458-66.
- 14- Tsui K-h, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de KERNION JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology.* 2000;163: 426-30.
- 15- 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: 984-90.
- 16- 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: 384-96.
- 17- 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;60:1820-4.
- 18- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2006;176: 2353-8.
- 19- Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer.* 2005;114: 101-8.
- 20- La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer research.* 1990;50: 5231-3.
- 21- Goodman MT, Morgenstern H, Wynder El. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *American journal of epidemiology.* 1986;124: 926-41.
- 22- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer.* 2006;118:728-38.
- 23- Chow W-H, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *New England Journal of Medicine.* 2000;343:1305-11.
- 24- Hu J, Mao Y, White K. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes & Control.* 2003;14:705-14.
- 25- Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clinical nephrology.* 2003;59:153-9.
- 26- Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. *Semin Cancer Biol.* 2013;23:46-55.

- 27- 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;95:155-62.
- 28- Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *International journal of cancer*. 2015;137:238-42.
- 29- Jhaveri K, Gupta P, Elmi A, et al. Cystic renal cell carcinomas: do they grow, metastasize, or recur? *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:292–6.
- 30- Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. (eds). *Campbell-Walsh Urology*, 11th edition, Elsevier inc, Philadelphia PA 2016, pp. 1328-1351.
- 31- 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. *Eur Urol*. 2016;70:93-105.
- 32- Weiss LM, Gelb AB, Jeffrey Medeiros L. Adult renal epithelial neoplasms. *American journal of clinical pathology*. 1995;103:624-35.
- 33- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6:655-63.
- 34- Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37:1469-89.
- 35- Kim SP, Alt AL, Weight CJ, 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 Jun;185:2035-9
- 36- Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24:203-10.
- 37- Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;8: 987-9.
- 38- Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21: 621-35.

- 39- Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *The Journal of urology*. 1995;154 :964-7.
- 40- Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma. *Histology and immunohistochemistry. The American journal of surgical pathology*. 1995;19: 842-9.
- 41- 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. *Eur Urol*. 2016;70: 93-105.
- 42- 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 :135-45.
- 43- Thoenes W, Rumpelt H-J. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Archiv B*. 1985;48: 207-17
- 44- Oyasu R. Renal cancer: histologic classification update. *International Journal of Clinical Oncology*. 1998;3 :125-33.
- 45- 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: 93-105.
- 46- 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 Int*. 2012;110: 76-83.
- 47- Presti JC, Rao P, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer research*. 1991;51:1544-52.
- 48- 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. *The Journal of urology*. 2011;185:2035-9.
- 49- 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? *Eur Urol*. 2010;58:588-95.
- 50- 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 Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51:203-5.

- 51- Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. 2002;7:135-40.
- 52- 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. *Eur Urol*. 2003;44: 226-32.
- 53- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. In: EAU Guidelines, 2016.
- 54- Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35:581–92.
- 56- Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003 Nov;170: 1742-6.
- 57- 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: 278-82.
- 58- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51:203-5.
- 59- Levine E, King Jr B. Adult malignant renal parenchymal neoplasms. *Clinical urography* Saunders, Philadelphia. 2000:1440-559.
- 60- Heidenreich A, Ravary V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology*. 2004;22: 307-15.
- 61- Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 1997;24: 507-22.
- 62- 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: 1325-38.
- 63- Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three- dimensional CT. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21: S237-S54.
- 64- 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: 20140504.

- 65- Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *The Journal of urology*. 2012;187: 344-9.
- 66- Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES. MR imaging of renal neoplasms. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2000;8: 813-36.
- 67- Hecht EM, Israel GM, Krinsky GA, Hahn WY, Kim DC, Belitskaya-Levy I, et al. Renal masses: quantitative analysis of enhancement with signal intensity measurements versus qualitative analysis of enhancement with image subtraction for diagnosing malignancy at MR imaging. *Radiology*. 2004;232: 373-8.
- 68- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243:148-57.
- 69- Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HD, Leder RA. Renal carcinoma: detection of venous extension with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1992;182: 269-72.
- 70- Kallman DA, King BF, Hattery RR, Charboneau JW, Ehman RL, Guthman DA, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *Journal of computer assisted tomography*. 1992;16: 240-7.
- 71- Roy C, Sauer B, Lindner V, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. MR imaging of papillary renal neoplasms: potential application for characterization of small renal masses. *European radiology*. 2007;17:193-200.
- 72- Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, Giwerc A, Gobet F, Werquin C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *International Journal of Urology*. 2017;24:184-9.
- 73- Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103:615-9.
- 74- Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005;95:939-42
- 75- Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *The Journal of urology*. 1997;157:1852-3.
- 76- Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015;68:1007- 13.

- 77- Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *The Journal of urology*. 2008;180: 1257-61;
- 78- Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188: 563-70.
- 79- Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *The Journal of urology*. 2008;180: 2333-7.
- 80- Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*. 2011;21: 393-401.
- 81- Abel EJ, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Wallace MJ, Jonasch E, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *The Journal of urology*. 2010;184: 1877-81.
- 82- Roehrborn C, Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh urology*. 2007
- 83- Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011;60: 644-61.
- 84- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6: 655-63.
- 85- Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005 Feb 1;103: 625-9.
- 86- Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37: 1490-504.
- 87- Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170: 1742-6.
- 88- Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175: 859-63.

- 89- Kim HL, Han K-r, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2004;171: 1810-3.
- 90- Patard J-j, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi- institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2004;172: 858-62.
- 91- Cho DS, Kim SI, Choo SH, Jang SH, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50: 186-91.
- 92- Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166: 1611-23.
- 93- Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166: 63-7.
- 94- Patard J-j, Dorey FJ, Cindolo L, Ficarra V, De La Taille A, Tostain J, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *The Journal of urology*. 2004;172: 2167-71.
- 95- Yadlapalli SB, Shi D , V aisham payan U , 2015. Renal Cell Carcinom a: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors. In: K idney Cancer: Principles and Practice. Eds: Lara PN , Jonasch E. Cham : Springer International Publishing, p. 105-21.
- 96- Robson, C.J., Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1963. 89: p. 37- 42.
- 97- Van Poppel, H., Conservative vs radical surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2004. 94 : p. 766-8.
- 98- Lam, J.S., O. Shvarts, and A.J. Pantuck, Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2004. 45: p. 692-705.
- 99- Belldegrun, A., et al., Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol*, 1999. 17: p. 2868-75.
- 100- Nieder, A.M. and S.S. Taneja, The role of partial nephrectomy for renal cell carcinoma in contemporary practice. *Urol Clin North Am*, 2003. 30 : p. 529-42.
- 101- Hsu, T.H., et al., Laparoscopic radical nephrectomy incorporating intraoperative ultrasonography for renal cell carcinoma with renal vein tumor thrombus. *Urology*, 2003. 61 : p. 1246-8.

102- Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 2010;116 :3119-26.

103- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109 :1763-8.

104- Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004;100:738-45.

105- Chosy, S.G., et al., Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol*, 1998. 159 : p. 1370-4.

106- Shingleton, W.B., Percutaneous renal tumor cryoablation: Results in the first 90 patients. *J Urol*, 2004. 171: p. 463.

107- Lui, K.W., D.A. Gervais, and P.R. Mueller, Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J*, 2004. 27 : p. 618- 23.

108- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20: 289- 96.

109- McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23: 133-41.

110- Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005: Cd001425.

111- Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16: 5539-47.

112- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England journal of medicine*. 2012;366: 2517-9.

113- Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12: 7215-20.

- 114- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349: 427-34.
- 115- Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2006;49: 633-43.
- 116- Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar score for surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204: 201-8.
- 117- Nair A, Bharuka A, Rayani BK. The reliability of surgical Apgar score in predicting immediate and late postoperative morbidity and mortality: a narrative review. *Rambam Maimonides medical journal*. 2018;9
- 118- Yu W, Huang C, Wang Q, Zhao E, Ding Y, Huang T, et al. Plasma BNP level combined with surgical Apgar score to predict operative major cardiac adverse events in malignant obstructive jaundice patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016;32:1188.
- 119- Pearson AC, Subramanian A, Schroeder DR, Findlay JY. Adapting the Surgical Apgar Score for Perioperative Outcome Prediction in Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Transplantation direct*. 2017;3: 1-5.
- 120- Xing X-Z, Wang H-J, Qu S-N, Huang C-L, Zhang H, Wang H, et al. The value of esophagectomy surgical apgar score (eSAS) in predicting the risk of major morbidity after open esophagectomy. *Journal of thoracic disease*. 2016;8: 1780.
- 121- Mastalerz K, Kenig J, Olszewska U, Michalik C. The Surgical Apgar Score and frailty as outcome predictors in short-and long-term evaluation of fit and frail older patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy—a prospective cohort study. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2018;13: 350.
- 122- Kenig J, Mastalerz K, Mitus J, Kapelanczyk A. The Surgical Apgar score combined with Comprehensive Geriatric Assessment improves short-but not long-term outcome prediction in older patients undergoing abdominal cancer surgery. *Journal of geriatric oncology*. 2018.
- 123- Kinoshita M, Morioka N, Yabuuchi M, Ozaki M. New surgical scoring system to predict postoperative mortality. *Journal of anaesthesia*. 2017;31: 198-205.
- 124- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Sirtatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate *Clin Chem* 1994; 40:1921-1926

125- Kurella Tamura M, Anand S, Li S, Chen SC, Whaley-Connell AT, Stevens LA, Norris KC. Comparison of CKD awareness in a screening population using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar;57: S17-23.

126- Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, and Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease; What have all of the result of the MDRD study shown? *JAm Soc Nephrol* 1999;10: 2426-2439.

127- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969; 101:297.

128- Giuliani L, Giberti C, Martorama G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1990; 143:468-74.

129- Tisui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000;163: 437-41.

130- Shalev M, Cipolla B, Guille F, Staerman F, Lobel B. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol.* 1995;153: 1445-7.

131- Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181:2430-6.

132-Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety KS, Darcy MD, Long SR, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG. Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med.* 1991; 324:1370- 1371

133- Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG, Long SR. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol.* 1991;146: 278-282

134- B. Ljungberg, D.C. Hanbury, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2006. 14

135- Eskiçorapçi SY, Teber D, Schulze M, Atefl M, Stock C, Rassweiler JJ: Laparoscopic Radical Nephrectomy: The New Gold Standart Surgical Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma. *TSW Urol* 2007; 2: 99-110.

136- Ono Y, Katoh N, Kinukawa T, Matsuura O, Ohshima S. Laparoscopic radical nephrectomy: the Nagoya experience. *J Urol.* 1997;158 : 719-723

- 137- Barrett PH, Fentie DD, Taranger LA. Laparoscopic radical nephrectomy with morcellation for renal cell carcinoma: the Saskatoon experience. *Urology*. 1998; 52: 23-28
- 138- Seo IY, Ono Y, Yoshikawa Y, Saika T, Yoshino Y, Katsuno S, Araki H, Ohshima S. Early experience of laparoscopic radical nephrectomy for T3b renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2004; 11: 778-781.
- 139- Steinberg AP, Finelli A, Desai MM, Abreu SC, Ramani AP, Spaliviero M, Rybicki L, Kaouk J, Novick AC, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J Urol*. 2004; 172: 2172-2176.
- 140- Disanto V, Pansadoro V, Portoghese F, Scalese GA, Romano M. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with infrahepatic vena caval thrombus. *Eur Urol*. 2005; 47: 352-356.
- 141- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: *Laparoskopik Ürolojik Cerrahi*. *Campbell Üroloji*, 8. baskı: 3455-3504, 2005.
- 142- Deane LA, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: radical and total. *BJU Int*. 2007; 99: 1251-1257.
- 143- Gill IS, Rassweiler JJ. Retroperitoneoscopic renal surgery: our approach. *Urology*. 1999; 54: 734-738.
- 144- Hsu TH, Sung GT, Gill IS. Retroperitoneoscopic approach to nephrectomy. *J Endourol*. 1999; 13: 713-718.
- 145- Barret PH, Fentie DD. Longer follow-up for laparoscopic radical nephrectomy with morcellation for renal cell carcinoma. *J Endourol* 1999;13:A62.
- 146- Castilho LN, Fugita OE, Mitre AI, Arap S. Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2001;165: 519.
- 147- European Network of Cancer Registeries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
- 148- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
- 149- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49: 1374-403.
- 150- Nepple KG, Yang L, Grubb RL 3rd, et al. 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;187:32-8.

- 151- Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114:101–8.
- 152- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615–21.
- 153- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353–8.
- 154- 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: 984-90.
- 155- Dunn MD, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic radical nephrectomy. *J Endourol* 2000 Dec;14: 849-55.
- 156- Ono Y, Katoh N, Kinukawa T, Sahashi M, Ohshima S. Laparoscopic nephrectomy, radical nephrectomy and adrenalectomy: Nagoya experience. *J Urol* 1994 Dec;152: 1962-6.
- 157- Katoh N, Ono Y, Yamada S, Kinukawa T, Hattori R, Ohshima S. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: early experience. *J Endourol* 1994 Oct;8: 357-9.
- 158- Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1993;149:1-7.
- 159- Boulière F, Crepel M, Bigot P, Pignot G, Bessede T, de la Taille A, et al. Intérêt de la néphrectomie partielle pour la préservation de la fonction rénale des patients ayant une tumeur rénale de plus de 4cm. *Progrès en Urologie*. 2011;21: 842-50.
- 160- Shuichi Shimada, Hideo Saito, Yoshihide Kawasaki et al. Clinical predictors of the estimated glomerular filtration rate 1 year after radical nephrectomy in japanese patients. *Investig Clin Urol* 2017;58: 228-234.
- 161- Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet*. 1992 Oct 3;340:807-10.
- 162- Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol*. 1975 Aug;80: 227-34.
- 163- Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG, Nosé V. Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure. *Am J Surg Pathol*. 2006 May;30: 575-84.
- 164- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298: 2038-47.

- 165- Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, Ecdar T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26: 1862-71. Epub 2010 Nov 4.
- 166- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354: 2473-83.
- 167- Ogutmen MB. Acute Renal Failure. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society*. 2012;17: 25-33.
- 168- Sharma K, Slawski B. Renal disease and the surgical patient: Minimizing the impact. *Cleve Clin J Med*. 2018;85: 559-67.
- 169- Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;107: 892-902.
- 170- Regenbogen SE, Lancaster RT, Lipsitz SR, Greenberg CC, Hutter MM, Gawande AA. Does the Surgical Apgar Score measure intraoperative performance? *Annals of surgery*. 2008;248: 320.
- 171- Ohlsson H, Winsö O. Assessment of the Surgical Apgar Score in a Swedish setting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55: 524-9.
- 172- Prasad SM, Ferreria M, Berry AM, Lipsitz SR, Richie JP, Gawande AA, et al. Surgical Apgar outcome score: perioperative risk assessment for radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2009;181: 1046-53.
- 173- Wuerz TH, Regenbogen SE, Ehrenfeld JM, Malchau H, Rubash HE, Gawande AA, et al. The Surgical Apgar Score in hip and knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2011;469: 1119-26.
- 174- Assifi MM, Lindenmeyer J, Leiby BE, Grunwald Z, Rosato EL, Kennedy EP, et al. Surgical Apgar score predicts perioperative morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy at a high-volume center. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16: 275-81.
- 175- Zigelboim I, Kizer N, Taylor NP, Case AS, Gao F, Thaker PH, et al. "Surgical Apgar Score" predicts postoperative complications after cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2010;116: 370-3.
- 176- Thorn CC, Chan M, Sinha N, Harrison RA. Utility of the Surgical Apgar Score in a district general hospital. *World journal of surgery*. 2012;36(5):1066-73.

177- Regenbogen SE, Ehrenfeld JM, Lipsitz SR, Greenberg CC, Hutter MM, Gawande AA. Utility of the surgical apgar score: validation in 4119 patients. *Archives of Surgery*. 2009;144: 30-6.

178- Ziewacz JE, Davis MC, Lau D, El-Sayed AM, Regenbogen SE, Sullivan SE, et al. Validation of the surgical Apgar score in a neurosurgical patient population. *Journal of neurosurgery*. 2013;118: 270-9.

179- Timothy Ito, Philip H. Abbosh, Reza Mehrazin, Jeffrey J. Tomaszewski, et al. Surgical Apgar Score Predicts an Increased Risk of Major Complications and Death after Renal Mass Excision. *The Journal of urology*. 2015;193: 1918-1922

180- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37: 83-92.

181- Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7: 735-40.

182- Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008 Feb;179: 468-71