

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL TÜMÖR NEDENİYLE PARSİYEL VE TOTAL NEFREKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA AYNİ VE KARŞI BÖBREKTE ZAMAN
İÇERİSİNDE GELİŞEN KOMPANSATRİS HİPERTROFİNİN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VOLUMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR MEHMET BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL TÜMÖR NEDENİYLE PARŞİYEL VE TOTAL NEFREKTOMİ
YAPILAN HASTALARDA AYNİ VE KARŞI BÖBREKTE ZAMAN
İÇERİSİNDE GELİŞEN KOMPANSATRİS HİPERTROFİNİN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VOLUMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR MEHMET BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUSTAFA SEÇİL

TEŞEKKÜR

Beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı tanıyan, tez çalışmamın hazırlanmasıyla yakından ilgilenen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Seçil'e,

İyi bir eğitim alabilmem için uygun ortamı sağlamada hoşgörü ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Handan Güteryüz'e,

Tez çalışmama yaptıkları katkılar için değerli hocalarım ve uzmanlarımız; Doç. Dr. Canan Altay, Doç. Dr. Naciye Sinem Gezer, Uzm. Dr. Işıl Başara Akın, Uzm. Dr. Mustafa Barış'a ve Prof. Dr. Ali Balcı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan kliniğimizin tüm değerli hocaları ve uzman hekimlerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım ve kliniğimiz çalışanlarına,

Beni her zaman destekleyen, hayatımın en önemli dönemlerinde yanımda olan sevgili Ayşe Kayışdikici ve Demet Alp'e, değerli öğretmenlerim Benal Hepsöğütlü ve Uğur Işman'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR MEHMET BAYRAM

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ.....	II
TABLO DİZİNİ.....	III
RESİM DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Böbrek Anatomisi.....	2
2.2. Böbrek Hücreli Kanser.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Risk Faktörleri.....	
2.2.3. Patoloji.....	
2.2.4. Evreleme.....	
2.2.5. Semptom ve Bulgular.....	
2.2.6. Prognostik Faktörler.....	
2.2.7 Görüntüleme.....	
2.2.8 Tedavi.....	
2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Ölçümü.....	
3.GEREÇ-YÖNTEM.....	
4.BULGULAR.....	
5.OLGU ÖRNEKLERİ.....	
6.TARTIŞMA.....	
7.SONUÇ.....	
8.KAYNAKLAR.....	

SEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Böbrek anatomik yapısı

Şekil 2: Renal hücre kanserinin prognozu

Şekil 3: Serum kreatinin konsantrasyonu ve GFR arasındaki ilişki

Şekil 4: Total nefrektomilerde toplam böbrek hacimlerinin izlem dağılımı

Şekil 5: Parsiyel nefrektomilerde toplam böbrek hacimlerinin izlem dağılımı



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: WHO 2016 BHK sınıflaması

Tablo 2: Böbrek tümörleri sınıflaması

Tablo 3: Böbrek tümörleri sınıflaması

Tablo 4: Berrak hücreli BHK’da prognostik belirteçler

Tablo 5: Performans sınıflaması

Tablo 6: BHK gelişimi açısından tarama yapılması önerilen hastalar

Tablo 7: Kronik böbrek yetmezliği sınıflamasında GFR evrelemesi

Tablo 8: Kronik böbrek yetmezliği sınıflamasında albüminüri kategorizasyonu

Tablo 9: Hasta grupları ve yaş ortalamaları

Tablo 10: Böbrek hacim ölçümlerinde araştırmacılar arası korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 11: Tüm hastaların toplam böbrek hacimlerinin dönemsel ortalamaları

Tablo 12: Tüm hastaların kontralateral böbrek hacimlerinin dönemsel ortalamaları

Tablo 13: Tüm hastaların dönemsel ortalama eGFR değişimleri

Tablo 14: Tüm hastaların kontralateral böbrek hacmi yüzdesel artış değerleri

Tablo 15: Kontralateral böbreklerin preoperatif ve postoperatif ortalama hacimleri, total ve parsiyel nefrektomilerde dağılımı

Tablo 16: Total nefrektomili hastalarda kontralateral böbrek hacminin yüzdesel kompanzasyonu ve dağılımı

Tablo 17: Parsiyel nefrektomili hastalarda kontralateral böbrek hacminin yüzdesel kompanzasyonu ve dağılımı

Tablo 18: Kontralateral böbrek hacimlerinin kompanzasyon oranı

Tablo 19: Parsiyel nefrektomili hastalarda toplam böbrek hacmi ve dağılımı

Tablo 20: Parsiyel nefrektomili hastalarda toplam böbrek hacminin yüzdesel değişimi ve dağılımı

Tablo 21: Total nefrektomili hastalarda postoperatif böbrek hacminin, preoperatif toplam böbrek hacmine göre yüzdesel değişimi ve dağılımı

Tablo 22: Toplam böbrek hacimlerinde takip eden dönemlerde oluşan yüzdesel kayıpların total ve parsiyel grupta karşılaştırılması

Tablo 23: Total ve parsiyel nefrektomili grubun preoperatif dönemde glomerüler filtrasyon hızı evresine göre dağılımı

Tablo 24: Total ve parsiyel nefrektomili grubun 6-12 aylarda glomerüler filtrasyon hızlarına göre dağılımı

Tablo 25: Total ve parsiyel nefrektomide eGFR seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 26: Total nefrektomili grupta kontralateral hacimler ve eGFR bozulması ile ilişkisi

Tablo 27: Total nefrektomili grupta kontralateral hacimlerin yüzdesel artışlarının eGFR bozulması ile ilişkisi

Tablo 28: Olgu-1 pre ve postoperatif hacim ve eGFR değerleri

Tablo 29: Olgu-2 pre ve postoperatif hacim ve eGFR değerleri

RESİM DİZİNİ

Resim 1: İş istasyonundaki hacim ölçme yazılımı kullanılarak sol böbreğin aksiyel kesitte boyanma işlemi ve boyanan böbrek dokusunun 3D hacimsel görüntüsü

Resim 2 : İş istasyonundaki hacim ölçme yazılımı kullanılarak boyanan sol böbrekte renal pelvisin çıkartılması

Resim 3: İş istasyonundaki hacim ölçme yazılımı kullanılarak boyanan sağ böbrekte parankim içerisinden renal kistin çıkartılması

Resim 4: İş istasyonundaki hacim ölçme yazılımı kullanılarak boyanan böbreklerin 3D hacimsel görüntüsü

Resim 5: İş istasyonundaki hacim ölçme yazılımı kullanılarak boyanan böbreklerin 3D hacimsel görüntüsü

Resim 6: Olgu-1 Preoperatif aksiyel ve 3D hacimsel ölçümler

Resim 7: Olgu-1 Postoperatif dönemlerde 3D hacimsel ölçümler

Resim 8: Olgu-2 Preoperatif aksiyel ve 3D hacimsel ölçümler

Resim 9: Olgu-2 Postoperatif dönemlerde 3D hacimsel ölçümler

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BHK: Böbrek Hücreli Karsinom

BMI: Body Mass Index

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ÇKBT: Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi

DBP: Vitamin D Bağlayıcı Protein

DEBT: Dual Enerjili Bilgisayarlı Tomografi

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

EKH: Edinsel Kistik Hastalık

FLCN: Foliculin Geni

HU: Hounsfield Unit

IGF-1: Insulin-like Growth Factor

ISUP: International Society of Urological Pathology

IVK: Inferior Vena Kava

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KDQOL: Kidney Disease Quality of Life

KKBHK: Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

PACS: Picture Archiving Communication Systems

PBHK: Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

SDH: Süksinat Dehidrogenaz

UICC: Union International Contra le Cancer

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHL: Von Hippel Lindau

WHO: World Health Organization



ÖZET

RENAL TÜMÖR NEDENİYLE PARSIYEL VE TOTAL NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA AYNI VE KARŞI BÖBREKTE ZAMAN İÇERİSİNDE GELİŞEN KOMPANSATRİS HİPERTROFİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VOLUMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Renal tümörlerin altın standart tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi parsiyel veya total nefrektomi olarak uygulanabilmektedir. Nefrektomi sonrası kalan böbrek parankiminin kompanzasyon için büyüdüğü bilinmektedir. Bununla birlikte kompanzasyonun gelişme miktarı ve kompanzasyonu etkileyen faktörler üzerine olan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada, böbrek tümörü nedeniyle parsiyel veya total nefrektomi geçirmiş hastaların ameliyat öncesi dönemdeki böbrek hacimleri ile ameliyat sonrası kontrol BT incelemelerindeki böbrek hacimlerinin ölçülerek zaman içerisindeki volüm değişimlerinin (kompanzasyonun) varlığı, miktarı ve klinik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Total nefrektomi yapılan 40 hasta ve parsiyel nefrektomili 21 hastanın preoperatif böbrek hacimleri ve postoperatif (6-12, 24-36, 48-60 ay) üç dönem takip böbrek parankim hacimleri BT volümetri ile retrospektif kohort yöntemi ile ölçülmüştür. Oluşan kompanzasyon yüzdesel olarak belirlenerek preoperatif komorbiditeler ile ilişkisi araştırılmıştır. Total ve parsiyel nefrektomi arasındaki kompanzasyon ve eGFR farkları ortaya konmuştur.

Bulgular: Araştırmacılar arası korelasyon ($p<0,001$) yüksek düzeyde görülmüştür. Kontralateral böbreklerde, total nefrektomilerde 6-12, 24-36, 48-60 aylarda sırasıyla %15.48, %17.47, %18.65, parsiyel nefrektomilerde sırasıyla %3.3, %8.49, %3.95 kompanzasyon gelişmiştir. Total ve parsiyel nefrektomilerde kompanzasyon oranlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Total nefrektomilerde izlemde preoperatif böbrek hacmine göre yaklaşık %34 hacim kaybı görülmüştür. Parsiyel nefrektomilerde toplam böbrek hacmi 6-12 ayda %6,53 istatistiksel anlamlı azalmıştır ($p<0,018$), 24-36 aylarda hacim kaybı telafi edilmiştir (% 1,36, $p>0,05$).

Total nefrektomilerde, parsiyel nefrektomiye göre operasyon sonrası daha fazla eGFR kaybı gözlenmiştir ancak eGFR düzeyleri ortalama olarak 60 ml/dk'nın üzerinde kalmıştır. Postoperatif izlemde bozulma gösteren (eGFR<60 ml/dk) hastalarda, preoperatif böbrek hacimleri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Böbrek hacim ölçümleri günlük pratikte uygulanabilir bir parametredir. Total nefrektomilerde, parsiyel nefrektomiye göre daha fazla kompanzasyon gelişimi olmaktadır. Serimizde, oluşan kompanzasyon ile mevcut komorbiteler arasında ilişki bulunmamıştır. Parsiyel nefrektomilerde operasyon öncesi ölçümlerin, postoperatif sonuçları öngörmede katkısı olmamaktadır. Total nefrektomilerde, preoperatif böbrek hacmi ölçülerek, postoperatif 1 yıldan sonraki bozulmanın tahmin edilebileceğine yönelik veriler elde edilmiştir. Bu açıdan daha geniş serilerle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:

Nefrektomi, kompensatuar hipertrofi, kontralateral böbrek, BT volümetri

ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE DEVELOPMENT OF COMPENSATORY HYPERTROPHY IN THE SAME AND OPPOSITE KIDNEY OVER TIME IN PATIENTS UNDERGOING PARTIAL AND TOTAL NEPHRECTOMY FOR RENAL TUMOR BY COMPUTED TOMOGRAPHY VOLUMETRY

Aim: The gold standard treatment of renal tumors is surgery, which can be performed as either partial or total nephrectomy. After nephrectomies, it is known that the remaining renal parenchyma increases in dimensions for compensation. However, there are few studies on the extent of compensation and about the factors affecting the compensation. In this study, we aimed to investigate the presence, changes (compensation), extent and correlation of the renal volume with the clinical parameters over time by measuring the pre-operative and post-operative renal volume revealed by CT in the patients undergoing partial or total nephrectomy for renal tumors.

Material and Method: In this retrospective cohort study, pre-operative and post-operative renal volumes in 3 follow-up periods (between 6-12, 24-36, 48-60 months) were measured using CT volumetry in 21 partial nephrectomy and 40 total nephrectomy patients.. The amount and percentage of the compensation were determined and its association with the pre-operative comorbidity factors were investigated.

Findings: There was a high correlation between the investigators ($p < 0.001$). In contralateral kidneys, the compensation after total nephrectomy was 15.48%, 17.47% and 18.65% respectively between 6-12, 24-36, 48-60 months while it was 3.3%, 8.49%, 3.95% respectively after partial nephrectomy. There was a statistically significant difference between the compensation rates in total and partial nephrectomies ($p < 0.05$). In total nephrectomies, there was approximately 34% loss of volume compared to pre-operative kidney volume. In partial nephrectomies, there was a statistically significant loss of total renal volume by 6.53% in 6-12 months

($p < 0.018$) and the volume loss was compensated in 24-36 months (1.36%, $p > 0.05$). In total nephrectomy group, post-operative eGFR loss was higher than partial nephrectomy group, but mean eGFR levels remained above 60 mL/min. Preoperative renal volumes were lower in deteriorating patients (eGFR < 60 mL/min) in the post-operative follow-up ($p < 0.05$).

Results: Measuring kidney volume is a feasible modality in daily practice. In total nephrectomy group, the compensation is higher compared to partial nephrectomy group. In our series, there was no correlation between the existing comorbidities and the compensation. Preoperative renal volume was measured in total nephrectomies and there was data indicating that it could be used to predict the deterioration after the first postoperative year. New studies with larger series of patients are needed for better conclusions.

Keywords:

Nephrectomy, compensatory hypertrophy, contralateral kidney, CT volumetry

1. GİRİŞ VE AMAC

Renal tümörler erken aşamada rastlantısal olarak yakalanabilmekte olup tümörün yerleşimine göre parsiyel veya total nefrektomi ile tedavi edilebilmektedir. Erken evre tümörlerde parsiyel nefrektomi tercih edilmektedir. Parsiyel nefrektomi uygulanamayan hastalarda total nefrektomi standart tedavi yöntemidir. Tedavinin uygun şekilde uygulanması ardından onkolojik sağ kalımı çok iyi olan hastalarda dahi postoperatif dönemde böbrek fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğe bağlı mortalite ve morbidite gelişebilmektedir (1).

Preoperatif dönemdeki hipertansiyon ve diyabetes mellitus, postoperatif dönemde hızlı progresyon gösterebilmektedir. Deneysel çalışmalar, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetik renal hastalığı olan hayvan modellerinde nefrektomi sonrası nefropatinin ilerlemesinin hızlandığı gösterilmiştir (2,3). İleri yaşlı popülasyonda son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek replasman tedavisi ihtiyacı olabilmektedir (4,5). Postoperatif böbrek yetmezliğinin önlenmesi açısından, böbrek cerrahisi planlanan hastalarda böbrek fonksiyonunun tahmini önemli bir konudur. Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını, böbrek hacmi, preoperatif medikal değişkenler (proteinüri, kan basıncı, kan glukoz düzeyi, preoperatif eGFR, nefrotoksik ilaç kullanımı) gibi parametreler etkilemektedir (6).

Nefrektomi yapılan hastalarda, operasyonu takiben, karşı taraf böbrek, kütle kaybını telafi etmek için büyümeye başlar (7). Postoperatif dönemde böbreğin kompanseuar kapasitesinin, nefrektomi sonrası hastaların renal sonuçları açısından önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır (8).

Kompanzasyonun ne oranda geliştiği ve bunu etkileyen faktörlere yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Son yıllarda yazılım tekniğindeki gelişmeler sonucunda organların hacimsel olarak ölçülmesi yaygın şekilde kullanılabilir hale gelmiştir. Çalışmamız, preoperatif böbrek hacmi ile postoperatif izlemdeki hacim değişikliklerinin varlığını, varsa miktarını ortaya koymayı hedeflemektedir. Elde edilen hacim bilgisi ile kompanzasyonun miktarının hastanın preoperatif taşıdığı klinik risk faktörleri, postoperatif klinik seyri ve eldeki diğer parametrelerle ilişkisini değerlendirme yolu ile mevcut bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Böbrek hacim ölçümünün hastanın klinik seyrine yararlı olabilecek yeni bir parametre olup olamayacağı araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler, retroperiton yerleşimli olup T12-L3 vertebralar arasında yer alır. Boyutları uzun ekseninde 9-13 cm'dir. Sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıda yerleşmiştir. Bu durum karaciğer sağ lobunun büyük olmasına bağlıdır. Solunum esnasında diafragmanın kasılması sonucunda böbrekler yaklaşık 2 cm kadar aşağı doğru yer değiştirirler (9).

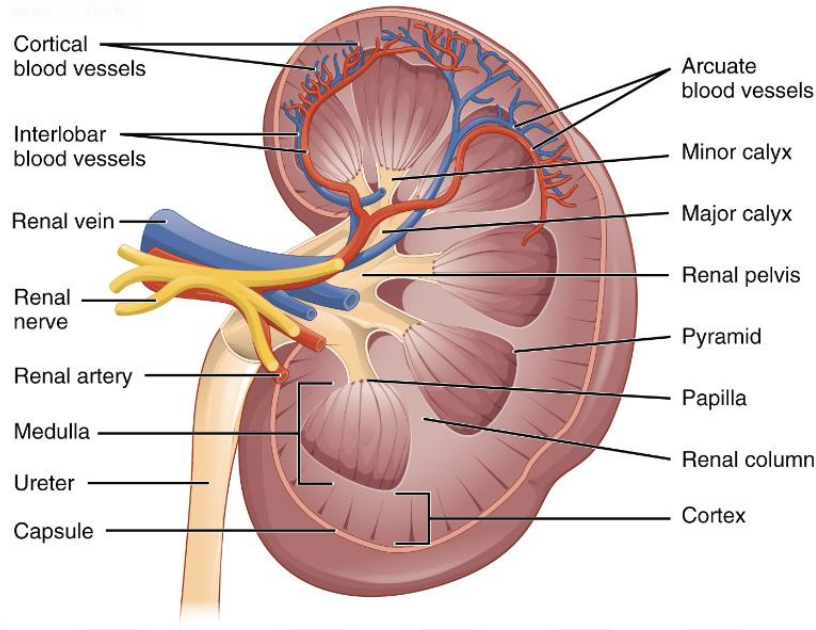
Böbreklerin dış yüzeyi ince fibroblastik tabaka ve en dışta daha kalın tabakadan oluşan kapsülle örtülüdür. Bunların yüzeyinde, önde Gerota fasyası, arkada Zuckerkandl fasyası mevcuttur. Renal kapsül ile fasyalar arasındaki boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyası önündeki retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk adı verilir (9).

Böbrek medialinde ve posteriorunda psoas kasları, posteriorunda quadratus lumborum kasları vardır. Böbrek uzun eksenleri, psoas kaslarının uzun eksenlerine paraleldir (10).

Morfolojik olarak böbrek, parankim ve sinüs (hilus) olarak ikiye ayrılır. Parankim korteks ve medulladan oluşur. Dış kısmına renal korteks, iç kısmına ise renal medulla adı verilir. Renal medulla yaklaşık bir düzine kadar renal piramid içerir. Renal piramidlerin apeksleri renal papilla adını alır. Her bir piramis ve buna uyan alandaki korteks bir renal lobu oluşturur. Her bir papilla, minör kaliks adı verilen sayıları 7-14 arasında değişen boşluklara açılır. Minör kaliksler birleşerek sayıları 2-3 olan majör kaliksleri, onlar da renal pelvisi oluşturur. Renal pelvis, renal sinüs içerisinde bulunmaktadır ve üreter ile devamlılık gösterir (10).

Renal sinüs (hilus), böbreğin arteri, veni, sinirleri ve renal pelvisin böbrek içerisine girdiği ya da çıktığı alandır. Renal sinüs, bu yapıları destekleyen, miktarı kişilere göre değişkenlik gösteren yağ dokusu ile doludur (10) (Şekil-1).

Böbrekler her iki tarafta da genellikle birer adet olan ve abdominal aortadan yaklaşık L2 vertebra seviyesinde ayrılan renal arterlerle beslenir. Sağ renal arter, genelde 5 adet segmental dala ayrılır. Segmental dallardan her bir renal piramide gitmek üzere lobar dallar verir. Lobar arterler böbrek dokusuna girmeden önce 2-3 interlobar arter dalı oluşturur. İnterlobar arterler renal piramisin her iki yanında seyrederek medulla-korteks sınırında arkuat arter dallarına ayrılır. Arkuat arterlerden ayrılan interlobüler arterler renal kortekste seyrederek afferent glomerüler arteriollerini meydana getirir (9).



Şekil-1: Böbrek anatomik yapısı (25.3 Gross Anatomy of the Kidney, Rice University).

Renal venler, inferior vena kavaya drene olurlar. Lenfatikler renal kortekste çok sayıda olup medullada yer almazlar. Renal sinüs yoluyla hiler bölge ve para-aortik lenf düğümlerine akar (11).

Böbreğe gelen sinirler medulla spinalisten ayrılan T10-11-12. köklerin oluşturduğu renal pleksustan kaynaklanırlar (9).

2.2.BÖBREK HÜCRELİ KANSER

2.2.1.Epidemiyoloji

Böbrek hücreli kanser (BHK), tüm tümörlerin %2-3'ünü oluşturmakta olup, mortalitesi 100.000'de 1,4 olarak bildirilmiştir (12). Global olarak BHK insidansı bölgeden bölgeye değişmektedir ve Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da en yüksek oranlar gözlenmektedir (13). Avrupa Birliği'nde, 2012 yılında yaklaşık 84.000 BHK vakası ve böbrek kanserine bağlı 35.000 ölüm bildirilmiştir (14). BHK erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %50 daha fazladır (15). BHK, ağırlıklı olarak altı ila sekizinci dekada (median yaş 64) görülmektedir.

Böbrek kanseri olan hastaların beş yıllık sağ kalım oranı son 50 yılda ikiye katlanmıştır. 2011'de beş yıllık sağ kalım oranı %73 düzeyindedir (16). BHK insidansı mortaliteye göre üç kat artış göstermiştir. Bu durum çoğunlukla bu tümörlerin görüntüleme tekniklerinin yaygın

kullanımına bağı daha erken ve küçük boyutlarda (<4 cm) saptanmasından kaynaklanmaktadır (17).

2.2.2. Risk Faktörleri

2.2.2.1. Beslenme

Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi, fast food beslenme sonucu aşırı protein ve yağ alımına bağı olarak kronik böbrek hastalıklarına yatkınlık artmakta ve bunun sonucunda böbrek kanseri riski artış göstermektedir (18). Yapılan çalışmalarda E vitamini veya kalsiyum takviyesi alan kadınlarda önemli oranda risk azalması gözlenmiştir. Erkekler arasında 5 yıldan uzun süre E vitamini veya demir takviyesi alanlarda riskin azaldığı görülmüştür. A-karoten, β -karoten, likopen, A vitamini, folat, tiamin, C vitamini, α -tokoferol, β -tokoferol, γ -tokoferol ve selenyum gibi mikrobelerin BHK riskini azalttığı gösterilmiştir (19).

2.2.2.2. Sigara

Sigara kullanımının böbrek tümörü riskini artırdığı bilinmektedir. Maruz kalınan dozla risk daha fazla artmaktadır (20). Sigara kullanımıyla yüksek miktarda kadmiyum maruziyeti oluşmaktadır. Kadmiyumun sigara içenlerde BHK gelişimi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (21). Sigara kullananlarda, kullanmayan popülasyona göre 2 kat daha fazla böbrek kanseri görülmektedir. Sigara kullanımı bırakıldıktan sonraki ilk 10 yıl kanser riski azalmamıştır. 10 yıldan sonraki süreçte böbrek kanseri olma riski zamana bağımlı olarak azalmaktadır (20).

2.2.2.3. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitenin artışıyla böbrek tümörü riskinin azaldığı görülmüştür. Bu etki, fiziksel aktivitenin obeziteyi önleyici bir faktör olmasıyla açıklanmaktadır (22).

2.2.2.4. Obezite

Obezite, RCC için iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Tanı anında BMI ile BHK sağ kalımı arasında belirgin bir ters ilişki gözlenmiştir. Obezitenin renal karsinogenezi etkilediği mekanizmaların yeterince araştırılmamasına rağmen kanser riski artımında insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), seks steroid hormonları ve adiponektin gibi biyokimyasal belirteçler gibi belirli büyüme faktörleri söz konusu olabilir (23).

2.2.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon ile böbrek kanseri riski artışı bilinmektedir. Hipertansiyon nedeniyle böbrekte artan reaktif oksijen türevleri ve lipid peroksidasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (24). Risk artışı, hipertansiyona bağlı primer etkilere veya hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olabilir (25).

2.2.2.6. İlaçlar

Analjeziklerin böbrek tümörü olan ilişkisi tartışmalıdır. Analjezik olarak non-steroidal antiinflatuar (NSAİ) ilaç olan fenasetin kullanımının böbrek transizyonel hücreli kanser oluşumunda etkisi bulunmuş ama BHK ile ilişkisi gösterilememiştir (26). Ancak, bir çalışmada uzun süreli NSAİ kullanımının BHK riskini arttırabileceği gösteren sonuçlar elde edilmiştir (27). Yapılan başka bir çalışmada fenasetin ve parasetamol kullananlarda BHK riskinin arttığına dair bulgu olmamasına rağmen, düzenli kullanan küçük bir grupta minör bir karsinojenik etki elde edildiği bulunmuştur (28). Bir diğer çalışmada hidroklorotiyazid kullanımı ile erkeklerde anlamlı risk artışı izlenmemişken kadınlarda anlamlı risk artışı saptanmıştır (29).

2.2.2.7. Mesleki Faktörler

Otopsi araştırmaları ve hayvan çalışmaları, asbest liflerinin böbrek dokusunda birikebileceğini göstermektedir. Asbest malzemelerinin kullanıldığı yalıtım sanayi gibi alanlarda çalışan işçilerde önemli ölçüde artmış mortalite tanımlanmıştır (30,31). Asfalt ve katran gibi yüksek seviyelerde polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan işçilerin, böbrek kanseri riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (32).

2.2.2.8. Radyasyon

Malignite nedeni ile iyonizan radyasyon tedavisi alan hastalarda böbrek tümörü gelişme riski artmıştır (32).

2.2.2.9. Virüsler

HIV enfeksiyonuna bağlı immünsüprese hastalarda, BHK prevalansı 8,5 kat artmıştır. Poliomavirüs SV40, herpes simpleks ve adenovirüs 7'nin etkisi deneysel çalışmalarda tespit edilmiştir (32).

2.2.2.10. Edinsel Kistik Hastalık

Uzun süre diyalize giren hastaların yaklaşık % 35 ila 47'si edinsel kistik hastalığı beraberinde getirmektedir (33,34). Edinsel kistik hastalık insidansı, üç yıllık diyaliz sonrası % 44 ve on yıllık diyalizden sonra % 90 olarak tahmin edilir (35). Bu hastalığa sahip hastaların yaklaşık % 5 ila % 9'unda BHK gelişmektedir (36). Bu nedenle yüksek oranda BHK gelişme riski nedeniyle uzun süre diyalizde olan bağışıklığı baskılanmış bireylerin yakın takibi önerilmektedir (32).

2.2.2.11. Vitamin D Bağlayıcı Protein

Hücre kültürü deneyleri, D vitamininin renal karsinogenezi inhibe edebildiğini göstermektedir. Sınırlı araştırmalar, dolaşımdaki vitamin D-bağlayıcı protein (DBP) ile hastalık riski arasındaki ilişkiyi incelemektedir (37). Yapılan bir çalışmada daha yüksek DBP'ye sahip olanların böbrek tümörü riskinde belirgin bir düşüş gösterilmiştir (38).

2.2.2.12. Kalıtsallık

RCC vakalarının çoğu sporadiktir, bununla birlikte, kalıtsal bir paterne sahip bazı tanımlanmış BHK tipleri vardır (39).

2.2.2.12.1. Von Hippel Lindau

Von Hippel Lindau (VHL) sendromu, otozomal dominant geçiş gösteren, kromozom 3p25.5 üzerinde bulunan VHL tümör süpresör geninin mutasyonlarından kaynaklanır (40). VHL'de böbrek bulguları BHK ve renal parankimal kistlerdir. Sendromun/hastalığın diğer bileşenleri olarak; spinal/serebellar hemangioblastom, retinal anjiomlar, pankreas nöroendokrin tümör ve kistleri, adrenal kistler, feokromositoma, epididimal kistadenoma başta olmak üzere 40 farklı tipte tutulum şekli bilinmektedir (x23). VHL'li hastaların yaklaşık %70'inde BHK riski vardır (41). Bu hastalardaki BHK, genellikle berrak hücreli tipte, multipl ve bilateral olma eğilimindedir (42). VHL tanılı hastalarda BHK tanı alma yaşı (ortalama 39) daha erkendir.

2.2.2.12.2. Herediter Papiller Böbrek Kanseri

Bu tip renal tümör, otozomal dominant özellikli ve geç başlangıçlı, çok sayıda ve iki taraflı papiller renal hücre karsinomu tip 1 olan kalıtsal bir tümör sendromudur. Hastalığa, kromozom 7q31'de MET onkojenin aktive edici mutasyonları neden olur (32).

2.2.2.12.3. Herediter Leiomyomatozis ve Böbrek Hücreli Kanser

Fumarat hidrataz (fumaraz) genindeki mutasyonlarla karakterize otozomal dominant tümör sendromudur. Bu hastalarda deri ve uterusun leiomyomaları, uterin leiomyosarkomlar ve tip 2 papiller BHK görülür. Bu gruptaki papiller kanser soliter formda, erken başlangıçlı ve agresif seyirlidir (43,44).

2.2.2.12.4. Birt-Hogg-Dube Sendromu

Folikülin (FLCN) gen delesyonunun görüldüğü otozomal dominant hastalıktır. Bilateral böbrek tümörleri (özellikle kromofob BHK ve onkositom), multipl akciğer kistleri, sekonder spontan pnömotoraks ve benign deri tümörleri görülür (45).

2.2.2.12.5. Ailesel Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Tümör

Bu kişilerde, VHL'den bağımsız olarak kalıtsal, multipl, bilateral berrak hücreli BHK gelişir. Bu kalıtsal kanserde, kromozom 3 ile 1,2,4,6,8 kromozomları arasında translokasyonlar tanımlanmıştır (32).

2.2.3. PATOLOJİ

2.2.3.1. Böbrek Tümörü Sınıflandırması

Böbrek hücreli tümörler yapısal, genetik ve klinik davranış özellikleri bakımından farklılıklar barındıran geniş morfolojik spektruma sahip tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2004 böbrek tümörü sınıflandırmasını yayınlamasının ardından, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin (ISUP) Vancouver konsensus konferansını (2012) temel alarak, 2016'da böbrek tümörü sınıflandırmasını güncellemiştir (Tablo-1). 2012 ISUP Vancouver sınıflandırmasında tanımlanan tümöral antitelerden bazıları WHO sınıflamasına dahil edilmiştir.

2016 WHO sınıflamasında yeni tanımlanmış epitelyal renal tümörler; kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu ile ilişkili BHK, süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili BHK, tübülökistik BHK, edinsel kistik hastalık ile ilişkili BHK ve berrak hücreli papiller BHK'dır (46).

Papiller BHK, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Son moleküler çalışmalar, tip 2 papiller BHK'ların, farklı moleküler özellikte alt gruplara sahip olduğunu göstermektedir. Eozinofilik sitoplazmaya sahip onkositom benzeri düşük dereceli papiller BHK'lar, onkositik papiller BHK olarak adlandırılmıştır. Bu morfolojiye sahip tümörler

henüz tam olarak karakterize edilmedikleri için bu tümör grubu tip 2 papiller RCC olarak sınıflanmıştır (46).

Renal papiller adenomun tanımı değiştirilmiştir. 2015 yılına kadar, papiller adenomlar 0,5 cm'lik tümörler olarak tanımlanırken WHO 2016 sınıflandırmasında papiller adenomlar, papiller veya tübüler mimari, düşük WHO / ISUP derecesi ve çapı 1,5 cm olan kapsülü olmayan tümörler olarak tanımlamıştır. Kriterlerde belirtilen cut-off boyutunun arttırılması, kapsülsüz grade 1-2 tümörlerin metastaz yapma kapasitesine sahip olmadığını gösteren verilere dayanmaktadır (47).

2004 WHO sınıflandırmasında mevcut olan nöroblastom ile ilişkili BHK, yeni sınıflandırmada yer almamaktadır. Bu tümörlerin bazılarının MiT ailesi translokasyon BHK'larını (48) temsil ettiği düşünülmektedir.

2.2.3.2. Renal Tümör Dereceleme Sistemi

Böbrek hücreli kanser için birçok derecelendirme sistemi önerilmiştir. Sıklıkla kullanılan Fuhrman sistemi yerini WHO/ISUP gradeleme sistemine bırakmıştır (49). WHO dereceleme sisteminde nükleolus yapısı, boyanma özelliği, nükleer polimorfizm, rabdoid ve / veya sarkomatoid farklılaşma özelliklerine göre dört katmanlı derecelendirme kullanılmaktadır (grade 1-4).

2.2.3.3. Böbrek Hücreli Karsinomlar

BHK, böbrekte görülen en sık tümöral lezyon olup, tüm böbrek malignitelerinin %90'ını oluşturmaktadır. Bunu nefroblastom (Wilms tümörü), kaliks ve pelvisin primer tümörleri izler. Diğer böbrek kanseri türleri nadirdir(50).

Böbrek hücreli karsinomlar, renal tübüler epitelden köken alırlar ve bu nedenle baskın olarak kortekse yerleşirler. Renal hücre kanserleri morfoloji ve büyüme paternleri temelinde sınıflandırılır. Bununla birlikte, renal tümörlerin genetik temelini anlaşılmaması sağlayan son gelişmeler, bu tümörlerin moleküler kökenlerini dikkate alan yeni bir sınıflandırmaya yol açmıştır. En sık görülen üç form, berrak hücreli karsinom, papiller renal hücreli karsinom ve kromofob renal hücreli karsinomdur (50).

Tablo-1: WHO 2016 BHK sınıflaması

RENAL HÜCRELİ KANSERLER
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
Düşük malign potansiyelli multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom
Papiller böbrek hücreli karsinom
*Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom sendromu ilişkili böbrek hücreli karsinom
Kromofob böbrek hücreli karsinom
Toplayıcı duktus karsinomu
Renal medüller karsinom
MiT ailesi translokasyonu böbrek hücreli karsinomları
*Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili böbrek hücreli karsinom
Müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom
Xp11 translokasyon karsinomu
Nöroblastom ilişkili karsinom
*Tubulokistik böbrek hücreli karsinom
Kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom
*Berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom
Böbrek hücreli karsinom sınıflanmayan
Papiller adenom
Onkositom

*2016 WHO sınıflamasına giren yeni tanımlanmış BHK tipleri

2.2.3.3.1. Berrak (Şeffaf) Hücreli Karsinom

Böbrek hücreli kanserlerin en sık görülen tipidir. Böbrek kanserlerinin % 65'ini oluşturur (50). Gross morfolojik olarak, renal parankimden köken alarak, dışa doğru (egzofitik) ya da renal sinüse doğru ekspansil büyüyen kitle olarak görülür. Nekroz, kanama, kistik dejenerasyon alanları sıktır. Hücre içerisinde yüksek miktarda bulunan yağ ve glikojen içeriğinin histopatolojik işlemler sırasında kaybolması sonucunda hücreler mikroskopide berrak şekilde görünür (51).

Çoğu sporadik olmasına rağmen, Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığında ya da ailesel formlarda ortaya çıkabilir. VHL hastalığı çalışmaları, berrak hücreli karsinomun oluşumuna ilişkin moleküler bir anlayış getirmiştir. VHL hastalığı otozomal dominant kalıtsal geçiş gösterir. VHL sendromlu hastalarda, kalıtım 3p25 kromozomu üzerindeki VHL geninin germline mutasyonunun geçişi ile olur ve somatik mutasyon ile ikinci alleli kaybedilir. Böylece tümör süpresör geninin her ikisinin kaybı berrak hücreli karsinom gelişiminde anahtar basamaktır. VHL geni ayrıca sporadik berrak hücre karsinomlarının büyük çoğunluğu ile de ilişkilidir. VHL genini barındıran kromozom 3p üzerindeki bir segmentin kaybına yol açan sitogenetik anormallikler sıklıkla görülür. Sporadik vakaların %60'ında, somatik mutasyon veya hipermetilasyon ile ikinci allel inaktive edilir. Bu nedenle, VHL geninin her iki kopyasının kaybolması veya inaktivasyonu, hem sporadik hem de ailesel berrak hücreli karsinom formlarında altta yatan en sık moleküler anormallik gibi görünmektedir. VHL proteini hipoksinin neden olduğu faktörlerin (HIF) yıkımına neden olur. HIF'ler, önemli bir anjiyogenik faktör olan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu ve ayrıca tümör hücresi büyümesini yönlendiren bir dizi başka genin ekspresyonunu uyararak karsinojeneze katkıda bulunan transkripsiyon faktörleridir. VHL hastalığı ile ilgisi olmayan berrak hücreli karsinomun nadir ailesel formu da kromozom 3'ün kısa kolunu (3p) tutan sitogenetik anormallikler ile ilişkilidir. Ek olarak, histon metilasyonunu düzenleyen proteinleri kodlayan genlerde loss-off fonksiyon mutasyonları tanımlanmış olup böbrek karsinomunun bu alt tipinin oluşumunda “epigenom” değişikliklerinin merkezi bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (50).

2.2.3.3.2. Papiller Hücreli Karsinom

Papiller renal hücreli karsinomlar (PBHK) tüm böbrek kanserlerinin % 10-15'ini oluşturur ve papiller büyüme paterni gösterir. Bu neoplazmlar sıklıkla multifokal ve bilateral olup erken evre tümörler olarak ortaya çıkar (50).

PBHK'lar, değişen derecelerde papilla formasyonu gösterirler. Nekroz, kanama ya da kistik dejenerasyon gösteren alanları bulunabilir. PBHK tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki morfolojik gruba ayrılır:

Tip1: Sitoplazması az, yoğun tümörlerdir (51). Tip1 PBHK daha iyi gidişli olduğundan subtip verilmesi gereklidir (46).

Tip2: Büyük boyutlara ulaşan, nekrotik alanlar içeren agresif tümörlerdir (51).

Berrak hücreli karsinomlar gibi, ailevi ve sporadik formları vardır fakat farklı olarak, papiller renal kanserler, kromozom 3'teki anormalliklerle ilişkili değildir. Kalıtsal papiller renal hücre kanser olgularının çoğunda suçlu bulunan, kromozom 7q.'da yerleşmiş MET protoonkojen genidir. Kromozom 7' deki duplikasyonlara bağlı olarak MET geninin artan dozu, proksimal tübüler epitelyal hücre prekürsörlerinde anormal büyümeyi destekliyor görünmektedir (50).

2.2.3.3.3.Berrak Hücreli Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

Berrak hücreli papiller BHK, düşük nükleer gradeli hücrelerden oluşan renal epitelyal neoplazmdır. İnce fibröz kapsüllü olan, kistik özellikte, iyi sınırlı tümörlerdir. Nekroz, hemoraji izlenmez (52). Bu tümörlerin bazıları daha önce renal anjiyomatöz tümörler olarak adlandırılmıştır (53,54).

2.2.3.3.4.Kromofob Hücreli Renal Karsinom

Kromofob hücreli renal karsinomlar, tüm renal hücreli karsinomların % 5'ini temsil eden en az görülen formdur. Bu tümörler toplayıcı kanalların interkalat hücrelerinden kaynaklanırlar (50). Onkositolar ile benzer hücre kökeninden gelişmekte olup aynı tümör içerisinde onkositom ve kromofob hücreli karsinom bir arada bulunabilmekte ve bu tümörlere hibrid tümörler adı verilmektedir (51). İsimleri, koyu boyanan (daha az berrak olan) tümör hücrelerinden kaynaklanır. Bu neoplazmlar, aşırı hipoploidiye yol açan birçok kromozom kaybıyla farklılık gösterirler. Genel olarak, iyi bir prognoza sahiptir (50).

2.2.3.3.5.Multilokuler Kistik Berrak Hücreli Karsinom

Böbrek parankiminden fibröz psödokapsülle ayrılan, tamamen kistler ve kalın asimetrik septalardan oluşan, solid alan içermeyen kitlelerdir. Bu kanser tipinde şimdiye dek nüks veya metastaz bildirilmemiştir. Bu nedenle 'düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi' bu lezyon için WHO tarafından önerilen yeni terminolojidir (46).

2.2.3.3.6.Toplayıcı Duktus (Bellini Duct) Karsinomu

Toplayıcı kanal karsinomu distal Bellini'nin toplayıcı kanallarından köken alır (55). Genellikle medullada ve santral yerleşimlidirler. Diğer BHK'ların aksine tümör sınırları belirsizdir ve böbrek içinde metastatik tümör nodülleri izlenebilir. Görüntüleme yöntemleri ile solid kitle olarak izlenir, tanı anında osteoblastik tipte kemik metastazı sıktır (56). Prognoz çok kötü olup 1/3 olguda tanı anında uzak metastaz mevcuttur (55).

2.2.3.3.7. Renal Meduller Karsinom

Renal medüller karsinom toplayıcı kanallardan gelişen, sıklıkla orak hücre hemoglobinopatisi olan hastalarda görülen, agresif seyirli nadir bir tümördür. Vakaların %85'i HbAS, %9'u HbSC, %4'ü HbSS olup, %2 olguda orak hücreli hemoglobinopati izlenmemiştir (57). Makroskopik olarak, renal medüllada yerleşim gösteren, sınırları düzensiz, lobule görünümde, hemoraji ve nekroz alanları içeren tümör izlenir. Prognoz kötüdür ve uzak metastazları yaygındır (58).

2.2.3.3.8. Xp11 translokasyon karsinomu

Çocukluk döneminde BHK olguları nadir izlenir. Son yıllardaki çalışmalar sonucunda pediatrik BHK olgularının morfolojik ve genetik olarak yetişkin olgulardan farklı olduğu görülmüştür (59). Xp11 gen translokasyonunun izlendiği BHK, çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir (60).

2.2.3.3.9. Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom

Daha önceleri sarkom ya da sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom olarak tanımlanmış tümörlerdir. Kadınlarda 4 kat daha sıktır. Görülen vaka sayısı azdır (51). Düşük derecede atipi gösteren polimorfik epitelyal hücreler izlenir. Tümör genellikle tanı konulduğunda erken evre olarak tespit edilir ve iyi bir gidiş gösterir (61).

2.2.3.3.10. Tubulokistik Renal Hücreli Karsinom

Oldukça nadir bir tümördür. İyi sınırlı kistik özellikte olup septalı, değişken boyutta kist ve tübül yapısından oluşur. Bu tümörler genellikle iyi seyirli, metastaz potansiyeli düşük tümörlerdir (61). Bildirilen 70 vakadan sadece 4'ü kemik, karaciğer ve lenf nodlarına metastaz göstermiştir (46).

2.2.3.3.11. Kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom

Kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili böbrek hücreli karsinom (KKBHK), son dönem böbrek hastalığı ve edinsel kistik böbrek hastalığı gelişen böbreklerde ortaya çıkar (62). Uzun süre diyalize giren hastaların yaklaşık %35-47'si edinsel kistik hastalığı beraberinde getirmektedir (33,34). Kazanılmış kistik hastalık insidansı, üç yıllık diyaliz sonrası %44 ve on yıllık diyalizden sonra %90 olarak tahmin edilmektedir (35). Bu hastalığa sahip hastaların

yaklaşık %5-9'unda KKBHK gelişmektedir (36). Tümör multisentrik ve bilateral olma eğilimindedir. İyi sınırlı, fokal hemoraji ve nekroz içeren, fokal kalsifiye kapsülü olan tümör izlenir. Son evre böbrek yetmezliği ve kazanılmış kistik hastalığı olan olgularda intratümöral kalsiyum oksalat birikimi görülmektedir. İleri evre böbrek yetmezlikli hastalarda immünite baskılanması, serbest radikaller ve oksalat kristal birikimlerinin tümör gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Prognoz genellikle iyidir (63).

2.2.3.3.12.Herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom sendromu ile ilişkili böbrek hücreli karsinom

Fumarat hidrataz (fumaraz) genindeki mutasyonlarla karakterize otozomal dominant tümör sendromudur. Bu hastalarda deri ve uterusun leiomyomaları, uterin leiomyosarkomlar ve tip 2 papiller BHK görülür. Bu gruptaki papiller kanser soliter formda, erken başlangıçlı ve agresif seyirlidir (43,44).

2.2.3.3.13.Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili böbrek hücreli karsinom

Süksinat dehidrogenaz (SDH) kompleksinin (SDHA, B, C ve D) dört alt biriminden birinin germline mutasyonunun neden olduğu nadir bir BHK alt tipidir (64). Genellikle genç erişkinlerde görülür. Genellikle iyi prognoza sahiptir (46).

2.2.3.3.14.Sınıflandırılmayan Böbrek Hücreli Karsinom

Tüm BHK'ların %0,7-5,7'sini oluşturmaktadır. Kabul edilen BHK tiplerine uymayan özelliklere sahip tümörlerden oluşan gruptur. Bu tümörler, tanımlanan tiplerin birleşimi veya tanımlanamayan hücre tiplerinin karışımı veya epitelyal komponent içermeyen tamamen sarkomatoid görünümde olan tümörler şeklinde izlenebilir. Bu tümörler kötü prognostik faktörlere sahiptir (65).

2.2.3.3.15.Papiller Adenom

Korteks yerleşimli, yeni sınıflandırmada boyutları 1,5 cm'den küçük olarak kabul edilen, iyi sınırlı, korteks yerleşimli, tubuler, papiller ve tubulopapiller yapıların oluşturduğu benign tümördür (66). Histopatolojik olarak düşük dereceli papiller adenokarsinomlardan ayrımı güçtür (51).

2.2.3.3.16. Onkositom

Onkositom, toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden köken alan benign bir tümördür. Renal tümörlerin yaklaşık %10'unu temsil etmektedir. Onkositomları diğer renal tümörlerden ayıran, kromozom 1,14 ve Y kromozomlarında görülen kayıp değişikliklerdir. Onkositomlar histolojik olarak, mitokondri bolluğu ile karakterizedir, bu esmer renkli olmasını ve ince granüler, eozinofilik stoplazmalı hücresel görünümünü sağlar (50). Birt-Hogg-Dube sendromunda kromofob böbrek hücreli karsinom ve onkositom birlikteliği bildirilmiştir (66).

2.2.4. EVRELEME

BHK böbrekte görülen en sık tümöral lezyon olup, tüm böbrek malignitelerinin %90'ını oluşturmaktadır. BHK'lı hastaların üçte biri metastatik hastalık ile baş vurmakta, lokalize hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında da metastatik hastalık gelişmektedir. Metastatik hastalıkta ortanca sağ kalım bir yıl civarında, beklenen beş yıllık sağ kalım ise %20'nin altında gerçekleşmektedir (67). Tanı anında uzak yayılımı olan olguların prognozları oldukça kötüdür. Böbrek hücreli karsinomlu hastalarda metastaz bölgeleri akciğer (%50-60), kemik (%30-40), karaciğer (%30-40) ve beyindir (%5) (68).

Böbrek hücreli kanser evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. TNM evrelemesi ile anatomik sınırlar net olarak belirlenirken, global olarak verilerin kıyaslanabilmesini de sağlamaktadır. TNM evreleme sisteminde primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastaz varlığı değerlendirilir. Flocks ve Kadesky tarafından 1958'de oluşturulan ilk evreleme sisteminin Robson tarafından 1969'da yapılan modifikasyonu, 1990'lara dek kullanılmıştır (69). Yaygın kullanım alanı bulan bu sınıflandırma 1990'lı yıllarda yerini American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union International Contra le Cancer (UICC) tarafından hazırlanan TNM sistemine bırakmıştır. 1990'lı yıllarda (AJCC) ve (UICC) tarafından hazırlanan TNM sınıflama ve evreleme sistemi 2002 ve 2010 yıllarında revize edilmiş olup 2017 versiyonu güncel olarak kullanılmaktadır (46) (Tablo-2,3).

Tablo-2:Böbrek tümörleri sınıflaması AJCC

	BÖBREK TÜMÖRLERİ TNM SINIFLAMASI
Tx	Primer tümör değerlendirilemez.
T1	Tümör böbrek içinde sınırlı olup 7 cm'den küçüktür.
T1a	Tümör en geniş çapı < 4 cm.
T1b	Tümör en geniş çapı 4-7 cm.
T2	Tümör böbrek içinde sınırlı olup 7 cm'den büyüktür.
T2a	Tümör en geniş çapı >7 cm - ≤10 cm.
T2b	Tümör en geniş çapı > 10 cm.
T3	Tümör ana venlere veya perinefrik dokulara uzanır ancak adrenal beze veya Gerota fasyası dışına uzanım yoktur.
T3a	Tümör renal vene veya segmental bir ven dalına gross uzanım gösterir ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusuna invazedir.
T3b	Tümör diyafram altındaki vena kava inferiora uzanım gösterir.
T3c	Tümör vena kava inferiorun diyafram üstü bölgesine uzanır veya vena kava duvarına invazedir.
T4	Tümör Gerota fasyasını aşmıştır veya aynı taraf adrenal beze komşulukta invazyon vardır.
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu negatif.
N1	Bölgesel lenf nodu pozitif.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo-3: Böbrek tümörleri sınıflaması AJCC

EVRE GRUPLAMASI			
T	N	M	Evre
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	III
T3	Nx,N0	M0	III
T3	N1	M0	III
T4	Herhangi N	M0	IV
Herhangi T	Herhangi N	M1	IV

2.2.5. SEMPTOM ve BULGULAR

Böbrek tümörleri, böbreklerin retroperitoneal yerleşimi nedeniyle erken dönemde asemptomatiktir. Klasik triad olan; yan (flank) ağrısı, hematüri, ele gelen kitle ileri evre habercisi olup hastaların ancak %6-10'unda saptanır (72). Fizik muayenenin BHK teşhisinde rolü kısıtlıdır.

BHK'da semptomlar kitlenin kendisine, paraneoplastik sendromlara ya da metastazlara bağlı olarak ortaya çıkar. Kitle etkisi, kitlede hemoraji gelişimi, venöz obstrüksiyona ve çevre dokulara invazyon gelişimine bağlı ağrı olabilir. Metastaza bağlı kemik ağrısı gibi tutulan organa yönelik semptomlar gelişebilir.

Fizik muayenede, kitle veya lenfadenomegali palpe edilebilir. Venöz tutulum sonucunda varikosel, bilateral alt ekstremitelerde ödemi görülebilir (70). Hematüri, özellikle sigara tüketimi olan 40 yaş üzeri hastalarda ayrıntılı değerlendirilmelidir (71).

BHK'ların yaklaşık %20'sinde paraneoplastik sendromlar bulunur; Paraneoplastik sendromlar, tümörün kendisinden salınan mediatörlere ya da vücudun tümöre karşı oluşturduğu immün yanıtla bağlı olarak gelişen semptom ve bulgulardan oluşur. Paraneoplastik sendromlara ait, izlenen en sık semptom ve bulgular kaşeksi, gece terlemeleri, hiperkalsemi, hipertansiyon, hiperglisemi, polisitemi, anemi, kanama bozuklukları, hiperkalsemi ve hiperkalsemiye bağlı bulantı ve letarjidir (73).

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması, rastlantısal olarak saptanan renal kitle oranlarını arttırmıştır. BHK'ların önemli bir kısmı çeşitli nedenlerle yapılan noninvaziv görüntüleme yöntemleri sayesinde rastlantısal olarak tanı almaktadır (74).

2.2.6. PROGNOTİK FAKTORLER

2.2.6.1. Anatomik Faktörler

Anatomik faktör aslen tümörün evresidir. Tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsül tutulumu, adrenal bez ile ilişkisi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı değerlendiren TNM evrelendirme sistemi prognostik evre gruplarını tanımlamak için kullanılır (Tablo-2,3). Hastalığın anatomik boyutu böbrek hücreli karsinomlu hastalarda prognozu etkileyen en tutarlı faktördür.

Evre I BHK'sı olan hastalar çoğu güncel seride %90'ın üzerinde beş yıllık bir sağ kalım oranına sahiptir. Sağ kalım oranı, evre II hastalığı olan hastalar için biraz daha düşük olabilir, rapor edilen beş yıllık sağ kalım oranları %75-95 arasında değişmektedir. Toplayıcı sistem tutulumu olan evre I ve II BHK'sı olan hastalar belirgin olarak daha kötü prognoza sahiptirler

(75). Yapılan bir dizi çalışmada, toplayıcı sistem tutulumu olan T1 veya T2 primer lezyonları olan hastalar için 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla yüzde 43 ve 41'dir (76).

Nefrektomi uygulanan evre III BHK'lı hastalar için rapor edilen beş yıllık sağ kalım oranı %59 ile 70 arasında değişmektedir. Perinefrik yağa (T3a) uzanımının olmasının tek başına prognozu olumsuz yönde etkileyip etkilemediği konusunda çelişen veriler vardır. İki büyük çalışma T3a primer tümörleri T1 ve T2 primer tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenememiştir [77,78]. T3a hastalığı olan hastalar arasında, primer tümörün boyutu prognostik bir faktör olarak görülmektedir. Boyutlarına göre (<4cm, 4-7cm ve > 7 cm) olan tümörler için 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %77, 54 ve 46'dır (79).

Renal ven veya inferior vena kava tutulumu olan hastalar, evre III grubundadır. Bazı çalışmalarda renal ven tutulumunun prognoz üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamakla birlikte (80), diğer çalışmalar, vena kava invazyon ve tümör trombüsünün anatomik lokalizasyonunun önemli prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuştur (81,82). Evre III BHK'lı hastalarda toplayıcı sistem tutulumu da kötü prognostik faktör olarak gözükmektedir (83). Hastaların tanı konulduğunda yaklaşık 1/3'ünde lenf nodu tutulumu mevcuttur. İlave lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sağ kalıma etkisini farklı bildiren çalışmalar mevcuttur. Adrenal tutulumu olan hastalarda perirenal tutulum ile benzer prognostik öneme sahip olduğunu belirten yayınlar olsa da kötü prognostik faktör olduğu görüşü da hakimdir (84). Evre IV hastalar için medyan sağ kalım, sitokinlerin baskın sistemik tedaviler olduğu bir yıldan biraz fazla iken, hedefe yönelik tedavi alan hastalarda 28 aylık medyan sağ kalım bildirilmiştir (85).

2.2.6.2. Histolojik Faktörler

Tümör tipi – Tümör alt tipinin (berrak hücreli, papiller veya kromofob) prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Çok merkezli, 4000'den fazla sayıda hastanın dahil edildiği bir çalışmada, TNM evresi ve histolojik derece göz önüne alındığında, prognostik bir farklılık saptanmamıştır (86). Bunun aksine berrak hücre histolojisi olan hastaların, sağ kalım açısından önemli ölçüde kötü prognozlu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (87). Toplayıcı kanal karsinomları, renal medüller karsinomlar, sarkomatoid veya rabdoid histolojinin görülmesi ve daha az görülen bazı varyantlar daha agresif kabul edilir (88).

Tümör derecesi – Histolojik derece sağ kalım ile ilişkili bağımsız bir faktördür (89). Fuhrman tümör derecesine dayalı beş yıllık sağ kalım oranları, histolojik derece 1-2, 3 ve 4 olan tümörler için sırasıyla %89, 65 ve 46 bulunmuştur (89).

Tümör nekrozu – Histolojik tümör nekrozu, berrak hücreli ve kromofob hücreli BHK için bağımsız kötü prognostik faktördür (90).

2.2.6.3. Moleküler Prognostik Faktörler

BHK hastalarında, hastalığa özgü sağ kalım öngörüsünde kullanılabilecek birçok moleküler belirteç çalışılmıştır. Çalışılan belirteçlerin hiçbirisi halen klinik uygulamaya sahip değildir. Berrak BHK’da klinik prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağ kalım öngörüsünde kullanılabilecek 259 gen belirlenmiştir (91). Bunlardan bazıları, berrak hücreli BHK’lı hastalarda, kötü prognoz ile ilişkili prognostik belirteçler olarak kullanıma girme olasılığı vardır (Tablo-4).

2.2.6.4. Klinik Faktörler

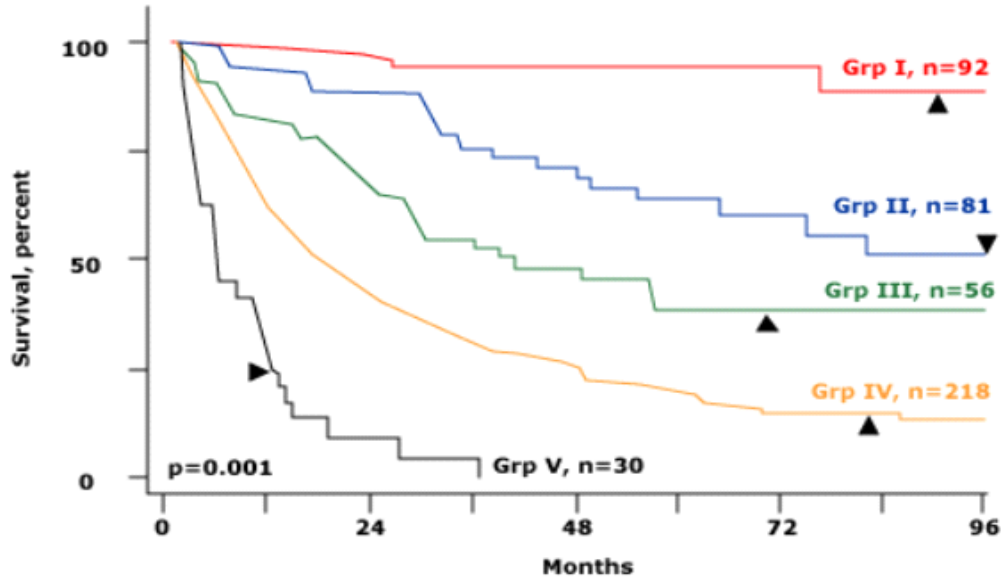
Hasta ile ilgili prognostik faktörler, hastanın klinik durumu, semptomların olup olmaması ve laboratuvar bulguları ile ilişkilidir. Olumsuz prognostik belirtiler arasında zayıf performans durumu, semptomların ve/veya paraneoplastik sendromların varlığı (örn. anemi, hiperkalsemi, trombositoz, ateş, kilo kaybı) ve obezite bulunur (92,93). Bunlar içinde en önemli parametreler anemi ve trombositozdur (92,94,95).

Tablo-4: Berrak hücreli BHK’da prognostik belirteçler

· B7H1 ve B7H4 gen ekspresyonu
· Düşük düzey karbonik anhidraz IX (CAIX)
· Yüksek düzey Ki-67 proliferasyon markeri
· Hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF-1) ve (HIF-2) yüksek seviyeleri
· (IMP3) ribonükleoprotein ekspresyonu
· Kromozom 9p delesyonu
· Kromozom 3p21 üzerindeki tümör süpresör gen mutasyonları (PBRM1, BRCA1 ile ilişkili protein BAP1 ve SETD2)

Prognozu tahmin etmeye yönelik olarak, TNM ve histopatoloji verilerini klinik prognostik parametrelerle birleştirmek için modeller geliştirilmiştir. En çok çalışılan prognostik model California Üniversitesi, Los Angeles (UCLA) entegre evreleme sistemi (UISS) olmuştur (96). UISS, performans durumunu (Tablo-3) ve Fuhrman histolojik

derecesini (97), tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) anatomik evreleme sistemine dahil eder. Bu değişkenleri kullanarak, beş ayrı prognostik kategori tespit edilmiştir (Şekil-2).



Şekil-2: Renal hücre kanserinin prognozu (UICC) (www.uptodate.com)

Tablo-5: Performans sınıflaması (UICC)

Skor	Hastanın Performans Durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi dönemdeki performansına sahip
1	Yorucu fiziksel aktivite kısıtlı ancak hareketli, ev ve ofis işi yapabilir.
2	Kendine bakabilir ancak iş yapamaz, zamanının %50'sinden fazla ayakta
3	Kendine bakabilmesi kısıtlı, zamanının %50'sinden fazla yatağa bağımlı
4	Kendine bakamaz, tamamen yatağa bağlı

2.2.7. GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla birlikte, rastlantısal olarak tanı alan renal kitle oranları artmıştır. Bunun sonucunda hastalığın daha sık ancak daha erken evrede tanı alması sağlanmıştır (98).

Rastlantısal olarak saptanan renal kitlelerin büyük çoğunluğunu benign lezyonlar oluşturur. Bu durum, saptanan renal lezyonda malign-benign ayrımının yüksek doğruluk oranlarında yapılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin lezyon karakterizasyonundaki önemi gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca adjuvan tedavi verilmesi

planlanan hastalarda tedaviye cevabın takip edilebilmesi gerekmektedir. BHK tanısından sonra görüntülemenin ikinci hedefi evrelemeyi doğru yapmak ve adjuvan tedaviye cevabı takip etmektir (99).

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) günümüzde renal kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılan ana yöntemlerdir. Bu görüntüleme yöntemlerin güçlü yanlarını ve sınırlılıklarını bilmek, bu kaynakların yerinde kullanılmasını ve hasta yönetiminin düzenlenmesini kolaylaştıracaktır (99).

Asemptomatik bireylerin taranması, genel popülasyondaki BHK prevalansı nedeniyle önerilmemektedir. Bununla birlikte, BHK gelişimi için yüksek risk altındaki bireyler, erken tanı için abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile periyodik olarak izlenmelidir (100). Önerilen taramaya uygun adaylar (Tablo-6)'da verilmiştir.

Tablo-6: BHK gelişimi açısından tarama yapılması önerilen hastalar

1.	VLH sendromu ve tüberoz skleroz dahil olmak üzere artmış renal tümör insidansı ile ilişkili kalıtsal durumlar.
2.	Son dönem böbrek hastalığı, özellikle üç ila beş yıl veya daha uzun süredir diyalize giren genç hastalar.
3.	Aile öyküsü
4.	Böbreklere yönelik radyasyon öyküsü

2.2.7.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi

Böbrek lojlarında kitlenin yapısına bağlı olarak kalsifikasyon, böbrek konturlarında düzensizlik görülebilir.

2.2.7.2. İntravenöz Pyelografi (IVP)

Böbrek fonksiyonları hakkında bilgi verir. Tümör basısı nedeniyle kaliks deformasyonu görülebilir. İVP'nin kitle açısından duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür.

2.2.7.3. Ultrasonografi (USG)

Erken tanı ve tarama yöntemi olarak en değerli görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografinin en önemli avantajları diğer tetkiklere göre ucuz, kolay ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesidir. Bu nedenle ilk basamak görüntüleme metodudur. USG'nin önemli bir üstünlüğü de solid-kistik ayrımının yapılabilmesidir. Komplike olmamış kistler BT incelemesinde sıvıya ait dansitede, başka bir ifade ile düşük dansiteli (hipodens) olarak

izlenirler. Ancak komplike hemorajik kistik lezyonlar BT incelemesinde yüksek dansiteli (hiperdens) olarak izlenir. Solid kitleler de BT’de hiperdens görüneceğinden lezyonun solid ya da komplike kist ayrımının yapılmasında USG kullanılmaktadır. Kistik lezyonlar, mural nodüllerin varlığı, içerdiği septasyonların yapısı ve kalsifikasyonlar açısından değerlendirilir. Bu özellikler maligniteyi telkin etmektedir. Dolayısıyla bu özellikleri barındıran lezyonlar kesin tanı için BT ya da MRG ile incelenmelidir (99).

USG’de kontrast kullanımının lezyonların tanınmasında ve karakterizasyonun yapılmasında faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (101). Ancak bu ilaçlar henüz ülkemizde kullanıma girmemiştir.

BT ile kıyaslandığında USG’nin en önemli sınırlılığı, küçük boyutlu lezyonların tanımlanmasıdır. Bunun sebeplerinden biri, BHK’nın USG’de hipoekoik, hiperekoik, ya da parankime benzer ekojenitede (izoekoik) şekillerde izlenmesidir. Solid hiperekojenik BHK, benign anjiyomyolipomla benzerlik gösterebilir. Bunların yanı sıra, USG’nin operatör bağımlı bir tetkik olması lezyonların değerlendirilmesi ve ölçümlerinde farklılıklara neden olabilir. Doppler US ile temel olarak, lezyon vaskülaritesi, vena kava ve renal ven invazyonu açısından değerlendirme yapılır. Doppler USG’de lezyon kanlanmasıyla ilgili bulgular, özellikle lokal ablatif tedavilerde işlem sırasında kanama ihtimali açısından önemlidir (99).

2.2.7.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, böbrek kitlelerinin tanımlanması ve evrelemesinde tercih edilen yöntemdir. Tümörün sınırları, yayılımı, venöz invazyonu, lenf nodlarında büyüme, adrenal bez tutulumu ve uzak metastazları değerlendirmede yararlıdır. BT teknolojisindeki gelişmelerle çok kesitli BT (ÇKBT) yaygın olarak kullanılmakta olup bu cihazlarla çok ince kesit kalınlığında oldukça hızlı görüntüler elde edilmekte ve bunun sonucunda aksiyal plan görüntülerden yüksek çözünürlüklü koronal ve sagittal planlarda reformat görüntüler oluşturulmaktadır.

ÇKBT ile rutin BT görüntülerinde renal kitleler saptanabilmekle beraber, renal kitlelere yönelik böbrek protokollü çekimler kullanılmaktadır. Böbrek protokolünde, kontrastsız inceleme sonrasında intravenöz kontrast madde uygulanması ile kortikomedüller faz, nefrogram fazı ve ürografik (pyelogram) faz görüntüler elde edilir. Bu görüntüler için, kortikomedüller fazda (30-70 sn.), nefrogram fazında (90-180 sn), pyelogram fazında (8-10.dk) görüntülerin elde olunması gerekmektedir. Kortikomedüller fazda arteriyel yapılar belirgin boyanma gösterdiğinden renal arterlerin sayısı ve varyasyonlar hakkında bilgi elde edilir. Nefrogram fazında parankimin tamamı kontrastlandığından, renal lezyonların

kontrastlanmasının değerlendirilmesi ve lezyonların saptanması mümkündür. Pyelogram fazı kitlenin hilus ve toplayıcı sistem ile ilişkisi, invazyon olup olmaması ile ilgili faydalı bilgiler verir (10).

BT tetkikinde renal lezyonların kontrastlanma göstermesi malign potansiyel için önemli bir bulgudur. İntravenöz kontrast madde uygulanması sonrası elde edilen görüntülerde, kontrast öncesi elde olunan görüntülere göre lezyon dansitesinin en az 15-20 Hounsfield Ünitesi (HU) kadar artış göstermesi kontrastlanma olduğunu gösterir. Kontrast öncesi ve sonrası görüntülerde 10-20 HU arasında artış gösteren lezyonlar şüpheli olarak tanımlanır ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Hipovasküler malign kitlelerin BT görüntüleri, az miktarda kontrast tutmaları nedeniyle komplike renal kistlerle karışabilir. Bu lezyonların karakterizasyonunda MRG faydalıdır(99).

Kistik lezyonların görüntüleme özellikleri ve malignite potansiyelinin değerlendirilmesi için yaygın kabul gören Bosniak sınıflaması kullanılır. Bu sınıflama sistemi önceleri BT bulguları üzerinde tanımlanmış olsa da MRG'ye de uyarlanmıştır. Bu sınıflamaya göre Tip I basit kistleri, tip II komplike benign kistleri, tip IV kistik renal neoplazmları içermektedir. Tip I ve tip II lezyonlar benignidir ve ileri tetkik gerektirmezler. Tip IV lezyonlar yüksek oranda maligndir ve cerrahi gerektirirler. Tip III lezyonlarda malignensi şüphesi vardır ve cerrahi uygun bir seçenektir. Tip IIF lezyonlar düşük olasılıklı olsa da malignite riski nedeniyle takip gerektirirler (102).

BT, 1 cm altındaki lezyonların içyapısının değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Lenf nodu tutulumu ile ilgili olarak, normal boyutlu lenf nodlarında metastazı belirlemede BT hassas bir yöntem değildir. ÇKBT tetkikinde çok fazla görüntüleme yapılması nedeniyle iyonizan radyasyon dozu oldukça yüksektir. Takip BT görüntülemeleri gereken hastalarda iyonizan radyasyon maruziyeti önemli bir sorun olmaktadır. Kullanılan iyotlu kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Kullanılan iyotlu kontrast maddeler nefrotoksik özelliğe sahiptir (99).

BT teknolojisindeki en yeni gelişmeler dual enerjili BT (DEBT)'nin kullanıma geçirilme çalışmaları olmuştur. Bu yöntemde dual dedektör ya da tek dedektörde tüp voltajının iki değer arasında hızlıca değiştirilmesi ya da çift tüp- çift detektör gibi yöntemler kullanılmaktadır. Dual enerji ile tek bir taramada iki farklı enerji seviyesinde aynı anda görüntü elde edilebilmektedir. Dokular, farklı enerji seviyesinde farklı miktarda x-ışını absorbe ederler. Oluşan bu absorpsiyon farklılıkları ile görüntülenen dokuların içerdiği yapıtaşları hakkında bilgi edinilebilir (99).

İyot gibi yüksek atom ağırlıklı maddelerin kullanımı ile DEBT ile sanal kontrastsız BT görüntüleri elde edilebilmektedir. Sanal olarak kontrastsız görüntüler oluşturulabildiği için, kontrastsız görüntü elde etmek için ek bir çekim yapılmasına gerek kalmamaktadır. Bu da lezyonunun tanımlanmasında farklılık yaratmadan, verilen radyasyon dozunun önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir (103). Verilen kontrast sonrası DEBT görüntüleri ve oluşturulan sanal kontrastsız görüntüler ile malign lezyonların tanısında doğruluk oranı %95'lere ulaşmaktadır (104). DEBT teknolojisi bu aşamada çok yenidir ve kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır.

2.2.7.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Böbrek incelemeleri için en çok kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir ancak MRG yaygın olarak kullanılan problem çözücü yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. BT gibi MRG incelemesinde de lezyon karakterizasyonu yüksek doğruluktadır. BT'den önemli farkı iyonizan radyasyonun kullanılmamasıdır. Ayrıca BT'de kullanılan iyotlu kontrast maddeye alerjisi olan hastalarda alternatif yöntemdir. MRG'de kontrast madde olarak kullanılan gadolinyumlu bileşikler, böbrek fonksiyonları normal hastalarda nefrotoksik etkiye bulunmamakla birlikte, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında, (GFH<30ml/min./1,73m²) nefrojenik sistemik fibrozise yol açabilirler (105).

MRG incelemesinde 1,5 veya 3 Tesla (T) cihazlar kullanılmaktadır. Böbrek kitlelerine yönelik uygulanan protokolda izlenen birkaç sekans içermektedir. T2 ağırlıklı (A), kontrast öncesi ve sonrası yağ baskılı T1A görüntüler, mikroskobik yağ varlığını ortaya koyan T1A in-faz/out-of-faz görüntüler elde olunmaktadır. Kontrast madde uygulanmasının ardından, kortikomedüller, nefrografik ve ürografik (pyelogram) fazlar elde olunmaktadır. MRG ile renal lezyon kontrastlanma özelliğinin değerlendirilmesinde kontrastlanma miktarı numerik olarak ölçülebileceği gibi kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntülerin çıkartılmasıyla (substrakte) elde edilen görüntülerle hassas olarak değerlendirilebilir. Substrakte görüntülerle hafif kontrastlanan küçük lezyonların kontrastlanma paterni tespit edilebilir (99).

MRG kistik lezyonlara ait septasyonların ve duvar yapısının kontrastlanmasının ortaya konmasında BT'ye göre daha hassas yöntemdir. Kistik lezyonların Bosniak sınıflamasında, hastaların %10'unda, MRG'de BT incelemesine göre lezyonların daha üst bir tip olarak sınıflandığı belirlenmiştir (106). Ancak klinik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MRG'de lezyonların makroskopik ve mikroskobik yağ içeriği belirlenebilmektedir. Bu neden anjiyomyolipom tanısında özellikle yağdan fakir anjiyomyolipomların tanınmasında etkilidir. Bununla birlikte BHK'nın berrak hücreli alt tipinde intrasitoplazmik yağ

izlenebilmesi nedeni ile makroskopik yağın gösterilemediği lezyonlarda anjiyomyolipom tanısında dikkatli olunmalıdır. MRG renal kitlelerin evrelemesinde ÇKBT ile benzer doğruluk oranlarına sahiptir. Yağ dokusu ile komşu yapılar arasındaki geçiş zonu MRG ile oldukça iyi değerlendirilebildiği için lezyonun renal kapsül dışına çıkıp çıkmadığı ve perirenal yağ invazyonu, MRG’de BT’ye kıyasla daha iyi gösterilebilir (99).

MRG’de kontrast madde uygulanması sonrasında, renal ven ve İVK içerisinde izlenen dolum defektinde kontrastlanma izlenmesi trombüsten ziyade tümörün damar içine uzanımını gösterir. MRG’nin vasküler invazyon saptamadaki hassasiyeti BT ile benzer olmakla beraber, İVK’nın proksimal kesimlerinin değerlendirilmesinde MRG’nin üstünlüğü bilinmektedir (x86). Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi MRG incelemesinde BT’de olduğu gibi lenf nodu değerlendirmesi boyut ölçümüne bağlıdır ve hassas değildir (99).

Son dönemde, renal lezyonların saptanmasında ve karakterizasyonunda difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve perfüzyon görüntüleme gibi ileri MRG teknikleri ile ilgili gelişmeler olmuştur.

DAG su moleküllerinin Brownian hareketleri sonucu oluşur ve su molekülleri içindeki protonların hareketlerinde, dokunun özelliklerine göre kısıtlılık gelişebilmektedir. Tümör gibi sellülaritesi yüksek yapılarda su protonlarının hareketi kısıtlanmaktadır. Bu kısıtlanma DAG ile kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. DAG ile elde olunan verilerin kantitatif analizi apparent difüzyon coefficient (ADC) haritalamasıyla sağlanır.

Difüzyon kısıtlayan lezyonlarda DAG’da yüksek sinyal (hiperintens) görülürken ADC haritalamasında düşük sinyalli (hipointens) izlenir. DAG, özellikle kontrast madde kullanımının kontraendike olduğu durumlarda ya da kontrastlanma hakkında net değerlendirme yapılamadığında faydalı olduğunu göstermiştir. Malign lezyonların benign olanlara göre daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu bilinmektedir. BHK’ların benign lezyonlara göre ADC haritalamada düşük değerler gösterdiği bilinmektedir (108). BHK’ların karakterizasyonunda kontrastlı MRG protokolüne DAG eklendiğinde de duyarlılık ve özgüllüğün arttığı gösterilmiştir (109).

DAG’da benign lezyonların bazılarında da difüzyon kısıtlılığı görülebilmektedir. Belirgin yağ içeren ya da yağdan fakir anjiyomyolipom, BHK’da görülen ADC değerlerine benzer sinyal gösterebilir (110). Hemorajik kistlerde, piyelonefrit, apse gelişiminde difüzyon kısıtlılığı izlenebilir. Ancak diğer görüntüleme sekansları, klinik bilgi ve laboratuvar bulguları ayrımı kolaylaştırmaktadır (111). ADC değerleri incelendiğinde, böbrek dışı tümörlerde kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde tedaviye yanıtla birlikte ADC değerlerinde değişimler olduğu görülmüştür (112). BHK’larda benzer çalışmalar yapılmaktadır.

Yakın zamanda üzerinde durulan diğer ileri görüntüleme tekniği perfüzyon görüntülemedir. Kontrast madde uygulanması sonrası sinyal intensitesindeki zamana göre değişimler bir eğri ile gösterilir ve eğri üzerinde çeşitli modellemelerle perfüzyon ölçümleri elde edilir. Lezyonların kontrastlanma dinamiğinin saptanması ile lezyon karakterizasyonunda önemli bilgiler elde edilir. Örneğin papiller RHK yağdan fakir anjiyomiyolipoma göre çok daha yavaş kontrastlanma gösterir. Bunu aksine anjiomyolipomlar ise hızlı arteriyel boyanma yaparlar. Bunun bilinmesi dinamik kontrastlı serilerle ayrımlarına yardımcıdır (113).

Perfüzyon görüntülemelerin dezavantajı, teknik parametrelerin standardize edilememesi nedeni yapılan çalışmaların sonuçlarının değerlendirmesinin zorlaşması ve görüntülerin işlenmesinin önemli zaman - işgücü kaybı oluşturmaktadır. Bu nedenle yeni teknik ve yazılımlar üzerinde çalışılmaktadır (99).

2.2.8. TEDAVİ

2.2.8.1. Total ve Radikal Nefrektomi

Böbrek parankiminin tamamının çıkartılması total (basit) nefrektomi adını alır. Buna ek olarak aynı taraf adrenal bezin, proksimal üreterin çıkartılması ve bölgesel lenfadenektomi yapılması radikal nefrektomidir. Bölgesel lenfadenektomi ve ipsilateral adrenalektomi gerekliliği tartışmalıdır (114,115). Böbrek tümörlerinin, günümüzde daha düşük evrede saptanabilmesi nedeni ile günümüzde giderek daha az tercih edilen tedavi yöntemi olmaktadır. Çoğunlukla, nefron koruyucu cerrahiye teknik açıdan uygunsuz bulunan hastalarda tercih edilmektedir (114).

BHK'sı böbrek ile sınırlı olan hastalarda, beş yıllık kansere özgü sağ kalım oranı %80-90 arasındadır. Bununla birlikte, bu hastalar uzun süreli böbrek yetmezliği riski altındadır ve bildirilen risk %30'u aşmaktadır (116).

Nefrektomi, açık cerrahi girişim veya laparoskopik/robotik olarak yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, laparoskopik ve açık nefrektomi ile beş yıl içinde kansere özgü sağ kalım açısından farklılık saptanmamıştır. Laparoskopik nefrektomide daha az kan kaybı ve daha kısa iyileşme süresi izlenmiştir (117).

2.2.8.2. Parsiyel Nefrektomi

Erken evre böbrek kanserlerinde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilen parsiyel nefrektomide, sağlam dokudan minimal rezeksiyon yapılarak tümörün güvenilir sınırlarla çıkartılması amaçlanır. Total-radikal nefrektomi ile karşılaştırılan çalışmalarda parsiyel nefrektomide onkolojik olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (118). Parsiyel nefrektomi, böbrek fonksiyonunun korunmasında total nefrektomiye göre etkin bir tedavi yöntem olmuştur (119).

Parsiyel nefrektomi açık ve minimal invaziv (laparoskopik ve robot yardımcı) olarak yapılabilmektedir. Günümüzde ablatif tedavi (kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, radyoterapi) seçenekleri de bulunmakta olup parsiyel nefrektomi öncelikle tercih edilmektedir (118).

2.2.8.3. İmmünoterapi ve Antianjiogenik Tedaviler

Böbrek hücreli kanserde metastaz veya rekürrens gelişiminde sistemik kemoterapiler etkili olmamaktadır. BHK'nın moleküler yapısının ortaya konması ile bağışıklık sistemini aktive eden, tümöre olan bağışıklık yanıtını arttıran ve hedefe yönelik tedavi olarak tanımlanan neovaskülarizasyonu engelleyen ajanlar kullanılmaktadır (120).

2.3. BÖBREK FONKSİYONLARININ ÖLÇÜMÜ

Glomerüler filtrasyon hızının tahmini, klinik olarak böbrek yetmezliğinin derecesini değerlendirmek ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılır. Bununla birlikte, GFR, böbrek hastalığının nedeni hakkında bilgi vermez. Bu idrar tahlili, idrar protein atılımının ölçümü, gerekirse radyolojik çalışmalar ve / veya böbrek biyopsisi ile sağlanır (121).

2.3.1 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Birim zamanda glomerüler kapillerlerden filtre edilen volüm "GFR" olarak tanımlanır. GFR, fonksiyon gösteren tüm nefronlardaki filtrasyon oranlarının toplamına eşittir; Böylece işleyen nefron sayısının kaba bir ölçüsünü verir. Böbreğin filtreleme birimleri olan glomerüllerde günde yaklaşık 180 litre (125 mL/dk/1.73 m²) plazma süzülür. GFR için normal değer, yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğüne bağlıdır ve normal bireyler arasında

değişiklikler göstermektedir, sırasıyla erkek ve kadınlar için yaklaşık 130 ve 120 mL/dk./1.73 m² düzeyindedir (122).

Azalan GFR'nin önemi; böbrek hastalığı olan hastalarda, GFR' de azalma, altta yatan hastalığın ilerlemesi ya da hacim azalması nedeniyle azalmış renal perfüzyon gibi sıklıkla geri döndürülebilir bir problemin gelişimini ifade eder. GFR'nin seviyesi kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda prognostik faktördür (121). Bununla birlikte, böbrek kitlesi kaybı (yani, nefron kaybı) ve GFR kaybı arasında kesin bir ilişki yoktur. Böbrek, sağlam kalan nefronlarda gelişen kompensatuar hiperfiltrasyon ve reabsorbsiyonla, oluşan nefron kaybına uyum sağlayabilir (123). Böylelikle, toplam böbrek kütesinin yarısını kaybeden hastada, normal GFR miktarının yarısına sahip olması beklenmeyecektir.

2.3.2. GFR Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

GFR'nin ölçümü, klinik uygulamada karmaşık ve zaman alıcıdır. GFR ölçümünün altın standardı inülin klirensi testidir. İnvaziv bir yöntem olması karmaşık laboratuvar teknikleri gerektirmesi nedeni ile rutin günlük uygulamalar için uygun değildir. GFR, plazma kreatinin düzeyi temel alınarak dolaylı olarak ölçülebilir. Bu ölçüm kolay olmakla birlikte inülin klirensi ile korelasyonu zayıftır ve GFR'deki küçük değişimleri gösterebilecek kadar duyarlı değildir. Doğru GFR düzeyi Tc-99m DTPA, I-125 iyotalamat, Cr-51 EDTA gibi radyoaktif maddelerle ölçülebilir (124).

GFR'yi tahmin etmek için kullanılan en yaygın yöntemler şunlardır: Kreatinin klirensinin Cockcroft-Gault formülü ile ölçümü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü gibi serum kreatininine dayanan tahmin yöntemleridir. Kreatinin klirensi ve tahmin denklemlerinin her iki ölçümü de, böbrek fonksiyonunun bir belirteci olarak kreatinin üzerine dayanır (121). Çalışmamızda da GFR değerlerini saptamak için, en yaygın kullanılan yöntem olan MDRD formülü kullanılmıştır. Kullanılan MDRD formülü (125) aşağıda verilmiştir:

FORMÜL (MDRD):

$$GFR \text{ (mL/min. 1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serum kreatinin}^{-1.154} \times \text{Yaş}^{-0.203} \times \text{Cinsiyet} \left(\begin{array}{l} \text{"0.742 kadın",} \\ \text{"1.0 erkek"} \end{array} \right) \times \text{İrk} \left(\begin{array}{l} \text{"1.21 afroamerikan",} \\ \text{"1.0 afroamerikan değil"} \end{array} \right)$$

2.3.3. GFR Ölçümünde Kısıtlılıklar

Serum kreatinine yönelik oluşturulan formüller, belirli durumlarda daha az doğrudur. Bunlar çocuklar, yaşlı hastalar, belirli etnik gruplar (örneğin, Asyalılar), hamile kadınlar, sıra dışı kas kütlesi olan bireyler ve kreatinin sekresyonunu etkileyebilecek ilaçlardır. MDRD ve Cockcroft-Gault formüllerinin obez bireylerde daha az doğruluk taşıdığı bilinmektedir. Kullanılan formüller farklı etnik gruplarda daha az doğru olabilir. Örneğin Asya popülasyonlarında, muhtemelen vücut kitle ve diyet farklılıkları ile ilişkili olarak kısmen farklı sonuçlar elde edilebilir. Bununla birlikte, bazı ilaçlar kreatinin sekresyonunu ya da serum kreatininini ölçmek için kullanılan testi etkileyebilir (121).

2.3.4. GFR ile Serum Kreatinin İlişkisi

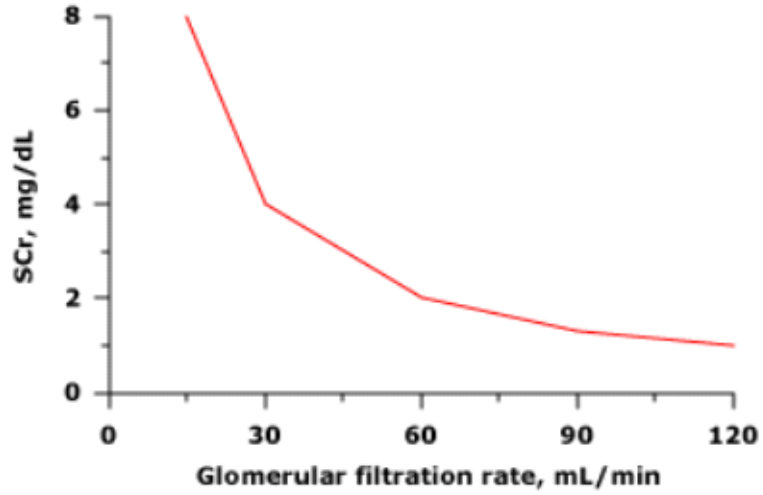
Kreatinin, dolaşımında nispeten sabit bir hızda salınır. Kreatinin, glomerüllerden serbestçe filtrelenir ve ne reabsorbe olur ne de böbrek tarafından metabolize edilir. Bununla birlikte, idrar kreatininini yaklaşık yüzde 10 ila 40 oranında, proksimal tübülde meydana gelen tübüler sekresyondan elde edilir (126). Böbrek tübülüslerindeki kreatinin sekresyonu, kreatinin alımı (diyet) ve kreatinin havuzu boyutu (yani, kas kütlesi) hepsi sabit kalması durumunda plazma kreatinin konsantrasyonu sabit kalmalıdır.

GFR'nin serum kreatinin ile ilişkili eğrisinin klinik önemi vardır. Serum kreatinin konsantrasyonu GFR ile ters olarak değişir (Şekil-3). GFR'de azalma olduğunda, serum kreatininindeki artışı engelleyen artmış tübüler kreatinin sekresyonu görülür. Bu nedenle, GFR'de %50'lik bir azalma olduğunda, serum kreatinin seviyesi iki katına çıkmamaktadır.

2.3.5. GFR evreleme sistemi

Kronik böbrek yetmezliği evrelemesinin amacı, yetmezlik ile ilgili riskin sınıflandırılması ve KBY'nin yönetimini kolaylaştırmaktır. Evreleme, uygun tedavileri belirlemek için bir rehber olarak kullanılır (127) (Tablo-7 ve 8). KBY tanısı konmuş hastalarda, evreleme üç kategori dikkate alınarak yapılır:

- Hastalığın nedeni
- GFR (G evresi)
- Albuminüri (A evresi)



Şekil-3: Serum kreatinin konsantrasyonu ve GFR arasındaki ilişki (Uptodate 2018)

Tablo-7: Kronik böbrek yetmezliği sınıflamasında GFR evrelemesi

(KDOQI)	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
G1	GFR >90	Normal ya da yüksek
G2	GFR 60 - 89	Hafif azalma
G3a	GFR 45 - 59	Hafif-orta derecede azalma
G3b	GFR 30 - 44	Orta-şiddetli azalma
G4	GFR 15 - 29	Şiddetli azalma
G5	GFR <15 ya da dializ tedavisi alınması	Renal yetmezlik

(KDOQI): Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines for Chronic Kidney Disease

Tablo-8: Kronik böbrek yetmezliği sınıflamasında albüminüri kategorizasyonu

(KDOQI)	mg/gün	Tanım
A1	<30	Normal-hafif artış
A2	30-300	Orta derecede artış
A3	>300	Şiddetli artış

(KDOQI): Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines for Chronic Kidney Disease

3. GEREK ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulundan ve DEÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma öncesinde izin alınmıştır (DEÜTF Etik kurulu onay tarihi:13.9.2018, Karar no: 2018/22-33) (EK-1).

3.1. Hasta seçimi, dışlama ve dahil edilme kriterleri

Böbrek kitlesi nedeniyle DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ekim 2006 – Haziran 2017 tarihleri arasında opere edilmiş erişkin hastalardan histopatolojik olarak tümör tanısı almış olan 348 hastaya ait verilere ulaşılmıştır. Bu hastalar arasından, nefrektomi öncesinde böbrek parankiminin tamamının dahil olduğu abdomen BT görüntüleri olan ve nefrektomiden en az 6 ay sonra olmak üzere en az bir kontrol BT incelemesi yapılmış 86 hasta belirlenmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede ürotelyal karsinom ve metastaz gibi BHK dışı kitle nedeniyle opere edilen, hidronefrozu bulunan, at nalı böbrek anomalisi olan, tek böbrekli parsiyel nefrektomili ve operasyon sonrası 6 aydan erken tek kontrol BT incelemesi bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Postoperatif dönemde, akut-kronik böbrek yetmezliği açısından yeterli klinik bilgi elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tanımlanan kriterlere uygun 61 hastanın verileri retrospektif kohort yöntemi ile araştırılmıştır.

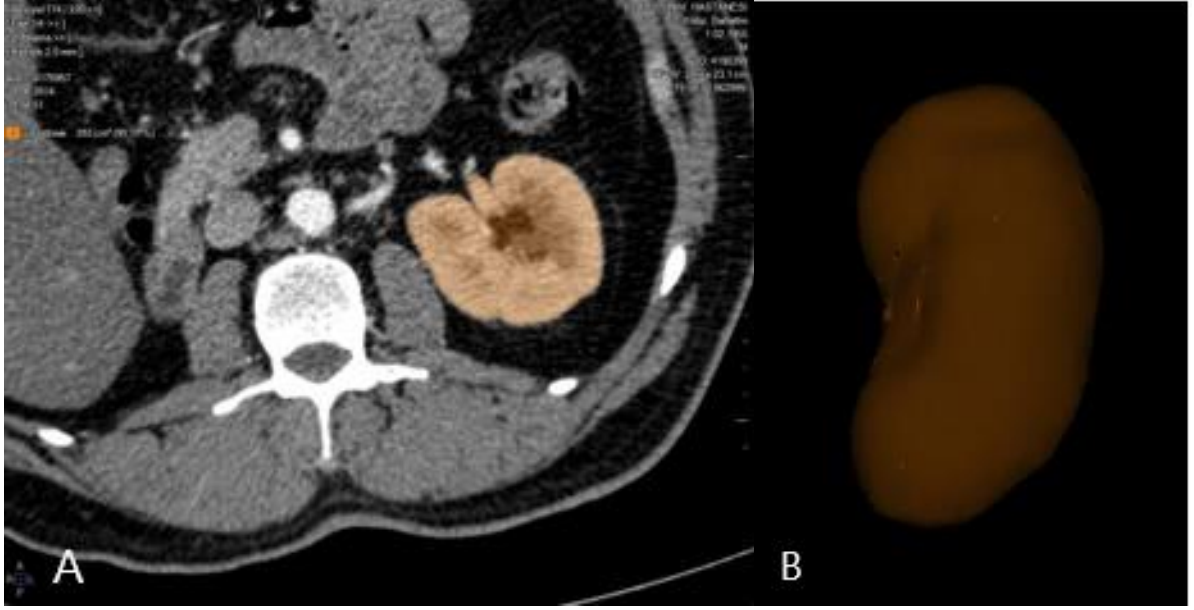
3.2.Görüntüleme Protokolü

DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalında çekimi gerçekleştirilen BT görüntüleri Philips Brilliance 16 veya Philips Brilliance 64 çok kesitli BT cihazlarında elde olunmuştur. Her iki böbreğin kapsama alanında olduğu kontrastlı veya kontrastsız, 2 veya 3 mm kesit kalınlığında elde edilen standart abdomen BT görüntüleri kullanılmıştır.

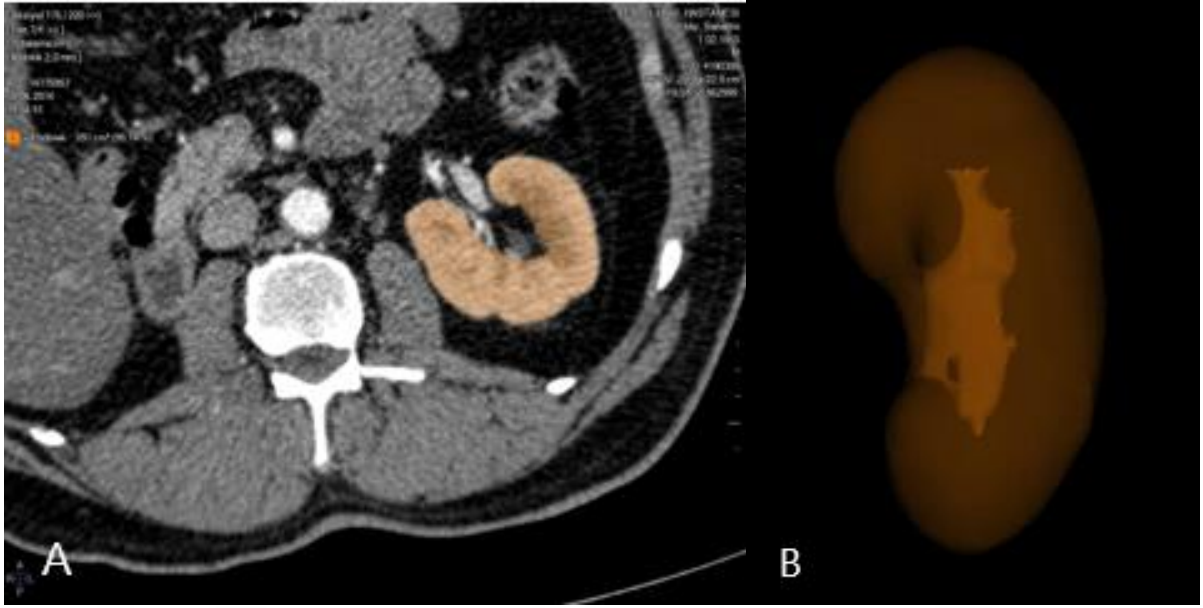
3.3.Hacimsel Ölçümler

PACS ortamında arşivlenmiş BT görüntüleri DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan özel iş istasyonunda (Sectra Myrian, Expert 2.0/0502) değerlendirilmiş, hacim ölçme yazılımı ile böbrek hacimleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Böbrek parankimi ölçümünde, perirenal yağ dokusu, hiler vasküler yapılar, renal sinüs yağ dokusu ve renal pelvis ölçüm alanının dışında tutulmuştur. Saptanan parankimal kistler volüm dışı bırakılmıştır. Temel olarak ilk aşamada yazılımın olanak sağladığı otomatik parankim seçiminden yararlanılmış, incelenen böbreğin parankimi ve ilişkisiz dokulardan ayrımı aksiyel

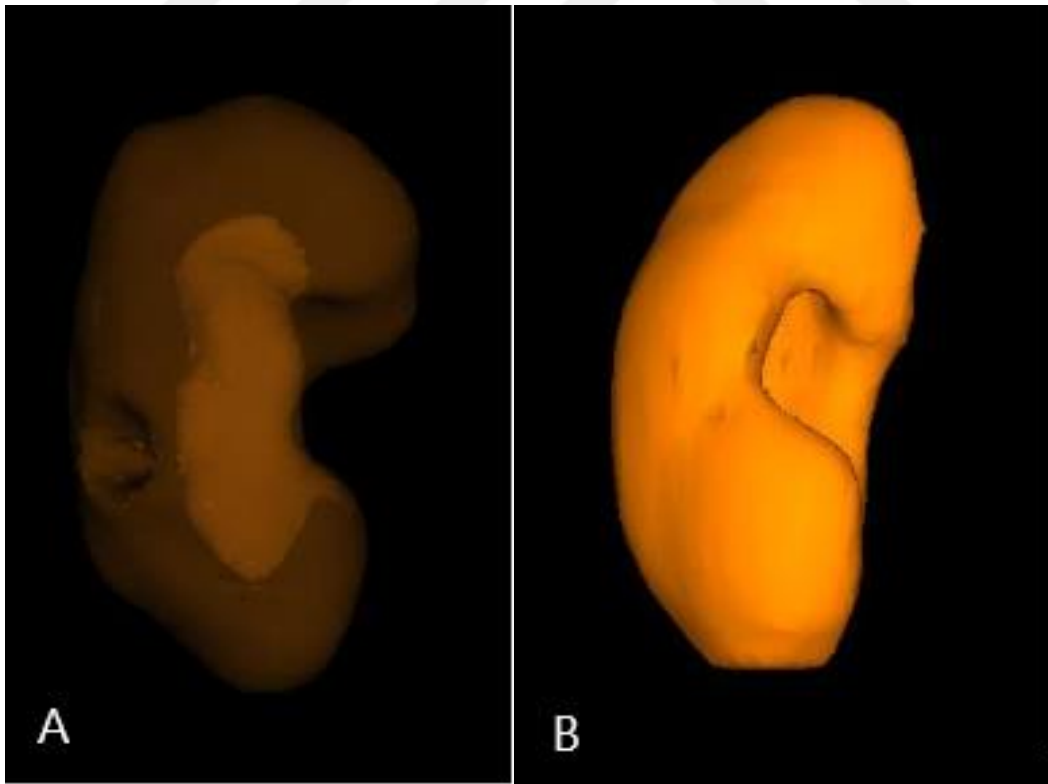
kesitlerde manuel olarak gerçekleştirilmiştir (Resim-1). Daha sonra renal pelvis, hiler vasküler yapılar, yağ dokusu, parankimal kistler çıkartılmıştır (Resim-2). İncelemeye dahil edilmeyecek alanların çıkartılmasında en uygun görüntü veren planda (aksiyal, sagittal veya koronal) çalışılmıştır (Resim-3). Renal kitle, kitle dışı parankim ve karşı taraf böbrek hacimleri ayrı ayrı ölçülmüştür (Resim-4). Ölçüm sonucunda cm^3 cinsinden hacim değerleri elde edilmiştir.



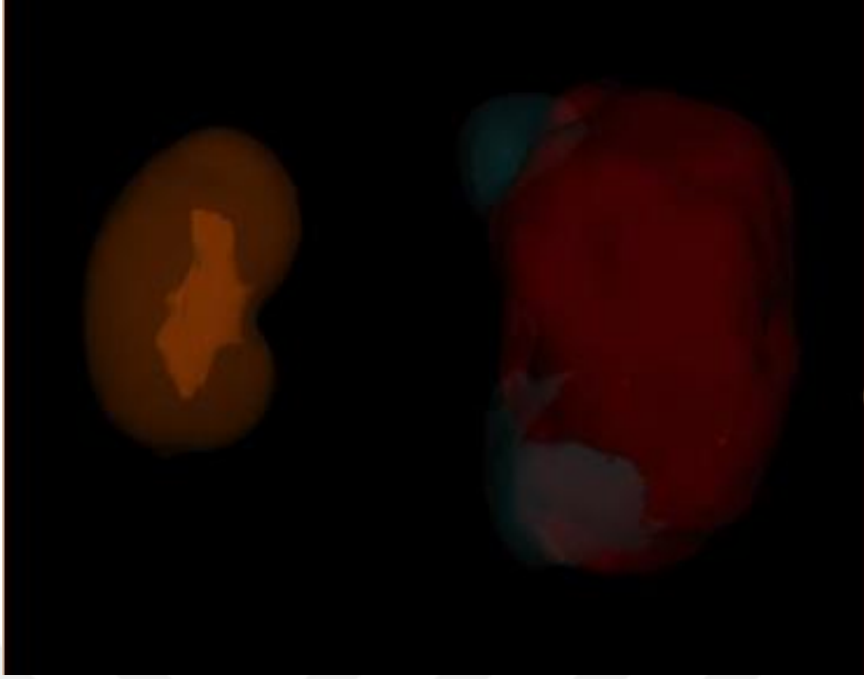
Resim-1: İş istasyonundaki hacim ölçme yazılımı kullanılarak sol böbreğin aksiyel kesitte boyanma işlemi (A). Boyanan böbrek dokusunun 3D hacimsel görünümü (B).



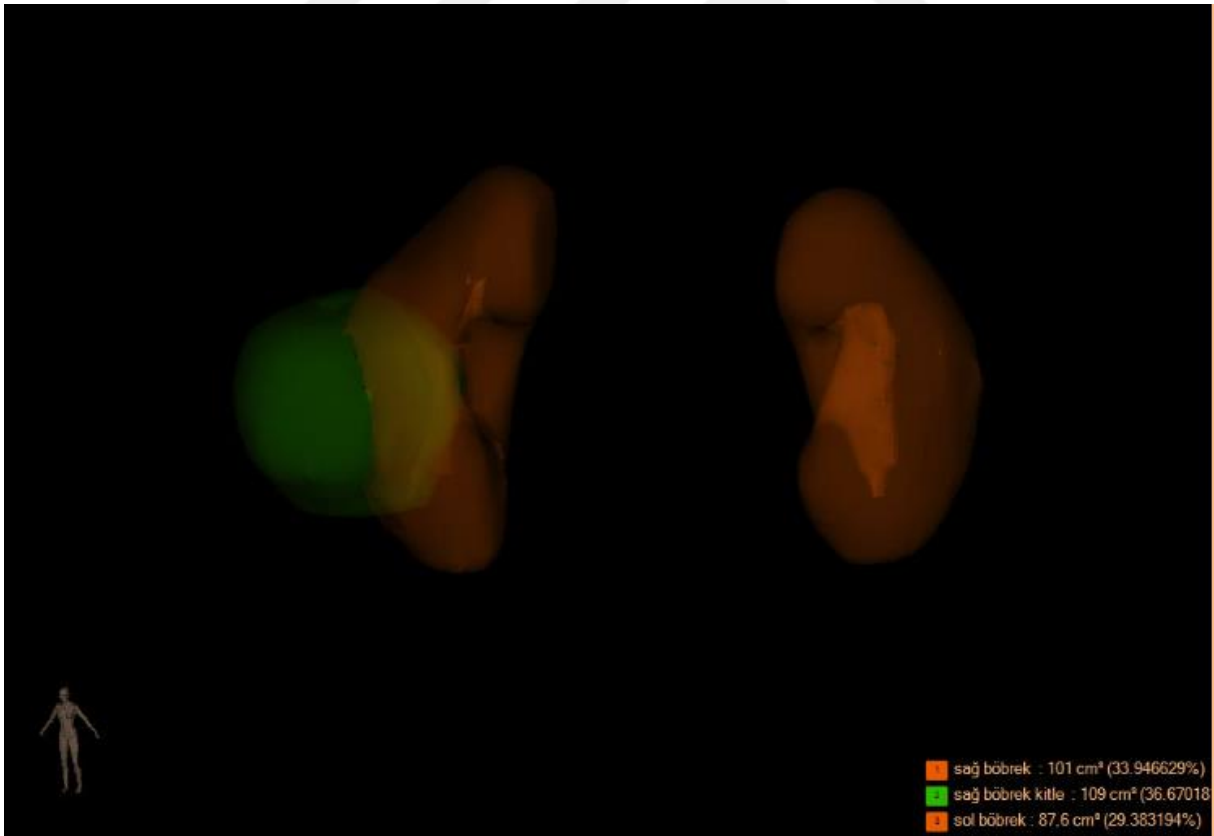
Resim-2: Sol böbreğin aksiyel kesitte boyanması (A). Boyanan böbrek dokusunun 3D volumetrik görünümü (B). Koyu renkli boyanan alan renal parankimi göstermektedir. Açık renkli santral alan, renal hilusta ölçüme dahil edilmeyen, çıkartılan alanı göstermektedir.



Resim-3: Parankim içerisinde renal kistin çıkartılması sonrası izlenen defekt (A). Başka bir hastada ölçüm sonrası sağ böbreğin 3D görünümü (B).



Resim-4: Renal kitle, kitle dışı parankim ve karşı taraf böbrek volümleri farklı renklerde gösterilmiştir.



Resim-5: Renal kitle, kitle dışı parankim ve karşı taraf böbrek volümleri farklı renklerde gösterilmiştir. Ölçüm değerleri sağ alt köşede izlenmektedir.

3.4.Araştırmanın değişkenlerinin tanımlanması

Bağımlı değişken: Volümetri ile ölçülen hipertrofi miktarı (ml, cm³ veya cc)

Bağımsız değişken: Yaş, cinsiyet, proteinüri, kan basıncı, kan glikoz düzeyi, preoperatif eGFR, metastaz gelişimi, kemoteröpatik ajan kullanımı

3.5.Değerlendirme

Hacimsel analiz ile nefrektomi öncesi dönemdeki renal tümör hacmi, tümörsüz böbrek parankim hacmi ve kontralateral böbrek parankim hacmi ölçülmüştür. Nefrektomi sonrasında mevcut olan BT tetkikleri 3 döneme ayrılmak üzere gruplanmıştır. İlk kontrol BT incelemesi 6 aydan önce olanlar hacimsel değerlendirmeye alınmamıştır. 6-12 aylar arasında olan BT tetkikleri ölçülerek birinci grup olarak sınıflanmıştır. 6-12 ay içerisinde birden fazla BT incelemesi olanlarda, kontrast madde verilerek elde olunan BT incelemelerine öncelik verilerek, ölçüme en uygun olan BT'ler kabul edilmiştir. Benzer yöntemle 24-36 ve 48-60 aylık dönemler ölçülerek, 6-12, 24-36, 48-60 ay olarak 3 kategori oluşturulmuştur. Pre-operatif dönemde, yeterli sayıda hastayı dahil edebilmek için BT tetkikinin çekilme zamanı ve operasyon tarihi arasındaki süre kıstas alınmamıştır. Bu nedenle ilk görüntüler hastaların önemli bir kısmında operasyondan önceki iki ay içerisinde elde olunmuş iken az sayıda hastada operasyondan 5 ay öncesinde elde olunan BT görüntüleri de çalışmaya dahil edilmiştir.

Bir başka araştırmacı tarafından da böbrek hacim ölçümleri yapılarak araştırmacılar arası tutarlılık araştırılmıştır.

Operasyon öncesi böbrek hacimleri operasyon sonrası böbrek hacimleri ile karşılaştırılarak toplam böbrek (kitle dışında kalan böbrek parankimi + kontralateral böbrek parankimi) ve kontralateral böbrek (kitle izlenmeyen böbrek) hacimsel artış veya azalış miktarı yüzdesel olarak verilmiştir.

Nefrektomi sonrası dönemde kreatinin değerleri MRDR formülü ile hesaplanarak eGFR değerleri elde edilmiştir. $eGFR \geq 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ve $eGFR < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olarak iki kategori oluşturulmuştur. Tanımlanan iki grup arasında pre- ve postoperatif böbrek hacim miktarları ve yüzdesel hacim değişimleri araştırılmıştır. Bu yöntemle ek olarak kronik böbrek hastalığı eGFR skorlamasını (KDOQI) kullanarak (Tablo-7) skor 1, skor 2 ve skor 3 arasında hacimsel farklılık ve kompanzasyon gelişimine etkisi araştırılmıştır.

Hastane bilgi sistemi üzerinden elde edilen demografik ve medikal veriler ile kompanzasyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Proteinüri, hipertansiyon, diyabet, sigara, kalp yetmezliği, metastatik hastalık, sistemik ilaç kullanımı, antianjiogenik ilaç kullanımı, ikincil primer tümör nedeni ile kemoteröpatik ajan kullanımı “var-yok” olarak sınıflanmıştır.

Tümörün Fuhrman derecesi dikkate alınmış, Fuhrman derece 1 ve 2 “düşük”, 3 ve 4 “yüksek” olmak üzere 2 kategori oluşturularak gruplama yapılmıştır.

Tanımlanan diğer komorbiditeler için esas alınan parametreler şöyledir:

Diyabet: Açlık kan şekerinin 126 mg/dl üzerinde olması veya ise Oral Glukoz Tolerans testinde 2. saatte 200 mg/dl üzerinde kan glukoza ölçülmesi kriterlerine göre klinik tanı

Hipertansiyon: Kan basıncının 140/90 mm hg ve üzerinde olması kriterine göre klinik tanı

Sigara: Paket/yıl’ dan bağımsız kullanım öyküsü

Kalp yetmezliği: Klinik tanı

Proteinüri: 24 saatte atılan albümin-protein>300 mg/gün, ya da spot idrar örneğinde albümin-protein/kreatinin oranı ile 200 mg/gün olması

3.6.İstatiksel Analiz

Birbirinden bağımsız olarak hacimsel ölçümleri gerçekleştiren iki gözlemci arasındaki tutarlılık, 61 hastadan oluşan veri setinden 10 hasta seçilerek Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Nefrektomi öncesi ve sonrası böbrek hacimleri arasında hacimsel değişimin anlamlılık düzeyi Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. Total ve parsiyel nefrektomili grup arasında glomerüler filtrasyon skorunun dağılımı Ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk’nın üstünde kalan ve altına düşen hastaların, böbrek hacimlerinin ve kompanzasyon oranının karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Proteinüri, kan basıncı, kan glukoz düzeyi, ikincil primer tümör varlığı, tümörün Fuhrman derecesi, nefrotoksik ajan kullanımı, konjenital kalp hastalığı parametrelerinden oluşan ordinal veriler renal fonksiyon bozulma arasındaki ilişki Ki kare testi ile, kompanzasyon seviyeleri ve kompanzasyon oranları arasındaki ilişki binary lojistik regresyon testi ile analiz edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Hasta Popölasyonu

Çalışmaya dahil edilen 61 hastada minimum yaş 34 olup maksimum yaş 82 olarak belirlenmiştir. Bu hastaların 40'ı total nefrektomili, 21'i parsiyel nefrektomili hastalardan oluşmaktadır. Total nefrektomili hastaların 24'ü erkek, 16'sı kadındır. Parsiyel nefrektomili hastaların 13'ü erkek, 8'i kadındır. Yaş ortalamaları total nefrektomili hastalarda 59,1 olup parsiyel nefrektomili hastalarda 53,9 bulunmuştur. Total ve parsiyel nefrektomili hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,119$) (Tablo-9).

Tablo-9: Hasta grupları ve yaş ortalamaları

Operasyon türü	Hasta sayısı(n)	Yaş ortalaması	Std. sapma
Total nefrektomi	40	59,1	10,9
Parsiyel nefrektomi	21	53,9	13,8

4.2 Böbrek hacimleri ölçümünde iki araştırmacı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

61 hastadan oluşan veri setinden seçilen 10 hastanın nefrektomi öncesi sağ ve sol böbrek hacimleri, toplam böbrek hacmi ve kitle hacim ölçümleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar arasında karşılaştırılan parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı, oldukça yüksek düzeyde korelasyon gözlenmiştir. Bunlara ait istatistiksel veriler (Tablo-10)'da sunulmuştur.

Tablo-10: Böbrek hacim ölçümlerinde araştırmacılar arası korelasyonun değerlendirilmesi

	Kitle		Sağ böbrek		Sol böbrek		Toplam böbrek	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
Ortalama Hacim (cm ³)	58,76	57,73	146,8	148,6	162,7	162,6	309,5	311,2
Korelasyon katsayısı*	1		0,992		0,995		0,998	
P değeri	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

G1: Gözlemci 1, G2: Gözlemci 2 *Spearman's rho

4.3 Total ve parsiyel nefrektomili hastaların oluşturduğu tüm grubun ortalama parankim hacimleri ve glomerüler filtrasyon hızları

Total ve parsiyel nefrektomili 61 hastanın, 6-12, 24-36 ve 48-60 aylarda ölçülen toplam böbrek hacmi (kitle dışında kalan bilateral böbrek parankimi), kontralateral böbrek hacmi (kitle izlenmeyen böbrek) ve eGFR değerleri (Tablo-11,12,13)'de özetlenmiştir. Postoperatif verilerin sunulduğu tablolarda hasta sayıları değişmektedir. Bunun nedeni hastaların aylık takip verilerinin dönemsel olarak eksik olmasıdır. Örnek olarak 6-12 aylık dönemde 61 hastanın 55'inin hacim değerleri mevcuttur. Bu dönemdeki hacim ortalamalarına yönelik analiz 55 hastada yapılabilmektedir (Tablo-11,12).

Tablo-11: Tüm hastaların toplam böbrek hacimlerinin dönemsel ortalamaları

	Hasta sayısı	Hacim (cm ³)	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
Preoperatif	61	276,57	70,44	151	427	222	268	329
6-12 ay	55	207,45	64,37	95	344	151	206	262
24-36 ay	42	208,98	65,83	60	333	148	213	271
48-60 ay	17	219,00	58,80	77	311	186	225	269

Tablo-12: Tüm hastaların kontralateral böbrek hacimlerinin dönemsel ortalamaları

	Hasta sayısı	Hacim (cm ³)	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
Preoperatif	61	146,51	38,41	81	243	119	140	172
6-12 ay	55	167,45	45,84	95	275	131	165	202
24-36 ay	42	172,24	52,05	60	283	136	168	208
48-60 ay	17	192,88	54,47	77	279	150	188	229

Tablo-13: Tüm hastaların dönemsel ortalama eGFR değişimleri

	Hasta sayısı	eGFR (ml/dk)	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
preoperatif	61	89,31	23,38	34	168	73	89	102
6-12 ay	51	74,93	25,87	20	146	60	73	92
24-36 ay	39	74,17	27,44	11	162	64	73	87
48-60 ay	17	70,65	24,05	29	110	45	77	90

4.4 Kontralateral böbrek hacminin kompensatuar değişimi

Total ve parsiyel nefrektomili toplam 61 hastanın, preoperatif dönem kontralateral böbrek hacim ortalamaları ile takip eden dönemlerde elde edilen kontralateral böbrek hacim ortalamaları aşağıda sunulmuştur (Tablo-14). 6-12 aylık dönemde 55, 24-36 aylık dönemde 41 ve 48-60 aylık dönemde 17 hastanın böbrek hacim ölçümleri mevcuttur. Her dönem için preoperatif böbrek hacmine göre yüzdesel değişim gösterilmiştir. Buna göre preoperatif hacimleri ile kıyaslandığında 6-12 aylık dönemde ortalama %11,27, 24-36 aylık dönemde %14,63, 48-60 aylık dönemde %15,19 hacimsel artış bulunmuştur.

Tablo-14: Tüm grupta kontralateral böbrek hacmi yüzdesel artış değerleri

	Hasta sayısı	Ortalama Hacim Artışı (%)	Std. deviasyon	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
6-12 ay	55	11,27	11,59	-9,22	46,53	1,15	11,59	19,92
24-36 ay	41	14,63	14,33	-35,00	48,33	6,81	16,66	24,00
48-60 ay	17	15,19	12,51	-9,09	29,72	7,52	15,76	26,38

Kontralateral böbreklerin preoperatif ve postoperatif ortalama hacimleri ve hacimlerin dağılımı (Tablo-15)'de verilmiştir. Total ve parsiyel nefrektomili her iki grupta ortalama hacmin bir önceki döneme göre artış gösterdiği görülmektedir. Bu hacimsel artış total nefrektomili grupta daha fazla olmaktadır. Ortalama hacimler arasındaki fark (148,78-142,19) preoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,682$). 6-12 aylarda (177,44-148,53) ortalama hacimler arasında anlamlı istatistiksel farklılık gelişmiştir. Takip eden dönemlerde buna paralel hacimsel farklılık izlenmekte ancak istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır. Hacimlerin yüzdesel değişimi değerlendirildiğinde; total nefrektomi grubunda 6-12, 24-36 ve 48-60 aylarda sırasıyla %15,48-%17,47-%18,65 ortalama hacim artışı saptanmıştır (Tablo-16). Parsiyel nefrektomi grubunda 6-12, 24-36 ve 48-60 aylarda sırasıyla %3,3-%8,49-%3,95 ortalama hacim artışı belirlenmiştir (Tablo-17). Total nefrektomili hastalarda postoperatif tüm dönemlerde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kompanzasyon görülmüştür ($p<0,005$) (Tablo-18).

Tablo-15: Kontralateral böbreklerin preoperatif ve postoperatif ortalama hacimleri, total ve parsiyel nefrektomilerde dağılımı

		Hasta sayısı	Hacim (cm ³)	Std	Min	Maks	75th	25th	50th (Median)	P* değeri
Pre	T	40	148,78	43,85	81	243	116,2	140	195,75	0,682
	P	21	142,19	25,42	105	199	121,5	140	167,50	
6-12 ay	T	36	177,44	49,99	95	275	132,5	174	207,75	0,035
	P	19	148,53	29,42	98	220	128,0	146	171,00	
24-36 ay	T	29	181,59	58,4	60	283	131,0	180	225,50	0,100
	P	13	151,38	24,81	115	199	136,0	141	172,50	
48-60 ay	T	13	204,38	57,35	77	279	173,0	212	249,50	0,054
	P	4	155,5	15,33	144	177	144,2	150	171,75	

Pre: Preoperatif böbrek hacmi, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Std: Standart sapma, *Mann Whitney U

Tablo-16: Total nefrektomili hastalarda kontralateral böbrek hacminin yüzdesel kompanzasyonu ve dağılımı

	Hasta sayısı	Ortalama artış (%)	Std. sapma	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
6-12 ay	36	15,48	11,22	-9,22	46,53	8,53	15,00	21,72
24-36 ay	28	17,47	15,12	-35,00	48,33	10,39	20,62	26,13
48-60 ay	13	18,65	11,61	-9,09	29,72	14,37	22,33	27,94

Tablo-17: Parsiyel nefrektomili hastalarda kontralateral böbrek hacminin yüzdesel kompanzasyonu ve dağılımı

	Hasta sayısı	Ortalama artış (%)	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
6-12 ay	19	3,30	7,47	-9,18	16,57	-2,33	2,29	9,55
24-36 ay	13	8,49	10,51	-6,38	35,59	0,86	7,80	12,46
48-60 ay	4	3,95	8,70	-8,97	9,72	-5,04	7,53	9,36

Tablo-18: Kontralateral böbrek hacimlerinin kompanzasyon oranı

	Operasyon türü	Hasta sayısı	Ortalama hacim artışı (%)	Std. Sapma	P değeri
6-12 ay	Total	36	15,48	11,22	<0,001
	Parsiyel	19	3,30	7,47	
24-36 ay	Total	27	17,47	15,12	<0,001
	Parsiyel	13	8,49	10,51	
48-60 ay	Total	12	18,65	11,61	0,005
	Parsiyel	4	3,95	8,70	

4.5 Toplam böbrek hacminde oluşan kaybın incelenmesi

Parsiyel nefrektomili hasta grubunda, postoperatif takip eden aylarda ölçülen toplam böbrek hacimleri ile preoperatif dönem toplam böbrek hacimleri karşılaştırılmıştır. Nefrektomi sonrası 6-12 aylarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hacim kaybı (%-6,53) gözlenmiştir ($p=0,018$). 24-48 aylarda nefrektomi öncesi böbrek hacmine göre anlamlı istatistiksel farklılık oluşmamış ($>0,05$) ve ortalama hacim kaybının yerine konduğu görülmüştür (%0,66). 48-60 aylık dönemde 4 hastanın volüm değerleri elde edilebilmiştir. Bu dönemde mevcut 4 hastada başlangıca göre ortalama %4 hacim kaybı vardır. Toplam böbrek hacimlerinin dönemsel ortalama değerleri ve dağılımı (tablo-19)' da, yüzdesel değişimleri (Tablo-20)' de gösterilmiştir.

Total nefrektomili hasta grubunda, preoperatif dönem toplam böbrek hacimleri, takip eden dönemlerdeki kontralateral böbrek hacmi ile karşılaştırılarak yüzdesel toplam hacim kaybı belirlenmiştir (Tablo-21). Total nefrektomi grubunda takip incelemelerde başlangıca göre (%34.44, %33.97, %34.46) düzeyinde istatistiksel anlamlı toplam hacim kaybı görülmektedir ($p<0,001$). Total ve parsiyel nefrektomi yüzdesel kayıp oranları karşılaştırıldığında total nefrektomi grubunda daha fazla hacim kaybı gelişmiştir ($p<0,001$).(Tablo-22). Total ve parsiyel nefrektomilerde izlemde görülen hacimsel değişim grafiksel olarak (Şekil 4 ve 5)'de gösterilmiştir.

Tablo-19: Parsiyel nefrektomili hastalarda toplam böbrek hacmi ve dağılımı

	Hasta sayısı	Hacim (cm ³)	Std. deviasyon	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
Preoperatif	21	280,33	48,76	212,00	399,00	235,00	275,00	315,50
6-12 ay	19	264,32	48,52	198,00	344,00	213,00	277,00	290,00
24-36 ay	13	270,08	31,45	214,00	333,00	249,50	277,00	287,50
48-60 ay	4	266,50	36,78	229,00	311,00	233,00	263,00	303,50

Tablo-20: Parsiyel nefrektomili hastalarda toplam böbrek hacminin yüzdesel değişimi ve dağılımı

	Hasta sayısı	Ortalama değişim (%)	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	75th	25th	50th (Median)
6-12 ay	19	-6,53	10,63	-29,03	8,98	-11,97	-7,42	2,55
24-36 ay	13	1,36	11,04	-13,44	28,11	-7,61	3,44	5,95
48-60 ay	4	-4,01	14,60	-22,11	8,41	-18,98	-1,17	8,12

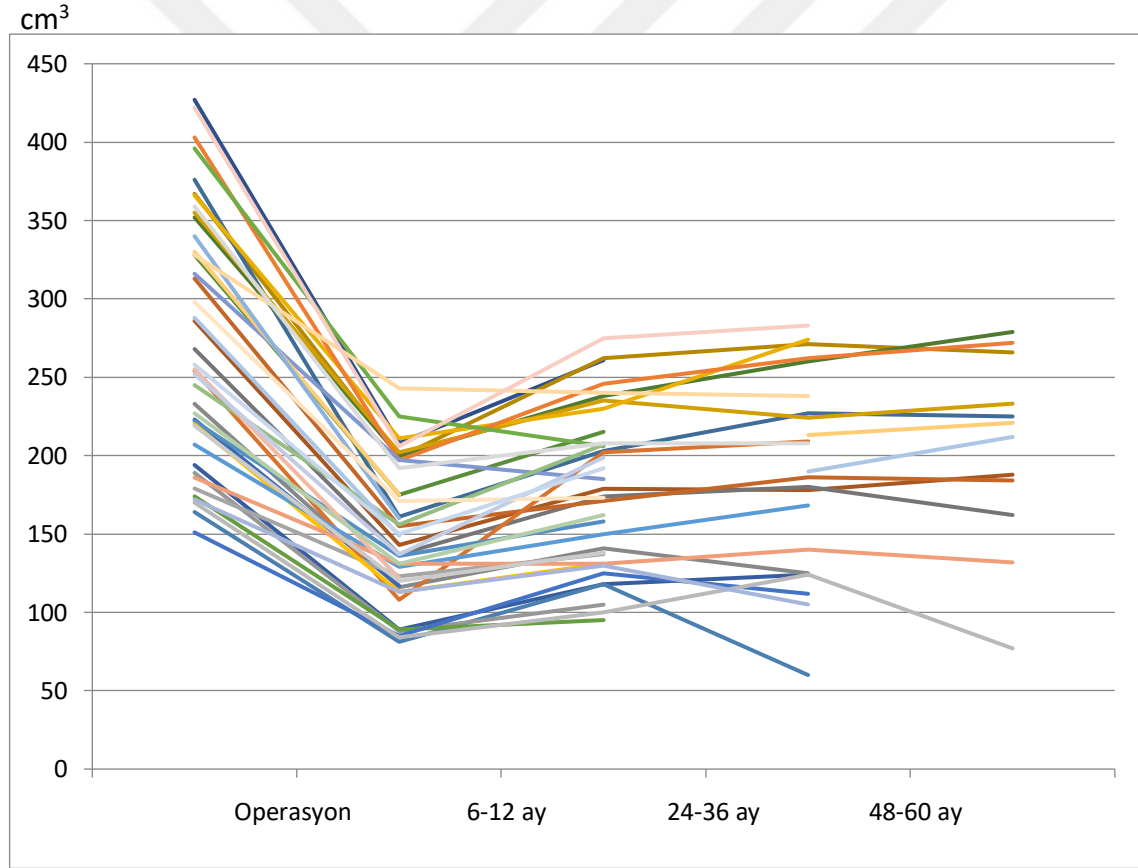
Tablo-21: Total nefrektomili hastalarda postoperatif böbrek hacminin, preoperatif toplam böbrek hacmine göre yüzdesel değişimi ve dağılımı

	Hasta sayısı	Ortalama kayıp (%)	Std. sapma	Min.	Maks.	75th	25th	50th (Median)
6-12 ay	36	-34,44	8,93	-48,82	-15,51	-41,39	-36,03	-27,66
24-36 ay	27	-33,97	9,34	-63,41	-17,72	-38,95	-34,36	-26,16
48-60 ay	12	-34,46	8,80	-54,71	-20,74	-40,01	-33,65	-27,90

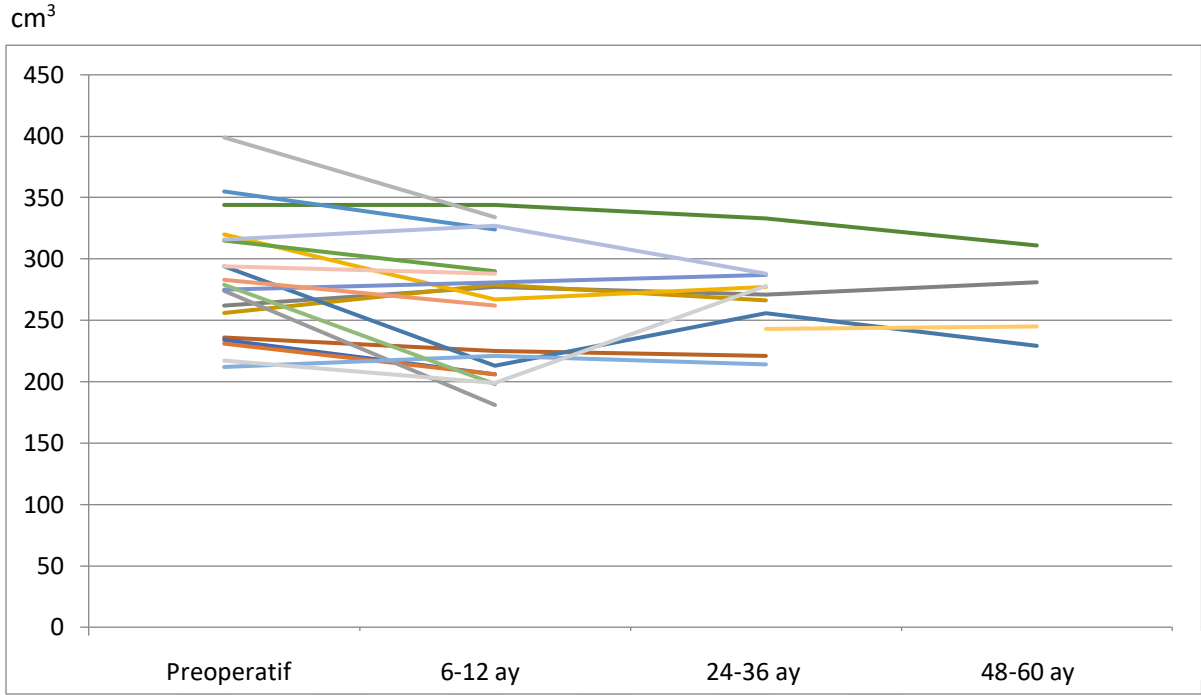
Tablo-22: Toplam böbrek hacimlerinde takip eden dönemlerde oluşan yüzdesel kayıpların total ve parsiyel grupta karşılaştırılması

	Operasyon türü	Hasta sayısı (n)	Ortalama kayıp (%)	Std. Sapma	P değeri
6-12 ay	total	36	-34,44	8,93	<0,001
	parsiyel	19	-6,53	10,63	
24-36 ay	total	27	-33,97	9,34	<0,001
	parsiyel	12	0,66	11,22	
48-60 ay	total	12	-34,46	8,80	<0,001
	parsiyel	4	-4,01	14,60	

Total ve parsiyel nefrektomilerde postoperatif izlem görülen hacimsel değişim grafiksel olarak (Şekil 4 ve 5)'de gösterilmiştir.



Şekil-4: Total nefrektomi grubunda hastaların toplam böbrek hacimlerinin izlem dağılımı



Şekil-5: Parsiyel nefrektomi grubunda hastaların toplam böbrek hacimlerinin izlem dağılımı

4.6 Nefrektomi hastalarında glomerüler filtrasyon hızı değişimlerinin total ve parsiyel nefrektomili grup arasında karşılaştırılması

Total ve parsiyel nefrektomili grubun operasyon öncesi eGFR evresine göre dağılımı (Tablo-23)'de verilmiştir. Total nefrektomili grupta 40 hastanın 17'sinde $eGFR \geq 90$ ml/dk, 19'unda $60 \leq eGFR < 89$ ml/dk, 4 hastada $30 \leq eGFR < 59$ ml/dk' dır. Parsiyel nefrektomili grupta 21 hastanın 15'inde $eGFR \geq 90$ ml/dk, sadece bir hastada $30 \leq eGFR < 59$ mm/dk'dır. İstatistiksel değerlendirmede operasyon öncesi dönemde eGFR dağılımı açısından total ve parsiyel nefrektomili grup arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,093$).

Tablo-23: Total ve parsiyel nefrektomili grubun preoperatif dönemde glomerüler filtrasyon hızı evresine göre dağılımı

Glomerüler filtrasyon hızı ml/dk/1.73 m ²	Operasyon türü		Toplam
	Total	Parsiyel	
$eGFR \geq 90$	17 (%42,5)	15 (%71,4)	32
$60 \leq eGFR < 89$	19 (%47,5)	5 (%23,8)	24
$30 \leq eGFR < 59$	4 (%10,0)	1 (%4,7)	5
Toplam	40 (%100)	21 (%100)	61

Total ve parsiyel nefrektomili grubun 6-12 aylarda eGFR evresine göre dağılımı (Tablo-24)'de verilmiştir. Total nefrektomili grupta 34 hastanın 6'sında eGFR ≥ 90 ml/dk, 21 hastada $60 \leq \text{eGFR} < 89$ ml/dk, 5 hastada $30 \leq \text{eGFR} < 59$ ml/dk, 2 hastada $15 \leq \text{eGFR} < 29$ ml/dk'dır. Parsiyel nefrektomili grupta 18 hastanın 15'inde eGFR ≥ 90 ml/dk, 3'ünde $30 \leq \text{eGFR} < 59$ ml/dk bulunmuştur. Total nefrektomilerde eGFR ≥ 90 ml/dk olan hastalar preoperatif dönemde grubun %42,5'ini oluşturmakta iken, 6-12 aylarda %17,6'sını oluşturduğu görülmüştür. Parsiyel nefrektomilerde ise eGFR ≥ 90 ml/dk olan hastalar preoperatif dönemde grubun %71,4'ünü oluşturmakta iken, 6-12 aylarda %55,5'ini oluşturmaktadır.

Tablo-24: Total ve parsiyel nefrektomili grubun 6-12 aylarda glomerüler filtrasyon hızlarına göre dağılımı

Glomerüler filtrasyon hızı ml/dk/1.73 m ²	Operasyon türü		Toplam
	Total	Parsiyel	
eGFR ≥ 90	6 (%17,6)	10 (%55,5)	16
$60 \leq \text{eGFR} < 89$	21 (%61,7)	5 (%27,8)	26
$30 \leq \text{eGFR} < 59$	5 (%14,8)	3 (%16,7)	8
$15 \leq \text{eGFR} < 29$	2 (% 5,9)	0 (%0)	2
Toplam	34 (%100)	18 (%100)	52

Total ve parsiyel grupta preoperatif anlamlı eGFR farkı gözlenmemiştir. Takip eden 6-12 ve 24-36 aylarda total nefrektomide istatistiksel anlamlı olarak eGFR kaybı görülmektedir. 48-60 aylarda benzer farklılık izlenmekte ancak istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır (Tablo-25).

Tablo-25: Total ve parsiyel nefrektomide eGFR seviyelerinin karşılaştırılması

eGFR (mL/dk)	Preoperatif		6-12 ay		24-36 ay		48-60 ay	
Total nefrektomi	40	85,4 (± 22)	36	66,7 (± 20)	29	64,8 (± 20)	13	66,0 (± 21)
Parsiyel nefrektomi	21	96,6 (± 24)	19	89,9 (± 28)	13	98,0 (± 28)	4	85,5 (± 29)
P değeri		0,111		0,004		p<0.001		0,126

Glomerüler filtrasyon hızı preoperatif dönemde 60 ml/dk'dan büyük olan hastalar, operasyon sonrasında eGFR<60 ml/dk (bozulma var) veya ≥ 60 ml/dk (bozulma yok) olmalarına göre iki kategoriye ayrılmıştır. Bu kritere göre değerlendirildiğinde total ve parsiyel nefrektomi arasında anlamlı bozulma farkı yoktur (p=0,40). Buna göre GFR

değerlerinin total nefrektomide azaldığı ancak ortalama olarak 60 ml/dk seviyesinin üzerinde kaldığı gözlenmiştir.

Total nefrektomili hastalarda preoperatif, 6-12 ay, 24-36 ay, 48-60 ay kontralateral böbrek hacimleri aşağıda verilmiştir (Tablo-26). Preoperatif dönemde kontralateral böbrek hacmi, glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan hastalarda 158,65 cm³ olup 60 ml/dk'nın altına düşen hastalarda 114,78 cm³ dür. Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan hastalarda ortalama böbrek hacmi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,007). 6-12 ay ve 24-36 aylık dönemlerde de benzer olarak eGFR 60 ml/dk'nın üstünde kalan hastalarda ortalama böbrek hacmi daha fazladır (p=0,004). 48-60 aylık dönemde iki grup arasında anlamlı hacimsel fark bulunmamıştır (p=0,429).

Tablo-26: Total nefrektomili grupta kontralateral hacimler ve eGFR bozulması ile ilişkisi

	Glomerüler filtrasyon	Hasta sayısı	Ortalama hacim (cm ³)	P değeri*
Preoperatif	+	31	158,65 ±41,0	0,007
	-	9	114,78 ±37,0	
6-12 ay	+	27	190,89 ±44,7	0,004
	-	9	137,11 ±44,4	
24-36 ay	+	21	200,05 ±47,7	0,004
	-	8	133,13 ±58,5	
48-60 ay	+	10	217,60 ±36,0	0,429
	-	3	160,33 ±100,5	

*Mann Whitney U (+) eGFR≥60 ml/dk, (-) eGFR<60 ml/dk

Total nefrektomi grubunda kontralateral böbrek hacimlerinin yüzdesel değişimleri verilmiştir (Tablo-27). Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan ve altına düşen hasta grupları karşılaştırıldığında 6-12 aylık dönemde kompanzasyon yüzdeleri benzer düzeydedir. 24-36 ve 48-60 aylık dönemlerde eGFR≥60 ml/dk olan grupta daha fazla kompanzasyon geliştiği gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,005).

Tablo-27: Total nefrektomili grupta kontralateral hacimlerin yüzdesel artışlarının eGFR bozulması ile ilişkisi

	Glomerüler filtrasyon	Hasta sayısı (n)	Ortalama hacimsel artış (%)	P değeri*
6-12 ay	+	27	15,32 ±11,6	0,887
	-	9	15,95 ±10,5	
24-36 ay	+	21	20,58 ±10,3	0,214
	-	7	8,15 ±23,2	
48-60 ay	+	10	22,32 ±5,90	0,282
	-	3	6,41 ±18,9	

*Mann Whitney U (+) eGFR≥60 ml/dk, (-) eGFR<60 ml/dk

Parsiyel nefrektomili hastalarda glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan ve 60 ml/dk'nın altına düşen hastalar arasında kompanzasyon gelişimi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$).

Total nefrektomili grupta kompanzasyon gelişimi izlenmekle birlikte (Tablo-27) preoperatif dönemde böbreklerin toplam hacimleri göz önüne alındığında yüzdesel kayıp gelişmektedir (Tablo-21). Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan ve altına düşen hasta grupları karşılaştırıldığında toplam böbrek hacim kaybı oranları arasında statiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$)

4.7 Glomerüler filtrasyon hızı skorunun kontralateral böbrek hacimleri ve yüzdesel artışları ile ilişkisi

Total nefrektomilerde, GFR skoruna göre oluşturulan gruplar arasında, preoperatif, 6-12 ve 24-36 ay böbrek hacimleri anlamlı istatistiksel farklılık göstermektedir ($p=0,036$). Buna göre eGFR skoru yüksek olan hastalarda böbrek hacmi daha fazla bulunmaktadır. GFR skorunun böbreklerin kompanzasyon yüzdelere anlamlı etkisi izlenmemiştir($p>0,05$).

Parsiyel nefrektomilerde, eGFR skorunun böbrek hacimleri ve kompanzasyon oranlarına anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.8 Preoperatif hasta verilerinin kompanzasyon ile ilişkisi

Proteinüri, kan basıncı, kan glukoz düzeyi, ikincil primer tümör varlığı, tümörün Fuhrman derecesi, nefrotoksik ajan kullanımı, konjenital kalp hastalığı gibi risk faktörleriyle kompanzasyon miktarlarının ilişkisi açısından farklı kombinasyonlarda yapılan çoklu regresyon analizlerinde anlamlı fark gösteren risk faktörü saptanmamıştır ($p>0,05$).

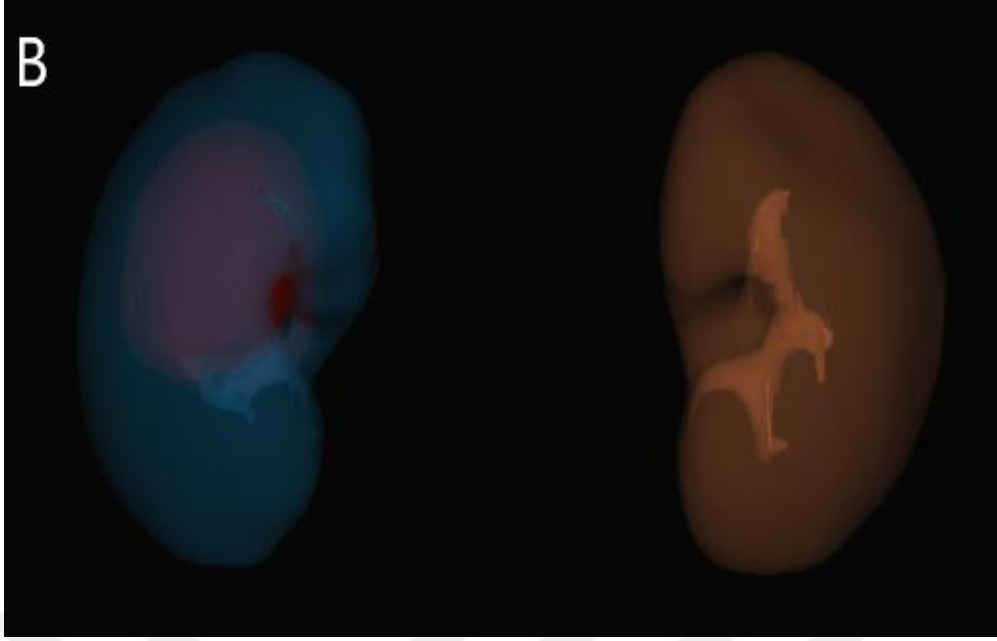
5.OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1: Risk faktörü olmayan 52 yaşında erkek hastanın nefrektomi öncesi ve sonrası görüntüleri değerlendirildiğinde operasyon öncesinde sağ böbrekte izlenen kitle hacmi 77 cm³, sağ böbrek 168 cm³, sol böbrek 199 cm³'tür (Resim-6,7). 6-12 , 24-36, 48-60 aylık dönem hacimleri, hacimsel artış yüzdeleri ve eGFR düzeyleri (Tablo-28)'de verilmiştir. Sol böbreğin hacimleri sırasıyla 262, 271, 266 cm³ olup operasyon öncesine göre %31, %36, %33 hacimsel artış göstermiştir. Operasyon öncesi eGFR 118 ml/dk'dır. 6-12 ay ve 24-36 aylık dönemde eGFR >90 ml/dk'nın üzerinde kalmasına rağmen 48-60 aylık dönemde <90 ml/dk'nın altına düşmüştür. Ortalama %34 düzeylerinde kompanzasyon gelişmesine rağmen eGFR değerinin azalan bir grafik çizdiğini görmekteyiz.

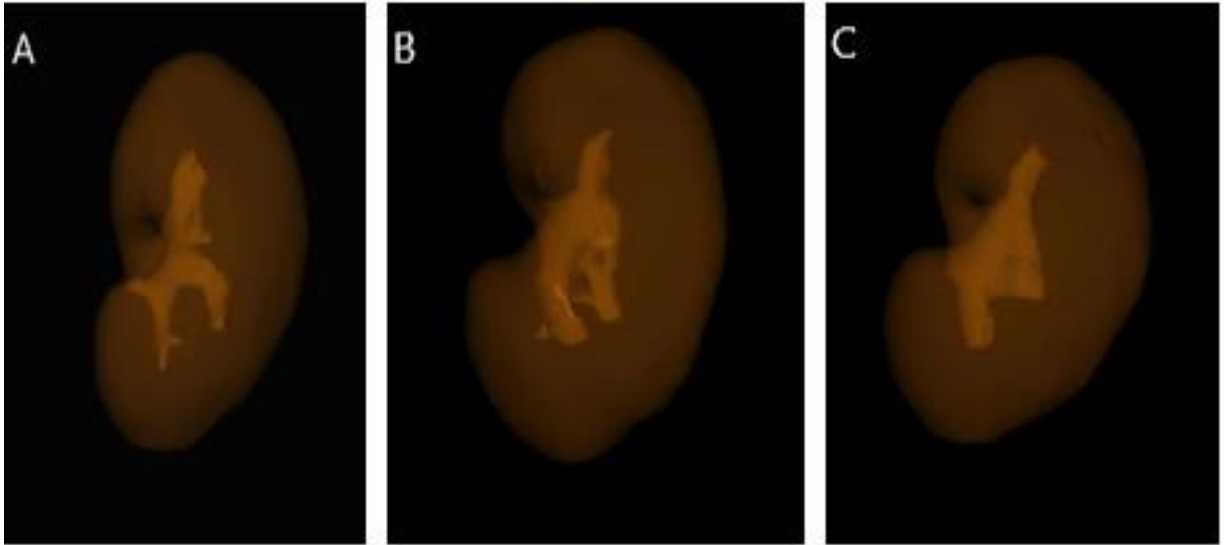
Tablo-28: Olgu-1 pre ve postoperatif hacim ve eGFR değerleri

	Preoperatif	6-12 ay	24-36 ay	48-60 ay
Hacim cm ³ (%)	199	262 (%31)	271 (%36)	266 (%33)
eGFR (ml/dk)	118	111	100	83





Resim-6: Parankim ve kitlenin boyanması sonrası kitle seviyesinden geçen aksiyel kesit görüntüsünde (A) ve oluşturulan 3D hacimsel görüntülerde (B) sağ böbrekte izlenen kitle (kırmızı), sağ böbrek parankimi (mavi) ve sol böbrek parankimi (turuncu) renk ile gösterilmiştir.

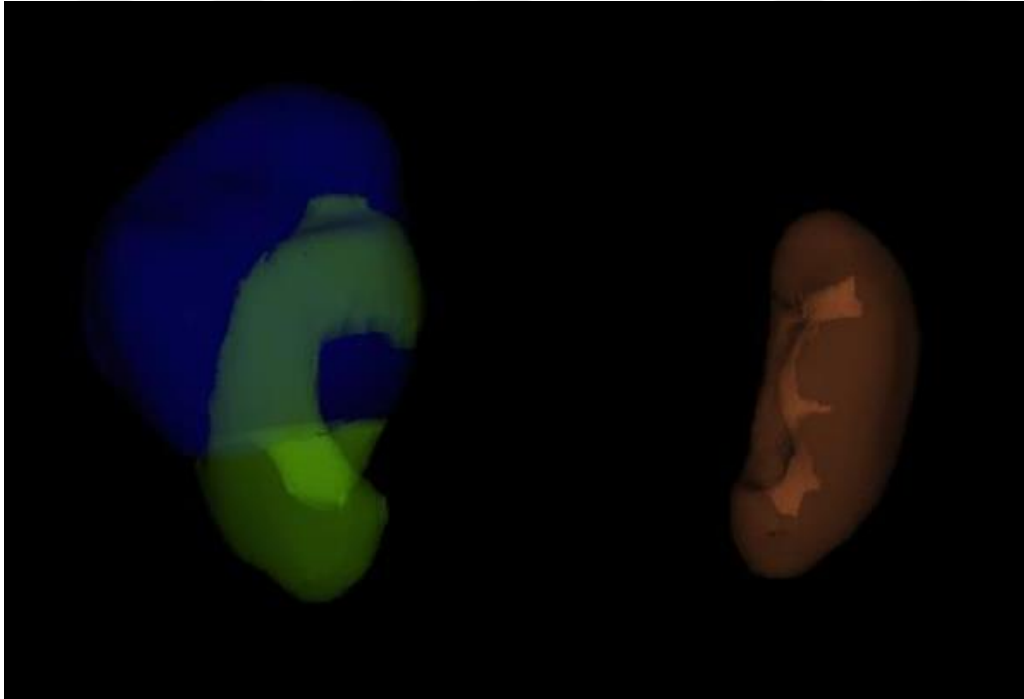


Resim-7: Nefrektomi sonrası sol böbreğin 6-12 ay (A), 24-36 ay (B), 48-60 ay (C) 3D hacimsel görüntüsü

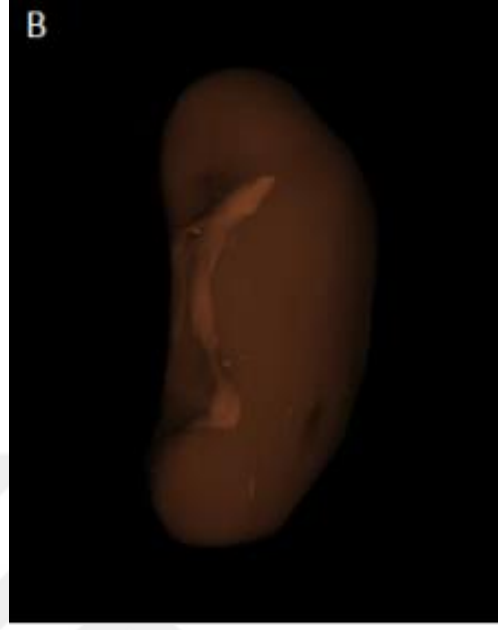
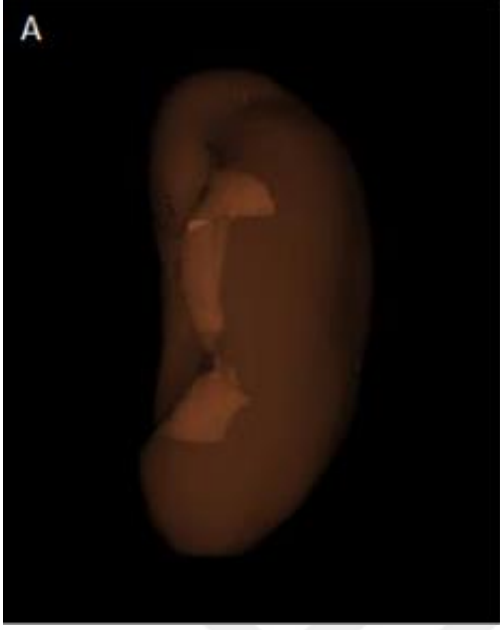
Olgu 2: Operasyon öncesinde diyabet, hipertansiyon ve KBY tanıları olan 62 yaşında kadın hastanın nefrektomi öncesi ve sonrası görüntüleri değerlendirildiğinde operasyon öncesinde sağ böbrekte izlenen kitle hacmi 371 cm^3 , sağ böbrek 66 cm^3 , sol böbrek 85 cm^3 'tür (Resim-8). 6-12 , 24-36 aylık dönem hacimleri, hacimsel artış yüzdeleri ve eGFR düzeyleri (Tablo-29)'da verilmiştir. 48-60 aylarda takipten çıkan hastanın bu döneme ait verileri bulunmamaktadır. Sol böbreğin hacimleri sırasıyla 125 ve 112 cm^3 olup operasyon öncesine göre %47 ve %31 hacimsel artış göstermiştir. Operasyon öncesi eGFR 35 ml/dk' ır. 6-12 ayda %47 hacimsel artış olup eGFR operasyon öncesiyle hemen hemen aynı kalmıştır. 24-36 aylarda böbrek hacminde bir önceki döneme göre azalma görülmekte ve bu dönemde kreatinin 11 ml/dk düzeylerine gerilemektedir. Postoperatif 3D volümetrik görüntüleri (Resim-9)'da sunulmuştur.

Tablo-29: Olgu-2 pre ve postoperatif hacim ve eGFR değerleri

	Preoperatif	6-12 ay	24-36 ay	48-60 ay
Hacim cm^3 (%)	85	125 (%47)	112 (%31)	-
eGFR (ml/dk)	35	32	11	-



Resim-8: Parankim ve kitlenin boyanması sonrası oluşturulan 3D hacimsel görüntülerde sağ böbrekte izlenen kitle (mavi), sağ böbrek parankimi (yeşil) ve sol böbrek parankimi (turuncu) renk ile gösterilmiştir.



Resim-9: Nefrektomi sonrası sol böbreğin 6-12 ay(A),24-36 ay(B) 3D hacimsel görüntüsü

6.TARTIŞMA

BHK, böbrekte görülen en sık tümöral lezyon olup, tüm böbrek malignitelerinin %90'ını oluşturmaktadır. Renal kitlelerin tanısında, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans kullanılan gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bilgisayarlı tomografi, böbrek kitlelerinin tanımlanması ve evrelemede sıklıkla tercih edilir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla birlikte, rastlantısal olarak tanı alan renal kitle oranları artmıştır. Bunun sonucunda hastalığın daha sık ancak daha erken evrede tanı alması sağlanmaya başlanmıştır (98). Saptanan erken evre tümörlerde parsiyel nefrektomi tercih edilen tedavi yöntemidir. Parsiyel nefrektomi uygulanamayan hastalarda total nefrektomi standart tedavi yöntemidir. Tedavi sonrasında rezidü böbrek parankiminin kompanzasyon gösterdiği bilinmektedir. Bununla birlikte onkolojik sağ kalımı çok iyi olan hastalarda bilinen risk faktörleri neticesinde böbrek yetmezliği geliştirebilmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili olarak, preoperatif ve postoperatif dönemlerde glomerüler filtrasyon hızlarının aylara göre değişim oranları, etkileyen olası faktörlerle ilişkisine yönelik yoğun bir şekilde çalışma yapılmıştır. Daha az sayıda çalışmada, postoperatif 1.hafta, 1.-3. ay veya 1 yıllık dönem içerisinde gelişen kompanzasyon oranları analiz edilmiş olup genellikle postoperatif tek dönem kompanzasyonlar değerlendirilerek eGFR ile ilişkisi ortaya konmuştur (128,129,130,131,132). Literatürdeki çalışmaların odak noktası daha çok nefrektomi öncesi ve sonrasında eGFR, renal sintigrafi ve volumetrik yöntemler kullanılarak böbrek fonksiyon değerlendirilmesine yöneliktir. Radyoloji alanında kompanzasyona yönelik araştırmalar oldukça az sayıdadır. Çalışmamızın özgün yönleri 48-60 aya dek süren uzun süreli kompanzasyon ölçümü yapılmış olması, dönemsel hacim değişimleri, total ve parsiyel nefrektomilerdeki dönemsel farkların ortaya konmasıdır.

Farklı görüntüleme teknikleri kullanan çalışmalarda total ve parsiyel nefrektomi sonrası kompanzasyon gelişimi değerlendirilmiştir. Takagi ve arkadaşları, 59 total, 113 parsiyel nefrektomi hastasını değerlendirerek postoperatif 4-12 aylık dönemde kontralateral böbreklerde total nefrektomilerde %12, parsiyel nefrektomilerde %5 hacimsel artış bulmuşlardır (128). Benzer bir çalışmada Jeon ve arkadaşları, total nefrektomilerde 6. ayda %17, 12. ayda %21, parsiyel nefrektomide 6. ayda %9, 12. ayda %11 kompanzasyon saptamışlardır (129). Kim ve arkadaşları 62 parsiyel nefrektomi hastasında 6,12 ve 24. ay kompanzasyon gelişimini değerlendirmişler ve kontralateral böbrek hacminde değişiklikleri sırasıyla % 2.3,% 9.6 ve % 12.9 bulmuşlardır (130).

Çalışmamızda, total nefrektomi grubunda 6-12, 24-36 ve 48-60 aylarda sırasıyla %15,48-%17,47-%18,65, parsiyel nefrektomi grubunda aynı dönemlerde %3,3-%8,49-%3,95 ortalama hacim artışı saptanmıştır. Literatürle karşılaştırıldığında total nefrektomilerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Parsiyel nefrektomilerde 6-12 ayda literatürde daha fazla kompanzasyon ölçüldüğü görülmektedir. Kontralateral böbreklerin preoperatif ve takip eden dönemlerde izlenen ortalama hacimlerinin total nefrektomide daha fazla olmak üzere her iki grupta sürekli bir artış gösterdiği görülmüştür. Preoperatif dönemde ortalama hacimler arasındaki fark (148,78-142,19 cm³) anlamlı değildir. 6-12 aylarda (177,44-148,53 cm³) anlamlı hacimsel fark oluşmuştur. Takip eden dönemlerde aradaki hacimsel farklılığın devam ettiği, total nefrektomili hastalarda postoperatif tüm dönemlerde daha fazla kompanzasyon geliştiği görülmüştür.

Funahashi ve arkadaşları 46 hastada total nefrektomi sonrası 2. ve 7. günlerde ultrasonografi ile 3D volumetrik çalışma yapmışlar, 2. günde %18, 7. günde %13 hacimsel artış gözlenmişlerdir (131). Funahashi ve arkadaşlarının 142 total nefrektomili hastada teknesyum-99m böbrek sintigrafisi kullanarak yaptığı çalışmada, operasyon sonrası 1. haftada hacim artışının oluştuğunu ve oluşan bu hacim artışının 6. aya dek korunduğunu gözlemlemişlerdir (132). Bu bulgulara dayanarak, böbrek hacmindeki artışın, akut ve kronik fazlarda farklı mekanizmalardan kaynaklandığı, akut dönemde artan böbrek kan akışının neden olduğu vasküler yatağın genişlemesi nedeniyle böbrek hacmi artabildiği, sonraki dönemlerde histolojik hipertrofik cevapların kronik dönemdeki değişimlerin nedeni olabileceği belirtilmiştir (131). Çalışmamızda postoperatif en erken 6.ayda hacimler değerlendirilmekle beraber bu çalışmalarda kompanzasyonun daha erken aylarda başladığı ortaya konmuştur.

Çalışmamızda total nefrektomilerde 6-12, 24-36 ve 48-60 aylarda, operasyon öncesi toplam böbrek hacimlerine göre ortalama %34 volum kaybı olduğu görülmüştür. Bu da başlangıçtaki böbrek parankiminin hacimsel olarak tamamının kompanze edilmediğini göstermektedir. Parsiyel nefrektomilerde operasyon öncesi toplam böbrek hacimlerine göre 6-12 aylık dönemde istatistiksel anlamlı olarak %-6.5 hacim kaybı gelişmiştir. 24-36 ve 48-60 aylık dönemlerde izlenen hacimsel değişiklikler preoperatif hacimle istatistiksel farklılık göstermemektedir. Parsiyel nefrektomilerde 6-12 aylık süreçte izlenen hacimsel kaybının ilerleyen dönemde yerine konduğu söylenebilir ancak net sonuçlar için daha geniş hasta serileri ile çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

Total nefrektomili hastalarda preoperatif dönemde kontralateral böbrek ortalama hacmi, glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan hastalarda 158,65 cm³ olup 60 ml/dk'nın altına düşen hastalarda 114,78 cm³'tür. Buna paralel olarak 6-12 ay ve 24-36 aylık dönemlerde de ortalama böbrek hacminin daha fazla olduğu hastalarda eGFR düzeyinin 60 ml/dk'nın üstünde kaldığı görülmüştür. Çalışmamızda, total nefrektomilerde, (KDQOI) eGFR skoruna göre de değerlendirme yapılmış olup, preoperatif, 6-12 ve 24-36 aylarda skoru daha iyi olan hastalarda böbrek hacmi daha fazla bulunmaktadır. Emamian ve arkadaşları, nefrektomi yapılmayan hastalarda böbrek hacmini ultrasonografi ile ölçmüşler ve böbrek parankim hacminin grade 0 ve 1 olan hastalarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (133).

Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın üstünde kalan ve altına düşen hastalarda 6-12 aylık dönemde kompansement oranları (%15) ile benzer bulunmuştur. Buna yakın bir çalışmada Choi ve arkadaşları 543 total nefrektomili hastada 12. ayda (KDQOI) Kronik böbrek hastalığı eGFR skorlamasını kullanarak skor1, skor2 ve skor3 arasında kompansement gelişimini karşılaştırmışlardır. Skor1'de %18,5 , skor2'de %17,5 ve skor3'de %16,5 kontralateral hacim artışı gözlemlenmişler ve eGFR skoruna göre kompansementin farklı gelişmediğini söylemişlerdir (134). Çalışmamızda istatistiksel anlamı olmayarak, 1 yıldan sonraki takip dönemlerinde eGFR 60 ml/dk'nın üstünde kalan hastalarda daha fazla kompansement olduğu gözlemlenmiştir. Bulgular, total nefrektomide preoperatif dönemde glomerüler filtrasyon hızı yüksek olan hastalarda böbrek hacminin daha fazla olduğu ve bu hastaların geç dönemde daha iyi kompansement geliştirebileceğini göstermektedir. Parsiyel nefrektomili hasta grubu değerlendirildiğinde, eGFR düzeyine göre hacim miktarında ve kompansement oranlarında farklılığın oluşmadığı gözlemlenmiştir.

Takagi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, postoperatif 4-12 aylık dönemde glomerüler filtrasyonun parsiyel nefrektomi sonrası %9.6, total nefrektomi sonrası % 32.2 azaldığını söylemişlerdir (128). Jeon ve arkadaşları, total ve parsiyel nefrektomilerde 12. ay düşük eGFR'nin belirleyicileri olarak preoperatif hacim ve eGFR seviyelerinin olduğunu göstermişlerdir (129). (Üroloji) Song ve arkadaşları, parsiyel nefrektomi yapılan 116 hastanın glomerüler filtrasyon hızını 3. ay ve 1.,2. ve 3. yılda 99mTc-DTPA radyonüklid taramaları kullanarak değerlendirmişler ve tüm hastalarda glomerüler filtrasyon hızının 3. ay anlamlı olarak azaldığını, operasyon sonrası 3. yıla dek görülen artışa rağmen, preoperatif filtrasyon düzeyine göre düşük kaldığını belirtmişlerdir(135). Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir(136). Çalışmamızda, literatür ile benzer olarak operasyon öncesine göre eGFR seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir. Operasyon öncesinde total ve parsiyel nefrektomi

gruplarında, eGFR seviyelerinde anlamlı fark bulunmamaktadır. Operasyon sonrasında 6-12, 24-36 ve 48-60 aylarında total nefrektomilerde daha fazla eGFR kaybı gelişmiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu açısından bilinen risk faktörlerinin (yaş, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, proteinüri, konjestif kalp yetmezliği, tümörün histolojik derecesi,) bozulma ve kompanzasyon gelişimi ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bunlara ek olarak metastaz varlığı, nefrotoksik ilaçların kullanımı ile kompanzasyon oranları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı total nefrektomide daha fazla azalmakla birlikte ortalama olarak 60 ml/dk seviyesinin üzerinde kaldığı gözlenmiştir. 60 ml/dk'nın altına düşen (bozulma gösteren) 5 olgu hasta bazlı değerlendirildiğinde bazı gözlemler edinilmiştir. Preoperatif dönemde 3 hastada ikincil primer tümöre bağlı kemoterapi, 1 hastada böbrek metastazına yönelik antianjiyogenik tedavi ve bir hastada IgA nefropatisi öyküsü görülmüştür. Bu hastaların kontralateral böbrekleri preoperatif döneme göre kompanse olmuş ancak bozulma gösterdiği dönemde bir önceki döneme göre hacim kaybı geliştirdiği görülmüştür. Tüm hastalarda proteinüri aşırı seviyelere ulaşmamakla birlikte pozitif bulunmuştur ve 4 hastada sigara (ortalama 23 paket/yıl) ve 3'ünde hipertansiyon saptanmıştır. Bunun sonucunda bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda, eGFR seviyelerinde düşüş olmasına rağmen, bozulma seviyesinde eGFR kaybı ve hacim kaybının gelişmeme olasılığı vardır. Geniş hasta popülasyonunda bahsi geçen faktörlere yönelik çalışma ile istatistiksel anlamlı sonuçlar bulunacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak retrospektif yapılan bir çalışmadır. Bu nedenle özellikle hacim ölçüm zamanları homojenize edilememiştir. İncelemeye dahil edilen hastalarda özellikle 48-60 aylık dönemdeki BT tetkikleri eksiktir. Bu döneme ait sonuçlar kısıtlıdır, uzun döneme ait analiz edilen faktörlerin daha geniş serilerde değerlendirilmesi gerekmektedir.

İkincisi, böbrek hacmini ölçmek için referans standart test yoktur. Bu nedenle, böbrek hacmini tahmin etmek için farklı yöntemler potansiyel olarak farklı sonuçlar verebilir. Parankimal hacim için ölçüm yöntemlerinin veya yazılımın değişkenliği bu çalışmanın sınırlaması olarak düşünülebilir. Literatürde genellikle arteriyel (kortiko-medüller) veya venöz faz görüntüler üzerinden ölçümler yapılmaktadır. Postoperatif takip görüntülemelerin önemli bir kısmı gerek eGFR düşüşü olması gerekse kontrast maddeye bağlı olası nefron kaybını engellemek amacıyla kontrast madde verilmeden elde olunmaktadır. Kortikomedüller

faz, nefrogram fazı veya kontrastsız incelemede parankim ölçümü sırasında genellikle güçlük çekilmeyeceği düşünülmüştür. Ancak kontrastsız görüntülemelerde kortikal vasküler yapıların renal medulladan ayrımında ve preoperatif dönemde kitlenin parankim dokusundan ayrımında güçlükler olabilmektedir. Bu durumda toplam hacim miktarında milimetrik farklar oluşmaktadır.

Üçüncüsü, yapılan çalışma bazı anlamlı sonuçlara ulaşsa da, günlük pratikte iş istasyonunda hacimsel ölçüm yapılmasını gerektirmesidir. Ancak bu konuda pratikte kısa sürelerde ölçüm yapılması mümkündür.

Dördüncüsü, parsiyel nefrektomi operasyonunda çıkartılan doku miktarı bilinmemektedir. Bu nedenle ipsilateral böbreklerde kompanzasyon düzeyi ve bunun kontralateral böbrek kompanzasyonunu ne kadar etkilediği değerlendirilememektedir.

Emamian ve arkadaşları, Mosteller formülünü kullanarak böbrek hacminin vücut yüzey alanı ile korelasyon gösterdiğini söylemişlerdir(133). Çalışmamıza yer alan hastaların boy ve kilo bilgileri elde edilemediğinden hastaların boyutsal farklılıklarının böbrek hacmine yansması değerlendirilememiştir. Buna ek olarak yaşlanmanın böbrek parankim hacmine etkisi net değildir.

Bir diğeri, preoperatif böbrek hacimlerinin ölçüldüğü BT tetkiki ile operasyon tarihi arasındaki süre açısından heterojen dağılım vardır. İlk kontrol hacimlerin ölçüldüğü 6-12 ay olarak belirlenen tarih operasyon gününe göredir. Bazı hastalar preoperatif görüntüleri operasyondan 5 ay öncesine aittir. Preoperatif hacmin ölçüldüğü BT'nin elde olunma zamanı ve operasyon arasında parankim hacmini etkileyecek etkenler dışlanamamıştır.

Son olarak, glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmek için Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülünü kullanılmıştır. Bununla birlikte, GFR' yi ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu nedenle, farklı yöntemler kullanılarak bulunan GFR değerlerinde tutarsızlık olasılığı vardır. Buna ek olarak, her böbrek için ayrı GFR belirlenememiştir. Parsiyel nefrektomili hastalarda kontralateral böbreğin hacmi ile ilişkisi renal sintigrafi ile değerlendirilerek daha objektif bir sonuç elde edilebilir.

7. SONUC

Bilgisayarlı tomografi, böbrek kitlelerinin tanımlanması ve evrelemesinde kullanılmakla birlikte yazılım araçları yardımı ile doku hacimlerinin ölçümüne de olanak sağlamaktadır. Böbrek hacim ölçümleri günlük pratikte uygulanabilir bir parametredir. Bu yöntemle total nefrektomilerde operasyon öncesi böbrek hacim miktarları ve eGFR düzeyleri ölçülerek postoperatif kompanzasyon ve eGFR tahmini yapılabilir. Böbrek hacimleri yüksek olan hastalarda eGFR skoru daha iyi olmaktadır. Total nefrektomilerde, operasyon öncesi ölçülen eGFR skoru, postoperatif 6-12 aylık dönemde kompanzasyon oranını öngörememektedir. Kısıtlı sayıda olgu ile yapılan ölçümlerde 6-24 ay ve 48-60 aylardaki kompanzasyonun, preoperatif hacim ve eGFR ile öngörülebilir olduğu görülmüştür. Parsiyel nefrektomilerde operasyon öncesi ölçümlerin, postoperatif sonuçları öngörmeye katkısı olmamaktadır.

Nefrektomi sonrasında total nefrektomilerde %15,4-18,6 parsiyel nefrektomilerde %3,3-8,4 kompanzasyon gelişimi olmaktadır. Serimizde, oluşan kompanzasyon ile mevcut komorbiteler arasında ilişki bulunmamıştır. Operasyon sonrasında parsiyel nefrektomilerde böbrek fonksiyonları preoperatif döneme yakın düzeyde korunmaktadır. Total nefrektomilerde kompanzasyon gelişimi ve eGFR kaybı açısından, özellikle ikincil primer tümör ve kemoterapi öyküsü önem taşımaktadır. Bu yönden daha geniş serilerde çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Joniau S, Vander Eeckt K, Van Poppel H. The indications for partial nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3: 198–205. doi: 10.1038/ncpuro0458.
2. Westenend PJ, Nooyen YA, van der Krogt JA, van Brummelen P, Weening JJ. Functional and structural determinants of glomerulosclerosis in the fawn-hooded rat. *Eur J Clin Invest* 1992;22: 391–395.
3. Levine DZ, Iacovitti M, Robertson SJ. Modulation of single-nephron GFR in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. II. Effects of renal mass reduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R1840–R1846.
4. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Kaouk JH, Klein EA, Novick AC. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol*. 2010;183:1317–1323. doi: 10. 1016/j.juro.2009.12.030
5. Takeshita H, Yokoyama M, Fujii Y, Chiba K, Ishioka J, Noro A, Kihara K. Impact of renal function on cardiovascular events in patients undergoing radical nephrectomy for renal cancer. *Int J Urol*. 2012;19: 722–728.
6. Tanaka N, Fujimoto K, Tani M, Yoshii M, Yoshida K, Hirao Y, Ozono S. Prediction of postoperative renal function by preoperative serum creatinine level and three-dimensional diagnostic image reconstruction in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 2004;64: 904–908. doi: 10. 1016/j.urology.2004.07.006
7. Chapman D, Moore R, Klarenbach S, Braam B. Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc* 2010; 4: 337-343
8. Kim HC, Yang DM, Jin W, Lee SH. Relation between total renal volume and renal function: usefulness of 3D sonographic measurements with a matrix array transducer. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W186-W192
9. Snell, R.S., *Clinical Anatomy*. 1997; p.224-230.
10. Seçil M, *Ürogenital Radyoloji*. 2011; p1-4.
11. Ellis H, *Clinical Anatomy*. 2006; p.105-109.

12. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004.
13. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; "https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma/abstract/2"7:245
14. 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; "https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma/abstract/4"49:1374
15. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; "https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma/abstract/5"61:212
16. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
17. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; "https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma/abstract/12"98:1331
18. Hu, J., Y. Mao, and K. White, Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control*, 2003. 14(8): p. 705-14.
19. Bock CH, Ruterbusch JJ, Holowatyj AN, Steck SE, Van Dyke AL, Ho WJ, Cote ML, Hofmann JN, Davis F, Graubard BI, et al. Renal cell carcinoma risk associated with lower intake of micronutrients. *Cancer Med*. 2018 Jul 2. doi: 10.1002/cam4.1639
20. Hunt, J.D., et al., Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: metaanalysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 2005. 114(1): p. 101-8.

21. L. N. Kolonel, "Association of cadmium with renal cancer," *Cancer*, vol. 37, no. 4, pp. 1782–1787, 1976.
22. Chiu BC, Gapstur SM, Chow WH, Kirby KA, Lynch CF, Cantor KP. Body mass index, physical activity, and risk of renal cell carcinoma. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jun;30(6):940-7.
23. Wilson KM, Cho E. Obesity and Kidney Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:81,93. Review.
24. Haggstrom C, Rapp K, Stocks T, Manjer J, Bjorge T, Ulmer H, et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. *PloS one*. 2013;8(2):57475.
25. Grossman, E., et al., Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am JMed*, 2002. 112(6): p. 479-86.
26. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Seminars in oncology*. 2006;33(5):527-33
27. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell 10 cancer. *Archives of internal medicine*. 2011;171(16):1487-93.
28. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1995;60(3):345-9.
29. Wilson KM, Cho E. Obesity and Kidney Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:81,93. Review.
30. I. J. Selikoff, E. C. Hammond, and H. Seidman, "Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 330, pp. 91–116, 1979.
31. P. E. Enterline, J. Hartley, and V. Henderson, "Asbestos and cancer: a cohort followed up to death," *British Journal of Industrial Medicine*, vol. 44, no. 6, pp. 396–401, 1987.
32. Pascual, D. and A. Borque, Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol*, 2008: p.782381.
33. J. F. Brennan, M. M. Stilmant, R. K. Babayan, and M. B. Siroky, "Acquired renal cystic disease: implications for the urologist," *British Journal of Urology*, vol. 67, no. 4, pp. 342–348, 1991.

34. P. S. Chandhoke, R. J. Torrence, R. V. Clayman, and M. Rothstein, "Acquired cystic disease of the kidney: a management dilemma," *The Journal of Urology*, vol. 147, no. 4, pp. 969–974, 1992.
35. Wein AJ MD FACS, Kavoussi LR, Novick AC et-al. *Campbell-Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 4-Volume Set*. Saunders. 4th ed (2011) ISBN:1416069119.
36. M. A. Matson and E. P. Cohen, "Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers," *Medicine*, vol. 69, no. 4, pp. 217–226, 1990.
37. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, Männistö S, Albanes D. Vitamin D-binding protein, circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2699-706.
38. Mondul AM, Weinstein SJ, Parisi D, Um CY, McCollough ML, Albanes D. Vitamin D binding protein and risk of renal cell carcinoma in the Cancer Prevention Study-II Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Jul 20. pii: cebp.0263.2018.
39. M. J. Merino, D. M. Eccles, W. M. Linehan, et al., "Familial renal cell carcinoma," in *Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, I. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, and I. A. Sesterhenn, Eds., pp. 15–22, IARC Press, Lyon, France, 2004.
40. C. Stolle, G. Glenn, B. Zbar, et al., "Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene," *Human Mutation*, vol. 12, no. 6, pp. 417–423, 1998.
41. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur. J. Hum. Genet.* 19 (6): 617-23
42. Bodmer D, Van den hurk W, Van groningen JJ et-al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11 (20): 2489-98.
43. Kiuru M, Launonen V. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). *Curr. Mol. Med.* 2005;4 (8): 869-75
44. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH et-al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73 (1): 95-106.

45. Křepelová A, Puchmajerová A, Vasovčák P et-al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Klin Onkol.* 2012;25 Suppl : S18-20.
46. 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 Jul;70(1):93-105.
47. Lohse CM, Gupta S, Cheville JC. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:172–83.
48. Argani P, Lae M, Ballard ET, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 2006;24: 1529–34.
49. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1490-504.
50. V.Kumar, A.K.Abbas, J.C.Aster, Robbins Basic Pathology 10. Edition .2018. p.578-580
51. Seçil M, Ürogenital Radyoloji. 2011; p.53-110.
52. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, et al: Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol.* 2013; 26: 697-708
53. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24:1207–20.
54. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:59–64
55. Srigley JR, Eble JN: Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998; 15: 54-67.
56. Peyromaure M, Thiounn N, Scotte F, et al: Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases. *J Urol.* 2003;170:1138-40.

57. Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia, Elsevier Inc, Saunders 2014; 74-157
58. Simpson L, He X, Pins M, et al: Renal medullary carcinoma and ABL gene amplification. J Urol. 2005; 173: 1883-8.
59. Eble, J.N., World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, 2004.
60. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al: Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. Am J Surg Pathol. 2007; 31: 1149-60.
61. Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia, Elsevier Inc, Saunders 2014; 74-157
62. Tickoo SK, Deperalta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2006;30:141–53
63. Dry SM, Renshaw AA: Extensive calcium oxalate crystal deposition in papillary renal cell carcinoma: report of two cases. Arch Pathol Lab Med. 1998; 122: 260-1.
64. McEvoy CR, Koe L, Choong DY, Leong HS, Xu H, Karikios D, Plew JD, Prall OW, Fellowes AP, Fox SB. SDH-deficient renal cell carcinoma associated with biallelic mutation in succinate dehydrogenase A: comprehensive genetic profiling and its relation to therapy response. NPJ Precis Oncol. 2018 Mar 20;2:9.
65. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, et al: Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. BJU Int. 2012; 110: 786-93
66. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, et al: Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2012; 27:1407-12.
67. Kirkali, Z., E. Tuzel, and M.U. Mungan, Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. BJU Int, 2001. 88(8): p. 818-24.
68. Ritchie, A.W. and G.D. Chisholm, The natural history of renal carcinoma. Semin Oncol, 1983. 10(4): p. 390-400.

69. Anafarta, M.K., Campbell's Urology Eight Edition Türkçe Çeviri. 2005.
70. Novick AC, Campbell SC. Renal Tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p2672-731.
71. Spirnak JP, Rubenstein RA. Hematuria In Resnick MI, Elder JS, Spirnak JP (eds): Critical Decisions in Urology, BC Decker Inc. 2003.
72. 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.
73. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol. 1996;14:216-222.
74. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small renal mass. N Engl J Med. 2010; 362: 624- 34.
75. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. J Urol 2009; 182:854.
76. Toni K Choueiri, Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. <https://www.uptodate.com>. Jun 2018
77. Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. J Urol 2005; "https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/3"173:33
78. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. Urology 2006; "https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/4"68:287
79. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. J Urol 2007; "https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/5"177:59.
80. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. Oncology 2001;

"<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/8>"61:10

81. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol 1991;

"<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/9>"145:20

82. Cherrie RJ, Goldman DG, Lindner A, deKernion JB. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma. J Urol 1982; 128:910.

83. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. Urology 2011; "<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/11>"78:99

84. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? J Urol. 2005; 173: 918-21.

85. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. Ann Oncol 2014; "<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/12>"25:149

86. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005; "<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/15>"23:2763

87. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. J Urol 2009; 182:2132.

88. Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. J Clin Oncol 2009; "<https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/18>"27:235

89. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163:1090.
90. Lam, J.S., O. Shvarts, and A.S. Beldegrun, Kidney cancer management in 2004: an update for the practicing general urologist. *Curr Urol Rep*, 2004. 5(1): p. 1-3.
91. Zhao, H., et al., Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med*, 2006. 3(1): p. e13.
92. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; "https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/20"19:1649
93. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* 2004; 172:2167.
94. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175:859.
95. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107:1793.
96. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; "https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma/abstract/34"20:4559
97. Fuhrman S, Lasky LC, Limas L. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63
98. Reis LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008.
99. Kartal MGD, Baris B, Turkay R. 'Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme'.(Ed. Yıldırım A.),Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği,2016;67:240
100. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet* 1998; 352:1691.

101. Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast enhanced US. *Eur J Radiol.* 2007; 61: 310–4.
102. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:339.
103. Graser A, Johnson TR, Hecht EM, Becker CR, Leidecker C, Staehler M, Stief CG, Hildebrandt H, Godoy MC, Finn ME, Stepansky F, Reiser MF, Macari M. Dual energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology.* 2009; 252: 433–40.
104. Graser A, Becker CR, Staehler M, Clevert DA, Macari M, Arndt N, Nikolaou K, Sommer W, Stief C, Reiser MF, Johnson TR. Single phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol.* 2010; 45: 399–405.
105. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology.* 2007; 243: 148–57.
106. Isrel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology.* 2004; 231: 365–71.
107. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am.* 2012; 39: 161–70.
108. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, Lee VS, Israel GM. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2009; 251: 398–407.
109. Kim S, Jain M, Harris AB, Lee VS, Babb JS, Sigmund EE, Rue LE, Taouli B. T1 hyperintense renal lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2009; 251: 796–807.
110. Agnello F, Roy C, Bazille G, Galia M, Midiri M, Charles T, Lang H. Small solid renal masses: characterization by diffusion-weighted MRI at 3 T. *Clin Radiol.* 2013; 68: 301–8.

111. Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G, Vandevenne J, Grieten M, Horvath M, Oyen R, Palmers Y. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JBRBTR*. 2002; 85: 100-3.
112. Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011; 19: 181–209.
113. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014; 39: 588-604.
114. Esen T, Acar Ö. “Radikal Nefrektomide Nelere Dikkat Ediyorum?”. (Ed. Yıldırım A.), *Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği*, 2016; 111: 240
115. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55: 28
116. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735
117. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, et al. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2008; 71: 1149
118. Aytac O, Atug F. ‘Minimal invaziv parsiyel nefrektomide yeni gelişmeler’. (Ed. Yıldırım A.), *Böbrek Tümörlerinde Güncelleme, Türk Üroloji Derneği*, 2016; 121: 129
119. Hung Andrew J. et al. “Trifecta” in partial Nephrectomy. *The Journal of urology*, 2013, 189: 1: 36
120. Gill D, Hahn AW, Sonpavde G, Agarwal N. Immunotherapy of advanced renal cell carcinoma: Current and future therapies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Dec; 12(12): 2997-3004.
121. Lesley A Inker, Ronald D Perrone. Assessment of kidney function <https://www.uptodate.com>. Jul 2018
122. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473.

123. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340:1326.
124. Sawyer WT, Canaday BR, Poe TE. A multicenter evaluation of variables affecting the predictability of creatinin clearance. *Am J Clin Pathol.* 1982;78(6):832-8.
125. Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:A0828.
126. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830.
127. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:S4.
128. Takagi T, Mir MC, Sharma N, Remer EM, Li J, Demirjian S, Kaouk JH, Campbell SC. Compensatory hypertrophy after partial and radical nephrectomy in adults. *J Urol.* 2014 Dec;192(6):1612-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.06.018. Epub 2014 Jun 12. PubMed PMID: 24931802.
129. Jeon HG, Gong IH, Hwang JH, et al. Prognostic significance of preoperative kidney volume for predicting renal function in renal cell carcinoma patients receiving a radical or partial nephrectomy. *BJU Int.* 2012;109:1468–73.
130. Kim DK, Jang Y, Lee J et al. Two-year analysis for predicting renal function and contralateral hypertrophy after robot-assisted partial nephrectomy: A three-dimensional segmentation technology study. *Int J Urol* 2015; 22: 1105–11
131. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Aoki S, Majima T, Gotoh M. Renal parenchymal volume increases after contralateral nephrectomy: assessment using threedimensional ultrasonography. *Int J Urol.* 2011 Dec;18(12):857-60.
132. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Moriya Y, Gotoh M. Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology.* 2009 Sep;74(3):708-12.
133. Emamian, S.A., Nielsen, M.B., Pederson, J.F., Ytte, L. Kidney dimension at sonography: Correlation with age, sex and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Radiol.* 1992;160:83–86.

134. Choi DK, Jung SB, Park BH et al. Compensatory structural and functional adaptation after radical nephrectomy for renal cell carcinoma according to preoperative stage of chronic kidney disease. *J Urol* 2015; 194: 910–15
135. Song C, Park S, Jeong IG, Hong JH, Park HK, Kim CS, Ahn H. Followup of unilateral renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*. 2011 Jul;186(1):53-8.
136. Rha KH, Abdel Raheem A, Park SY, Kim KH, Kim HJ, Koo KC, Choi YD, Jung BH, Lee SK, Lee WK, Krishnan J, Shin TY, Cho JS. Impact of preoperative calculation of nephron volume loss on future of partial nephrectomy techniques; planning a strategic roadmap for improving functional preservation and securing oncological safety. *BJU Int*. 2017 Nov;120(5):682-688.



9. EK-1

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/22-33	Tarih:13.09.2018
	Prof.Dr.Mustafa SEÇİL'in sorumlusu olduğu "Renal Tümör Nedeniyle Parsiyel ve Total Nefrektomi Yapılan Hastalarda Aynı ve Karşı Böbrekte Zaman İçerisinde Gelişen Kompansatris Hipertrofinin Bilgisayarlı Tomografi Volumetri ile Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>A.Şişman</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>U.İşig</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>S.Özkardeşler</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>B.Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>A.İmza</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>H.Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Y.Soydal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	<i>A.Can Bilgin</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>M.E.Özkul</i>