T.C.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

SIÇANLARDA TEK TARAFLI OLARAK ARALIKLI VE ARALIKSIZ RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİ OLUŞTURULMASI VE SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Soytaş

İstanbul, 2017

T.C.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

SIÇANLARDA TEK TARAFLI OLARAK ARALIKLI VE ARALIKSIZ RENAL İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİ OLUŞTURULMASI VE SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Soytaş

ÜROLOJİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Rahim HORUZ

İstanbul, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bizlerin her anlamda iyi birer ürolog olmamız için yol gösteren hocam, anabilim dalı başkanımız **Prof.Dr.Selami Albayrak**'a, rektörümüz ve hocamız **Prof.Dr.Sabahattin Aydın**'a, uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Doç.Dr.Rahim Horuz, Doç.Dr.Ziya Akbulut, Doç.Dr.Selçuk Güven, Doç.Dr.Bülent Erkurt, Yrd.Doç.Dr.Murat Can Kiremit, Yrd.Doç.Dr. Vahit Güzelburç, Yrd.Doç.Dr.Mustafa Yücel Boz, Yrd.Doç.Dr.Bülent Altay ve farklı zamanlarda desteklerini gördüğüm Doç.Dr.İlker Akyol, Doç.Dr.Zeki Bayraktar'a, kliniğimizde görev yapan üroloji uzmanlarıma,

Çalışmamız esnasında bilimsel destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Ertuğrul Kılıç, Doç.Dr. Türkan Yiğitbaşı, Yrd.Doç.Dr. İlknur Keskin, Uzman Veteriner Hekim Ekrem Musa Özdemir ve MEDİTAM ekibine, Duygu Gürsoy, Çağrı Çakıcı, Feyza Bayramoğlu ve REMER ekibine,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim annem, babam ve ablama, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim Rabia'ya, varlığıyla hayatıma renk katan kızım Esma'ya teşekkür ederim.

Dr. Mustafa SOYTAŞ

İstanbul / 2017

İçindekiler

TEŞEKKÜR ..... **İİ**

KISALTMALAR ..... **V**

TABLOLAR ..... **Vİ**

ŞEKİLLER ..... **Vİİ**

ÖZET ..... **Vİİİ**

İNGİLİZCE ÖZET/ABSTRACT ..... **X**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. Böbrek Kanserlerinde İnsidans, Etiyoloji ve Sınıflandırma **5**
2.1.1. İnsidans 5
2.1.2. Etiyoloji 5
2.1.3. Sınıflandırma 7

2.2. Böbrek Kanserlerinde Tanı, Evrelendirme ve Prognostik Faktörler **9**
2.2.1. Tanı 9
2.2.2. Evreleme 10
2.2.3. Prognostik Faktörler 11

2.3. Böbrek Tümörlerinde Ablatif Yöntemler ve Cerrahi Tedavi **13**
2.3.1. Ablatif Yöntemler 13
2.3.2. Cerrahi Tedavi ve Parsiyel Nefrektomi 14

2.4. Böbrek ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı **15**
2.4.1. İnflamasyon, Lökositler ve Adezyon Molekülleri 15
2.4.2. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu 16
2.4.3. Mitokondriyal Disfonksiyon 16
2.4.4. Nitrit ve Nitrik Oksit 17
2.4.5. Renin-anjiotensin sistemi 17
2.4.6. Kompleman Sistemi 17

2.5. Böbrek Hasarı ve Belirteçlerin Kullanımı **17**

3. MATERYAL VE METOT 19

4. BULGULAR 21

5. TARTIŞMA 27

6. SONUÇ 32

7. KAYNAKLAR 33

8. EK-1 42

KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ATP: Adenozin Tri Fosfat

BHD: Birt Hogg Dube

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HIFU: Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrason

ICAM-1: İntraselüler Adezyon Molekülü-1

IL: İnterlökin

I-R: İskemi Reperfüzyon

JAK/STAT: Janus family kinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KIM-1: Kidney Injury Molecule-1

L-FABP: Liver-type fatty acid-binding protein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

RAA: Renin Anjiotensin Aldosteron

RFA: Radyofrekans ablasyon

RHK: Renal Hücreli Karsinom

SOR: Serbest Oksijen Radikali

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TNM: Tümör Nod Metastaz

US: Ultrasonografi

VHL: Von Hippel Lindau

TABLOLAR

Tablo 1. Böbrek Kanserleri için Risk Faktörleri 5

Tablo 2. Renal Tümörlere Yatkınlık Oluşturan Herediter Sendromlar 7

Tablo 3. RHK Alttiplerinin Patolojik ve Klinik Özellikleri 8

Tablo 4. Böbrek Tümörleri 2009 TNM Evrelemesi 11

Tablo 5. Doku hasar belirteçlerinin tanımlayıcı istatistik sonuçları 21

Tablo 6. Gruplar arası idrar NGAL sonuçlarının karşılaştırılması 22

Tablo 7. Gruplar arası idrar KIM-1 sonuçlarının karşılaştırılması 23

Tablo 8. Gruplar arası serum NGAL sonuçlarının karşılaştırılması 24

Tablo 9. Gruplar arası serum KIM-1 sonuçlarının karşılaştırılması 25

Tablo 10. Gruplar arası serum kreatinin sonuçlarının karşılaştırılması 26

ŞEKİLLER

Şekil 1. Süperselektif (a), Selektif (b, c), Global(d) Renal Arter Klempleme Örnekleri.. 4

Şekil 2. Renal Vasküler Varyasyonlar ve Oranları 4

Şekil 3. Gruplar arası idrar NGAL sonuçlarının grafiksel karşılaştırması..... 22

Şekil 4. Gruplar arası idrar KIM-1 sonuçlarının grafiksel karşılaştırması..... 23

Şekil 5. Gruplar arası serum NGAL sonuçlarının grafiksel karşılaştırması..... 24

Şekil 6. Gruplar arası serum KIM-1 sonuçlarının grafiksel karşılaştırması..... 25

Şekil 7. Gruplar arası serum kreatinin sonuçlarının grafiksel karşılaştırması 26

ÖZET

Böbrek tümörleri, son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde daha fazla tanı konulur ve erken evrede tedavi edilebilir hale gelmiştir. Daha önceleri böbrek tümörleri tedavisinde radikal nefrektomi ile böbreğin tamamının çıkarılması standart tedavi yöntemi iken soliter böbrekli hastalarda zamanla hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gelişmesi, son yıllarda damar yapılarının ve tümör sınırlarının daha iyi tanımlanabilir olması, onkolojik sonuçlarının benzerliği, tümörsüz böbrek dokusunun fonksiyonel önemi gibi sebeplerle parsiyel nefrektomi tekniği gündeme gelmiştir ve yaygın şekilde kullanım alanı bulmuştur. Parsiyel nefrektomi esnasında renal artere klemp konulması sonrasında böbrekte ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarı sorun olarak karşımıza çıkmıştır. Bu çalışmadaki amacımız parsiyel nefrektomi esnasında tümörün çıkarılması ve açıkta kalan böbrek dokusunun onarılması esnasında renal arterin aralıksız (30 dk) klemplenmesi yerine belli periyotlarla açılıp kapatılması ve böbreğin daha kısa aralıklı iskemiye (8 dakika klempli-2 dakika klempsiz şekilde toplamda 30 dakika) maruz bırakılması ve dolayısıyla böbrekte daha az hasara sebep olunup olunmadığının araştırılmasıdır.

Çalışmamızda ağırlıkları 200-250 gr olan 8 haftalık 24 adet erişkin erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Sham grubunda böbrek ortaya konuldu ve böbreğe yönelik bir işlem yapılmadan tabakalar kapatıldı. İkinci grupta 8 dakika klempli ve 2 dakika klempsiz şekilde toplamda 30 dakika aralıklı renal iskemi-reperfüzyon uygulanırken 3. grupta 30 dk. aralıksız deneysel iskemi-reperfüzyon modeli oluşturuldu.

İşlem sonrası 24. saatte iskemi-reperfüzyon modellerinin böbrekte yapmış olduğu etkileri serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), serum Kidney Injury Molecule-1(KIM-1), idrar NGAL, idrar KIM-1 ve serum kreatinin düzeyleri ile belirlemek amacıyla sıçanlardan kan ve idrarları alınarak sakrifiye edildi.

Aralıksız iskemi grubunda idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleri aralıklı iskemi ve sham grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aralıklı iskemi grubunda idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleri sham grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aralıksız iskemi, aralıklı iskemi, sham grubunda serum NGAL, serum KIM-1

ve serum kreatinin değeri sayısal olarak idrar belirteçlerini desteklese de istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan aralıklı iskemi-reperfüzyon modelinde aralıksız oluşturulan iskemi-reperfüzyon modeline göre daha az böbrek hasarı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Böbrek yetmezliği, Renal iskemi, Reperfüzyon hasarı, Parsiyel nefrektomi, Sıçanlar

İNGİLİZCE ÖZET/ABSTRACT

Renal tumors have been more frequently diagnosed and treated at earlier stages due to improvements in the imaging modalities in last decades. Although radical nephrectomy was the gold-standard in surgical treatment of renal tumors in the past, today, nephron sparing surgery has become a widely accepted surgical method in the treatment of renal tumors as a result of certain facts such as the increased risk of development of hypertension and chronic renal failure in the patients with solitary kidney, data indicating similar oncological outcomes in the radical and partial nephrectomy patients, availability of detailed anatomical knowledge about the tumoral and vascular structures of the kidney in the last 2 decades and a raised awareness toward the functional role of the residual parenchymal tissue of the involved kidney. However, ischemia-reperfusion (I-R) injury resulting from transient blockage of blood flow in the renal artery during partial nephrectomy operations is still a real problem.

Our aim in this study was to evaluate whether intermittent (3 sets of 8 minutes clamped and then 2 min unclamped) ligation of the renal artery during tumor resection and tissue repair stages of partial nephrectomy has a beneficial effect on I-R injury in the residual renal tissue or not, when compared to the continuous (30 min clamped) one.

The study was conducted on 24 adult 8 weeks-old male Wistar-Albino rats each weighing 200-250 grams. Rats were divided into three groups. In the Sham group, the kidney was surgically exposed and then the wound was closed without any intervention. We designed experimental ischemia-reperfusion models in the second group (a total of 30-minute ischemia model in the manner of 3 intermittent sets composed of 8 minutes clamped and then 2 minutes unclamped) and in the third group (one session of 30-minute continuous ischemia).

On the postoperative 1st day the rats had been sacrificed and the effects of I-R models on the renal tissue were comparatively assessed by evaluating serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), serum Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Urinary NGAL, Urinary KIM-1 and Serum creatinine levels.

Urinary NGAL and Urinary KIM-1 levels were significantly higher in continuous ischemia group when compared to the sham and intermittent ischemia

groups ($p < 0.05$). In the intermittent ischemia group, Urinary NGAL and Urinary KIM-1 levels were significantly higher than that of Sham group ($p < 0.05$). Although the results of Serum NGAL, Serum KIM-1 and Serum creatinine levels seemed in accordance with the results of urinary markers, no statistical significance was found.

In conclusion, renal injury was significantly less in intermittent I-R model when compared to continuous I-R model in our experimental rat study.

Key words: Renal failure, Renal ischemia, Reperfusion injury, Partial nephrectomy, Rats

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY), 48 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde yükselme ve idrar çıkışında azalma ile karakterize böbrek fonksiyon bozukluğunu ifade etmektedir. (1) ABY, hospitalize hastaların %3-18'inde karşımıza çıkmakta, yüksek morbidite ve mortalite riski (%30-70) taşımakta ve uzun vadede kronik böbrek yetmezliği (KBY) riskini de beraberinde getirmektedir. (2-4)

KBY, uzun yıllar boyunca üzerinde çalışılmasına rağmen halen önüne geçilmesi güç bir morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımızda durmaktadır. (5) Türk Nefroloji Derneği 2014 verilerine göre ülkemizde diyalize girmek zorunda kalan 61 bin KBY hastası olduğu, diyaliz ve böbrek nakli için harcanan paranın da 1,5 milyar doları aştığı bilinmektedir. (6)

Kimi hastalar benzer senaryolara rağmen ABY'den KBY sürecine kolaylıkla girerlerken kimileri bundan pek az etkilenmektedirler. Yine kimi hastalar son dönem böbrek yetmezliğine haftalar-aylar içerisinde ilerlerken kimi hastalar ise kısa sürede eski organ fonksiyonunu kazanmaktadırlar. Bu bireysel farklılıklar sadece böbrek değil karaciğer, beyin gibi diğer birçok dokuda da farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, süreçler üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olsa da halen temeldeki fizyopatolojik ve defans mekanizmalarının tam olarak aydınlatılamamış olmasındandır. Bu noktalardan biri de böbrekte iskemi-reperfüzyon (I-R) hasarı ve sonrasındaki ABY-KBY evreleridir. (7)

Güncel bilgilerimize göre I-R hasarında, reperfüzyon sonrasında hücre içerisinde artan serbest oksijen radikalleri ve bunların sebep olduğu lipid peroksidasyonu, apoptozisi ve dolayısıyla doku hasarını başlatan başlıca etkendir. Doku düzeyinde ortaya çıkan sitokinler (TNF-α, IL-6 vd) lökosit akümulasyonunu başlatırken, hücre içi alanda ortaya çıkan JAK/STAT aktivasyonunu apoptotik süreçte rol almaktadır. (8,9) Bu sürecin ve hasarın önüne geçmek amacıyla doksisiklin, leptin, levosimendan, askorbat ve iloprost gibi birçok ajan denenmiş ve faydası gösterilmiş olsa da günlük pratikte pek fazla uygulama alanı bulamamıştır. (10-14)

Böbrekte I-R hasarı ve çözüm arayışlarının çıkış noktalarından birisi de böbrek transplantasyonunda transplante edilen böbreğin iskemiye verdiği yanıt ve operasyon sonrasında verimli çalışıp çalışmadığı olmuştur. Buna ek olarak özellikle prerenal sebeplerle gelişen ABY, mevcut hasarın geridönüşsüz olması, KBY süreçlerinin başlaması ve yine renal iskemiye bağlı hipertansiyon vakalarının saptanması renal iskemi ve sonrasında gelişen hasarı

ilgi odağı haline getirmiştir. Bu konuya ürolog perspektifinden baktığımızda renal transplantasyon kadar parsiyel nefrektomi ve klemp kullanımına bağlı I-R hasarı araştırılmaya ve çözülmeye muhtaç bir problem olarak karşımızda durmaktadır.

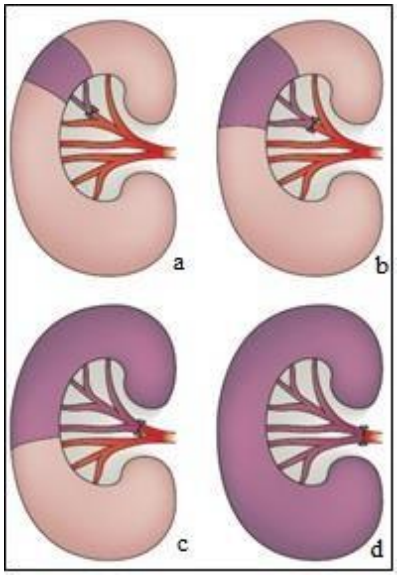
Böbrek tümörleri, son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde daha fazla tanı konulur ve erken evrede tedavi edilebilir hale gelmiştir. (15) Daha önceleri böbrek tümörleri tedavisinde radikal nefrektomi ile böbreğin tamamının çıkarılması standart tedavi yöntemi iken soliter böbrekli hastalarda zamanla hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gelişmesi, son on-yirmi yılda damar yapılarının ve tümör sınırlarının daha iyi tanımlanabilir olması, onkolojik sonuçlarının benzerliği, tümörsüz böbrek dokusunun fonksiyonel önemi gibi sebeplerle parsiyel nefrektomi tekniği gündeme gelmiştir ve yaygın şekilde kullanım alanı bulmuştur. (16) Bu tekniğin yaygınlaşması sonrasında ameliyat esnasında renal arterin ortalama 30-45 dk. boyunca klemplenmesi ile geride kalan tümörsüz böbrek dokusunda oluşan I-R hasarı uzun yıllar tartışma konusu olmuştur ve halen böbrek tümörleri tedavisinde bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Bu hasarın önüne geçilmesi amacıyla klempsiz teknik denense de parsiyel nefrektomiye uygun fakat büyük, renal hilusa yakın, toplayıcı sisteme komşu tümörlerde kan kaybı miktarının fazlalığı, postoperatif idrar kaçağı, artık tümör dokusunun bırakılması gibi sebeplerle başarılı olunamamış, arzu edilmese de renal vasküler yapılara geçici klemp konularak tümörler çıkarılmıştır. (17)

Parsiyel nefrektomide postoperatif renal fonksiyonu (ABY-KBY) etkileyen 3 önemli parametre bulunmaktadır. Bunlardan değiştiremediğimiz faktör operasyon öncesi bazal böbrek fonksiyonudur. (18) Bizim değiştirebileceğimiz faktörler ise operasyon sonrası rezidü fonksiyonel böbrek dokusu miktarı ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Rezidü fonksiyonel böbrek dokusu noktasında tümörün enükleasyonu ve minimal negatif cerrahi sınır gibi gelişmeler başarı ile kaydedilmiştir. (19,20) İskemi-reperfüzyon hasarı noktasında ise halen çalışmalar devam etmektedir ve ne yazık ki hatırı sayılır bir ilerleme sağlanamamıştır.

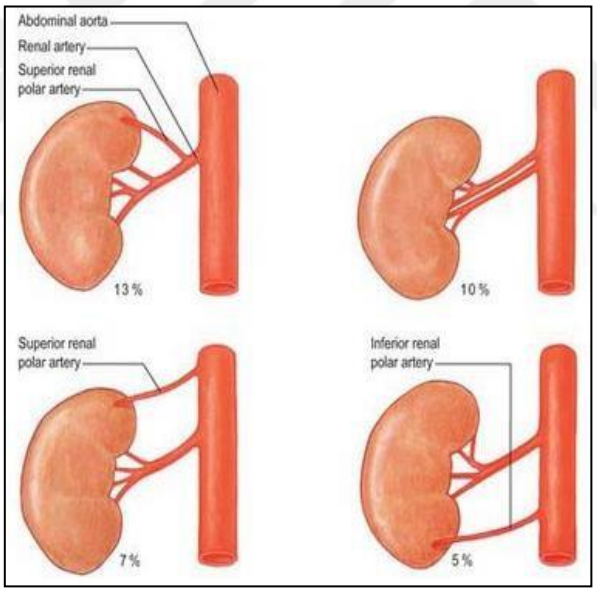
1990'lara kadar parsiyel nefrektomide açık cerrahi teknik standart yöntem iken laparoskopik ve robotik sistemlerin kullanıma girmesi ile minimal invaziv cerrahi çağı başlamış, robotik ve laparoskopi ameliyatlarla parsiyel nefrektomi başarı ile uygulanabilir hale gelmiştir. Endoskopik ameliyatlar açık yönteme göre benzer onkolojik sonuçlar sunarken daha az ağrı ve daha az hastanede kalış açısından daha konforlu bir tedavi alternatifi olmuşlardır. Fakat endoskopik ameliyatlar, klemp kullanım sürelerinin daha uzun olması, açık tekniğe kıyasla buz kullanılarak soğuk iskemi sağlanamaması sebebiyle böbreği hem daha

uzun hem de daha sıcak iskemiye maruz bırakarak iskemik hasarı artırmışlardır. (21,22) Bunun engellenmesi amacıyla klempsiz yapılan ameliyatlar ise daha fazla kan kaybı ve komplikasyonu beraberinde getirmiştir. (23) Mevcut teknikler bir adım daha ileriye götürülerek böbreğin daha az ve sınırlı iskemiye maruz bırakılması amacıyla 'selektif-süperselektif arteryel klempleme tekniği' ortaya konulmuş ve sadece tümörü besleyen vasküler yapı kontrol edilmeye çalışılmıştır. (15,24) (Şekil 1) Bu teknik daha az global renal iskemiyi bize sunmakla birlikte medial ve hiler yerleşimli tümörlerde uygulama güçlüğü, böbrek vasküler anatomisindeki varyasyonların fazlalığı, selektif devaskülarizasyon esnasında diğer vasküler ve parankimal yapıların hasarlanması, bazı tümörlerde aberran damarlanma ve yüksek öğrenme eğrisi sebebiyle kullanım kısıtlılığını beraberinde getirmiş, birkaç merkez dışında fazla kullanım alanı bulamamıştır. (25,26) Renal arteryel anatominin yüksek oranda varyasyon içermesi bu alanı daha da daraltmıştır. (Şekil 2) (27) Günümüzde gelinen nokta itibariyle dünyanın ve ülkemizin hemen heryerinde parsiyel nefrektomide renal arterin klemplenmesi periferik yerleşimli küçük tümörler dışında rutin olarak uygulanmaktadır ve bahsedilen I-R hasarının önüne halen geçilememiştir.

Çalışmamızın amacı sıçan böbreğinde renal arterin aralıksız (30 dk) klemplenmesi ile belli periyotlarla açılıp kapatılması ve böbreğin daha kısa aralıklı iskemiye (8 dakika klempli-2 dakika klempsiz şekilde toplamda 30 dakika) maruz bırakılması ve dolayısıyla böbrekte daha az hasara sebep olunup olunmadığının prospektif kontrollü ve karşılaştırmalı bir çalışma ile değerlendirilmesidir.



Şekil 1. Süperselektif (a), Selektif (b, c), Global(d) Renal Arter Klempleme Örnekleri



Şekil 2. Renal Vasküler Varyasyonlar ve Oranları

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Kanserlerinde İnsidans, Etiyoloji ve Sınıflandırma

2.1.1. İnsidans

Tüm erişkin solid tümörlerin %3'ünü oluşturan böbrek tümörleri bütün ürolojik maligniteler içerisinde %40 ile en yüksek mortalite oranına sahiptir. (28) Ürolojik maligniteler içerisinde sıklık bakımından prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sırada yer alırken, Avrupa'da tüm kanserler içinde dokuzuncu sırada görüldüğü bildirilmektedir. (29,30) Radyolojik görüntüleme tekniklerinin daha yaygın kullanılması sayesinde hem Avrupa hem de Amerika'da böbrek tümörleri insidansında %3-4'lük bir artış olduğu gözlenmektedir. Buna karşın, iskandinav ülkelerinde insidansta hafif bir azalma olduğu belirtilmektedir. (30) Böbrek tümörleri erkeklerde daha sık görülmektedir (erkek/ kadın= 1,5/1) ve tepe insidansına 60-70 yaşlar arasında ulaşmaktadır. (31)

2.1.2. Etiyoloji

Böbrek tümörleri için bilinen risk faktörleri sigara içilmesi, hipertansiyon ve obezite gibi yaşam tarzıyla ilişkili faktörler yanında ailesel kanser sendromlarının varlığıdır. Bunların dışında doğum sayısı, fiziksel aktivite, alkol kullanımı gibi diğer faktörler de sorgulanmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1. Böbrek Kanserleri için Risk Faktörleri

	Kanıtlanmış	**Diğerleri**
Risk faktörü	Sigara Artmış vücut ağırlığı Hipertansiyon Ailesel kanser sendromları	Diyabet Son dönem böbrek yetmezliği Diyet Alkol Doğum sayısı Fiziksel aktivite Trikloretilen Radyoterapi Kemoterapi

2.1.2.1. Sigara

Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında erkeklerde yaklaşık %50, kadınlarda %20 oranında daha fazla bir risk söz konusudur. (32) Temel mekanizma, sigaranın böbrek tümörleri gelişimindeki etkisi karbon monoksit maruziyetine bağlı olarak dokuda kronik hipoksiye yol açması olarak açıklanmaktadır. (33) Ayrıca böbrek tümörlerinde genetik değişikliklerin en fazla izlendiği 3p kromozom delesyonu ve sigarada yüksek miktarda bulunan benzopiren ilişkisi bu etkiyi desteklemektedir. (34)

2.1.2.2. Obezite

Obezite, böbrek tümörü olgularının %35-40'ında gözlenmektedir. Literatürde obezitenin böbrek tümörleri için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. (34) Obezite ve böbrek tümörü ilişkisinde hangi mekanizmaların etkili olduğu konusunda doğrudan kanıtlar yoktur. Gözlenen etki ileri sürülen hipotezlerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar, kronik doku hipoksisi, insülin direnci, kompensatuvar hiperinsülinemi, değişmiş endokrin ortam ve adipokinlerin üretimi, obeziteyle indüklenen inflamatuvar yanıt ile lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres olarak sıralanabilir. (35)

2.1.2.3. Hipertansiyon

Çeşitli böbrek tümörleri ya da kanser sebebiyle uygulanan tedaviler hipertansiyona sebep olabilmektedir. Renin salgılayan tümörler renin-anjiyotensin sistemi yoluyla hipertansiyona yol açabilmektedir. (36) Yine hedefe yönelik tedavi amacıyla kullanılan sunitinib ve sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımıyla da hipertansiyon gelişebilmektedir. (37,38) Tiyazid gibi bazı diüretiklerin ve antihipertansif ilaçların böbrek tümörü riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir. (34) Fakat mevcut hipertansiyonun riski kesin olarak arttırdığının bilinmesinden dolayı kullanılan antihipertansiflerin etiylojide esas olarak rol alıp almadığı ayrı bir tartışma konusu olmuştur.

2.1.2.4. Ailesel Kanser Sendromları

Böbrek tümörlerinin %4'ünden daha azını kalıtsal veya ailesel yatkınlık oluşturmaktadır. Böbrek tümörlerine yatkınlık oluşturan herediter sendromlar Tablo 2'de özetlenmiştir. (39) Bu tümörler klinik olarak bilateral ve multipl olma eğilimindedirler. Ailesel ve herediter olmayan böbrek tümörlerine kıyasla daha erken yaşta ortaya çıkma potansiyeli taşırlar.

Herediter böbrek tümörlerinin tanımlanmış dört temel tipi şunlardır;

- Von hippel-lindau berrak hücreli karsinom
- Herediter papiller renal karsinom
- Birt-hogg-dube sendromu
- Herediter leiyomiyomatöz renal hücreli karsinom

Tablo 2. Renal Tümörlere Yatkınlık Oluşturan Herediter Sendromlar

Sendrom	Gen	Tümör
Familyal renal kanser	Tanımlanamamış	Berrak hücreli
Tüberoskleroz	TSC1, TSC2	Anjiomiyolipom/Berrak hücreli/Diğer
Kromozom 3 translokasyonu	Tanımlanamamış	Berrak hücreli
Von Hippel-Lindau (VHL)	VHL (3p25)	Berrak hücreli
Herediter papiller RHK	C-MET	Papiller tip 1
Birt-Hogg-Dube (BHD)	BHD	Kromofob/Hibrid
Familyal onkositom	Multiple kromozom kaybı	Onkositom
Herediter leiyomyomatöz tip	Fumarat hidrataz (FH)	Papiller tip 2

Bütün bu etiyolojik faktörler dışında diyet, fiziksel aktivite, hormonal, mesleki ve çevresel, iyatrojenik(kemoterapi-radyoterapi) faktörler böbrek kanserleri etiyolojisinde suçlanmaktadır.

2.1.3. Sınıflandırma

Böbrek tümörlerinin %85 lik kısmını renal hücreli karsinom bunun dışında %10-12'lik bir kısmını ise üst ürotelyal tümörler oluşturmaktadır. Renal hücreli karsinomun (RHK) histopatolojik sınıflandırmasında 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan sisteminin kullanılması önerilmektedir. (40) (Tablo 3).

Tablo 3. RHK Alttiplerinin Patolojik ve Klinik Özellikleri

Alttipler	%	Gelişim	Hücre/Doku özellikleri	Büyüme paterni	Prognoz
Berrak hücreli	75	Tek, nadiren multisentrik	Berrak sitoplazmalı	Solid, tübüler, kistik	Derece, evre ve sarkomatoid değişiklikle ilişkili
Papiller	10	Multisentrik, bilateral veya tek	Tip 1(bazofilik) veya Tip 2 (eozinofilik)	Tübülopapiller, solid	Derece, evre ve sarkomatoid değişiklikle ilişkili
Kromofob	5	Tek	Soluk veya eozinofilik granüler sitoplazma	Solid	%10 mortalite
Toplayıcı kanal (Bellini)	5	Tek	Eozinofilik sitoplazma	Düzensiz kanallar	Agresif seyirli, 2/3 hasta 2 yıl içinde kaybedilir
Multiloküler kistik	Nadir	Tek	Berrak sitoplazma, küçük koyu nükleus	Kistik	Progresyon ve metastaz yok
Medüller	Nadir	Tek	Eozinofilik sitoplazma	Retiküler patern	Tanı sonrasında ortalama sağkalım 15 hafta
Xp11 translokasyonu	Nadir	Tek	Berrak ve eozinofilik sitoplazma	Tübülo-papiller	İyi
Nöroblastom sonrası	Nadir	Tek	Onkositik özellikli eozinofilik hücreler	Solid	Evre ve derece ile ilişkili
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli	Nadir	Tek	Tübüller, ekstrasellüler müsin ve iğsi hücreler	Solid	Ender olarak metastatik
Tiroid folliküler karsinom benzeri tümör	Nadir	Tek	Berrak hücreler	Solid	Bilinmiyor
Sınıflandırılamayan	4-6	Tek	Değişken, sarkomatoid	Solid	Yüksek mortalite

2.2. Böbrek Kanserlerinde Tanı, Evrelendirme ve Prognostik Faktörler

2.2.1. Tanı

Böbrek tümörlerinin %50'si insidental olarak tanı almaktadır. Görüntüleme sistemlerinin şimdiki kadar yaygın ve etkin kullanılamadığı geçmiş dönemlerde tanı daha çok klinik bulgulara dayanılarak yapılmaktaydı ve hastaların ciddi bir kısmı lokal ileri evre ve metastatik hastalık ile karşımıza çıkmaktaydı. Klasik tanı triadı lomber palpe edilebilen kitle, makroskopik hematüri ve yan ağrısı olup %15'lik bir hasta grubunda izlenmektedir ve ne yazıkki bu bulgular daha çok ileri evre hastalığın bulgularıdır. (41) Yeterli boyutlara erişen bir böbrek tümörü batın muayenesinde palpe edilebilir. Ağrı, kitle basısı sebebi ile oluşan hidronefroz, renal kapsül gerilmesi, hematüri ve pıhtıya bağlı obstrüksiyon ya da lokal invazyona bağlı olabilir. Böbrek tümörleri retroperitonda küçük boyutlardayken çoğunlukla semptom vermezler. Nadir görülse de küçük boyutlu bir kitle kökeni olduğu metastazlar, paraneoplastik semptomlar ve hematüri ile klinik olarak ortaya çıkabilir. İleri evre hastalıkta görülen diğer bulgular, palpe edilebilen lenf nodları, alt ekstremite ödemi ve ileri yaşta ortaya çıkan varikosel olabilir. Akciğer metastazlarında ise persistan öksürük ve nefes darlığı, kemik metastazlarında da ilgili kemiklerde ağrı olabilir. Paraneoplastik sendromlar açısından böbrek tümörleri ayrı bir yer tutmaktadırlar. (41) Hastalarda %10-40 oranında değişik şiddetlerde paraneoplastik sendromlara rastlanılabilir. En sık izlenen semptom ve bulgular hiperkalsemi, polisitemi ve migratuvar eritema nodozumdur. Diğer semptomlar nöropati, kanama bozuklukları, galaktore, hipertansiyon, hiperglisemi, cushing sendromu ve amiloidozdur. Böbrek tümörü hastalarının %30-35'lik bir kısmında ise makroskopik ya da mikroskopik olmak üzere hematüri gözlenmektedir. (42)

Küçük boyutlu ya da asemptomatik kitlelerin saptanmasında radyolojik tetkikler temel oluşturur. Özellikle bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) birçok kanserin tanısında, takibinde ve tedavinin planlanmasında anahtar role sahiptir. Böbrek tümörleri tanısında en kolay ve ucuz tetkik ultrasonografidir (US). US ile yakalanan renal kitlelerin BT veya MRG ile doğrulanması gereklidir. (43) Ayrıca böbrek tümörlerinin %2'sinin bilateral olduğu, %25'inin multisentrik olduğu düşünülürse karşı böbreği yeniden değerlendirmenin önemi daha da artmaktadır.

Renal kitlelerin değerlendirilmesinde BT altın standarttır. Böbrek yetmezliği ve kontrast allerjisi olan hastalarda MR ve US tercih edilebilir. (44) Teknolojideki gelişmeler eskiye nazaran renal kitlelerin tanısında radyolojik tetkiklerin tanısal doğruluğunu artırmaktadır. Multidetektör BT'nin kullanıma girmesinden sonra birçok açıdan çok miktarda görüntü elde etmek mümkün olmuştur. Bu görüntülerin dijital platformda rekonstrüksiyonu çok daha ayrıntılı ve güvenilir görüntüler elde edilmesini sağlamıştır.

2.2.2. Evreleme

Böbrek tümörleri evrelemesinde günümüzde tüm solid tümörler için de adapte edilen 2009 TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 4) Hem tedavi modalitesi için hem de takip için hastaları vaka bazında değerlendirmek gerekmektedir. Böbrek tümörlerinde evreleme için en güvenilir yöntem patolojik incelemedir. TNM ile hastalar tanımlanırken her üç parametre için de durum vurgulanabilmektedir. Mesela primer tümör dışında biyolojik bir bariyer kabul edilen böbrek kapsülünün tümör tarafından aşılması ve tümörün perirenal yağ dokusuna yayılması kolaylıkla saptanabilmektedir. Hemen tüm serilerde T3 tümörlerin daha kötü bir prognoza sahip oldukları ortaya konmuştur. (45) Renal ven, vena kava ve adrenal tutulumu TNM evrelemesinde hastalık gidişatını belirleyen önemli parametrelerdir. Bu açılardan TNM prognozu öngörmede yardımcı faktörlerdendir.

Tablo 4. Böbrek Tümörleri 2009 TNM Evrelemesi

T: Primer tümör
Tx: Primer tümörü saptamak için veriler yeterli değil
T0: Primer tümöre ait bulgu gözlenememiştir
T1: Tümör böbreğe sınırlı, en geniş çapı ≤7cm
T1a: Tümör ≤4 cm
T1b: Tümör >4 cm ve ≤7cm
T2: Tümör böbreğe sınırlı, en geniş çapı >7cm
T2a: Tümör >7 cm ama ≤10cm
T2b: Tümör böbreğe sınırlı, >10 cm
T3: Tümör major venlere invazyon yapmıştır veya sürrenal bezi ya da perinefrik bölgeyi direkt invaze etmiş ancak gerota fasyasını aşmamıştır
T3a: Tümör gros olarak renal ven veya segmental dallarına yayılmış veya perirenal ve/veya peripelvik yağa yayılmış ancak gerota fasiyasını aşmamış
T3b: Tümör gros olarak vena kavayı diafragma altında tutmuştur
T3c: Tümör vena kavayı diafragma üstünde tutmuş veya vena kava duvarını invaze etmiştir
T4: Tümör Gerota fasiasını aşmıştır (Aynı taraf adrenal bez invazyonu mevcuttur)
N: Rejyonel metastaz
Nx: Lenf nodlarını değerlendilemedi
N0: Lenf nodlarında metastaz yoktur
N1: Tek bir lenf nodu metsazı vardır
N2: Birden fazla lenf nodunda metastaz vardır
M: Uzak metastaz
Mx: Uzak metastazı değerlendirmek için veriler yeterli değil
M0: Uzak metastaz yoktur
M1: Uzak metastaz vardır

2.2.3. Prognostik Faktörler

Böbrek tümörlerinin yaklaşık %25'i tanı anında metastatiktir. Tanı esnasında metastatik olmayanların da %20-35'inde ilerleyen süreçte metastaz gelişir. (46,47) Metastatik evrelerde yeni ilaç ve tedavi modalitelerine rağmen tedavi başarı oranları %15-20'yi geçmemektedir. Hastaların tanı anında prognozlarının öngörülmesi, özellikle ileri evre hastaların zaman kaybetmeden sınırlı ve çok etkin olmayan tedavi rejimlerine alınması oldukça önemlidir. Prognozu etkileyen faktörler şunlardır:

2.2.3.1. Primer Tümör Boyutu Ve Yayılımı

Primer tümör boyutunda hastalık nüksü, nükssüz sağkalım, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda keskin bir fark yaratan eşik tümör boyutu değeri hala tartışmalıdır. Son

yıllarda birçok kez değişik eşik değerler belirtilerek T1 ve T2 tanımlamaları yapılmıştır. **(**48,49) TNM evreleme sisteminde 7 cm'lik sınır T2 evresi başlangıcı kabul edilmiştir. 7 cm'den küçük tümörler T1, 4 cm'den küçük tümörler T1a, 4-7 cm arası T1b olarak ayrılmıştır. Diğer bir konu da kapsül invazyonu ve kapsül dışı yayılımdır. Bu gruba adrenal bez tutulumu da eklense de yayılım ve prognozun farklı olmasından dolayı sonradan ayrılmıştır.

2.2.3.2. Adrenal Tutulum

RHK'de adrenal tutulumu olasılığı %9-10'dur. Literatürde birçok seride adrenal tutulumun bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. (50)

2.2.3.3. Renal Ven-Vena Kava Tutululumu

Venöz sistemin etkilenmesi RHK için oldukça özgün bir durumdur. Venöz tutulum ve tümör trombüs oluşumu diğer malignitelerde seyrek görülür. RHK'de venöz tutulum %5-9 oranındadır. Evre ilerledikçe bu oran daha da artmaktadır. Hastalığın biyolojik saldırganlığı ve evresi ile yakından ilişkilidir. TNM sınıflamasında renal ven ve vena kava trombüsü varlığı T3b, diyafram üzerine ulaşmış trombüs varlığı T3c olarak evrelenmektedir.

2.2.3.4. Lenf Nodu Tutulumu

RHK'de lenfatik tutulum ve lenf noduna müdahale hala tartışmalı bir konudur. Lokalize, düşük T evresindeki hastalıkta lenf nodu tutulum riski %2-9 arasındayken, renal ven tutulumu, renal hilus invazyonu veya büyük tümörlerde bu oran %45'lere varmaktadır. (51) Lenf nodu tutulumu olan hastalarda metastaz ve lokal nüks oranları yüksektir. Lokal nüksün en önemli sebebi mikroskopik lenfatik hastalık sayılabilir. Lenf nodu diseksiyonunun prognozu olumlu etkilediği ve immünoterapiye yanıtın daha iyi olduğunu iddia eden yazılar varken sağkalıma etkisi olmadığını bildiren yazılar da mevcuttur. (52)

2.2.3.5. Uzak Organ Metastazı

Onkolojik prensiplere göre her ne kadar solid organ metastazı birçok malignitede en kötü prognostik parametre olarak belirtilse de RHK'de durum biraz farklıdır. Özellikle soliter akciğer metastazları, rejyonel lenfatik tutuluma göre daha iyi seyir sergilerler. Soliter akciğer metastazları için genel ortak görüş bunların diğer ileri evre hastalıklara göre daha iyi

prognozlu olduğudur. Genelde önerilen rezeke edilebilecek durumda olan metastazların çıkarılmasıdır.

2.3. Böbrek Tümörlerinde Ablatif Yöntemler ve Cerrahi Tedavi

Böbrek tümörlerinde standart tedavi yöntemi parsiyel ya da radikal nefrektomidir. Son yıllarda ileri yaşta cerrahiye uygun olmayan hasta grubunda perkütan ya da endoskopik ablatif tedaviler de tedavi alternatifleri içerisinde kendisine yer bulmuştur.

2.3.1. Ablatif Yöntemler

Kriyoablasyon, radyofrekans ve Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrason (HIFU) ile küçük böbrek tümörlerinin ablasyon tedavisinde uygulanan başlıca yöntemlerdir. Geçmişten günümüze laparoskopik renal kriyoablasyon 1990'ların başından beri başarı ile uygulanmakta olup kısa ve orta dönem sonuçları oldukça iyidir. (53,54) Radyofrekans ablasyon (RFA) ise önce karaciğer tümörlerinin tedavisinde başarıyla kullanılmış, ardından laparoskopik ya da perkütan yolla böbrek tümörlerinin ablasyon tedavisinde alternatif metod olarak kullanıma girmiştir. (55)

2.3.1.1. Renal Kriyoablasyon

Renal kriyoablasyon, renal tümör ablasyon yöntemleri içinde üzerinde en çok çalışılan ve klinik olarak test edilenidir. Bu yöntemle doku -20˚C'den düşük sıcaklığa hızla dondurulup ardından çözülerek tümör yıkımı oluşturulmaktadır. (56) Renal kriyoablasyonun 3 cm'den küçük, solid, kontrast tutan tümörü olan ve yüksek operasyon riski taşıyan yaşlı hastalara uygulanması önerilmektedir. (57) Göreceli kontrendikasyonlar hastanın genç olması, tümörün 4 cm.den büyük veya kistik olması, tümör yerleşiminin hiler veya intrarenal olmasıdır. Kesin kontrendikasyon ise düzeltilemeyen kanama diyatezidir.

2.3.1.2. Renal Radyofrekans Ablasyon

Radyofrekans ablasyon (RFA) üroloji pratiğinde önce BPH'da, sonra da prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Renal tümörlerin tedavisinde ise ilk RFA çalışması 1997 yılında yapılmıştır. (58) Radyofrekans ablasyon, alternatif akım kullanılarak elektrodun yakın çevresine dirençsel ısı verilmesi ve komşu dokuların da iletim yoluyla ısıtılması prensibiyle çalışır. Bu hücre ölümüne, iskemiye ve sonuçta koagülasyon nekrozuna yol açar.

2.3.1.3. Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrason (HIFU) ile Ablasyon

Günümüzde kullanılmakta olan ablasyon tedavileri içinde en az invaziv olanı HIFU'dur. Ürolojide klinik olarak HIFU ilk kez BPH ve prostat kanserinde denenmiştir. (59,60) HIFU'da piezoelektrik elementler tarafından üretilen ultrasonik dalgalar akustik mercek veya parabolik yansıtıcılar tarafından bir alanda odaklanmaktadır. (61) Cilde konulan prob ile ultrasonik enerji vücut içindeki 1 cm^2 kadar küçük bir alanda yoğunlaştırılabilmekte ve hedef alanda ısı 90 °C'ye kadar yükselmektedir. Teorik olarak prob ile hedef arasındaki dokuların bu enerjiden etkilenmediği kabul edilmektedir. Yükselen ısı protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozuna sebep olmaktadır. Fakat HIFU renal tümör ablasyonunda hasta solunumu, kostalar, sınırları net ayrılamayan tümörler hedefte odaklanmayı güçleştirebilmektedir.

2.3.2. Cerrahi Tedavi ve Parsiyel Nefrektomi

Uluslararası tedavi kılavuzları doğrultusunda, T1 evredeki (7 cm'den küçük, kapsülü aşmamış) böbrek tümörlerinde ve özellikle 4 cm ve daha küçük olanlarda, 'Parsiyel Nefrektomi-Nefron Koruyucu Böbrek Cerrahisi' önerilmektedir. Bu evredeki tümörlerde böbreğin korunak yalnızca tümörün alınması, tüm böbreğin alındığı 'radikal nefrektomi' serileri ile karşılaştırıldığında, benzer onkolojik sonuçlar vermekle beraber, uzun dönem böbrek fonksiyonları parsiyel nefrektomi yapılanlarda belirgin olarak daha iyi sonuçlar vermektedir. Daha büyük tümörlerde (> T2 evresi) ise radikal nefrektomi gerekebilmektedir. Parsiyel nefrektomi endikasyonları;

- **Kesin Endikasyonlar:** Soliter böbrekte veya bilateral böbrekte şüpheli kitle
- **Rölatif Endikasyonlar:** Von-Hippel Lindau (VHL) ve Birt-Hogg-Dube(BHD) sendromu gibi bilateral ve multifokal RHK insidansının arttığı durumlar ile ileride diğer böbreğin sağlığını sıkıntıya sokabilecek; hipertansiyon, diyabet, taş hastalığı ve renal arter stenozu gibi durumlar
- **Elektif Endikasyonlar:** Sporadik, tek taraflı şüpheli lezyonu olup karşı böbreği normal olan hastalar şeklinde belirtilmektedir.

Parsiyel nefrektomide postoperatif renal fonksiyonu (ABY-KBY) etkileyen 3 önemli parametre bulunmaktadır. Bunlardan değiştiremediğimiz faktör operasyon öncesi bazal böbrek fonksiyonudur. (18) Bizim değiştirebileceğimiz faktörler ise operasyon sonrası geride

kalan fonksiyonel böbrek dokusunun niteliği-niceliği ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Geride kalan fonksiyonel böbrek dokusu noktasında tümörün enükleasyonu ve minimal negatif cerrahi sınır gibi gelişmeler başarı ile kaydedilmiştir. (19,20) İskemi-reperfüzyon hasarı noktasında ise halen çalışmalar devam etmektedir ve ne yazıkki hatırı sayılır bir ilerleme sağlanamamıştır.

Parsiyel nefrektomide en önemli noktalardan biri tümörü güvenli cerrahi sınır ile birlikte bütün olarak kanamanın olmadığı iyi bir vizyon altında çıkarmaktır. Bunun için periferik ve küçük kitleler dışında renal arterin kapatılması gerekmektedir. Bu sürenin 20 dk.'yı geçmesi halinde parakimal hasarın başlamaktadır. Bu hasarın azaltılması amacıyla böbreğin buz ile yüzeyel soğutulması da ilave fayda sağlamaktadır.

Böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisine karar vermede tümör boyutunun (T evresi) yanı sıra, tümörün sayısı ve yerleşimi, hilusa uzaklığı, parankim içindeki yüzdesi gibi etkenler de rol almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle bu seçime yardımcı olabilmek amacıyla, bazı skorlama sistemleri (PADUA skoru, Centrality indeks, RENAL nefrometri) tanımlanmıştır. Bunlardan elde edilen skorlara ve zorluk derecelerine göre, girişimin nasıl yapılması gerektiğine, başka deyişle 'parsiyel' ya da 'radikal' veya 'açık' ya da 'laparoskopik/ robotik' yöntem yönünde karar verilmeye çalışılmaktadır. Bu zorluk derecelerinde öngörülmeye çalışılan esas hedef, sıcak iskemi süresini en azda tutmaktır.

2.4. Böbrek ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi-reperfüzyon hasarı, belli bir organ ya da doku üzerinde kan akımının engellenmesi ve belli bir süre sonra kan akımının tekrar sağlanması sonrasında doku düzeyinde meydana gelen hasarı tanımlamaktadır. Bu hasar enfarktüs, sepsis, organ transplantasyonu gibi durumlarda ortaya çıkmakta ve serbest oksijen radikalleri, sitokinler, kemokinler ve lökosit aktivasyonu patogenezde rol oynamaktadır. (62) Böbrekte ise bu durum akut böbrek hasarı, akut böbrek yetmezliği ve sonrasında mortalite ile sonuçlanabilecek klinik bir sürece sebep olabilmektedir. (63)

2.4.1. İnflamasyon, Lökositler ve Adezyon Molekülleri

İnflamasyon, çeşitli hücresel elemanların katkısıyla ortaya çıkmakta olup böbrekte I-R hasarı sonrasında da patofizyolojide yaygın şekilde gözlenmektedir. Böbrek I-R hasarı, inflamatuar bir kaskadın tetiğini çekmekte, antiinflamatuar cevap azalmaktadır. (64,65)

Kemokinler bu inflamatuar süreci regüle etmekte proinflamatuar sitokin salınımı, adezyon molekül ekspresyonu, lökosit aktivasyonu-infiltrasyonunda rol almaktadır. (66) İnterlökin-6 (IL-6) ve TNFα gibi proinflamatuar sitokinler renal disfonksiyondan sorumludurlar. (67) JAK/STAT yolağının da devreye girmesiyle böbrek I-R hasarında progresyon izlenmektedir. (68) İnflamatuar medyatörler, serbest oksijen radikalleri (SOR), intraselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1) ve P selektin lökosit infiltrasyonunu artırmakta endotelyal hücrelerde şişme ve hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır. (69) Sürece inflamatuar lökotrienlerin de dahil olmasıyla akut böbrek hasarı kronik böbrek hasarına dönebilmektedir. (70) Montelukast, zafirlukast gibi lökotrien reseptör blokerleri, nötrofil infiltrasyonu ve adezyon molekül aktivitesini azaltarak renal I-R hasarını azaltabilmektedirler. (71)

2.4.2. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu

İskemi-reperfüzyon hasarında hücre içerisinde SOR miktarı artmakta, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozulmakta, hücre içi ATP miktarı azalmakta ve kalsiyum miktarı artmakta, membran fosfolipid proteaz aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. (72,73) Reperfüzyon periyodunda kanlanan dokularda SOR miktarı artmakta bu da lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir. (74). Lipid peroksidasyonu neticesinde hücre duvarı hasarlanmakta, protein ve DNA yolu ile apoptoz indüklenmektedir. (75) Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerinde miktarının azalması da I-R hasarına katkıda bulunmaktadır. (76)

2.4.3. Mitokondriyal Disfonksiyon

İskemi süresince oksijen yokluğu sebebiyle mitokondrial oksidatif fosforilasyon durmaktadır. Bu durum bozulmuş ATP sentezini ve enerji bağımlı hücre içi aktiviteleri etkilemekte sonuçta hücre ölümü kaçınılmaz olmaktadır. Mitokondri, SOR için temel hücre içi kaynak olmakla birlikte bu zararlı ürünlerin hasara yol açtığı hücre içindeki ilk ve en önemli hedefidir. Hücre içi ATP azalması durumunda hücre dışına kalsiyum pompalayan Na^{+}/ Ca^{+2} antiporter işlevini yerine getirememekte ve hücre içi kalsiyum birikimi artmaktadır. (77) Artan kalsiyum düzeyi ile hücre içi kalsiyum bağımlı fosfolipaz A2, endonükleaz ve proteaz enzimleri aktive olup hücre ve membran hasarı ve sonrasında apoptotik süreç başlamaktadır. (78)

2.4.4. Nitrit ve Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), endotel hücrelerinden salınmakta ve hemosirkülasyonda önemli rol oynamaktadır. Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısa olması sebebiyle serumdaki ölçümleri nitrit ve nitrat üzerinden yapılabilmektedir. Böbrek I-R hasarında nitrik oksit sentaz(NOS) enzimi aktif hale gelmektedir. (79) Bu enzim sayesinde proksimal tübül epitelinden sentezlenen ve doku düzeyinde artış gösteren indüklenebilir NO renal I-R hasarını daha da artırmaktadır. (80)

2.4.5. Renin-anjiotensin sistemi

Böbrek I-R hasarında renin-anjiotensin-aldosteron(RAA) sistemi aktivasyonu ve anjiotensin 2 seviyesindeki artış önemli bir risk faktörüdür. (81) Anjiotensin 2, renal vasküler yapılarda vazokonstruksiyon, oksidatif stres artışı ve apoptoz indüksiyonu üzerinden renal hasara sebep olmaktadır. (82)

2.4.6. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, böbrek ve daha birçok organın I-R hasarında rol oynamaktadır. (83) Bu sistemin aktivasyonu ile kompleman 4a, 3a, 5a ve 5b-9 süreçte aktif işlev görmektedir. (84). Kompleman 5a and 5b-9, endotel hücrelerinden selektin ve diğer adezyon moleküllerinin salınımını artırmakta bu da inflamasyona ve hasara katkıda bulunmaktadır. (85)

2.5. Böbrek Hasarı ve Belirteçlerin Kullanımı

Akut böbrek hasarı, ilk evrelerinde asemptomatik olması ve tanı konulduğu esnada bazı hastalarda geri dönüşsüz safhaya ulaşarak kronikleşmesi sebebiyle erken tanı gerektiren klinik bir durumdur. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla ilk başlarda kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kullanılsa da bunların klinik tablo oturduktan sonra anlamlı düzeyde bilgi vermesi ve tedaviye başlamada gecikmelere sebep olması, daha erken bilgi veren böbrek hasar belirteçlerinin keşfedilmesine yol açmıştır. Günümüzde NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), Sistatin C, L-FABP (Liver-type fatty acid-binding protein) gibi birçok belirteç böbrek hasarını belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllükle kullanılmaktadır. (86) Bunlardan klinik kullanımda kendine en çok yer bulmuş 2 belirteç NGAL ve KIM-1'dir.

NGAL (lipokalin 2 ya da lcn2 olarakta bilinmekte) iskemik hasarın erken evrelerinde (2-4 saat) serumda yükselmekte 24-48 saatte en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır. (87,88) Hem insanlarda hemde ratlarda akut iskemik hasar durumlarında en erken upregüle olan genlerden birisidir. ROC eğrisine göre 2-6 saatlik ölçümlerde eğri altında kalan alan(AUC) %90'ın üzerindedir. (89,90)

KIM-1, bir transmembran proteini olup iskemik ya da nefrotoksik renal tübüler hasarda ekspresyonu artmaktadır. (91,92) İskemik böbrek hasarını prerenal azotemi ve KBY'den ayırma noktasında idrar KIM-1 düzeyi en sensitif ve spesifik belirteçlerden birisidir. (92) Özellikle iskemik hasarın ilk 24 saatinde serum ve idrarda ölçülebilir hale gelmektedir.

3. MATERYAL ve METOT

Yapılmış olan bu deneysel hayvan çalışması Türkiye Cumhuriyeti İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'inde gerçekleştirildi. Etik Kurul onayı (Ek-1) T.C. İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınarak yapılan çalışmada denekler T.C. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada 200–250 gr ağırlığında 8 haftalık 24 adet erişkin erkek/dişi Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Çalışmanın power analizi, literatürdeki benzer çalışmalar değerlendirilerek yapıldı ve ideal 8 sıçanın çalışmaya alınmasının yeterli olduğu tesbit edildi. Deney öncesi iki haftalık sürede laboratuvar koşullarına (22°C ± 2, 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, 1 atmosfer basıncı) alıştırılan denekler kuru kafeslerde barındırıldı. Beslenmelerinde standart sıçan yemi ve şehir şebeke suyu kullanıldı.

Operasyon sırasında standart cerrahi aletler kullanıldı. Anestezi için 75 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazin intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. İşlemler esnasında steril koşullar her sıçanda sağlandı. Sıçanların cerrahi işlem sonrasında 1 gün boyunca kafeslerinde bakımı sağlandı. Laboratuvar koşullarında (22°C ± 2, 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, 1 atmosfer basıncı) kuru kafeslerde barındırıldı. Beslenmelerinde standart sıçan yemi ve şehir şebeke suyu kullanıldı. Operasyon dahil bütün işlemleri ve takip süresi tamamlanan denekler genel anestezi altında sakrifiye edildi.

Toplam 24 adet Wistar-Albino sıçan 3 gruba randomize edildi.

1.Grup (Sham): Sırt derisi traş edilerek %70'lik etil alkol ile dezenfekte edilip, sol vertikal flank insizyonuyla girildi. Sol böbrek eksplore edilerek renal arter bulundu. Ardından herhangi bir işlem yapılmadan insizyon 4-0 poliglaktin ile kapatılarak işleme son verildi.

2.Grup (Aralıklı İskemi Grubu): Sırt derisi traş edilerek %70'lik etil alkol ile dezenfekte edilip, sol vertikal flank insizyonuyla girildi. Sol böbrek eksplore edilerek renal arter bulundu. Ardından sol renal arter izole edilip atravmatik mikroanevrizma klempleriyle 8 dakika klempli ve 2 dakika klempsiz şekilde toplamda 30 dakika aralıklı iskemi-reperfüzyon uygulandı. Sonrasında insizyon 4-0 poliglaktin ile kapatılarak işleme son verildi, iyileşmeye bırakıldı.

3.Grup (Aralıksız İskemi Grubu): Sırt derisi traş edilerek %70'lik etil alkol ile dezenfekte edilip, sol vertikal flank insizyonuyla girildi. Sol böbrek eksplore edilerek renal arter bulundu. Ardından sol renal arter izole edilip atravmatik mikroanevrizma klempleriyle 30 dakika

aralıksız şekilde iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulandı. Sonrasında insizyon 4-0 poliglaktin ile kapatılarak işleme son verildi, iyileşmeye bırakıldı.

Dokulardaki hasarın değerlendirilmesi için serum NGAL, serum KIM-1, idrar NGAL, idrar KIM-1 ve serum kreatinin belirteçleri kullanıldı. NGAL ve KIM-1 belirteçleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ile değerlendirilirken serum kreatinin düzeyi Jaffe yöntemi ile değerlendirildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-wallis kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Deneklerden elde edilen doku hasar belirteçlerinin tanımlayıcı istatistik sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Doku hasar belirteçlerinin tanımlayıcı istatistik sonuçları

	Sham Grubu		Aralıklı İskemi		Aralıksız İskemi Grubu		p
	Ort.±s.s.	Median	Ort.±s.s.	Median	Ort.±s.s.	Median	
İdrar NGAL (pg/ml)	289,5 ± 110,6	268,8	564,5 ± 106,1	564,0	721,1 ± 31,8	721,0	***0,000*** [A]
İdrar KIM-1 (pg/ml)	282,1 ± 72,7	282,0	891,5 ± 232,7	891,0	1429,3 ± 450,3	1429,0	***0,000*** [A]
Serum NGAL (ng/ml)	51,1 ± 10,6	51,3	51,6 ± 3,4	52,9	57,4 ± 5,5	56,7	0,119 [K]
Serum KIM-1 (ng/ml)	427,0 ± 27,8	424,7	439,5 ± 82,0	415,6	545,2 ± 146,2	511,1	0,053 [K]
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,4 ± 0,1	0,3	0,4 ± 0,2	0,4	0,5 ± 0,4	0,4	0,731 [K]

[A] ANOVA (Tukey test) / [K] Kruskal-wallis

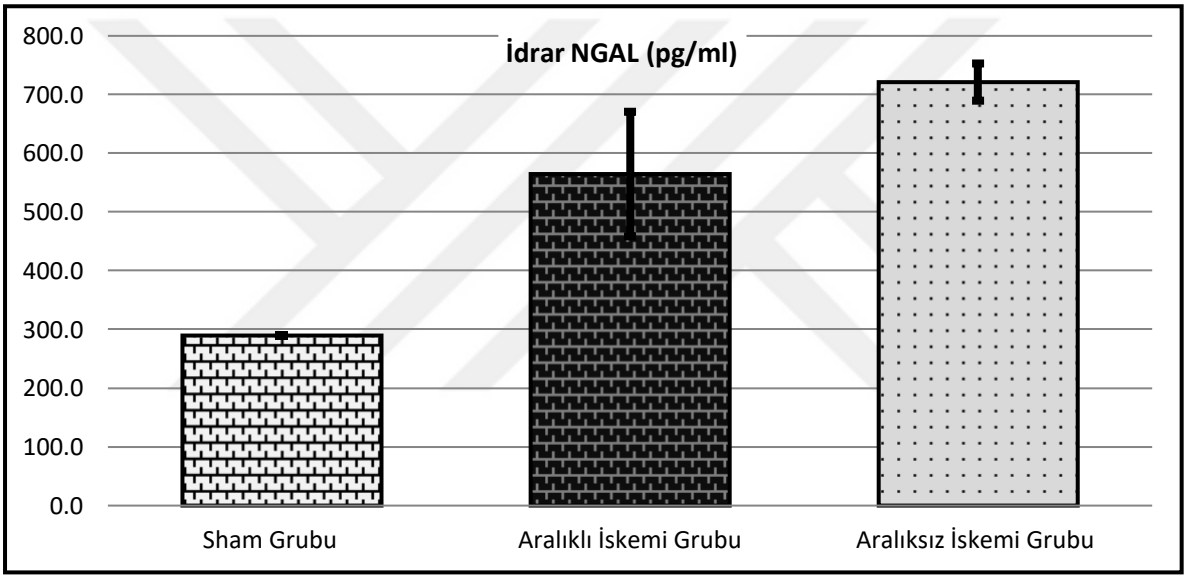
Aralıksız iskemi grubunda idrar NGAL değeri aralıklı iskemi ve sham grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aralıklı iskemi grubunda idrar NGAL değeri sham grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplar arası idrar NGAL sonuçlarının karşılaştırılması

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s.	p
İdrar NGAL (pg/ml)				
Sham Grubu	203 - 547	269	289,5 ± 110.6*‡	
Aralıklı İskemi Grubu	391 - 703	564	564,5 ± 106.0*	***0,000*** [A]
Aralıksız İskemi Grubu	668 - 772	721	721,1 ± 31,7	

[A] ANOVA (Tukey test)

* Devamlı iskemi grubu ile fark $p < 0.05$ / ‡ Aralıklı İskemi grubu ile fark $p < 0.05$



Şekil 3. Gruplar arası idrar NGAL sonuçlarının grafiksel karşılaştırması

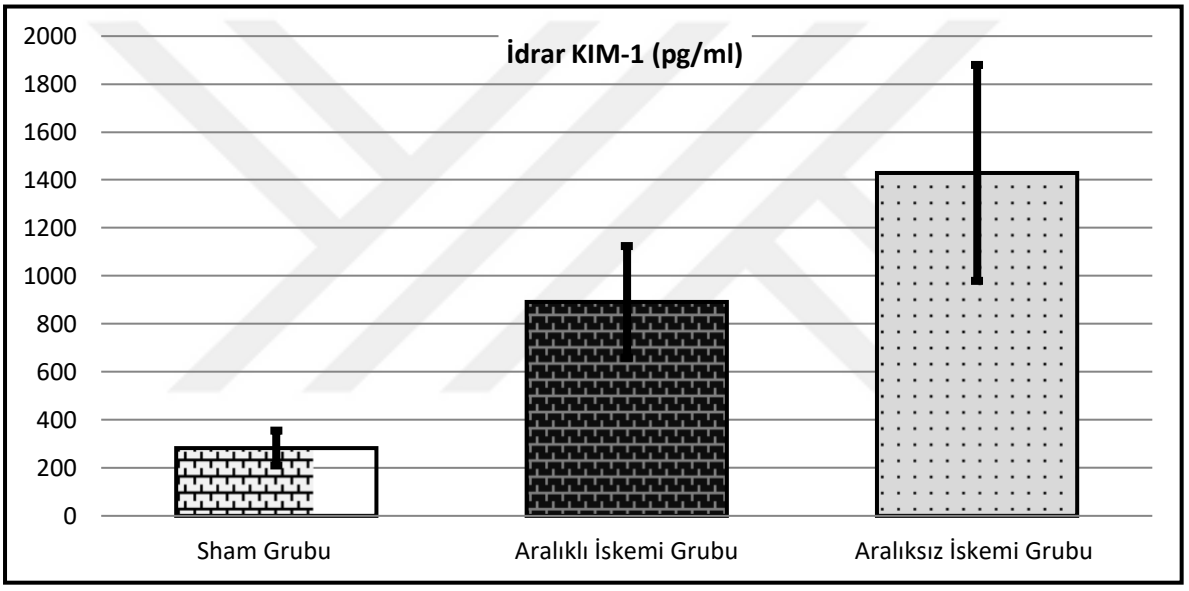
Aralıksız iskemi grubunda idrar KIM-1 değeri aralıklı iskemi ve sham grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aralıklı iskemi grubunda idrar KIM-1 değeri sham grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplar arası idrar KIM-1 sonuçlarının karşılaştırılması

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s.	p
İdrar KIM-1 (pg/ml)				
Sham Grubu	148 - 369	282	282,1 ± 72.6*‡	
Aralıklı İskemi Grubu	537 - 1267	891	891,5 ± 232.6*	***0,000*** [A]
Aralıksız İskemi Grubu	891 - 2410	1429	1429,3 ± 450,2	

[A] ANOVA (Tukey test)

* Sham grubu ile fark $p < 0.05$ / ‡ Aralıklı İskemi grubu ile fark $p < 0.05$



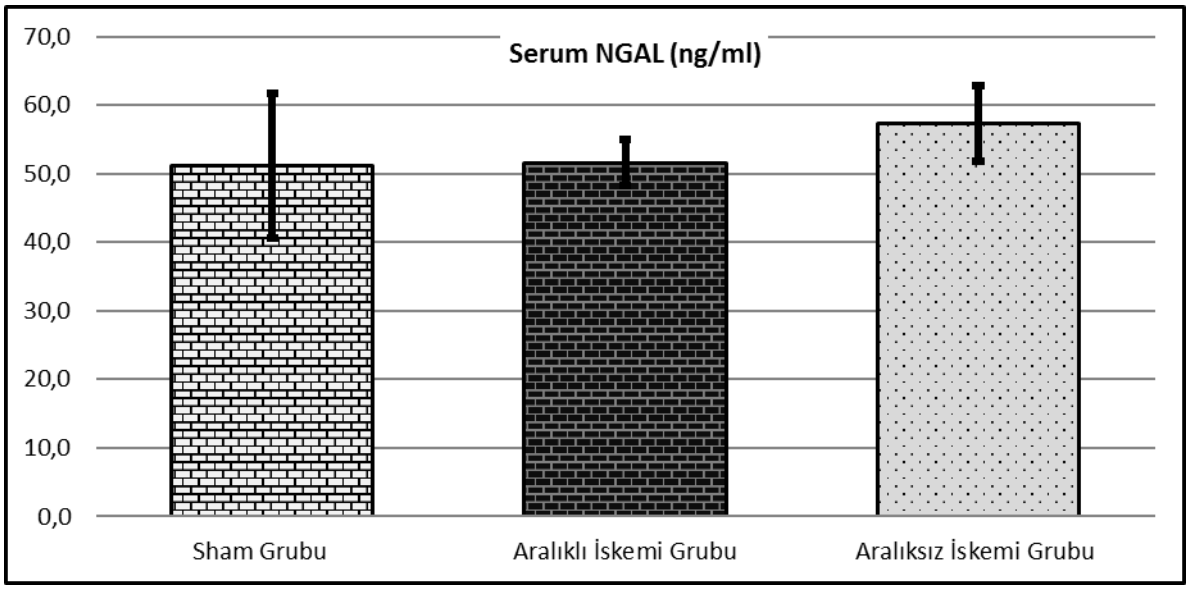
Şekil 4. Gruplar arası idrar KIM-1 sonuçlarının grafiksel karşılaştırması

Aralıksız iskemi, aralıklı iskemi, sham grubunda serum NGAL değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Gruplar arası serum NGAL sonuçlarının karşılaştırılması

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s.	p
Serum NGAL (ng/ml)				
Sham Grubu	35 - 69	51	51,1 ± 10,6	
Aralıklı İskemi Grubu	46 - 54	53	51,6 ± 3,4	0,119 [K]
Aralıksız İskemi Grubu	50 - 66	57	57,4 ± 5,5	

[K] Kruskal-wallis



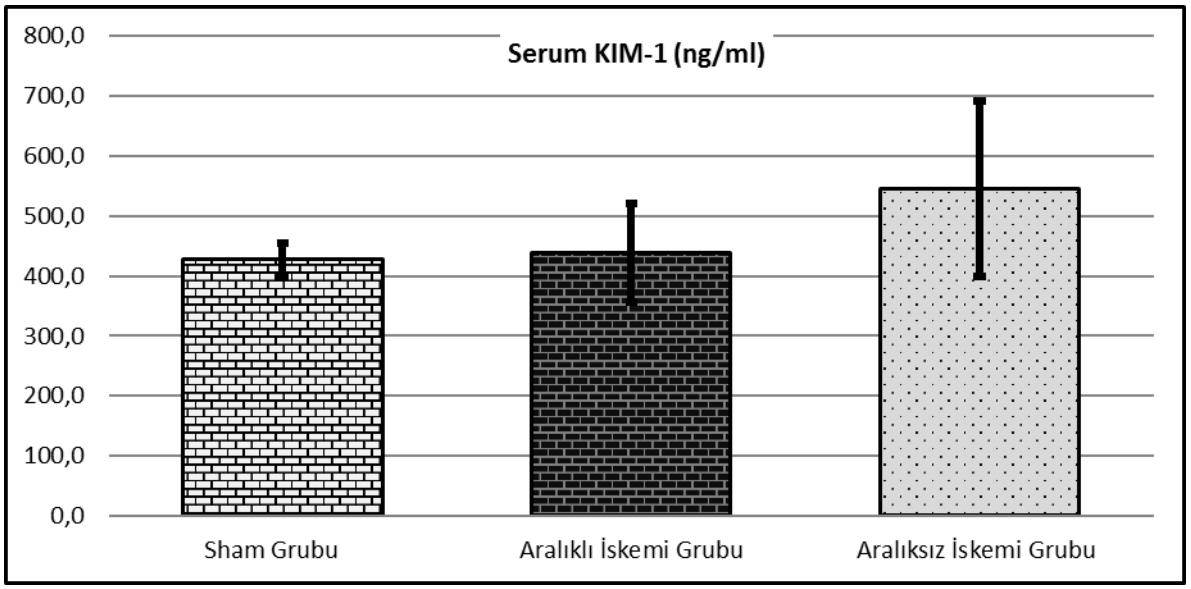
Şekil 5. Gruplar arası serum NGAL sonuçlarının grafiksel karşılaştırması

Aralıksız iskemi, aralıklı iskemi, sham grubunda serum KIM-1 değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Tablo 9. Gruplar arası serum KIM-1 sonuçlarının karşılaştırılması

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s.	p
Serum KIM-1 (ng/ml)				
Sham Grubu	388 - 470	425	427,0 ± 27,8	
Aralıklı İskemi Grubu	325 - 543	416	439,5 ± 82,0	0,053 [K]
Aralıksız İskemi Grubu	397 - 870	511	545,2 ± 146,2	

[K] Kruskal-wallis



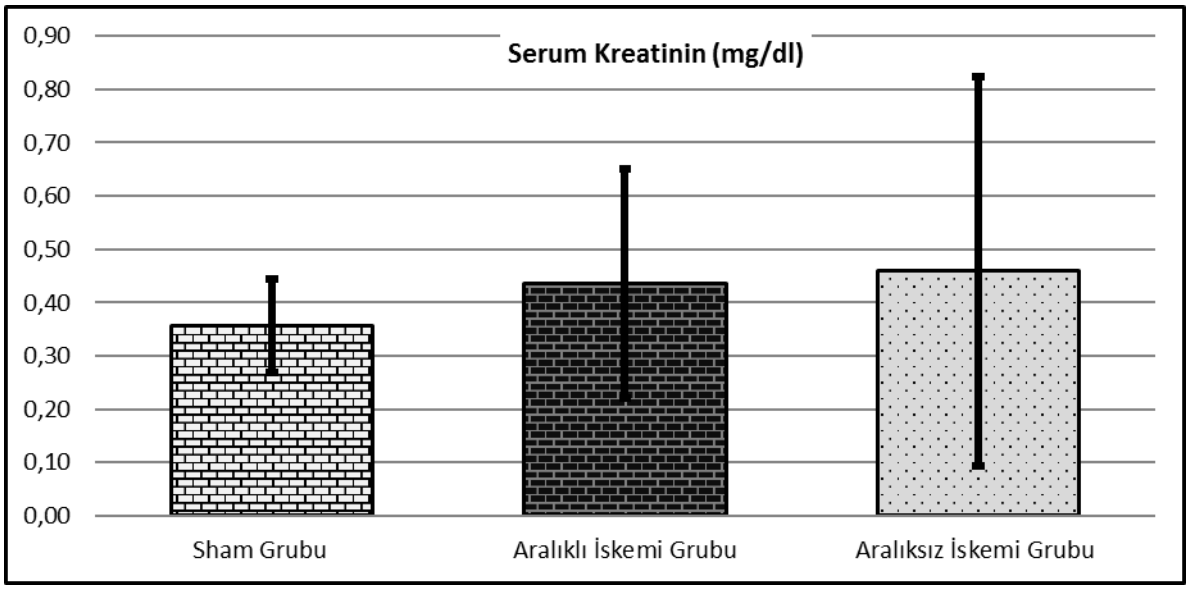
Şekil 6. Gruplar arası serum KIM-1 sonuçlarının grafiksel karşılaştırması

Aralıksız iskemi, aralıklı iskemi, sham grubunda serum kreatinin değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Gruplar arası serum kreatinin sonuçlarının karşılaştırılması

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s.	p
Serum Kreatinin (mg/dl)				
Sham Grubu	0,28 - 0,52	0,33	0,36 ± 0,09	
Aralıklı İskemi Grubu	0,30 - 0,93	0,36	0,44 ± 0,21	0,731 [K]
Aralıksız İskemi Grubu	0,23 - 1,33	0,36	0,46 ± 0,36	

[K] Kruskal-wallis



Şekil 7. Gruplar arası serum kreatinin sonuçlarının grafiksel karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Parsiyel nefrektomi, böbrek tümörleri tedavisinde yaygın şekilde uygulanan sonuçları ciddi düzeyde yüz güldürücü cerrahi bir tedavi yöntemidir. İlk uygulama yıllarında açık cerrahi ile uygulanmakta iken son yıllarda laparoskopik ve robotik cerrahi ile de başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Her ne kadar endoskopik operasyonlarda soğuk iskemi şartlarının gerçekleştirilememesi sebebiyle sıcak iskemiye mecbur kalınsa ve bu süre açık cerrahideki kadar kısa tutulamasa da onkolojik sonuçların tatmin edici olması sayesinde kendisine yer bulmuştur. Bütün bu olumlu gidişata rağmen ameliyat esnasında uygulanan sıcak iskemi uzun yıllardır bir problem olarak karşımızda durmaktadır. İlk başlarda ortalama 30-45 dakikalık sıcak iskemi süresi eleştirilmekte iken sonrasında reperfüzyon sonucunda ortaya çıkan toksik ve immünolojik hasar ile en az iskemi kadar böbreğin zarar gördüğü, apoptotik sürecin tetiklendiği ortaya konulmuştur. (8,9)

Böbrekte I-R hasarını ortaya koymak amacıyla çok fazla sayıda çalışma yapılmış ve ciddi sayıda belirteç ortaya konmuştur. Bunlardan bir kısmı tübüler hasarı ortaya koyan belirteçler iken bir kısmı serbest oksijen radikalleridir.

Tübüler hasarı ortaya koyma noktasında 200'ün üzerinde belirteç ortaya konulmuş, bunlardan 25-30'unda derinlemesine çalışma yapılmıştır. (93) Günümüzde gelinen nokta itibariyle NGAL, KIM-1, Sistatin C, L-FABP ayrı ayrı ya da kombine edilerek böbrek hasarını belirlemede en sık kullanılan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip belirteçlerdir.

İskemi-reperfüzyon hasarına özel bir iyileştirme metodu halihazırda yoktur. Bu sürecin ve hasarın önüne geçmek amacıyla doksisiklin, leptin, levosimendan, askorbat ve iloprost gibi birçok ajan denenmiş ve faydası gösterilmiş olsa da günlük pratikte pek fazla uygulama alanı bulamamıştır. (10-14) Liu ve ark. tarafından bu hasarın önüne geçilmesi amacıyla klempsiz teknik denense de parsiyel nefrektomiye uygun fakat büyük, renal hilusa yakın, toplayıcı sisteme komşu tümörlerde kan kaybı miktarının fazlalığı, postoperatif idrar kaçağı, artık tümör dokusunun bırakılması gibi sebeplerle başarılı olunamamış, arzu edilmese de renal vasküler yapılara geçici klemp konularak tümörler çıkarılmıştır. (17) Gill ve ark. arteryel klempleme konusunda mevcut teknikleri bir adım daha ileriye götürerek böbreğin daha az ve sınırlı iskemiye maruz bırakılması amacıyla 'selektif-süperselektif arteryel klempleme tekniği' ortaya koyarak sadece tümörü besleyen vasküler yapıyı kontrol etmeye çalışmışlardır. (24) Bu teknik daha az global renal iskemiyi bize sunmakla birlikte medial ve hiler yerleşimli tümörlerde uygulama güçlüğü, böbrek vasküler anatomisindeki

varyasyonların fazlalığı, selektif devaskülarizasyon esnasında diğer vasküler ve parankimal yapıların hasarlanması, bazı tümörlerde aberran damarlanma ve yüksek öğrenme eğrisi sebebiyle kullanım kısıtlılığını beraberinde getirmiş, birkaç merkez dışında fazla kullanım alanı bulamamıştır. (25,26) Renal arteryel anatominin yüksek oranda varyasyon içermesi bu alanı daha da daraltmıştır. (27) Nguyen ve ark. ise renal arterin erken deklempe edilerek parankim ve toplayıcı sistemin önce devamlı medüller dikişlerle kontrol edilmesini, kapsüler onarımın ise iskemisiz yapılmasını savunsalar da kan kaybı miktarının fazla olması sebebiyle bu teknikte sınırlı kullanım alanı bulmuştur. (94) Günümüzde gelinen noktada dünyanın ve ülkemizin hemen heryerinde parsiyel nefrektomide renal arterin klemplenmesi periferik yerleşimli küçük tümörler dışında rutin olarak uygulanmaktadır ve bahsedilen I-R hasarının önüne halen geçilememiştir.

İskemi-reperfüzyon hasarının doku ve organlar üzerindeki etkisini azaltmak, doku direncini artırmak amacıyla 'iskemik *preconditioning*' ve 'iskemik *postconditioning*' kavramları ortaya atılmıştır. (95) İskemik preconditioningde amaç I-R'ye uğrayacak organın (transplante edilecek donör böbrek, kardiyak cerrahi esnasında iskemiye uğrayacak böbrek ve karaciğer gibi) iskemi öncesinde aralıklı ve kısa süreli iskemik ataklara maruz bırakılarak dokuların yaşanacak uzun süreli iskemiye önkoşullanmasını sağlamaktır. (95) İskemik postconditioningde ise iskemiye maruz kalan dokuların (serebral iskemi vb.) aniden reperfüze edilmesi yerine kontrollü şekilde aralıklı olarak reperfüze edilmesi temeline dayanmaktadır ve ortaya çıkan hasarın daha az olduğu gösterilmiştir. (96) Patofizyoloji net olarak ortaya konamasa da reperfüzyon esnasında doku düzeyinde ortaya çıkan ve hasara aracılık eden adezyon moleküllerinin daha az eksprese olması dolayısıyla daha az hasarın ortaya çıkması savunulmaktadır. (97) Bizim çalışmamız da ise parsiyel nefrektomi esnasında böbreğin uzun süreli iskemik bir periyoda maruz bırakılması yerine aralıklı perfüze edilerek tıpkı iskemik preconditioningdeki gibi iskemik hasara önkoşullanması sağlanmaktadır. Böylelikle böbreğin hem 30-45 dk. aralıksız iskemiye maruz kalmaması hem de iskemik preconditioning mekanizması ile tahmin edilenden de daha az hasara uğraması öngörülmektedir.

Çalışmamızda bu hasarı ortadan kaldırmak ya da en aza indirmek amacıyla daha önce denenmemiş özgün bir yöntemi test etmek amacıyla yapılmıştır. Böbrekte aralıksız iskemi (30 dk) yerine aralıklı iskemi-reperfüzyon (8 dakika klempli ve 2 dakika klempsiz şekilde toplamda 30 dakika) uygulanarak böbreğin aralıklı olarak kanlandırılması ve bu sayede böbrekte hasarın minimalize edilmesi tezine dayanmaktadır. Böbrekte 30 dk. gibi uzun süreli aralıksız iskemiye maruz kalmak yerine daha kısa periyotlarda aralıklı iskemiye maruz

kalarak daha az hasarın ortaya çıkacağı öngörülmüştür. Ayrıca ameliyat esnasında aralıklı reperfüzyon uygulanan zaman dilimlerinde kanamaya neden olan vasküler yapıların tespiti ve iskemik periyotlarda bu yapıların etkin bir şekilde ligasyonuna ikincil bir katkı sağlaması yönünden anlamlı görünmektedir. Bu sayede küçük damarlar rezeksiyon sırasında daha etkin olarak kontrol edilebileceğinden rezeksiyon sonrasında renorafi sütürlerinin minimalize edilerek komşu sağlıklı böbrek dokusunda iskeminin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda gruplar arasında ki hasar derecesini karşılaştırmak amacıyla özellikle son yıllarda akut böbrek hasarını anlamlı şekilde ortaya koyan NGAL ve KIM-1 belirteçleri kullanılmıştır.

NGAL (lipokalin 2 ya da lcn2 olarakta bilinmekte) iskemik hasarın erken evrelerinde (2-4 saat) idrar ve serumda yükselmekte 24-48 saatte en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır. (87,88) Hem insanlarda hem de ratlarda akut iskemik hasar durumlarında en erken upregüle olan genlerden birisidir. Bizim çalışmamızda idrar NGAL seviyeleri sırasıyla sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir. Serum NGAL seviyeleri ise sırasıyla sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi grubunda sayısal olarak artış göstermesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlam kazanamıştır.

KIM-1, bir transmembran proteini olup iskemik ya da nefrotoksik renal tübüler hasarda ekspresyonu artmaktadır. (91,92) İskemik böbrek hasarını prerenal azotemi ve KBY'den ayırma noktasında idrar KIM-1 düzeyi en sensitif ve spesifik belirteçlerden birisidir. (92) Özellikle iskemik hasarın ilk 24 saatinde serum ve idrarda ölçülebilir hale gelmektedir. Bizim çalışmamzda idrar KIM-1 seviyeleri sırasıyla sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak artış göstermiştir. Serum NGAL seviyeleri ise sırasıyla sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi grubunda sayısal olarak artış göstermesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlam kazanamamıştır.

Serum kreatinin düzeyi sıçanlarda I-R sonrası 24- 48. saatte artış göstermeye başlamakta 3-7. günlerde en anlamlı seviyeye ulaşmakta olup bu konuda gerek hayvan gerekse insan çalışmalarında böbrek hasarını gösteren yaygın kullanım alanı bulmuş bir belirteçtir. (98) İnsanlarda da kısa ve uzun dönemde iskemik ve non-iskemik renal hasarı göstermek amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Çalışmamızda kullanılan ve özellikle 24. saatte anlamlı düzeye ulaşan böbrek hasarına spesifik diğer belirteçlerin (NGAL ve KIM-1) elde edilmesi amacıyla sıçanlar 24. saatte sakrifiye edilmişlerdir. Bundan dolayı serum kreatinin düzeyi erken sayılabilecek bir zamanda (24. saatte) bakılmış olup çalışmamızın

eksik yönlerinden birisidir. Ayrıca bilateral fonksiyone böbrekli sıçan ve insanlarda kreatinin değerlendirmesi böbrek hasarı noktasında yanlış-olumlu sonuçlara sebebiyet verebilmektedir. (99) Bu noktada GFR, kreatinine göre daha anlamlı olmakla birlikte sıçanlarda değerlendirilmesi konusundaki teknik zorluk ortadadır. (100) Bizim çalışmamızda serum kreatinin seviyeleri sırasıyla sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi grubunda sayısal olarak artış göstermesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızın eksik yönlerinden bir diğeri de I-R hasarı araştırılan bir çalışmada böbrek hasarı için NGAL, KIM-1 ve kreatinin dışında diğer serbest oksijen radikallerinin bakılamamış olmasıdır. Gerek teknik alt yapı gerekse maliyet sebebiyle bu noktada eksiklik olup bu eksikliğin ilerleyen süreçte yapılacak insan çalışmalarında giderilmesi planlanmaktadır.

Çalışmamızın üzerinde durulması gereken olumlu yönlerinden birtanesi sıçanlarda uyguladığımız cerrahi tekniktir. Benzer birçok çalışmada batın orta hat 3-4 cm lik kesi ile peritoneal sahaya ulaşılmakta ve sonrasında böbrekler ortaya konulmaktadır. Bu teknikte barsak ve diğer intraabdominal organlara traksiyon ve ekartasyon gibi gereksiz müdahaleler yapılmakta hayvanlar üzerinde fazladan cerrahi stres oluşturulmaktadır. (101) Bizim çalışmamızda ise sol vertikal flank insizyonla girilerek hemen hemen hiç kas kesilmeden kas aralayıcı diseksiyonla dorsolomber fasyaya ulaşılmış ve sadece fasya insize edilip böbrek ortaya konulmuştur. Sonrasında birçok sıçanda cilt dışında sütürasyona gerek kalmamıştır. (101)

Sham grubuna kıyasla aralıklı iskemi grubunda hasarın daha fazla olması, aralıksız iskemi grubunda ise hasarın diğer gruplardan daha fazla olması çalışmaya başlarken ortaya koyduğumuz tezimizi desteklemektedir. Sıçan böbreğinde renal arterin aralıksız 30 dk. klemlenmesi yerine belli periyotlarda açılarak renal perfüzyonun sağlanması sayesinde hasarın daha az olduğu gösterilmiştir. Bundan sonraki süreçte bu bulgulardan destek alınarak insan çalışmalarına geçilmesi gerekmektedir. İnsan çalışmalarında yukarıda bahsedilen belirteçlere ek olarak SOR ve orta-uzun takipte (6-12 ay) sintigrafik inceleme ile opere edilen böbrek ile karşı böbreğin fonksiyonu hakkında bilgi edinilmesi faydalı olacaktır. Parsiyel nefrektomi esnasında ortaya çıkan I-R hasarı günümüz verilerinden daha aşağı bir noktaya çekilebilir. Böylelikle bu cerrahiden sonra kısa ve uzun vadede gözlenen ABY-KBY süreçlerinin azalması, daha az hasta mağduriyeti, daha az maliyet ve ekonomik katkı elde edilebilir. Bu sonuçtan yola çıkarak yapılacak çalışmalar ve sonuçları sadece böbrekte değil

iskemik hasara maruz kalan diğer organlarda da faydalı olabilir, bilime ve insanlığa daha fazla katkı sağlanabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda deneysel olarak aralıklı ve aralıksız sıcak renal iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulan sıçanların böbreklerinde oluşan hasarı idrar ve serum belirteçleri yardımıyla inceledik. Sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi olarak 3 gruba ayrılan sıçanlar postoperatif 1. günde sakrifiye edilerek oluşan hasar idrar NGAL, idrar KIM-1, serum NGAL, serum KIM-1 ve serum kreatinin düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Aralıksız iskemi grubunda idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleri aralıklı iskemi ve sham grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Aralıklı iskemi grubunda idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleri sham grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Sham, aralıklı iskemi ve aralıksız iskemi grubunda serum NGAL, serum KIM-1 ve serum kreatinin değeri sayısal olarak idrar belirteçlerini desteklese de istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamadı.

Sonuç olarak, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan aralıklı iskemi-reperfüzyon modelinde aralıksız oluşturulan iskemi-reperfüzyon modeline göre daha az böbrek hasarı tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco R, Warnock D, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care 2007;11, 31.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Journal of the American Society of Nephrology 2005;16, 3365– 3370.
3. Roberts G, Phillips D, McCarthy R, Bolusani H, Mizen P, Hassan M, Hooper R, Saddler K, Hu M, Lodhi S, Toynton E, Geen J, Lodhi V, Grose C, Phillips A. Acute kidney injury risk assessment at the hospital front door: what is the best measure of risk? Clinical Kidney Journal 2015;8, 673– 680.
4. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 2009;53, 961–973.
5. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. Nature Reviews Nephrology 2017;13(2), 104-114.
6. Türk Nefroloji Derneği. "Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon "http://www.tsn.org.tr/folders/file/2014-Registry -kitabı.pdf" Son erişim tarihi: 14 Mart 2017.
7. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. Journal of Renal Injury Prevention 2015;4(2), 20–27.
8. Furuichi K, Wada T, Yokoyama H, Kobayashi K. Role of cytokines and chemokines in renal ischemia-reperfusion injury. Drug News and Perspectives 2002;15, 477- 82.
9. Yang N, Luo M, Li R, Huang Y, Zhang R, Wu Q. Blockage of JAK/STAT signalling attenuates renal ischaemia-reperfusion injury in rats. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008;23, 91-100.
10. Kucuk A, Kabadere S, Tosun M, Koken T, Kinaci M, Isikli B. Protective effects of doxycycline in ischemia/reperfusion injury on kidney". Journal of Physiology and Biochemistry. 2009;65, 183-91.
11. İhtiyar E, Yaşar NF, Erkasap N, Köken T, Tosun M, Öner S, Erkasap S. Effects of doxycycline on renal ischemia reperfusion injury induced by abdominal compartment syndrome. Journal of Surgical Research 2011;167, 113-20.

12. Erkasap S, Erkasap N, Köken T, Kahraman A, Uzuner K, Yazihan N, Ateş E. Effect of leptin on renal ischemia-reperfusion damage in rats. Journal of Physiology and Biochemistry 2004;60, 79-84.
13. Grossini E, Molinari C, Pollesello P, Bellomo G, Valente G, Mary D, Vacca G, Caimmi P. Levosimendan protection against kidney ischemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2012;342, 376-88.
14. Döşlüoğlu HH, Aktan A. Ö, Yeğen C, Okboy N, Yalçm AS, Yahn R, Ercan S. The cytoprotective effects of verapamil and iloprost (ZK 36374) on ischemia/ reperfusion injury of kidneys. Transplant International 1993;6, 138- 42.
15. Alenezi A, Novara G, Mottrie A, Al-Buheissi S, Karim O. Zero ischaemia partial nephrectomy: a call for standardized nomenclature and functional outcomes. Nature Reviews Urology 2016; 13:11, 674-683.
16. Yezdani M, Yu SJ, Lee DI. Selective Arterial Clamping Versus Hilar Clamping for Minimally Invasive Partial Nephrectomy. Current Urology Reports 2016;17, 5-40.
17. Liu W, Li Y, Chen M, Gu L, Tong S, Lei Y, Qi L. Off-Clamp Versus Complete Hilar Control Partial Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Endourology 2014; 28(5), 567-576.
18. Simmons MN, Fergany AF, Campbell SC. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. Journal of Urology 2011;186, 405–410.
19. Piper NY, Bishoff JT, Magee C, Haffron JM, Flanigan RC, Mintiens A, Van Poppel HP, Thompson IM, Harmon WJ. Is a 1 CM margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? Urology 2001;58, 849–852.
20. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, Cosciani CS, Fontana D, Longo N, Martorana G, Mirone V, Morgia G, Novara G, Roscigno M, Schiavina R, Serni S, Simeone C, Simonato A, Siracusano S, Volpe A, Zattoni F, Zucchi A, Carini M; SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. Journal of Urology 2011;185, 1604–1610.
21. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. European Urology 2010;58, 340–345.
22. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. Urology 2012;79, 356–360.

23. Ramani AP, Desai MM, Steinberg AP, Ng CS, Abreu SC, Kaouk JH, Finelli A, Novick AC, Gill IS. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 case. Journal of Urology 2005;173, 42–47.
24. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, Campese V, Thangathurai D, Desai MM. Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. European Urology 2011;59, 128–134.
25. Ng CK, Gill IS, Patil MB, Hung AJ, Berger AK, de Castro Abreu AL, Nakamoto M, Eisenberg MS, Ukimura O, Thangathurai D, Aron M, Desai MM. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. European Urology, 2012;61(1), 67-74.
26. Desai MM, de Castro Abreu AL, Leslie S, Cai J, Huang EY, Lewandowski PM, Lee D, Dharmaraja A, Berger AK, Goh A, Ukimura O, Aron M, Gill IS. Robotic partial nephrectomy with superselective versus main artery clamping: a retrospective comparison. European Urology 2014;66(4), 713-9.
27. "Sobotta İnsan Anatomisi Atlası", 2006
28. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell- Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.1567-637.
29. Garcia JA, Cowey CL, Godley PA. Renal Cell Carcinoma. Curr Opin Oncol 2009;21(3):266- 71.
30. Ferlay J, Parkin, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010;46(4): 765-81.
31. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol 2001;166(5):1611-23.
32. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer 2005;114(1):101-8.
33. Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? Med Hypotheses 2006;66(4):732-5.
34. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiologyand risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol 2010;7(5):245-57.
35. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9(7):975-87.

36. Steffens J, Bock R, Braedel HU, Isenberg E, Bührle CP, Ziegler M. Renin-producing renal cell carcinomas--clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension. Urol Res 1992;20(2):111-5.
37. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. Hypertension 2010;56(4):675-81.
38. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, Moshier K, Sit L, Black HR, Undevia SD, Stadler WM, Elliott WJ, Ratain MJ. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. Clin Cancer Res 2009;15(19):6250-7.
39. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. Int J Urol 009;16(5):432-43.
40. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. Eur Urol 2006;49(5): 798- 805.
41. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: The many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002;4(4):163-70.
42. Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, Nishisaka N, Kishimoto T. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. Int J Urol 2001;8(1):1-5.
43. Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N; Medscape. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. Nat Rev Urol 2010; 7:311-25.
44. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: Evaluating renal masses. Radiology 2005; 236(2): 441-50.
45. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. Cancer 2005;104(1):53-60.
46. Horner MJ. SEER, Kidney Cancers. SEER Cancer Statistics Rewiev 1975-2006, NCI, Bethesda, MD. 3.
47. Devesa SS, Silverman DT, McLaughlin JK, Brown CC, Connelly RR, Fraumeni JF Jr. Comparison of the descriptive epidemiology of urinary tract cancers. Cancer Causes Control 1990; 1:1133-41.
48. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Kleid MD, Guille F, Lobel B, Abbou CC, De La Taille A, Tostain J, Cindolo L, Altieri V, Ficarra V, Artibani W, Prayer-Galetti T, Allhoff EP, Schips L, Zigeuner R, Figlin RA, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Belldegrun AS, Lam JS.

Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. J Urol 2007;178 (1):35-40.

49. Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK, Briganti A, Guille F, Perrotte P, Lobel B, Ficarra V, Artibani W, Cindolo L, Tostain J, Abbou CC, Chopin D, De La Taille A, Patard JJ. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 2006;50 (3):521-9.
50. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukouyama H, Figlin RA, Belldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol 2003;169(3):899-903.
51. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz B, Belldegrun AS, Figlin RA. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: Impact on survival and benefits of immunotherapy. Cancer 2003;97(12):2995-3002.
52. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz BJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol 2003;169(6): 2076-83.
53. Gill IS, Novick AC, Soble JJ, Sung GT, Remer EM, Hale J, O'Malley CM. Laparoscopic renal cryoablation: Initial clinical series. Urology 1998; 52 (4):543-51.
54. Lee DI, McGinnis DE, Feld R, Strup SE. Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: Intermediate results. Urology 2003;61(1):83-8.
55. Mirza AN, Fornage BD, Sneige N, Kuerer HM, Newman LA, Ames FC, Singletary SE. Radiofrequency ablation of solid tumors. Cancer J 2001;7(2): 95-102.
56. Chosy SG, Nakada SY, Lee FT, Warner TF. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. J Urol 1998;159(4): 1370-4.
57. Aron M, Gill IS. Renal tumor ablation. Curr Opin Urol 2005; 15:298-305.
58. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: Ex vivo and in vivo experience. J Endourol 1997;11(4):251-8.
59. Bihrle R, Foster RS, Sanghvi NT, Donohue JP, Hood PJ. High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Early United States clinical experience. J Urol 1994;151(5):1271-5.
60. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R. Treatment of organ confined prostatic cancer by high intensity ultrasound (HIFU) delivered by transrectal route: Pilot study. J Urol 1995;153: 629.

61. Kohrmann KU, Michel MS, Gaa J, Marlinghaus E, Alken P. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: Case study and review of the literature. J Urol 2002;167(6):2397-403.
62. Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. Clin Immunol. 2009; 130:41-50.
63. Kellum JA, Unruh ML, Murugan R. Acute kidney injury. Clin Evid. 2011;2011.
64. Jang HR, Ko GJ, Wasowska BA, Rabb H. The interaction between ischemia–reperfusion and immune responses in the kidney. J Mol Med (Berl). 2009; 87:859-64.
65. Stroo I, Stokman G, Teske GJ, Raven A, Butter LM, Florquin S, Jaklien C. Chemokine expression in renal ischemia/reperfusion injury is most profound during the reparative phase. International immunology. 2010; 22:433-42.
66. Furuichi K, Wada T, Yokoyama H, Kobayashi K. Role of cytokines and chemokines in renal ischemiareperfusion injury. Drug News Perspect. 2002; 15:477- 82.
67. Patel NS, Chatterjee PK, Di Paola R, Mazzon E, Britti D, De Sarro A, Cuzzocrea S, Thiemermann C. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 312:1170-8.
68. Yang N, Luo M, Li R, Huang Y, Zhang R, Wu Q, Wang F, Li Y, Yu X. Blockage of JAK/STAT signalling attenuates renal ischaemia-reperfusion injury in rats. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23:91-100.
69. Linas SL, Whittenburg D, Parsons PE, Repine JE. Ischemia increases neutrophil retention and worsens acute renal failure: role of oxygen metabolites and ICAM 1. Kidney Int. 1995; 48:1584-91.
70. Şener G, Sakarcan A, Şehirli Ö, Ekşioğlu-Demiralp E, Şener E, Ercan F, Gedik N, Yeğen BC. Chronic renal failure-induced multiple-organ injury in rats is alleviated by the selective CysLT1 receptor antagonist montelukast. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2007; 83:257-67.
71. Hagar HH, Tawab E, Abd R. Cysteinyl leukotriene receptor antagonism alleviates renal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. J Surg Res. 2012; 178: e25-e34.
72. Johnson KJ, Weinberg JM. Postischemic renal injury due to oxygen radicals. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1993; 2:625-35.
73. Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. J Investig Med 1994; 42:632.
74. Paller MS, Hoidal J, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. J Clin Invest. 1984; 74:1156.

75. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxicol. 1993; 23:21-48.
76. Singh I, Gulati S, Orak JK, Singh AK. Expression of antioxidant enzymes in rat kidney during ischemia-reperfusion injury. Mol Cell Biochem. http://journalrip.com Journal of Renal Injury Prevention, Volume 4, Number 2, June 2015 25 Renal ischemia/reperfusion injury 1993;125:97-104.
77. Devarajan P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. Curr Opin Pediatr. 2005; 17:193-9.
78. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. Nat Rev MolCell Biol. 2003; 4:552-65.
79. Vinas JL, Sola A, Genesca M, Alfaro V, Pi F, Hotter G. NO and NOS isoforms in the development of apoptosis in renal ischemia/reperfusion. Free Radic Biol Med. 2006; 40:992-1003.
80. Goligorsky MS, Noiri E. Duality of nitric oxide in acute renal injury. Seminars in nephrology; 1999.
81. Kontogiannis J, Burns KD. Role of AT1 angiotensin II receptors in renal ischemic injury. Am J Physiol Renal Physiol1998; 274: F79-F90.
82. Kim SM, Kim YG, Jeong K-H, Lee SH, Lee TW, Ihm CG, Moon JY. Angiotensin II-induced mitochondrial Nox4 is a major endogenous source of oxidative stress in kidney tubular cells. PloS One. 2012;7: e39739.
83. Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. Shock. 2004; 21:401-9.
84. Wetsel RA, Kildsgaard J, Haviland DL. Complement anaphylatoxins (C3a, C4a, C5a) and their receptors (C3aR, C5aR/CD88) as therapeutic targets in inflammation. Therapeutic interventions in the complement system; 2000. p. 113-53.
85. Foreman K, Vaporciyan A, Bonish B, Jones M, Johnson K, Glovsky M, Eddy SM, Ward PA. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. J Clin Invest. 1994; 94:1147.
86. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? Clin Chim Acta. 2015 Jan 1; 438:350-7.
87. An S, Zang X, Yuan W, Zhuge Y, Yu Q. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may play a protective role against rats ischemia/reperfusion renal injury via inhibiting tubular epithelial cell apoptosis. Renal Failure 2013; 35(1), 143-9.

88. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 2005; 365(9466), 1231-8.
89. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma NGAL predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. Journal of Critical Care 2007; 11, 127.
90. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. Journal of the American Society of Nephrology 2008; 3, 665–673.
91. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney International 2002; 62, 237–244.
92. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL., Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. American Journal of Physiology Renal Physiology 2004; 286, 552–563.
93. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2013 Feb;28(2):254-73.
94. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. J Urol 2008; 179: 627-32.
95. Thuret R, Saint Yves T, Tillou X, Chatauret N, Thuillier R, Barrou B, Billault C. Ischemic pre- and post-conditioning: current clinical applications. Prog Urol. 2014 Jun;24 Suppl 1: S56-61.
96. Liang JM, Xu HY, Zhang XJ, Li X, Zhang HB, Ge PF. Role of mitochondrial function in the protective effects of ischaemic postconditioning on ischaemia/reperfusion cerebral damage. J Int Med Res. 2013 Jun;41(3):618-27.
97. Fan LH, He L, Cao ZQ, Xiang B, Liu L. Effect of ischemia preconditioning on renal ischemia/reperfusion injury in rats. Int Braz J Urol. 2012 Nov-Dec;38(6):842-54.
98. O'Donnell MP, Burne M, Daniels F, Rabb H. Utility and limitations of serum creatinine as a measure of renal function in experimental renal ischemia-reperfusion injury. Transplantation 2002; 15;73(11), 1841-4.

99. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, Rogers C, Touijer KA, Van Poppel H, Thompson RH. Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature. Eur Urol. 2015 Jul;68(1):61-74.
100. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, Novick AC. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol 2008;180: 2363–8.
101. Wei Q, Dong Z. Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Dec 1;303(11): F1487-94.

8. EK-1

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
17/03/2017	11		Arş. Gör. Mustafa SOYTAŞ

"Ratlarda tek taraflı aralıklı ve devamlı renal iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulması ve sonuçlarının karşılaştırılması" başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna "**Oybirliği**" ile karar verilmiştir.
Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Turan DEMİRCAN	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Mehmet OZANSOY	
Üye	Öğr. Gör. Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özge Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	