



Parsiyel Nefrektomi Sonrası Renal İskeminin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Impact of Renal Ischemia on Renal Failure After Partial Nephrectomy

Dr. Yavuz Selim Süral¹, Dr. Ahmet Çağ Çal²

¹İzmir Ekonomi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Uzun dönem kansere özgü sağkalım sonuçlarının radikal nefrektomi (RN) ile benzer olduğunun saptanmasının ardından, parsiyel nefrektomi (PN) böbreğe sınırlı T1 tümörlerde altın standart cerrahi tedavi seçeneği haline geldi. Girişim sırasında böbrek fonksiyonlarına en az olumsuz etkinin sağlanması için gereken intraoperatif iskemi süresi belirsiz olmakla beraber, iskemi süresini optimize etmek böbrek fonksiyon kaybını önlemede kontrol edilebilir parametrelerden birisidir. Uzun dönem böbrek fonksiyon kaybını en aza indirmek için cerrahi sonrası korunan renal parankim miktarı ve kalitesi de önemlidir. Olabildiğince çok fonksiyonel renal parankimi koruyarak 25 dakikayı geçmeyen sıcak iskemi süresi önerilse de, zaman soğuk iskemiyile daha da uzatılabilir. Bu nedenle iskemi süresini azaltan cerrahi teknik seçimi böbrekte fonksiyon kaybını en aza indirecektir. Literatür eşliğinde PN sonrası renal iskeminin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini incelemek derlemenin temel amacıdır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek tümörleri, parsiyel nefrektomi, renal iskemi, böbrek fonksiyonu

Summary

Partial nephrectomy (PN) became the current gold standard treatment in renal localized T1 cancer following the demonstration of cancer-specific survival rates to be similar with those of radical nephrectomy (RN). The duration of intra-operative ischemia required to ensure the least negative impact on renal function during intervention is unclear. Optimization of the time of ischemic interval during surgery is one of the manageable parameters in the prevention of renal function loss. There is a strong association between the quality and quantity of renal tissue that is preserved after surgery and long-term renal function. Although available data suggest the benefit of not exceeding 25 minutes for warm ischemia by preservin renal parenchyma as much as possible, cold ischemia safely facilitates longer durations of ischemia. In this review, we aimed to discuss the renal ischemic impact of renal function after PN.

Key Words: Renal cell carcinoma, partial nephrectomy, renal ischemia, renal function

Giriş

Ultrason ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanıma girmesi, gittikçe artan sayıda küçük boyutta, düşük evre ve derecede böbrek tümörü tanısı konulmasını sağladı (1). Bu kitlelerinin %48-66 kadarı insidental olarak saptanan <4 cm böbrek tümörleri oluşturmaktadır.

Uzun dönem kansere özgü sağkalım sonuçlarının radikal nefrektomi (RN) uygulananlarla benzer olması, böbreğe sınırlı küçük T1 tümörlerin parsiyel nefrektomi (PN) ile tedavisini altın standart haline getirdi (2,3). Cerrahi sonrası vücutta daha fazla böbrek dokusu kaldığı için, kronik böbrek yetmezliği ve bu zeminde gelişen kardiyovasküler hastalık riskini azaltması, böylece genel sağkalımı arttırması PN uygulamalarının en önemli yararlarıdır (4,5).

Özellikle büyük ve invaziv tümörlerde vasküler klempleme cerrahinin kansız bir alanda çalışarak görüşünü ve tümör rezeksiyonunu kolaylaştırırsa da, arteriyel kan akımının kesilmesi

sağlam böbrek parankiminde iskemik değişikliklere neden olabilir (6). İnsan böbreğinin iskemiye uzun süre dayanabileceği yönündeki görüşlere rağmen, iskemi, korunan sağlıklı böbrek dokusu ile beraber PN sonrası gelişebilecek renal yetmezlikte (RY) en önemli predisposan faktörlerden biridir (7,8).

Derlemenin amacı, PN sırasında uygulanan intraoperatif renal iskeminin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini güncel literatür eşliğinde tanımlamaktır.

Renal Fonksiyon Ölçümü ve Renal İskeminin Patolojik Mekanizmaları

Geçmişte PN endikasyonları sadece soliter böbrek, bilateral böbrek tümörü ve bozulmuş böbrek fonksiyonu olguları ile sınırlı iken günümüzde diğer böbreği sorunsuz hastalarda da daha fazla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Evre T1a böbrek tümörlerinde onkolojik etkinlik ve artmış genel sağkalım oranı elde edilmesinin yanı sıra, seçilmiş T1b tümörlerde de

düşük morbidite ile uzun dönem hastaliksız sağkalıma ulaşıldı. Renal fonksiyonlar açısından PN, RN'den daha üstündür (9,10). PN uygulanan hastalarda akut RY (%3,6), son dönem RY (%2,5) gelişimi sınırlı düzeydedir (11). Özellikle cerrahi öncesi renal fonksiyon bozukluğu olanlar RY açısından daha çok risk altındadırlar.

Birçok çalışmada renal fonksiyonu değerlendirmek için ucuz, kolay bir yöntem olan serum kreatinin düzeyi (sKr) kullanılsa da, yaş, cinsiyet, kas kitlesi ve sağlam karşı taraf böbreğin varlığından etkilenmesi güvenilir değerlendirme yapılmasını engellemektedir. Cerrahi öncesi ve sonrası dönemde glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmesi veya kısa MDRD formülü ile hesaplanması renal fonksiyon hakkında çok daha sağlıklı bilgi verebilmektedir (12,13). Renal sintigrafi (^{99m}Tc-MAG-3) her iki böbreğin fonksiyonlarını ayrı ayrı ve doğru şekilde değerlendiren en güvenilir ölçüm aracıdır, fakat ulaşılabilirliğinin zor ve pahalı olması kullanımını azaltmaktadır (14).

Soliter böbrekte yapılan PN sonrası renal fonksiyon ölçümü, karşı taraf böbrek tarafından maskelenmediği için iskeminin etkisini değerlendirmede ideal model olarak ön plana çıkmaktadır. Fakat soliter böbreklerin iskemiye karşı gösterdikleri tolerans normal karşı taraf böbrek varlığına göre daha fazla olabilir (6). Akut iskeminin böbrekler üzerinde yarattığı hasar incelendiğinde üç faktör ön plana çıkmaktadır. Bunlar; vasküler düzeyde görülen vazokonstriksiyon ve epitel hücrelerinin tubulleri tıkamasına bağlı obstrüktif etkiyle GFR azalmasının yanı sıra, kan akımının yeniden sağlanmasıyla reaktif oksijen radikalleri, hiperkoagülasyon ve damar konjesyonu sonucu görülen reperfüzyon hasarıdır (15).

Renal İskeminin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Renal iskeminin böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması 1980'li yıllarda özellikle renal transplantasyon ve genişletilmiş nefrolitomi uygulaması sırasında renal fonksiyon kaybını en aza indirmek için yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Sıcak iskemi sırasında ≥ 30 dakika geçtikten sonra başlayan hücre dejenerasyonu, ≥ 60 dakika sonrası en üst seviyeye ulaşmaktadır (16). Bu verilere uygun olarak normotermik 30 dakika iskemi süresi cerrahlara önerilmeye başlandı. Daha uzun iskemi süresi bekleniyorsa, yüzeyi 15-20 °C dereceye düşürerek 60-70 dakika boyunca güvenle çalışılabileceği kanıtlanırsa da bozulan renal fonksiyonların haftalar hatta aylar içinde düzelebileceği unutulmamalıdır (16,17,18).

İlk yapılan çalışmalarda, damarlar klemplenmeden önce yapılan diüretik (mannitol, furasemid) infüzyonunun intrasellüler ödemi azalttığı, diürezisi artırdığı, revaskülarizasyon hasarını ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı saptandı (19,20). Ayrıca arterial vazospazmı artırdığı için tekrarlayan damar klemplenmesinden kaçınılması gerektiği gösterildi (21).

Soliter böbrekli 537 hastanın açık PN ile tedavi edildiği seride, sıcak iskemi süresinin >20 dakika ve soğuk iskemi süresinin >35 dakika olması, akut-kronik RY ve geçici diyalize girme ihtiyacını anlamlı düzeyde artırmaktadır (22). Laporoskopik PN uygulanan 362 soliter böbrekli hastanın sKr ve GFR ölçülerek değerlendirildiği çalışmada ise, her bir dakikalık sıcak iskemi süresi uzamasında akut RY (OR=1,05) riskinde artış ve cerrahi sonrası GFR'de azalma saptandı. Bu verilere göre ideal sıcak iskemi süresi üst sınırı 25 dakika olmalıdır (23). Çalışmaya cerrahi

sonrası korunan renal parankim oranı da dahil edildiğinde, sıcak iskemi süresi >25 dakika, cerrahi öncesi GFR ve cerrahi sonrası korunan renal parankim oranı akut RY gelişimi için, cerrahi öncesi GFR ve sonrası korunan renal parankim oranı ise 4. evre kronik RY gelişimi için bağımsız değişkenler olarak belirlendi (24).

Normal işlev gösteren karşı böbrek varlığında PN uygulanan böbreğin fonksiyon kaybını ölçmek zor ve tartışmalıdır. Çoğu zaman etkilenmiş böbrekte GFR %30 oranının altına inmeden sKr düzeyi yükselmediği için, renal fonksiyon kaybını belirlemede renal sintigrafiyle birlikte GFR ölçümü en doğru sonucu verebilir (6).

Her iki böbreği normal fonksiyon gösteren ve PN ya da RN yapılan hastaların, PN'de iskemi süresi <30 dakika, iskemi süresi uzamış PN ve RN yapılanlar olarak üç gruba ayrılarak değerlendirildiği çalışmada, grupların cerrahi sonrası GFR <45 ml/dk 1,73 m² azalması sırasıyla %11, %19 ve %35 olarak belirlendi (25). Benzer şekilde cerrahi öncesi ve sonrası dönemde renal sintigrafi kullanılarak PN sonrası renal fonksiyon kaybını değerlendiren çalışmalarda da uzamış iskemi süresi ($>25-30$ dakika), cerrahi öncesi renal fonksiyon düzeyi ve cerrahi sonrası korunan renal parankim oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (26,27,28).

Laporoskopik PN uygulanan olgularda ise 3. aya kadar azalan renal fonksiyon düzeyi sonrasında stabil kalmaktadır ve uzamış sıcak iskemi süresi, renal fonksiyon kaybını etkileyen en önemli bağımsız öngörücüdür (29).

Parsiyel Nefrektomi Sonrası Renal Fonksiyon Kaybıyla İlişkili Faktörler

Yaş, eşlik eden sağlık sorunları, beden yapısı, geçirilmiş böbrek hastalıkları ve cerrahileri ameliyat öncesi renal fonksiyon düzeyine etki eden faktörlerdir. Özellikle cerrahi öncesi temel renal fonksiyon düzeyinin düşük olması, ameliyat sonrası akut RY gelişimi ve son dönem RY gelişimi açısından yüksek risk anlamı taşır (8,11,24). Bu nedenle, cerrahi öncesi hastanın renal fonksiyon düzeyinin değerlendirilerek operasyonun planlanması önemlidir.

PN sırasında iskemi süresinin mümkün olduğu kadar az tutulması gerektiği konusunda görüş birliği olsa da, ideal süreyi belirlemeye yönelik arayışlar güncelliğini korumaktadır. PN sırasında 20-25 dakika sıcak iskemi süresi akut ve kronik renal fonksiyon kaybını önlemede genel kabul gören eşik değerlerdir (11,22,23,27,28,30).

Soğuk iskemi uygulaması özellikle uzamış operasyon süresi beklentisi varsa daha çok tercih edilmektedir. Fakat uzamış soğuk iskemi sürelerinde de nefronların zarar görme olasılığı giderek artmaktadır (8,31). Kabul edilebilir soğuk iskemi süresinin 35-45 dakika arasında olması akut RY riskini ciddi derecede azaltabilir (6). Robotik ve laparoskopik PN sırasında renal arter ve üreter aracılığıyla soğuk perfüzyon uygulamaları yapılsa da rutin klinik kullanımı kısıtlıdır.

Sıcak ve soğuk iskemi süresi kadar uzun dönem cerrahi sonrası renal yetmezliği etkileyen diğer faktörlerin başında, geride korunan renal parankim oranı gelmektedir. Fakat özellikle uzamış iskemi süresi soliter böbrekli hastalarda, akut RY gelişimi ve geçici diyaliz ihtiyacı açısından en güçlü öngörücüdür (6).

PN sonrası korunan renal parankim oranı, böbrek fonksiyon kaybını öngörmeye önemli diğer bir bağımsız belirleyicidir. Korunmuş renal parankim miktarını saptamada cerrahi öncesi-

sonrası BT görüntülerinin karşılaştırılması ve özellikle cerrahin intraoperatif görsel ölçümü en sağlıklı bilgiyi vermektedir (8,31,32,33). Beklendiği gibi uzamış iskemi süresi ile rezeke edilen tümörün büyüklüğü arasında pozitif, korunan renal parankim volümü açısından ise negatif bir ilişki bulunmaktadır (8). Özellikle büyük, kompleks ve renal sinüs tutulumu olan tümörlerde cerrahi sonrasında korunan renal parankim oranı yetersiz olmaktadır. PN sırasında korunan renal parankim oranında %5 düzeyinde artışın, 4. evre kronik RY gelişiminde %17 oranında risk azalmasına sebep olduğu bilinmektedir (24). Bu nedenle cerraha düşen en önemli sorumluluk ise cerrahi sınır negatif olacak şekilde, tümörün titizlikle en az miktarda sağlam parankim ile çıkartılmasıdır (6). Operasyon sırasında intraoperatif ultrasonografi kullanımı ve renografi gibi teknikler ile optimum korunan renal parankim oranı artırılabilir (34,35). Hangi yöntemle PN yapılacağı da önemlidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, laparoskopik sırasında uygulanan pnomoperitonyumun böbrekleri reperfüzyon ve iskemi hasarından koruyacağı saptandı (36). Ancak klinik deneyimler bu verileri desteklemekten uzaktır. Laporoskopik ve açık PN tekniklerinin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada, sıcak iskemi süreleri LPN aleyhinde (30,7 dakika ve 20,1 dakika) olarak belirlendi (37). Uzamış iskemi süresinin de cerrahi sonrası azalmış GFR ve artmış geçici diyalize girme gereksinimiyle ilişkisi akıldan çıkarılmamalıdır (38).

PN sırasında böbrekte oluşabilecek hasarın karşılaştırıldığı çalışmalarda laporoskopik ve robotik PN arasında klinik anlamlı farklar bulunamasa da, robotik PN öğrenme eğrisinin ve iskemi süresinin daha kısa olmasının, korunan renal parankim oranını artıracağı varsayılmaktadır (39,40,41).

Sonuç olarak; PN sonrası renal fonksiyon kaybını etkileyen en önemli bağımsız faktörler cerrahi öncesi renal fonksiyon düzeyi ve sonrasında korunan renal parankim oranıdır. Sıcak iskemi süresi operasyon sonrası fonksiyonel renal parankim oranıyla bağlantılıdır ve böbrek fonksiyon kaybını önlemede değiştirilebilir parametrelerden birisidir. Özellikle sıcak iskemi süresinde 25 dakika kritik eşik değer olarak alınmalı, seçilmiş olgularda ve komplike yerleşimli büyük tümörlerde soğuk iskemi böbrek fonksiyon kaybını en aza indirmek için tercih edilmelidir. Uygulanacak cerrahi teknik, en kısa iskemi süresini sağlayan ve korunan renal parankim miktarını en fazla artıran yöntem olmalıdır.

Yazan: Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.
2. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004;100:738-745.
3. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182:1271-1279.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.
5. Weight CG, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. J Urol 2010;183:1317-1323.
6. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: A collaborative review of the literature. Eur Urol 2015;68:61-74.
7. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. J Am Soc Nephrol 2013;24:506-517.
8. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. J Urol 2011;185:421-427.
9. 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;7:735-740.
10. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. Eur Urol 2014;65:372-377.
11. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol 2008;180:2363-2369.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. Ann Intern Med 1999;130:461-470.
13. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1003-1009.
14. Rehling M, Nielsen BV, Pedersen EB, et al. Renal and extrarenal clearance of 99mTc-MAG3: a comparison with 125I-OIH and 51Cr-EDTA in patients representing all levels of glomerular filtration rate. Eur J Nucl Med 1995;22:1379-1384.
15. Secin FP. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. Adv Urol 2008;102:461.
16. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-644.
17. Becker F, Van Poppel, Hakenberg W. Assessing the Impact of Ischaemia Time During Partial Nephrectomy. Eur Urol 2009;56:625-635.
18. Marberger M. Renal ischaemia: not a problem in laparoscopic partial nephrectomy? BJU Int 2007;99:3-4.
19. Harvey RB. Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions. Am J Physiol 1960;199:31-34.
20. Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, Williamson HE. Enhancement of renal blood flow by furosemide. J Pharmacol Exp Ther 1968;163:456-460.
21. Wilson DH, Barton BB, Parry WL, Hinshaw LB. Effects of intermittent versus continuous renal arterial occlusion on hemodynamics and function of the kidney. Invest Urol 1971;8:507-515.
22. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi institutional study. J Urol 2007;177:471-476.
23. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol 2010;58:340-345.
24. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. Urology 2012;79:356-360.
25. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, Campbell SC. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. J Urol 2010;184:1286-1290.
26. Pouliot F, Pantuck A, Imbeault A, et al. Multivariate analysis of the factors involved in loss of renal differential function after laparoscopic partial nephrectomy: a role for warm ischemia time. Can Urol Assoc J 2011;5:89-95.

27. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al. The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol* 2012;30:257-263.
28. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009;55:209-215.
29. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur Urol* 2012;62:130-135.
30. Patel AR, Eggener SE. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol Oncol* 2011;29:826-828.
31. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology* 2013;82:263-268.
32. Chan AA, Wood CG, Caicedo J, et al. Predictors of unilateral renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2010;75:295-302.
33. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:48-53.
34. Kaczmarek BF, Sukumar S, Petros F, et al. Robotic ultrasound probe for tumor identification in robotic partial nephrectomy: initial series and outcomes. *Int J Urol* 2013;20:172-176.
35. Bjurlin MA, Gan M, McClintock TR, et al. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery. *Eur Urol* 2014;65:793-801.
36. Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU Int* 1999;84:489-494.
37. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-46.
38. Lane BR, Novick AC, Babineau D, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008;179:847-851.
39. Zhang X, Shen Z, Zhong S, et al. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU Int* 2013;112:1133-1142.
40. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012;62:1023-1033.
41. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, et al. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:127-132.