



**T. C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFREKTOMİZE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM
HASTALARINDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN
HİPERFİLTRASYON CEVABI VE BÖBREK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed Furkan Yeşil**

ANKARA-2024

[Buraya yazın]



**T. C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFREKTOMİZE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM
HASTALARINDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN
HİPERFİLTRASYON CEVABI VE BÖBREK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed Furkan Yeşil**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent Altun**

ANKARA-2024

[Buraya yazın]

TEŐEKKÖRLER

Asistanlık eğitim ve tez döneminde bana her anlamda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle tezimin şekillenmesini sağlayan, beni hiçbir konuda kırmayan saygı değer hocam Prof. Dr. Bülent Altun'a, tez sürecinde bana çok desteği olan Uzm. Dr. Güldehan Habere'l'a ve Hacettepe Üniversitesi Onkoloji bölümünde görev alan saygın hocam Prof. Dr. Mustafa Erman'a ve uzmanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan beni yetiştiren ve koşulsuz seven annem , babam ve kardeşlerime bana olan güven ve sevgileri için şükran duyarım.

Zorlu tez sürecimde yanımda olan, bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta kız arkadaşım olmak üzere tüm Hacettepe Üniversitesi bünyesindeki asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birçoğunun ilki olması dileğiyle...

ÖZET

Yeşil F. Nefrektomize Renal Hücreli Karsinom Hastalarında Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Hiperfiltrasyon Cevabı ve Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) Renal hücreli karsinom (RHK) hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada nefrektomi sonrasında nefron kaybına sekonder hiperfiltrasyon cevabına TKİ'nin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 248 RHK hastası dahil edildi. Hastaların %73,3'ü erkek, ortalama yaş $64,6 \pm 10,81$ yıldır, hastaların %75,4'üne radikal nefrektomi işlemi uygulanmıştır. Hastaların %50'si ilaçsız takip edilen grupta, %25,8'i ilk 3 ay içinde ilaç başlanan, %24,2'si 3-12 ay arasında ilaç başlanan gruptaydı. Hiperfiltrasyon cevabı tahmini glomerüler filtrasyon (tGFH) yöntemi ile hesaplandı. Parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda hiperfiltrasyon cevabı saptanırken, radikal nefrektomi yapılan hastalarda bu cevap saptanmadı ($p < 0,001$). Preoperatif dönemde ilaç başlanan grubun tGFH ortalaması daha düşüktü, fakat istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). TKİ kullanan hastalarda postoperatif tGFH kaybı kullanmayan grupla benzer saptandı ($p > 0,05$). Erken dönemde ilaç başlanan grupta hiperfiltrasyon cevabı ilaç başlanma süresinden hemen sonra başladığı saptanmıştır. 18. aydan itibaren başlayan tGFH ortalamasındaki düşüşünün 24. ayda istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği saptanmıştır ($p = 0,04$). Geç dönemde ilaç başlanan grupta hiperfiltrasyon cevabının ilaç başlanması süresi göz önünde bulundurularak daha yavaş olduğu ve postoperatif 3. ayda tGFH ortalamasının diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır ($p = 0,03$). Grupların dağılımında farklı evre, ortalama sağ kalım gibi farklılıklar göz önünden bulundurularak hastalık aktivitesi ve nüksün tGFH ortalamaları ve hiperfiltrasyon cevabına katkısı vardır.

Hastaların komorbiditelerinin oluşan cevaba etkisi incelendiğinde tanı öncesinde hipertansiyon (HT) varlığının renal hücreli karsinomda olumsuz etkisinin olduğu, hiperfiltrasyon cevabı ve tGFH kaybında olumsuz etkisinin olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak aktif hastalık varlığında tedaviye erken başlamak hiperfiltrasyon cevabına erken dönemde olumlu katkı sağlarken, hastalık aktivitesi daha düşük olan grupta geç ilaç başlanmasının olumlu katkısı vardır. Hastalık aktivitesi, nüks ve hipertansiyon hiperfiltrasyon cevabına olumsuz etki gösterir.

Anahtar kelimeler: Hiperfiltrasyon cevabı, Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Nefrektomi operasyonu

ABSTRACT

Yeşil F. Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors on Hyperfiltration Response and Renal Functions in Nephrectomized Renal Cell Carcinoma Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis, Ankara, 2024.

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are utilized in the treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC). This study aimed to investigate the effect of TKIs on the hyperfiltration response secondary to nephron loss after nephrectomy. A total of 248 RCC patients were included in the study. 73.3% of the patients were male, with a mean age of 64.6 ± 10.81 years, and 75.4% of the patients underwent radical nephrectomy. 50% of the patients were in the group followed without medication, 25.8% started medication within the first 3 months, and 24.2% started medication between 3-12 months. The hyperfiltration response was estimated using the estimated glomerular filtration rate (eGFR) method. Hyperfiltration response was detected in patients who underwent partial nephrectomy, while this response was not observed in patients who underwent radical nephrectomy ($p < 0.001$). The mean eGFR of the group starting medication in the preoperative period was lower, but there was no statistical difference ($p > 0.05$). Postoperative eGFR loss was similar in patients using TKIs compared to the non-users ($p > 0.05$). In the early-started medication group, it was found that the hyperfiltration response started immediately after the initiation of medication. The statistically significant decrease in eGFR averages starting from the 18th month was observed at the 24th month ($p = 0.04$). In the late-started medication group, it was found that the hyperfiltration response was slower considering the time of medication initiation, and the eGFR average at the 3rd month postoperatively was statistically different from the other groups ($p = 0.03$). Considering differences in the distribution of groups such as stage and mean survival, disease activity and recurrence contribute to the eGFR averages and hyperfiltration response.

When the effect of patients' comorbidities on the response was examined, it was found that the presence of hypertension (HT) before diagnosis had a negative effect on renal cell carcinoma, hyperfiltration response, and eGFR loss.

In conclusion, initiating treatment early in the presence of active disease positively contributes to the hyperfiltration response in the early period, while late initiation of medication in the group with lower disease activity also has a positive contribution. Disease activity, recurrence, and hypertension have a negative effect on the hyperfiltration response.

Keywords: Hyperfiltration response, Tyrosine Kinase Inhibitors, Nephrectomy operation

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	Error! Bookmark not defined.i
GÖRSELLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR/SİMGELER.....	Error! Bookmark not defined.i
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Renal Hücreli Kanser	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.2 Belirti ve Bulgular	5
2.1.3. Tanı Yöntemleri	6
2.1.4.Histopatolojik Sınıflandırma	6
2.1.4.1 Berrak Hücreli Karsinom	7
2.1.4.2 Papiller Renal Tümörler	8
2.1.4.3 Kromofob ve Onkositik Renal Hücreli Tümörler.....	9
2.1.4.4 Toplayıcı Kanal Tümörleri.....	9
2.1.4.5 Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinomlar	9
2.1.5. Evreleme.....	9
2.1.6. Prognostik Faktörler	11
2.1.6.1. Hastalığın Evresi.....	11
2.1.6.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri	12
2.1.6.3. Klinik Özellikler	12
2.1.7. Renal Hücreli Kanser Tedavisi	13
2.2 VEGF ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri	15
2.2.1 Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Yan Etkileri	16
2.2.2 Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Nefrolojik Yan Etkileri	17
2.3 Renal Fizyoloji ve Hiperfiltrasyon Cevabı.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Çalışma Popülasyonu.....	23
3.2 Çalışmada Kullanılan Tanımlar	24
3.3 Verilerin Değerlendirilmesi.....	25
3.4 Etik Kurul Onay	25
3.5 Çalışma Finansmanı.....	25
4. BULGULAR	26
Bölüm 1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	26
Bölüm 2: Hastaların tedavi sürecine ilişkin bilgilerinin dağılımı, ilaç kullanma süreleri ve sağ kalım oranları.....	27

Bölüm 3: Tahmini GFH ortalamaları ve gruplara göre karşılaştırılması.....	31
Bölüm 4: TKİ kullananlarda hipertansiyon yan etkisi, hastalık evresi, MSKCC skoru ve histopatolojik sınıflamaya göre sağ kalım oranları.....	43
Bölüm 5: TKİ kullanan ve kullanmayan hastalarda proteinüri oranı ortalamalarının değerlendirilmesi.....	46
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇLAR.....	51
6.1.Öneriler	52
7.KAYNAKLAR.....	53
8.EKLER	60
EK 1. Etik Kurul Onayı	6260

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 2022 Dünya Sağlık Örgütü Böbrek Tümörleri Sınıflaması	7
Tablo 2.2 ve 2.3 Sekizinci Tümör-Nod-Metastaz Evreleme Sistemi Error! Bookmark not defined. 10	
Tablo 2.4 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Skoru ve Kategorileri	14
Tablo 2.4: Renal Hücreli Karsinomda Kullanılan TKİler ve Majör Hedef Molekülleri 20	
Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik bilgileri	26
Tablo 4.2: TKİ alan ve almayanların komorbid hastalıklarına göre dağılımı ve karşılaştırması.....	27
Tablo 4.3: Tirozin Kinaz İnhibitörü kullanan ve kullanmayanların klinik özelliklerine göre dağılımı ve karşılaştırması	28
Tablo 4.4: İlaç kullanan hastaların ortalama TKİ ve İT alma süreleri	29
Tablo 4.5: TKİ kullanan ve kullanmayan hastalarda nefrektomi tipi ve preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.6: Tirozin Kinaz İnhibitörü kullanan ve kullanmayanların postoperatif tGFH ve değerlerinin 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay ortalamaları ve karşılaştırması	31
Tablo 4.7: TKİ alan ve almayanların postoperatif GFH değerlerinin 18.ay-24.ay-36.ay-48.ay-60.ay ortalamaları ve karşılaştırması	32
Tablo 4.8: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda tanı öncesi hipertansiyon varlığı ile preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.9: TKİ alan ve almayan hastalarda tanı öncesi hipertansiyon varlığı ile postoperatif 18.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.10: TKİ alan ve almayan hastalarda tanı öncesi diyabet varlığı ile preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.11: TKİ alan ve almayan hastalarda tanı öncesi Diabetes Mellitus varlığı ile postoperatif 18.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması ...	38
Tablo 4.12: TKİ alan hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörü ilaç tipi ile preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.13: TKİ alan hastalarda kullanılan TKİ ilaç tipi ile preoperatif ve postoperatif 12.ay, 18.ay, 24.ay, 36.ay ve 48.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.14: TKİ alan ve almayanların yan etki ve 5 yıllık sağ kalım özelliklerine göre dağılımı ve karşılaştırması.....	41
Tablo 4.15: TKİ alan ve almayan hastalarda takip süresi ve genel sağ kalım analizi ..	42
Tablo 4.16: TKİ alan ve almayan hastalarda hastalık evresi ile sağ kalım durumunun değerlendirilmesi	43
Tablo 4.17. Evre IV olan hastaların MSKCC risk skoruna göre sağ kalım dağılımı ve karşılaştırması.....	43
Tablo 4.18: TKİ alan ve almayan hastalarda histopatolojik evrelere göre sağ kalım dağılımı ve karşılaştırması	44

Tablo 4.19: TKİ alan ve almayan hastalarda immünoterapi alma durumu ile Sağ kalım süresi, TKİ ve İT alma sürelerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.20: TKİ alan ve almayan hastalarda proteinüri ortalamaları	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1 ve 2.2: Renal hücreli karsinomların insidans ve mortalite oranlarının coğrafi dağılımları, Rakamlar 100.000 kişi-yıl başına düşen değerlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022'deki verilerinden uyarlanmıştır	5
Şekil 2.3: VHL gen aktivasyonu ve HIF yolağının aktivasyonunun şeması, HIF ve VEGF üzerinden etkili TKİ ve mTOR inhibitörleri	8
Şekil 2.4: Maladaptif hiperfiltrasyon hasarının renal sistem üzerine olan etkisi	17
Şekil 2.5: Diyabetik nefropatide VEGF A/VEGFR2 sinyalinin aracılık ettiği anormal anjiyogenezin potansiyel mekanizmaları sonucunda: Endotel hücrelerinin proliferasyonu, vasküler geçirgenlik artışı, endotel hücrelerinin göçü ve hücre ölümü	18
Şekil 3.1 Çalışma popülasyonu akış şeması	23
Şekil 3.2 Revize CKD-EPI formülü	24

GÖRSELLER DİZİNİ

Görsel	Sayfa
Grafik 4.1: TKİ almayanlarda nefrektomi tipinin tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi	31
Grafik 4.2: TKİ kullanan ve kullanmayan tGFH ortalamalarının dağılımı ve aralarındaki fark yüzdesi	33
Grafik 4.3: 0-3 ay ile 3-12 aya arası TKİ kullananlarda tGFH ortalamalarının dağılımı ve aralarındaki fark yüzdesi	34
Grafik 4.4: TKİ almayanlarda HT varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi	36
Grafik 4.5: 0-3 ay arası TKİ alanlarda HT varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi	37
Grafik 4.6: 3-12 ay arası TKİ alanlarda HT varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi	37
Grafik 4.7: TKİ almayanlarda DM varlığının GFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi	40
Grafik 4.9: 3-12 ay arası TKİ alanlarda DM varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi	40
Grafik 4.10: TKİ alan durumunun takip süresine göre sağ kalım analizi	42
Grafik 4.11: MSKCC skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk skorlarına göre 5 yıllık sağ kalım analizi	44

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- AXL: Tyrosine-Protein Kinase Receptor UFO
- BAP1: BRCA 1-Associated Protein 1
- BRCA: Breast Cancer Gene
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- c-KIT: Receptor Tyrosine Kinase
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor
- FH: Fumarat Hidrataz
- FLCN: Folliculin
- HIF: Hipoksi ile indüklenebilir Faktör
- IFN- α : İnterferon Alfa
- IL-2: interleukin-2
- IMDC: Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyomu
- ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu
- İT: İmmünoterapi
- KAH: Koroner Arter Hastalığı
- KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- LDH: Laktat Dehidrogenaz
- MET: Mesenchymal Epithelial Transition
- MiT/TFE: Microphthalmia- Associated Transcription Factor/Transcription Factor E
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MSKCC / Motzer Skoru: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Skoru
- mTOR: Mammalian target of rapamycin
- NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı The National Comprehensive Cancer Network
- PBRM1: Polybromo-1
- PD-1: Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü -1

PDGF: Platelet derived growth factor
PD-L1: Programmed cell death ligand -1
PTEN: Phosphatase And Tensin Homolog
RAS: Rat sarcoma
RET : Rearranged During Transfection
RHK : Renal Hücreli Karsinom
SD : Süksinat Dehidrogenaz
TFE-3 : Transcription Factor E -3
tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TKİ : Tirozin Kinaz inhibitörü
TP53 : Tumor Protein P53
TSC1 : Tuberous Sclerosis 1
TSC2 : Tuberous Sclerosis 2
UCLA : University of California, Los Angeles
UISS : UCLA Integrated Staging System
USG : Ultrasonografi
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VHL : Von Hippel Lindau
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK) sistemik kemoterapi ve radyoterapi olarak kabul edilen klasik kanser tedavilerine dirençli olan, cerrahi, ablatif yöntemler, immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlar ile tedavi edilen bir hastalıktır [1]. Günümüzde kullanılan ajanların son zamanlarda popülerleşmesiyle beraber hastaların sağ kalım süreleri artmaktadır [2]. Hastalığın doğası, tedavi modaliteleri ve uygulanan nefrektomi yöntemleri nedeniyle bu hastalarda birçok renal problem görülmektedir [3]. Hastaların sağ kalım sürelerindeki artışla beraber takibi önem arz etmektedir ve birçok merkezin yeni bir uzmanlık olarak onkonefroloji klinikleri açtığı ve önerildiği görülmektedir [4].

Nefrektomi sonrasında oluşan hiperfiltrasyon cevabı ile kalan nefronlarda bir adaptasyon oluşur, sağlam kalan nefronlar büyür ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) artar ancak kalan nefronların yaşam süresi düşer. Nefrektomi sonrasında karşımıza çıkabilecek olası problemler daha çok renal vericiler üzerine yapılan çalışmalarda araştırılmıştır [5].

RHK patogenezinin aydınlatılmasıyla moleküler hedefli tedaviler geliştirilmiştir. Von-Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonunun saptanması ve hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) regülasyonu üzerindeki etkisi ile platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere çeşitli gen transkripsiyonları üzerine etki göstermektedir. VEGF hücre içerisinde etki göstermesini sağlayan tirozin kinazları inhibe ederek etki gösteren tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) olarak isimlendirilen ajanlar renal hücreli karsinom tedavisinde sıkça kullanılmaktadır ve bu ilaçların böbrek üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır [6].

Renal hücreli karsinom hastaların takiplerinde kronik böbrek hasarı, proteinüri gibi problemlerin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [7]. Ayrıca tedavide kullanılan ajanların renal sistem üzerine birçok farklı etkisi vardır. Nefrektomi operasyonları dışında hiperfiltrasyon cevabıyla ilişkili olduğu bilinen diyabet hastalığında VEGF'ün olumsuz rolü kanıtlanmış bu konuda birçok araştırma yapılmıştır [8]. Bu konuda nefrektomi operasyonu sonrasında kullanılan etkisini VEGF üzerinden gösteren TKİ'i hiperfiltrasyon açısından incelenmemiştir.

Bu sebeplerle yaptığımız çalışmada, nefrektomize renal hücreli karsinom hastalarında VEGF üzerinden etkili TKİ kullanan ve tedavisiz izlenen gruplar kıyaslanarak hiperfiltrasyon cevabı ve renal fonksiyonların araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Renal Hücreli Kanser

Renal hücreli karsinomlar (RHK) renal korteksten kaynaklanan tümörler olup yaklaşık %80-85 ile en yaygın tipidir. Renal pelvisten köken alan ayrıca transizyonel hücreli kanser, nefroblastoma ve nadir görülen renal sarkom gibi tümörler de mevcuttur [9].

2.1.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

RHK tüm solid tümörler arasında 12. Sıklıkta görülen kanser tipi olup yılda 400.000'den fazla yeni vaka tanımlanmaktadır. Her yıl yaklaşık 150.000 in üzerinde kişi RHK nedeniyle hayatını kaybetmektedir [10] (Şekil 2.2 ve 2.3). Coğrafik olarak dağılıma bakıldığında gelişmiş ülkelerde oranın daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Türkiye'de son yapılan istatistiklere göre 2018 yılında 4.728 yeni olgu renal hücreli karsinom tanısı alan mevcuttur [11].

RHK erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir[12]. İnsidansı yaşla beraber artmakta olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama yaş 64'tür. Nadir görülen genetik mutasyonlar dışında 40 yaştan önce görülmesi pek beklenmemektedir [2].

RHK insidansının yıllar geçtikçe artması, hastalığa bağlı mortalite oranlarının çok yüksek olmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım oranlarının arttığı dikkat çekmektedir [13]. ABD verilerine göre 2013-2019 yılında takip edilen hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %77.6'dır [14]. Bu artışa son yıllarda kullanılan hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi (İT) ajanlarının daha sık kullanımı ile görüntüleme yöntemlerinin artışına bağlı erken evrelerde saptanan hastaların artışı katkı sağlamaktadır[15].

RHK gelişimi için risk faktörlerinin başında sigara gelmektedir. 2016 yılında 24 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde RHK için rölatif riskte hala sigara içenlerde,

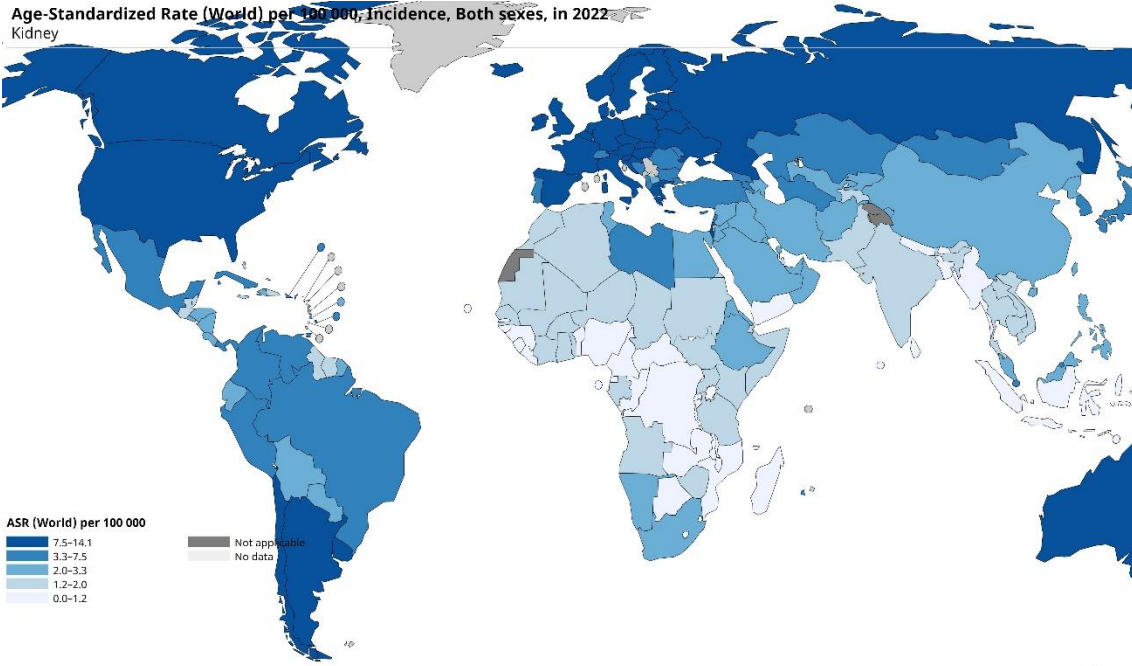
eskiden sigara içmiş olanlarda ve tüm sigara içenlerde sırasıyla 1,36, 1,16 ve 1,31 kat artış saptanmıştır [16].

Artmış vücut kitle indeksi ile RHK arasındaki ilişki geniş, prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Referans vücut kitle indeksi (VKİ) kategorisinde normal (VKİ 18,5-25 kg/m²), fazla kilolu (VKİ 25-30 kg/m²) ve obez (VKİ >30 kg/ m²) kişiler; normal bireylerle karşılaştırıldığında atfedilen rölatif risk fazla kilolular için 1,28'ken obezler için 1,77 kat olarak saptanmıştır [17]. Diğer taraftan mekanizmaları tam olarak aydınlatılamasa da RHK tanılı hastalarda obezite daha iyi prognoz göstergesidir [18]. Buna obezite paradoksu adı verilmektedir ve altta yatan mekanizmanın primer tümör ve peritümöral yağ dokusundaki transkriptomik farklılardan olduğu düşünülmektedir.

Hipertansiyon bir başka risk faktörü olarak tanımlanmıştır[2]. Bu konuda yapılmış 18 prospektifin çalışmanın bir araya getirildiği en kapsamlı meta-analize göre hipertansiyon tanısı alan hastalarda rölatif risk 1,67 olarak belirtilmiştir. Ayrıca sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artış için %10; diastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artış için %22 risk artışı gösterilmiştir [19].

Kronik böbrek hasarı ve diyalizle kazanılmış kistik hastalık öyküsü de RHK için risk faktörleridir. Diyalize giren hastalarda oluşan edinsel kistik hastalığı olan bireylerde RHK riski 30 kat artmıştır [20]. Kronik böbrek hasarı olan hastalarda bazı yayınlarda çelişkili ifadeler olsa da birçok çalışmada diyaliz tedavisinden bağımsız olarak azalmış GFH'nın RHK riskini arttırdığı gösterilmiştir [21].

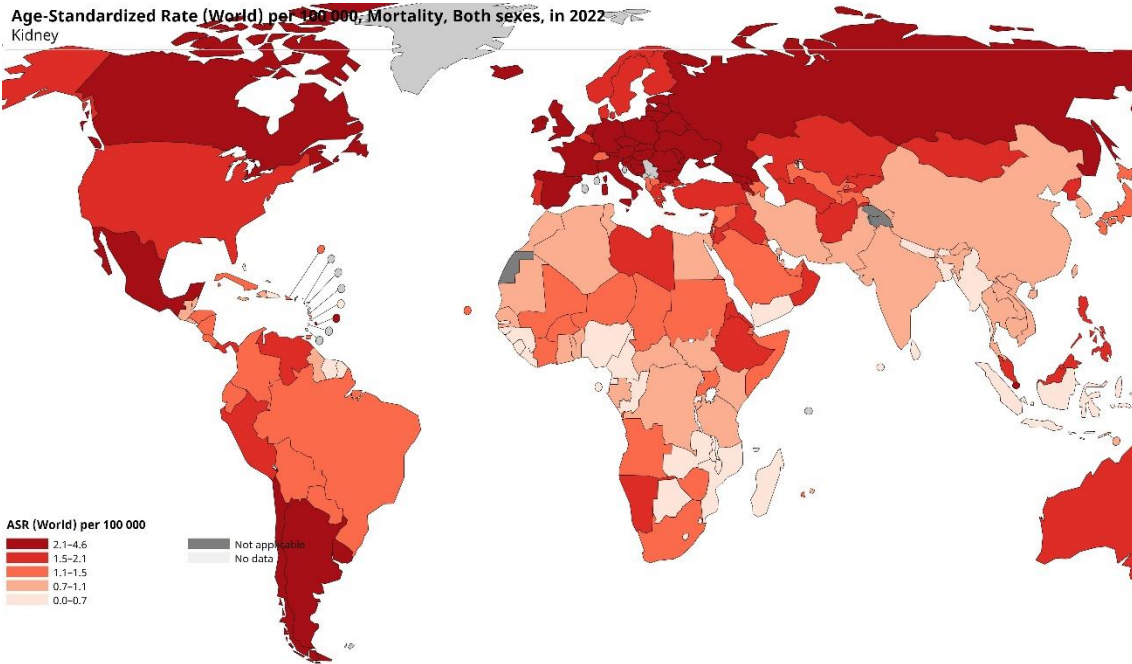
Diyabet mellitus tanısı olan hastalarda yapılan meta-analizlerde RHK için risk faktörü olduğu gösterilmiştir; 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde rölatif risk 1,42 olarak hesaplanmıştır. Kadınlar için olan riskin erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [22].



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Şekil 2.1 ve 2.2: Renal hücreli karsinomların insidans ve mortalite oranlarının coğrafi dağılımları, Rakamlar 100.000 kişi-yıl başına düşen değerlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022'deki verilerinden uyarlanmıştır.

2.1.2 Belirti ve Bulgular

RHK hastalarında çeşitli belirti ve bulguları olabilir fakat böbreklerin retroperitoneal yerleşimi gibi nedenler ile erken evrelerde genellikle belirti ve bulgu

vermezler. İleri evre hastalardaki bulgular ise sırt ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, yorgunluk ve halsizlik gibi hastalığa özgün olmayan belirtilerdir. Günümüzde yaygınlaşan görüntüleme yöntemleri ile tanı belirti ve bulgulardan çok bu şekilde tanı koyulmaktadır [15].

Hastalar tümör hücrelerinden üretilen çeşitli hormon, sitokin gibi çeşitli mediatörlerin etkileriyle oluşan paraneoplastik semptomlar ile karşımıza çıkabilmektedir; hiperkalsemi, hipertansiyon, nedeni bulunamayan ateş ve eritrositoz gibi bulgular bunların bazılarıdır [23].

Klasik triad olarak bilinen yan ağrısı, mikroskopik hematüri ve palpabl abdominal kitle tanı sırasında hastaların büyük bir kısmında yoktur, olan hastalarda ileri evre hastalığı işaret etmektedir [24]. RHK tanısı olan erkek hastalarda skrotal varikosel görülebilir ve varislerin büyük bir kısmı sol taraflıdır.

2.1.3. Tanı Yöntemleri

Spesifik belirti ve bulgusu olmayan RHK için özgün fizik muayene ve laboratuvar bulgusu yoktur. Hematüri veya diğer bulguları olan hastalarda yapılan çeşitli görüntüleme yöntemleriyle saptanan renal kitleden tanı koyulmaktadır [25]. Bu görüntüleme yöntemleri abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesidir.

2.1.4.Histopatolojik Sınıflandırma

Renal hücreli kanserler morfolojik özellikleri, büyüme paternleri, hücre orijinleri ve moleküler özellikleri göz önüne alınarak sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün son olarak 2022 yılında yayınladığı sınıflandırma güncel olarak en sık başvurulan sınıflandırma sistemidir; bu sınıflandırmada hastalığın bilinen histolojik sınıflandırmaları dışında moleküler özelliklere göre de alt tipler mevcuttur [26] (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 2022 Dünya Sağlık Örgütü Böbrek Tümörleri Sınıflaması

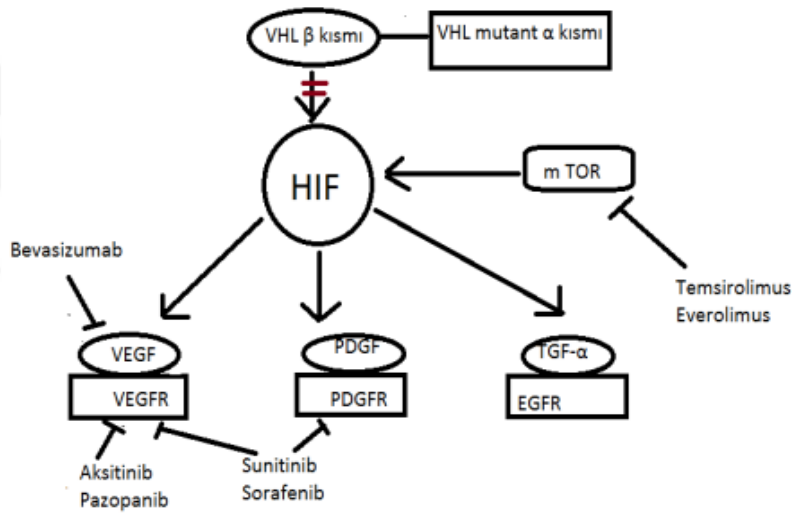
RENAL HÜCRELİ TÜMÖRLER	
1	Berrak Hücreli Tümörler -Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom -Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazm
2	Papiller Renal Tümörler -Renal Papiller Adenom -Papiller Renal Hücreli Karsinom
3	Onkositik ve Kromofob Renal Hücreli Tümörler -Böbreğin Onkositomu -Kromofob Renal Hücreli Karsinom -Böbreğin Diğer Onkositik Tümörleri
4	Toplayıcı Kanal Tümörleri -Toplayıcı Kanal Karsinomu
5	Diğer Böbrek Tümörleri -Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Tümör -Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom -Tübülökistik Renal Hücreli Karsinom -Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili Renal Hücreli Karsinom -Eosinofilik Solid ve Kistik Renal Hücreli Karsinom -Renal Hücreli Karsinom NOS
6	Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinomlar -TFE3-rearranged Renal Hücreli Karsinomlar -TFEB-altered Renal Hücreli Karsinomlar -ELOC (eski adı TCEB1)-mutated Renal Hücreli Karsinom -Fumarat Hidrataz Eksikliği olan Renal Hücreli Karsinom -Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği olan Renal Hücreli Karsinom -ALK-rearranged Renal Hücreli Karsinomlar -SMARCB1-deficient Renal Hücreli Karsinom

2.1.4.1 Berrak Hücreli Karsinom

Proksimal tübülden köken alan berrak hücreli karsinomlar en sık görülen histopatolojik alt tiptir ve tüm tümörlerin yaklaşık olarak %75-85'ini oluştururlar.

Hematojen ve lenfatik yayılım gösterirler en sık akciğer, kemik ve karaciğer metastazları karşımıza çıkmaktadır.

En sık görülen genetik anomali 3. kromozomda görülen VHL tümör süpresör geninde görülen genetik anomalidir, hem ailesel hem de sporadik vakalarda sık karşılaşılmaktadır. VHL gen inaktivasyonu HIF yolağı üzerindeki kontrol mekanizmasının ortadan kalkmasına ve hücrenin hipoksik durumdaki fonksiyonlarının aktivasyonuna neden olmaktadır, artan anjiyogenez ve metabolizma faaliyetleri tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır[27]. Bu yolak üzerinden etki eden VEGF tabanlı TKİ ajanlar RHK tedavisinde sık başvurulanan ajanlardan biridir [28].



Şekil 2.3: VHL gen aktivasyonu ve HIF yolağının aktivasyonunun şeması, HIF ve VEGF üzerinden etkili TKİ ve mTOR inhibitörleri

2.1.4.2 Papiller Renal Tümörler

Berrak hücreli karsinomdan sonra ek sık görülen olan Papiller renal karsinomlar proksimal tübülden köken alıp tüm tümörlerin %10-15'ini oluşturmaktadır [29]. DSÖ'nün 2022'deki son klasifikasyonundan önce papiller renal karsinomlar tip 1 ve tip 2 olarak ayrılırlardı, tip ayrımının kaldırılmasının önemli sebebi iki grubun birbirlerinin özelliklerini taşıması ve tip 2 papiller RHK grubunda bulunan vakalarının çoğunun moleküler yöntemlerle tanı alınan RHK grubuna dahil edilmiş olmasıdır [30].

2.1.4.3 Kromofob ve Onkositik Renal Hücreli Tümörler

Kromofob RHK'lar interkale hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir. Kromofob RHK hastalık progresyonu ve ölüm riski açısından diğer renal hücreli karsinomlara göre daha iyi prognozludur [31].

Onkositik tümörler yaygın olarak görülen tümörler değildirler ve tüm tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar[32]. Onkositik tümörler neredeyse her zaman benign seyrederekler, çok büyük boyutlarda olsalar bile nadiren metastaz yaparlar[33].

2.1.4.4 Toplayıcı Kanal Tümörleri

Toplayıcı kanal hücreleri nadir görülen tümörlerdendir fakat genellikle genç bireylerde ortaya çıkarlar ve agresif bir seyir göstermektedir[34]. Genç bireylerde daha sık görülmesine karşın genetik bir yolak gösterilememiştir. Hastalar genellikle makroskopik hematüriyle başvururlar ve tümör hücreleri biyolojik olarak transizyonel hücre tümörlerine benzeyebilir[35].

2.1.4.5 Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinomlar

RHK tanısında sıklıkla histopatolojik özellikler kullanılmaya devam etmektedir fakat karakteristik moleküler özelliklerine göre de tanımlanmaktadır (Tablo 2.1).

2.1.5. Evreleme

Renal kitle tespit edildikten sonra hastalık yaygınlığı, prognozu ön görme ve tedavi seçeneğine karar vermek amacıyla evreleme yapılmaktadır.

Renal kitlenin büyüklüğü, çevre dokulara uzanımı, lokal ve bölgesel tutulumun belirlenmesi için öncelikle abdomen BT tercih edilmektedir. Operasyon öncesi yapılan abdomen BT ile operasyonda elde edilen bulgularla yapılan retrospektif çalışmalarda renal ven invazyonu %96 özgüllükle, metastatik lenf nodlarının %88 özgüllükle, perinefrik bölgeye uzanım %98 özgüllükle, uzak organ invazyonlarının %100 özgüllükle saptanabildiği gösterilmiştir[36].

RHK evrelemede Amerika Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem hastalığın anatomik yayılımı dikkate alarak hastaları gruplara ayırmaktadır. T, primer tümör boyutunu; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı belirtir. AJCC tarafından son olarak 2017'de TNM evreleme sisteminin 8. versiyonu yayınlanmıştır (Tablo 2.2 ve tablo 2.3) [37].

Tablo 2.2 ve 2.3 Sekizinci Tümör-Nod-Metastaz Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 4 cm, böbreğe sınırlı
T1b	Tümörün en büyük çapı >4 cm ve ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T2	Tümörün en büyük çapı >7 cm, böbreğe sınırlı
T2a	Tümörün en büyük çapı >7 cm ve ≤ 10 cm, böbreğe sınırlı
T2b	Tümörün en büyük çapı >10 cm, böbreğe sınırlı
T3	Tümör büyük venler içine uzanıyor veya böbrek çevresi dokulara yayılıyor, fakat Gerato fasyası dışına çıkmamış veya ipsilateral adrenal beze uzanım
T3a	Tümör renal vene veya onun segmental dallarına uzanım gösteriyor ya da pelvikalisijel sistem invazyonu veya perirenal ve/veya renal yağ doku invazyonu
T3b	Tümör diyafram altı vena kavaya uzanım gösteriyor
T3c	Tümör vena kavanın diyafram üstündeki kısmının içine veya vena kava duvarına invazyon göstermiş
T4	Tümör doğrudan Gerato fasyası dışına yayılıyor (ipsilateral adrenal beze uzanım dahil)
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodu invazyonu yoktur
N1	Bölgesel lenf nodu invazyonu vardır
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

TNM EVRESİ	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1-T2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.1.6. Prognostik Faktörler

Renal kitle saptanan ve ileri inceleme yapılan hastaların çoğunda operasyon uygulanmaktadır. Erken evrede saptanan hastalar için nefrektomi küratiftir fakat hastaların önemli bir kısmında hastalık yeniden ortaya çıkacaktır[38]. Aynı zamanda lokal ileri ve metastatik hastalığı olan vakalarda da nefrektomi uygulanabilir fakat bu hastalarda kullanılacak tedavi modaliteleri farklılık göstermektedir. Bu sebeple hastaların öncelikli olarak prognostik faktörler açısından değerlendirilmesi ve sonrasında tedavi kararının verilmesi daha sağlıklı olacaktır. Prognostik faktörler arasında anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler rol oynamaktadır.

2.1.6.1. Hastalığın Evresi

Yukarıda bahsedilen TNM evreleme sisteminin 8.versiyonu hastaları prognostik evre gruplarına göre ayıran bir sistemdir ve prognozu etkileyen en önemli faktördür (Tablo 2.2 ve tablo 2.3) [39].

Yapılan çalışmalar incelendiğinde evre I hasta hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranlarının %90'ın üzerinde olduğu[40], evre II hastaların ise %73-90 aralığında olduğu görülmektedir[41]. Evre III hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının %40-70 arasında olmakla birlikte, subtiplere göre sağkalım oranları çeşitlilik göstermektedir[42]. Her üç evrede ve subtiplerde diğer prognostik değerlerden bağımsız olarak tümör boyut artışı ve toplayıcı sistem invazyonu kötü prognostik faktörler olarak gösterilmiştir[43, 44].

Metastatik hastalığı olan evre IV hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının %15-40 aralığında olduğu görülmüştür, buradaki farkın tümörün derecesi ile ilgili olduğu

düşünülmektedir, günümüzde kullanılan immünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler ile sağ kalım artmaktadır[45, 46].

2.1.6.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri

Histopatolojik grupların prognoza etkisi tartışmalı bir başka konudur. 2005 yılında yapılan 4000 hastanın dahil edildiği çok merkezli, geniş ve uluslararası bir çalışmada berrak hücreli karsinom, papiller ve kromofob histolojideki tümörler arasında fark saptanmamışken[47], daha güncel ve yine geniş çalışmalarda berrak hücreli karsinomlarda mortalite ve metastaz gelişme riskinin diğer iki tipe göre daha yüksek olduğu bulunmuştur[48, 49].

Histolojik özelliklerinin yanında tümörün derecesi bağımsız prognostik bir göstergedir, tümör hücrelerinin çekirdek özelliklerine göre yapılmış olan Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi en yaygın kullanılan sistemdir[50] Derece 1'den Derece 4'e kadar olan sınıflandırma sisteminde derecenin artmasıyla sağkalım oranlarında azalmayı gösteren çalışmalar mevcuttur[51, 52].

2.1.6.3. Klinik Özellikler

RHK hastalarında tümörün evresi ve histopatolojik özelliklerinin yanı sıra klinik faktörler de prognozu etkilemektedir. Kötü performans durumu, semptomlar ve paraneoplastik sendromların olması kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır [53, 54].

Metastatik RHK tanılı hastalarda Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Skoru (MSKCC / Motzer Skoru) kullanılmaktadır. Bu skorlama, metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda düşük Karnofsky performans durumuna sahip olmanın (<%80), yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyine (normal üst sınırın 1.5 katından fazla), düşük hemoglobulin düzeyine (normal alt sınırdan düşük), yüksek düzeltilmiş kalsiyum düzeyine (10 mg/dL'nin üzerinde) ve tanı ve tedavi arasındaki süreye dair risk faktörleri içermektedir.

Bu beş risk faktörüne göre hastalar üç gruba ayrılmıştır. Risk faktörü olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 20 ay iken, bir veya iki risk faktörüne sahip olan

hastalarda bu süre 10 ay, üç veya daha fazla risk faktörüne sahip olan hastalarda ise 4 ay olarak belirlenmiştir[53] (Tablo 2.5).

Tablo 2.4 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Skoru ve Kategorileri

Risk Faktörleri	
Karnofsky Performans Skoru	<%80
Laktat Dehidrogenaz Düzeyi	Normal üst sınırın 1.5 katı
Hemoglobin Düzeyi	Normal alt sınırdan düşük
Kalsiyum Düzeyi	10 mg/dL'nin üzerinde
Tanı ve Tedavi Arasındaki Süre	1 yıldan kısa

Risk Kategorileri	
Düşük Risk	0
Orta Risk	1-2
Yüksek Risk	3 ve üzeri

Metastatik hastalarda hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasıyla beraber yeni skor sistemleri geliştirilmiştir. Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyomu (IMDC) altı parametreden (Tanı ve tedavi başlangıcı arasında bir yıldan az süre olması, Karnofsky performans statüsünün <80 olması, anemi, hiperkalsemi, normalden yüksek nötrofil değeri ve trombositoz) oluşan skora sistemini oluşturmuşlardır ve hastaları üç farklı risk grubuna ayırmışlardır[55]. Hiçbir risk faktörü içermeyen iyi risk grubundaki hastaların ortalama sağ kalımları 43,2 ay, bir veya daha fazla risk faktörü olan ortalama risk grubundaki hastaların ortalama sağ kalımı 22,5 ay, üç veya daha fazla risk faktörü olan yüksek riskli grubun ortalama sağ kalımı 7,8 ay olarak bulunmuştur.

2.1.7. Renal Hücreli Kanseri Tedavisi

RHK tedavisinde hastalığın yaygınlığı, yaşı ve komorbiditeleri gözle alınarak tedavi planı çizilmesi önerilmektedir. Tedavi aşamasında hastalar evresine göre iki grup; lokalize; evre I, II ve III hastalar ve ileri evre; evre IV hastalar olacak şekilde değerlendirilirler.

Lokalize RHK hastalarında ameliyat ile kür elde edilebileceği için standart tedavi cerrahidir, ayrıca ablatif tedavi seçenekleri de uygulanabilmektedir. Hastalığın ve tümörün evresine göre radikal ya da nefron koruyucu cerrahi seçenekleri uygulanmaktadır[56]. Radikal nefrektomi uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda SDBH gidişin daha fazla olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur[57]. SDBH gelişen hastalarda kardiyovasküler hastalık, hospitalizasyon ve ölüm riski artmaktadır[58]. Bu nedenlerden dolayı nefron koruyucu cerrahi yani parsiyel nefrektomi seçeneği ile daha az kronik böbrek hasarı ve daha az kardiyovasküler olaylar ile genel sağ kalımın daha uzun olabileceği gösterilmiştir[59]. Genel sağ kalımın yanında onkolojik sonuçlar açısından da uzun dönem sonuçların daha iyi olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur[60]. Bu veriler ışığında özellikle T1 hastalığı olan vakalarda parsiyel nefrektominin düşünülmesi önerilmektedir[61], tümörün boyutu, yerleşimi ve hastanın durumu gibi özelliklere göre cerrahi seçeneklerin değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır.

Cerrahi sonrası adjuvan tedaviyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve tedavinin net yararı gösterilememiştir. Güncel Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCNN) T1 ve T2 hastalarda aktif gözlem önerilirken, T3 hastalarda immünoterapi (İT) ön planda olmak üzere TKİ veya aktif gözlem önerilmektedir [61]. TKİ'yle ilgili yapılan en kapsamlı çalışmalarda, tümör histolojisi fark etmeksizin lokal ileri hastalığa sahip vakalarda plasebo ile karşılaştırıldığında faydası gösterilememiştir [62]. TKİ'lerinin lokalize hastalığıdaki faydası, ilk kez sunitibin yüksek riskli berrak hücreli karsinom hastalarında hastalığına özgü sağ kalımı artırmasıyla gösterilmiştir [63]. Yukarıdaki tüm çalışmaların beraber değerlendirildiği yaklaşık yedi bin kişinin dahil edildiği meta-analizde TKİ'lerinin hastalığına özgü sağ kalım üzerine faydalı olduğu fakat genel sağ kalım üzerine olan katkısının net olmadığı ortaya konulmuştur [64].

T hücreleri üzerindeki programlanmış ölüm reseptörü-1'i (PD-1) hedef alan ve İT olarak ifade edilen ajanlar adjuvan tedavide kullanılmaktadır. NCNN Evre II ve Evre III hastalığı olan hastalarda kullanımını önermektedir [9], ayrıca UISS risk hesaplamasında beş yıllık rekürrens oranı %30'dan fazla olanlar için pembrolizumab tedavisinin faydası çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve önerilmektedir [65, 66], fakat yapılan çalışmalarda genel sağ kalım üzerine olan etkinin tam gösterilememiş olması nedeniyle benzer hastalar aktif gözlemlerle de takip edilmektedir.

Evre IV hastaların tedavisinde günümüzde cerrahi ve sistemik tedavi uygulanmaktadır. Cerrahi olarak rezeke edilebilecek hastalarda sitoredüktif cerrahi önerilmektedir[67]. Hedefe yönelik ajanların genel sağ kalım başarı şansının araştırıldığı bir çalışmada sitoredüktif cerrahi uygulanan hastaların genel sağ kalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir[68].

Sistemik tedavi olarak günümüzde hedefe yönelik ajanlar ve İT kullanılmaktadır. Hastalığın histopatolojik olarak berrak hücreli karsinom ya da berrak hücreli karsinom olmayan olmak üzere ikiye ayrılması sonrasında prognoz skorlarına göre hastalar risk sınıflarına ayrılır ve bahsedilen ajanlar tek başına ya da kombine şekilde kullanılır:

Berrak hücreli karsinomlarda prognoz kriterlerine göre düşük risk grubunda olan ve sınırlı hastalık yüküne sahip olan kişilerde aktif gözlem ya da sunitinib ve pazopanib gibi oral ajanlar tek başlarına tercih edilmektedir[69]. Hastalık yükü fazla olan veya semptomatik olan hastalarda immünoterapi bazlı rejimler tercih edilmektedir.

Prognoz kriterlerine göre orta ve yüksek risk grubunda olan ve hayatı tehdit edici hastalık yüküne sahip kişilerde pembrolizumab ve lenvatinib kombinasyonu veya nivolumab ve kabozantinib kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir[70, 71]. Yapılan çalışmalara tüm kombinasyonların tek ajan sunitinibe göre genel sağkalımda etkili olduğu gösterilmiştir, cabozantinib tedavisinin yapılan çalışmalarda sunitinibden daha etkilidir ve tedavide ilk sıra ajan olarak kullanılabilir[72]. Ayrıca düşük dereceli ya da orta-yüksek dereceli fark etmeksizin tüm gruplarda eğer diğer tedaviler temin edilemiyorsa tek başına pazopanib ya da sunitinib benzer etkinlik göstererek kullanılmaktadır[73]

2.2 VEGF ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri

VEGF anjiyogenez sürecinde en önemli endotelial büyüme faktörüdür, yedi üyeden oluşur. VEGF üyeleri özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler; bu reseptörler tirozin kinaz reseptörleridir. Özgün ligandların reseptörlere bağlanmasıyla dimerizasyon gerçekleşir ve reseptörün hücre içinde bulunan tirozin kinaz bölümü otofosforilasyonla aktiflenir. VEGF endotelial hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını

uyarır, vasküler geçirgenliği artırır, endotelde bağımlı vazodilatasyonu yürütür, fizyolojik ve patolojik anjiogeneze kardinal rol oynar [74]. VEGF ve iki VEGF reseptörlerinin tamamı normal böbreğin glomerül ve tübüllerinde eksprese edilir [75], bundan dolayı nefrolojik yan etkileri sıklıkla görülmektedir.

VEGF reseptörünün hücre içerisinde etki göstermesini sağlayan hücre yolağı tirozin kinazların inhibisyonundan sorumlu olan moleküllere TKİ denilmektedir ve birçok karsinom tedavisinde kullanılmaktadır. RHK patogeneğinde keşfedilen HIF birikimi ve bu birikimin PDGF ve VEGF olmak üzere birçok transkripsiyona neden olduğu aydınlatıldıktan sonra RHK tedavisinde kullanılmaktadır; sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, cabozantinib, lenvanitinib, erlotinib ve tivozanib RHK tedavisinde kullanılan ajanlardır (Tablo 2.4)

Tablo 2.4: Renal Hücreli Karsinomda Kullanılan Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Majör Hedef Molekülleri

Sunitinib	VEGFR, PDGFR, KIT
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, KIT
Axitinib	VEGFR
Sorafenib	VEGFR, PDGFR
Cabozantinib	VEGFR, AXL, MET
Lenvantinib	VEGFR, FGFR, KIT
Erlotinib	EGFR
Tivozanib	VEGFR, FGFR, KIT

2.2.1 Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

TKİ'leri genel olarak benzer yan etki profilleri olsa da hedeflenen molekül ve inhibisyona göre farklılık gösterebilmektedir. Vücudumuzun birçok bölgesinde bulunan reseptörleri ve molekülleri etkilemesi nedeniyle geniş bir yan etki profiline sahiptir.

Sık görülen yan etkiler yorgunluk, halsizlik, hipertansiyon, proteinüri, kardiyak toksisite, ishal, stomatit, döküntü, pigmentasyon kaybı, karaciğer enzimlerinde artış, elektrolit anomalileri, hipotiroidizm, el-ayak sendromu, myelotoksisitedir [76].

Hipertansiyon ve hipotiroidizm yan etkilerinin daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [77, 78].

2.2.2 Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Nefrolojik Yan Etkileri

Hipertansiyon en çok görülen yan etkilerden birisidir ve doz bağımlıdır. Hipertansiyon için bilinen risk faktörleri bu hasta grubunda gelişecek hipertansiyonu öngörmeye başarısız olmuştur[79]. Birçok faktörün hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı ve en çok katkıda bulunan mekanizmanın nitrik oksit yetersiz üretimi ve/veya azalmış düzey olduğu düşünülmektedir [80]. Yan etkinin yönetilmesi için hastaların evde kan basıncı ölçümleri yapmaları önerilmeli, hedef kan basıncı değerlerinin üstüne çıkan hastalarda antihipertansif tedavinin başlanması planlanmalıdır. Yan etki olarak ayrıca proteinüri görülmesi nedeniyle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin veya anjiotensin reseptör blokörlerinin kullanılması düşünülebilir.

Proteinüri bir diğer sık görülen yan etkilerdendir. VEGF sinyal inhibisyonu üzerinden gelişmesi nedeniyle ajanların tamamında görülmesi muhtemeldir. VEGF sinyal inhibisyonu, glomerüler kapillerde endotelial fenestrasyonların kaybı, podosit kaybı, glomerül endotelinin ayrışması, glomerül hipertrofisi, trombotik mikroangiopati ve nefrektomiye sekonder adaptif hiperfiltrasyon proteinüri gelişme mekanizmalarının başlıcalarıdır. TKİ kullanımıyla birçok hastanın bu yan etkileri deneyimleyecek kadar uzun yaşaması üzerine bu hastalardan tedavi öncesinde ve periyodik olarak dipstick ve/veya kantitatif protein ölçümü yapılması önerilmektedir. 1 grama kadar olan izole proteinürilerde izlem önerilmekteyken üzerine çıkması veya eşlik eden başka bir nefrolojik yan etki olması halinde nefroloji konsültasyonu önerilmektedir[81].

TKİ'lerinin primer nefrotoksik hasara sebep olup olmadığı netleştirilememiş bir konudur. Nefrotoksisite görülen hastalarda, sekonder otoimmün bozukluklar ve dehidratasyon gibi faktörlerin karıştırıcı etkisi gibi kanser hastalarında görülen birçok durum nedeniyle böbrek biyopsisinin yapılmıyor oluşunun altta yatan kesin mekanizmaların bilinmemesine katkısı vurgulanmıştır [82]. Yapılan başka bir çalışmada bazı TKİ'lerinin nadiren nefrotoksisite yaratabileceği fakat bu ajanların kronik myeloid lösemide kullanılan ajanlar olduğu gösterilmiştir[83]. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ilacı nefrotoksik olarak kabul etmemektedir. Biyopsi yapılabilmemiş az sayıdaki hastada

yapılan bir çalışmada trombotik mikroanjiopati, glomerüloskleroz, immün kompleks ilişkili glomerülo nefrit, akut interstisyel nefrit gibi akut böbrek hasarını açıklayabilecek durumlar gösterilmiştir ve ayrıca çoğu vakada ajanın kesilmesiyle böbrek fonksiyonlarının eski durumuna döndüğü görülmüştür[84]. Böbrek hasarını göstermede klinikte serum kreatinin bazlı formül yöntemleri kullanılmaktadır ve CKD-EPI formülü glomerüler filtrasyon hızını hesaplamada doğruluk oranı en yüksek olan hesaplama olarak kullanılmaktadır[85]. Kanseri hastalarında kreatinin bazlı hesaplamaların yaygın görülen kaşeksi nedeniyle yetersiz olduğu ve başka hesaplama yöntemlerinin kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur[86, 87].

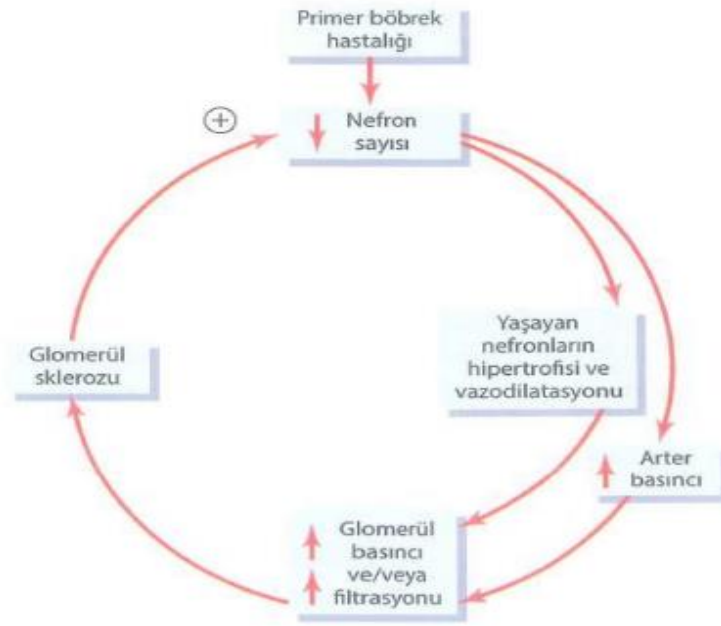
TKİ metastatik RHK hastalarındaki renal fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen bazı çalışmalarda, TKİ kullanımının GFH kaybına yol açtığı fakat kullanılan TKİ'lerinin tipine göre renal fonksiyonlar üzerine farklı etkilerinin olduğunu gösterilirken; bazı çalışmalarda GFH kaybı ve ilaç tipine göre bu farklılık gösterilememiştir[88, 89]. GFH kaybı için %10'luk bir düşüş hızını anlamlı olarak kabul eden ve sunitinib ile sorafenibin kıyaslandığı bir diğer çalışmada sorafenibin belirgin bir GFH kaybına yol açmadığı fakat sunitinibin belirgin kayba neden olduğu gösterilmiştir[88]. Fakat yapılan çalışmalar incelendiğinde TKİ'lerinin ya ilk ajan olarak verilmediği ve hasta seçiminde nefrektomi standardizasyonunun olmadığı görülmüştür.

2.3 Renal Fizyoloji ve Hiperfiltrasyon Cevabı

Böbrekler yabancı maddelerin ve metabolik atıkların atılımını, su ve elektrolit dengesini düzenleyen ve homeostazisin sağlanmasından sorumlu hayati organımızdır. Böbrekler, bu fonksiyonları filtrasyon, geri emilim, atılım ve sekresyon basamakları ile gerçekleştirmektedir. Böbreğin bu işlemleri yapan en küçük birimine nefron denir. Nefronlar glomerül, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan oluşur. Nefronların yenilenme yeteneği yoktur, her iki böbrekte yaklaşık bir milyon nefron vardır. Nefronlar yaşlanmayla beraber fizyolojik olarak, hastalıklarla beraber patolojik olarak azalmaktadır[90, 91]. Nefron kaybı en dramatik şekilde nefrektomi operasyonlarında görülmektedir. Nefrektomi operasyonu en sık, RHK ve renal transplantasyon vericilerinde uygulanır.

Nefron kaybıyla beraber böbreklerde uyum sağlayıcı adaptif cevap gelişir; nefronda kan akımı artar, kompensatuar hipertrofi olur ve GFH artar; bu oluşan cevaba glomerüler hiperfiltrasyon cevabı denir. 1991 yılında Anderson ve ark.'nın yaptığı çalışmada renal vericilerde nefrektomi operasyonu sonrasında oluşan kompensatuar hipertrofinin birinci haftadan itibaren başlayarak bir yıla kadar sabit kaldığı gösterilmiştir[92].

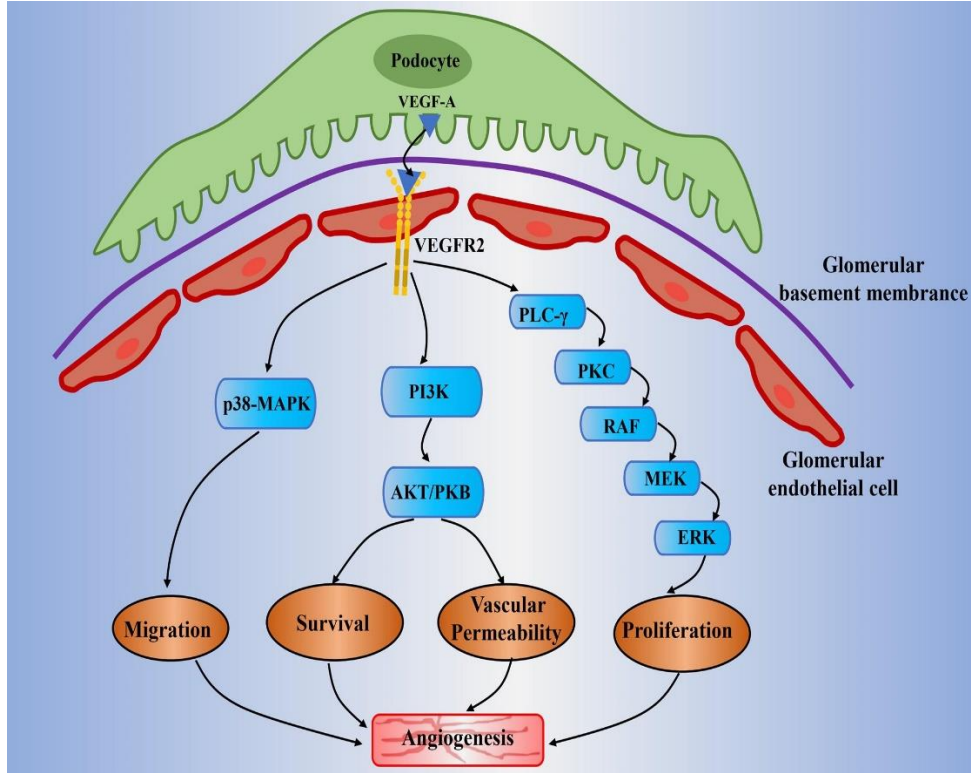
Bu oluşan cevap erken dönemde böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etki etmektedir fakat zamanla hipertrofiye sekonder oluşan vasküler dirençle beraber tübülde geri emilimi azaltan işlevsel değişiklikler görülmektedir. Bu konuda ilk teori 1981'de Brenner ve arkadaşları tarafından diyabetik hastalarda oluşan maladaptif hiperfiltrasyon cevabının son dönem böbrek hastalığına (SDBH) gidişe katkıda bulunduğu [93]. Nefron kaybı sonrasında kan akımında artışla beraber glomerüler kapiller basınç artar, artmış basınçla beraber afferent arteriolde efferente göre daha fazla vazodilatasyon görülür. Böylece oluşan rölatif vazokonstriksiyon sonucunda intraglomerüler basınç artar [94]. Artan intraglomerüler basınç nefroskleroz ve glomerüloskleroz ile sonuçlanır ve son dönem böbrek hastalığına gidiş görülür. Azalmış nefronlarda renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizmasını aktive olarak sıvı ve tuz tutulumu yaparlar bunun sonucu olarak ekstraselüler hacimde artış olur; bu artış SDBH gidişi hızlandırır[95]. Westenberg ve ark. yaptıkları hayvan deneylerinde nefrektomi sonrasında oluşan hipertrofi ve glomerüler volüm artışı ile glomerüloskleroz varlığını göstermişlerdir[96]. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri oluşan intraglomerüler basıncı azaltarak renal koruma sağlarlar[97].



Şekil 2.4: Maladaptif hiperfiltrasyon hasarının renal sistem üzerine olan etkisi

Maladaptif hiperfiltrasyon cevabı olan hastalarda görülen nefroskleroz ve glomerüloskleroz ayrıca ileri yaş, diyabet, hipertansiyon ve proteinüri varlığında da görülebilmektedir.

Diyabetik nefropatide hücre dışı matriks proteinlerinin mezengial interstisyel alanda birikmesi sonucunda oluşan yaygın ve nodüler değişiklikler sonucunda nefroskleroz ve glomerüloskleroz ile beraber fibrozis görülmektedir[98]. Diyabetin böbrekler üzerine olan negatif etkisinin nedenlerinden biri artmış VEGF'dür[99]. Diyabetik nefropatinin erken döneminde morfolojik değişiklikler olmadan hasar başlar, bu değişiklikleri saptamak için yapılan çalışmalarda glomerüllerde artmış VEGF ekspresyonu saptandı[100]. Flyvbjerg ve ark. anti-VEGF bazlı monoklonal antikörlerin diyabetik farelerde mikroalbuminüri ve glomerüler hipertrofiyi azalttığını gösterdi[101]. Her ne kadar bu faydalı etkiler hayvan deneylerinde gösterilmiş olsa da kanser tedavisinde kullanılan anti-VEGF monoklonal antikoru bevacizumab tedavisinin insanlarda proteinüri, nitrik oksit aracılı hipertansiyon ve trombotik mikroanjiyopati yan etkilere neden olduğu gösterildi[102-104], bu gerekçelerden dolayı anti anjiyogenez bazlı tedaviler diyabetik nefropati tedavisinde kullanılmamaktadır.



Şekil 2.5: Diyabetik nefropatide VEGF A/VEGFR2 sinyalinin aracılık ettiği anormal anjiyogenezin potansiyel mekanizmaları sonucunda: Endotel hücrelerinin proliferasyonu, vasküler geçirgenlik artışı, endotel hücresinin göçü ve hücre ölümü

Hipertansiyon varlığında vasküler hasar veya arteriyoskleroz sonucunda renal parankim yerine kollajen dokunun geçmesi sonucunda oluşan fibrozis ile hastalarda son dönem böbrek hastalığına gidiş görülmektedir[105].

Yaşlanmanın böbrek üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı renal vericilerde yapılan perioperatif biyopsi sonucunda yaşlı hastalarda daha yüksek oranda nefroklerozis saptanmıştır[106].

Hiperfiltrasyon cevabının uzun dönemde maladaptif bir cevaba dönüşmesiyle hastalarda proteinüri ve SDBH'na gidiş izlenmektedir, yukarıda bahsedilen komorbid hastalıklar ve yaş gibi parametreler bu hasarı hızlandırmaktadır.

RHK hastalarında nefrektomi sonrasında SDBH'na gidişi araştıran 12 yıllık bir kohort çalışmasında RHK'un bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışma incelendiğinde ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon tanısı olanlarda bu riskin

arttığı gösterilmiştir [107]. Bu konuyla ilgili yapılan diğer geniş ölçekli çalışmalarda nefrektomi tipi, preoperatif proteinüri ve operasyon sonrasında akut böbrek yetmezliğinin de risk faktörü olduğu gösterilmiştir[108-110]. Yap ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı çalışmada, on bir binin üzerinde nefrektomi hastasında, parsiyel nefrektominin SDBH'na gidişte önemli bir risk faktörü olduğu ve SDBH olan hastalarda sürekli renal replasman tedavi ihtiyacının radikal nefrektomi yapılan grupta daha fazla olduğunu gösterilmiştir. [111].

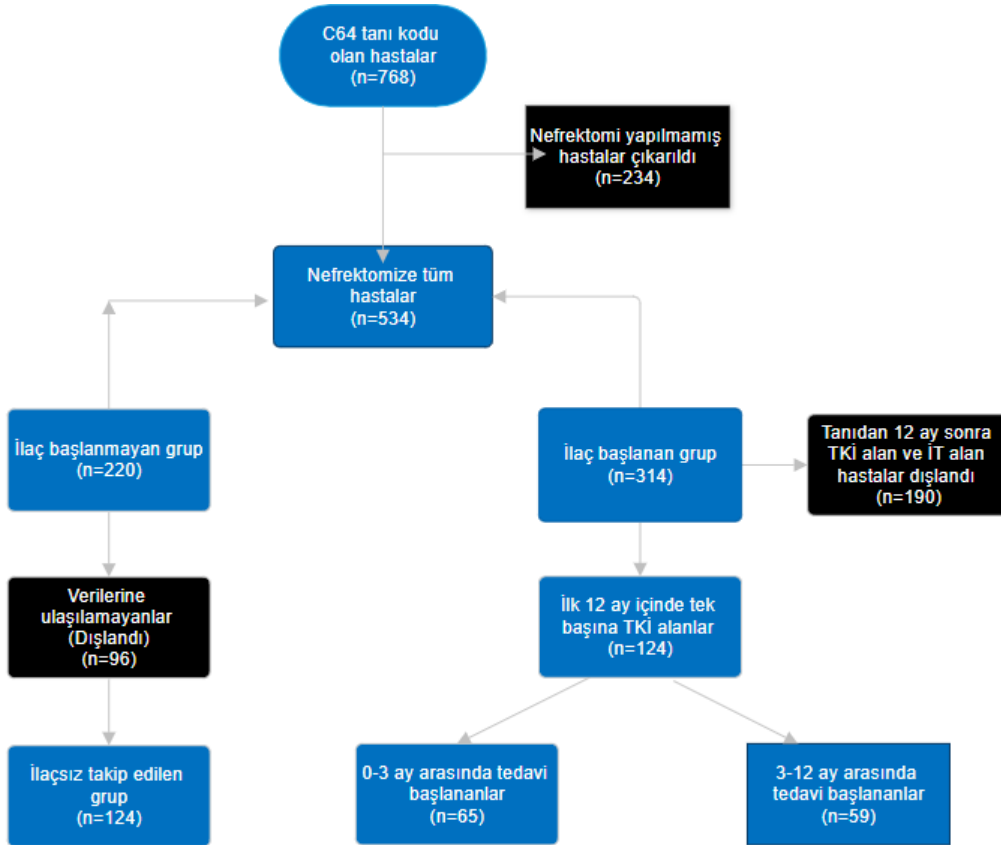
Oluşan kompensatuar hipertrofi için pratikte en sık kullanılan yöntem kreatinin bazlı tahmini GFH ölçümüdür, kullanılan yöntemler içerisinde en güvenilir yöntem CKD-EPI formülüdür[112], tahmini GFH(tGFH) ölçümü yanında görüntüleme yöntemleriyle de kompensatuar hipertrofi ölçümleri yapılmaktadır [113].

Bu nedenlerden dolayı nefron kaybının en dramatik olduğu nefrektomi operasyonu sonrasında RHK hastalarında nefrektomi operasyonunun, kullanılan VEGF bazlı TKİ'lerinin hiperfiltrasyon cevabına ve renal fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 01 Ocak 2015 ve 01 Haziran 2023 tarihleri arasında renal hücreli kanser tanısı alan tüm hastalar dahil edildi. Bu tarihler arasında renal hücreli kanser tanısı girilen (Tanı Kodu: C64) hastaların listesi Hastane Bilgi İşlem Daire Başkanlığı'ndan temin edildi. Çalışmanın başında 758 hasta çalışmaya dahil edildi, nefrektomi operasyonu uygulanmayan hastalar dışlandı, geriye kalan hastalardan ilk tedavi olarak tirozin kinaz inhibitörü dışında ajan kullanan veya kombine tedavi alanlar dışlandı, renal hücreli karsinom tanısı ve tirozin kinaz inhibitörü başlanması arasında 12 aydan uzun süre olanlar dışlandı; sonuç olarak 248 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların seçimi ve akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir. İlaçsız takip edilen tüm hastaların (n=124) operasyonu ve patolojisi Hacettepe Üniversitesi'nde, TKİ başlanan hastaların %79,8'inin (n=99) operasyonu ve patoloji raporu Hacettepe Üniversitesi'ndeydi.



Şekil 3.1 Çalışma popülasyonu akış şeması

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve patoloji bulguları hastane elektronik veri tabanı ve hasta dosyalarından temin edildi. Hastaların mortalite verilerine hastane veri tabanının yanında ‘Ölüm Bildirim Sistemi’ üzerinden ulaşıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, histopatolojik sınıflama, preoperatif spot idrar protein/kreatinin oranı, preoperatif serum kreatinin değeri, preoperatif glomerül filtrasyon hızı, nefrektomi tarihi ve tipi, kanser evreleri, tirozin kinaz inhibitörü kullanımı, başlanan tirozin kinaz inhibitörü, tirozin kinaz inhibitörlerinin tanı sonrasında ne zaman başladığı, postoperatif spot idrar protein/kreatinin oranı, postoperatif serum kreatinin değeri, postoperatif glomerül filtrasyon hızı, 1. 3. 6. 12. ve 18. ay, 2. 3. 4. ve 5. yıl spot idrar/protein kreatinin oranı, serum kreatinin değeri ve glomerül filtrasyon hızı, tirozin kinaz inhibitörlerinin hipertansiyon ve proteinüri yan etkileri, MSKCC skoru ve exitus durumu kaydedilmiştir.

Hastaların tGFH hesaplaması hastanemizde gaz kromatografi-izotop dilüsyon mass spektrometri yöntemiyle ölçülen kreatinin değeri üzerinden 2021 revize CKP-EPI formülü ile hesaplandı.

$$GFR = 142 * \min(\text{Serum creatinine}/\kappa, 1)^{\alpha} * \max(\text{Serum kreatinin}/\kappa, 1)^{-1.2} * 0.9938^{\text{Age}}$$

Şekil 3.2 Revize CKD-EPI formülü

3.2 Çalışmada Kullanılan Tanımlar

Hipertansiyon; antihipertansif tedavi altında olmak ya da iki farklı zamanda yapılan iki ofis kan basıncı ölçüm değerinde ortalama kan basıncının >140/90 mmHg değerlerinin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır[114].

İlaça bağlı hipertansiyon; hastalara ilaç başlandıktan sonra evde ya da hastanede yapılan ölçüm değerlerinde ortalama kan basıncının >140/90 mmHg üzerinde olması durumunda koyulmuştur, ilaç başlanmadan önce hipertansiyon tanısı olanlar bu gruba dahil edilmedi.

Diyabetes Mellitus: Oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi almakta olan hastalar ile birlikte, diyabet tedavisi almayan ancak başvuru anındaki HbA1c düzeyi \geq %6,5 olan ya da açlık kan şekeri \geq 126 mg/dL olan hastalar diyabetik olarak kabul edilmiştir[115].

3.3 Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Mann Whitney U testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Kruskal Wallis testi, süreli bir değişkenin ortalama değerinin toplam ortalama ile arasındaki farkın belirlenmesinde One Sample, Kolmogorov-Smirnov testi, parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Independent Sample t testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için One Way ANOVA (hangi grup ortalamasının diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik sağlanıyorsa Tukey, sağlanmıyorsa Tamhane's T2 testi), süreli bir değişkenin ortalama değerinin toplam ortalama ile arasındaki farkın belirlenmesinde One Sample t testi, kategorik veriler arasındaki farkın belirlenmesinde Ki-Kare testi (oluşan anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için Benferroni düzeltmeli Z testi uygulanmıştır).

Verilerin normallik analizi değerlendirilirken değişkenlere ait verilerin hangi dağılımdan geldiğini belirlemek için; Kolmogorov-Smirnov testi istatistik ve p değeri, çarpıklık ve basıklık katsayıları incelenmiş, Tabachnick ve Fidell'in, (2013) önerisi doğrultusunda p değerinin 0,05'ten büyük olması veya çarpıklık ve basıklık katsayılarının ± 2 sınırları içinde bulunması durumunda verilerin dağılımının normal sınırlar içerisinde olduğu kabul edilmiştir.

3.4 Etik Kurul Onay

Bu araştırmanın etik kurul uygunluğu Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.11.2023 tarihinde 2023/07-03 karar numarası ile alınmıştır.

3.5 Çalışma Finansmanı

Çalışma için hiçbir kurumdan destek alınmamış olup, çalışma dizaynı retrospektif olduğu için sadece kırtasiye masrafı olmuş ve masraf araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen 248 hastanın medyan yaşı 58, %73,3'ü (n=182) erkek, %26,7'si (n=66) kadındır. Histopatolojik tanı olarak %75'i (n=186) şeffaf hücreli, %10,9'u(n=27) papiller, %6,9'u (n=17) kromofob ve onkositik grubundaydı. Çalışmamızın dizaynına uygun olarak hastaların hepsi(n=248) nefrektomi operasyonu geçirmiştir, hastaların %75,4'e (n=186) işlem radikal nefrektomi, %26,6'sı (n=62) parsiyel nefrektomi operasyonu olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların %34,3'ünde hipertansiyon, %16,9'unda diyabet tanısı mevcuttur. Hastaların tGFH hesabı modifiye CKD-EPI sistemiyle ml/dk/1,73m² olarak, proteinüri oranı spot idrarda protein/kreatinin oranı ölçümü baz alınarak hesaplanmıştır. Hastaların operasyon öncesinde ortalama serum kreatinin değeri 0,91±0,26 mg/dL, tGFH ortalaması 90,12±19,70 ml/dk/1,73m², spot idrar protein/kreatinin oranının ortalaması 385,48±463,21 mg/g kreatinin olarak hesaplanmıştır. Hastalar tedavi almamış, ilaca erken dönemde (ilk 3 ay içerisinde) ve geç dönemde (3-12 ay arasında başlanan) başlanmış olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Yukarıda verilen ve daha detaylı özellikler Tablo 4.2 ve 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik bilgileri

	Demografik ve Klinik Bilgiler
	Hasta sayısı (n=248)
Cinsiyet	Erkek %73,3 (n=182) Kadın %26,7 (n=66)
Yaş	58(medyan)
Patoloji	Şeffaf hücreli %75,0 (n=186)
Nefrektomi	Radikal %75,4 (n=186) Parsiyel %26,4 (n=62)
Ek hastalık	Hipertansiyon %34,3 (n=85), Diyabet %16,9 (n=42)
Evre	Evre I %27,0 Evre II %11,4 Evre III %30,6 Evre IV %31
TKİ	Kullanmayan %50 (n=124) 0-3 ay içerisinde başlanan %25,8 (n=64) 3-12 içerisinde başlanan %24,2 (n=59)
Pre-op tGFH	İlaç kullanmayan grup ortalaması: 91,94±20,06, 0-3 ay arası ilaç kullanan grup ortalaması: 88,71±18,63 3-12 ay arası ilaç kullanan grup ortalaması: 87,85±20,06

4.2 Hastaların tedavi sürecine ilişkin bilgilerinin dağılımı, ilaç kullanma süreleri ve sağ kalım oranları

Bu bölümde hastalara ait özellikler, tedavisi sürecine ait bilgilerle birlikte değişkenlerin karşılaştırması yer almaktadır. Temel olarak TKİ kullanımının yanında tedavinin başlanma zamanı, hastalık evresi, komorbid hastalıklar, histopatolojik evreleme, metastatik hastalarda MSKCC skoru, nefrektomi tipi, kullanılan ilaç tipi ve sağ kalım analizleri detaylı olarak Tablo 4.2 ,4.3, 4.4 ve 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.2: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayanların komorbid hastalıklarına göre dağılımı ve karşılaştırması (N=248)

	Tirozin Kinaz İnhibitörü								Test değeri/p
	Kullanmamış (n=124)		0-3 ay arası başlanmış (n=65)		3-12 ay arası başlanmış (n=59)		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş ortalaması	57		61		60		58		0,193/0,825*
Medyan (min-max)	(42-87)		(38-83)		(35-89)		(35-89)		
t/p**	-0,422/0,674		0,234/0,815		0,365/0,717				
Komorbid hastalık varlığı									6,127/0,047***
Var	51 ^a	41,1	39 ^b	60,0	29 ^{ab}	49,2	119	48,0	
Yok	73 ^a	58,9	26 ^b	40,0	30 ^{ab}	50,8	129	52,0	
Diyabet									0,000/1,000***
Yok	103	83,1	54	83,1	49	83,1	206	83,1	
Var	21	16,9	11	16,9	10	16,9	42	16,9	
Hipertansiyon									7,270/0,026***
Yok	73 ^a	58,9	51 ^b	78,5	39 ^{ab}	66,1	163	65,7	
Var	51 ^a	41,1	14 ^b	21,5	20 ^{ab}	33,9	85	34,3	
KOAH									0,208/0,901***
Yok	121	97,6	64	98,5	58	98,3	243	98,0	
Var	3	2,4	1	1,5	1	1,7	5	2,0	
Koroner arter hastalığı									2,013/0,365***
Yok	113	91,1	55	84,6	51	86,4	219	88,3	
Var	11	8,9	10	15,4	8	13,6	29	11,7	

*One-Way ANOVA, **One-Sample t testi (popülasyon ortalamaları ile karşılaştırılmıştır), ***Ki-Kare testi, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre komorbid hastalık varlığı ve hipertansiyon varlığının gruplara göre dağılımında ilaç kullanmamış olan grupta anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p=0,04, p=0,02, sırasıyla). (Tablo 4.1).

TKİ kullanmayan hastaların %54,0'ünün (n=67) evre I, %57,3'ünün (n=71) nefrektomi tipi radikal, %74,2'sinin (n=92) patoloji alt tipi berrak hücreli olarak belirlenmiştir, preoperatif kreatinin değeri ortalaması 0,89±0,27 mg/dl; preoperatif tGFH ortalaması 91,94±20,06 ml/dk/1,73m²'dir (Tablo 4.2).

TKİ 0-3 ay arasında başlananların %93,8'inin (n=61) nefrektomi tipi radikal, %73,8'inin (n=48) patoloji alt tipi berrak hücreli, %83,1'inin (n=54) evre IV, %85,2'sinin (n=46) MSKCC risk skoruna göre orta riskli grupta, tedavi başlanma sürelerinin ortalaması

*Ki-Kare testi, **Kruskal Wallis testi, ***One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi, ****One-Sample t testi (popülasyon ortalamaları ile karşılaştırılmıştır), *****One Way ANOVA, *****Independent Sample t testi

Tablo 4.4: İlaç kullanan hastaların ortalama TKİ ve İT alma süreleri

	Tirozin Kinaz İnhibitörü					
	0-3 ay arası almış (n=64)		3-12 ay arası almış (n=59)		Toplam (N=123)	
	TKİ devam (n=40)	İmmünoterapi (n=24)	TKİ devam (n=32)	İmmünoterapi (n=27)	TKİ devam (n=72)	İmmünoterapi (n=51)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
TKİ alma süresi	11,02±13,05 (1-60)	14,25±10,37 (2-41)	20,65±20,68 (1-60)	11,85±9,07 (2-42)	15,31±17,42 (1-60)	12,98±9,68 (2-42)
İT alma süresi	-	12,95±15,28 (1-54)	-	13,03±11,83 (3-42)	-	13,00±13,38 (1-54)

TKİ başlama süresi tüm hastalarda operasyondan sonra ortalama $4,01 \pm 3,19$ ay, kullanma süresi ortalama $14,34 \pm 14,71$ aydır. TKİ kullanan hastalarda tedavi altında progresyon saptanmış hastalarda İT tedavisine geçilmiştir. Tedavi alan tüm hastalarda İT kullanma oranı %41,12'dir (n=51), İT başlanma zamanı ortalaması tanıdan itibaren $13,90 \pm 8,27$ aydır. İlaç başlanan hastaların %18,5'inde (n=23) ilk 12 ay içerisinde İT tedavisi başlanmıştır, ilk 6 ay içerisinde bu oran %4,03'tür (n=5). TKİ ve İT alma süresinin karşılaştırmasında; ortalama TKİ kullanma süreleri sadece TKİ alanlarda $15,31 \pm 17,42$, progresyon sonrasında İT devam edilen grupta $12,98 \pm 9,68$ 'dir. İlaça başlanma süresi tüm hastalarda operasyondan sonra ortalama $4,01 \pm 3,19$ ay'dır (Tablo 4.4).



Şekil 4.1: 0-60 ay arasında hesaplanan ortalamalarda kullanılan hasta sayısı (sol), ölüm sayıları ve sağ kalım oranları (sağ) ex=Exitus, SKO=Sağ kalım oranı

Tablo 4.5: Tirozin kinaz inhibitörü alan ve almayan hastalarda takip süresi ve genel sağ kalım analizi

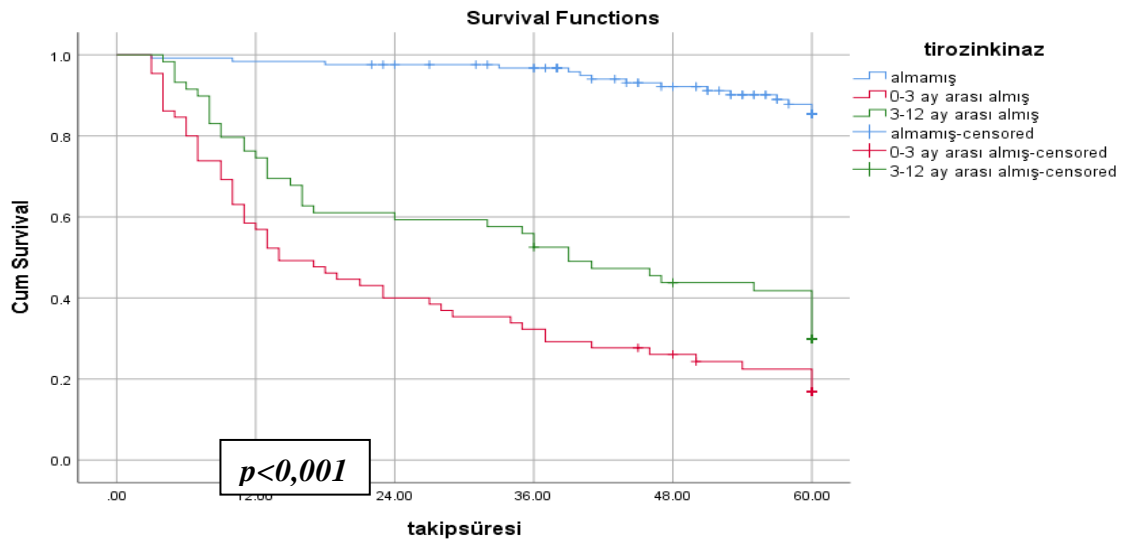
Tirozin kinaz alma durumu	Mean	S.E.	95% CL	
			Lower	Upper
Almamış	57,537	0,829	55,913	59,161
0-3 ay almış	26,132	2,731	20,779	31,486
3-12 ay almış	36,630	3,010	30,731	42,530

$\chi^2 = 44,268$ $p = 0,000^*$

*log rank (mantel-cox) değeri kullanılmıştır

TKİ başlanan ve başlanmayan hastalarda TKİ başlanmayanların takip süresi ortalamasının TKİ başlanana göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Takip süresi ile sağ kalım zamanı arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,01$) zaman içerisinde sağ kalım açısından üç grup arasında farkın olduğu belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p < 0,001$) (Grafik 4.1).

Hipertansiyon (n=15) veya diyabet (n=11) tanısı olan 0-3 ay arasında TKİ başlanan grupta 5 yıllık sağ kalım oranı %0,0'dır (n=0).

**Grafik 4.1:** Sağ kalım analizi**Tablo 4.6:** Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayanların 5 yıllık sağ kalım özelliklerine göre dağılımı ve karşılaştırması (N=248)

	Tirozin Kinaz İnhibitörü								Test değeri/p
	Almamış		0-3 ay arası almış (n=51)		3-12 ay arası almış (n=39)		Toplam (n=248)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
5 yıllık sağ kalım									
Yaşiyor	112	90,3	14	21,5	23	39,0	149	60,1	$98,494/0,000^*$
Yaşamıyor	12	9,7	51	78,5	36	61,0	99	39,9	

*Ki-Kare testi

TKİ kullanmayan hastaların (n=112) tanıdan itibaren geçen 5 yıllık sağ kalım oranının %90,3 olduğu, TKİ ilk 3 ay içinde başlanan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranının %21,5 (n=14), TKİ 3-12 ay arasında başlanan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranının %39,0 (n=23) olduğu

saptanmıştır. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.7: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda immünoterapi alma durumu ile Sağ kalım süresi, Tirozin Kinaz İnhibitörü ve İmmünoterapi alma sürelerinin karşılaştırılması

	Tirozin Kinaz İnhibitörü					
	0-3 ay arası almış (n=64)		3-12 ay arası almış (n=59)		Toplam (N=123)	
	TKİ devam (n=40)	İmmünoterapi (n=24)	TKİ devam (n=32)	İmmünoterapi (n=27)	TKİ devam (n=72)	İmmünoterapi (n=51)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Sağ kalım süresi	22,57±22,17 (3-60)	29,66±19,22 (4-60)	30,90±23,26 (4-60)	41,33±20,18 (5-60)	26,27±22,88 (3-60)	35,84±20,40 (4-60)
Test değeri/p	-1,300/0,198*		-1,821/0,074*		-2,387/0,019*	

*Independent Sample t testi

Devam tedavi ile sağ kalım süresi, TKİ ve İT alma süresinin karşılaştırmasında; TKİ 0-3 ay arası başladıktan sonra İT uygulananların sağ kalım süresi ortalaması 29,66±19,22; Tamdan sonra sadece TKİ alanların sağ kalım süresi ortalaması 22,57±22,17'dir (Tablo 4.7).

TKİ 3-12 ay arası alanlarda İT uygulananların yaşam süresi ortalaması 41,33±20,18. Değerlendirilen ortalamalara göre yaşam süresi İT uygulananlarda daha yüksektir (Tablo 4.7).

TKİ uygulanan tüm grupta TKİ devam edilen ve İT geçilen grup karşılaştırıldığında TKİ devam edilen grubun ortalama sağ kalım süresinin 26,27±22,88, İT uygulanan grubun ortalama sağ kalım süresinin 35,84±20,40'tır. Tüm hasta grubunda TKİ devam edilen ve İT uygulanan grupların sağ kalım ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,01$) (Tablo 4.7).

4.3 Tahmini GFH ortalamaları ve gruplara göre karşılaştırılması

Bu bölümde nefrektomi tipi, ilaç başlanma durumu ve eşlik eden komorbid hastalıklarda tGFH ortalamaları verilmiştir, veriler erken dönem (0-12 ay) ve geç dönem (12-60 ay) olacak şekilde iki grupta incelenmiştir.

Tablo 4.8: Tirozin Kinaz İnhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda nefrektomi tipi ve preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu			
	Almamış (n=124)		Toplam (N=248)	
	Radikal (n=71)	Parsiyel (n=53)	Radikal (n=187)	Parsiyel (n=61)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Pre-op GFH(n=248)	93,15±20,18 (36,58-129,38)	90,33±19,97 (50,09-122,87)	89,64±20,25 (36,58-129,38)	90,39±19,21 (50,09-122,87)
Test değeri/p	0,775/0,440*		-0,252/0,801*	

Post-op GFH 1. Gün(n=228)	79,44±21,16 (22,17-116,31)	80,97±25,57 (28,36-130,30)	79,15±20,84 (22,17-122,59)	81,27±25,23 (28,36-130,30)
Test değeri/p	-0,361/0,719*		-0,583/0,561*	
Post-op GFH 1.ay(n=135)	67,85±24,16 (15,10-108,08)	76,78±24,03 (37,48-117,61)	71,81±20,36 (15,10-117,60)	75,93±23,15 (37,48-117,61)
Test değeri/p	-1,378/0,174*		-0,960/0,339*	
Post-op GFH 3.ay(n=216)	67,47±22,04 (14,51-120,72)	87,70±23,41 (38,23-116,75)	69,26±21,11 (11,21-135,00)	87,55±22,16 (38,23-116,75)
Test değeri/p	-4,383/0,000*		-5,269/0,000*	
Post-op GFH 6. Ay(n=199)	67,62±21,17 (12,14-116,31)	82,29±23,84 (38,18-118,53)	71,21±20,74 (12,14-118,98)	83,40±22,73 (38,18-118,53)
Test değeri/p	-0,361/0,719*		-3,472/0,001*	
Post-op GFH 12. Ay(n=216)	71,43±19,31 (12,53-109,92)	84,06±22,66 (38,92-118,28)	71,87±20,75 (12,53-122,55)	83,09±24,33 (10,27-118,28)
Test değeri/p	-1,378/0,174*		-3,082/0,003*	
Post-op GFH 18.ay	68,83±22,45 (12,19-111,75)	84,44±22,30 (33,13-115,38)	71,72±22,28 (12,19-112,36)	84,88±21,71 (33,13-115,38)
Test değeri/p	-3,248/0,002*		-3,334/0,001*	
Post-op GFH 24.ay	70,64±22,26 (13,53-116,52)	83,35±20,90 (37,24-120,19)	70,58±21,53 (8,41-116,52)	85,19±20,42 (37,24-120,19)
Test değeri/p	-3,573/0,001*		-4,161/0,000*	
Post-op GFH 36.ay	68,37±20,71 (10,37-116,95)	82,82±22,68 (35,68-115,44)	71,58±22,13 (9,08-132,52)	83,49±22,38 (35,68-115,44)
Test değeri/p	-3,442/0,001*		-3,151/0,002*	
Post-op GFH 48.ay	70,00±21,93 (8,15-115,08)	80,79±23,76 (24,87-112,25)	71,63±22,34 (8,15-123,46)	80,65±23,24 (24,87-112,25)
Test değeri/p	-2,280/0,025*		-2,111/0,037*	
Post-op GFH 60.ay	68,41±22,17 (8,54-107,91)	80,50±25,65 (17,27-115,35)	69,19±23,93 (8,54-129,61)	81,59±25,30 (17,27-115,35)
Test değeri/p	-2,339/0,028*		-2,431/0,017*	

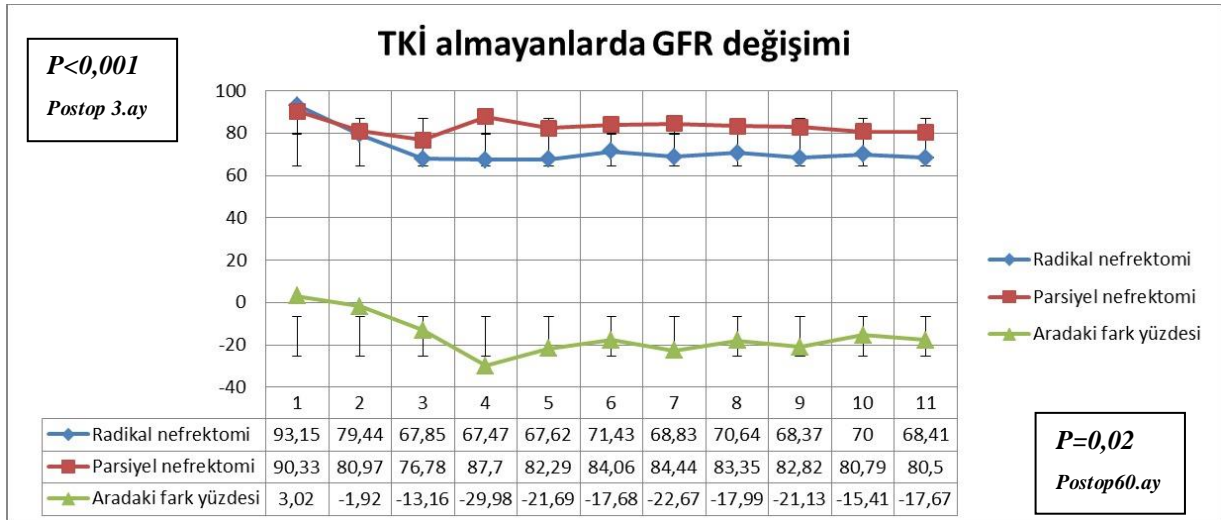
*Independent Sample t testi, **Mann Whitney u testi

Parsiyel nefrektomi operasyonu uygulanmış olan hastaların hiperfiltrasyon cevabına gösterge olan tGFH artışı 3.ayda, radikal nefrektomi operasyonu uygulanmış hastalarda bu artış saptanmamıştır. TKİ kullanan hastaların %94'ü(n=116) radikal nefrektomize olduğu için ayrı olarak dahil edilmemiştir (Tablo 4.8).

Tüm hastalarda nefrektomi tipi ile ortalamalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre postoperatif 3.ay, 6.ay, 12. Ay, 18.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay tGFH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu (p<0,001, p=0,001, p=0,003, p=0,001, p<0,001, p=0,002, p=0,03, p=0,01, sırasıyla) belirlenmiştir (Tablo 4.8).

TKİ başlanmamış hasta grubunda nefrektomi tipine göre yapılan karşılaştırmaya göre postoperatif 3.ay, 18.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay tGFH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu (p<0,001, p=0,002, p=0,001, p=0,001, p=0,02, p=0,02, sırasıyla) saptanmıştır (Tablo 4.8).

Nefrektomi tipinin tGFH ortalaması üzerine olan etki incelendiğinde postoperatif 3.aydan itibaren parsiyel nefrektomi grubunda daha yüksek tGFH ortalaması ile karşılaşılmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Grafik 4.2).



1:preop, 2:postop 1.gün , 3: postop 1.ay, 4: postop 3.ay , 5: postop 6.ay , 6: postop 12.ay , 7: postop 18.ay , 8: postop 24.ay, 9: postop 36.ay, 10: postop 48.ay, 11: postop 60.ay

Grafik 4.2: TKİ almayanlarda nefrektomi tipinin tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi

Tablo 4.9: Tirozin Kinaz İnhibitörü kullanan ve kullanmayanların postoperatif tGFH ve değerlerinin 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay ortalamaları ve karşılaştırması (N=248)

	Tirozin Kinaz İnhibitörü				Test değeri/p				
	Kullanmamış (n=124)		0-3 ay arası başlanmış (n=65)			3-12 ay arası başlanmış (n=59)		Toplam	
	n	%	n	%		n	%	n	%
Post-op GFH 1.gün ortalaması (n=228) X̄ ±SS (min-max) t/p***	80,10±23,07 (22,17-130,30)		79,27±21,79 (37,48-122,59)		79,25±19,91 (44,67-117,69)		79,71±22,04 (22,17-130,30)		0,041/0,960*
	0,190/0,849		0,190/0,849		-0,158/0,875				
Post-op GFH 1.ay ortalaması (n=145) X̄ ±SS (min-max) t/p***	71,83±24,30 (15,10-117,61)		74,65±19,75 (27,06-117,60)		70,13±16,10 (37,26-101,40)		72,66±20,96 (15,10-117,61)		0,521/0,595*
	-0,253/0,801		0,782/0,437		-0,843/0,406				
Post-op GFH 3.ay ortalaması (n=215) X̄ ±SS (min-max) t/p***	75,39±24,33 (14,51-116,75)		75,67±22,89 (11,21-135,00)		66,31±16,62 (29,98-107,60)		73,19±22,46 (11,21-135,00)		3,466/0,033*
	0,899/0,371		0,860/0,393		-3,040/0,004				
Post-op GFH 6.ay ortalaması (n=201) X̄ ±SS (min-max) t/p***	73,86±23,39 (12,14-118,53)		76,93±22,10 (30,44-118,98)		71,81±18,48 (17,11-115,80)		74,12±21,80 (12,14-118,98)		0,748/0,475*
	-0,105/0,917		0,928/0,357		-0,915/0,364				
Post-op GFH 12.ay ortalaması (n=216) X̄ ±SS (min-max) t/p***	76,87±21,66 (12,53-118,28)		72,71±26,63 (10,27-122,55)		72,03±18,91 (22,45-116,50)		74,78±22,24 (10,27-122,55)		1,124/0,327*
	-0,253/0,801		0,190/0,849		0,146/0,832				

*One-Way ANOVA, **Kruskal Wallis testi, ***One-Sample t testi (popülasyon ortalamaları ile karşılaştırılmıştır)

Grupların postoperatif dönemde 12.aya kadar olan tGFH ortalamaları tablo 4.6'da verilmiştir. TKİ 3. ay ve 12.ay içinde başlanan hastaların postoperatif 3.ay ortalamalarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 4.9).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre, postoperatif tGFH 3.ay ortalamasının (p=0,03) istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9).

TKİ başlanmayan ve 0-3 ay arasında başlanan grupların postoperatif 3.aydan itibaren, 3-12 ay arasında tedavi başlanan grubun 6.aydan itibaren tGFH ortalamasında artış mevcuttur. 0-3 ay arasında başlanan grupta 12.aydan itibaren tGFH düşüşü saptanmıştır (Grafik 4.3).

Yapılan post-hoc analizde 3-12 ay arasında TKİ başlanan grupta postoperatif 3.ayda diğer iki gruplar arasındaki tGFH ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,03$) diğer hiçbir dönemde üç grubun arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.10: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayanların postoperatif GFH değerlerinin 18.ay-24.ay-36.ay-48.ay-60.ay ortalamaları ve karşılaştırması (N=248)

	Tirozin Kinaz İnhibitörü						Test değeri/p		
	Kullanmamış (n=124)		0-3 ay arası başlanmış (n=65)		3-12 ay arasında başlanmış (n=59)			Toplam (n=248)	
	n	%	n	%	n	%		n	%
Post-op GFH 18.ay ortalaması (n=161) X̄ ±SS (min-max) t/p***	75,75±23,58 (12,19-115,38)		72,04±26,12 (12,55-112,36)		76,59±18,91 (35,74-107,17)		75,28±22,88 (12,19-115,38)		0,384/0,681*
	0,190/0,850		-0,678/0,503		0,450/0,655				
Post-op GFH 24.ay ortalaması (n=170) X̄ ±SS (min-max) t/p***	78,10±25,29 (13,53-194,45)		65,57±23,47 (8,41-114,82)		75,36±17,35 (34,72-99,13)		75,73±23,96 (8,41-194,45)		2,861/0,060*
	0,994/0,323		-2,164/0,041		-0,120/0,905				
Post-op GFH 36.ay ortalaması (n=155) X̄ ±SS (min-max) t/p***	74,98±22,71 (10,37-116,95)		66,35±27,58 (9,08-116,74)		82,70±18,69 (38,42-132,52)		75,58±22,85 (9,08-132,52)		3,004/0,053*
	-0,269/0,788		-1,380/0,187		2,122/0,042				
Post-op GFH 48.ay ortalaması (n=124) X̄ ±SS (min-max) t/p***	74,70±23,25 (8,15-115,08)		66,61±26,43 (30,65-123,46)		79,74±18,89 (33,19-105,10)		74,76±22,97 (8,15-123,46)		1,142/0,323*
	-0,022/0,983		-1,022/0,331		1,151/0,265				
Post-op GFH 60.ay ortalaması (n=101) X̄ ±SS (min-max) t/p***	73,46±24,28 (8,54-115,35)		62,15±35,00 (23,18-129,61)		78,91±23,63 (35,12-112,24)		73,49±25,00 (8,54-129,61)		1,074/0,346*
	-0,009/0,993		-0,857/0,424		0,889/0,389				

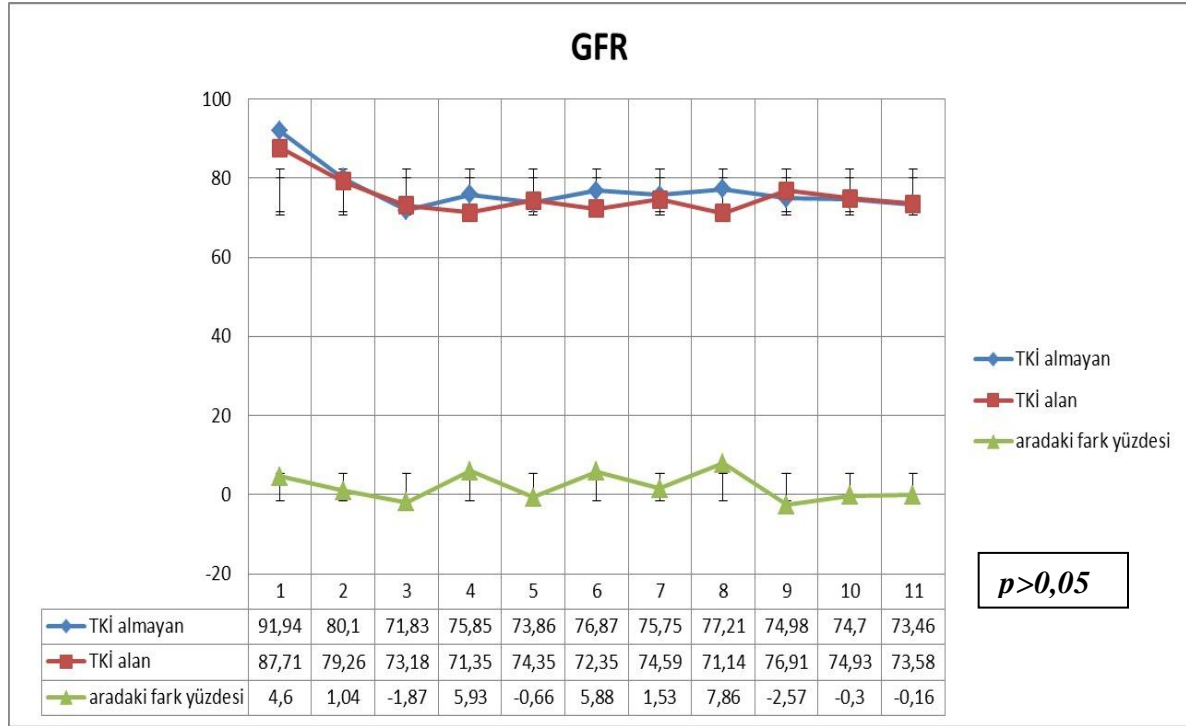
*One-Way ANOVA, **Kruskal Wallis testi, ***One-Sample t testi (popülasyon ortalamaları ile karşılaştırılmıştır), ****One Sample Kolmogorov Smirnov testi

TKİ ilk 3 ay içinde başlanan hastaların postoperatif 24.ay tGFH ortalamasında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu ($p=0,04$), 3-12 ay arasında TKİ başlanan hastaların postoperatif 36.ay tGFH ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı olduğu ($p=0,04$) saptanmıştır (Tablo 4.10).

0-3 ay arasında tedavi başlananların 12.aydan itibaren başlayan tGFH düşüşü çalışmamızın sonlanım noktasına kadar sürmüştür, 60.ayın sonunda en yüksek tGFH ortalaması 3-12 ay arasından TKİ başlanan grupta saptanmıştır.

Tüm hastalarda oluşan farklılığın yüzdesi ve dağılımı Grafik 4.2’de yer almaktadır. TKİ başlanmayan grubun preoperatif, postoperatif 1.gün, 3.ay, 12.ay, 18.ay ve 24.ay tGFH ortalamaları ilaç başlanan gruptan daha yüksektir. Elde edilen bulgulara göre TKİ kullanan ve kullanmayan hastaların tGFH ortalamaları arasındaki en yüksek farkın postoperatif 24.ayda

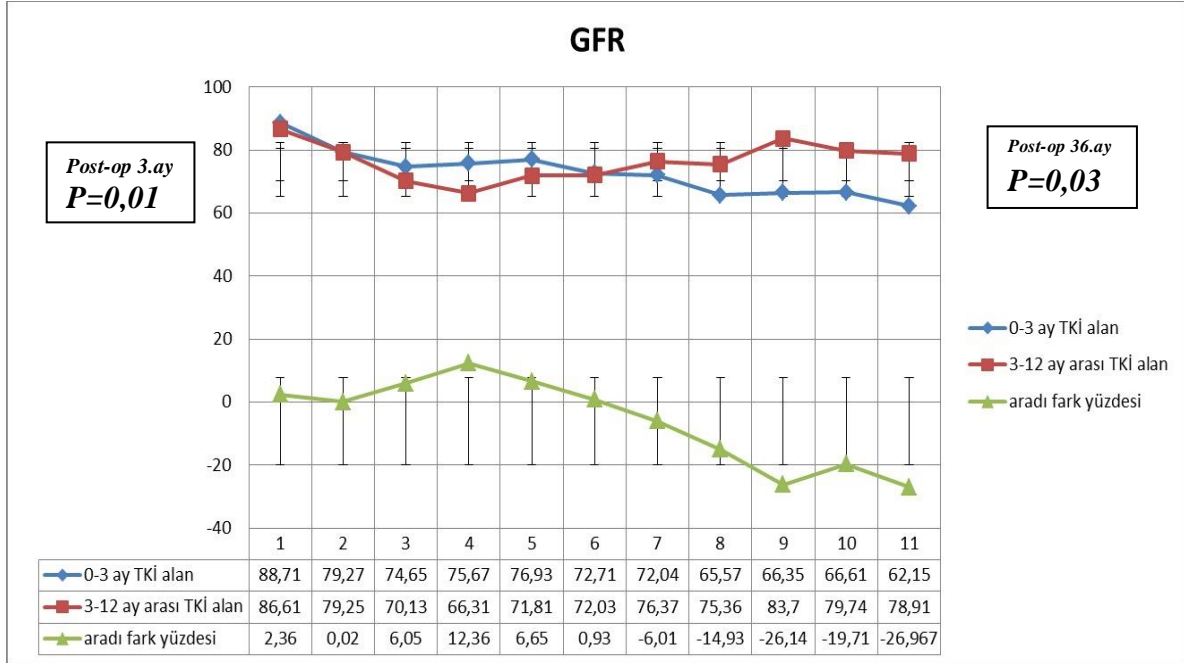
%7,86 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır. En düşük farkın ise postoperatif 48.ayda olduğu belirlenmiş olup TKİ kullananların tGFH ortalamasının (74,93) TKİ kullananlardan (74,70) %0,03 daha yüksek olduğu saptanmıştır. TKİ başlanan ve başlanmayan hastaların preoperatif ve postoperatif tGFH ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik 4.3).



1: pre-op GFH, 2: post-op 1.gün GFH, 3: post-op 1.ay GFH, 4: post-op 3.ay GFH, 5: post-op 6.ay GFH, 6: post-op 12.ay GFH, 7: post-op 18.ay GFH, 8: post-op 24.ay GFH, 9: post-op 36.ay GFH, 10: post-op 48.ay GFH, 11: post-op 60.ay GFH

Grafik 4.3: TKİ kullanan ve kullanmayan tGFH ortalamalarının dağılımı ve aralarındaki fark yüzdesi

TKİ 0-3 ay ile 3-12 ay arası kullanan hastalarda ortalama tGFH değerleri Grafik 2’de yer almaktadır. 0-3 ay arasında TKİ başlanan hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay, 12.ayda daha yüksek tGFH ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgulara göre 0-3 ay ile 3-12 ay arası TKİ başlanan hastaların tGFH ortalamaları arasındaki en yüksek farkın 60.ayda olduğu saptanmıştır (%26,96). En düşük farkın ise postoperatif 1.günde olduğu belirlenmiş olup %0,02 daha yüksek olduğu saptanmıştır. TKİ 0-3 ay arasında ve 3-12 ay arasında başlanan hastaların tGFH ortalamaları arasındaki fark postoperatif 3.ayda 0-3 ay arasında başlanan grup lehine ($p=0,01$), 36.ayda 3-12 ay arası başlanan grup lehine ($p=0,03$) olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik 4.4).



1: preop GFH, 2:postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH, 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.4: 0-3 ay ile 3-12 aya arası TKİ kullananlarda tGFH ortalamalarının dağılımı ve aralarındaki fark yüzdesi

Tablo 4.11: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda tanı öncesi hipertansiyon varlığı ile preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu							
	Almamış (n=124)		0-3 ay arası almış (n=65)		3-12 ay arası almış (n=59)		Toplam (N=248)	
	HT yok (n=73)	HT var (n=51)	HT yok (n=51)	HT var (n=14)	HT yok (n=39)	HT var (n=20)	HT yok (n=163)	HT var (n=85)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Pre-op kreatinin (n=248)	0,90±0,29 (0,45-1,99)	0,87±0,24 (0,51-1,41)	0,91±0,23 (0,53-1,50)	1,02±0,27 (0,67-1,61)	0,90±0,20 (0,62-1,49)	1,00±0,34 (0,60-1,66)	0,91±0,25 (0,45-1,99)	0,92±0,28 (0,51-1,66)
Test değeri/p	0,641/0,523*		-1,433/0,157*		-1,100/0,281*		-0,511/0,610*	
Pre-op GFH (n=248)	94,15±21,44 (36,58-129,38)	88,79±17,61 (50,09-115,80)	91,09±17,91 (51,67-123,46)	80,03±19,27 (46,29-101,55)	91,58±18,35 (53,39-119,88)	76,91±22,81 (38,95-110,95)	92,58±19,60 (36,58-129,38)	84,55±19,70 (38,95-115,80)
Test değeri/p	1,469/0,144*		2,014/0,048*		2,674/0,010*		3,053/0,003*	
Post-op GFH 1.gün (n=228)	83,84±23,6 (22,17-130,30)	74,83±20,86 (27,88-108,37)	82,20±21,42 (37,48-122,59)	68,02±20,19 (38,48-98,11)	81,87±20,05 (44,67-117,69)	74,62±19,37 (52,54-108,12)	82,93±22,32 (22,17-130,30)	73,76±20,35 (27,88-108,37)
Test değeri/p	2,164/0,032*		2,064/0,044*		1,204/0,235*		3,050/0,003*	
Post-op GFH 1.ay (n=145)	75,02±26,37 (15,10-117,61)	67,26±20,69 (28,03-104,95)	77,17±18,21 (40,16-117,60)	65,53±23,06 (27,06-99,68)	69,65±16,70 (37,26-101,40)	71,39±15,43 (52,18-91,17)	74,91±20,95 (15,10-117,61)	67,50±20,25 (27,06-104,95)
Test değeri/p	1,179/0,244*		1,924/0,059*		-0,256/0,800*		1,976/0,050*	
Post-op GFH 3.ay (n=215)	79,84±26,6 (14,51-120,72)	70,66±20,87 (26,50-110,01)	79,60±20,9 (43,51-135,00)	61,88±24,70 (11,21-97,90)	70,04±16,64 (39,40-107,60)	58,84±14,24 (29,98-79,62)	77,25±22,75 (14,51-135,00)	66,19±20,72 (11,21-110,01)
Test değeri/p	1,860/0,066*		2,678/0,009*		2,439/0,018*		3,509/0,001*	

Post-op GFH 6.ay (n=201) Test değeri/p	77,45±24,5 6 (12,14- 118,53)	68,80±20,89 (25,86- 108,82)	79,31±22,06 (40,69- 118,98)	67,87±20,72 (30,44- 98,24)	75,12±18,10 (44,74- 115,80)	64,62±17,72 (17,11- 95,93)	77,39±22,05 (12,14- 118,98)	67,58±19,89 (17,11- 108,82)
	1,788/0,077*		1,548/0,128*		1,993/0,052*		3,068/0,002*	
Post-op GFH 12.ay (n=216) Test değeri/p	81,26±22,7 9 (12,53- 118,28)	70,66±18,44 (30,73- 106,81)	78,40±24,76 (40,33- 122,55)	51,62±23,31 (10,27- 92,19)	75,38±18,16 (46,03- 116,50)	66,03±19,21 (22,45- 107,67)	79,06±22,29 (12,53- 122,55)	67,05±20,05 (10,27- 107,67)
	2,662/0,009*		3,069/0,004*		1,761/0,084*		3,929/0,000*	

*Independent Sample t testi, **Mann Whitney u testi

Tüm hastalarda preoperatif, postoperatif 1.gün, 3.ay,6.ayda ve 12.ayda tGFH ortalamaları arasında hipertansiyon varlığına göre farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0,03, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, sırasıyla) saptanmıştır (Tablo 4.11).

0-3 ay arasında TKİ başlanan hastaların hipertansiyon varlığına göre yapılan kıyaslamada postoperatif 3.ay ve 12.ay tGFH (p<0,001, p<0,001, sırasıyla) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 4.11).

TKİ 3-12 ay arasında başlanarlarda hipertansiyon varlığına göre yapılan kıyaslamada postoperatif 3.ayda tGFH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu (p=0,01) saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda tam öncesi hipertansiyon varlığı ile postoperatif 18.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Tirozin Kinaz İnhibitörü alma durumu							
	Almamış (n=124)		0-3 ay arası almış (n=65)		3-12 ay arası almış (n=59)		Toplam (N=248)	
	HT yok (n=73)	HT var (n=51)	HT yok (n=51)	HT var (n=14)	HT yok (n=39)	HT var (n=20)	HT yok (n=163)	HT var (n=85)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Post-op GFH 18.ay (n=160) Test değeri/p	78,83±24,78 (12,19- 115,38)	71,10±21,14 (25,07- 107,26)	77,76±24,01 (34,59- 112,36)	49,18±22,82 (12,55- 71,47)	77,32±17,40 (40,69- 107,17)	74,40±21,82 (35,74- 104,77)	78,17±22,62 (12,19- 115,38)	69,55±22,32 (12,55- 107,26)
	1,515/0,133*		2,631/0,014*		0,473/0,638*		2,304/0,022*	
Post-op GFH 24.ay (n=170) Test değeri/p	81,35±24,05 (13,53- 120,19)	71,26±19,59 (34,14- 104,86)	63,65±26,27 (34,52- 85,56)	33,01±28,23 (8,41-63,85)	76,84±16,03 (34,72- 99,13)	72,41±20,25 (44,50- 96,29)	78,26±22,32 (13,53- 120,19)	69,83±21,10 (8,41-104,86)
	2,353/0,020*		-0,827/0,408**		0,685/0,498*		2,425/0,016*	
Post-op GFH 36.ay (n=155) Test değeri/p	77,58±24,22 (10,37- 116,95)	70,96±19,77 (34,55- 106,37)	66,74±24,29 (28,44- 116,74)	65,06±41,16 (9,08- 107,47)	80,56±20,44 (38,42- 132,52)	87,18±14,23 (62,39- 104,87)	76,79±23,61 (10,37- 132,52)	73,44±21,47 (9,08-107,47)
	1,479/0,142*		0,103/0,919*		-0,920/0,365*		0,876/0,382*	
Post-op GFH 48.ay (n=124) Test değeri/p	77,98±24,84 (8,15- 115,08)	69,42±19,64 (35,27- 102,90)	64,87±29,11 (30,65- 123,46)	74,44±7,61 (69,06- 79,83)	77,82±18,94 (33,19- 101,70)	85,12±19,80 (61,16- 105,10)	76,50±24,49 (8,15- 123,46)	71,48±19,65 (35,27- 105,10)
	1,753/0,083*		-1,179/0,239**		-0,731/0,475*		1,158/0,249*	
Post-op GFH 60.ay (n=101)	76,05±26,74 (8,54- 115,35)	69,46±19,62 (37,48- 105,89)	62,15±35,00 (23,18-129,61)	(n=0)	74,61±22,92 (35,12- 103,52)	90,74±24,51 (55,52- 112,24)	74,33±27,00 (8,54- 129,61)	71,89±20,98 (37,48- 112,24)

Test değeri/p	1,181/0,241*	-	-1,186/0,257*	0,466/0,642*
---------------	--------------	---	---------------	--------------

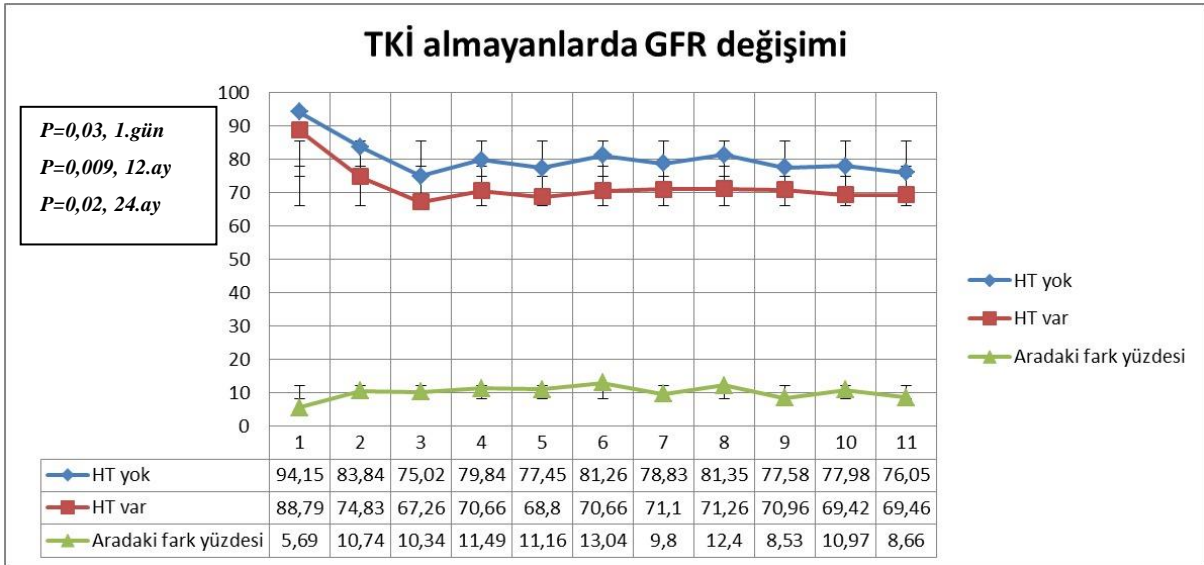
*Independent Sample t testi, **Mann Whitney u testi

TKİ başlanmayanlarda hipertansiyon varlığına göre yapılan kıyaslamada postoperatif 24.ay tGFH ortalamalarında istatistiksel olarak ($p=0,02$) anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4.12).

TKİ 0-3 ay arasında başlananlarda hipertansiyon varlığına göre yapılan kıyaslamada postoperatif 18.ay tGFH ($p=0,01$) ortalamaları arasında anlamlı istatistiksek fark saptanmıştır (Tablo 4.12).

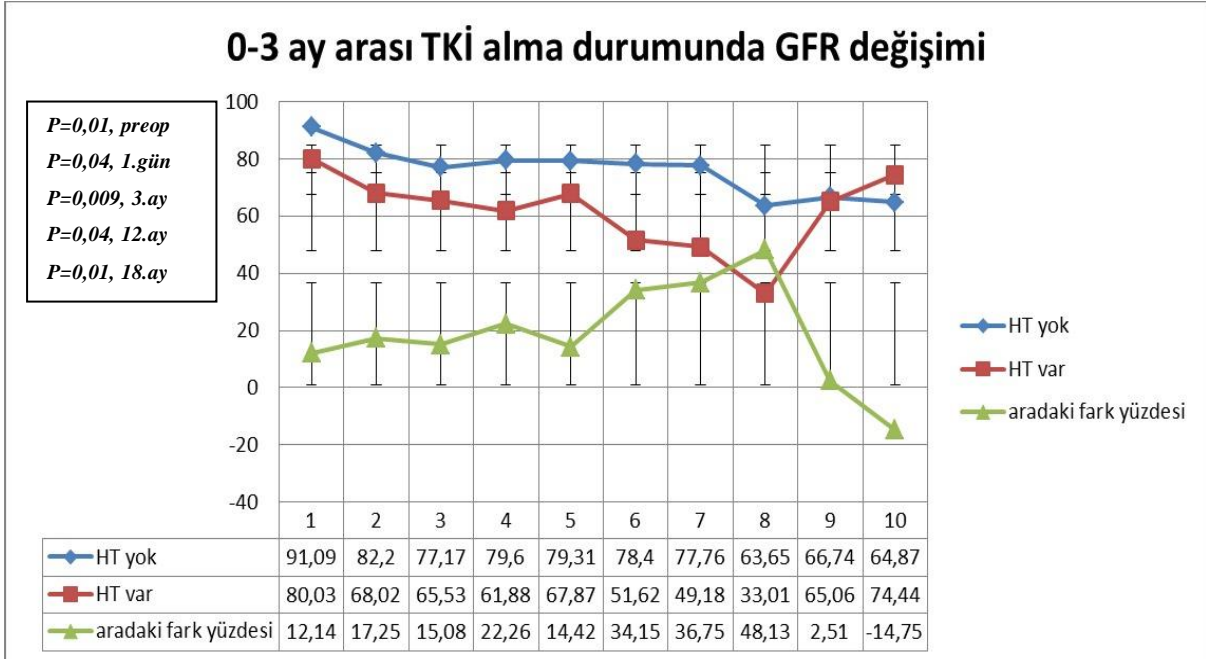
Tüm hastaların hipertansiyon varlığına göre yapılan kıyaslamasında postoperatif 18.ay ve 24.ay değerlerinin ($p=0,02$, $p=0,01$, sırasıyla) tGFH ortalamalarının istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12).

Hipertansiyon varlığının tüm gruplar üzerine etkisi incelendiğinde tüm gruplarda neredeyse tüm dönemlerde hastalık varlığının tGFH üzerine olumsuz etkisi izlenmiştir (Grafik 4.5, Grafik 4.6, Grafik 4.7).



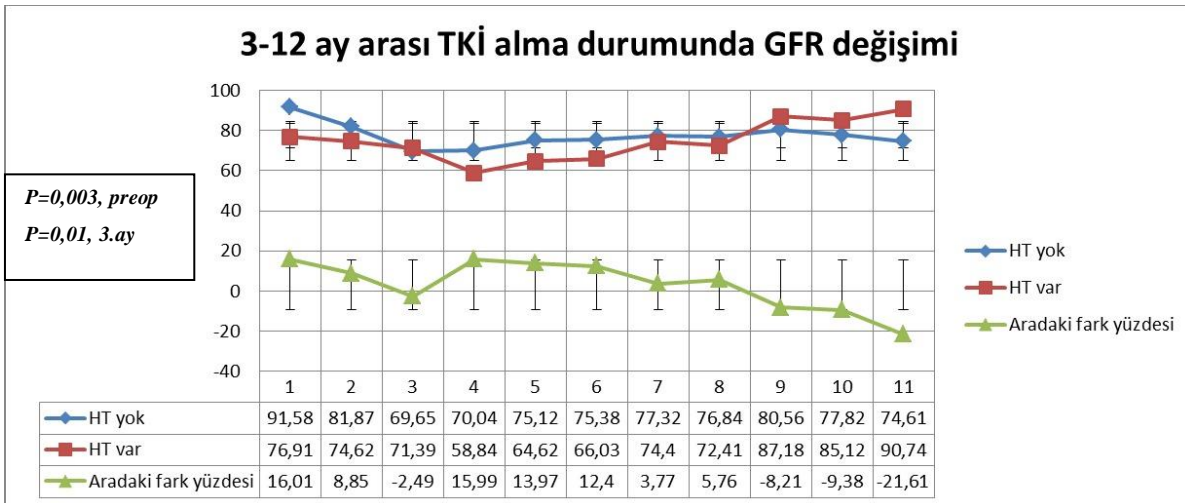
1: preop GFH, 2: postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH, 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.5: TKİ almayanlarda HT varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi



1: preop GFH, 2: postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH, 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.6: 0-3 ay arası TKİ alanlarda HT varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi



1: preop GFH, 2: postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH, 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.7: 3-12 ay arası TKİ alanlarda HT varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi

Tablo 4.13: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda tanı öncesi diyabet varlığı ile preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu							
	Almamış (n=124)		0-3 ay arası başlanmış (n=65)		3-12 ay arası başlanmış (n=59)		Toplam (N=248)	
	DM yok (n=103)	DM var (n=21)	DM yok (n=54)	DM var (n=11)	DM yok (n=49)	DM var (n=10)	DM yok (n=206)	DM var (n=42)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Pre-op kreatininin (n=248)	0,88±0,27 (0,45-1,99)	0,93±0,28 (0,53-1,48)	0,91±0,23 (0,53-1,50)	1,05±0,27 (0,69-1,61)	0,96±0,27 (0,60-1,66)	0,81±0,17 (0,62-1,10)	0,91±0,26 (0,45-1,99)	0,93±0,26 (0,53-1,61)
Test değeri/p	-0,744/0,458*		-1,694/0,095*		1,734/0,088*		-0,502/0,616*	

Pre-op GFH (n=248)	93,13±19,77 (39,58-129,38)	86,13±20,89 (50,58-116,00)	90,68±18,44 (51,67-123,46)	79,03±17,13 (46,29-100,83)	86,19±21,82 (38,95-119,88)	88,65±17,12 (56,87-110,79)	90,84±20,04 (36,58-129,38)	84,87±19,03 (46,29-116,00)
Test değeri/p	1,464/0,146*		1,930/0,058*		-0,335/0,739*		1,772/0,078*	
Post-op GFH 1.gün (n=228)	81,95±23,12 (22,17-130,30)	71,12±21,14 (27,88-100,15)	81,57±21,98 (37,48-122,59)	66,72±16,53 (41,89-96,09)	78,14±19,72 (44,67-117,69)	84,66±21,28 (52,54-116,17)	81,07±22,11 (22,17-130,30)	72,93±20,67 (27,88-116,17)
Test değeri/p	1,982/0,050*		1,924/0,059*		-0,841/0,405*		2,095/0,037*	
Post-op GFH 1.ay (n=145)	72,88±24,02 (15,10-117,61)	66,39±26,52 (28,03-104,95)	76,49±19,50 (27,06-117,60)	65,47±19,32 (43,99-100,40)	69,02±16,58 (37,26-101,40)	77,10±12,12 (63,48-92,78)	73,57±20,88 (15,10-117,61)	67,85±21,15 (28,03-104,95)
Test değeri/p	0,730/0,468*		1,632/0,108*		-0,929/0,361*		1,201/0,232*	
Post-op GFH 3.ay (n=215)	77,87±24,77 (14,51-120,72)	67,87±22,94 (17,52-105,35)	78,96±20,82 (43,51-135,00)	60,07±26,72 (11,21-99,97)	65,19±16,22 (29,98-107,60)	71,91±18,46 (53,42-102,23)	74,95±22,34 (14,51-135,00)	66,63±22,99 (11,21-105,35)
Test değeri/p	1,637/0,105*		2,600/0,012*		-1,109/0,272*		2,115/0,036*	
Post-op GFH 6.ay (n=201)	74,38±23,57 (12,14-118,53)	70,63±22,84 (25,86-107,47)	78,48±21,92 (40,69-118,98)	70,28±22,79 (30,44-111,20)	72,95±18,87 (17,11-115,80)	66,14±16,18 (46,97-101,40)	75,04±21,96 (12,14-118,98)	69,26±20,60 (25,86-111,20)
Test değeri/p	0,535/0,594*		1,058/0,295*		1,009/0,318*		1,379/0,169*	
Post-op GFH 12.ay (n=216)	77,55±22,22 (12,53-118,28)	73,44±18,67 (30,73-106,81)	75,39±26,51 (10,27-122,55)	62,77±25,95 (28,29-113,56)	70,91±19,28 (22,45-116,50)	76,84±17,28 (46,71-101,81)	75,48±22,57 (10,27-122,55)	71,58±20,61 (28,29-113,56)
Test değeri/p	0,754/0,452*		1,341/0,187*		-0,891/0,377*		0,993/0,322*	

TKİ başlanma durumu ve diyabet tanısı olanların preoperatif ve postoperatif değerler ve istatistiksel değerler tablo 4.10’da detaylı olarak verilmiştir.

TKİ 0-3 ay arasında başlananlarda diyabet varlığına göre yapılan kıyaslamada postoperatif tGFH 3.ayda (p=0,01) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tüm hastaların diyabet tanısına göre yapılan kıyaslamasında 3.ay tGFH ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu (p=0,03) belirlenmiştir (Tablo 4.13).

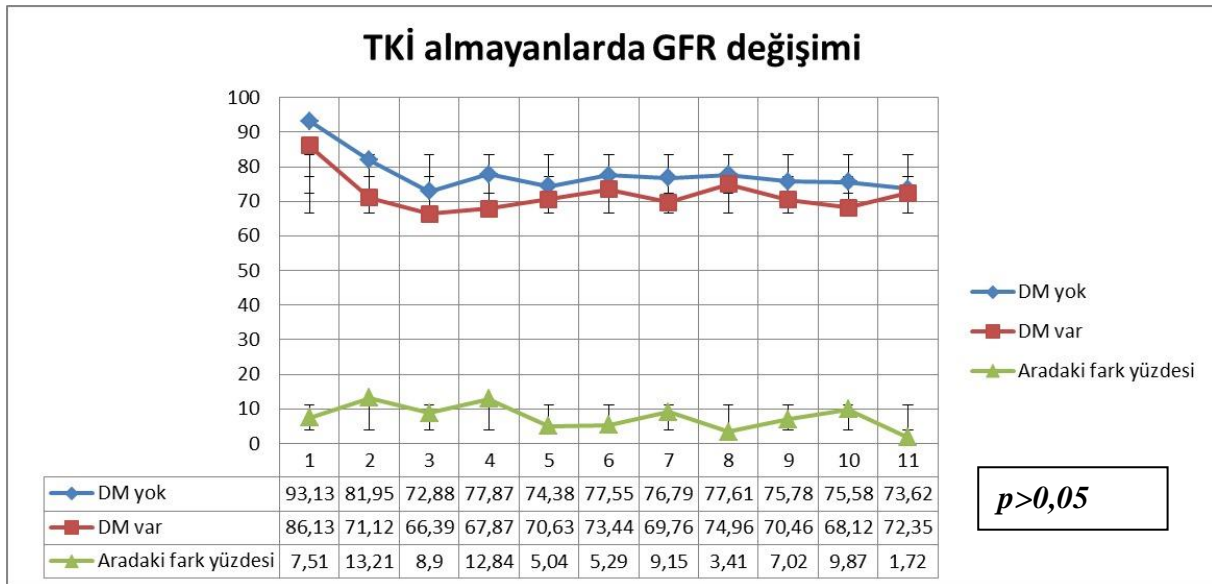
Tablo 4.14: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda tanı öncesi Diabetes Mellitus varlığı ile postoperatif 18.ay, 24.ay, 36.ay, 48.ay ve 60.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu							
	Almamış (n=124)		0-3 ay arası almış (n=65)		3-12 ay arası almış (n=59)		Toplam (N=248)	
	DM yok	DM var	DM yok	DM var	DM yok	DM var	DM yok	DM var
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Post-op GFH 18.ay (n=160)	76,79±23,82 (12,19-115,38)	69,76±22,10 (25,07-103,16)	75,09±24,22 (34,59-112,36)	59,85±32,17 (12,55-98,35)	78,65±17,64 (36,10-107,17)	64,66±21,25 (35,74-100,21)	76,98±22,28 (12,19-115,38)	66,10±23,80 (12,55-103,16)
Test değeri/p	0,992/0,324*		1,294/0,206*		1,859/0,070*		2,255/0,025*	
Post-op GFH 24.ay (n=170)	77,61±23,31 (13,53-120,19)	74,96±20,06 (34,14-104,86)	71,21±20,57 (31,46-114,82)	51,06±25,75 (8,41-79,35)	77,27±16,47 (34,72-99,13)	64,67±20,25 (45,38-97,78)	76,73±21,75 (13,53-120,19)	67,42±23,10 (8,41-104,86)
Test değeri/p	0,440/0,661*		2,051/0,052*		-1,406/0,160**		2,077/0,039*	

Post-op GFH 36.ay (n=155) Test değeri/p	75,78±23,19 (10,37- 116,95)	70,46±19,86 (34,55-103,01)	72,37±25,24 (28,44-116,74)	46,76±28,98 (9,08-77,24)	81,03±19,51 (38,42- 132,52)	91,36±11,30 (78,15- 103,73)	76,49±22,68 (10,37- 132,52)	70,84±23,60 (9,08-103,73)
	0,863/0,390*		1,720/0,106*		-1,450/0,147**		1,132/0,259*	
Post-op GFH 48.ay (n=124) Test değeri/p	75,58±23,46 (8,15- 115,08)	68,12±21,48 (24,87- 96,35)	68,93±26,66 (30,65- 123,46)	(n=1)	79,85±19,04 (33,19- 105,10)	78,81±24,96 (61,16- 96,46)	75,63±23,08 (8,15- 123,46)	67,89±21,61 (24,87- 96,46)
	0,998/0,321*		-		0,072/0,943**		1,190/0,236*	
Post-op GFH 60.ay (n=101) Test değeri/p	73,62±24,13 (8,54- 115,35)	72,35±26,66 (17,27- 97,85)	62,15±35,00 (23,18- 129,61)	(n=0)	80,51±24,54 (35,12- 112,24)	68,51±18,37 (55,52- 81,51)	73,72±25,16 (8,54- 129,61)	71,71±24,78 (17,27- 97,85)
	0,154/0,878*		-		-0,849/0,396**		0,261/0,795*	

*Independent Sample t testi, **Mann Whitney u testi, DM: Diabetes Mellitus

Tüm hastaların diyabet tanısına göre yapılan kıyaslamasında postoperatif 18.ay (p=0,02) ve 24.ay (p=0,03) tGFH ortalamaları arasındaki farkın istatistiksek olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.14).

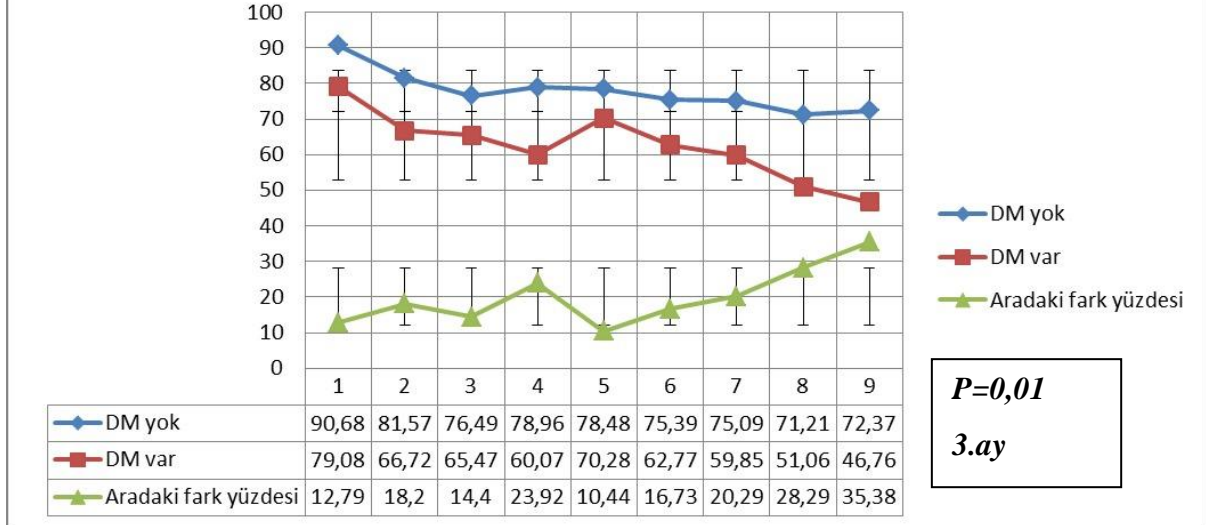


1: preop GFH, 2:postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH , 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.8: TKİ olmayanlarda DM varlığının GFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi

Diyabet varlığının grup içi ve gruplar arası ortalamasının 0-3 ay içerisinde TKİ başlanmış olan grupta postoperatif 3.ayda, tüm hastalarda postoperatif 3.ay, 18.ay ve 24.ayda tGFH diyabet olmayanlara göre yapılan kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Grafik 4.8, Grafik 4.9, Grafik 4.10).

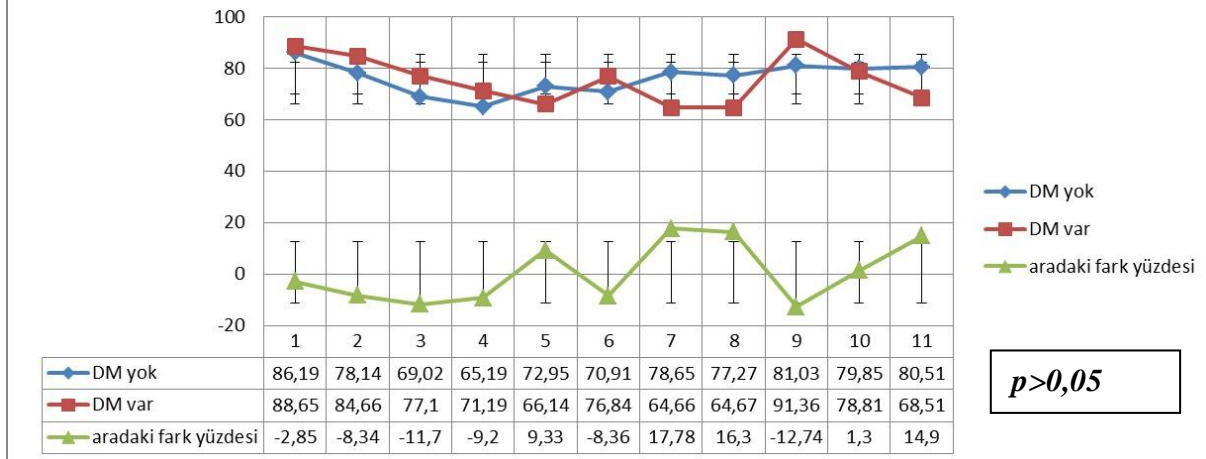
0-3 ay arası TKİ alma durumunda GFR değişimi



1: preop GFH, 2:postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH, 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.9: 0-3 ay arası TKİ alanlarda DM varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi

3-12 ay arası TKİ alma durumunda GFR değişimi



1: preop GFH, 2:postop 1.gün GFH, 3: postop 1.ay GFH, 4: postop 3.ay GFH, 5: postop 6.ay GFH, 6: postop 12.ay gfr GFH, 7: postop 18.ay GFH, 8: postop 24.ay GFH, 9: postop 36.ay GFH, 10: postop 48.ay GFH, 11: postop 60.ay GFH

Grafik 4.10: 3-12 ay arası TKİ alanlarda DM varlığının tGFH ortalamaları üzerindeki değişimi ve aralarındaki fark yüzdesi

Tablo 4.15: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörü ilaç tipi ile preoperatif ve postoperatif 1.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Tirozin Kinaz İnhibitörü					
	0-3 ay arası almış (n=63)		3-12 ay arası almış (n=55)		Toplam (N=118)	
	Pazopanib (n=41)	Sunitinib (n=22)	Pazopanib (n=46)	Sunitinib (n=9)	Pazopanib (n=87)	Sunitinib (n=31)
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)
Pre-op kreatinin(n=118)	0,93±0,25 (0,53-1,61)	0,95±0,21 (0,61-1,39)	0,95±0,25 (0,62-1,66)	0,74±0,11 (0,60-0,90)	0,94±0,25 (0,53-1,66)	0,89±0,21 (0,60-1,39)
t/p	-0,385/0,702*		3,864/0,001*		0,955/0,341*	
Pre-op GFH (n=118)	89,56±19,08 (46,29-123,46)	87,25±17,47 (58,40-116,27)	84,60±19,13 (42,90-112,25)	96,49±24,67 (38,95-119,88)	86,94±19,15 (42,90-123,46)	89,94±19,85 (38,95-119,88)
t/p	0,470/0,640*		-1,625/0,110*		-0,740/0,461*	

Post-op GFH 1.gün(n=100)	79,83±19,77 (37,48-119,25)	79,58±25,93 (38,48-122,59)	79,60±20,03 (44,67-117,69)	87,17±18,36 (63,93-108,12)	79,72±19,76 (37,48-119,25)	81,70±23,93 (38,48-122,59)
t/p	0,040/0,968*		-0,926/0,360*		-0,412/0,681*	
Post-op GFH 1.ay(n=86)	74,54±20,40 (27,06-111,22)	74,99±19,85 (40,16-117,60)	68,96±15,59 (37,26-92,78)	84,52±19,01 (63,93-101,40)	72,44±18,79 (27,06-111,22)	76,24±19,59 (40,16-117,60)
Test değeri/p	-0,081/0,935*		-1,566/0,117**		-0,817/0,417*	
Post-op GFH 3.ay(n=111)	75,48±22,68 (11,21-116,09)	75,51±23,01 (35,17-135,00)	66,51±16,86 (29,98-107,60)	72,44±16,11 (43,04-89,09)	70,78±20,22 (11,21-116,09)	74,77±21,32 (35,17-135,00)
t/p	-0,005/0,996*		-0,867/0,390*		-0,900/0,370*	
Post-op GFH 6.ay(n=102)	78,93±21,71 (42,91-118,98)	75,06±22,60 (30,44-114,02)	72,42±20,23 (17,11-115,80)	70,98±13,09 (47,41-82,69)	75,28±21,01 (17,11-118,98)	73,85±20,08 (30,44-114,02)
Test değeri/p	0,610/0,544*		0,192/0,848*		-0,068/0,946**	

*Independent Sample t testi, **Mann Whitney u testi, NOT: tirozin kinaz inhibitörü ilaç tipi olarak aksitin ve kapozantinib kullanılan hastalardaki veri sayısının yetersiz olmasından dolayı tabloya dahil edilmemiştir

TKİ ilaç tipine göre yapılan kıyaslamada preoperatif kreatinin ortalamasının farkının istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu ($p<0,01$) saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.16: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan hastalarda kullanılan tirozin kinaz inhibitörü ilaç tipi ile preoperatif ve postoperatif 12.ay, 18.ay, 24.ay, 36.ay ve 48.ay tGFH değerlerinin karşılaştırılması

	Tirozin Kinaz İnhibitörü					
	0-3 ay arası almış (n=63)		3-12 ay arası almış (n=55)		Toplam (N=118)	
	Pazopanib (n=41)	Sunitinib (n=22)	Pazopanib (n=46)	Sunitinib (n=9)	Pazopanib (n=87)	Sunitinib (n=31)
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)
Post-op tGFH 12.ay(n=96)	73,80±24,66 (38,92-118,82)	71,34±30,48 (10,27-122,55)	71,42±20,19 (22,45-116,50)	70,05±9,64 (57,08-89,09)	72,37±21,92 (22,45-118,82)	70,93±25,44 (10,27-122,55)
Test değeri/p	0,301/0,765*		0,199/0,843*		0,279/0,781*	
Post-op tGFH 18. Ay(n=72)	73,86±22,52 (34,59-110,46)	69,32±31,64 (12,55-112,36)	74,49±18,64 (35,74-105,66)	79,83±17,51 (47,74-104,77)	74,27±19,87 (34,59-110,46)	73,82±26,48 (12,55-112,36)
Test değeri/p	0,460/0,649*		-0,770/0,446*		0,078/0,938*	
Post-op tGFH 24.ay(n=57)	71,26±19,44 (34,52-114,82)	53,48±27,91 (8,41-87,44)	73,10±17,38 (34,72-99,13)	79,11±17,38 (44,50-97,93)	72,32±18,06 (34,52-114,82)	67,05±25,80 (8,41-97,93)
Test değeri/p	1,854/0,077*		-0,880/0,386*		0,882/0,381*	
Post-op tGFH 36.ay(n=48)	68,68±24,40 (28,44-107,47)	62,06±34,78 (9,08-116,74)	75,53±17,15 (38,42-106,04)	90,43±21,05 (62,39-132,52)	75,92±20,15 (28,44-107,47)	79,08±29,87 (9,08-135,52)
t/p	0,461/0,651*		-1,504/0,143*		-0,432/0,668*	
Post-op tGFH 48.ay(n=30)	70,67±27,83 (30,65-123,46)	59,50±25,97 (43,43-98,28)	76,28±18,33 (33,19-101,70)	92,74±17,00 (67,79-105,10)	74,49±21,27 (30,65-123,46)	76,12±26,99 (43,43-105,10)
Test değeri/p	-0,945/0,345**		-1,700/0,089**		-0,328/0,743**	

TKİ ilaç tipine göre yapılan karşılaştırmalarda tGFH ortalamaları arasında anlamlı farklılık olmadığı grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4.16).

4.4 TKİ kullananlarda hipertansiyon yan etkisi, hastalık evresi, MSKCC skoru ve histopatolojik sınıflamaya göre sağ kalım oranları

Tablo 4.17: Tirozin Kinaz İnhibitörü kullananların yan etki özelliklerine göre dağılımı ve karşılaştırması (N=248)

	Tirozin Kinaz İnhibitörü								Test değeri/p
	Almamış		0-3 ay arası almış (n=51)		3-12 ay arası almış (n=39)		Toplam (n=248)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
İlaça bağlı hipertansiyon(n=90)			32	62,8	26	66,6	58	64,4	0,054/0,816*
Yok			19	37,2	13	33,3	32	35,5	

Var					
-----	--	--	--	--	--

*Ki-Kare testi

TKİ başlanan ve öncesinde hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %35,5'inde yan etki olarak HT saptandığı, pazopanip kullanılanlarda %39,5 (n=17), sunitinib kullanılanlarda %41,6 (n=5) olduğu görülmüştür, ilaç başlanma zamanına göre farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.17). **Tablo 4.18:** Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda hastalık evresi ile sağ kalım durumunun değerlendirilmesi

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu															
	Almamış (n=124)		0-3 ay arası almış (n=65)		3-12 ay arası almış (n=59)		Toplam (N=248)									
	Sağ (n=110)		Ölü (n=14)		Sağ (n=14)		Ölü (n=51)		Sağ (n=149)		Ölü (n=99)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Evre I(n=67)	62	55,4	5	41,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	62 ^a	41,6	5 ^b	5,1
Evre II(n=28)	23	20,5	1	8,3	0	0,0	2	3,9	1	4,3	1	2,8	24 ^a	16,1	4 ^b	4,0
Evre III(n=76)	26	23,2	5	41,7	2	14,3	7	13,7	15	65,2	21	58,3	43 ^a	28,9	33 ^a	33,3
Evre IV(n=77)	1	0,9	1	8,3	12	85,7	42	82,4	7	30,5	14	38,9	20 ^a	13,4	57 ^b	57,6
X²/p	6,406/0,093*				0,566/0,753*				0,493/0,782*				74,834/0,000*			

*ki-kare testi, a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

TKİ almayanlarda sağ olanların %55,4'ünün (n=62) evre I, TKİ'ünü tedavisini 0-3 ay arasında alanlarda sağ olanların %85,7'sinin (n=12) evre IV, TKİ'ünü 3-12 ay arasında alanlarda sağ olanların %65,2'sinin (n=15) evre III olduğu belirlenmiştir. Hastalık evresi ile sağ kalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre ilaç başlanan ve başlanmayan gruplar içerisinde anlamlı farklılık olmadığı, tüm hastalarda hastalık evresinin sağ kalım oranını istatistiksel olarak olumsuz etkilediği saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 4.18).

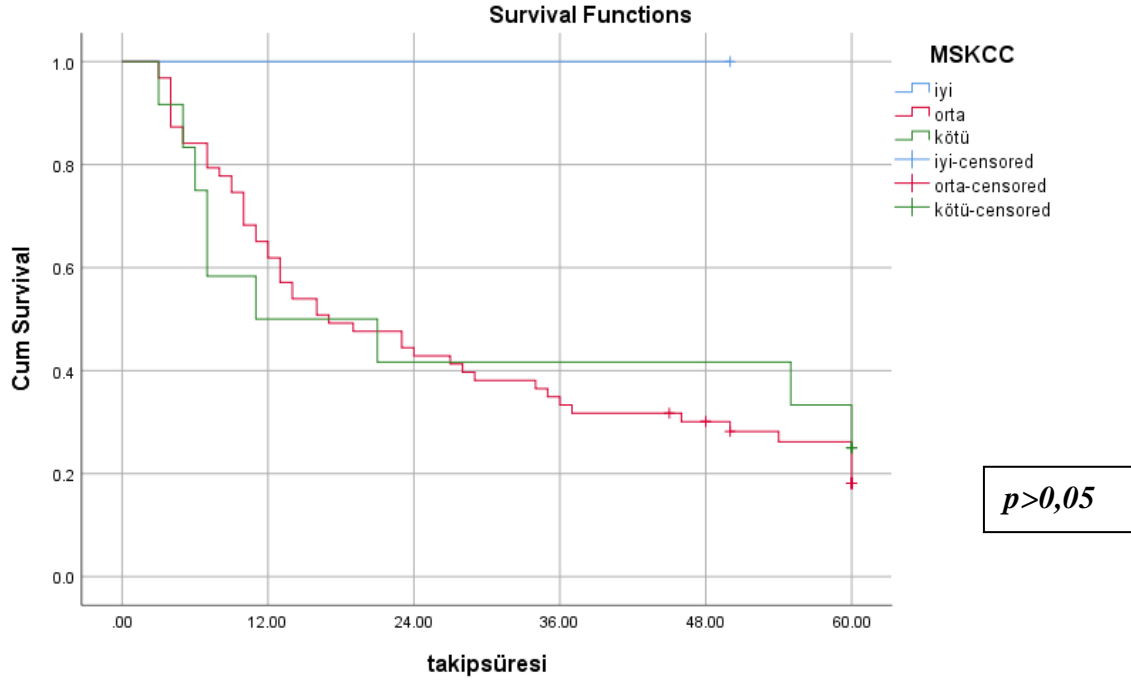
Tablo 4.19. Evre IV olan hastaların MSKCC risk skoruna göre sağ kalım dağılımı ve karşılaştırması

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu							
	0-3 ay arası almış (n=54)		3-12 ay arası almış (n=21)		Toplam (N=75)			
	Sağ (n=12)		Ölü (n=42)		Sağ (n=19)		Ölü (n=56)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MSKCC skoru								
Düşük(0)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Orta(1-2)	11	91,6	35	83,4	5	71,4	12	85,7
Yüksek(≥3)	1	8,4	7	16,6	2	28,6	2	14,3
Toplam	12	100,0	42	100,0	7	100,0	14	100,0
X²/p*	3,030/0,220		6,500/0,039		2,842/0,417			

*ki-kare testi

Evre IV olan hastalarda prognozu için hesaplanan MSKCC risk skoruna göre sağ kalım dağılımı ve karşılaştırmasında TKİ 0-3 ay arasında kullananlarda sağ kalanların %91,6'sının

(n=11) orta riskte olduğu, TKİ 3-12 ay arasında alanlarda sağ olanların %71,4'ünün (n=5) skorunun orta riskte olduğu saptanmıştır. MSKCC risk skorunun metastatik hastalarda kullanılan prognoz skoru olması ve çalışmamızda ilaç kullanan tüm hastaların ilk bir yıl içerisinde ilaç kullanma şartı olması nedeniyle düşük riskli hasta bulunmamaktadır. MSKCC skoruna göre orta ve yüksek riskli olarak gruplandırılan hastaların sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.19).



Grafik 4.11: MSKCC skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk skorlarına göre 5 yıllık sağ kalım analizi

Tablo 4.20: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda histopatolojik evrelere göre sağ kalım dağılımı ve karşılaştırması

	Trozin Kinaz İnhibitörü alma durumu															
	Almamış(n=121)				0-3 ay arası almış(n=65)				3-12 ay arası almış(n=59)				Toplam (n=245)			
	Sağ		Ölü		Sağ		Ölü		Sağ		Ölü		Sağ		Ölü	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patolojik alt tip																
Berrak hücreli(n=186)	80	73,4	12	80,0	11	91,7	37	69,8	17	89,5	29	72,5	108 ^a	77,1	78 ^a	72,1
Papiller(n=27)	19	17,4	2	13,3	1	8,3	2	3,8	0	0,0	3	7,5	20 ^a	14,3	7 ^a	6,5
Kromofob/onkositik(n=17)	8	7,3	0	0,0	0	0,0	6	11,3	0	0,0	3	7,5	8 ^a	5,7	9 ^a	8,3
Sınıflandırılmayan(n=15)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	15,1	2	10,5	5	12,5	2 ^a	1,4	13 ^a	12,0
Toplam	107	100,0	14	100,0	12	100,0	53	100,0	19	100,0	40	100,0	138	100,0	107	100,0
X²/p*	4,149/0,386		4,243/0,236		3,368/0,338		16,367/0,006									

*ki-kare testi, a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Histopatolojik evrelere göre sağ kalım dağılımı ve karşılaştırmasında TKİ almayan gruptan sağ kalanların %73,4'ünün (n=80) patolojik alt tipi berrak hücreli, TKİ 0-3 ay arasında alanlarda sağ olanların %91,7'sinin (n=11) patolojik alt tipi berrak hücreli, TKİ 3-12 ay arasında alanlarda sağ olanların %89,5'inin (n=17) patolojik alt tipinin berrak hücreli olduğu belirlenmiştir. Histopatolojik alt tiplerin sağ kalım dağılımına göre gruplandırılmasında histopatolojik alt tipe göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 4.20).

4.5 TKİ kullanan ve kullanmayan hastalarda proteinüri oranı ortalamalarının değerlendirilmesi

60 ay boyunca %35,0 (n=87) hastada proteinüri miktarı ölçüldüğü saptanmıştır fakat bu ölçümler düzenli olarak yapılmamıştır. Operasyon öncesi ölçüm yapılan hasta oranı %10,00 (n=25), ortalaması $285,31\pm 300,57$ mg/g kreatinin'dir. Postoperatif 1.ayda ölçüm oranı %4,80 (n=12)'di, ortalaması preoperatif dönem ile benzerdir. 3.ayda erken dönemde ilaç başlanan grupta proteinüri oranının ortalamasındaki ($2233,36\pm 3144,46$ mg/g kreatinin) artış dikkat çekmektedir fakat ölçüm oranı %6,10 (n=4)'dur. 6.ayda hastaların %11,60 (n=29)'sında ölçüm yapılmıştır hem erken dönemde (ölçüm oranı %9,67, n=6) hem de geç dönemde (ölçüm oranı %11,86, n=7) ilaç başlanan gruplarda proteinüri ortalamalarında artış saptanmıştır ($2100,17\pm 1451,54$ mg/g kreatinin, $840,45\pm 1134,92$ mg/g kreatinin, sırasıyla), ilaç başlanmamış olan grupta proteinüri miktarlarında artış görülmemiştir ($194,41\pm 179,46$). 12.ayda hastaların %9,67 (n=24)'sinde ölçüm yapılmıştır hem erken dönemde (ölçüm oranı %12,5, n=8) hem de geç dönemde (ölçüm oranı %5,08, n=3) ilaç başlanan gruplarda proteinüri ortalamalarında artış devam etmektedir ($2784,15\pm 2241,88$ mg/g kreatinin, $969,18\pm 222,10$ mg/g kreatinin, sırasıyla).

Erken dönemde ilaç başlanan grupta proteinüri ortalamalardaki artış 18.ay (proteinüri ortalaması $2946,37\pm 1861,14$ mg/g kreatinin, ölçüm oranı %9,67, n=6) ve 24.ayda (proteinüri ortalaması $3198,52\pm 2766,47$ mg/g kreatinin, ölçüm oranı %10,93, n=7) da devam etmektedir. Ölçüm oranları göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel çıkarım yapılamamıştır, detaylı bilgiler tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20: Tirozin Kinaz İnhibitörü alan ve almayan hastalarda proteinüri ortalamaları

	Tirozin Kinaz İnhibitörü			Toplam
	Almamış (n=124)	0-3 ay arası almış (n=65)	3-12 ay arası almış (n=59)	

Postop proteinüri 1.ay ortalaması (n=12) X̄ ±SS (min-max)	168,78±104,32 (61,13-352,37)	1123,42±1171,22 (295,24-1951,60)	156,01±54,66 (92,89-187,58)	324,69±520,00 (61,13-1951,60)
Postop proteinüri 3.ay ortalaması (n=18) X̄ ±SS (min-max)	350,84±390,27 (0,60-1465,55)	2233,36±3144,46 (346,31-6901,29)	(n=0)	793,79±1626,55 (0,60-6901,29)
Postop protein 6.ay ortalaması (n=29) X̄ ±SS (min-max)	194,41±179,46 (39,18-671,24)	2100,17±1451,54 (689,97-4200,00)	840,45±1134,92 (167,58-3352,50)	744,65±1112,89 (39,18-4200,00)
Postop protein 12.ay ortalaması (n=24) X̄ ±SS (min-max)	267,31±223,61 (72,99-841,60)	2784,15±2241,88 (924,46-7566,03)	969,18±222,10 (714,81-1124,73)	1193,99±1712,16 (72,99-7566,03)
Postop proteinüri 18.ay ortalaması (n=17) X̄ ±SS (min-max)	250,04±191,34 (71,19-564,76)	2946,37±1861,14 (587,47-5931,35)	293,67±266,61 (67,11-587,47)	1209,39±1690,02 (67,11-5931,35)
Postop proteinüri 24.ay ortalaması (n=26) X̄ ±SS (min-max)	485,83±425,38 (83,57-1531,82)	3198,52±2766,47 (196,65-8070,00)	597,05±299,57 (309,21-879,97)	1233,28±1852,10 (83,57-8070,00)
Postop proteinüri 36.ay ortalaması (n=25) X̄ ±SS (min-max)	306,88±308,38 (62,70-1193,34)	1199,59±2233,93 (65,38-5203,97)	207,93±183,39 (78,25-337,61)	637,51±1176,59 (62,70-5203,97)
Postop proteinüri 48.ay ortalaması (n=23) X̄ ±SS (min-max)	554,81±811,85 (28,44-2870,27)	2356,79±1838,33 (328,35-3912,82)	596,88±744,75 (70,26-1123,50)	793,50±1106,85 (28,44-3912,82)
Postop proteinüri 60.ay ortalaması (n=26) X̄ ±SS (min-max)	425,61±523,02 (51,65-1945,33)	1110,10±964,86 (427,84-1792,36)	287,83±214,98 (67,24-544,77)	457,06±538,67 (51,65-1945,33)

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Tirozin Kinaz İnhibitörleri renal hücreli karsinom tedavisinde ülkemizde birinci basamakta kullanılmaktadır. Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesinde takip edilen ve nefrektomi operasyonu uygulanmış 248 hasta dahil edilmiştir. Operasyon sonrasında hastalar tedavisiz izlenen, operasyon sonrası 3 ay içerisinde TKİ başlanan ve 3-12 ay arasında tedavi başlanan olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Anderson ve ark. 1991 yılında renal vericilerde kompensatuar hipertrofinin operasyondan sonra bir yıla kadar uzadığını göstermişlerdir, bu sebeple ilaç başlanma zamanı bir yıl ile kıyaslanmıştır[92]. Çalışmamızın öncelikli amacı operasyon tipinin, ilaç kullanımının ve ilaç başlanma zamanının nefrektomi sonrasındaki adaptif hiperfiltrasyon cevabına olan etkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza dahil edilen 248 hastanın yaş ortalaması $64,46 \pm 10,81$, katılan hastaların %73,3'ü (n=182) erkek cinsiyetlendi. Yaş ortalaması diğer çalışmalarda benzerdir, erkek cinsiyetin kadın cinsiyete oranı dünya ortalamasının biraz yukarisındadır[2, 10, 12, 116]. Histopatolojik olarak hastaların %75'i (n=186) şeffaf hücreli RHK, %10,9'u (n=27) papiller RHK, %6,9'u (n=17) kromofob ve onkositik RHK grubundadır, histopatolojik grupların dağılımı bu konuda daha önceden yapılmış çalışmalar ile uyumludur [9, 29, 32]. İlaça başlanma süresi tüm hastalarda operasyondan sonra ortalama $4,01 \pm 3,19$ ay, ilacı kullanma süresi $14,31 \pm 14,71$ aydır.

Hastaların %75,4'üne radikal nefrektomi uygulanmıştır. İlaç başlanmış olan gruplarda radikal nefrektomi oranı %93,8 ve %93,2'dir. Her iki grupta eşit oranda benzer cerrahi yöntemin uygulanmış olması TKİ'lerin hiperfiltrasyona olan etkisinin karşılaştırılması için açısından önemlidir. Bu konuda yapılan benzer araştırmalarda nefrektomi tipine vurgulama yapılmamıştır [88, 117].

Grupların preoperatif kreatinin ve tGFH ortalamaları incelendiğinde ilaç başlanan grubun kreatinin ortalamalarının daha yüksek, tGFH ortalamalarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Operasyon tipinin seçiminde en önemli parametrenin tümör büyüklüğü olduğu düşünüldüğünde radikal nefrektomi operasyonu yapılmış olan hastalarda tümör boyutu daha büyük olması bu sonucu doğurmuştur. Çalışmamızdaki bu bulguya paralel olarak, Jeon ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada tanı öncesinde tümör boyutu ve tGFH arasında ters bir ilişki saptanmıştır [107]. (Tablo 4.2).

Nefrektomi tipine göre yapılan incelemelerde parsiyel nefrektomi grubunda daha erken hiperfiltrasyon cevabı ve sonlanım noktasında daha yüksek tGFH saptanmıştır ($p=0,001$), Renal sağkalım açısından, daha iyi sonuçlar olduğu gösterildiğinden beri parsiyel nefrektomi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Güncel NCNN kılavuzunda endikasyonu olan tüm hastalarda parsiyel nefrektomi güçlü bir şekilde önerilmektedir[61].

İlaç başlanan ve başlanmayan hastaların takiplerinde tGFH ortalamalarında farklılıklar mevcuttur, ilaç başlanmayan grupta 3.ay,12.ay,18.ay ve 24.ayda tGFH ortalamalarının daha yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). İlaç başlanan grupta preoperatif döneme göre düşüş mevcuttur, buna TKİ katkı sağlamış olabilir fakat hastaların %93,60'sının radikal nefrektomize olduğu unutulmamalıdır (Grafik 4.1). TKİ'lerin primer nefrotoksitesinin şüpheli olması sebebiyle bu sonucu uygulanan cerrahi yöntemi de göz önünde bulundurarak yorumlamak doğru olacaktır. [83]. Ishihara ve arkadaşları metastatik RHK'larda birinci basamakta TKİ kullanımının tGFH kaybına katkıda bulunduğunu saptamıştır fakat çalışmalarında nefrektomi operasyonu ve ilaçsız izlenen hastalara göre yorum yapılmamıştır [118]. Çalışmamızda nefrektomi sonrasında böbrek sonuçlarını etkileyebilecek komorbid hastalığın ve hipertansiyon varlığının ilaç başlanmamış olan grupta daha fazla olmasının da diğer bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Kim ve arkadaşları 2013 yılında 1928 hastanın katıldığı prospektif çalışmada nefrektomize hastaların takiplerinde tGFH kaybında diyabet ve hipertansiyon varlığının ileri yaşla birlikte en önemli parametre olduğunu göstermiştir[110]. Ayrıca ilaç başlanmayan hastaların takiplerinin tedavi alan gruba göre daha seyrek olduğu; 3.ay, 12.ay ve 24.aylarda saptanan belirgin tGFH farkının bu tarihlerdeki artan başvuru sayısı orantılı olduğu düşünülmüştür.

İlaç başlanma süresine göre tGFH ortalamalarında farklılıklar mevcuttur. 0-3 ay arasında ilaç başlanan grupta 3.aydan itibaren hiperfiltrasyon cevabının göstergesi olarak tGFH'nın arttığı, 3-12 ay arasında ilaç başlanan grupta bu cevabın 6.ayda başladığı bulunmuştur. Erken dönem ve geç dönem ilaç başlanan gruplar incelendiğinde tGFH kaybının yavaşladığı ve hiperfiltrasyon cevabının başladığı dönemlerin ortalama ilaç başlanan dönemler ile örtüştüğü görülmektedir, bu örtüşmenin ilaca başlanmasıyla gerileyen hastalık yüküne bağlı olduğu düşünülmüştür[119]. Ayrıca 0-3 ay arasında ilaç başlanan grupta 12.aydan itibaren tGFH ortalamalarında düşüş mevcuttur; bu zaman aralığı nüks ile benzer zaman aralığına denk gelen ortalama ilaç kullanma süresiyle

(12,23±12,13 ay) benzerdir, hastalık aktivitesiyle böbrek fonksiyonlarında bozulmanın ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu bulgular göz önüne alındığında Renal Hücreli Karsinom tedavisinde Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin GFH üzerine net negatif etkisi gösterilememiştir, ileri evrede olan hastalarda erken tedavinin, erken dönemde glomerüler filtrasyon hızına ve hiperfiltrasyon cevabına olumlu faydası, daha düşük evrede olan hastalarda geç tedavinin geç dönemde glomerüler filtrasyon hızına olumlu katkısı vardır.

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif proteinüri oranlarında yeteri kadar veri olmaması nedeniyle istatistiksel çıkarım yapılamamıştır. Bunun sebebi hasta grubunun nefroloji dışı polikliniklerine başvurmuş olması ve proteinüri oranına yönelik gerekli testlerin yapılmamış olmasıdır. Artan sağ kalım oranları ve nefrolojik problemler göz önünde bulundurulduğuna hasta takibi için hastaların nefroloji kliniklerinde takip edilmesi önemlidir [4].

Nefrektomi sonrasında kronik böbrek hasarına gidişte hipertansiyon, diyabet ve ileri yaşın yanında preoperatif proteinüri varlığı önemli bir prediktördür, O'Donnell ve arkadaşları 1.622 hasta ile yaptıkları çalışmada operasyon öncesi proteinürinin bağımsız riskini ortaya koymuşlardır[108].

Operasyon öncesinde hipertansiyon varlığının tüm gruplarda hem operasyon öncesinde hem de operasyon sonrasında tGFH kaybına katkıda bulunduğu saptanmıştır. İlk 3 ay içerisinde tedavi başlanan hastalarda hiperfiltrasyon cevabının başlama zamanı hipertansiyon tanısı olmayan hastalarda genel ortalamayla benzerken hipertansif bireylerde daha geç olarak 6.ayda başladığı ve 12.aydan itibaren görülen tGFH kaybının hipertansif bireylerde daha belirgin olduğu izlenmiştir (Tablo 4.7). Launay-Vacher ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı nefrektomi sonrasında 76 hastada TKİ'lerinin tGFH düşüşüne yol açtığı ve bu düşüşün tanı öncesinde hipertansiyon varlığında belirginleştiğini göstermişlerdir, fakat çalışmaya sadece ilaç alan grup dahil edilmiş, dahil edilme veya ilaç başlanma süreleri belirtilmemiştir[117]. Hipertansiyon başta maladaptif hipertrofi etkisiyle renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etki etmektedir, bu etkinin üzerine nefrektomi operasyonu, TKİ gibi faktörler eklendiğinde renal fonksiyonlar üzerindeki hasarın belirginleştiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hiperfiltrasyon cevabı üzerine katkısı olacağını düşündüğümüz bir diğer komorbid durum tanı öncesinde diyabet tanısının varlığıydı. Diyabet tanısının ilaç başlanan veya başlanmayan tüm hastalarda postoperatif tGFH kaybına katkısı saptanmamıştır. Diyabet hastalığının komplikasyonu olarak görülen nefropati doğrudan

glukozun toksik etkileri ve glomerüloskleroze bağlı değişiklikler nedeniyle görülmektedir ve klinikte karşımıza en çok albuminüri ile prezente olmaktadır, buna rağmen çalışmamızda diyabet tanısı olanlarda proteinüri oranlarında anlamlı artış saptanmamıştır. Launay-Vacher ve arkadaşları ile Ishihara ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmalarda da TKİ kullanan hastalarda tanı öncesinde diyabet varlığının tGFH olan etkisi gösterilememiştir[88, 117].

TKİ alt tipine göre yapılan incelemelerde pazopanib ve sunitinib tedavilerinde tGFH kaybı saptanmış fakat iki ajan arasında fark gösterilememiştir, Ishihara ve arkadaşları ile Miyake ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda sunitinib tGFH kaybını diğer ajanlara göre daha fazla yaptığı gösterilmiştir fakat çalışmalarda pazopanib kullanılmamıştır [88, 89]. Çalışmamızın sonuçları yorumlandığında pazopanib tGFH kaybının sunitinib ile benzer olduğu saptanmıştır.

Grupların 5 yıllık sağ kalım oranlarını incelendiğinde ilaç kullanmamış grupta oranın en yüksek, 0-3 ay arasında alan grupta en düşük olduğu görülmektedir, ilaca 0-3 ay arasında başlanan hastaların %83,1'i evre IV, 3-12 ay arasında başlanan hastaların %61,0'ı evre III'tür (Grafik 4.4). Hastaların tanı anındaki evrelerinin bu duruma katkısı olduğu düşünülmüştür, sekizincisi 2017'de yayınlanan TNM evreleme sistemi hala en önemli prognostik faktörler belirleyicisidir.

Çalışmamızda TKİ altında progresyon saptanan hastalarda sekonder basamakta kullanılan İT tedavisinin sağ kalım analizlerini incelendiğinde tüm hastalarda ve TKİ tedavisine ne zaman başlandığı fark etmeksizin İT alan hastaların daha uzun yaşadığı gösterilmiştir. Checkmate 214 ve KEYNOTE-426 çalışmalarında metastatik renal hücreli karsinom tanısı olan hastalarda birinci basamakta İT tedavisinin tek başına ya da TKİ ile kombine kullanımının tek başına TKİ'nden daha iyi sağ kalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir, tek başına TKİ kullanan hasta gruplarının sağ kalım oranları çalışmamızdaki oranlar ile benzerdir [120, 121].

İlaç kullanan hastaların %41,2'si (n=51) TKİ sonrasında İT tedavisi kullanmışlardır, bu hastaların İT başlanma süresi tanıdan itibaren ortalama $13,90 \pm 8,27$ aydır, ilk 12 ay içinde ilaç başlanma oranı %18,5 (n=23), ilk 6 ay içinde ilaç başlanma oranı %4,04 (n=5) 'tür. Hiperfiltrasyon cevabının 12 ay içerisinde olduğu kabul edilirse İT tedavisinin bu duruma katkısı olmadığı düşünülmüştür; bundan dolayı İT tedavisinin ilk 12 aylık sonuçlar için karıştırıcı faktör olmadığı düşünüldü. Fakat 12. aydan sonra nüks nedeniyle İT kullanımının artması, hasta takiplerinin azalması gibi birçok etken düşünüldüğünde 12 aydan sonraki verilerin değerlendirilmesinde kısıtlılık mevcuttur.

Çalışma dizaynı gereği retrospektif bir çalışma olması, proteinüri ile ilgili verilerin dahil edilen hasta sayısına göre çok az olması ve nüks olan hastalarda kullanılan İT tedavisinin 12.aydan sonra karıştırıcı faktör olarak rol oynaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.

6.SONUÇLAR

- 1.Nefrektomi seçeneklerinden parsiyel nefrektominin böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz katkısı radikal nefrektomiden daha azdır.
- 2.Nefrektomi sonrasında birinci basamakta tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında kayıp mevcuttur fakat ilaç almayan grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.
- 3.Tirozin Kinaz İnhibitörleri radikal nefrektomi sonrasında hiperfiltrasyon cevabına olumlu katkı sağlayabilir.
- 4.Tirozin Kinaz İnhibitörünün erken ve geç başlanmasının glomerüler filtrasyon hızındaki değişikliklere katkısı mevcuttur, nefrektomi sonrasında azalan GFH'nın ileri evrede olan hastalarda erken tedavi ve düşük evrede olanlarda geç tedavi ile stabil kaldığı ya da arttığı saptanmıştır. Bu sebeple gerekli hastalarda nefrotoksisite açısından endişe duyulmadan Tirozin Kinaz İnhibitörleri kullanılabilir.
- 5.Hastalık aktivitesinin ve nüksün renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi vardır.
- 6.Tanı öncesinde hipertansiyon varlığının renal hücreli karsinom hastalarında olumsuz etkileri vardır, hastalarda operasyon sonrasında daha geç hiperfiltrasyon cevabı, düşük glomerüler filtrasyon hızı, nüks anında daha düşük glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkilidir.
- 7.Tirozin kinaz inhibitörü alt tiplerinin renal hücreli karsinom hastalarındaki nefrolojik etkileri benzerdir.

6.1.Öneriler

- 1.Renal hücreli karsinom hastalarında endikasyon dahilinde parsiyel nefrektomi tercih edilmelidir.
- 2.Nefrektomi uygulanacak hastalarda operasyon öncesinde uygun proteinüri ölçümleri yapılmalıdır.
- 3.Tirozin kinaz inhibitörleri başlanacak olan hastalarda tedavi bireyselleştirilmelidir, Tirozin Kinaz İnhibitörleri radikal nefrektomi sonrasında tedavi ihtiyacı olan hastalarda GFH'ı üzerine olumsuz etkisi saptanmadığı için çekince olmadan kullanılabilir.
- 4.Operasyon öncesi ve tirozin kinaz inhibitörleri başlanmadan önce hipertansiyon tanısı sorgulanmalı, daha yakın takip edilmeli, hiperfiltrasyon cevabının belirginleştiği zamanlarda hastalarda nefrotoksik müdahale ve uygulamalardan uzak durulmalıdır.
- 5.Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda spot idrar albümin/kreatinin oranı kullanılarak proteinüri oranı ölçülmelidir.
- 6.Nefrektomize ya da tirozin kinaz inhibitörü kullanan renal hücreli karsinom hastaları takiplerinde nefroloji, medikal onkoloji ve üroloji bölümünün katılımıyla multidisipliner takip yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Uncategorized References

1. Hartmann, J.T. and C. Bokemeyer, *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. Anticancer Res, 1999. **19**(2C): p. 1541-3.
2. Padala, S.A., et al., *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. World J Oncol, 2020. **11**(3): p. 79-87.
3. Mielczarek, L., et al., *Renal toxicity of targeted therapies for renal cell carcinoma in patients with normal and impaired kidney function*. Cancer Chemother Pharmacol, 2021. **87**(6): p. 723-742.
4. Cosmai, L., et al., *Opening an onconeurology clinic: recommendations and basic requirements*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(9): p. 1503-1510.
5. Li, S.S., et al., *A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(24): p. e3847.
6. Semeniuk-Wojtas, A., et al., *Influence of Tyrosine Kinase Inhibitors on Hypertension and Nephrotoxicity in Metastatic Renal Cell Cancer Patients*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(12).
7. Lee, C.U., et al., *Comparison of Risk Factors for the Development of Proteinuria After Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma*. Res Rep Urol, 2021. **13**: p. 407-414.
8. Zent, R. and A. Pozzi, *Antiangiogenic therapy in diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(2): p. 325-7.
9. Uptodate 2024; Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma?search=Renal%20Cell%20Cancer&source=search_result&selectedTitle
10. Today, C. 2022; Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&cancers=29&age_start=3&group_populations=1&types=1.
11. İstatistik, T. 2018; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf.
12. Ricketts, C.J. and W.M. Linehan, *Gender Specific Mutation Incidence and Survival Associations in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CCRCC)*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140257.
13. Laguna, M.P., *Re: The Probability of Aggressive versus Indolent Histology Based on Renal Tumor Size: Implications for Surveillance and Treatment*. J Urol, 2019. **201**(5): p. 856.
14. Institute, N.C. 2023; Available from: Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer.
15. Sung, W.W., et al., *Trends in the kidney cancer mortality-to-incidence ratios according to health care expenditures of 56 countries*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 1479.

16. Cumberbatch, M.G., et al., *The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks*. Eur Urol, 2016. **70**(3): p. 458-66.
17. Wang, F. and Y. Xu, *Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies*. Int J Cancer, 2014. **135**(7): p. 1673-86.
18. Sanchez, A., et al., *Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study*. Lancet Oncol, 2020. **21**(2): p. 283-293.
19. Hidayat, K., et al., *Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies*. J Hypertens, 2017. **35**(7): p. 1333-1344.
20. Truong, L.D., et al., *Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(1): p. 1-12.
21. Lowrance, W.T., et al., *CKD and the risk of incident cancer*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(10): p. 2327-34.
22. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies*. Diabetologia, 2011. **54**(5): p. 1013-8.
23. Moldovan, T., et al., *Incidence and clinical relevance of paraneoplastic syndromes in patients with renal cell carcinoma*. Urol Oncol, 2023. **41**(9): p. 392 e11-392 e17.
24. Garfield, K. and C.A. LaGrange, *Renal Cell Cancer*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
25. Vasudev, N.S., et al., *Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer*. BMJ Open, 2020. **10**(5): p. e035938.
26. Alaghebandan, R., F. Siadat, and K. Trpkov, *What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours?* Pathologica, 2023. **115**(1): p. 8-22.
27. Cancer Genome Atlas Research, N., *Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma*. Nature, 2013. **499**(7456): p. 43-9.
28. Vachhani, P. and S. George, *VEGF Inhibitors in Renal Cell Carcinoma*. Clinical Advances in Hematology & Oncology, 2016. **14**(12): p. 1016-1028.
29. Young, M.D., et al., *Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors*. Science, 2018. **361**(6402): p. 594-+.
30. Trpkov, K., et al., *New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia*. Modern Pathology, 2021. **34**(7): p. 1392-1424.
31. Volpe, A., et al., *Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series*. Bju International, 2012. **110**(1): p. 76-83.
32. Kuroda, N., et al., *Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects*. Histology and Histopathology, 2003. **18**(3): p. 935-942.
33. Miller, B.L., et al., *Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms*. Urology, 2018. **112**: p. 92-97.
34. Wright, J.L., et al., *Effect of Collecting Duct Histology on Outcomes in Renal Cell Carcinoma*. Journal of Urology, 2009. **181**(4): p. 218-218.
35. Orsola, A., et al., *Renal collecting (bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma*. Urology, 2005. **65**(1): p. 49-54.

36. Johnson, C.D., et al., *Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **148**(1): p. 59-63.
37. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
38. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. Eur Urol, 2015. **67**(5): p. 913-24.
39. Gallardo, E., et al., *Correction to: SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017)*. Clin Transl Oncol, 2019. **21**(5): p. 692-693.
40. Ha, Y.S., et al., *Predictive factors for late recurrence in patients with stage T1 clear cell renal cell carcinoma: a multiinstitutional study*. Clin Genitourin Cancer, 2013. **11**(1): p. 51-5.
41. Kim, S.H., et al., *A Real-World, Population-Based Retrospective Analysis of Therapeutic Survival for Recurrent Localized Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy*. Frontiers in Oncology, 2021. **11**.
42. Lam, J.S., T. Klatter, and A. Breda, *Staging of renal cell carcinoma: Current concepts*. Indian Journal of Urology, 2009. **25**(4): p. 446-454.
43. Verhoest, G., et al., *Urinary Collecting System Invasion is an Independent Prognostic Factor of Organ Confined Renal Cell Carcinoma*. Journal of Urology, 2009. **182**(3): p. 854-859.
44. Anderson, C.B., et al., *Urinary Collecting System Invasion Is a Predictor for Overall and Disease-specific Survival in Locally Invasive Renal Cell Carcinoma*. Urology, 2011. **78**(1): p. 99-104.
45. Michaelis, J., et al., *Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Metastasised Renal Cell Carcinoma-Future or the Past?* Cancers (Basel), 2022. **14**(15).
46. Dong, H.Z., et al., *Patients with metastatic renal cell carcinoma who receive immune-targeted therapy may derive survival benefit from nephrectomy*. BMC Cancer, 2023. **23**(1).
47. Patard, J.J., et al., *The prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma (RCC): A multicenter experience in 4063 patients*. Journal of Urology, 2004. **171**(4): p. 464-465.
48. Teloken, P.E., et al., *Prognostic Impact of Histological Subtype on Surgically Treated Localized Renal Cell Carcinoma*. Journal of Urology, 2009. **182**(5): p. 2132-2136.
49. Leibovich, B.C., et al., *Histological Subtype is an Independent Predictor of Outcome for Patients With Renal Cell Carcinoma*. Journal of Urology, 2010. **183**(4): p. 1309-1315.
50. Zisman, A., et al., *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1649-57.
51. Rioux-Leclercq, N., et al., *Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma*. Cancer, 2007. **109**(5): p. 868-74.
52. Golshayan, A.R., et al., *Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 235-41.
53. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(8): p. 2530-2540.
54. Suppiah, R., et al., *Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 2006. **107**(8): p. 1793-1800.

55. Heng, D.Y.C., et al., *Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(34): p. 5794-5799.
56. Campbell, S.C., et al., *Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part I*. *Journal of Urology*, 2021. **206**(2): p. 199-208.
57. Huang, W.C., et al., *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: A retrospective cohort study*. *Journal of Endourology*, 2007. **21**(2): p. 126-127.
58. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
59. Kim, S.P., et al., *Comparative Effectiveness for Survival and Renal Function of Partial and Radical Nephrectomy for Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Urol*, 2012.
60. Tan, H.J., et al., *Long-term Survival Following Partial vs Radical Nephrectomy Among Older Patients With Early-Stage Kidney Cancer*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2012. **307**(15): p. 1629-1635.
61. 2022; Available from: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
62. Haas, N.B., et al., *Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10032): p. 2008-16.
63. Ravaud, A., et al., *Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(23): p. 2246-2254.
64. Laukhtina, E., et al., *Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis*. *Urol Oncol*, 2021. **39**(11): p. 764-773.
65. Choueiri, T.K., et al., *Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(8): p. 683-694.
66. Powles, T., et al., *Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2022. **23**(9): p. 1133-1144.
67. Mathieu, R., et al., *Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features*. *Urol Oncol*, 2015. **33**(8): p. 339 e9-15.
68. Choueiri, T.K., et al., *The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy*. *J Urol*, 2011. **185**(1): p. 60-6.
69. Rini, B.I., et al., *Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(9): p. 1317-24.
70. Motzer, R.J., et al., *Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2022. **128**(11): p. 2085-2097.
71. Choueiri, T.K., et al., *Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(9): p. 829-841.

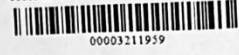
72. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(6): p. 591-597.
73. Motzer, R.J., et al., *Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(18): p. 1769-70.
74. Whittle, C., et al., *Heterogeneous vascular endothelial growth factor (VEGF) isoform mRNA and receptor mRNA expression in human glomeruli, and the identification of VEGF148 mRNA, a novel truncated splice variant*. *Clin Sci (Lond)*, 1999. **97**(3): p. 303-12.
75. Lenz, T., et al., *Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor, Flt-1, are not correlated to erythropoietin in diabetics with normal or reduced renal function*. *Nephrology (Carlton)*, 2005. **10**(1): p. 84-9.
76. Schmidinger, M., *Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors*. *EJC Suppl*, 2013. **11**(2): p. 172-91.
77. Schmidinger, M., et al., *Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse?* *Cancer*, 2011. **117**(3): p. 534-44.
78. Rini, B.I., et al., *Association of diastolic blood pressure (dbp) \geq 90 mmHg with overall survival (OS) in patients treated with axitinib (AG-013736)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(15).
79. Robinson, E.S., et al., *Rapid Development of Hypertension and Proteinuria with Cediranib, an Oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. **5**(3): p. 477-483.
80. Wang, Y., et al., *Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro*. *Angiogenesis*, 2004. **7**(4): p. 335-45.
81. Izzedine, H., et al., *VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management*. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(2): p. 439-48.
82. Xiong, Y., et al., *Renal adverse reactions of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of tumours: A Bayesian network meta-analysis*. *Front Pharmacol*, 2022. **13**: p. 1023660.
83. Sunder, S.S., U.C. Sharma, and S. Pokharel, *Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023. **8**(1).
84. Gurevich, F. and M.A. Perazella, *Renal Effects of Anti-angiogenesis Therapy: Update for the Internist*. *American Journal of Medicine*, 2009. **122**(4): p. 322-328.
85. Levey, A.S., L.A. Inker, and J. Coresh, *GFR Estimation: From Physiology to Public Health*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014. **63**(5): p. 820-834.
86. Janowitz, T., et al., *New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(24): p. 2798-2805.
87. Sprangers, B., et al., *How to determine kidney function in cancer patients?* *Eur J Cancer*, 2020. **132**: p. 141-149.
88. Ishihara, H., et al., *Evaluation of renal function change during first-line tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma*. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2017. **47**(12): p. 1175-1181.
89. Miyake, H., et al., *Changes in Renal Function of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma During Treatment with Molecular-Targeted Agents*. *Targeted Oncology*, 2016. **11**(3): p. 329-335.
90. Denic, A., et al., *The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging*. *J Am Soc Nephrol*, 2017. **28**(1): p. 313-320.
91. Schnaper, H.W., *Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease*. *Pediatr Nephrol*, 2014. **29**(2): p. 193-202.

92. Anderson, R.G., et al., *Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy*. J Urol, 1991. **145**(1): p. 11-3.
93. Brenner, B.M., et al., *The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy*. Acta Endocrinol Suppl (Copenh), 1981. **242**: p. 7-10.
94. Griffin, K.A., *Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease*. Hypertension, 2017. **70**(4): p. 687-694.
95. Fountain, J.H., J. Kaur, and S.L. Lappin, *Physiology, Renin Angiotensin System*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
96. Westenend, P.J., et al., *Functional and structural determinants of glomerulosclerosis in the fawn-hooded rat*. Eur J Clin Invest, 1992. **22**(6): p. 391-5.
97. Kobori, H., et al., *Angiotensin II blockade and renal protection*. Curr Pharm Des, 2013. **19**(17): p. 3033-42.
98. Mauer, S.M., et al., *Structural-functional relationships in diabetic nephropathy*. J Clin Invest, 1984. **74**(4): p. 1143-55.
99. Tanabe, K., et al., *Antiangiogenic Therapy for Diabetic Nephropathy*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 5724069.
100. Liu, E., et al., *Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(7): p. 2094-104.
101. Flyvbjerg, A., et al., *Amelioration of long-term renal changes in obese type 2 diabetic mice by a neutralizing vascular endothelial growth factor antibody*. Diabetes, 2002. **51**(10): p. 3090-4.
102. Robinson, E.S., et al., *Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors*. Hypertension, 2010. **56**(6): p. 1131-6.
103. Zhu, X., et al., *Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2007. **49**(2): p. 186-93.
104. Keir, L.S., et al., *VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney*. J Clin Invest, 2017. **127**(1): p. 199-214.
105. Freedman, B.I., S.S. Iskandar, and R.G. Appel, *The link between hypertension and nephrosclerosis*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(2): p. 207-21.
106. Rule, A.D., et al., *The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults*. Ann Intern Med, 2010. **152**(9): p. 561-7.
107. Hung, P.H., et al., *Increased risk of end-stage renal disease in patients with renal cell carcinoma: a 12-year nationwide follow-up study*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(8): p. e52.
108. O'Donnell, K., et al., *Proteinuria is a Predictor of Renal Functional Decline in Patients with Kidney Cancer*. J Urol, 2016. **196**(3): p. 658-63.
109. Cho, A., et al., *Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(11): p. 3496-501.
110. Kim, S.H., et al., *Incidence and risk factors of chronic kidney disease in korean patients with t1a renal cell carcinoma before and after radical or partial nephrectomy*. Jpn J Clin Oncol, 2013. **43**(12): p. 1243-8.
111. Yap, S.A., et al., *Partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma (RCC) and the risk of end-stage renal disease (ESRD)*. BJU Int, 2015. **115**(6): p. 897-906.

112. Gansevoort, R.T., et al., *What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2023. **38**(1): p. 1-6.
113. Takagi, T., et al., *Compensatory Hypertrophy after Partial and Radical Nephrectomy in Adults.* Journal of Urology, 2014. **192**(6): p. 1612-1618.
114. Mancia, G., et al., *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA).* J Hypertens, 2023. **41**(12): p. 1874-2071.
115. American Diabetes, A., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018.* Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S13-S27.
116. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022.* CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
117. Launay-Vacher, V., et al., *Evolution of renal function in patients treated with antiangiogenics after nephrectomy for renal cell carcinoma.* Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations, 2011. **29**(5): p. 492-494.
118. Ishihara, H., et al., *Evaluation of renal function change during first-line tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma.* Jpn J Clin Oncol, 2017. **47**(12): p. 1175-1181.
119. Saly, D.L., et al., *Renal Cell Cancer and Chronic Kidney Disease.* Adv Chronic Kidney Dis, 2021. **28**(5): p. 460-468 e1.
120. Powles, T., et al., *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2020. **21**(12): p. 1563-1573.
121. Cella, D., et al., *Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2022. **23**(2): p. 292-303.

EKLER
EK 2. Etik Kurul Onayı

Tarih: 30/11/2023 10:38
Sayı: E-16969557-030/01/04
00003211939



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
21.11.2023	2023/07	2023/07-03
Araştırma Numarası : SBA 23/329		Değerlendirme Tarihi : 21.11.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Bülent ALTUN'un sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Yunus ERDEM, Prof. Dr. Mustafa ERMAN ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Muhammed Furkan YEŞİL'in uzmanlık tezi olan, SBA 23/329 kayıt numaralı **"Renal Hücreli Karsinom Hastalarında Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi"** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2015 – 01 Haziran 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Aralık 2023 –01 Şubat 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike
Hacer ÖZKAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi