



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ
HASTALARINDA SERUM IGF-1 DÜZEYİNİN HASTALIK
PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ahmet ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ
HASTALARINDA SERUM IGF-1 DÜZEYİNİN HASTALIK
PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ahmet ÖZDEMİR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Yusuf KASAP**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

5 yıllık Üroloji ihtisasımı tamamladığım SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği'nde tecrübelerinden her zaman faydalandığım klinik idari ve eğitim sorumlum Prof. Dr. Öner Odabař'a, tezimin her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Yusuf Kasap'a, tezin istatistik kısmında yardımını esirgemeyen Op. Dr. Samet Őenel'e, asistanlık sürecim boyunca üzerimde emeği olan bütün hoca ve uzman abilerime, asistan arkadaşlarıma ve diğer çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde emekleri olan anne ve babama, asistanlık süreçlerinde ve tez yazım aşamasında desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Sevde'ye ve biricik oğlum Yavuz Bertuđ'a teőekkürlerimle...

Dr. Ahmet Özdemir

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MESANE TÜMÖRÜNÜN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ.....	2
2.2. MESANE HİSTOLOJİSİ	3
2.3. MESANE ANATOMİSİ.....	4
2.4. TANISAL DEĞERLENDİRME	5
2.4.1. Klinik Bulgular	5
2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	5
2.4.2.1. Ultrasonografi (USG).....	5
2.4.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	5
2.4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	6
2.4.3. Üriner Sitoloji	6
2.4.4. İdrar Tümör Belirteçleri	7
2.4.5. Sistoskopi.....	8
2.5. PATOLOJİK EVRELEME VE SINIFLANDIRMA	8
2.5.1. TNM sınıflaması	10
2.5.2. Histolojik Sınıflama ve Derecelendirme.....	11
2.6. KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ (KİOMK)	12
2.6.1. Tanı.....	12
2.6.2. Tedavi.....	13
2.6.2.1. Risk Sınıflaması	13
2.6.2.2. Adjuvan Tedaviler	15
2.6.3. Takip.....	16

2.7. KAS İNVAZİV MESANE KANSERİ (KİMİK).....	16
2.8. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1)	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR.....	30
7. KAYNAKLAR	31
8. ÖZGEÇMİŞ.....	38
9. EKLER	39
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	39
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	41

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BCG	: İntravezikal Bacillus Calmette Guerin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Mesane tümör antijen
CIS	: Karsinoma in situ
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
G1	: Derece 1
G2	: Derece 2
G3	: Derece 3
HG	: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KİMK	: Kas invaziv mesane kanseri
KİOMK	: Kas invaziv olmayan mesane kanseri
LG	: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NMP-22	: Nükleer matriks proteini 22
PUNLMP	: Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi
TCC	: Değişici epitel hücreli karsinom
TUR-MT	: Transüretral mesane tümör rezeksiyonu
UICC	: Union for International Cancer Control
USG	: Ultrasonografi
VI-RADS	: Vesical Imaging-Reporting and Data System
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	VI-RADS sınıflama sistemi	6
Tablo 2.	Paris idrar sitolojisi sınıflaması (2016)	6
Tablo 3.	İdrar tümör belirteçleri	7
Tablo 4.	Mesane Tümörlerinde DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi	9
Tablo 5.	2017 Mesane Tümörü Evreleme Sistemi	10
Tablo 6.	WHO 1973 ve 2004 KİOMK Histolojik Sınıflaması	11
Tablo 7.	WHO 2004 Flat Tümörlerin Histolojik Sınıflaması	12
Tablo 8.	EORTC Nüks ve Progresyon Sınıflaması	14
Tablo 9.	EAU 2024 Kılavuzuna Göre KİOMK Hastalarında Risk Grupları	15
Tablo 10.	Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların nüks ve progresyon durumuna göre IGF-1 düzeyi açısından karşılaştırılması	20
Tablo 11.	Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların IGF-1 düzeylerinin cinsiyet, evre, derece, CIS varlığı ve üst üriner sistem tümör varlığı durumlarına göre karşılaştırılması	22
Tablo 12.	Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda nüksü öngörmede IGF-1 düzeyinin öngörücü etkinliğinin %95 güven aralığında ROC analizi ile değerlendirilmesi	24

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mesanenin histolojik katmanları	3
Şekil 2. Mesanenin anterior görüntüsü	4
Şekil 3. Mesane diyagramı	8
Şekil 4. Tümörlerin WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflandırması sistemine göre ayrılması.....	11
Şekil 5. Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda nüksü öngörmede IGF-1 düzeyi için ROC eğrisi	25



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında serum IGF-1 düzeyi ile mesane tümörü nüks ve prognozu arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Böylece bu hastaların takip ve tedavilerine katkıda bulunmayı da ikincil amaç olarak hedeflemiş olduk.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif gözlemsel, hastane tabanlı bir araştırma olup araştırma yeri Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğidir. Şubat 2019 ile Haziran 2024 arasında mesane tümörü nedeniyle 18 yaş üzeri TUR-MT operasyonu yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Aralarından serum IGF-1 görülmüş olan hastalar seçildi. Hastaların ilk tanı patolojileri kayıt altına alınarak takiplerindeki diğer TUR-MT patolojileri ve intravezikal BCG tedavisi alma durumları gözetilerek evre takibi yapıldı. Dahil edilme kriterlerini sağlayan toplam 108 hastanın yaş, cinsiyet, primer mesane patolojileri, nüks ve progresyon varlığı, BCG tedavisi alma durumları, takip süreleri ve üst üriner sistemde tümör varlığı gibi parametreler ise araştırma verileri olarak kullanıldı.

Bulgular: Kas invaziv olmayan mesane kanseri tanılı 108 hastanın ortalama yaşı 67.2 ± 9.6 yıl idi. Hastaların %86'sı (%79.6) erkekti. Patolojik değerlendirmeye göre hastaların %61'i (%56.5) Ta evrede, %55'i (%50.9) düşük derecede idi. %6'sı (%5.6) hastada CIS ve üst üriner sistem tümörü saptandı. Hastaların ortalama IGF-1 düzeyi 86.5 ± 27.8 ng/ml idi. Hastaların ortanca 2.5 (IQR: 2-5) yıllık takip sürecinde %49'unda (%45.4) nüks, %18'inde (%16.7) progresyon saptandı. Üst üriner sistem kanseri saptanan tüm hastalar nüks saptanan grupta idi (%12.2 vs %0, $p=0.007$). Nüks saptanan grupta ortalama IGF-1 düzeyi, nüks saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (92.5 vs 81.4 ng/ml, $p=0.038$). Diğer parametreler açısından nüks saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Progresyon saptanan grupta, saptanmayan gruba göre tümör evresi, derecesi ve üst üriner sistem kanseri tanı oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (T1 evre oranları, %66.7 vs %38.9, $p=0.03$; yüksek derece oranları, %77.8 vs %43.3, $p=0.008$; üst üriner sistem kanser varlığı oranları, %22.2 vs %2.2, $p=0.007$). Bu iki grup arasında IGF-1

düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların IGF-1 düzey ortalamaları, hastaların klinik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Buna göre cinsiyet, evre, derece, CIS varlığı ve üst üriner sistem tümörü varlığına göre gruplandırılan hastaların IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmedi. IGF-1 düzeyinin kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında nüksü öngörme yeteneği ROC eğrisi ile analiz edildi. Buna göre IGF-1 düzeyinin nüksü öngörebildiği gösterildi ve IGF-1 düzeyi için cut-off değer 84.5 ng/ml olarak hesaplandı (AUC= 0.611, CI: 0.502–0.721; p=0.047).

Sonuç: Çalışmamızın sonunda serum IGF-1 düzeyinin özellikle nüks açısından potansiyel bir biyobelirteç olabileceği, ancak progresyon öngörüsünde tek başına yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Daha geniş hasta serilerinde ve uzun dönemli takiplerle yapılacak ileri çalışmalar, IGF-1'in klinik kullanım potansiyelini daha net ortaya koyacaktır.

Anahtar kelimeler: Mesane tümörü, IGF-1, nüks, BCG

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to reveal the relationship between serum IGF-1 levels and bladder tumor recurrence and prognosis in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Thus, we aimed to contribute to the follow-up and treatment of these patients as a secondary objective.

Materials and Methods: This study is a hospital-based, retrospective observational study and the research location is Ankara Bilkent City Hospital Urology Clinic. Patients over the age of 18 who underwent TUR-MT surgery due to bladder tumor between February 2019 and June 2024 were retrospectively screened. Patients with serum IGF-1 were selected. The initial diagnosis pathologies of the patients were recorded and stage follow-up was performed by considering other TUR-MT pathologies in their follow-up and their status of receiving intravesical BCG treatment. A total of 108 patients who met the inclusion criteria were used as research data for parameters such as age, gender, primary bladder pathologies, presence of recurrence and progression, BCG treatment status, follow-up periods and presence of tumors in the upper urinary tract.

Findings: The mean age of 108 patients diagnosed with non-muscle invasive bladder cancer was 67.2 ± 9.6 years. 86 (79.6%) of the patients were male. According to pathological evaluation, 61 (56.5%) of the patients were in Ta stage and 55 (50.9%) were low-grade. CIS and upper urinary tract tumors were detected in 6 (5.6%) patients each. The mean IGF-1 level of the patients was 86.5 ± 27.8 ng/ml. During a median follow-up of 2.5 (IQR: 2-5) years, recurrence was detected in 49 (45.4%) patients and progression was detected in 18 (16.7%) patients. All patients with upper urinary tract cancer were in the recurrence group (12.2% vs 0%, $p=0.007$). Mean IGF-1 level was statistically higher in the recurrence group than in the no recurrence group (92.5 vs 81.4 ng/ml, $p=0.038$). No significant difference was observed between the recurrence and no recurrence groups in terms of other parameters. In the group with progression, tumor stage, grade and upper urinary tract cancer diagnosis rate were statistically significantly higher than in the group without progression (T1 stage rates, 66.7% vs

38.9%, $p=0.03$; high grade rates, 77.8% vs 43.3%, $p=0.008$; upper urinary tract cancer presence rates, 22.2% vs 2.2%, $p=0.007$). No significant difference was found between these two groups in terms of IGF-1 levels. The mean IGF-1 levels of the patients were compared according to the clinical characteristics of the patients. Accordingly, no statistically significant difference was observed in terms of IGF-1 levels among the patients grouped according to gender, stage, grade, presence of CIS and presence of upper urinary tract tumor. The ability of IGF-1 levels to predict recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer was analyzed by ROC curve. Accordingly, it was shown that IGF-1 level can predict recurrence and the cut-off value in prediction was determined as 84.5 ng/ml (AUC= 0.611, CI: 0.502–0.721; $p=0.047$).

Conclusion: At the end of our study, it was concluded that serum IGF-1 level can be a potential biomarker especially in terms of recurrence, but it is not sufficient alone in predicting progression. Further studies with larger patient series and long-term follow-up will reveal the clinical use potential of IGF-1 more clearly.

Keywords: Bladder tumor, IGF-1, recurrence, BCG

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada en fazla görülen 10. kanser, erkeklerde ise en fazla görülen 7. kanser türü mesane tümörüdür. Mesane tümörünün dünya çapında insidans oranı (100,000'de kişi/yıl) erkeklerde 9.5 ve kadınlarda 2.4'tür (1). Tüm vakaların yaklaşık 3/4'ü kas invaziv olmayan mesane kanseridir (KİOMK) (2).

İdrar tümör belirteçlerinin, mesane tümör insidansının düşük olması ve maliyet dezavantajları nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (3).

Kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) hastalarının klasik değerlendirilmesinde kullanılan sistoskopi, eş zamanlı üriner sitoloji alınmasına da olanak sağlar. TUR-MT'nin amacı; patolojik örnekleme yapmak, evrelemeyi sağlamak ve tümöral oluşumların ortadan kaldırılmasıdır. KİOMK hastalarının 5 yıllık takiplerinde %31-78 oranında nüks görülürken, %0.8-45 oranında da progresyon görülmektedir. Hastaların takibi düzenli aralıklarla endoskopik prosedürlerle yapılmaktadır. İlk TUR-MT işleminden 3 ay sonra yapılması önerilen kontrol sistoskopi, nüks ve progresyonun değerlendirilmesi için önemli bir göstergedir (4).

Bir peptid ailesi olan IGF'ler (somatomedinler), büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik birçok etkisinin ortaya çıkmasına yardımcı olur (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serumdaki yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin meme, prostat, kolon, akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan kanser modellerinde IGF-1 reseptörünün uyarılmasını inhibe eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını arttıran girişimlerin tümör gelişimini durdurduğu raporlanmıştır (6).

Çalışmamızda kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında serum IGF-1 düzeyi ile mesane tümörü nüks ve prognozu arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Böylelikle bu hastaların takip ve tedavilerine katkıda bulunmayı da ikincil amaç olarak hedeflemiş olduk.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE TÜMÖRÜNÜN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Tüm dünyada en fazla görülen 10. kanser, erkeklerde ise en fazla görülen 7. kanser türü mesane tümörüdür. Mesane tümörünün dünya çapında insidans oranı (100,000'de kişi/yıl) erkeklerde 9.5 ve kadınlarda 2.4'tür (1). Tüm vakaların yaklaşık 3/4'ü kas invaziv olmayan mesane kanseridir (KİOMK). Olguların çoğu hematüri ve alt üriner sistem semptomları ile başvurmakla birlikte asemptomatik de olabilir (2).

Mesane tümörü gelişimi için bilinen en önemli risk faktörü sigara kullanımudur. Vakaların yaklaşık yarısından sigara içilmesi sorumlu tutulmaktadır (7). Pasif içiciliğin de mesane tümörü riskini artırdığı tespit edilmiştir (8).

Mesane tümörü için en yaygın ikinci risk faktörü ise özellikle endüstrileşmiş ülkelerde boya, metal, petrol ve itfaiye gibi işlerdeki mesleki kanserojen maruziyetidir (9).

Soy geçmişinde mesane tümörü öyküsü olanların genetik olarak düşük düzeyde risk altında oldukları kabul edilmektedir (10).

Pelvik bölgeye uygulanan iyonize radyasyon da mesane tümörü riskini artıran faktörlerdendir (11).

Nörojenik mesane hastalarında mesane kanseri riski artmıştır (12).

13 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde Akdeniz tipi diyet ile beslenmenin mesane kanseri riskini azalttığını gösterilmiştir. Batı tipi beslenmenin ise mesane kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (13).

Şistozomiyazis mesane tümörü için bilinen bir risk faktörüdür. Şistozomiyazis dışında son zamanlarda yapılan çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonlarında mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (14).

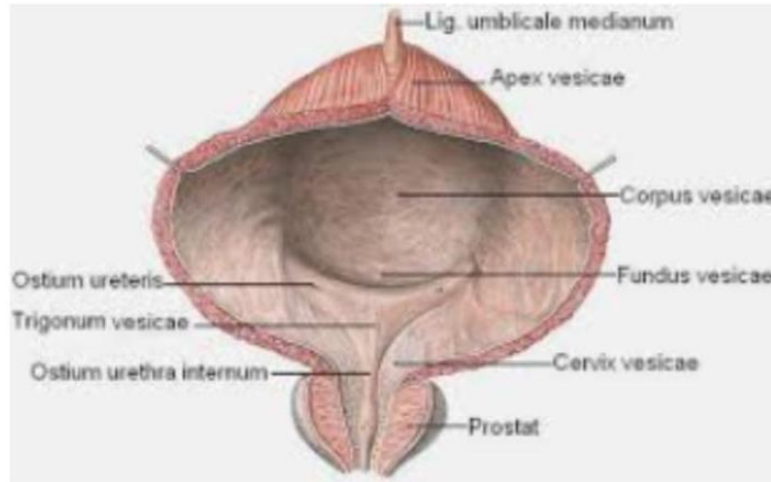
2.3. MESANE ANATOMİSİ

Mesane, temel görevi idrar depolamak olan, preperitoneal yerleşimli, hacmi yaklaşık 500 cc olan içi boş musküler bir organdır. Anatomik olarak içten dışa doğru mukozal, musküler ve serozal 3 tabakadan oluşur. Detrüsör kas liflerinin bulunduğu mesanenin fonksiyonel bölümünü oluşturan musküler tabakadır (20).

Erkeklerde rektum ve seminal veziküller, kadında ise uterus ve vajen mesane posterioru ile komşudur (21). Peritonla örtülü olan üst yüzey mesane kubbesidir. Mesanenin apeksi ise median umbilikal ligamanın bağlandığı ön üst yüzeyidir. Üreterlerin mesaneye oblik açıldığı mesane tabanında lokalize alan trigon olarak adlandırılır. Mesanenin en distali mesane boynudur (Şekil 2) (22).

Arteria vesikalıs superior ve inferior, internal iliak arterden iki dal olarak ayrılır ve mesanenin arteriyel dolaşımını sağlar. Mesanenin venöz drenajı da internal iliak ven ile sağlanmaktadır. Lenfatik drenaj, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olmaktadır (23).

Torakal 11-12 ve lumbal 1-2 sinirlerinden köken alan sempatik lifler mesanenin ağrı, ısı ve dokunma duyularını taşır. Sakral 2-4 parasempatik lifler ise mesanenin gerilme ve dolgunluk hissini taşır (18).



Şekil 2. Mesanenin anterior görüntüsü

(SÜZEN L. Bikem, İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş, Birol A.ğ. İstanbul, 2000–2001.)

2.4. TANISAL DEĞERLENDİRME

2.4.1 Klinik Bulgular

Mesane tümöründe en sık saptanan semptom makroskopik, ağrısız pıhtılı hematüridir. Mikroskopik hematürisi olan hastaların %2-5'inde, makroskopik hematürisi olan hastaların ise %10-20'sinde mesane tümörü saptanmıştır. Makroskopik hematüri ile başvuranlarda mikroskopik hematüri olanlara göre ileri evre hastalık olma ihtimali yüksek bulunmuştur (24).

Ağrı daha çok ileri evre veya metastatik hastalıkta görülmektedir. Dizüri, pollaküri, noktüri gibi semptomları olanlarda karsinoma in situ (CIS) riski iki kat artmıştır (25).

2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.4.2.1. Ultrasonografi (USG)

Avantajlı yönleri kolay erişilebilmesi, düşük maliyetli olması ve iyonize radyasyon içermemesi iken dezavantajları ise yapan kişiye bağlı bir test olması, boş mesanede ve kilolu hastalarda optimal değerlendirme yapılamamasıdır. Mesanedeki hematom ile kitlelerin ayırımında ve 1 cm'den küçük kitlelerin değerlendirilmesinde doppler USG yüksek doğruluk oranına sahiptir (26).

2.4.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İyonize radyasyon içeren bir yöntem olup, kontrast madde enjeksiyonu sonrasında mesane ve üst üriner sistemde dolun defekti yapan lezyonların saptanmasında faydalıdır. Üst üriner sistemin değerlendirilmesi, lenf nodu tutulumu ve tümörün mesane dışına yayılımının değerlendirilmesi ile evrelemeyi sağlama açısından avantajlıdır (27).

2.4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Yumuşak dokuyu yüksek çözünürlükle göstermesi nedeniyle lokal evrelemede en iyi görüntüleme yöntemidir. 2018 yılında ‘Vesical Imaging Reporting and Data System’ (VI-RADS) kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 1) (28).

Tablo 1. VI-RADS sınıflama sistemi

VI-RADS 1	Kas invazyonu olasılığı çok düşük
VI-RADS 2	Kas invazyonu olasılığı düşük
VI-RADS 3	Kas invazyonu olasılığı belirsiz
VI-RADS 4	Kas invazyonu muhtemel
VI-RADS 5	Kas invazyonu kuvvetle muhtemel

2.4.3. Üriner Sitoloji

Dökülen tümör hücrelerini göstermesi esasına dayanan bir testtir. HG (yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom) tümörlerde yüksek duyarlılığa (%84) sahiptir fakat LG (düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom) tümörlerde duyarlılığı düşüktür. Negatif sitolojide tümör varlığı ekarte edilemez. Sitoliz fazla miktarda olacağından dolayı sabah ilk idrar sitoloji için uygun değildir. Yeterli değerlendirme için en az 25 cc taze idrar gereklidir (29).

Tablo 2. Paris idrar sitolojisi sınıflaması (2016)

Tanı mümkün değil
Ürotelyal karsinom negatif (negatif)
Atipik ürotelyal hücreler (atipi)
HG ürotelyal karsinom için şüpheli (şüpheli)
HG ürotelyal karsinom (malign)

2.4.4. İdrar Tümör Belirteçleri

Kalitatif ölçüm yapan BTA Stat ve kantitatif ölçüm yapan BTA-TRAK; idrarda insan kompleman faktör-H ilişkili protein tespitinde kullanılır. Bu testler sitolojiden daha duyarlıdır, fakat inflamasyon, hematüri veya enfeksiyon gibi durumlar yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir (30).

İmmünoisit; bir immünofloresan test ile sitolojinin kombinasyonu esasına dayanır. Mesane tümör hücre ilişkili müsin ve karsinoembrionik antijene karşı gelişen floresan monoklonal antikolar kullanarak sitoloji ile alınan ürotelyal hücrelerdeki mesane tümörü hücrel belirteçlerini tespit eder (31).

NMP-22 testinin geniş kapsamlı bir çalışmada; üriner sitolojiye göre daha duyarlı olduğu, ancak spesifitesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sistoskopi ile NMP-22 testi kombine edildiğinde duyarlılık %93.7 olarak hesaplanmıştır (32).

En yüksek özgüllüğe sahip tümör belirteci olan Urovysion; Deoksiriboz nükleik asit (DNA) ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analiz testidir. Bu testin diğer belirteçlerde görülen ve inflamasyon, hematüri gibi yanlış pozitifliğe neden olan durumlardan da etkilenmediği görülmüştür (33).

Belirteçler genel olarak sitolojiye göre yüksek duyarlılıkta olmalarına rağmen, düşük özgüllüğe sahiptir (34). Bu testlerin, mesane tümör insidansının düşük olması ve maliyet dezavantajları nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (3).

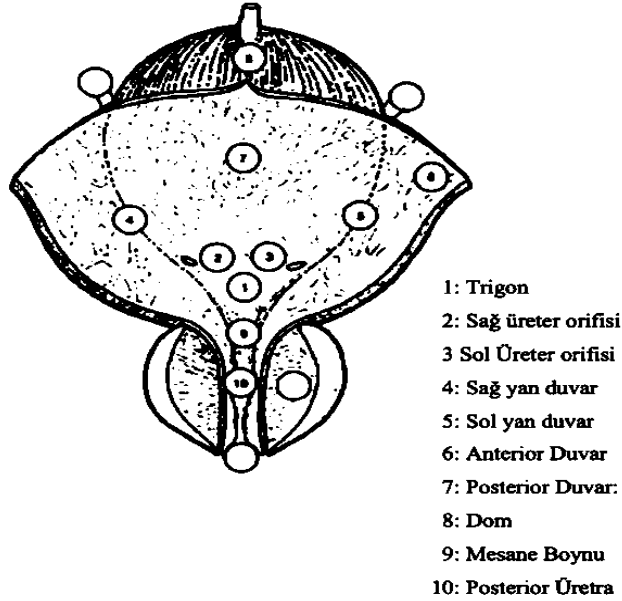
Tablo 3. İdrar tümör belirteçleri

Testler	Duyarlılık	Özgüllük	HG tümör için duyarlılık
Urovysion (FISH)	30-86	63-95	66-70
İmmünoisit	52-100	63-79	62-92
NMP-22	47-100	55-98	75-92
BTA stat	29-83	56-86	62-91
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77
Sitokeratinler	12-88	73-95	33-100

2.4.5. Sistoskopi

Mesane tümörü tanısında, sistoskopi altın standart yöntemdir. Mesane kanseri tanısı sistoskopik inceleme, sonrasında varsa patolojik dokunun rezeke edilmesi ve rezeke edilen dokunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Ayrıca CIS tanısı da sistoskopi, sitoloji ve random mesane biyopsileriyle konulur (35).

Sistoskopi ile belirlenen tüm lezyonlar sayı, lokalizasyon, boyut ve görünüm özellikleri yönünden mesane diyagramında işaretlenerek belirtilmelidir (Şekil 3). Poliklinik şartlarında özellikle erkek hastalarda lidokainli jel kullanımı ve sistoskopi aleti olarak rijit (sert) bir alet yerine şartlar uygun ise fleksibl (esnek) bir alet kullanılması önerilmektedir. Aktif hematürisi olan hastalarda ise daha net görüntü verdiği için rijit sistoskop kullanılması önerilmektedir (36).



Şekil 3. Mesane diyagramı (4)

2.5. PATOLOJİK EVRELEME VE SINIFLANDIRMA

Mesane tümörlerinin çok büyük bir bölümünü transizyonel epitel hücreli karsinom (TCC) (%90-95) oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra skuamöz hücreli karsinom (%2-5), adenokarsinom (%0,5-2), küçük hücreli karsinom (<%1) ve diğer

histolojik özelliklere sahip tümörler de bulunmaktadır (37). Mesanenin ürotelyal kanserleri histolojik olarak DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi olarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Mesane Tümörlerinde DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi

<p>1. Ürotelyal tümörler</p> <p>İnfiltratif ürotelyal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nested, büyük nested ➤ Mikrokistik ➤ Mikropapiller ➤ Lenfoepitelyoma benzeri ➤ Lenfoma benzeri ➤ Plazmasitoid / Taşlı yüzük hücreli / Diffüz ➤ Sarkomatoid ➤ Dev hücreli ➤ Kötü diferansiye ➤ Yağdan zengin ➤ Şeffaf hücreli <p>İnvaze olmayan ürotelyal kanserler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ürotelyal karsinoma in situ ➤ Non-invaze papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli ➤ Non-invaze papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli ➤ Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi ➤ Ürotelyal papillom ➤ İnvazif ürotelyal papillom ➤ Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon ➤ Ürotelyal displazi <p>2. Skuamöz hücreli neoplaziler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Saf skuamöz hücreli karsinom ➤ Verrüköz karsinom ➤ Skuamöz hücreli papillom <p>3. Glandüler neoplaziler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Adenokarsinom ➤ Enterik ➤ Musinöz ➤ Mixed ➤ Villöz adenom 	<p>4. Urakal karsinom</p> <p>5. Müllerian tip tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Şeffaf hücreli karsinom ➤ Endometrioid karsinom <p>6. Nöroendokrin tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Küçük hücreli karsinom ➤ Büyük hücreli karsinom ➤ İyi diferansiye nöroendokrin tümör ➤ Paraganjlioma <p>7. Melanositik tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Malign melanom ➤ Nevüs ➤ Melanozis <p>8. Mezankimal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rabdomyosarkom ➤ Leiomyosarkom ➤ Anjiosarkom ➤ İnflamatuar myofibroblastik tümör ➤ Perivezikal epiteloïd hücreli tümör (benign, malign) ➤ Soliter fibröz tümör ➤ Leiomyoma ➤ Hemanjioma ➤ Granüler hücreli tümör ➤ Nörofibroma <p>9. Üriner sistemin hematopoetik ve lenfoid tümörleri</p> <p>10. Diğer tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Skene, Cowper ve Littre bezlerinin karsinomları ➤ Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları ➤ Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler ➤ Üretranın ürotelyal tümörleri
---	--

2.5.1. TNM sınıflaması

Mesane tümörü evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen 2017 yılında güncellenen ve 8. versiyonu yayınlanan TNM sistemi kullanılmaktadır (Tablo 5) (38).

Tablo 5. 2017 Mesane Tümörü Evreleme Sistemi

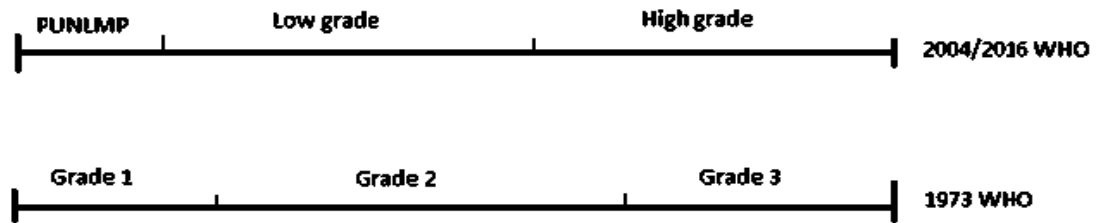
<p>T - Primer tümör</p> <p>Tx: Primer tümör değerlendirilemedi</p> <p>T0: Primer tümör bulgusu yok</p> <p>Ta: Noninvaziv papiller karsinom</p> <p>Tis: Ürotelyal karsinoma in situ: "flat tümör"</p> <p>T1: Tümör lamina propriaya invaze (subepitelyal bağ doku)</p> <p>T2: Tümör muskularis propriaya invaze</p> <ul style="list-style-type: none">➤ T2a: Tümör yüzeysel muskularis propriaya invaze (iç yarısı)➤ T2b: Tümör derin muskularis propriaya invaze (dış yarısı) <p>T3: Tümör perivezikal yumuşak dokuya invaze</p> <ul style="list-style-type: none">➤ T3a: Tümör mikroskopik olarak perivezikal yumuşak dokuya invaze➤ T3b: Tümör makroskopik olarak perivezikal yumuşak dokuya invaze (ekstravezikal kitle) <p>T4: Tümör prostat stroması, veziküla seminalis, uterus, vajina, pelvik duvar veya karın duvarlarından herhangi birine invaze</p> <ul style="list-style-type: none">➤ T4a: Tümör prostat stroması, veziküla seminalis, uterus, vajinaya invaze➤ T4b: Tümör pelvik duvar veya karın duvarlarına invaze <p>N – Bölgesel Lenf Nodları</p> <p>Nx: Lenf nodu değerlendirilemedi</p> <p>N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1: Pelvik lenf nodunda (perivezikal, obturator, internal, eksternal veya sakral) tek bir metastaz</p> <p>N2: Pelvik lenf nodunda (perivezikal, obturator, internal, eksternal veya sakral) birden fazla metastaz</p> <p>N3: Common iliak lenf nodlarına metastaz</p> <p>M – Uzak Metastaz</p> <p>M0: Uzak metastaz yok</p> <p>M1a: Bölgesel olmayan lenf nodları metastazı</p> <p>M1b: Diğer uzak metastazlar</p>
--

2.5.2. Histolojik Sınıflama ve Derecelendirme

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından 2004 yılında, ürotelyal karsinomlar için 1973 yılından beri kullanılan sınıflamadan farklı bir histolojik sınıflama sistemi yayınladı ve 2016 yılında tekrar güncellendi (39). Bu sınıflamada düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP) adında yeni bir grup daha eklendi (Şekil 4). Tablo 6’da kas invaziv olmayan mesane kanserlerin (KİOMK) histolojik sınıflaması, tablo 7’de ise flat tümörlerin histolojik sınıflaması gösterilmiştir (40).

Tablo 6. WHO 1973 ve 2004 KİOMK Histolojik Sınıflaması

1973 Derecelendirme Sistemi Derece 1 (G1): iyi diferansiye Derece 2 (G2): orta diferansiye Derece 3 (G3): Kötü diferansiye
2004 Derecelendirme Sistemi Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP) Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LG) Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (HG)



Şekil 4. Tümörlerin WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflandırması sistemine göre ayrılması (41)

Karsinoma in situ (CIS) intraepitelyal, high grade, non invaziv ürotelyal kanserdir ve görüntüsü nedeniyle inflamatuvar lezyonlarla karışabileceği için şüphe durumunda random biyopsi alınması önerilir. Genellikle multifokal olup üst üriner sistem, üretra ve prostatik mukozada saptanabilir (42). CIS mevcut olan bir hastanın tedavi verilmediği durumda invaziv mesane kanserine dönme ihtimali yaklaşık olarak %54 olarak ölçülmüştür (43).

Klinik olarak CIS 3 farklı durumda görülebilir. Papiller tümörün eşlik etmediği durum primer CIS, papiller mesane tümörü olan hastanın takibi esnasında saptanması sekonder CIS ve son olarak mesanede herhangi bir ürotelyal tümörle birlikte saptanması ise eş zamanlı CIS olarak tanımlanır (44).

Tablo 7. WHO 2004 Flat Tümörlerin Histolojik Sınıflaması

Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon (atipi ve papiller görünüm içermeyen flat lezyon)
Reaktif atipi (atipi içeren flat lezyon)
Önemi bilinmeyen atipi
Ürotelyal displazi
Ürotelyal karsinoma in situ

2.6. KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ (KİOMK)

Mesane kanseri olgularının %75'i kas invaziv olmayan mesane kanserlerinden oluşur (45). Bu tümörlerde muskularis propria tutulmaz, tümör mukoza (Ta ve CIS) ve submukozaya (T1) sınırlıdır (46). KİOMK tanısı konulan hastaların; %70-75'i Ta, %20-25'i T1 ve %5-10'u CIS olarak görülmektedir. KİOMK tanı ve tedavisi, transüretal mesane tümör rezeksiyonu (TUR-MT) ile sağlanmaktadır (4).

2.6.1. Tanı

KİOMK hastalarının klasik değerlendirilmesinde kullanılan sistoskopi, eş zamanlı üriner sitoloji alınmasına da olanak sağlar. TUR-MT'nin amacı; patolojik örnekleme yapmak, evrelemeyi sağlamak ve tümöral oluşumların ortadan kaldırılmasıdır (4).

Fotodinamik tanı yöntemi; hegzaminolevulinik asit veya 5-aminolevulinik asidin mesaneye instilasyonunu takiben mor ışık kaynağı kullanılarak mesanenin değerlendirilmesidir. Standart beyaz ışık ile sistoskopiye göre bu yöntem ile yapılan biyopsi veya rezeksiyonlar özellikle CIS olmak üzere malign özellikli tümöral dokuların tespitinde daha duyarlıdır (47).

Dar bant görüntüleme yöntemi; yeşil ve mavi dalga boylarında ışık kullanılarak, tümör dokusuyla normal mesane epiteli arasındaki kontrast farkının artırılması ile

tümöral dokunun tanınması sağlanır. Bu yöntem ile yapılan biyopsi veya rezeksiyonlarda tümör tespit oranında artış izlenmiştir (48).

2.6.2. Tedavi

Mesane tümörünün tanı ve tedavisindeki en önemli işlem TUR-MT'dir. Üretra ve mesane mukozasının tamamı rezektoskopi ile incelenmelidir (4). Tüm tümöral lezyonların rezektoskopla rezektoskopla incelenmesi ve rezeksiyon yapılan tümör tabanında kas dokusunun görülmesi önerilmektedir. Rezeksiyon yapılan dokularda kas dokusu bulunmaması; rezidü, nüks ve evreleme yetersizliğiyle ilişkilendirilir (49). Klasik TUR-MT işleminin yanı sıra uygun tümörlerde Thulium-YAG veya Holmium-YAG lazer ile tümör dokusu en-blok rezeksiyonla yapılabilmektedir (50). Bipolar akım kullanılarak yapılan TUR-MT operasyonlarında monopolar akım kullanılarak yapılanlara oranla patoloji spesmeninde daha az doku hasarı, operasyon esnasında daha az obstruktuar refleks gelişimi ve buna bağlı olarak daha az mesane perforasyonu bildirilmiştir (51).

İlk TUR-MT işleminde tümör tamamen rezektoskopla edilemediyse veya inkomplet rezeksiyon şüphesi varsa, kas dokusu örneklenmemiş olan T1 ya da HG tümörlerde (primer CIS hariç) 2-6 hafta sonrasında sekonder TUR-MT / reTUR-MT uygulanmalıdır (4).

Küçük Ta LG tümör öyküsü olan hastaların poliklinik şartlarındaki kontrolleri esnasında saptanan küçük papiller tümörlerin fulgurasyonu veya lazer vaporizasyonu ile anestezi altında yapılan TUR-MT işlemi karşılaştırıldığında 4 ay sonraki nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (52).

2.6.2.1. Risk Sınıflaması

KİOMK'de temel tedavi olarak TUR-MT uygulanıyor olsa da hastaların bir bölümüne adjuvan tedavi gerekebilmektedir. KİOMK hastalarının 5 yıllık takiplerinde %31-78 oranında nüks görülürken, %0.8-45 oranında da progresyon görülmektedir (4). Bu sebeple Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

(EORTC), KİOMK için Tablo 8’de gösterilen risk skorlamasını yayınlamıştır (53). Ayrıca prognozu öngörmek için Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından risk grupları oluşturulmuştur (Tablo 9) (39).

Tablo 8. EORTC Nüks ve Progresyon Sınıflaması

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Boyutu (TB)		
≤ 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
Nüks Sayısı		
Primer	0	0
≤ 1 nüks/yıl	2	2
≥ 1 nüks/yıl	4	2
T Kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
Eş zamanlı CIS		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Tümör Derecesi		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 9. EAU 2024 Kılavuzuna Göre KİOMK Hastalarında Risk Grupları

Risk grubu	Özellikler
Düşük Risk	<ul style="list-style-type: none">➤ 70 yaşından küçük bir hastada CIS olmadan çapı 3 cm'den küçük, primer, tek Ta ve T1 evreli LG veya G1 tümörlü hastalar➤ Primer Ta LG/G1 olup CIS içermeyen ve en fazla 1 ek risk faktörü içeren hastalar
Orta Risk	<ul style="list-style-type: none">➤ Düşük, yüksek veya çok yüksek risk grubuna dahil olmayan CIS içermeyen hastalar
Yüksek Risk	<ul style="list-style-type: none">➤ Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan ve T1 HG/G3 olup, CIS içermeyen hastalar➤ Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan ve CIS içeren hastalar➤ Ta LG/G2 veya T1 G1 olup CIS içermeyen ve 3 ek risk faktörünü de bulunduran hastalar➤ Ta HG/G3 veya T1 LG olup CIS içermeyen ve 2 ek risk faktörü bulunduran hastalar➤ T1 G2 olup en az 1 ek risk faktörü içeren hastalar
Çok Yüksek Risk	<ul style="list-style-type: none">➤ Ta HG/G3 olup CIS içeren ve 3 risk faktörü bulunduran hastalar➤ T1 G2 olup CIS içeren ve en az 2 ek risk faktörü içeren hastalar➤ T1 HG/G3 olup CIS içeren ve en az 1 ek risk faktörü içeren hastalar➤ T1 HG/G3 olup CIS içermeyen ve 3 ek risk faktörünü de içeren hastalar
Ek Risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none">➤ >70 yaş➤ Çok sayıda tümör➤ >3cm olan tümör

2.6.2.2. Adjuvan Tedaviler

Postop irrigasyonun erken dönem tümör nüksünü azalttığı gösterilmiştir (54).

TUR-MT işleminden hemen sonra uygulanan tek doz intravezikal kemoterapi, rezidü tümörleri ortadan kaldırır ve gözden kaçan milimetrik tümörler üzerinde ablatif etki gösterir (55). Rezeksiyon sonrasında intravezikal uygulanan ve nüks oranlarını azaltan kemoterapi ajanları Mitomisin C, gemsitabin, epirubisin ve pirarubisindir. Düşük riskli hastalarda standart tedavi olarak kullanılan tek doz intravezikal kemoterapinin rekürrensi azalttığı gösterilmiş (56). İnstilasyonun rezeksiyon sonrası ilk 2 saat içinde yapılması gerekir (57). İntravezikal kemoterapi uygulanmaması gereken durumlar ise perforasyon şüphesi, geniş alana yapılan rezeksiyon veya irrigasyon gerektiren pıhtılı hematüridir (4).

İntravezikal BCG uygulaması intravezikal kemoterapiye göre mesane tümörü nüksünün önlenmesinde daha etkilidir (58). EORTC'nin 4.863 hasta grubuyla sunduğu bir meta analizde BCG tedavisi ile mesane tümöründe %27 oranında progresyonun engellendiği görülmüştür (59). İntravezikal BCG tedavisi sonra gelişebilecek yan etkiler sistit, hematüri, prostatit, epididimit, orşit, halsizlik, atralji veya artrit, yüksek ateş, BCG sepsisi ve alerjik reaksiyonlardır. (60).

2.6.3. Takip

KİOMK hastalarının takibi düzenli aralıklarla endoskopik prosedürlerle yapılmaktadır. İlk TUR-MT işleminden 3 ay sonra yapılması önerilen kontrol sistoskopi, nüks ve progresyonun değerlendirilmesi için önemli bir göstergedir (4). Düşük riskli Ta mesane tümörlerinde 3. ay kontrol sistoskopi negatifse 9. ayda ve sonrasında 5 yıl süreyle yılda bir sistoskopi önerilmektedir. Yüksek riskli mesane tümörlerinde ise takiplerde nüks saptanmazsa ilk 2 yıl 3 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, 5 yıla kadar 6 ayda bir sistoskopi ve sitoloji, 5 yılın sonunda yılda bir sistoskopi ve sitoloji ile takip önerilmektedir. Ayrıca yüksek riskli tümörlerde yılda bir görüntüleme yöntemleriyle üst üriner sistemin kontrolü sağlanır (4).

2.7. KAS İNVAZİV MESANE KANSERİ (KİMK)

KİMK'li hastaların tedavisi; neoadjuvan tedavi sonrasında radikal sistektomi, bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon veya seçilmiş hastalarda kemoradyoterapi ya da parsiyel sistektomi gibi yaklaşımlardan oluşur (61). Radikal sistektomi ve bilateral lenf nodu diseksiyonu KİMK'de altın standart tedavi yöntemidir. (62). Tanı aldıktan sonraki 3 ay içerisinde yapılan cerrahinin sağkalımı arttırdığı ve ekstravezikal yayılımı önlediği gösterilmiştir (63).

2.8. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1)

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, IGF'lerden (IGF-I ve IGF-II), bağlayıcı proteinlerden ve reseptörlerden oluşmaktadır. Bir peptid ailesi olan IGF'ler (somatomedinler), büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik birçok etkisinin ortaya çıkmasına yardımcı olur (5).

Hücre zarında IGF'lerin bağlandığı 3 farklı reseptör tanımlanmıştır ve bu reseptörler insülin reseptörü, tip 1 IGF reseptörü ve tip 2 IGF reseptörüdür. IGF-1, büyüme yanıtlarının çoğuna aracılık eden tip 1 IGF reseptörüne IGF-2'den daha yüksek affinite ile bağlanır (64).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinlerin (IGFBP) en önemli olanı, dolaşımdaki IGF'lerin %70 – %90'ının transportunu sağlayan IGFBP-3'tür. IGFBP-3 hem p53 tümör süpresör gen aracılığıyla hem de hücre replikasyonuna direkt etkileri ile antiproliferatif etkilidir ve IGF-1'in mitojenik etkisi üzerinde inhibisyona neden olmaktadır (65).

Metabolik fonksiyonları insülin düzenlerken, IGF'ler DNA sentezi ve hücre replikasyonunu uyararak büyüme ve farklılaşma fonksiyonlarında rol alır. IGF-1'in tip 1 IGF reseptörü aracılığıyla hücre siklusunun G1 ile S fazı arasında etkili olduğu, hücre "turnover"ını ve transformasyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Özellikle insülin başta olmak üzere tiroksin, gonodotropinler, paratiroid hormon ve seks steroidleri IGF-1 üretimini uyarmaktadır (66).

IGF'ler, intrauterin dönem ve çocukluk dönemi boyunca normal büyüme ve gelişmede rol oynarlar. Erişkin dönemde ise normal hücre metabolizma, proliferasyon ve apoptotik uyarılara karşı koruma gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Bunun yanı sıra bozulmuş stimülasyon, malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna da katkıda bulunabilir. İntrauterin yaşamda özellikle IGF-2, postnatal dönemde ise IGF-1 büyüme ve mitojenik aktivite açısından en önemli mediatörlerdir (67).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serumdaki yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin meme, prostat, kolon, akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan kanser modellerinde IGF-1 reseptörünün uyarılmasını inhibe eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını artıran girişimlerin tümör gelişimini durdurduğu raporlanmıştır (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

23.07.2024 tarihli E-46418926-100–378357 sayı numaralı Sağlık Bilimleri Üniversitesi tez konusu onayı ve 07.08.2024 tarihli TABED 1-24-439 sayı numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışma retrospektif gözlemsel, hastane tabanlı bir araştırma olup araştırma yeri Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğidir. Şubat 2019 ile Haziran 2024 arasında mesane tümörü nedeniyle 18 yaş üzeri TUR-MT operasyonu yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Aralarından serum IGF-1 görülmüş olan hastalar seçildi. Hastaların ilk tanı patolojileri kayıt altına alınarak takiplerindeki diğer TUR-MT patolojileri ve intravezikal BCG tedavisi alma durumları gözetilerek evre takibi yapıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Primer mesane tümörü patolojisi KİOMK (Ta, T1 veya CIS) olan hastalar
- Dahil edilen hastaların en az 1 yıl boyunca takip edilmiş olması
- Dahil edilecek hastalar 18 yaş üstü kadın ve erkek hastalardır.

Hariç edilme kriterleri:

- Primer patolojisi kas invaziv veya metastatik mesane kanseri olan hastalar
- Verilerine erişilemeyen hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- 1 yıllık takibi tamamlanmamış olan hastalar
- Gebelik, hipertiroidizm, akromegali gibi serum IGF-1 düzeyini etkileyebilecek hastalar

Dahil edilme kriterlerini sağlayan toplam 108 hastanın yaş, cinsiyet, primer mesane patolojileri, nüks ve progresyon varlığı, BCG tedavisi alma durumları, takip süreleri ve üst üriner sistemde tümör varlığı gibi parametreler ise araştırma verileri olarak kullanıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin kodlanması ve istatistiksel analizde the SPSS 22 software package programı (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenler mean \pm standard deviation, normal dağılmayan değişkenler ise median (interquartile range) olarak ifade edildi. Kategorik olmayan değişkenler için independent sample T test veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Chi-square veya Fisher's exact testleri kullanıldı. IGF-1 düzeyinin kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında nüksü öngörme yeteneği %95 güven aralığında ROC eğrisi ile analiz edildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan kas invaziv olmayan mesane kanseri olan 108 hastanın bazı klinik ve demografik özelliklerini, nüks ve progresyon durumlarına göre IGF-1 düzeyi başta olmak üzere çeşitli parametrelerle karşılaştırıldı.

Tablo 10. Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların nüks ve progresyon durumuna göre IGF-1 düzeyi açısından karşılaştırılması

	Toplam (n=108)	Nüks var (n=49, % 45.4)	Nüks yok (n=59, % 54.6)	p	Progresyon var (n=18, % 16.7)	Progresyon yok (n=90, % 83.3)	p
Yaş (yıl) (Mean ± SD)	67.2±9.6	67.8±9.8	66.7±9.5	0.56 ^t	69.4±9	66.8±9.7	0.271 ^m
Erkek cinsiyet, n(%)	86 (79.6)	38 (77.6)	48 (81.4)	0.625 ^k	14 (77.8)	72 (80)	0.759 ^f
Evre							
Ta, n(%)	61 (56.5)	25 (51)	36 (61)		6 (33.3)	55 (61.1)	0.03^k
T1, n(%)	47 (43.5)	24 (49)	23 (39)	0.297 ^k	12 (66.7)	35 (38.9)	
Derece							
Düşük derece, n(%)	55 (50.9)	22 (44.9)	33 (55.9)		4 (22.2)	51 (56.7)	0.008^k
Yüksek derece, n(%)	53 (49.1)	27 (55.1)	26 (44.1)	0.253 ^k	14 (77.8)	39 (43.3)	
CIS varlığı, n(%)	6 (5.6)	3 (6.1)	3 (5.1)	0.999 ^f	0 (0)	6 (6.7)	0.587 ^f
İntravezikal BCG tedavisi alma, n(%)	56 (51.9)	29 (59.2)	27 (45.8)	0.165 ^k	9 (50)	47 (52.2)	0.863 ^k
Üst üriner sistemde tümör varlığı, n(%)	6 (5.6)	6 (12.2)	0 (0)	0.007^f	4 (22.2)	2 (2.2)	0.007^f
Takip süresi (yıl) (IQR)	2.5 (2-5)	4 (2-5)	2 (2-4)	0.212 ^m	4 (1.7-5)	2 (2-5)	0.524 ^m
IGF-1 düzeyi (ng/ml) (Mean ± SD)	86.5±27.8	92.5±31.9	81.4±22.9	0.038^t	94.8±30.4	84.8±27.1	0.164 ^t

CIS: Karsinoma in Situ, **BCG:** Bacillus Calmette-Guerin, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, **IQR:** Interquartile Range, ^m: Mann Whitney U Test, ^c: Chi-kare Test, ^f: Fisher's Exact Test

Çalışmaya dahil olan toplam 108 hastanın 49'unda nüks gelişmiş olup 59 hastada nüks gelişmemiştir. 18 hastada progresyon gelişmişken hastaların 90'ında ise progresyon gelişmemiştir.

Nüks olanlarla olmayanlar arasında hasta yaşı açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (p=0.56). Progresyon gelişenlerde hasta yaşı biraz daha yüksek tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.271).

Hastaları cinsiyetlerine göre grupladığımızda ise toplam 108 hastanın 86'sı erkek, 22'si kadın hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet ile nüks ve progresyon arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Primer patolojisi T1 olan hastalarda Ta olanlara oranla istatistiksel açıdan daha fazla progresyon geliştiği görüldü ($p=0.03$). Buna karşın T1 ve Ta hastalarını nüks açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.297$).

Progresyon gösteren hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir çoğunluğunun primer patolojisi HG olarak tespit edildi ($p=0.008$). Nüks ile tümör derecesi arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.253$).

Toplam 6 hastada CIS mevcuttu ve nüks ya da progresyonla anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Benzer şekilde intravezikal BCG tedavisi almanın da nüks veya progresyonla bir ilişkisi görülmedi ($p>0.05$).

Hastalar arasında takip süresi açısından anlamlı bir fark izlenmemiş olup toplam 6 hastada üst üriner sistem tümörü vardı ve bu durum hem nüks hem de progresyon gelişenlerde belirgin olarak daha fazla saptandı ($p=0.007$).

Çalışmamızdaki ana parametre olan IGF-1 düzeylerine göre karşılaştırdığımızda nüks gelişenlerde serum IGF-1 düzeyinin nüks gelişmeyenlere oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (92.5 ng/ml vs. 81.4 ng/ml, $p=0.038$). Progresyon gelişenlerle gelişmeyenler arasındaki serum IGF-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (94.8 ng/ml vs. 84.8 ng/ml, $p=0.164$).

Kas invaziv olmayan mesane kanseri tanımlı 108 hastanın ortalama yaşı 67.2 ± 9.6 yıl idi. Hastaların 86'sı (%79.6) erkekti. Patolojik değerlendirmeye göre hastaların 61'i (%56.5) Ta evrede, 55'i (%50.9) düşük derecede idi. 6'sar (%5.6) hastada CIS ve üst üriner sistem tümörü saptandı. Hastaların ortalama IGF-1 düzeyi 86.5 ± 27.8 ng/ml idi (Tablo 10).

Hastaların ortanca 2.5 (IQR: 2-5) yıllık takip sürecinde 49'unda (%45.4) nüks, 18'inde (%16.7) progresyon saptandı. Üst üriner sistem kanseri saptanan tüm hastalar nüks saptanan grupta idi (%12.2 vs %0, p=0.007). Nüks saptanan grupta ortalama IGF-1 düzeyi, nüks saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (92.5 vs 81.4 ng/ml, p=0.038). Diğer parametreler açısından nüks saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 10).

Progresyon saptanan grupta, saptanmayan gruba göre tümör evresi, derecesi ve üst üriner sistem kanseri tanısı oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (T1 evre oranları, %66.7 vs %38.9, p=0.03; yüksek derece oranları, %77.8 vs %43.3, p=0.008; üst üriner sistem kanser varlığı oranları, %22.2 vs %2.2, p=0.007). Bu iki grup arasında IGF-1 düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 11. Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların IGF-1 düzeylerinin cinsiyet, evre, derece, CIS varlığı ve üst üriner sistem tümör varlığı durumlarına göre karşılaştırılması

	IGF-1 düzeyi (ng/ml) (Mean ± SD)
Cinsiyet	
Erkek, n(%)	88.1±26.1
Kadın, n(%)	80.2±33.3
p	0.061 ^m
Evre	
Ta, n(%)	88.3±28.5
T1, n(%)	84±26.9
p	0.431 ^t
Derece	
Düşük derece, n(%)	85.8±28.3
Yüksek derece, n(%)	87.1±27.5
p	0.81 ^t
CIS varlığı	
Var, n(%)	75.3±30.3
Yok, n(%)	87.1±26.2
p	0.315 ^t
Üst üriner sistemde tümör varlığı	
Var, n(%)	100.8±31.6
Yok, n(%)	85.6±27.5
p	0.193 ^t

CIS: Karsinoma in Situ, **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, ^m: Mann Whitney U Test, ^c: Chi-kare Test, ^f: Fisher's Exact Test

Tablo 11, kas invaziv olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastaların IGF-1 düzeylerinin, bazı klinik ve demografik alt gruplara göre nasıl değiştiğini göstermektedir. IGF-1 düzeyinin cinsiyet, evre, tümör derecesi, CIS varlığı ve üst üriner sistemde tümör varlığı gibi faktörlerle ilişkili olup olmadığı gösterilmiştir.

Erkek hastalardaki IGF-1 düzeyi kadınlara oranla daha yüksek görünmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.061$). Erkeklerde ortalama IGF-1 düzeyi 88.1 ± 26.1 ng/ml, kadınlardaki ortalama IGF-1 düzeyi ise 80.2 ± 33.3 ng/ml olarak sonuçlanmıştır.

Evreye göre IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.431$). Primeri Ta olan hastaların ortalama IGF-1 düzeyleri 88.3 ± 28.5 ng/ml iken primeri T1 olan hastaların 84 ± 26.9 ng/ml olarak ölçülmüştür.

Tümörün derecesi de IGF-1 düzeyi ile ilişkili görülmemektedir ($p=0.81$). Düşük dereceli tümörü olan hastaların ortalama IGF-1 düzeyi 85.8 ± 28.3 ng/ml, yüksek dereceli tümörü olan hastaların ortalama IGF-1 düzeyi ise 87.1 ± 27.5 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

CIS varlığı ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış ($p=0.315$) olup CIS olan hastaların ortalama IGF-1 düzeyleri 75.3 ± 30.3 ng/ml iken CIS olmayan hastaların 87.1 ± 26.2 ng/ml olduğu ortaya konulmuştur.

Üst üriner sistem tümörü olan hastalarda IGF-1 düzeyi biraz daha yüksek bulunsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.193$). Üst üriner sistem tümörü olan hastaların ortalama IGF-1 düzeyleri 100.8 ± 31.6 ng/ml iken üst üriner sistemde tümör olmayan hastaların ortalama IGF-1 düzeyleri 85.6 ± 27.5 ng/ml olarak sonuçlanmıştır.

Hastaların IGF-1 düzey ortalamaları, hastaların klinik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Buna göre cinsiyet, evre, derece, CIS varlığı ve üst üriner sistem tümörü varlığına göre gruplandırılan hastalar arasında IGF-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 12. Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda nüksü öngörmede IGF-1 düzeyinin öngörücü etkinliğinin %95 güven aralığında ROC analizi ile değerlendirilmesi

	IGF-1 düzeyi
AUC	0.611
95% Güven Aralığı	0.502-0.721
p değeri	0.047
Cut-off değeri	84.5 ng/ml
Duyarlılık	0.653
Özgüllük	0.576

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

KİOMK hastalarında nüksü öngörmede IGF-1 düzeyinin prediktif gücünü ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirildi (Şekil 5). ROC analizi, bir biyobelirtecın tanısal veya öngörücü değeri ölçmekte kullanılan standart bir yöntemdir.

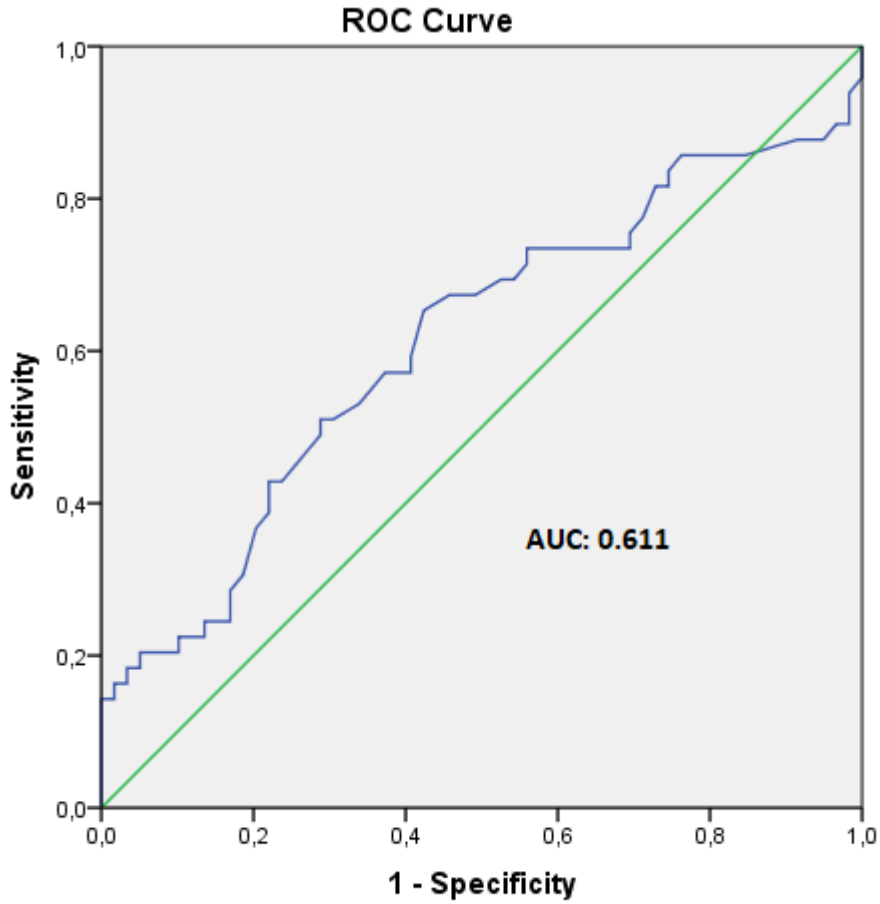
AUC (Area Under Curve), ROC eğrisinin altında kalan alanı gösterir ve biyobelirtecın öngörü gücünü değerlendirir. AUC değeri 0.5 olması hiçbir öngörü gücünün olmadığına (şansa eşit) işaret etmektedir. Bu değer 1'e ne kadar yakınsa öngörü gücü de o kadar fazladır. Çalışmamızdaki AUC değeri de 0.611 olarak ölçülmüştür. Bu sonuç IGF-1 düzeyinin nüksü öngörme gücünün zayıf ama anlamlı olduğunu göstermektedir.

%95 güven aralığı 0.502 – 0.721 olarak hesaplanmış olup bu aralık, AUC'nin %95 güvenle bu sınırlar içinde olacağını belirtir. Alt sınır olan 0.502, şansa yakın bir değerdir, yani güven aralığı oldukça geniştir ve sınırda anlamlılığa işaret eder.

Nüksü öngörme açısından serum IGF-1 düzeyinin değerlendirilmesinde p değeri 0.047 olarak sonuçlandı. Değerlendirmenin istatistiksel anlamlı olduğunu gösteren bu değer ($p < 0.05$) IGF-1 düzeyinin nüksü öngörmede tesadüfi olmayan bir etkisi olabileceğini gösterir.

ROC analizi ile değerlendirme sonucunda IGF-1 için cut-off değeri 84.5 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Bu eşik değerin üzerinde IGF-1 düzeyine sahip olan hastalar, nüks açısından daha yüksek riskte kabul edilir. Pratikte bu değer, IGF-1'i yüksek ve düşük olarak sınıflandırmada kullanılabilir.

Duyarlılık (sensitivity) 0.653, özgüllük (specificity) 0.576 olarak sonuçlanmıştır. Yani nüks gelişen hastaların %65'inde IGF-1 düzeyi 84.5 ng/ml'nin üzerindedir, nüks gelişmeyen hastaların ise %57'sinde IGF-1 düzeyi bu eşik değerin altındadır.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 5. Kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda nüksü öngörmede IGF-1 düzeyi için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Mesane tümöründe en sık saptanan semptom ağrısız makroskopik, pıhtılı hematüridir. Mikroskopik hematürisi olan hastaların %2-5'inde, makroskopik hematürisi olan hastaların ise %10-20'sinde mesane tümörü saptanmıştır (24). KİOMK hastalarının 5 yıllık takiplerinde %31-78 oranında nüks görülürken, %0.8-45 oranında da progresyon görülmektedir (4). CIS mevcut olan bir hastanın tedavi verilmediği durumda invaziv mesane kanserine dönme ihtimali yaklaşık olarak %54 olarak ölçülmüştür (43). Çalışmamızdaki nüks ve progresyon oranları da literatürle uyumlu sonuçlanmıştır.

Katharine C. DeGEORGE ve ark. mesane kanseri tanısı alan hastaların %90'ının 55 yaş üstü olduğunu ve ortalama 73 yaşında tanı aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca erkeklerin kadınlara oranla mesane tümörüne yakalanma riskinin 3-4 kat daha fazla olduğu, tüm yaşam boyunca her 26 erkekten birinin ve her 88 kadından birinin mesane kanseri açısından risk altında olduğu gösterilmiştir (68). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak 108 hastanın 86'sı erkek, 22'si kadın olarak hesaplanmıştır ve yaklaşık olarak erkek/kadın oranı 4 kattır. Çalışmamızdaki ortalama tanı yaşı ise 67.2 olarak ölçülmüştür.

Mesane kanseri için geliştirilmiş bazı idrar belirteçleri bulunmaktadır ve bu belirteçlerle ilgili histopatolojik veriler ile korelasyon amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin rutin klinik kullanımı henüz önerilmemektedir (69). Literatürde kas invaziv olmayan mesane tümörleri içerisinde T1 mesane tümörü olan hastalar, rekürrens ve progresyon açısından daha fazla risk altındadır (70). Rekürrens ve progresyonla ilişkili faktörler arasında yüksek evre, yüksek derece, büyük tümör boyutu, multifokalite, daha önce rekürrens varlığı, eş zamanlı CIS varlığı, lenfovasküler invazyon ve histolojik varyantlar yer alır (71).

843 mesane kanseri olgusu ve 843 kontrol grubu olmak üzere, katılımcıların ortalama 5 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada vaka grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum IGF-1 düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık

saptanmadı ($p=0.2$). Ancak gruplar arasında sigara öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.001$) (72).

Yapılan bir in vitro çalışmada kanser ilişkili fibroblastların IGF-1/Er β /Bcl-2 sinyalizasyonunu indükleyerek mesane kanseri hücrelerindeki sisplatin direncini arttırdıklarını gözlemlemişlerdir (73).

Shariat ve ark. herhangi bir pT evresindeki 87 TUR-MT örneği üzerinde yürütülen prospektif bir çalışmada, p53, p21, p27, Ki67 ve siklin E1 dahil olmak üzere bir biyobelirteç panelinin mesane tümörü progresyonunda öngörücü olduğu gösterilmiştir ($p = 0.02$) (74).

2022 yılında yayınlanan bir çalışmada radikal sistektomi uygulanmış 1036 mesane kanseri hastası incelenmiş. Çalışma sonucunda düşük serum IGFBP-2 ve IGFBP-3 seviyeleri lenf nodu tutulumu, organa sınırlı olmayan hastalık (T3/T4 evre) ve düşük kanser spesifik sağkalım oranları ile ilişkilendirmiştir ($p<0.001$). Ancak serum IGF-1 düzeyi ile lenf nodu tutulumu, organa sınırlı olmayan hastalık ve kanser spesifik sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.3$, $p=0.6$, $p=0.3$) (75).

Yapılan diğer bir çalışmada ise 51 mesane kanseri olgusu ve 45 kontrol grubu arasında serum IL-8 ve IGF-1 değerleri karşılaştırılmış ve çalışma grubunda serum IL-8 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek sonuçlanmış ($p<0.0001$). Ayrıca kas invaziv mesane kanseri hastalarında serum IL-8 seviyeleri yüzeysel mesane tümörü hastalarına göre daha yüksek saptanmış ($p<0.01$). Fakat serum IGF-1 düzeyleri mesane kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiş ($p=0.51$). Benzer şekilde kas invaziv mesane kanseri hastaları ile KİOMK hastaları arasında da serum IGF-1 düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamış ($p=0.86$) (76).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serumdaki yüksek IGF-1 seviyelerinin meme, prostat, kolon, akciğer gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Güncel literatürde mesane kanseri hastalarında IGF-1 ile ilgili az sayıda

çalışma yapıldığı görülmüş olup KİOMK hasta grubunda nüks ve progresyonun IGF-1 ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle bu hastalarda serum IGF-1 düzeyi ile hastalık nüksü ve progresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, kas invaziv olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastalarda IGF-1 düzeyinin nüks ve progresyon ile ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, nüks gelişen hastalarda IGF-1 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.038$). Bu durum, IGF-1'in tümör hücre proliferasyonu ve rekürrens mekanizmalarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Progresyon gelişen hastalarda da IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.164$). Bununla birlikte, progresyon gösteren hastalarda T1 evresi, yüksek tümör derecesi ve üst üriner sistemde tümör varlığının anlamlı derecede daha sık görülmesi, bu parametrelerin progresyon açısından önemli risk faktörleri olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca KİOMK hastalarda yapılan alt grup analizinde, IGF-1 düzeyleri cinsiyet, tümör evresi, derece, CIS varlığı ve üst üriner sistem tümör varlığına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Erkek hastalarda IGF-1 düzeyleri kadınlara göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark sınırdan istatistiksel anlamlılık göstermekteydi ($p=0.061$). Benzer şekilde, üst üriner sistem tümörü bulunan hastalarda IGF-1 düzeyi yüksek saptanmış olmasına rağmen bu fark da anlamlı değildi ($p=0.193$). Tümör evresi, derecesi ve CIS varlığına göre IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu bulgular, IGF-1 düzeyinin bu klinik parametrelerden bağımsız bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmekte, ancak özellikle cinsiyet ve üst üriner sistem tümörü gibi değişkenler açısından daha büyük örneklemlerle çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

KİOMK hastalarda yapılan ROC analizi, IGF-1 düzeyinin nüksü öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur (AUC: 0.611; %95 GA: 0.502–0.721; $p=0.047$). Bu analiz IGF-1 düzeyinin nüksü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ama klinik olarak sınırlı bir belirteç olduğunu

göstermektedir. Eğri, tesadüf çizgisinden ayrılarak ayırt edici özellik taşımaktadır. Ancak tanısal yönünün daha güçlü hale gelebilmesi için başka parametrelerle birlikte kullanılması gerekebilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonunda serum IGF-1 düzeyinin özellikle nüks açısından potansiyel bir biyobelirteç olabileceği, ancak progresyon öngörüsünde tek başına yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Daha geniş hasta serilerinde ve uzun dönemli takiplerle yapılacak ileri çalışmalar, IGF-1'in klinik kullanım potansiyelini daha net ortaya koyacaktır.

Belirlenen 84.5 ng/ml eşik değeriyle IGF-1'in nüksü öngörmedeki duyarlılığı %65.3, özgüllüğü ise %57.6 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, IGF-1 düzeyinin nüks riskini tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğunu gösterse de, tanısal doğruluk düzeyi klinik pratikte tek başına kullanılabilir kadar güçlü değildir. IGF-1'in bu alandaki potansiyelinin daha net belirlenebilmesi için, farklı biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığı, daha büyük ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sathishkumar, K., et al., Cancer incidence estimates for 2022 & projection for 2025: Result from National Cancer Registry Programme, India. *Indian J Med Res*, 2022. 156(4&5): p. 598-607.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–789.
3. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non–muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. 2017;71(3):447-61.
4. Kadioğlu A, Efesoy O, Güncel Üroloji. 2024.
5. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
6. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 298-302.
7. Teoh, J.Y., et al., Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78(6): p. 893-906.
8. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. 2013;63(2):234-41.
9. Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, Deas A, Elliss-Brookes L, Gavin A, Hounsome L, Huws D, Ormiston-Smith N, Shelton J, White C, Parkin DM. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2018 Apr 1;118(8):1130–1141. PMID: 29567982
10. Egbers, L., et al., The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. 1117-24.
11. Fiorentino, A., A. Errico, and M. Scarcia, Re: Marco Moschini, Emanuele Zaffuto, Pierre I. Karakiewicz, et al. External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol* 2019;75:319-28: Radiation Therapy Versus Radical Prostatectomy: No Way Out Without a Randomized Trial. *Eur Urol*, 2019. 75(4): p. e93-e94.
12. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, Kiemeny L, Lawrentschuk N, Lerner SP, Meeks JJ, Moch H, Necchi A, Panebianco V, Sridhar SS, Znaor A, Catto JWF, Cumberbatch MG. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol*. 2023 Aug;84(2):176–190.

13. Dianatinasab M, Wesselius A, Salehi-Abargouei A, Yu EYW, Brinkman M, Fararouei M, van den Brandt P, White E, Weiderpass E, Le Calvez-Kelm F, Gunter M, Huybrechts I, Liedberg F, Skeie G, Tjonneland A, Riboli E, Giles GG, Milne RL, Zeegers MP. Adherence to a Western dietary pattern and risk of bladder cancer: A pooled analysis of 13 cohort studies of the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants international study. *Int J Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2020 Dec 15;147(12):3394–3403. PMID: 32580241
14. Bayne CE, Farah D, Herbst KW, Hsieh MH. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2018 Aug 8;36(8):1181–1190.
15. Epstein JI, Zhou M, Netto GJ. *Urothelium: High-yield Pathology*: Elsevier Health Sciences; 2012.
16. Winder M, Tobin G, Zupančič D, Romih RJBri. Signalling molecules in the urothelium. 2014;2014.
17. Jaimes-Parra BJJU, Valle-Diaz de la Guardia F, Arrabal-Polo MA, Herrera-Imbroda B, Lara MF, Machuca-Santa-Cruz FJ, Campos A, Alaminos M, Crespo PV, Garzon I. 2016. Ex vivo construction of a novel model of bioengineered bladder mucosa: a preliminary study.23(1):85-92.
18. Reuter VJHfp. *Urinary bladder, ureter, and renal pelvis*. 1997.
19. Ananthanarayanan V, Pan Y, Tretiakova M, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, et al. Influence of histologic criteria and confounding factors in staging equivocal cases for microscopic perivesical tissue invasion (pT3a): an interobserver study among genitourinary pathologists. 2014;38(2):167-75.
20. Graham SD, Keane TE, Glenn JF. *Glenn's urologic surgery*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
21. Woodburne RTJTJou. Anatomy of the bladder and bladder outlet. 1968;100(4):474-87.
22. Andersson KE, McCloskey KDJN, urodynamics. Lamina propria: the functional center of the bladder? 2014;33(1):9-16.
23. Shehata RJTJotEMA. The arterial supply of the urinary bladder. 1964;47:254-61.
24. Ramirez, D., et al., Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117(5): p. 783-6.
25. Mohr, D.N., et al., Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *Jama*, 1986. 256(2): p. 224-9.
26. Mitterberger, M., et al., Three-dimensional ultrasonography of the urinary bladder: preliminary experience of assessment in patients with haematuria. *BJU Int*, 2007. 99(1): p. 111-6.
27. Martingano, P., et al., 64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience. *Radiol Med*, 2010. 115(6): p. 920-35.

28. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). 2018;74(3):294-306.
29. Yafi, F.A., et al., Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33(2): p. 66.e25-31.
30. Liou LSJU. Urothelial cancer biomarkers for detection and surveillance. 2006;67(3):25-33.
31. Toma MI, Friedrich MG, Hautmann SH, Jäkel KT, Erbersdobler A, Hellstern A, et al. Comparison of the ImmunoCyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. 2004;22:145-9.
32. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. 2005;293(7):810-6.
33. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. 2002;168(5):1950-4.
34. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet III GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. 2005;66(6):35-63.
35. Akdas A, Jakse G, Hen H, Silva FCd, Fukushima S, Nagayama TJJjou. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. 1995;2(1):8-22.
36. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J, Zdrojowy RJQoLR. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. 2017;26:625-34.
37. Ulbricht T, Amin M, Balzer B, Berney D, Epstein J, Guo C, et al. WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016. p. 189-226.
38. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
39. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and ...; 2004.
40. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. 2021;79(4):480-8.

41. van Rhijn, B.W.G., et al., Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4(2): p. 182-191.
42. Andersson, M., et al., The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol*, 2021. 55(4): p. 263-267.
43. Lamm, D.L., Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19(3): p. 499-508.
44. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*. 1998;4(4-5):130-8.
45. Nielsen, M.E., et al., Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006. *Cancer*, 2014. 120(1): p. 86-95.
46. Babjuk, M., et al., European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*, 2022. 81(1): p. 75-94.
47. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. 2010;57(4):595-606.
48. Drejer D, Béji S, Munk Nielsen A, Høyer S, Wrist Lam G, Jensen JBJSjou. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. 2017;51(2):120-3.
49. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology G. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*. 2010;57(5):843-9.
50. Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, et al. En bloc resection for bladder tumors: an updated systematic review and meta-analysis of its differential effect on safety, recurrence and histopathology. 2022;207(4):754-68.
51. Mao X, Zhou Z, Cui Y, Zhang Y, Yang MJFiS. Outcomes and complications of bipolar vs. monopolar energy for transurethral resection of bladder tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2021;8:583806.
52. Pedersen GL, Erikson MS, Mogensen K, Rosthøj S, Hermann GGJEu. Outpatient photodynamic diagnosis-guided laser destruction of bladder tumors is as good as conventional inpatient photodynamic diagnosis-guided transurethral tumor resection in patients with recurrent intermediate-risk low-grade Ta bladder tumors. A prospective randomized noninferiority clinical trial. 2023;83(2):125-30.

53. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. 2006;49(3):466-77.
54. Li M, Toniolo J, Nandurkar R, Papa N, Lawrentschuk N, Davis ID, et al. Continuous bladder irrigation after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer for prevention of tumour recurrence: a systematic review. 2021;91(12):2592-8.
55. Soloway MS, Masters SJC. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation influence of cauterization. 1980;46(5):1158-63.
56. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa–pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? 2016;69(2):231-44.
57. Oddens J, Van Der Meijden A, Sylvester RJEu. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? 2004;46(3):336-8.
58. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Da Silva FC, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate-and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. 2010;57(5):766- 73.
59. Sylvester, R.J., M.A. van der, and D.L. Lamm, Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168(5): p. 1964-70.
60. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy–associated adverse events. 2008;7(10):667-74.
61. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6):4–34.
62. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11–30.
63. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int*. 2007 Nov;100(5):1015–20.

64. Frattali AL, Pessin JE. Relationship between alpha subunit legant occupancy and beta subunit autophosphorylation in insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors. *J Biol Chem* 1993; 268: 7393-7400.
65. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
66. Manni A, Badger B, Wei L, Zaenglein A, Grove R, Khin S, Heitjan D, Shimasaki S, Ling N. Hormonal regulation of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor binding protein expression by breast cancer cells in vivo: evidence for stromal epithelial interactions. *Cancer Res* 1994; 54: 2934-2942.
67. Jerome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 2003;10: 561-578.
68. KATHARINE C. DeGEORGE, MD, MS; HARRY R. HOLT, MD; and STEPHANIE C. HODGES, MD University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment (*Am Fam Physician*. 2017;96(8):507-514. Copyright © 2017 American Academy of Family Physicians.)
69. Ekaterina Laukhtina a,b,y, Sung Ryul Shim c,y, Keiichiro Mori a,d, David D'Andrea a, Francesco Soria e, Pawel Rajwa a,f, Hadi Mostafaei a,g, Eva Comperat h, Alessia Cimadamore i, Marco Moschini j, Jeremy Yuen-Chun Teoh k, Dmitry Enikeev b, Evangelos Xylinas l, Yair Lotan m, Juan Palou n, Paolo Gontero e, Marko Babjuk a,o, J. Alfred Witjes p, Ashish M. Kamat q, Morgan Roupret r, Shahrokh F. Shariat a,b,o,s,t,u, *, Benjamin Pradere a, European Association of Urology–Young Academic Urologists EAU-YAU Urothelial Carcinoma Working Group Corrigendum to “Diagnostic Accuracy of Novel Urinary Biomarker Tests in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis” [*Eur Urol Oncol* 2021;4:927–42]
70. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *European Urology* 2013;63(2):321-32. [PMID: 23088996]
71. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388(10061):2796-810. [PMID: 27345655]
72. Crystal Lin¹, Ruth C. Travis¹, Paul N. Appleby¹, Sarah Tipper¹, Elisabete Weiderpass^{2,3,4,5}, Jenny Chang-Claude⁶, Inger T. Gram⁷, Rudolf Kaaks⁶, Lambertus A. Kiemeny⁸, Börje Ljungberg⁹, Rosario Tumino¹⁰, Anne Tjønneland¹¹, Nina Roswall¹¹, Kim Overvad¹², Marie-Christine Boutron-Ruault^{13,14}, Francesca Romana Manciniveri^{13,14}, Gianluca Severi^{13,14}, Antonia Trichopoulou¹⁵, Giovanna Masala¹⁶, Carlotta Sacerdote¹⁷, Claudia Agnoli¹⁸, Salvatore Panico¹⁹, Bas Bueno-de-Mesquita^{20,21,22,23}, Petra H. Peeters²⁴, Elena Salamanca-Fernández^{25,26}, Maria-Dolores Chirlaque^{26,27,28}, Eva Ardanaz^{26,29,30}, Miren Dorronsoro³¹,

Virginia Menéndez³², Leila Luján-Barroso^{33,34}, Fredrik Liedberg³⁵, Heinz Freisling³⁶, Marc Gunter³⁶, Dagfinn Aune^{22,37}, Amanda J. Cross²², Elio Riboli²², Timothy J. Key¹ and Aurora Perez-Cornago¹ Pre-diagnostic circulating insulin-like growth factor-I and bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition International Journal of Cancer

73. Long et al. Cell Death and Disease (2019) 10:375
74. Shariat SF, Passoni N, Bagrodia A, Rachakonda V, Xylinas E, Robinson B, ve diğeri. Radikal sistektomi sırasında evrelemenin yükselmesinin tahmini için ameliyat öncesi bir biyobelirteç panelinin prospektif değerlendirmesi. BJU Int (2014) 113(1):70–6. doi: 10.1111/bju.12343
75. International Journal of Urology (2022) 29, 676–683
76. Moushira A. Mahmouda, *, Mohamed H. Alib, Howayda M. Hassobac and Gehan S. Elhadidyd Serum interleukin-8 and insulin like growth factor-1 in Egyptian bladder cancer patients Cancer Biomarkers 6 (2009/2010) 105–110

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ahmet Özdemir
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruđu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Yapıldı
Telefon :
e-posta :
Yabancı dili : İngilizce

II. Eğitimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2019
Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi (Ankara) 2008-2012
Önder Ata İlköğretim Okulu (Keçiören/Ankara) 2000-2008

III. Ünvanları

2019-2025 Tıp Doktoru

IV. Mesleki Deneyimi

2019 İnebolu Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim
2019-2025 SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi SUAM Üroloji Asistanı

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Bvrak 1 arın ve Sayısı: 27.08.2024-389207



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100-389207
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kuru Kararları

27.08.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 26.08.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 64 (altmış dört) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile inuzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSFLS2MELK* Pin Kodu :22682

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Etlik/Keçiören/ANKARA

Unvanı: Uzman

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:<http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

DR. ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
Fahsin YAHŞI	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Subsegmental Pulmoner tromboemboli tanısında pulmoner ven işretinin önemi	Kabul Edildi.
Dr. Arda Ocak YOLCU	GTF Kadın Hst ve Doğ AD.	Sisplatin'e dirençli ÖVCAR- 3 ve MDAH- 2774 Över Kanseri Hücre Kültürlerinde Nap12b inhibitörlerinin hücre canlılığı ve çoğalmasına etkilerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
3 Dr. Ramazan DENİZ	GTF Plastik ve Rekonstrüktif AD. Bşk.lığı	Deneysel Yanık Modeli Oluşturulan Ratlarda Nikardipinin Staz sonu üzerine etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
4 Dr Burak UYANIKOĞLU	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Retrograd intrarenal cerrahide vakum destekli ve geleneksel erişim kılıfı kullanımının cerrahi sonuçlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
5 Dr. Selda Nur ÖZKAN	GTF Deri ve Zührevi Hst AD.Bşk.lığı	Herpes Zoster Gelişiminde klinik ve demografik özelliklerin değerlendirilmesi	Kabul Edilmedi: Hakem üyelerin eğitici yetkisine haiz olması gerekmektedir.
6 Dr. Mehmet ÖNÜT	Ankara Şehir SUAM	Femur boyun kırığı nedeniyle hemiartroplasti uygulanacak hastalarda preoperatif subkutanöz trokanterik yağ dokusu kalınlığı ve trokanterik yumuşak doku kalınlığının postoperatif enfeksiyon riski üzerine etkisi	Kabul Edildi.
7 Dr. Mehmet Fatih SAVAŞ	Ankara Şehir SUAM	Omuz Eklemindeki Mekanoreseptör Yoğunluk ve Dağılımın Rotatör Manşet Hastalıkları ile İlişkisi	Kabul Edildi.
8 Dr. Ebru YURDAKUL VURAL	Ankara Şehir SUAM	Laparoskopik kolesistektomilerde, preoksijenizasyonun gastrik dekompresyon üzerine etkisi	Kabul Edildi.
9 Dr. Büşra GÖKOĞLU	Ankara Şehir SUAM	Jinekolojik Kanser Tanılı Hastalarda Gelişen Alt Ekstremitte Lenfödem Tedavisinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin Kompleks Dekonjestif Tedavi ile Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
10 Dr. Ahmet ÖZDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında serum IGF-1 düzeyinin hastalık prognozu ile ilişkisi	Kabul Edildi.
11 Dr. Aslı DEMİRCİOĞLU	Ankara Şehir SUAM	Robotik radikal prostatektomi yapılan hastalarda NGAL ölçümleriyle böbrek hasarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
12 Dr. İlayda ÖZKARA	Ankara Şehir SUAM	Bir yaş altı lenfopeni saptanan bebeklerde etiyolojik nedenlerin araştırılması ve persistan lenfopenisi olanların primer immün yetmezlik sıklığı açısından değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
13 Dr. Mehtap YILDIZ	Ankara Şehir SUAM	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine Adli değerlendirme için Yönlendirilen Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi	Kabul Edildi.
14 Dr. Emel SOMYÜREK BİLKAY	Ankara Şehir SUAM	Yenidoğan yoğun bakımda mantar enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların morbidite ve mortalitelerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
15 Dr. Elif KIZILKAYA	Ankara Şehir SUAM	Acil Tıp asistanlarının uyguladığı wellness aktivitelerinin tükenmişlik düzeyine ve iş doyumuna etkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
16 Dr. Ali Özgürçan ÖCALAN	Ankara Sağlık SUAM	Premenapozal ve postmenapozal duktal karsinom in situ hastalarında klinikopatolojik ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
17 Dr. Ömer KOÇAK	Ankara Sağlık SUAM	Prostat Lezyonlarında Bening-Maling Ayırımında ve PIRADS Kategorisi Belirlemede MR Texture Analizin Rolü	Kabul Edildi.
18 Dr. Samet UYGUN	Ankara Şehir SUAM	Metabolik ilişkili yağlı karaciğer ile Non İnvaziv Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması	Kabul Edildi.

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1 NOLU TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 1-24- 439

439 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Hastalarında Serum IGF-1 Düzeyinin Hastalık Prognozu İle İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

**1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Hastalarında Serum IGF-1 Düzeyinin Hastalık Prognuzu İle İlişkisi			
ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS:	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yusuf KASAP			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF	PROSPEKTİF	ANKET	DİĞER
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e ait Tez Çalışması			
Karar No: TABED 1/ 439 /2024	Tarih: 07.08.2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

**1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Hastalarında Serum IGF-1 Düzeyinin Hastalık Prognozu İle İlişkisi
------------------------------	--

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki		Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Fâhriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E	H	<input type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Nüran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E	H	<input type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E	H	<input type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E	H	<input type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Ali YAVUZCAN	Kadın Doğum	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Ali Ulaş TUĞCU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Neonatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E	H	<input checked="" type="checkbox"/> H