



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KARABÜK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA DİNAMİK
TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih BÜRLUKKARA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Özer BARAN

KARABÜK

2021

TEZ ONAYI

Arş.Gör.Salih BÜRLÜKKARA'ın hazırladığı “**Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastalarda Dinamik Tiyo/Disülfid Homeostazının Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma 24/ 03 /2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**'nda **TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Ünvanı Adı SOYADI
Tez Danışmanı

Dr. Öğrt. Üyesi Özer
BARAN

ÜnvanıAdı SOYADI
Üye

Prof. Dr. Mehmet Melih
SUNAY

ÜnvanıAdı SOYADI
Üye

Doç. Dr. Arif AYDIN

Bu tez Karabük Üniversitesi TıpFakültesi Yönetim Kurulu tarafından **TIPTA UZMANLIK** tezi olarak onaylanmıştır.

TIP FAKÜLTESİ DEKANI

BEYAN

Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içerisinde yer alan tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallara uygun şekilde elde ettiğimi,
- Elde ettiğim tüm bilgi ve sonuçları etik kurallara uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun şekilde atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum tüm eserleri kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan bilgi ve verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya farklı bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

Tarih: 24.03.2021

Dr.Salih BÜRLÜKKARA

İMZA

TEŞEKKÜR

Üroloji eğitimimde büyük emekleri geçen, cerrahi sanatının inceliklerini cömertçe sunup, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, yalnız üroloji konusunda değil hayata dair kendilerinden çok şey öğrendiğim, iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmanın önemini de her zaman vurgulayan ve kapısını her çaldığımızda bir ağabey bir baba şefkatiyle yaklaşan klinik eğitim ve idari sorumlumuz saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Mehmet Melih SUNAY'a minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

İhtisas süremde birlikte çalışma imkanı bulduğum, tecrübelerinden faydalandığım çok kıymetli hocam Prof. Dr. M. Nurettin SERTÇELİK'e teşekkürü borç bilirim.

Hem tezimi hazırlamamda desteği olan hem de en ufak sıkıntımızda değerli zamanını bizlere ayırmaktan hiçbir zaman üşenmeyen, cerrahi tecrübe ve yeteneklerinden çok şey öğrendiğim çok değerli abim Dr. Öğretim Üyesi Aykut AYKAÇ ve hocam Prof. Dr. H. Uğur ÖZOK'a teşekkür ederim.

Klinik hekimlik, hasta değerlendirme ve cerrahi yaklaşım konularında titizliği ve ilkesel duruşuyla bize örnek olan, hocalık vasfıyla bizlere kızıp abi yüreğiyle bizleri koruyan değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Özer BARAN'a teşekkür ederim.

Gece gündüz beraber olduğum, adeta ikinci ailem olan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, hiçbir zaman unutamayacağım değerli arkadaşlarım, Asist. Dr. Ufuk BOZKURT ve üroloji kliniği sekreteri Selahattin ERÖZ'e sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Servis çömezliğinden başasistanlığıma kadar güven ve huzur içinde çalışmamda emeği geçen Meriyan AKBABA liderliğindeki servis arkadaşlarıma, ameliyatlarımızda bizi yalnız bırakmayan hemşire ablalarımıza güzel anlarımız için teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım ilk nefesten bu yana merhameti, vicdanı, terbiyeyi, saygıyı ve sevgiyi hayatımın merkezine aşılayarak çocukluk hayalim olan bu mesleğe ulaşmamda kendilerini hiçe sayıp özveriyle beni yetiştiren annem Hayriye BÜRLUKKARA ve babam Mehmet BÜRLUKKARA'ya ve Mesleğimin yorgunluğu ve yaşamın zorluklarına rağmen bana inandığı ve sabrettiği için hayatıma anlam kazandıran hayatımı paylaşmaktan onur ve mutluluk duyduğum eşim, hayat arkadaşım Ebru BÜRLUKKARA'ya ve güzel oğlumuza sonsuz teşekkürler.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	iii
BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Mesane Morfolojisi	4
2.1.1.Mesane Embriyolojisi	4
2.1.2.Mesane Anatomisi	5
2.1.3. Mesane Histolojisi	7
2.2. Mesane Kanseri	9
2.2.1. Epidemiyoloji.....	9
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	10
2.2.3.Mesane Kanseri Patolojisi	13
2.2.4.Mesane Kanseri Evreleme	17

2.2.5.Mesane Kanseri Tanı	23
2.2.6.Mesane Kanseri Tedavi	31
2.3.Oksidatif Stress ve Serbest Oksijen Radikalleri	37
2.3.1.Endojen ROS Kaynakları.....	38
2.3.2.Eksojen ROS Kaynakları	39
2.3.3.Antioksidan Sistemler.....	39
2.3.4.Tiyol/Disülfid Homeostazı	40
2.3.5.Antioksidanlar ve Kanser.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı	43
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	44
3.3. Çalışma Dizayn ve Biyokimyasal Analiz.....	44
3.4. İstatiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	52
6.SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER DİZİNİ.....	74

ŞEKİLLER

Şekil.2.1:Alt Üriner Sistem ve Genital Sistemin Fetal gelişimi

Şekil.2.2: Erkeklerde ve Kadınlarda Mesanenin Anatomik Pozisyonu

Şekil.2.3: Mesane Histolojik Kesit

Şekil.2.4:Mesane Kanseri Histopatolojik Evreleme

Şekil.2.5: Ürolojide kullanılan Rijit ve Fleksibl Sistoskoplar

Şekil.2.6:Beyaz Işık ve Mavi Işık Sistoskopi Görüntülemesi

Şekil.2.7:TUR Aleti ve Elemanları

Şekil.2.8: Mesanede Papiller Lezyon

TABLÖLAR

Tablo.2.1: Mesane kanseri 2009 TNM sınıflaması

Tablo.2.2: EORTC Nüks ve Progresyon Tahminleri İçin Değerlendirme Faktörleri

Tablo.2.3: EAU KİOMK İçin Risk Grupları

Tablo.2.4: KİOMK Papiller Olanlar İçin WHO 1973 ve 2004 Histolojik Derecelendirmesi

Tablo.2.5: İdrar Sitolojisi İçin Paris Raporlama Sistemi

Tablo.2.6: Mesane Tümörü Tanısında Kullanılan İdrar Markerler ve Tanısal Değerleri

Tablo.2.7: BCG İçin Mutlak ve Rölatif Kontrendikasyonlar

Tablo.4.1: Kontrol grubu ve Mesane Tümörü Olan Hastaların Sayı ve Yaş Ortalamasına Göre Dağılımı

Tablo.4.2: Kontrol grubu ve Mesane Tümörü Olan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo.4.3: Kontrol Grubu ve Mesane Tümörü Olan Hastalarda Sigara Kullanımı ve Eşlik Eden Hastalıklar

Tablo.4.4: Mesane Tümörü Olan Hastalarının Tümör Evresi Derecesi Çapı Lokalizasyonu Nüks Durumu ve Postoperatif Tedavi Durumuna Göre Dağılımı

Tablo.4.5: Kontrol Grubu ve Hasta Grubu Nativ tiyol Değerleri

Tablo.4.6 Total Tiyol Disülfid Değerlerinin Hasta ve Sağlıklı Gruba Göre Dağılımı

Tablo.4.7: Ta + T1 Low Grade Hasta Grubu ile T1 High Grade Hasta Grubu Arasında Yaş, Total Tiyol, Nativ tiyol Ve Disülfid Karşılaştırması

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ALA: 5-Aminolevulinik Asit

ACP: American College Of Physicians

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)

AUA: American Urological Association (Amerikan Üroloji Derneği)

BCG: Bacille Calmette-Guérin

BLC: Blue Light Cystoscopy (Mavi Işık Sistoskopisi)

BTA: Mesane Tümörü Antijeni

BTU: Bilgisayar Tomografi Ürografi

CIS: Karsinoma İn Situ

DNA: Deoksiribonükelik Asit

EAU: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

FGFR3: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör-3

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

GSH: Glutasyon

GSTM1:Glutasyon S-Transferaz μ

GPx: Glutasyon Peroksidaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HAL: Hekzaminolevulinat

IFN: İnterferon

ISUP: International Society of Urological. Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

KİOM: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri

LOOH: Lipit Peroksit

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MMC: Mitomisin C

N₂O₃: Dinitrojenioksit

NADPH: Nikotinamidadenindinükleotid Fosfat

NAT2: N-asetiltransferaz 2

NBI: Dar Bant Görüntüleme

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMP22: Nükleer Matris Proteini 22

O₃: Ozon

PUNLMP: Düşük Malign Potansiyele Sahip Papiller Ürotelyal Neoplazm

RNS: Reaktif Nitrojen Türleri

RP: Radikal Prostatektomi

SCC: Squamous Cell Carcinoma (Skvamöz Hücreli Karsinom)

SOD: Süperoksit Dismutaz

SUO: Ürolojik Onkoloji Derneği

TAS: Total Antioksidan Seviye

TDH: Tiyol-Disülfid Homeostazi

TUR: Transüretral Rezeksiyon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WLC: White Light Cystoscopy (Beyz Işık Sistoskopi)

VKI: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastalarda Dinamik Tiyol/Disülfid Homeostazının Değerlendirilmesi

Amaç: Mesane kanserinde artmış oksidatif stres ve antioksidan mekanizma arasındaki ilişki bilinmektedir. Bu araştırmadaki amaç mesane kanseri hastalarındaki yeni bir oksidatif stres belirteci olan tiyol-disülfid dengesinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla yüzeyel mesane tümörü gelişimi ile nativ tiyol, totaltiyol, dinamik disülfid düzeyleri arasındaki ilişki araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalı'nda Şubat-Kasım 2020 tarihleri arasında primer mesane kanseri sebebiyle TUR Mesane operasyonu yapılan ve yüzeyel mesane kanseri tanısı almış 53 hasta ve gönüllü olarak sağlıklı 60 kişi çalışmaya dahil edildi. Plazma nativ tiyol, total tiyol, disülfid seviyeleri ölçüldü ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Nativ tiyol (kontrol $386,96 \pm 135,00 \mu\text{mol/L}$, hasta $226,02 \pm 143,83 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$), total tiyol (kontrol $412,21 \pm 132,15 \mu\text{mol/L}$, hasta $551,01 \pm 223,00 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,07$) ve Disülfid (kontrol $12,62 \pm 6,88 \mu\text{mol/L}$, hasta $162,49 \pm 105,31 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,001$) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Mesane kanseri tanılı grupta yaptığımız subgrup çalışmasında, low grade tanılı hasta grubunda nativ tiyol değerleri $255,870 \mu\text{mol/L}$ ve high grade tanılı grupta ise $169,420 \mu\text{mol/L}$ izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Mesane kanserinde tiyol disülfid dengesinin sağlıklı gruba göre disülfid tarafında kaymaya neden olabileceği gösterildi. Artmış serum disülfid ve azalmış nativ tiyol düzeyinin yüzeyel mesane tümörünü öngörmede tanısız değere sahip olabileceği saptandı. Ayrıca mesane kanserli grupta patolojik grade arttıkça nativ tiyol değerlerinde belirgin azalma olduğu gösterildi. Tümörün agresif seyir gösterdikçe dengenin oksidan tarafa kaydığı sonucuna varıldı. Ancak bununla ilgili daha net ve sağlıklı sonuçların elde edilebilmesi için daha kapsamlı ve çok sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan Denge, Mesane Tümörü, Oksidatif Stres, Tiyo/Disülfit Homeostazı, Üroonkoloji,



ABSTRACT

Evaluation of Dynamic Thiol / Disulfide Homeostasis in Patients with Superficial Bladder Tumors

Objective: The relationship between increased oxidative stress and antioxidant mechanism in bladder cancer is known. The aim of this study is to evaluate the thiol-disulfide balance, which is a new oxidative stress marker in bladder cancer patients. For this purpose, it was aimed to investigate the relationship between superficial bladder tumor development and native thiol, totalthiol, dynamic disulfide levels.

Materials and Methods: 53 patients who underwent TUR Bladder operation due to primary bladder cancer between February and November 2020 at the Department of Urology at Karabük University Karabük Training and Research Hospital and who were diagnosed with superficial bladder cancer and 60 voluntarily healthy people were included in the study. Plasma native thiol, total thiol, disulfide levels were measured and compared.

Results: Native thiol (control 386.96 ± 135.00 $\mu\text{mol} / \text{L}$, patient 226.02 ± 143.83 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p < 0.05$), total thiol (control 412.21 ± 132.15 $\mu\text{mol} / \text{L}$, patient 551 , Statistical analysis between groups in terms of 01 ± 223.00 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0.07$) and Disulfide (control 12.62 ± 6.88 $\mu\text{mol} / \text{L}$, patient 162.49 ± 105.31 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0.001$) significant difference was observed. In the subgroup study we conducted in the bladder cancer group, native thiol values were observed to be $255,870$ $\mu\text{mol} / \text{L}$ in the low-grade patient group and $169,420$ $\mu\text{mol} / \text{L}$ in the high-grade group. This difference was found to be statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: It has been shown that thiol disulfide balance in bladder cancer may cause a shift on the disulfide side compared to the healthy group. It was determined that increased serum disulfide and decreased native thiol level may have diagnostic value in predicting superficial bladder tumor. In addition, as the pathological grade increased in the bladder cancer group, it was shown that there was a significant decrease in native thiol values. It was concluded that as the tumor progressed aggressively, the balance shifted to the oxidant side. However, more comprehensive and numerous studies should be conducted in order to obtain clearer and healthier results..

Keywords: Antioxidant Balance, Bladder Tumor, Oxidative Stress, Thiol / Disulfide Homeostasis, ,Urooncology



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri; kötü prognozu ve agresif seyri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Görülme oranlarına bakıldığında erkeklerde yedinci, kadınlarda ise on yedinci sırada görülen kanser türüdür. Ayrıca ürogenital sistemde sık saptanan ikinci kanser türüdür (2). Dünya genelinde yılda yaklaşık 150.000 ölüm ile sonuçlanan önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (3). Türkiye'deki oranlara bakıldığında isemesane kanseri tüm yaş gruplarındaki erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (4).

Oksidatif stres; diyabet, hipertansiyon ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın başlaması ve gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (5). Reaktif oksijen türleri (ROS) fizyolojik olarak aerobik hücreler tarafından üretilir ve hücre hasarı sırasında üretim artar (6). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) fizyolojik seviyesi kritik hücre içi sağkalım sinyal yollarına aracılık eder. Oksidatif stres, ROS seviyeleri bir hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında ortaya çıkar (6).

ROS; hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), tekli oksijen (1O_2) ve hidroksil radikali (OH) gibi hem serbest radikal hem de serbest radikal olmayan oksijen ara maddelerinden oluşur. Hem endojen hem de eksojen kaynaklardan indüklenebilir (7). Fizyolojik olarak, hücrel redoks homeostazı, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri aracılığıyla, glutatyon (GSH), ürik asit, koenzim Q ve lipoik asit gibi moleküller ile düzenlenir. Özellikle, ROS ile aktive olan programlanmış hücre ölümü, apoptozis ile ilişkili proteinleri kontrol eder ve onkogenik dönüşümü sağlamak için DNA'da oksidatif hasara neden olur (8, 9).

ROS, DNA ve hücrel organellerin stabilitesine zarar verebilir ve normal hücrelerin onkogenik dönüşümünü kolaylaştırabilir. Transforme hücrelerin hücre içi ROS seviyeleri, anormal metabolizma nedeniyle normal hücrelerden daha yüksek bir seviyede tutulur. Bu, kanser başlangıcında yer alan gen mutasyonlarına katkıda bulunabilir (10). Oksidatif stres aynı zamanda tümör baskılayıcıların hipermetilasyonuna ve onkogenlerin hipometilasyonuna yol açabilir, bu da kanserin başlamasındaki rolünü gösterir (11, 12).

Artan kanıtlar, ROS seviyelerindeki bir artışın sadece mesane kanserinin başlamasına değil, aynı zamanda invazyonuna ve metastazına da katkıda bulunduğunu göstermektedir. ROS, çoklu tümör tiplerinin H-Ras ile indüklenen onkojenik transformasyonu ile ilişkilidir (13, 14).

Reaktif oksijen türlerinin etkileri hücre içi miktarlarına göre farklılıklar gösterebilir. ROS üretiminin dozajı, süresi, tipi ve yeri, hayatta kalma veya apoptotik sinyal olarak rolünü belirler. ROS, DNA'da ölümcül oksidatif hasara neden olabileceği ve kanser hücresi ölümünü tetikleyebileceği için, mesane kanserli hastalarda ROS'un yukarı regülasyonunun anti-onkojenik olarak etki ettiği de gösterilmiştir. Bu, ROS seviyesi kanser hücrelerindeki sınırını aştığında olur (15).

Total tiyol ve protein olmayan tiyol grupları gibi enzimatik olmayan antioksidanların etkisi son derece önemlidir çünkü normal hücre yapılarını ve işlevlerini korumaya katkıda bulunurlar, çünkü –SH grupları redoks homeostazının sürdürülmesine, serbest radikallerin söndürülmesine yardımcı olur. Tiyol, hücresel oksidatif stresi önlemede kritik bir rol oynar. Vücudun savunma protein bileşenlerinden biri olan sistein, sahip olduğu fonksiyonel tiyol grubu aracılığıyla oksidatif hasarın önlenmesinde önemli rol oynar (16). Proteinlerdeki sülfür içeren amino asitlerin (sistein, metiyonin) tiyol grupları ROS'un birincil hedefidir (16). ROS varlığında proteinlerin tiyol grupları, düşük moleküler ağırlıklı bileşikler ve sistein kalıntıları ile diğer tiyol grupları hücresel ortamda oksitlenir ve tersinir disülfür bağları ile yapılara dönüştürülür. Bu disülfür bağı içeren yapılar, tiyol / disülfür homeostazının (TDH) çalıştığı mekanizma olan tiyol gruplarına indirgenebilir (16). Oksidatif stres, normal hücrelerle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde redoks dengesizliğini artırır, bu da redoks dengesizliğinin onkojenik stimülasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürür (17). Dinamik TDH, antioksidan savunma mekanizmalarında, detoksifikasyon apoptozunda, enzim aktivite regülasyonunda, transkripsiyonda ve hücresel sinyal transdüksiyon mekanizmalarında kritik roller oynar (18).

Biz bu çalışmada, mesane tümörü tanılı hastaların serum dinamik tiyol/disülfid düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı, mesane tümörü olan hastalarda dinamik tiyol/disülfid düzeyleri ile kanser saptanması arasında ve tümör T evresi, histolojik derecesi tümör büyüklüğü ile dinamik tiyol/disülfid düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

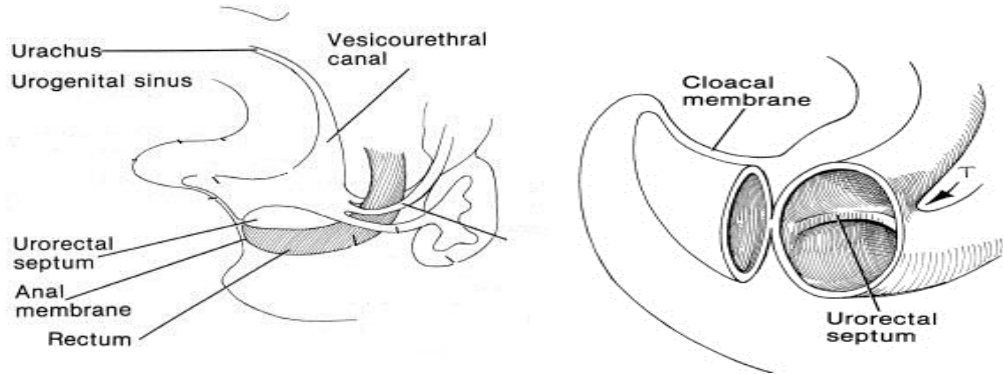


2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mesane Morfolojisi

2.1.1 Mesane Embriyolojisi

Embriyolojik dönemde yedinci haftayla beraber kloaka önden ürogenital sinüse ve arkadan anal kanal ve rektuma ayrılmıştır. Ürorektal septumun kloakal membran ile teması onu anterior ürogenital membran ve posterior anal membran olarak ayırır (Şekil.2.1). Ürogenital membran, ürogenital orifis olarak açılır ve anal membran, anüsü oluşturmak üzere şekillenir. Ürogenital sinüs daha sonra üç kısma ayrılır. Allantois ile devam eden ve distal olarak Müllerian tüberküldeki (mezonefrik) kanalların giriş bölgesine uzanan kısım vezikoüretral kanalı oluşturur. Daha dar olan orta kısım ürogenital sinüsün pelvik kısmını oluşturur. Daha geniş distal kısım olan fallik kısım ürogenital membrana kadar uzanır (19).



Şekil.2.1.:Alt Üriner Sistem ve Genital Sistemin (Fetal) gelişimi

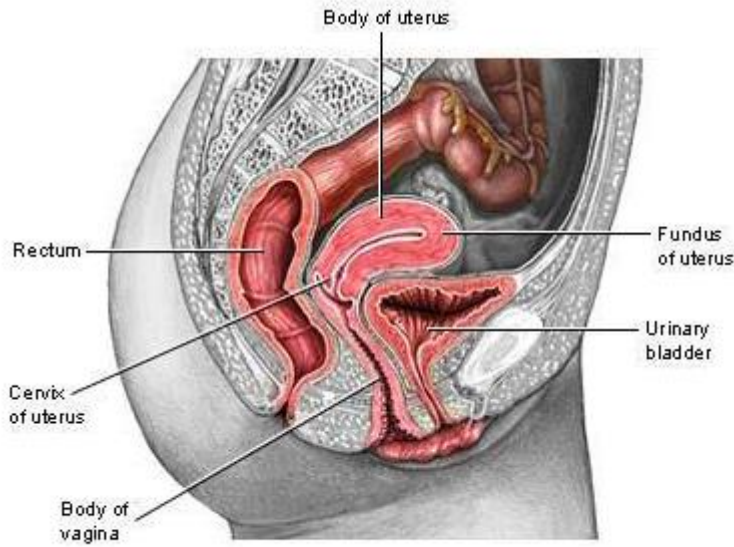
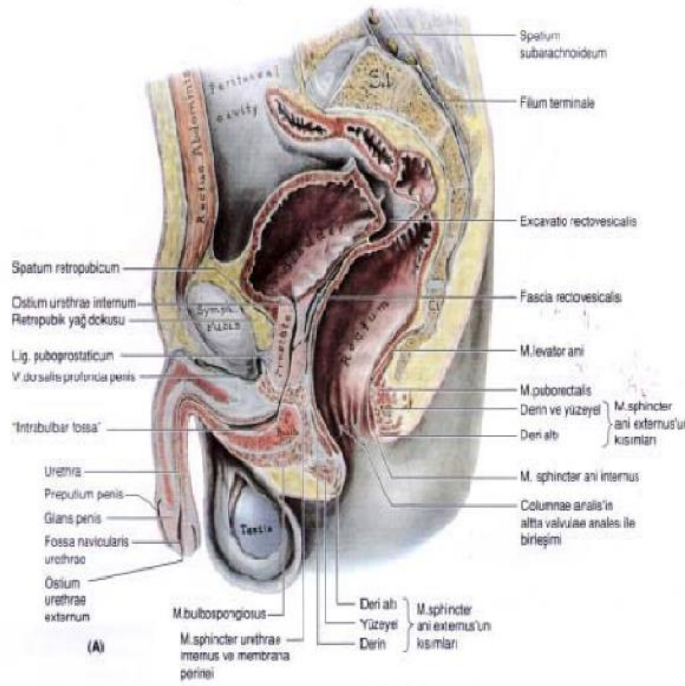
Yedinci haftadan sonra mesane ve proksimal üretra vezikoüretral kanaldan oluşur. Mesane ve proksimal üretra, tek bir sürekli yapı olarak görünmelerine rağmen iki ayrı yapıdan oluşur. Mesane esas olarak ürogenital sinüsün vezikoüretral kanalı oluşturan kısmının endoderminden kaynaklanır, ancak proksimalüretra ve trigonun bazı kısımları, Wolf kanalının ucunun birleşimi sırasında oluşan mezodermden oluşur.

On üçüncü haftaya geldiğimizde ise mesane boynu oluşur ve mesane ovalden triangüler şekle dönüşmeye başlar. Mesane, yedinci haftaya kadar, karın ön duvarı içinde kalır. Uraküs ve umblikal arterleri içeren gevşek mezenşimden oluşan geçici bir mezenter üzerinde karın boşluğuna hareket eder. Mesane, geç fetal yaşamda ve erken bebeklik döneminde yavaş yavaş pelvise iner, ancak doğumda gerçek pelvisin az gelişmiş olması nedeniyle, esasen bir abdominal organdır (19).

2.1.2 Mesanenin Anatomisi

Mesane pelvik boşluğun ön kısmında, pubisin üstünde ve arkasında yer alan muskulomembranöz bir organdır ve çoğunlukla retroperitoneal yerleşimlidir. Ekstraperitoneal bir organdır. Mesanenin şekli, konumu, boyutu doluluk oranına göre değişir. Boş iken, apeks, süperior, inferolateral, taban ve mesane boynu ile bir tetrahedron şeklindedir (20). Mesane apeksifetal dönemden kalan allantoisin bir uzantısı olan fibröz bir yapı şeklindeki urakustan köken alır. Bu yapı mesaneyi karın duvarına sabitler (21). Mesanenin önünde, transverfasyasının derinliklerinde uzanan potansiyel bir ekstraperitoneal boşluk olan Retzius'un boşluğu vardır.

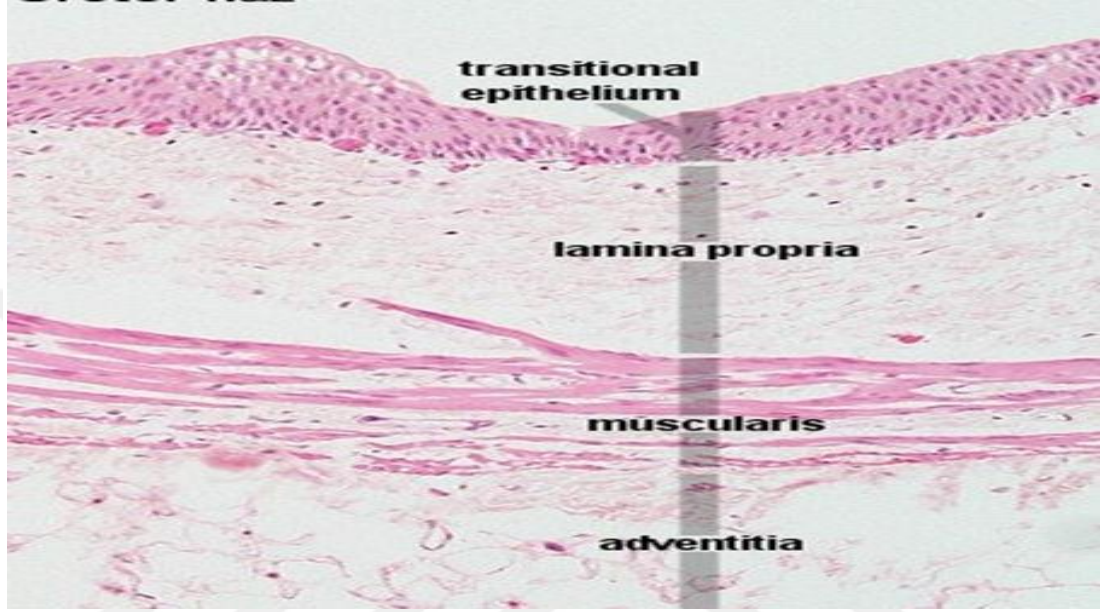
Mesanenin ön üst yüzü periton ile kaplıdır. Erkeklerde sigmoid kolon ve ince barsak ile komşudur. Mesane dolu olduğunda, peritonun karın duvarından yer değiştirmesini sağlar ve suprapubik sistostomi takılmasına olanak sağlar (20). Kadınlarda arka kısımda kalan az bir kısım peritonsuzdur. Mesanenin periton ile kaplı bölümü uterus ile ön kısımda kalan küçük bir kısmı ise ince barsak ile komşudur. Mesanenin tabanı arkaya doğru erkeklerde seminal veziküller, vasdeferens, terminal üreter ile ve altta prostat tabanı ile ilişkilidir. Kadınlarda ise posterior yüzey, uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur (22) (Şekil.2.2)



Şekil.2.2.: Erkeklerde ve kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu

2.1.3. Mesane Histolojisi

Mesane duvarı seröz tabaka, muskuler tabaka, submukozal ve mukozal tabaka olmak üzere dört tabakadan oluşur.(Şekil.2.3)



Şekil.2.3.: Mesane Histolojik Kesit

Seröz tabaka (tunica serosa),bu tabakadan mesaneyi besleyen kan damarları, sinirsel uyarımı sağlayan sinir lifleri girer ve çıkar.

Tunika muskularis (detrüsör), farklı üç düz kas lifi katmanından oluşur. Dış ve iç katmanlar uzunlamasına, orta katman ise dairesel liflere sahiptir (21). İç tabakanın lifleri incedir ve ağ şeklinde düzenlenmiştir. Bu lifler, üreteral orifislerin oblik duruşunu korumak ve böylece vezikoüreteral reflüyü önlemek için mesane kasılması sırasında hareket eden bölümünü oluşturur (23).Üreterin detrüsör lifleri arasından geçiş yaptığı üreteralhiatus mesane duvarının en zayıf bölgesidir.

Tunika Submukoza, kas tabakasının mukoza ile birleşmesine yardım eder (21). Mesanenin esnemesine izin veren kalın bir fibroelastik bağ dokusu tabakasından oluşur ve çok sayıda kan damarı ile çaprazlanır (20). Mesanenin iç yüzeyi transizyonel epitel ile (ürotelyum) kaplıdır. Ürotelyum bazal, intermediate ve apikal hücrelerden oluşan çok katmanlı bir epitelidir. Ürotelyum yaklaşık yedi katmandan oluşur. Apikal hücreler idrar ve mikroorganizmalarla temas halinde olan tabakadır.

Lamina propria, ürotelyum ve detrüör düz kasının aktivitelerini koordine eder (24). Lamina propria içinde, ürotelyum, kan damarları ve detrüör ile temas eden miyelinsiz sinir liflerinden oluşan yaygın bir pleksus vardır. Sinir liflerine ek olarak, lamina propriadaki diğer önemli yapılar arasında interstisyel hücreler (miyofibroblastlar) ve mikrovasküler yapılar bulunur. Lamina propriada konumlandırılan bu miyofibroblastlar, ürotelyum ve detrüör arasındaki fizyolojik etkileşimleri modüle etmeye yarar (25).

Mesane en yaygın bulunan kollajen tipi tip I, III ve IV'tür (26). Elastin lifleri, kollajene kıyasla mesane de seyrek, ancak mesane duvarının tüm katmanlarında bulunur (27). Omurilik yaralanması olan sıçanlarda, elastin-kollajen oranı, yaralanmadan sonraki ilk 6 hafta içinde artar. Bu 6 hafta boyunca mesane uyumu artar ve mesane aşırı gergin hale gelir. Daha sonra, yaralanmadan 10 hafta sonra mesane uyumu azaldığından oran azalır (27).

Mesane, çoğunlukla arteria iliaca internanın dalı olan süperior ve inferior vezikal arterlerden beslenmesini alır. Mesane damarları arasında zengin bir anastomoz vardır. Ayrıca mesane adventisyasında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bunların bir bölümü arterlere paralel seyrederken, bazıları bağımsız seyreder. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini saran geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara dökülür daha sonra önde penisin dorsal venini de alıp vena iliaca internaya açılırlar.

Lenfatikler, kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak, alt kısmından çıkanlar internal iliak, mesane boynundan çıkanlar ise sakral veya kammon iliak lenf bezlerine açılırlar (19).

Sempatik sinirler, L1 ve L2 spinal seviyelerinde, preganglionik lifler olarak ortaya çıkar, sempatik trunkustan geçerler, ardından hipogastrik sinir olarak inferior hipogastrik (pelvik) pleksusa doğru ilerler. Postganglionik lifler, mesane boynunu innerve etmek için vezikal pleksustan, preprostatik sfinkter ve prostatı innerve etmek için prostatik pleksustan geçerler. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda, beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur (19).

Parasempatik sinirler sakral sinirler S2, S3 ve S4'ten çıkarlar ve preganglionik liflerden oluşan pelvik sinirler olarak alt hipogastrik (pelvik) pleksuslardan ve vezikal pleksuslardan detrüöre geçerler. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik sinirlerle taşınırken ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır (19).

2.2 Mesane Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri dünya çapında en yaygın 9'uncu, erkeklerde ise en yaygın 7'nci kanserdir. Türkiye'de ise erkeklerde en sık görülen 4'üncü kanser olarak kayıtlara geçmiştir(4). Dünya çapındaki veriler, yılda 165.000 ölümle birlikte yaklaşık 430.000 yeni vaka olduğunu ortaya koymuştur(28). Yeni vakaların yaklaşık dörtte üçlük kesimi erkeklerde görülmektedir (bu oran sigara kullanımı ile mesleki farklılıklar ve sağlık hizmetlerine erişimi gibi nedenlerden dolayı bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir) (28). Ancak kadınlarda hastalığa özgü ölüm oranı daha yüksektir. Cinsiyet ve ölüm oranındaki farkın nedenleri arasında hormonal farklılıklar ve kadın hastaların hastaneye başvurularındaki gecikmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (29).

Mesane kanseri gelişme olasılığı, yüksek gelirli ülkelerde en yüksek ve düşük gelirli ülkelerde en düşüktür. Gelişmekte olan ülkeler, gelişmiş ülkelere kıyasla artan bir mesane kanseri vakası yüküne sahiptir. Bunun nedeni, düşük ve yüksek gelirli ülkeler arasındaki yaşam beklentisi arasında fark olması ve daha yaşlılarda daha yüksek kanser oranları görülmesidir (30).

Mesane kanseri, yaşlanma ve çevresel maruziyet gibi birden çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Görülme sıklığı ve yaygınlığı yaşla birlikte artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama tanı yaşı 73'tür ve yaklaşık 10 hastadan 9'u 55 yaşından sonra teşhis edilir. Yaşa özgü insidans oranları, erkeklerde 50 ila 54 yaş civarında iken, kadınlarda ise 60 ila 64 yaş arasında kademeli olarak artar. Yaşa göre düzeltilmiş en yüksek insidans oranları, her iki cinsiyet için de 90+ yaş grubundadır (31).

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane, deri ve akciğer gibi çevre ile sürekli temas halinde olan ve bu nedenle çevresel kanserojenlere duyarlı bir organdır. Aromatik aminlerin (2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin) mesane karsinogenezinde ana merkezde olan ajanlar olduğu düşünülmektedir. Tütün ve meslek, çevresel maruziyetin en sık görülen nedenleridir. Tütün dumanı, mesane kanserinde rol oynayan diğer çevresel kanserojen maddeler gibi aromatik aminleri içerir. Bu aminler hidroksile edildiğinde DNA hasarına yol açarlar.

Genetik: Mesane kanseri ile en çok ilişkilendirilen genler, N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ve bir glutatyon S-transferaz μ (GSTM1) delesyonudur (32). Bu genlerin her ikisi de aromatik aminleri metabolize eder ve bu nedenle çevresel kanserojen maruziyeti olan kişilerde kanser gelişiminde önemli bir rol oynar. NAT2, sigara dumanında bulunan aromatik amin bileşiklerinin asetilasyon oranını düzenleyen nitrozaminleri detoksifiye eder (32). Son kanıtlar, mesleki, çevresel ve davranışsal maruziyetlerle birleştirildiğinde mesane kanseri riskini ve gelişimini güçlendiren muhtemelen birkaç temel genetik risk faktörü olduğunu göstermektedir (33).

Mesane kanseri olan hastaların birinci derece akrabalarında ürotelyal mesane kanseri gelişme riski iki kat artmış olsa da yüksek riskli mesane kanseri aileleri son derece nadirdir. Kalıtsal mesane kanseri, Mendel kalıtım modeli ile ilişkili görünmemekle birlikte daha çok multifaktöriyel bir olay olarak ortaya çıkmaktadır (34). Lynch sendromlu hastalarda ürotelyal kanser gelişme riski olmasına karşın, bu risk, öncelikle MSH2 gen mutasyonları taşıyıcılarında bulunur (35).

Sigara: Dünya çapında 1 milyardan fazla sigara içicisi var ve sigara içen bireylerde mesane kanseri görülme oranı 2 ila 3 kat daha fazladır (36). Sigara içimi mesane kanseri riski ile ilişkili en yaygın tütün ürünü olmasına rağmen, pipo ve puro da ürotelyal karsinom oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (37). Sigarayı bırakmanın ürotelyal kanser oluşumu riskini azalttığı gösterilmiştir. 1 ila 3 yıldır sigarayı bırakan bireylerde risk 2.6, 15 yıldan uzun süredir sigarayı bırakanlar bireylerde bu risk 1.1 e kadar gerilemiştir (38). Mesane kanseri olan hastaların yaklaşık %20'si tanı anında sigara içtiği saptanmıştır. Bu hastalar aktif olarak sigara içmeye devam ettiklerinde, lokal nksve kasa invaziv hastalığa progresyon riski artmış ve mesane kanserine bağlı mortalite oranlarında bir artış kaydedilmiştir. Ancak mesane kanseri olan birçok hasta, mesane kanseri tespit edildikten sonra bile sigara içmeye devam etmektedir (38).

Alkol: kullanımını günümüzde özofagus, karaciğer, larinks ve meme kanseri gibi pek çeşitli kanser türleri ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat genel olarak literatüre baktığımızda mesane kanseri ile ilişkisi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Vücut Kitle İndeksi (VKI): Artan VKI'ın, çoklu meta analizlerde mesane kanseri gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (39). Bu bağlantının bir nedeni, sigara ve obezite arasındaki güçlü ilişkidir; bununla birlikte, VKI, sigara bırakıldıktan sonra bile mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Fazla kilonun mesane kanseri riskine katkıda bulunabileceği kesin mekanizma bilinmemektedir ve muhtemelen çok sayıda inflamatuvar aracı içerir.

Meslek: Mesleki maruziyetler, tüm mesane kanserinin%5 ila%10'unu oluşurmaktadır (40). Özellikle aromatik aminlerle çalışan risk altındaki meslekler arasında tütün, boya, derive lastik işçileri, kuaförler, ressamalar bulunur. Polisiklik aromatik hidrokarbonlarla çalışanlar, baca temizleyicileri, petrol işçileri ve denizciler de risk grubunda yer almaktadır (41). Özellikle kadınlar arasında mesleki risklerin arttığı bildirilmiştir.

Tıbbi durumlar: Tıbbi koşullar, tedavinin bir toksisitesi olarak mesane kanseri riskini doğrudan veya dolaylı olarak artırma potansiyeline sahiptir. Örneğin, kronik kalıcı kateterleri olan nörojenik mesane ve omurilik yaralanması olan hastalar,

mesanede skuamöz hücreli karsinom (SCC) geliştirme riski orta derecede artmıştır. Mesane taşı, mesane çıkım obstrüksiyonu, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları (İYE) ve kalıcı üretral kateterlerin keratinize skuamöz metaplazinin gelişiminde rol aldığı ileri sürülmüştür(40).

Şistozomiyazis: Dört insan şistozomundan S. haematobium, skuamöz hücreli mesane kanseriyle bağlantılı olandır. S. haematobium, mesanede venüllere yerleşir ve yumurta bırakır, fibrozis oluşturur. SCC geliştirme mekanizması bir TH-2 tipi proinflatuar bağışıklık yanıtına bağlı gelişir (42). Ek olarak, altta yatan S. haematobium enfeksiyonu, diğer mesane kanseri risk faktörlerine duyarlılığı artırmaktadır.

Tekrarlayan Üriner Enfeksiyon: Birçok araştırma, tekrarlayan bakteriyel İYE'lerin mesane karsinogenez riskini artırabileceğini öne sürmüştür. Çoklu epidemiyolojik çalışmalar, kronik İYE'nin artmış mesane kanseri riski olabileceğini düşündürmektedir; ancak bu çalışmalar, kronik aralıklı kateterizasyon, kronik inflamatuvar mesane taşı oluşumu, sigara ve mesleki durum gibi diğer risk faktörleri ile karıştırılmaktadır (43). Bununla birlikte, İYE'ler ile mesane kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen ileriye dönük çalışmalar yoktur. Ayrıca, idrar yolunun mikrobiyomunda yapılan son araştırmalar, bazı durumlarda mesane epitelinin belirli bakteriyel ve viral kolonizasyonunun tümör oluşumuna karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (44).

Kemoterapi: Mesane kanserine neden olduğu gösterilen tek kemoterapi ajanı siklofosfamiddir. Fosfor amid mustard, siklofosfamid ile ilişkili mesane kanserine neden olan birincil mutajenik metabolittir. Mesane kanseri riski, siklofosfamid tedavisi gören hastalarda 4,5 kat daha yüksektir ve doza bağımlı görünmektedir ve en çok 20 g'dan fazla alanlar arasında belirgindir (45).

Radyasyon: Atom bombasından kurtulanların önemli ölçüde artmış ürotelyal karsinom oranlarına sahip olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, 0,005 Gy'den fazla maruz kalmada riskin %16 olduğu tahmin edilmiş ve 1 Gy'den fazla maruz kalanlar için riskin %60'a kadar yükseldiği belirtilmiştir. Radyasyon tedavisi sonrası ürotelyal kanser oluşumu süresinin 15 ila 30 yıl olduğu tahmin edilmektedir (46). Bununla

birlikte, eksternal radyoterapinin mesane kanseri riskini 1,5 kat ila 2 kat arttırdığı tahmin edilmektedir (47).

Çevre kirliliği: İçme suyu ile arseniğe maruz kalma, ürotelyal mesane kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Arsenik, içme suyuna giren toksik bir metabolittir. Arsenik aracılı karsinogenez mekanizmasının, oksidatif stres, epigenetik etkiler ve DNA onarımındaki değişiklikler dahil olmak üzere çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.

Diyet: Kahve ve çay alınması yoluyla kafein tüketiminin mesane kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir (48). Alkol, başlıca gastrointestinal sistem ve hepatobiliyer sistemi ilgilendiren birçok kanser için bilinen bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, tüketilen alkol miktarı ne olursa olsun, şu anda alkol tüketimi ile mesane kanseri riski arasında bir bağlantı olduğunu destekleyen hiçbir kanıt yoktur (49).

Sigara içme durumuna göre yapılan meta-analizlerde, mesane kanseri ile toplam meyve ve sebze, toplam sebze veya toplam meyve alımı arasında hiçbir ilişki tespit edilmemiştir (50). Bununla birlikte, hiçbir kesin veri, mesane kanseri riskini azaltmak için belirli bir gıda veya gıda grubunun tüketimini desteklemez.

2.2.3 Mesane Kanseri Patoloji

Benign Lezyonlar

Epitelyal Metaplazi çok yaygındır, kadınların %40'ını ve erkeklerin %5'ini etkiler. İdrar yolu enfeksiyonu, travma ve geçirilmiş operasyona sekonder gelişebilir (51). Glandüler veya skuamöz metaplaziyi teşhis etmek için biyopsi yapılması gereksizdir ve herhangi bir tedavi gerekmez.

Papillom, kronik inflamasyon veya mesane çıkım obstrüksiyonu ile ilişkili iyi huylu proliferatif bir lezyondur. En yaygın olarak trigon üzerinde bulunur ve tüm mesane tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Lokal veya sistemik invazyon riski olmayan benign lezyonlardır. Papillomlar, mesane kanserinde yaygın olarak bulunan fibroblast büyüme faktörü reseptör-3 (FGFR3) mutasyonlarına sahip olup, TP53 ve RB mutasyonları gibi agresif davranışları yoktur (52).

Nefrojenik adenom, ürotelyumun kronik irritasyonundan kaynaklanan nadir bir tümördür. Travma, ameliyat, transplantasyon, intravezikal kemoterapi, taş, kateter ve enfeksiyona sekonder oluşur. Sistoskopik olarak nefrojenik adenomu agresif mesane neoplazmalarından ayırt etmek zor olabilir. Nüksedebilir, ancak nadirdir ve tekrar rezeksiyonla kontrol altına alınabilir (53).

Lökoplaki; mesanede beyaz plaklar yapması ile skuamözmetaplaziye benzer özelliklere sahiptir. Semptomları urgency ve sık tekrar eden enfeksiyondur. Diğer skuamözepitel yüzeylerinde lökoplaki premalign olmasına rağmen, mesane lökoplakisi için bu tartışmalıdır. Lökoplakiyi%37 karsinom riski ile premalign olarak tanımlayan çalışmalar mevcut olmasına rağmen, lökoplakisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda premalign olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunamamıştır; bu nedenle sistoskopi, biyopsi ve ekstra tedavi gerekmediği görüşüne varılmıştır (54, 55).

Sistitis sistika, tipik olarak enfeksiyon veya kronik obstrüksiyon ile yakın ilişkilidir. Adenokarsinoma dönüşebilmesine rağmen bu risk düşüktür. Bu lezyonların düzenli endoskopik değerlendirilmesi tavsiye edilir. Tedavi, transüretal rezeksiyon ve obstrüksiyonun giderilmesidir.

Premalign Lezyonlar

Premalign lezyonlar, hiperplaziden atipiye, displaziye ve nihayet kansere kadar uzanan bir seyir gösterirler. 2004 Dünya Sağlık Örgütü'nün ürotelyal neoplazi için sınıflandırma sistemi, premalign lezyonları ürotelyal hiperplazi (flat ve papiller), reaktif atipi, önemi bilinmeyen ürotelyal atipi, ürotelyal displazi ve düşük dereceli intraürotelyal neoplazi olarak ayırmıştır (56).

Ürotelyal hiperplazi flat veya papiller olabilir. Ürotelyal hiperplazinin malign potansiyele sahip olduğu düşünülmemekle birlikte, sıklıkla malign ve malign lezyonlarla birlikte görülür. Sistoskopide, papiller ürotelyal hiperplazi, düşük dereceli papiller lezyonlardan ayırt edilemez ve genellikle düşük dereceli papiller tümörlerle beraber bulunur.

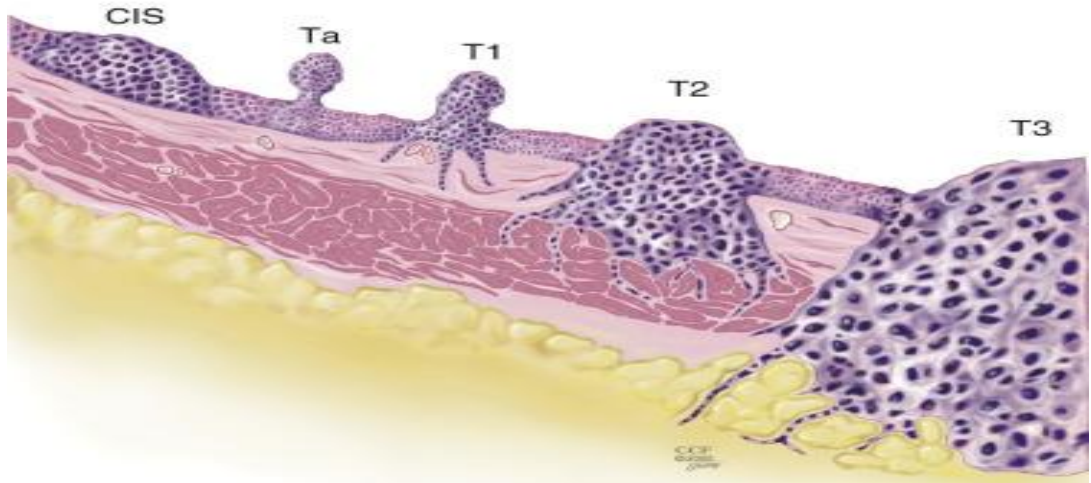
Reaktif atipi, endoskopik olarak reaktif atipi ödemli ve enflame görünümündedir. Hiperplaziye benzer şekilde, reaktif atipinin kansere dönüşümü

yoktur. Sıklıkla displazi ve karsinoma in situ ile birlikte bulunur ve bu nedenle ayrıntılı araştırma gerektirir.

Ürotelyal displazi, lamina propria normaldir. Bazı durumlarda CIS'den ayırt edilmesi zor olsa da ürotelyal instabilitenin iyi bir göstergesidir ve ürotelyal kanser öyküsü olanlarda nüks veya ilerlemenin bir göstergesidir. Ürotelyal displazili hastaların yaklaşık% 14 ila% 19'u ürotelyal kansere ilerler; ancak, daha önce mesane kanseri öyküsü olanlarda % 60'a varan oranlarda CIS görülebilmektedir (57, 58)

Malign Lezyonlar

Ürotelyal karsinom, üriner sistemin en sık görülen malignitesidir ve tüm genitoüriner tümörler arasında ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Düşük ve yüksek dereceli noninvaziv papiller neoplazmalardan oluşan kasa invaziv olmayan mesane kanseri, CIS ve lamina propriaya (T1) invaze ürotelyal karsinom, tüm mesane ürotelyal mesane kanserlerinin yaklaşık%70'ini oluşturur. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70 ile %80'i başlangıçta kasa invaziv değildir. % 60 ile % 70'i Ta, % 20 ile % 30'u T1 ve yaklaşık % 10'u CIS olarak raporlanmaktadır(59) (Şekil.2.4).



Şekil.2.4.:Mesane Kanseri Histopatolojik Evreleme

Karsinoma in situ non-invaziv, flat yüksek dereceli tümörlerdir. Şiddetli nükleer atipi, hücrel polarite kaybı vardır. Displaziyi CIS'tan ayıran bir özellik, şemsiye hücrelerin kaybıdır. CIS'ın genetik anormallikleri, üriner sistemin yüksek dereceli, invaziv tümörlerine daha benzerdir. Bunlar; RB, TP53 ve PTEN' deki değişiklikleri içerir (60). Klinik olarak, invaziv tümörlerle ilişkili CIS,% 45 ila % 65 5 yıllık ölüm oranıyla kötü bir prognoza sahiptir (61).

Düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazma (PUNLMP), iyi bir prognoza sahiptir ve kanser etiketini taşıyıp taşıyamaması konusunda tartışmalar vardır(52, 62). PUNLMP sonrası beş yıllık rekürrens oranlarının %20,1 olduğu tahmin edilmektedir ve bu rekürrensler neredeyse her zaman PUNLMP veya düşük dereceli papiller lezyonlardır. PUNLMP' li hastalar arasında invaziv kansere ilerleme oranı %1'den azdır (63).Düşük dereceli papiller Ta lezyonlarına benzer bir profil oluşturan PUNLMP vakalarının %60'ından fazlasında TERT promotor mutasyonları ve FGFR3 mutasyonları tanımlanmıştır. PUNLMP lezyonları yavaş, agresif olmayan seyirlidir (64).

Düşük dereceli ürotelyal karsinom tipik olarak papillerdir. Bu tümörler genel olarak 9'uncu kromozom gen değişikliklerini ve FGFR3, PI3K veya Ras genlerinde sık görülen mutasyonları içerir (65, 66). Düşük dereceli Ta tümörler hastaların %48 ila %71'inde nükseder; ancak, evre veya derece ilerlemesi seyrek ve %2 ila %12'sinde meydana gelir (52).

Yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser, düzensiz bir büyüme paterni vardır, çok sayıda pleomorfik hücreden oluşur. Tedavi edilmezse, yüksek dereceli papiller tümörlerin %80'inden fazlası altta yatan ürotelyal stromayı istila eder. Yüksek dereceli papiller tümörler, biyolojik ve klinik olarak, invaziv yüksek dereceli ürotelyal kanserin prekürsörü olarak kabul edilir.

Evre Ta tümörler genellikle düşük derecelidir. Nüks yaygın olmasına rağmen, özellikle çokluk ortamında progresyon nadirdir. Bununla birlikte, Ta tümörlerinin %2,9 ila %18'i yüksek derecelidir ve ortalama %6,9'dur. İlerleme için en önemli risk faktörü evre değil derecedir.

2.2.4 Mesane Kanseri Evreleme

Mesanede üç ana histolojik katman vardır. Ürotelyum, lamina propria adı verilen subürotelyal bağ dokusu ve detrüsör veya muskularis propria. KIOMK için TNM evrelemesi, (evre Ta) ürotelyuma sınırlı noninvaziv papiller tümörleri, subepitelyal dokuya invaze tümörleri (lamina propria) (T1) ve karsinoma in situ(CIS / Tis) içerir (Tablo.2.1).

KIOMK hastaların risk sınıflandırması için klinik araçlar geliştirme çabası içinde önemli çalışmalar yapılmıştır. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) tarafından, tedaviden 1 ve 5 yıl sonra nüks ve ilerleme olasılığını tahmin etmek amacıyla daha önce yayınlanmış bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi kullanılarak, hastaların mevcut prognostik faktörlere göre aldıkları puanlarla nüks ve progresyon olasılıkları hesaplanmaktadır (67) (Tablo.2).

Tablo.2.2.: EORTC Nüks Ve Progresyon Tahminleri İçin Değerlendirme Faktörleri

Faktör		Nüks	Progresyon
Tümör sayısı	Tek	0	0
	2-7 arası	3	3
	≥8	6	3
Tümör çapı	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Önceki Nüks durumu	Primer tümör	0	0
	≤ 1nüks/yıl	2	2
	>1 nüks/yıl	4	2
İnvazyon durumu	Ta	0	0
	T1	1	4
Eş zamanlı CIS varlığı	Hayır	0	0
	Evet	1	6
Tümörün derecesi	Derece 1	0	0
	Derece 2	1	0
	Derece 3	2	5
Toplam sonuç		0-17	0-23

Amerikan Üroloji Derneği ve Ürolojik Onkoloji Derneği (AUA / SUO) tarafından, Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Teşhisi ve Tedavisi için Kılavuz yayınlanmıştır (68). Bu tür risk sınıflandırma modelleri, KİOMK hastalarda nüks ve ilerleme riskinin daha incelikli bir şekilde değerlendirilmesine izin verir. Bu nedenle riske göre uyarlanmış tedavi ve gözetim stratejilerine izin verir. EAU kılavuzlarına göre KİOMK için risk grupları Tablo.2.3'te verilmiştir.

Tablo.2.3.: EAU KİOMK İçin Risk Grupları

Düşük riskli tümörler;
• Primer, soliter, TaG1 (LG, PUNLMP), < 3cm, CIS yok
Orta riskli tümörler
• Düşük ve yüksek riskli kategorilerin arasında kalanlar
Yüksek riskli tümörler;
Aşağıdakilerin herhangi biri;
• T1 tümörler • HG/G3 tümörler • CIS • Multipl, tekrarlayan ve 3 cm'den büyük olan TaG1-G2 tümörler(tüm bu koşullar sağlanmalıdır)
En yüksek riskli tümör alt grubu;
• Mesane CIS'nin eşlik ettiği T1 G3/HG tümörler, • Multipl ve/ veya büyük T1G3/HG, ve/ veya rekürren T1G3/HG, • Prostatik üretrada CIS ile birlikte T1G3/HG, • Ürotelyal karsinomada nadir görülen histolojilerde, • Lenfovaskuleri invazyon varlığında

CIS: Karsinoma İn Situ

PUNLMP: Düşük Malign Potansiyele Sahip Papiller ürotelyal Neoplazm

Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC), Uluslararası Kanseri Konsorsiyumu ile birlikte TNM evreleme sınıflandırmasını belirlemek için düzenli olarak toplanır. 2017 evreleme sistemi Tablo.2.1'de gösterilmektedir (69). Genel olarak, kasa invaziv olmayan mesane kanseri; evre 0 (not invaziv) ve evre I (subepitelyal bağ dokusuna invazyon) içerir. Kasa invaziv organa sınırlı mesane kanseri evre II, kasa invaziv lokal olarak ilerlemiş mesane kanseri evre III ve metastatik hastalık evre IV olarak tanımlanmıştır. 2017 AJCC güncellemesi ile artık sistemik metastazların yokluğunda nodal hastalık evre III olarak görülmektedir (70).

Tablo.2.1.: Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflaması

T - PRİMER TÜMÖR

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Ts	Karsinoma in situ: flat tümör
T1	Tümör subepitelyal dokuya invaze
T2	Tümör kas dokusuna invaze
T2a	Tümör yüzeysel kas dokusuna invaze (iç yarı)
T2b	Tümör derin kas dokusuna invaze(dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuya invaze
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapılara invaze
T4a	Prostat, uterus veya vajina invazyonu
T4b	Pelvik duvar veya abdominal duvar invazyonu
N - LENF NODLARI	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı (Hipogastrik, obturator, eksternaliliak veya presakral lenf nodu metastazı)
N2	Gerçek pelviste multipl lenf nodu metastazı (Hipogastrik, obturator, eksternaliliak veya presakral lenf nodu metastazı)
N3	Kommoniliak lenf nodlarına metastazı
M – UZAK METASTAZLAR	
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği'nin (ISUP) 1998 yılında geliştirmiş olduğu yeni histolojik sınıflaması, WHO tarafından 2004 yılında güncellendi. 2004'te revize edilmiş sınıflandırma sistemi yayınlandığından beri, mesane kanseri derecesi, daha önce yayınlanan üç aşamalı WHO / Ash-Broder sisteminden ziyade düşük dereceli tümörler ve yüksek dereceli tümörler arasında ayrıştırılmıştır (71). Tümörlerin sınıflandırılması 2004 WHO derecelendirmesine göre, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP), düşük dereceli ve yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar şeklindedir. Papillom ve ürotelyal karsinom grupları aynı kalmakla birlikte, karsinomlar düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bir başka yenilik ise, papillom ve karsinom arasına bir başka grup olarak, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPUN) teriminin ilave edilmesi olmuştur (Tablo.2.4)

Tablo.2.4.: KİOMK Papiller Olanlar İçin WHO 1973 Ve 2004 Histolojik Derecelendirmesi

1973 WHO	2004 WHO/ISUP
Ürotelyal papilloma	Ürotelyal papilloma
Grade 1: İyi diferansiye	Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal Neoplazm
Grade 2: Orta diferansiye	Düşük dereceli karsinom
Grade 3: Kötü diferansiye	Yüksek dereceli karsinom

2015'ten bu yana Dünya Sağlık Örgütü (WHO) / Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecelendirme sistemi yaygın olarak kabul görmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır(72). Şu anda kullanılan yaygın sınıflandırma hiperplazi (flat ve papiller), reaktif atipi, önemi bilinmeyen atipi, ürotelyal displazi, ürotelyal CIS, ürotelyal papillom, düşük malign potansiyelle sahip papiller ürotelyal neoplazm, kasa invaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ve kasa invaziv olmayan yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom şeklindedir(72).

Düşük dereceli Ta lezyonlar%50 ila%70 oranında tekrar eder ve vakaların%5'inden daha azında ilerler. Buna karşılık, yüksek dereceli T1 lezyonları vakaların%80'inden fazlasında tekrar eder ve 3 yıl içinde hastaların%50'sinde ilerler. Bu evreye bağlı olmaktan ziyade, öncelikle dereceye bağlıdır. Yüksek dereceli tümörler, invaziv (T1) veya noninvaziv (Ta) olup olmadıklarına bakılmaksızın aynı sıklıkta progresyon gösterir (73). Prognoz ayrıca tümör boyutu, çeşitliliği, lenfovasküler invazyonun varlığı veya yokluğu ve kalan ürotelyum durumu ile de ilişkilidir (74-76).

Evre Ta tümörler genellikle düşük derecelidir. Nüks yaygın olmasına rağmen, progresyon nadirdir. Bununla birlikte, Ta tümörlerinin %2,9 ila %18'i yüksek derecelidir (77). Progresyon için en önemli risk faktörü evre değil derecedir (77, 78).

CIS bazen "prealign" olarak yanlış tanımlanır ancak flat, non-invaziv bir ürotelyal kanser olup tanımı gereği yüksek derecelidir ve invaziv yüksek dereceli kanser prekürsörü olarak kabul edilir (77). CIS lezyonları şiddetli displastik ürotelyumdan oluşur. Mikroskopik olarak tümörler, yüksek dereceli maligniteye özgü nükleer atipi ile düzensiz histoloji gösterirler. Şiddetli / yüksek dereceli displazi olarak yorumlanan lezyonlar, CIS ile aynı antite olarak kabul edilir (79).

CIS klinik olarak 3 tipe ayrılır;(80)

- Primer CIS: Tek başına CIS olması
- Sekonder CIS: CIS olmayan hastanın kontrollerinde CIS tespit edilmesi
- Eşzamanlı CIS: CIS ile birlikte bir ürotelyal kanser varlığı

CIS'li hastaların%40 ila%83'ü, tedavi edilmezse, kasa invaze hale gelir (74). Tek başına CIS olduğu düşünülen ve sistektomi yapılan hastalarda % 20'ye varan oranda kas invazyonu tespit edilmiştir(81). 1500 hastadan oluşan bir seride CIS, dereceden sonra ikinci en önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır (78). Multisentrik tutulum, CIS'in başka bir kötü prognostik özelliğidir. İrritatif işeme semptomlarının varlığı, yaygın hastalıkve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir, ancak literatürde bu bulgu üzerinde fikir birliği yoktur (82, 83). Yalnızca radikal sistektomi uygulanan CIS hastalarında nod pozitif hastalık insidansı% 3'e kadar çıkabilir (84).

T1 tümörler genellikle papillerdir ve sıklıkla saptır. Lamina propriaya derin penetrasyon, özellikle muskularis mukozayı içeriyorsa, nüks ve progresyon riskini artırır. Lenfovasküler İnvazyon (85-87), piyüri (88) ve mesane boynu tutulumu (89) da bu riski artırmaktadır. Hidronefroz genellikle kas invazyonunu gösterir.

Yüksek dereceli, kasainvaziv olmayan tümörleri olan hastalarda, özellikle de T1 gibi görünen hastalarda önemli derecede düşük evreleme potansiyeli vardır. Sistektomi sırasında birçok tümörün, transüretal rezeksiyon (TUR) örneğinde belirtilenden daha geniş olduğu bulunmuştur. %34 ile %62 arasında değişen evreleme hataları rapor edilmiştir (90). Yüksek dereceli tümörlerin yeniden evrelendirilmesinde önemli oranlarda daha ileri evreli tümör tespit edilmektedir. Özellikle tümörlerin % 49 kadarının yeniden evrelemesinde kasa invaziv olduğu tespit edilmiştir (91). İnvazyon derinliğini doğru bir şekilde tahmin etmek ve gerçekte kasa invaziv olan T1 tümörlerin gözden kaçma olasılığını azaltmak için, daha kapsamlı bir ikinci rezeksiyon yapılması önemlidir. Bu, özellikle ilk rezeksiyon örneğinde kas bulunmayan hastalarda daha da önemlidir.

2.2.5 Mesane Kanseri Tanı

Ağrısız makroskopik hematüri KİOMK'nin en sık görülen semptomudur. Hematüri tipik olarak aralıktır. Makroskopik hematüri olan hastalarda, mikroskobik hematürisi olan hastalara nazaran daha yüksek mesane kanseri oranları bildirmiştir(92). Mesane kanseri tanısı almış hastaların% 85'inde ağrısız makroskopik hematüri vardır(93).3500'den fazla hastayla yapılan yakın tarihli bir prospektif çalışmada, makroskopik hematüri bulunan hastaların %10,9'unda mesane kanseri tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %2,5'inde ise mesane kanseri ile mikroskobik hematüri ilişkisi bildirilmiştir(92). Diğer çalışmalarda, mikroskobik hematüri hastalarının% 0,3 ila% 4,7'sinde mesane kanseri prevalansı bulunmuştur (94, 95). 40 yaşın altındaki mesane kanseri hastalarının mikroskobik hematüri yerine makroskopik hematüri olma olasılığı daha yüksektir.

Hematüri nedeni ile ayrıntılı araştırılan ve hiçbir neden bulunamayan tekrarlayan gross veya mikroskobik hematüri hastalarında malignite riski ilk 6 yıl içinde neredeyse 0'dır. Sonuç olarak, hematüri hastalarında tekrar hematüri

değerlendirmesini ilk negatif değerlendirmelerinden 3 ila 5 yıl sonrasına ertelemek mantıklıdır (95, 96).

Hematüri tespitinde dipstick testi için duyarlılık %91 ila%100 arasında olmasına rağmen özgüllüğü %65'tir. Bu da gereksiz hematüri değerlendirmelerine yol açabilir (97). Bundan dolayı, dipstick testi mikrohematüri için tek tarama testi olarak önerilmez ve ek idrar tahlili ile doğrulanmalıdır (98).

Hematüri derecesi, kanserin evresi ve derecesi için öngörü oluşturmaz (92). İdrar yolu enfeksiyonu olmaksızın olan irritatif işeme semptomlarının varlığı da CIS ile ilişkilidir ve bazı çalışmalarda% 80'e varan oranlar bildirilmiştir (99). İnterstisyel sistit teşhisi konmuş 600 hastanın gözden geçirildiği bir araştırmada, hastaların çoğunda hematüri olmamasına rağmen, % 1'inde ürotelyal karsinom tespit edilmiştir (100). Bu nedenle, sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülemesi, hematüri veya açıklanamayan irritatif semptomları olan hastalarda endikedir (96, 101)

Rekürrens, KİOMK olan hastalarda yaygındır. İntravezikal immünoterapi ve kemoterapi tedavisi ile beraber ve olmaksızın transüretral cerrahi ile beraber multimodal tedavi bu hastalarda kaçınılmazdır. Nüks riski yaklaşık% 40 ila% 60'tır, ancak birden çok klinik faktörden etkilenebilir(102).

Mesane kanseri için hematüri değerlendirmesi, ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, sistoskopi, üst üriner sistem görüntülemesi ve idrar kültürünü içerir.

Gross hematüri hastaları için üst üriner sistem görüntülemesi, tolere edebilen hastalar için gecikmiş faz görüntüleri ile multi-fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) taramasını içermelidir. 2012 AUA kılavuzları asemptomatik mikrohematüri değerlendirmesi için bir BT ürogramı önermesine rağmen, son çalışmalar ultrasonun kullanılabileceğini belirtilmiştir. Çünkü bu hastalarda üst üriner sistem malignitesi son derece nadirdir (103).

Grosshematüri hastaları için idrar sitolojisi almak mantıklıdır. AUA kılavuzlarına göre, mikrohematüri olan asemptomatik hastaların rutin değerlendirmesinde idrar sitolojisi veya idrar da marker bakmaktan kaçınılmalıdır (104).Fizik muayene nadiren mesane tümörünü ortaya çıkaracak olsa da tümör

invaziv görünüyorsa mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu sırasında bimanuel muayene yapılmalıdır. Prostat spesifik antijen bakılması düşünülebilir çünkü tekrarlayan gross hematüri hastalarının%10'unda prostat kanseri tespit edilmiştir.

Görüntüleme Yöntemleri: Optimal üst üriner sistem görüntülemesi üzerinde fikir birliği yoktur. Ultrasonografi ve BT Ürografi (BTU) en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleridir. AUA, makroskopik ve mikroskopik hematüri için BTU yapılmasını önerirken, NICE ve ACP önerilen bir görüntüleme yöntemi belirtmez (96, 105). Benzer şekilde primer mesane kanseri teşhisi konmuş hastalarda üst üriner sistem görüntülemesinin rolü de kılavuzlar arasında farklılık göstermektedir (106).

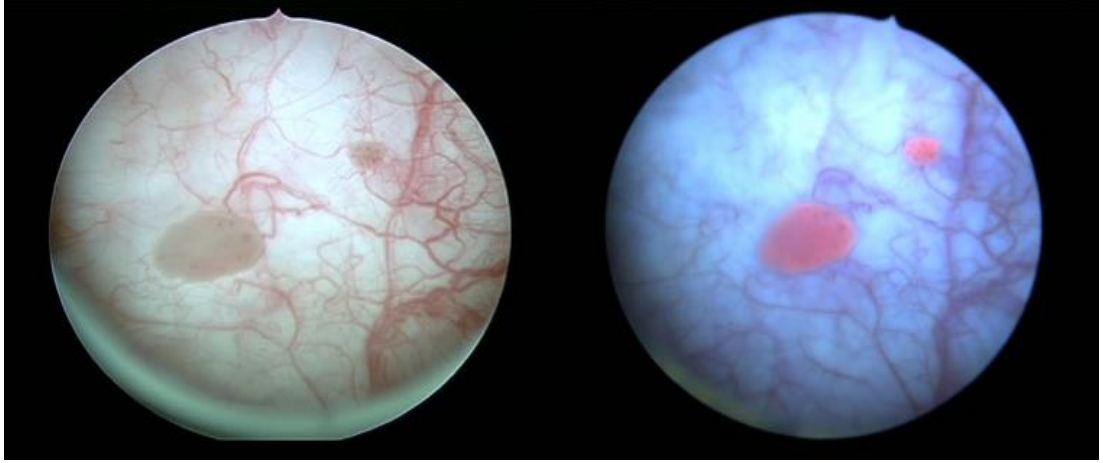
Ultrasonografinin mesane kanserini saptama doğruluğu %63,6 duyarlılık ve%99,3 özgüllük ile zayıftır. BT ürografi %83,6 duyarlılık ve%97,0 özgüllük ile mesane kanserini tanımlamak için daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir, ancak sistoskopinin yerini almak için yeterli değildir (103).

Sistoskopi: Mesane kanseri teşhisi için altın standart sistoskopi ve biyopsidir. En sık kullanılan sistoskoplara rijit ve fleksibl sistoskoplardır (Şekil.2.5). Gross hematüri olan tüm yetişkin hastalar ve mikroskopik hematürisi olan 35 yaş üstü hastalar malignite açısından sistoskopik değerlendirmeye alınmalıdır (107). Günümüzde beyaz ışık sistoskopi, mesane tümörünün teşhisi için standart yöntemdir ve tümörlerin haritalamasını ve rezeksiyonuna olanak sağlamaktadır. Büyük papiller tümörlerin teşhisi için mükemmel bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen, küçük papiller tümörlerin ve CIS'nin teşhisi için daha az güvenilirlerdir.



Şekil.2.5.:Ürolojide kullanılan Rijit ve Fleksibl Sistoskoplar

Porfirin kaynaklı floresan sistoskopi, neoplastik dokuda biriken ve 360 ila 450 nm dalga boyunda mavi dalga boylu ışık altında kırmızı floresan yayan hekzaminolevulinat (HAL) gibi fotoaktif porfirinler kullanır(Şekil.6). Klinik çalışmalarda HAL ve 5-aminolevulinik asit (5-ALA) değerlendirilmiş olmasına rağmen, sadece HAL FDA onaylıdır. HAL-mavi ışık sistoskopisinin (BLC) kullanımını değerlendiren bir meta-analizde, beyaz ışığa kıyasla %14,7 daha fazla Ta tümörü ve %40.8 daha fazla CIS lezyonu tespit etmiştir (108). Poliklinik takiplerinde, BLC ile tümör tespit edilen hastaların % 20.6'sında WLC altında bu tümör görülemediği (109).



Şekil.2.6.: Beyaz Işık ve Mavi Işık Sistoskopi Görüntülemesi

Dar bant görüntüleme (NBI), kontrast kullanmadan mukozal yüzeyler ve mikrovasküler yüzeyler arasındaki kontrastı artıran endoskopik bir optik görüntü geliştirme tekniğidir. NBI, mukozal yüzeyi, hemoglobin tarafından güçlü bir şekilde absorbe edilen mavi (415nm) ve yeşil (540nm) ışık spektrumunda dar bir bant genişliğindeki ışıkla aydınlatır. Sonuç olarak, vasküler yapılar pembe veya beyaz mukozal zemin üzerinde koyu kahverengi veya yeşil görünür. NBI'yi değerlendiren çalışmalar, esas olarak tek kurumlu ortamlarda yapılmıştır veya yetersizdir; yine de NBI, tek başına WLC ile karşılaştırıldığında CIS tespitini artırıyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, mesane tümörünün NBI yardımcı transüretal rezeksiyonunu geleneksel WLC ile karşılaştıran çok merkezli bir randomize çalışmada, 12 aylık benzer nüks oranları elde edilmiştir (WLC'de%27 ve NBI'de%25,4).Öte yandan, NBI destekli TUR-BT ile, düşük riskli hastalarda hastalık nüksünün önemli ölçüde azaldığı izlendi.(WLC'de%27 ve NBI'de%5,6) (110).

İdrar Sitolojisi: Mesane kanserini saptamada idrar sitolojisi için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %31 ila%62 ve %94 ila%100'dür (111-113).Kişiler arasında sitolojik raporlamada önemli farklılıklar vardır ve bu da bu öznel tanı yönteminin yorumlanmasını daha da karmaşık hale getirir. Bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak adına idrar sitolojisi için Paris Raporlama Sistemi yapılmıştır(114).(Tablo.2.5)

Tablo.2.5.: İdrar Sitolojisi İçin Paris Raporlama Sistemi

Üriner Sitoloji Raporlamasında Paris Sisteminin (ÜSRPS) tanısal kategorileri

1-Non-diagnostik/yetersiz

2-Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Negatif (YDÜK negatif)

3- Atipik Ürotelyal Hücre

4-Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Kuşkulu (YDÜK kuşkulu)

5-Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom

6-Düşük Dereceli Ürotelyal Neoplazi

7-Diğer

İdrar sitolojisi oldukça spesifik olduğundan, yüksek dereceli ürotelyal karsinom için şüpheli veya pozitif bir sitolojisi olan hastalar araştırılmalıdır. Negatif bir sistoskopi ve pozitif yüksek dereceli idrar sitolojisi olan hastalara, üst üriner sistemi görmek için tanısal üreteroskopi yapılabilir veya sitoloji için üreteral yıkama alınabilir. Bunun yanında mesane ve prostatik üretra için random biyopsiler yapmak da mantıklıdır.

Tümör Belirteçleri: Mesane kanseri teşhisi ve takibi için standart tanı yöntemlerine ek olarak geliştirilmiştir. İdrar sitolojisine göre geliştirilmiş duyarlılığa sahip invaziv olmayan testler, sistoskopiye oranla daha az invaziv olması ve ucuz olması nedeni ile bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. (Tablo.2.6)

Tablo.2.6.: Mesane Tümörü Tanısında Kullanılan İdrar Markerları ve Tanısal Değerleri

Test	Sensitivite %	Spesifite %
Sitoloji	16-60	90-95
BTA	28-70	82-96
BTA-STAT	58-65	72-95
FDP	32-81	75-80
NMP22	49-100	79-92
BTA-TRAK	68-78	63-97
Telomeraz	62-89	66-99

Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH):2000 yılından beri mesane kanseri tespiti için üzerinde çalışılmaktadır ve intranükleer kromozomlara bağlanan floresan etiketli DNA parçalarından oluşmaktadır. Atipik sitolojisi ve negatif sistoskopi olan hastalarda, 3 yıllık rekürrensiz sağkalım, pozitif bir FISH olanlarda %34'ten %67'ye yükselmiş bulunmuştur (115, 116). FISH, düşük dereceli mesane tümörlerini saptamada görece düşük bir duyarlılığa sahiptir.

Nükleer matris proteini 22 (NMP22):Hücre çekirdeğine yapı sağlayan bir protein ailesinin parçasıdır ve normal hücrelere kıyasla malign ürotelyal hücrelerde 20 kat daha fazla bulunur. Mesane kanserinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır.

Mesane Tümörü Antijeni (BTA); Mesane kanserinin tanı ve takibi için iki BTA formu mevcuttur ve FDA onaylıdır. BTA, dipstick temelli test ve ELISA tabanlı BTA testi (BTA TRAK) olarak ikiye ayrılır. Her iki BTA testinde de yüksek yanlış pozitiflik oranları mevcuttur,      eritrositler ile çapraz reaksiyona girerler. Bu nedenle hematüride yüksek yanlış pozitiflik izlenmektedir (117).

ImmunoCyt; idrar sitolojisine tamamlayıcı olarak geliştirilmiştir. ImmunoCyt, idrar sitolojisi ile kombine edildiğinde duyarlılığı %50'den %90'a kadar çıkmaktadır.  zg ll    tek başına sitoloji ile kar ıla tırıldı ında daha d    t r(118). İdrar sitolojisi gibi, test yoruma açıktır ve gözlemciler arası değişkenlik yüksektir (119).

CxBladder; be  mRNA fragmanından (HOXA13, CDC2, MDK, CXCR2 ve IGFBP5) oluşan hücre bazlı bir idrar testidir (120, 121). Testin duyarlılığı yaklaşık%85 ve özgüllüğü %85'tir (121).

Moleküler Biyoloji: Ürotelyal karsinomun moleküler yapısına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mesane kanserinde FGFR3 değişiklikleri, PI3K yolu değişiklikleri, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyalinin aktivasyonu, hücre döngüsü regülasyonundaki kusurlar ve Hedgehog ve WNT sinyallemesi gibi çeşitli moleküler değişiklikler yaygındır (122).

RB1 ve CDKN2A'nın inaktivasyonu çok yaygın görülmekte ve p53 inaktivasyonu, K MK'lerin % 76'sında izlenmektedir(123). Benzer  ekilde RB1inaktivasyonu, K MK'de izlenmekte ve onkojen E2F3' n aşırı ekspresyonuna yol açmaktadır (122).

K OMK'un ayırt edici özelliği olan genetik değişiklikler, fibroblast büyüme faktörü reseptör-3 (FGFR3) genindeki değişiklikler ve 9p ve 9q kromozom bölgelerinin silinmesidir. Düşük dereceli papiller (Ta) mesane t m rlerinin% 80 kadarı FGFR3'te aktive edici nokta mutasyonlarına sahipken, kasa invaziv mesane tümörlerinin yaklaşık%10 ila%20'si FGFR3 mutasyonlarına sahiptir (124, 125). FGFR3' n aksine, RAS mutasyonları K OMK ve K MK de eşit sıklıkta meydana gelir.

PIK3CA'daki nokta mutasyonları, KİOMK'nin%25'inde ve daha az yaygın olarak KİMK'de bulunur. FGFR3 ve PIK3CA benzer bir yolda birlikte çalışır ve bu nedenle her iki mutasyon da aynı tümörlerde sıklıkla görülür.

KİMK'de PTEN'in down regülasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (126). Preklinik bir transgenik mesane kanseri modelinde, p53 ve PTEN'i kodlayan genlerin delesyonu, metastatik mesane kanserinin gelişmesine neden olmuştur (122). PTEN'in protein fosfataz aktivitesinin mesane kanseri gelişimini ve metastazı tetiklediği gösterilmiştir (127).

Mesane kanserini farklı moleküler kümeler halinde gruplamak, spesifik tedavilerden fayda görebilecek belirli hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.

2.2.6 Mesane Kanseri Tedavi

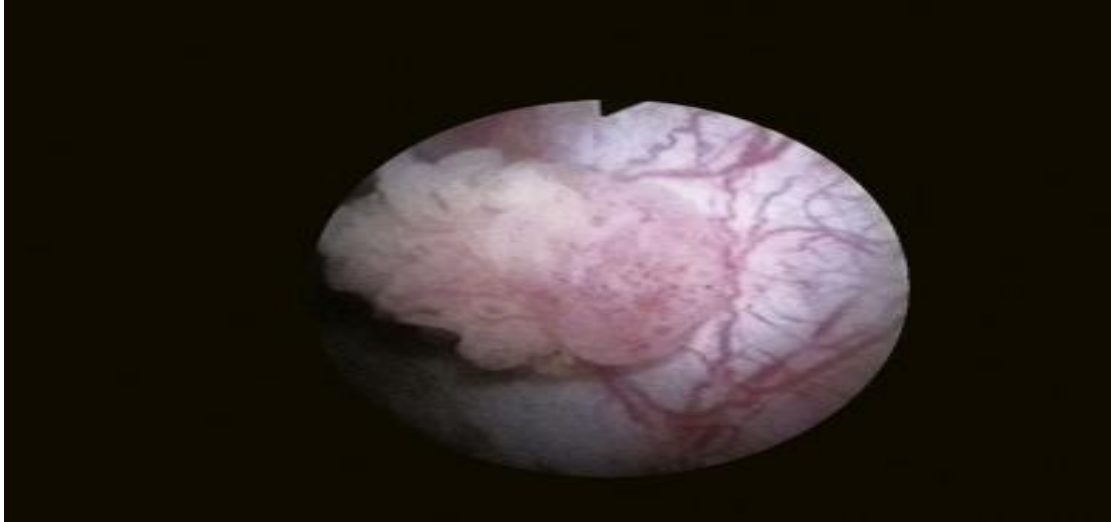
Mesane kanserinin kasa invaziv olmayan papiller karsinom [Ta], karsinoma in-situ [Tis] ve lamina propriaya invaze olan tümörleri [T1] yüzeysel mesane kanseri olarak tanımlanmaktadır. Mesane kanserlerinin yaklaşık yüzde 70 ila 75'i kasa invaziv olmayan tümörler olarak karşımıza çıkar. Bu tümörler başlangıç tedavisi olarak transüretral rezeksiyon ile tedavi edilir. Ardından yakın gözlem veya intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulanır (128).

Cerrahi Tedaviler

Transüretral Rezeksiyon (TUR):Lokal veya genel anestezi altında TUR mesane, görünür lezyonlar için ilk tedavi seçeneğidir(Şekil.2.7). Buradaki amaç, izlenen tüm tümörleri rezeke etmek veya fulgarizasyon yapmaktır. Bu sayede evre ve derece patolojik olarak belirlenir. Bimanuel muayene, işlemten önce genellikle anestezi altında yapılır ve rezeksiyondan sonra tekrarlanır.(Şekil.2.8)



Şekil.2.7.:TUR aleti ve Elemanları



Şekil.2.8.: Mesanede Papiller Lezyon

Rezeksiyon sonrası palpe edilebilen bir kitle lokal olarak ilerlemiş bir hastalığı düşündürür, ancak görüntüleme yöntemleri sayesinde bu manevranın değeri sınırlıdır ve hatta bazen yanıltıcıdır (128).

Mesanenin tam görüntülenebilmesi için sistoskopi 30 ve 70 derece lens kullanılarak yapılmalıdır. Rezeksiyon mesane yalnızca görüntü sağlanacak kadar doldurulmuş olarak gerçekleştirilir. Bu, duvar hareketini en aza indirir ve detrüörün aşırı gerilmesine bağlı hasar görmesini azaltır, böylece perforasyon riski azalır (129). Rezeksiyon, tümör tabanı ve tümör yükünün çoğunluğu rezeke edilene kadar parça parça yapılır. Tam bir rezeksiyon sonrası, tümör tabanında kas invazyonunun gösterilmesi açısından patolojiye ayrı bir örnek göndermek gereklidir. Koterizasyon tüm tümör rezeke edildikten sonra hemostaz amaçlı yapılır. Hemostaz, tüm parçalar çıkarıldıktan sonra minimum irrigasyon altında değerlendirilmelidir.

Cerraha bağlı olarak%7,4 ile%45,8 arasında değişen rekürrensoranları mevcuttur. Bu da tam rezeksiyon açısından cerrahlar arasında farklılık olduğunu göstermektedir (130).

Mesane tümörlerinin rezeksiyonu, geleneksel loop elektrot, Hybrid-Knife, holmium lazer, Thulium lazer veya KTP lazer ile gerçekleştirilebilir. Monopolar enerjinin tersine bipolar enerjinin kullanımı daha güvenlidir. Sistemik bir incelemede, bipolar enerji ile TUR uygulanan hastalarda daha kısa hastanede kalış süresi, daha az kan kaybı ve obturator refleksi ve mesane perforasyonu gibi komplikasyonlar daha az görülmüştür (131).

Divertikül içi tümörlerin rezeksiyonu, mesane duvarı perforasyonu riski taşır ve altta detrüör tabakası olmadığı için doğru evrelemenin gerçekleştirilmesini zorlaştırır. Düşük dereceli divertiküler tümörler konservatif rezeksiyon ve tabanın fulgarizasyonu kombinasyonu ile tedavi edilir. Yüksek dereceli divertiküler lezyonlar için parsiyel veya radikal sistektomi kuvvetle düşünülmelidir. Çünkü bu tümörler, divertikülde bir muskularis tabakası olmadığından dolayı kolaylıkla ekstrevezikal dokuya invazyon yapabilirler.

AUA ve EAU kılavuzları, ilk rezeksiyon sonrası patolojide kas dokusu izlenmemişse ve yüksek dereceli T1 tümör mevcut ise, inkomplet rezeksiyon yapılmış ise Re-TUR gerektiğini belirtmiştir (132, 133). Ayrıca AUA kılavuzları, yüksek riskli, yüksek dereceli Ta tümörlere de 6 hafta içinde tekrar TUR yapılmasını önermektedir (132).

Sağkalım, ikinci bir TUR uygulanan hastalarda% 63 olup bu hastalarda nüksler daha düşük oranda görünmektedir(134). Randomize veriler ayrıca, ikinci bir TUR uygulanan evre T1 hastaların daha düşük rekürrens ve progresyon oranları gösterdiğini göstermiştir (135). Yapılan araştırmalarda primer rezeksiyondan birkaç hafta sonra tekrar TUR yapılan hastaların rezeksiyon bölgesinde en az %40 oranında rezidüel tümör saptanmıştır. Ayrıca hastaların üçte birinde ikinci bir rezeksiyon tedavi şemasını değiştirmektedir (136, 137).

Parsiyel Sistektomi: Mesane kanseri tedavisinde parsiyel sistektominin rolü çok sınırlıdır. İn-situ karsinomu olmayan, kubbe anterior duvarda yer alan,soliter lezyonu olan veya mesane divertikülü içinde yerleşimli tümörleri olan dikkatle seçilmiş bazı hastalarda düşünülebilir.Özel durumlarda yapılan açık parsiyel sistektomiye ilişkin geçmiş veriler, 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranının%50-70 olduğunu göstermektedir (138-140).

Cerrahi Tedavi Komplikasyonları

Minör kanama ve irritatif semptomlar, ameliyattan hemen sonraki dönemde sık görülen yan etkilerdir. Ancak hastaların % 50 kadarında, sistografi çekildiğinde minör perforasyona bağlı kontrast ekstravazasyonu görülebilir (141). Perforasyonların çoğu ekstrapitonealdır.Ancak, tümörler kubbede rezeke edildiğinde intraperitonea lrüptür mümkündür (142). Perforasyon sonrası cerrahi onarım yapılan hastalarda tümör yayılma riski daha yüksektir(143).Üreter orifisinin rezeksiyonu ve obstrüksiyonu da muhtemel komplikasyonlar arasındadır. Üreterorifise yakın tümörlerde, rezeksiyondan önce açık uçlu bir üreteral kateterin yerleştirilmesi, rezeksiyon sırasında orifisin zarar görmesini önlemeye yardımcı olabilir. TUR sendromu ise özellikle bipolar enerji kullanımında nadirdir.

İntravezikal Tedaviler:

Perioperatif İntravezikal Tedavi: Transüretal rezeksiyondan hemen sonra tümör hücresi implantasyonunun erken nüksden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Primer tümörlerin yaygın olarak mesanenin tabanında ve alt yan duvarlarında bulunduğu, nükslerin ise genellikle primer tümörün yakınlarında olduğu gözlenmiştir

(144). Bu nedenle, implantasyondan önce bu tür hücreleri öldürmek için intravezikal kemoterapi kullanılmaktadır (137).

Perioperatif kemoterapinin, düşük riskli hastaların ortalama 3,4 yıllık takiplerinde nüks oranını %48,4'ten%36,7'ye düşürdüğü tespit edilmiştir. Mitomisin C, epirubisin ve pirarubisin tümör nüksünü önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenlerezeksiyondan sonraki 6 saat içinde tek doz mitomisin C veya epirubisinin instilasyonu, özellikle tek papiller düşük dereceli tümörlerin rekürrensini azalttığı gösterilmiştir (145).

İntravezikal İmmünoterapi:

Bacille Calmette-Guérin(BCG): BCG, birçok farklı kanserde anti-tümör aktivite sergileyen, tüberküloz için aşı olarak geliştirilmiş zayıflatılmış bir mikobakteridir.

BCG toz aşısı, 50mL salin ile sulandırılır ve rutin olarak bir üretral kateter yoluyla uygulanır. Tedaviler tipik olarak tümör rezeksiyonundan 2 ila 4 hafta sonra başlatılır(146). BCG'nin sistemik yayılımını engellemek için enfeksiyon olmadığını veya hematüri olmadığını ekarte etmek için genellikle idrar ve idrar kültürü istenir. Aktif idrar yolu enfeksiyonu tedavi edilene kadar işlem ertelenir. Asemptomatik bakteriüri varlığında BCG'nin yapıp yapılmayacağı konusu ise tartışmalıdır (147). Yakın temas enfeksiyon için bir risk olmamasına rağmen, hastalara genellikle tuvaleti çamaşır suyu ile temizleme talimatı verilir.

Tartışmalı bir konu olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda BCG'nin, transplant hastası gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve sistemik steroid tedavisi alan hastalarda, yan etkilerde veya BCG sepsisinde önemli bir artış olmaksızın güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (148).

AUA kılavuzu BCG'yi yüksek riskli mesane tümörleri için ilk tercih edilen tedavi seçeneği olarak ve orta riskli tümörler için tercihen intravezikal kemoterapiden sonra potansiyel bir seçenek olarak önermektedir (132). İdame BCG alan hastaların, tek başına indüksiyon tedavisi alanlara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bir nüks oranına sahip olduğu bulunmuştur (149). İntravezikal BCG tedavisi ile tümör nüksü ortalama yaklaşık% 40 olmak üzere% 20 ila% 65 oranında azalmıştır (150, 151) (Tablo.2.7).

Tablo.2.7.:BCG İçin Mutlak Ve Rölatif Kontrendikasyonlar

Mutlak Kontrendikasyonlar

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar
Transüretral rezeksiyonun hemen ardından
BCG sepsisi öyküsü olanlar
Gross hematürisi olanlar
Travmatik kateterizasyon
Total inkontinansı olanlar

Rölatif Kontrendikasyonlar

İdrar yolu enfeksiyonu
Karaciğer hastalığı
Tüberküloz öyküsü
İlerlemiş yaş
Üreteral reflü

Nüksü Önlemek için Bacille Calmette-Guérin Profilaksisi uygulanan ilk tek merkezli çalışmalarda, TUR-M'den sonra 6 haftalık bir BCG kürü uygulandığında, tümör nüksünde yaklaşık %30'luk bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ta, T1 ve / veya CIS izlenen 2000 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, idame BCG alan

hastaların, tek başına indüksiyon tedavisi alanlara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük bir nüks oranına sahip olduğu bulunmuştur.

İnterferon (IFN);nüksleri önlemede ve CIS tedavisinde BCG veya intravezikal kemoterapiden daha pahalı ve daha az etkilidir.Bununla birlikte, BCG'nin başarısız olduğu hastalarda zaman zaman etkili olabilir (152).

İntravezikal Kemoterapi:

Tiotepa (trietilentiofosforamid); Özellikle papiller mesane kanserinin intravezikal tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek kemoterapötik ajandır. Kontrollü klinik çalışmalarda tümör rekürrensini%41'e kadar azalttığı gösterilmiştir. Düşük moleküler ağırlığı nedeniyle sistemik yan etkiler görülebilir.Bu nedenle çok tercih edilen bir ajan değildir (153).

Doksorubisin (Adriamisin); İntravezikal doksorubisinin başlıca yan etkisi kimyasal sistittir ve hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir. Azalmış mesane kapasitesi birkaç seride bildirilmiştir. Doksorubisin türevi epirubisin, tek başına TUR ile karşılaştırıldığında rekürrensi% 12 ila% 15 oranında azaltır (153, 154).

Mitomisin C (MMC); DNA sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajandır. MMC BCG ile karşılaştırıldığında nüks açısından BCG ve MMC arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.Ancak BCG'nin progresyon açısından daha iyi klinik yanıt verdiği tespit edilmiştir (155).

Gemcitabin; Programlı hücre ölümünü tetikleyerek ve hücre büyümesini önleyerek antitümör aktivite gösteren bir ajandır.Faz II çalışmalarda intrakaviter olarak kullanıldığında mesane lezyonları üzerinde antitümör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

2.3. Oksidatif Stres Ve Serbest Oksijen Radikalleri

Dış kabuğundaki bir yada daha fazla eşlenmiş elektrona sahip olan moleküller serbest radikal olarak adlandırılır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurdıklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını eşlenik halde bulunduran moleküller daha kararlı bir yapıya sahip

oldukları için, başka moleküller ile reaksiyona girme eğilimleri o kadar yüksek değildir. Radikaller, reaktiviteleri genellikle daha güçlü olmasına rağmen, radikal olmayan türlere göre daha az kararlıdır (17, 156).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) arasında süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), peroksil (ROO^-), lipid peroksil (LOO^-) ve alkoksil (RO^-) radikalleri sayılabilir. Çeşitli metabolik ve biyokimyasal reaksiyonlar sırasında üretilen ROS, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına sebep olarak çeşitli dejeneratif ve otoimmün hastalıklara yol açan çok yönlü etkilere sahiptir (156, 157).

Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen (1O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojenioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit ($LOOH$) ise patolojik ve fizyolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler. Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de ekzojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilir (158, 159).

2.3.1. Endojen ROS kaynakları:

Mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.

- İnflamasyon durumunda sitokinlerin salınımı ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.
- Serbest radikaller lipid peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan oluşabilir.
- Düz kas hücreleri ve plateletler arasıidonik asit metabolizması aracılığı ile serbest radikaller üretilebilir.
- Otoksidasyon reaksiyonları esnasında, ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi enzimler aracılığı ile endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde oluşan elektron kaçaklarından oluşabilir.

- İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak ROS ve oksidatif radikaller üretebilir (157).

2.3.2.Ekzojen ROS kaynakları:

- Ultraviyole ışınlar, X-ışınları, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbon monoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler, temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirleticiler eksojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir (157).

2.3.3.Antioksidan Sistemler

Vücutta serbest radikallerin seviyelerini normal sınırlarda tutmak ve meydana getirebilecekleri hasarları engellemek için bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Serbest radikalleri non-reaktif hale dönüştüren, serbest radikal oluşumunu engelleyen, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştıran veya ortadan kaldıran sistem antioksidan sistem olarak adlandırılır. Bu özelliklere sahip maddeler de antioksidan maddeler olarak adlandırılır. Hücrelerde pek çok antioksidan sistem ve maddeler bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (160).

Endojen antioksidanlar

Enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzimatik olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyontransferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Non-Enzimatik olanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin, tiyoller ve glutatyon gibi maddelerdir.

Eksojen antioksidan

Allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir.

Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Birincil antioksidanlar; yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlardır. Örnek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin verilebilir. İkincil antioksidanlar; oluşan serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu grupta yer alırlar. Üçüncül antioksidanlar; serbest radikaller tarafından hasara uğrayan biyomoleküller onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar. Methioninsülfoksit, redüktaz ve DNA onarım enzimleri üçüncül antioksidanlardır (161).

Bir başka sınıflandırma da hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları şeklinde olan sınıflandırmadır. Hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinden oluşmaktadır.

2.3.4.Tiyol/Disülfid Homeostazi

Cıvaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril(-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein, gama glutamilsistein) oluşturur (162, 163).

Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan ajanlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler. Reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağlar (-S-S-) çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar hidrojen atomuyla bağlanarak nativ tiyole tekrar redükte olabilir ve bu şekilde TDH sağlanmaktadır (164).

Dinamik TDH'nın organizmadaki başlıca fonksiyonları; antioksidan koruma, detoksifikasyon, proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, sinyal iletimi, reseptör yapısı, apoptozisin düzenlenmesi, enzimatik aktivitenin regülasyonu, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (165).

Dinamik TDH giderek birçok rahatsızlıkla daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoidartrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreichataksisi (FRDA), multipl skleroz, amiyotropiklateral skleroz ve karaciğer bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde anormal TDH düzeyleri rol oynamaktadır. Bu nedenle, dinamik TDH'nın belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (166).

Yaşamsal öneme sahip olan TDH'da, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Geliştirdikleri butetkik yöntemi, kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma TDH'yi göstermiştir.

Bu yeni yöntemle;

- Nativ tiyol (-SH)
- Dinamik Disülfit (-S-S-) bu iki parametrenin ölçümü yapılmakta,
- Total Tiyol: NativeTiyol (-SH) + Dinamik Disülfit (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: Nativ tiyol (-SH) / Dinamik Disülfit (-S-S-) düzeyleri hesaplanabilmektedir.

2.3.5 Antoksidanlarve Kanser

Mesane kanseri hastalarının tümör dokusunda benign tümörlere kıyasla daha düşük süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesi seviyeleri gözlenmiştir (167, 168). Mesane kanseri olan hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük toplam tiyol grupları ve proteine bağlı tiyol grupları vardır(169). Kontrol mesane dokularına

kıyasla kanserli mesane dokusunda azalmış bir katalaz ekspresyonu ve aktivitesi bildirilmiştir (167, 168).

Normal mesane dokularındaki süperoksit dismutaz düzeyinin mesane tümör dokularındakinden çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir . Buna ek olarak artan H₂O₂ ve vasküler endotelial büyüme faktörü tümör vaskularizasyonu ile invazyonuna katkıda bulunur. Bu açıdan, ROS'un VEGF ekspresyonunu düzenleyerek tümörlerin invazyonu ve vaskularizasyonunda rol oynadığı görülmüştür (170).

Endojen antioksidan olan paraoksonaz(PON1)'in azalmış serum enzimatik aktivitesinin, mesane kanseri varlığı ve mesane kanserinin bazı prognostik özellikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (171).

Hem tümörsüz hastaların mesane dokularında hem de tümörlü mesanelerin normal dokularında mesane kanseri dokularına oranla daha yüksek glutatayonperoksidaz (GTPx) aktivitesi değerleri bulunmuştur (172, 173).

ROS ve RNS'nin endojen veya eksojen üretimi, yaşlanma sürecinde ve yaşa bağlı hastalıklarda önemli bir rol oynar.Çok sayıda epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışma, oksidatif stres belirteçlerinin kanserin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.Mesane kanser dokularında gösterilen daha yüksek lipid, protein ve DNA oksidasyon belirteçleri, oksidatif stresin hastalığın moleküler mekanizmasında potansiyel bir rolünü doğrulamaktadır.Literatür verileri, mesane kanseri hastalarının mesane dokusu, serum ve plazmasındaki aşırı NO üretimini ve/veya antioksidan sistemlerinde (SOD, CAT ve GTPx) bir eksiklik olduğunu göstermektedir.Genel olarak mesane kanserinin antioksidan/pro-oksidan dengesindeki bir kayma ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır.Dengesizliğin nedeni bilinmemektedir.Diyet ve çevresel faktörler, kanserojenlere uzun süre maruz kalma ve/veya genetik ve hücrel hasar birikimi en güçlü adaylar olabilir .

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı

Bu kesitsel nitelikteki vaka kontrol çalışmasında hasta grubu, Şubat 2020 – Kasım 2020 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran, anamnez, fizik muayene ve rutin olarak istenilen tam kan, rutin biyokimya gibi laboratuvar incelemeleri ile patolojik incelemeler ve radyolojik incelemeleri değerlendirilerek yüzeysel mesane tanısı konulan hastalardan seçildi. Çalışmaya alınan hastaların rutin olarak alınan kan örneklerinin artan kısımlarından çalışmalarımız yapıldı.

Kontrol grubu hastaları olarak, Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğinde yapılan anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemeleri (hemogram, rutin biyokimya, hormon analizi), patolojik incelemeler ve radyolojik inceleme sonucunda sağlam olarak tespit edilen bireyler dahil edildi. Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan hastaların rutin olarak alınan kan örneklerinin artan kısımlarından çalışmalarımız yapıldı. Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen bireylerin, çalışma grubuna benzer yaş ve özellikte olanları çalışmaya seçildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere kan alımı dışında herhangi bir müdahale, örnek alımı, tedavi veya tıbbi uygulama yapılmadı. Hasta ve kontrol grubu anamnezlerinde, çevresel faktör öyküsü, hastaların mevcut yandaş hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, aile öyküsü, başka hastalıkların varlığı ile ilgili bilgiler alındı. Hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri (kanserin histopatolojik alt grubu, grade, metastaz) ile ilgili bilgiler hasta dosyalarından alındı ve çalışma sonunda istatistiksel olarak faydalanıldı.

Çalışma sonunda gruplar arasında nativ tiyol, total tiyol ve disülfid oranları çalışılarak istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığına bakıldı. Mesane kanseri tanılı hasta grubunda da tümörün evresi ve büyüklüğü ile nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri açısından anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için subgrup çalışması yapıldı.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

- Kasa invaziv olmayan mesane kanseri tanısı almış olmak
- Mesane kanseri dışında başka bir onkolojik tanı almamış olmak
- Kendisinin veya yasal vasilerinden birinin rızasının olması

Dahil edilmeme kriterleri:

- Klinik olarak belirgin başka bir kanserinin olması
- Kendisinin veya yasal vasilerinden birinin rızasının olmaması
-

3.3.Çalışma Dizaynı ve Biyokimyasal Analiz

Mesane kanserli hastalar ve gönüllüleri içeren bu prospektif kontrollü klinik çalışmada Erel ve ark.(16) tarafından öne sürülen yeni, tamamen otomatik bir metod ile dinamik TDH'ını gösteren plazma nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri ölçüldü. Tiyol/disülfid kan seviyelerini ölçmek amacıyla 8 saatlik açlık ardından kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Serum örnekleri 10 dk. süre ile 1500 rpm hızda santrifüj edildikten sonra -80°C'de saklandı. Bu yöntemde, numunelerdeki dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları, sodyum borohidrit kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgendi. Kullanılmayan indirgenmiş sodyum borohidrürün, ditiyonit-2 nitrobenzoik bileşiğine (DTNB) indirgenmesini önlemek için NaBH₄, formaldehit ile çıkarıldı. Doğal tiyol (NT) ve toplam tiyol (TT) seviyeleri, DTNB ile reaksiyondan sonra belirlendi ve nihai olarak seviyeleri ölçüldü. Toplam tiyol içeriğinden doğal tiyol miktarının çıkarılmasıyla elde edilen sonucun farkının yarısı disülfid (DS) seviyesini gösterdi. (Relassay, Türkiye)

3.4. İstatistiksel Analiz

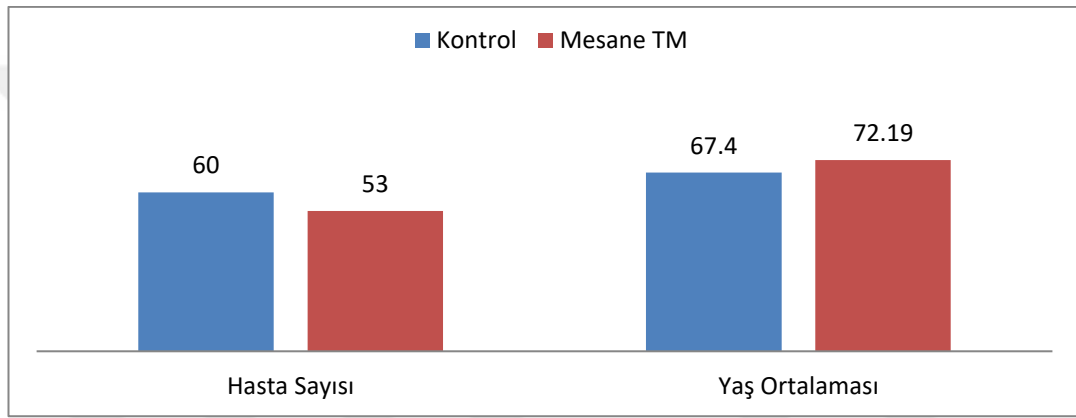
Tüm çalışma SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri ile betimlendi. İki bağımsız ortalama Student t Testi, iki bağımsız medyan Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare (Fisher'sExact/Exact) Testi ile incelendi. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p<0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi).

Araştırma Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 27.02.2020 tarih 2020/154 karar sayılı onayı ile yürütüldü (Ek.3).

4.BULGULAR

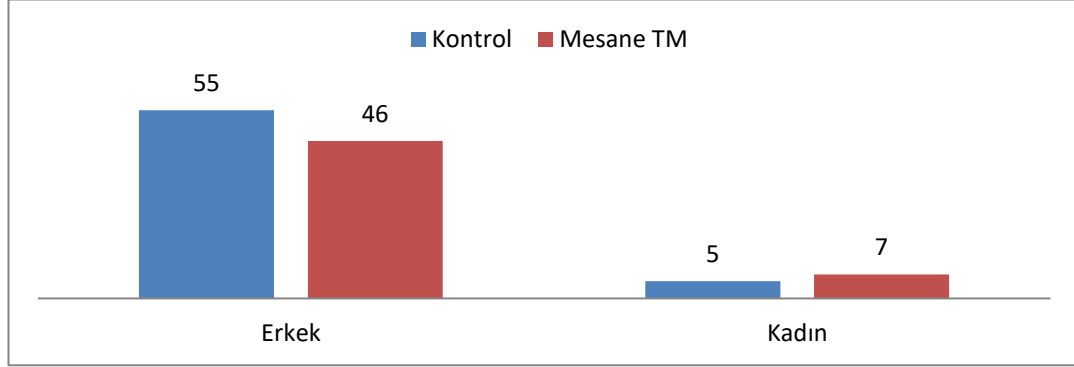
Çalışmaya yaş ortalamaları $69,95 \pm 10,264$ yıl olan 113 hasta dahil edildi. Kontrol grubunda 60 hastanın ortalama yaşı $67,4 \pm 9,83$, mesane tümörü grubunda 53 hastanın ortalama yaşı 72,19 yıl idi. Her iki grup arasında yaş dağılımı bakımından fark izlenmedi . (Tablo.4.1)

Tablo.4.1.:Kontrol Grubu ve Mesane Tümörü Olan Hastaların Sayı ve Yaş Ortalamasına Göre Dağılımı



Kontrol grubuna 55 erkek (%91,7), 5 kadın (%8,3), mesane tümörü grubuna 46 erkek (%86,8) 7 kadın (%13,2) hasta dahil edildi. 101 erkek (%89,4), 12 (%10,6) kadın olmak üzere toplam 113 hasta çalışmaya alındı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,401$) (Tablo.4.2).

Tablo.4.2.: Kontrol Grubu ve Mesane Tümörü Olan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Kontrol grubu ile mesane kanseri tanısı almış hasta grubu; sigara kullanımı ve eşlik eden hastalıklar (HT,DM, SVO,KOAH, ASKH) açısından karşılaştırıldı.İki grup arasında, sigara kullanımı ve eşlik eden hastalıklar yönünden anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$) (Tablo.4.3).

Tablo.4.3.: Kontrol Grubu ve Mesane Tümörü Olan Hastalarda Sigara Kullanımı ve Eşlik Eden Hastalıklar

Değişken N/(%)	Kontrol Grubu	Mesane Tm Grubu	p değeri
Sigara			
Var	45 /75	38/ 71,7	0,692
Yok	15/25	15/28,3	
Ek Hastalık			
Var	31/51,7	35/66	0,122
Yok	29 /48,3	18/34	

Mesane tümörü olan hastalar histopatolojik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde; hastaların %35,8'inde (19 hasta) pTa, %50,9'unda (27 hasta) pT1yüksek dereceli ve %13,2'sinde (7 hasta) pT1düşük dereceli tümör mevcuttu. Ayrıca mesane tümörü olan hastaların tümör özelliklerine bakıldığında; hastaların

%41,5'inde (22 hasta) 3 cm'den küçük ve %58,6'sında ise (31 hasta) 3 cm'den büyük tümör saptandı. Tümörlerin mesane içi lokalizasyonlarına bakıldığında; %67,9 sağ ve sol yan duvar, %24,5 mesane taban ve %28,3 mesane kubbe ve posterior duvar yerleşimli olduğu görüldü.

Hastaların %37,7'sine (20 hasta) postoperatif erken dönemde tek doz intrakaviter EpirubicinC 50 mg verildi. Hastaların%38,8'ine birinci operasyondan yaklaşık 4 hafta sonra re-TUR uygulandı. Patoloji sonuçlarına göre 34 hastaya (%64,1) intravezikal BCG ve 2 hastaya (%3,8) ise intravezikal Epirubicin C tedavisi verildi. Hastaların izlemlerinde 13 hastada (%24,5) tümör nüksü izlendi (Tablo.4.4).

Tablo.4.4.: Mesane Tümörü Olan Hastalarının Tümör Evresi Derecesi Çapı Lokalizasyonu Nüks Durumu ve Postoperatif Tedavi Durumuna Göre Dağılımı

Mesane tümörü grubu	N	%
Ta	19	35,8
T1High Grade	27	50,9
T1 Low Grade	7	13,2
Sağ ve Sol Yan Duvar	36	67,9
Mesane Taban	13	24,5
Kubbe ve Posterior Duvar	15	28,3
<3 cm	22	41,5
Postoperatif Erken Dönem KT	20	37,7
Re-TUR	19	38,8
Nüks	13	24,5
BCG	18	34
İdame Epirubicin	2	3,8

Kontrol grubu ile mesane kanseri tanısı almış hasta grubu arasında nativ tiyol değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,01$). Yüzeysel mesane kanseri tanısı almış hasta grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol hasta grubunda nativ tiyol değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi.(Tablo.4.5)

Tablo.4.5.: Kontrol Gurubu Ve Hasta Grupta Nativ tiyol Değerleri

	Grup	N	Ortalama $\pm$ SD	P değeri
Nativ tiyol(SH) $\mu\text{mol/L}$	Kontrol	60	386,96 $\pm$ 135,00	<0,001
	Mesane TM	53	226,02 $\pm$ 143,83	

Kontrol grubu ile mesane kanseri tanısı almış hasta grubu arasında total tiyol ve disulfit sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$).Mesane kanseri tanılı grupta, bu değerler sağlıklı gruba göre daha yüksek düzeylerde olduğu izlendi. Mesane tümörü grubunda total tiyol ortalama değeri 551,01 $\pm$ 223,00 $\mu\text{mol/L}$,kontrol grubunda ise 412,21 $\pm$ 132,15 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,001$). Disülfid ortalama değerleri; mesane kanseri tanılı grupta162,49 $\pm$ 105,31 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise 12,62 $\pm$ 6,88 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo.4.6).

Tablo.4.6.: Total Tiyol Disülfid Değerlerinin Hasta Ve Sağlıklı Gruba Göre Dağılımı

	Grup	N	Ortalama $\pm$ SD	Pdeğeri
Total tiyol(TT) $\mu\text{mol/L}$	Kontrol	60	412,21 $\pm$ 132,15	<0,0001
	Mesane TM	53	551,01 $\pm$ 223,00	
Disülfid(SS) $\mu\text{mol/L}$	Kontrol	60	12,62 $\pm$ 6,88	<0,001
	Mesane TM	53	162,49 $\pm$ 105,31	

Mesane tm tanılı grupta patoloji raporu Ta ve T1 low grade olan 26 (% 49.1) hasta ile T1 high grade olan 27 (% 50.9) hasta karşılaştırıldığında yaş, total tiyol ve disülfid açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmez iken low grade tanılı hasta grubunda nativ tiyol istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi($p<0,05$) (Tablo.4.7).

Tablo.4.7.: Ta + T1 Low Grade Hasta Grubu ile T1 High Grade Hasta Grubu Arasında Yaş, Total Tiyol, Nativ tiyol Ve Disülfid Karşılaştırması

	Ta+T1 Low grade	High grade	p değeri
Nativ tiyol	255,87	169,42	<0,05
Totaltiyol	506,55	486,60	>0,05
Disülfid	153,73	166,90	>0,05

Tümör boyutu <3 cm olan 22 (%41,5) hasta ile >3 cm olan 31(%58,5) hastanın total tiyol disulfid ve nativ tiyol değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında total tiyol, disülfid ve Nativ tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p>0,05).

Tümör nüksü olan 13 (%24,5) hasta ile kontrolde tümör nüksü izlenmeyen 40 (%75,5) hasta karşılaştırıldığında total tiyol, disülfid ve Nativ tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

5.TARTIŞMA

Mesane kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen kanserler arasında yaklaşık dokuzuncu ve kansere bağlı ölümlerde ise on üçüncü sırada yer almaktadır. Her yıl, gelişmiş ülkelerde 5,4 milyon ve gelişmekte olan ülkelerde 6,7 milyon olmak üzere tüm dünyada 12 milyondan fazla yeni vaka görülmektedir (174).Yeni tanı konmuş hastaların yaklaşık %70 ila %80'i kasa invaziv olmayan tümöre sahiptir ve bu hastalar TUR-M ve intravezikal kemoterapi ile tedavi edilebilir. Ancak tanı aldıktan sonra bu hastalarda nüks ve progresyon gelişme riski mevcuttur.

ROS ve RNS'nin endojen veya eksojen üretimi, yaşlanma sürecinde ve yaşa bağlı hastalıkta önemli bir rol oynar. Çok sayıda epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışma, oksidatif stres belirteçlerinin kanserin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.Mesane kanserli dokularda gösterilen daha yüksek lipid, protein ve DNA oksidasyon belirteçleri, oksidatif stresin hastalığın moleküler mekanizmasında potansiyel bir rolü olduğunu doğrulamaktadır.Literatür verileri, mesane kanseri bulunan hastaların mesane dokuları, serumları ve plazmalarında aşırı NO üretimini ve antioksidan sistemlerinde (SOD, CAT ve GTPx) bir eksiklik olduğunu göstermektedir.Genel olarak mesane kanseri gelişiminin,antioksidan/pro-oksidan dengesindeki bir değişiklik ile ilişkili olduğu doğrulanmaktadır.Diyet ve çevresel faktörler, kanserojenlere uzun süre maruz kalma ve/veya genetik ve hücrel hasar birikimi en güçlü nedenler arasında gösterilmektedir (175, 176).

Literatürde, etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığının düşünüldüğü çeşitli hastalıklarda, tiyol/disülfid homeostazındaki bozulmaları araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların, Erel ve Neşelioğlu'nuntiyol/disülfid homeostazının ölçümü ile ilgili yeni bir yöntem geliştirdiği 2014 yılından sonra özellikle Türkiye'de yapıldığı ve İngilizce literatüre katkı sağladığı dikkati çekmektedir (16).

Çalışmamızda yer alan sağlıklı grupta nativ tiyol değerleri mesane kanseri tanısı almış olan gruba göre anlamlı yüksek izlendi. Disülfid değerleri ise mesane kanserli grupta sağlıklı gruba göre yüksek izlendi. Mesane kanseri tanısı alan grup içerisinde yapılan subgrup çalışmasında ise patolojisi low grade olan hasta grubunda nativ tiyol değerleri daha yüksek izlendi. Bu sonuçlar mesane kanseri ile oksidatif stres arasında doğrudan ilişki olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Sawicka ve ark. (177) 2020 de mesane tanısı konmuş 45 hasta ile yaptıkları çalışmalarında; kan plazmasında belirlenen oksidatif stres (TAS-s ve TAS-f, MDA, AOPP) parametrelerinin değerleri arasındaki değişiklikler ve farklılıklar incelendi. İncelenen parametrelerin düzeyleri, mesane kanseri bulunan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu gözlemlendi. Parametrelerin çoğunun seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla kanserin farklı evrelerinde önemli ölçüde daha yüksek bildirilmiştir. Sadece antioksidatif savunma parametreleri (TAS-f ve TAS-s) mesane kanseri hastalarında, kontrol grubundaki hastalara oranla anlamlı derecede daha düşük değerler gösterdiği raporlanmıştır.

Yalçın ve ark. (178) mesane ürotelyal karsinom tanısı almış 91 hastada; eritrosit glutatyon peroksidaz (GSH-Px), antioksidan vitamin (A, E ve C), selenyum ve malondialdehit (MDA) serum seviyelerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, mesane kanseri bulunan hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre serbest oksijen radikal seviyelerinin daha yüksek ve antioksidan vitamin ve selenyum seviyelerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur.

Ellidağ ve ark. (179) mesane kanseri tanısı almış 40 erkek hasta ve 40 sağlıklı grup üzerinde yaptıkları bir çalışmada; mesane kanseri olan hastalarda bir oksidatif stres belirteci olan iskemimodifiye albümin (IMA) ve albümin ayarlı IMA (Adj-IMA) düzeylerini ve bunun toplam antioksidan durum (TAS) ile ilişkisi değerlendirildi. Bu çalışma sonucunda mesane kanserli hastalarda oksidatif stres lehine bozulmuş oksidatif / antioksidan durum olduğu tespit edildi .

Dirican ve ark. (180) küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 35 hasta ve sağlıklı 35 kişilik grup üzerinde yaptıkları çalışmalarında, plazma toplam tiyol, nativ tiyol ve disülfid düzeylerini ölçmüşlerdir. Nativ tiyol, toplam tiyol ve disülfid seviyeleri, ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Bu düşük tiyol/disülfid parametreleri seviyelerinin tümör agresifliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Eryılmaz ve ark. (181) meme kanseri tanılı 37 hastanın dahil edildiği çalışmalarında; Serum Nativ tiyol düzeyi meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Serum disülfid düzeyi

meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlenmiştir.

Sönmez ve ark. (182) prostat adenokarsinom tanısı almış 29 hasta, benign prostat hiperplazisi (BPH) olan 30 hasta ve 30 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmalarında, gruplar arası total tiyol-disülfid dengesini araştırmışlardır. Prostat kanseri olan grupta, nativ ve total tiyol düzeylerinin BPH olan gruba göre yüksek, disülfid düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Prostat kanseri olan grup ve kontrol grubu hastalarda alt grup analizi yapıldığında, prostat kanserli grupta nativ ve total tiyol/disülfid düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır .

Solakhan ve ark. (183) prostat kanseri ve prostatit bulunan hasta grupları ile sağlıklı bireylerde nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada; prostatit ve prostat kanseri olan hastalarda serum nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da enflamasyon gibi prostat kanserinin de dokulardaki oksidatif stresi artırdığını göstermiştir.

Hanikoğlu ve ark. (184) 2016 yılındaki bir çalışmalarında, prostat kanseri olan 18 hasta ve 17 sağlıklı gönüllü ile, tiyol-disülfid homeostazını değerlendirdiler. Çalışmanın amacı, lokalize prostat kanseri olan hastalarda radikal prostatektomi (RP) öncesi ve altı ay sonra tiyol-disülfid homeostazını değerlendirmektir. RP'den altı ay sonra hastaların nativ tiyol, total tiyol ve TAS düzeylerinde RP öncesi düzeylere göre bir artış izlendi. PSA ve tiyol seviyeleri arasında önemli bir negatif korelasyon bulundu. Azalmış tiyol ve TAS düzeylerinin, prostat kanseri bulunan hastalarda antioksidan savunma mekanizmasını zayıflattığı gösterildi.

Şenel ve ark. 2020 yılında yayınladıkları bir çalışmada prostat kanseri tanısında tiyol disülfid dengesinin önemini araştırdılar. Prostat kanseri olan hastalarda nativ tiyol ve total tiyolün ortalama plazma seviyeleri daha düşük olduğu görüldü. Plazma disülfid seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Prostat kanseri grubunda; Gleason skoru ≥ 7 olan hastalar, Gleason skoru < 7 olan hastalara göre daha düşük plazma nativ tiyol seviyelerine sahipken, total tiyol ve disülfid seviyelerinde anlamlı bir fark izlenmedi. {Senel, 2020 #2682}

Solak ve ark. (185) 2018 yılında sigara içen 84 ve sigara içmeyen 86 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmalarında; çalışmaya alınan kişilerin serumlarında, nativ tiyol, disülfid ve total tiyol seviyeleri, disülfid/nativ tiyol, disülfid / total tiyol ve nativ tiyol / total tiyol oranları analiz edildi. Sigara içen bireylerde nativ, total ve nativ/toplam tiyol seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda sigara içenlerde, disülfid, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol seviyeleri sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak, sigara içiminin oksidatif strese neden olabileceğini ve TDH'nin sağlıklı gruba göre disülfid tarafında kaymaya neden olabileceğini gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile mesane kanseri tanısı almış hastalarda sigara kullanımı açısından fark izlenmedi. Her iki grupta benzerdi bu nedenle sigara kullanımı ile tiyol seviyeleri arasında ilişki için subgrup çalışması yapılmadı.

Antioksidan olan tiyoller, reaktif oksijen türlerinin varlığında oksidasyon reaksiyonuna girerek oksidan disülfid bağları oluşturabilir. Bu olay geri dönüşümlüdür. Disülfid bağları tekrar indirgenip tiyol grubuna dönebilir. Tiyol ve disülfid arasındaki bu denge insanlardaki optimum redoks dengesini sağlayan en önemli sistemlerden biridir. Yukarıda örneğini verdiğimiz çalışmalarda bu durumu destekler niteliktedir. Bizim çalışmamız yüzeysel mesane kanseri hastalarında hücrel redoks durumunu ve oksidatif stresi belirlemek amacıyla tiyol-disülfid dengesinin bir marker olarak kullanıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, hasta grubunda nativ tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Nativ tiyolün hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunması yukarıda bahsedilen çalışmaların geneli ile uyumludur. Literatür taramamız sonucunda yapılan çalışmaların genelinde bulunan kontrol grubundaki nativ tiyol seviyesi yüksekliği bizim kontrol grubunda da benzer oranda bulundu. Bu durum oksidatif stresin arttığı durumlarda dengenin oksidan tarafa doğru kayması sonucu nativ tiyol değerlerinde bir düşüş meydana getirdiğini destekler niteliktedir.

Benzer şekilde çalışmamızda total tiyol ve disülfid seviyelerinin de hasta grupta sağlıklı gruba göre yüksek olduğu izlendi. Bu da literatürde yapılmış olan benzer çalışmalar ile uyumludur. Oksidan stresin antioksidan mekanizmalara baskın

geldiğinin bir göstergesi olarak kabul edilen disülfid düzeyinin gerçekten de,oksidan stres ile ilişkili hastalığı olan bireylerde sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunduğunu göstermektedir.

Mesane kanseri tanısı almış hasta grubu içinde subgrup çalışması yaptığımızda ise mesanede ki tümörün büyüklüğü ile nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Aynı şekilde mesane kanseri tanılı grupta patolojik evresi Ta ve T1 Low Grade olan hastalar ile T1 High Grade olan hastalar arasında total tiyol ve disülfid değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmaz iken nativ tiyol değerleri Low Grade tanılı grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. bu durum bize mesane kanserinin evresi ile totaltiyol/disülfid dengesi arasında bir ilişki olabileceği fikri vermiş olsa da bununla ilgili daha net ve sağlıklı sonuçların eldeedilebilmesi için daha kapsamlı ve çok sayıda hasta grubunu içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bu çalışma, mesane kanserinde dinamik TDH'ını gösteren literatürdeki ilk çalışma olması dolayısıyla önem taşımaktadır. Mesane kanserli hastalarda TDH'ındaki anormallikler sonucu görülen oksidan seviyede ki artış serum total tiyol ve disülfid seviyelerinde de artış ile sonuçlanmakta ve mesane kanseri etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü doğrulamaktadır. Bu çalışmada, mesane kanseri ile serum total tiyol ve disülfid seviyeleri arasında saptana anlamlı doğru ilişki mesane kanserinin etopatogenezinde rol oynayan oksidatif stres faktörünü desteklemektedir. Bu çalışma sonucunda, mesane kanserinin etyopatogenezinde ait önemli tamamlayıcı veriler ve hastalık şiddetini değerlendirmeye yönelik değerli bilgiler elde edildiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, farklı mesane kanseri patolojisine sahip hasta grubunun yeterli sayıda bulunmamasıdır. Mesane kanserinde artan invazyon ve tümör büyüklüğünün etkisini araştıran daha yüksek hasta sayılı çalışmalara gereksinim vardır.

Farklı patolojik evrede mesane kanseri tanılı gruplarını kapsayan geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan bu çalışmada; mesane kanseri tanı grubunda tiyol/disülfid dengesi ile yapılan değerlendirmelerin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde veya antioksidan destekleyici tedavi yöntemlerinin sunulmasında yeni çalışmalara ışık tutabileceği düşünölmektedir.



6.SONUÇ

Bu çalışmada kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde bir antioksidan olarak TDH' nin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre artmış serum disülfid ve azalmış nativ tiyol düzeyinin yüzeysel mesane tümörünü öngörmede tanısallık değere sahip olabileceğini saptadık. Bu sonuçlar ile beraber elde ettiğimiz verilere göre, mesane kanserinde TDH' nin sağlıklı gruba göre disülfid tarafında kaymaya neden olabileceği gösterdik.

Aynı zamanda mesane kanseri tanısı almış hasta grubunda nativ tiyol değerlerinin low grade tanılı grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunması tümörün agresivliği ile nativ tiyol değerleri arasında bir ilişki olabileceğini gösterdik.

Oksidan –antioksidan kapasite ve tümör ilişkisini inceleyen daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber yapmış olduğumuz çalışmada; total tiyol/disülfid oranları mesane tümörlü hastalarda mesane tümörü olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Nativ tiyol oranları ise mesane kanseri tanılı hastalarda mesane kanseri olmayan hastalara oranla daha düşük bulunmuştur. Böylece yapmış olduğumuz çalışmada; total tiyol/disülfid dengesinin birçok tümör ve enflamasyonda olduğu gibi mesane tümörlerinin etyolojisinde de rol oynadığı ve bundan yola çıkarak antioksidanların mesane tümörünün önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceği kanaatindeyiz. Ancak bununla ilgili daha net ve sağlıklı sonuçların elde edilebilmesi için daha kapsamlı ve çok sayıda çalışmanın yapılması gerektiği inancındayız.

7.KAYNAKLAR

1. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum. 2008(218):12-20.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. European urology. 2013;63(2):234-41.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı THSK. 2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf.
5. Sabharwal SS, Schumacker PT. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? Nature reviews Cancer. 2014;14(11):709-21.
6. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiological reviews. 2002;82(1):47-95.
7. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. European journal of medicinal chemistry. 2015;97:55-74.
8. Kao SJ, Lee WJ, Chang JH, Chow JM, Chung CL, Hung WY, et al. Suppression of reactive oxygen species-mediated ERK and JNK activation sensitizes dihydromyricetin-induced mitochondrial apoptosis in human non-small cell lung cancer. Environmental toxicology. 2017;32(4):1426-38.
9. Xu Z, Zhang F, Bai C, Yao C, Zhong H, Zou C, et al. Sophoridine induces apoptosis and S phase arrest via ROS-dependent JNK and ERK activation in human pancreatic cancer cells. Journal of experimental & clinical cancer research : CR. 2017;36(1):124.
10. Schumacker PT. Reactive oxygen species in cancer cells: live by the sword, die by the sword. Cancer cell. 2006;10(3):175-6.
11. Furlan D, Trapani D, Berrino E, Debernardi C, Panero M, Libera L, et al. Oxidative DNA damage induces hypomethylation in a compromised base excision repair colorectal tumorigenesis. British journal of cancer. 2017;116(6):793-801.
12. Sun Z, Yang S, Ye S, Zhang Y, Xu W, Zhang B, et al. Aberrant CpG islands' hypermethylation of ABCB1 in mesenchymal stem cells of patients with steroid-associated osteonecrosis. The Journal of rheumatology. 2013;40(11):1913-20.
13. Iskandar K, Rezlan M, Yadav SK, Foo CH, Sethi G, Qiang Y, et al. Synthetic Lethality of a Novel Small Molecule Against Mutant KRAS-Expressing Cancer Cells

Involves AKT-Dependent ROS Production. Antioxidants & redox signaling. 2016;24(14):781-94.

14. Park MT, Kim MJ, Suh Y, Kim RK, Kim H, Lim EJ, et al. Novel signaling axis for ROS generation during K-Ras-induced cellular transformation. Cell death and differentiation. 2014;21(8):1185-97.

15. Cao R, Wang G, Qian K, Chen L, Qian G, Xie C, et al. Silencing of HJURP induces dysregulation of cell cycle and ROS metabolism in bladder cancer cells via PPAR γ -SIRT1 feedback loop. Journal of Cancer. 2017;8(12):2282-95.

16. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry. 2014;47(18):326-32.

17. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007;39(1):44-84.

18. Liu D, Qiu X, Xiong X, Chen X, Pan F. Current updates on the role of reactive oxygen species in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2020;22(10):1687-97.

19. MacLennan GT. Bladder, ureterovesical junction, and rectum. Hinman's Atlas of UroSurgical Anatomy: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2012. p. 211-48.

20. Geavlete PA. Cystoscopy and Urinary Bladder Anatomy. Endoscopic Diagnosis and Treatment in Urinary Bladder Pathology: Elsevier Inc; 2007. p. 1-24.

21. Crafts RC. Abdominopelvic cavity and perineum. A Textbook of Human Anatomy. Hoboken: John Wiley & Sons Inc; 1985. p. 335-58.

22. Chung B, Sommer G. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 59-60.

23. Dyson M. Urinary system. Williams PL (eds): Gray's Anatomy, 38th ed. London: Churchill Livingstone; 1995. p. 1837-45.

24. Andersson KE, McCloskey KD. Lamina propria: the functional center of the bladder? Neurourology and urodynamics. 2014;33(1):9-16.

25. Yiangou Y, Facer P, Ford A, Brady C, Wiseman O, Fowler CJ, et al. Capsaicin receptor VR1 and ATP-gated ion channel P2X3 in human urinary bladder. BJU international. 2001;87(9):774-9.

26. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. Physiological reviews. 2004;84(3):935-86.

27. Murakumo M, Ushiki T, Abe K, Matsumura K, Shinno Y, Koyanagi T. Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in the human urinary bladder: a scanning electron microscopic study. *The Journal of urology*. 1995;154(1):251-6.
28. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
29. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology*. 2000;55(3):368-71.
30. Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Fitzmaurice C. Global Burden of Urologic Cancers, 1990-2013. *European urology*. 2017;71(3):437-46.
31. [Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bladder-cancer>.
32. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9486):649-59.
33. Czerniak B, Dinney C, McConkey D. Origins of Bladder Cancer. *Annual review of pathology*. 2016;11:149-74.
34. Kiemeny LA. Hereditary bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 2008(218):110-5.
35. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *Journal of medical genetics*. 2010;47(7):464-70.
36. Islami F, Stoklosa M, Drope J, Jemal A. Global and Regional Patterns of Tobacco Smoking and Tobacco Control Policies. *European urology focus*. 2015;1(1):3-16.
37. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *European urology*. 2016;70(3):458-66.
38. Koshiaris C, Aveyard P, Oke J, Ryan R, Szatkowski L, Stevens R, et al. Smoking cessation and survival in lung, upper aero-digestive tract and bladder cancer: cohort study. *British journal of cancer*. 2017;117(8):1224-32.
39. Choi JB, Lee EJ, Han KD, Hong SH, Ha US. Estimating the impact of body mass index on bladder cancer risk: Stratification by smoking status. *Scientific reports*. 2018;8(1):947.

40. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, et al. Chronic Indwelling Urinary Catheter Increase the Risk of Bladder Cancer, Even in Patients Without Spinal Cord Injury. *Medicine*. 2015;94(43):e1736.
41. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015;1(9):1282-90.
42. Bernardo C, Cunha MC, Santos JH, da Costa JM, Brindley PJ, Lopes C, et al. Insight into the molecular basis of *Schistosoma haematobium*-induced bladder cancer through urine proteomics. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37(8):11279-87.
43. Jiang X, Castela JE, Groshen S, Cortessis VK, Shibata D, Conti DV, et al. Urinary tract infections and reduced risk of bladder cancer in Los Angeles. *British journal of cancer*. 2009;100(5):834-9.
44. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nature reviews Urology*. 2015;12(2):81-90.
45. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(7):524-30.
46. Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985;74(5):955-75.
47. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *The Journal of urology*. 2008;180(5):2005-9; discussion 9-10.
48. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP, Joe. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. 2016;31(9):811-51.
49. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. 2015;112(3):580-93.
50. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita H, Büchner FL, Aben KK, Kampman E, Egevad L, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). 2011;128(11):2695-708.
51. Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Biçgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature. *International urology and nephrology*. 1999;31(4):457-61.

52. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *International journal of surgical pathology*. 2005;13(2):143-53.
53. Yi Y, Wu A, Cameron AP. Nephrogenic adenoma of the bladder: a single institution experience assessing clinical factors. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2018;44(3):506-11.
54. Benson RC, Jr., Swanson SK, Farrow GM. Relationship of leukoplakia to urothelial malignancy. *The Journal of urology*. 1984;131(3):507-11.
55. Staack A, Schlechte H, Sachs M, Kristiansen G, Burkhardt M, Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13(8):1092-7.
56. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, Montironi R, Cheng LJHp. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. 2010;41(2):155-62.
57. Baithun S, Rogers H, Martin J, Zuk R, Blandy JJTL. Primary dysplasia of bladder. 1988;331(8583):483.
58. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DGJTAjosp. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. 1999;23(4):443-7.
59. Aldousari S, Kassouf W. Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2010;4(1):56-64.
60. Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Charytonowicz E, Lu M, Prystowsky M, Childs G, et al. Molecular profiling of bladder cancer using cDNA microarrays: defining histogenesis and biological phenotypes. 2002;62(23):6973-80.
61. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng LJJeus. 2004 World Health Organization classification of the noninvasive urothelial neoplasms: inherent problems and clinical reflections. 2009;8(5):453-7.
62. Wang G, McKenney JK. Urinary Bladder Pathology: World Health Organization Classification and American Joint Committee on Cancer Staging Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143(5):571-7.
63. Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagnostic pathology*. 2015;10:3.
64. Rodriguez Pena MDC, Tregnago AC, Eich ML, Springer S, Wang Y, Taheri D, et al. Spectrum of genetic mutations in de novo PUNLMP of the urinary bladder. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;471(6):761-7.

65. López-Knowles E, Hernández S, Malats N, Kogevinas M, Lloreta J, Carrato A, et al. PIK3CA mutations are an early genetic alteration associated with FGFR3 mutations in superficial papillary bladder tumors. 2006;66(15):7401-4.
66. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2010;58(3):433-41.
67. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, Van Andel G, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta–T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1–3 years of maintenance bacillus Calmette-Guérin. 2016;69(1):60-9.
68. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1021-9.
69. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, 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. 2017;67(2):93-9.
70. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European urology*. 2018;73(4):560-9.
71. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *European urology*. 2004;46(2):170-6.
72. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology*. 2016;70(1):106-19.
73. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *The Journal of urology*. 2000;163(1):60-1; discussion 1-2.
74. Althausen AF, Prout GR, Jr., Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *The Journal of urology*. 1976;116(5):575-80.
75. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *The Journal of urology*. 1983;130(6):1083-6.
76. Kunju LP, You L, Zhang Y, Daignault S, Montie JE, Lee CTJTJou. Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical cystectomy specimens. 2008;180(5):1928-32.

77. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
78. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez JJTJou. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. 2000;163(1):73-8.
79. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, pathology BCCCJTAjos. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. 1998;22(12):1435-48.
80. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urologic oncology*. 1998;4(4-5):130-8.
81. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology*. 2006;68(3):538-42.
82. Smith JA, Jr., Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and TIS). The American Urological Association. *The Journal of urology*. 1999;162(5):1697-701.
83. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes J, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. 2005;66(6):90-107.
84. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. 2006;68(3):538-42.
85. Kim HS, Kim M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH, editors. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
86. Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA, et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. 2009;103(4):475-9.
87. Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, Rink M, Karakiewicz PI, Schoenberg MP, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. 2013;111(8):1215-21.

88. Azuma T, Nagase Y, Oshi MJ. Pyuria predicts poor prognosis in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. 2013;11(3):331-6.
89. Kobayashi S, Fujii Y, Koga F, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, et al., editors. Impact of bladder neck involvement on progression in patients with primary non-muscle invasive bladder cancer: a prospective validation study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
90. Birkhahn M, Penson DF, Cai J, Groshen S, Stein JP, Lieskovsky G, et al. Long-term outcome in patients with a Gleason score ≤ 6 prostate cancer treated by radical prostatectomy. *BJU international*. 2011;108(5):660-4.
91. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *The Journal of urology*. 1999;162(1):74-6.
92. Tan WS, Feber A, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Jalil R, et al. Who Should Be Investigated for Haematuria? Results of a Contemporary Prospective Observational Study of 3556 Patients. *European urology*. 2018;74(1):10-4.
93. Alishahi S, Byrne D, Goodman C, Baxby K. Haematuria investigation based on a standard protocol: emphasis on the diagnosis of urological malignancy. 2002;47(1):422.
94. Kang M, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, et al. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: a large case series of a Korean population. 2015;22(4):389-93.
95. Khadra M, Pickard R, Charlton M, Powell P, Neal DJ. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. 2000;163(2):524-7.
96. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. 2012;188(6S):2473-81.
97. Liu JJ, Jones JS, Rao PK. Urinalysis in the Evaluation of Hematuria. *Jama*. 2016;315(24):2726-7.
98. Association AU. Fifteen Physicians and Patients Should Question 2015 [Available from: <https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/AUA-Choosing-Wisely-List.pdf>].
99. Zincke H, Utz D, Farrow G. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. 1985;26(4 Suppl):39-46.
100. Tissot WD, Diokno AC, Peters KM. A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. 2004;172(2):478-80.

101. Grossfeld GD, Wolf Jr JS, Litwin MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. 2001;63(6):1145.
102. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. 2012;62(1):118-25.
103. Tan WS, Sarpong R, Khetrpal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, et al. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? The Journal of urology. 2018;200(5):973-80.
104. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. The Journal of urology. 2012;188(6 Suppl):2473-81.
105. Nielsen M, Qaseem AJ. Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. 2016;164(7):488-97.
106. Tan WS, Rodney S, Lamb B, Feneley M, Kelly JJ. Management of non-muscle invasive bladder cancer: a comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia. 2016;47:22-31.
107. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up1. 2001;57(4):604-10.
108. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. 2013;64(5):846-54.
109. Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, Pohar K, Trabulsi E, Woods M, et al. Efficacy and safety of blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in the surveillance of bladder cancer: a phase III, comparative, multicenter study. 2018;199(5):1158-65.
110. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The clinical research office of the endourological society (CROES) multicentre randomised trial of narrow band imaging-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) versus conventional white light imaging-assisted TURBT in primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: trial protocol and 1-year results. 2016;70(3):506-15.
111. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers H, Jakse G, Boecking AJ. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. 2005;31(3):304-8.

112. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. 2002;41(3):284-9.
113. Van Rhijn BW, Van der Poel HG, van Der Kwast THJEu. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. 2005;47(6):736-48.
114. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF. The Paris system for reporting urinary cytology: Springer; 2016.
115. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, Sfakianos JP, Sjoberg DD, Hakimi AA, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. 2014;114(3):354-9.
116. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, Babineau D, Ulchaker JC, Liou LS, et al. Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. 2007;127(2):295-301.
117. Longo TA, Brousell SC, Inman BA. Urine Cytology and Existing Urinary Biomarkers for Bladder Cancer. Precision Molecular Pathology of Bladder Cancer: Springer; 2018. p. 137-55.
118. 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(2):145-9.
119. Pode D, SHAPIRO A, WALD M, NATIV O, LAUFER M, KAVER IJTJou. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. 1999;161(2):443-6.
120. Holyoake A, O'Sullivan P, Pollock R, Best T, Watanabe J, Kajita Y, et al. Development of a multiplex RNA urine test for the detection and stratification of transitional cell carcinoma of the bladder. 2008;14(3):742-9.
121. O'Sullivan P, Sharples K, Dalphin M, Davidson P, Gilling P, Cambridge L, et al. A multigene urine test for the detection and stratification of bladder cancer in patients presenting with hematuria. 2012;188(3):741-7.
122. Knowles MA, Hurst CDJNrc. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. 2015;15(1):25-41.
123. Nature CGARNJ. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. 2014;507(7492):315-22.
124. Cappellen D, De Oliveira C, Ricol D, de Medina S, Bourdin J, Sastre-Garau X, et al. Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. 1999;23(1):18-20.

125. Zieger K, Dyrskjöt L, Wiuf C, Jensen JL, Andersen CL, Jensen KM-E, et al. Role of activating fibroblast growth factor receptor 3 mutations in the development of bladder tumors. 2005;11(21):7709-19.
126. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. 2009;23(6):675-80.
127. Gildea JJ, Herlevsen M, Harding MA, Gulding KM, Moskaluk CA, Frierson HF, et al. PTEN can inhibit in vitro organotypic and in vivo orthotopic invasion of human bladder cancer cells even in the absence of its lipid phosphatase activity. 2004;23(40):6788-97.
128. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma PJAfp. Diagnosis and treatment of bladder cancer. 2009;80(7):717-23.
129. Koch M, Smith Jr JJCtogo. Natural history and surgical management of superficial bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). 1996:405-15.
130. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes J, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. 2002;41(5):523-31.
131. Zhao C, Tang K, Yang H, Xia D, Chen ZJJoE. Bipolar versus monopolar transurethral resection of nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. 2016;30(1):5-12.
132. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. 2016;196(4):1021-9.
133. 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.
134. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HWJTJou. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. 2014;191(2):341-5.
135. Divrik RT, Şahin AF, Yildirim Ü, Altok M, Zorlu FJEU. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. 2010;58(2):185-90.
136. Vogeli TJJU. Prospective study for quality control of TUR of bladder tumors by routine second TUR (re-TUR). 1998.

137. Klän R, Loy V, Huland HJTJou. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. 1991;146(2 Part 1):316-8.
138. Haber GP, Gill ISJBi. Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to 5 years. 2007;100(1):137-42.
139. Sweeney P, Kursh E, Resnick MJTUcoNA. Partial cystectomy. 1992;19(4):701.
140. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. 2004;172(3):878-81.
141. El Hayek OR, Coelho RF, Dall'oglio MF, Murta CB, Filho LAR, Nunes RLV, et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. 2009;23(7):1183-6.
142. Collado A, Chechile G, Salvador J, Vicente JTTJou. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. 2000;164(5):1529-32.
143. Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N, Papatsoris A, Dellis A, Deliveliotis CJTJou. Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? 2005;173(6):1908-11.
144. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Blitzer PH, Parkhurst ECJTJou. Prognostic factors in carcinoma of the ureter. 1981;125(5):632-6.
145. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der MEIJDEN APJTJou. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. 2004;171(6 Part 1):2186-90.
146. Lamm DL, Van Der Meijden AP, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. 1992;147(3 Part 1):596-600.
147. Herr HWJTJou. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. 2012;187(2):435-7.
148. Hwang M, Banerji J, Neill MJB. intravesical Bacille Calmette-Guerin (BCG) in immunologically compromised patients with bladder cancer--reply. 2013;112(8):E435.
149. Han RF, Pan JGJU. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. 2006;67(6):1216-23.
150. Melekos M, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher HJTJou. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder

cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. 1993;149(4):744-8.

151. Herr HW, Waringer DD, Fair WR, Oettgen HFJTJou. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. 1992;147(4):1020-3.

152. BELLDEGRUN AS, FRANKLIN JR, O'DONNELL MA, GOMELLA LG, KLEIN E, NERI R, et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. 1998;159(6):1793-801.

153. Thrasher J, Crawford EJTUcoNA. Complications of intravesical chemotherapy. 1992;19(3):529-39.

154. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester RJTJou. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. 1993;149(4):749-52.

155. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. 2017;197(3):548-58.

156. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods in enzymology. 1990;186:1-85.

157. Temizsoylu DJAD. MEHMETAKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ. 2016;4(41).

158. Fang Y-Z, Yang S, Wu GJN. Free radicals, antioxidants, and nutrition. 2002;18(10):872-9.

159. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy CJIjobsI. Free radicals, antioxidants in disease and health. 2008;4(2):89.

160. Özkan A, Fışkın KJTHOD. Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler. 2004;14:52-60.

161. Makarov V, Makarova M, Selezneva AJVP. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. 2005;74(1):10-3.

162. Sen CK, Packer LJTAjocn. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. 2000;72(2):653S-69S.

163. Turell L, Radi R, Alvarez BJFRB, Medicine. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. 2013;65:244-53.

164. Cremers CM, Jakob UJJoBC. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. 2013;288(37):26489-96.

165. Biswas S, Chida AS, Rahman IJBp. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. 2006;71(5):551-64.
166. Erel O, Neselioglu SJCb. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. 2014;47(18):326-32.
167. Jeon SH, Park J-H, Chang S-GJKJoU. Expression of antioxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase) in human bladder cancer. 2007;48(9):921-6.
168. Durak İ, Perk H, Kavutçu M, Canbolat O, Akyol ÖJFRB, Medicine. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. 1994;16(6):825-31.
169. Yılmaz İA, Akçay T, Çakatay U, Telci A, Ataus S, Yalçın VJlu, et al. Relation between bladder cancer and protein oxidation. 2003;35(3):345-50.
170. Iftimie S, García-Heredia A, Pujol-Bosch F, Pont-Salvadó A, López-Azcona AF, Hernández-Aguilera A, et al. Serum paraoxonase-1 concentration as a potential predictor of urinary bladder cancer recurrence. A five year follow-up study. 2018;49(2):119-22.
171. Bacchetti T, Sartini D, Pozzi V, Cacciamani T, Ferretti G, Emanuelli M. Exploring the role of paraoxonase-2 in bladder cancer: analyses performed on tissue samples, urines and cell cultures. *Oncotarget*. 2017;8(17):28785-95.
172. Gecit I, Eryılmaz R, Kavak S, Meral I, Demir H, Pirinççi N, et al. The prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels of bladder tissues with or without tumor in patients with bladder cancer. 2017;250(5):455-9.
173. Yang C-R, Ou Y-C, Kuo J-H, Kao Y-L, Chen C-L, Yean S-Y, et al. Intracellular glutathione content of urothelial cancer in correlation to chemotherapy response. 1997;119(2):157-62.
174. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray FJEU. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. 2017;71(1):96-108.
175. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*. 2008;4(2):89-96.
176. Islam MO, Bacchetti T, Ferretti G. Alterations of Antioxidant Enzymes and Biomarkers of Nitro-oxidative Stress in Tissues of Bladder Cancer. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019:2730896.
177. Sawicka E, Kratz EM, Szymańska B, Guzik A, Wesołowski A, Kowal P, et al. Preliminary Study on Selected Markers of Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in Patients with Bladder Cancer. *Pathology oncology research : POR*. 2020;26(2):821-31.

178. Yalçın O, Karataş F, Erulaş FA, Ozdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU international*. 2004;93(6):863-6.
179. Ellidag HY, Eren E, Aydin O, Akgol E, Yalcinkaya S, Sezer C, et al. Ischemia modified albumin levels and oxidative stress in patients with bladder cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(5):2759-63.
180. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox report : communications in free radical research*. 2016;21(5):197-203.
181. Eryilmaz MA, Kozanhan B, Solak I, Çetinkaya ÇD, Neselioglu S, Erel Ö. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients. *J Cancer Res Ther*. 2019 Jul-Sep;15(5):1062-1066. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_553_17. PMID: 31603111.
182. Sönmez MG, Kozanhan B, Deniz ÇdD, Gög'er YE, Kiliç MT, Neşeliog'lu S, et al. Is oxidative stress measured by thiol/disulphide homeostasis status associated with prostate adenocarcinoma? 2018;43(2):174.
183. Solakhan M, Çiçek H, Orhan N, Yildirim MJbju. Role of nativ Thiol, total Thiol and dynamic Disulphide in diagnosis of patient with prostate cancer and prostatitis. 2019;45(3):495-502.
184. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free radical research*. 2016;50(sup1):S79-s84.
185. Solak I, Cetinkaya CD, Gederet YT, Kozanhan B, Erel O, Eryilmaz MA. Effects of smoking on thiol/disulfide homeostasis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2018;22(8):2477-82.

8.EKLER DİZİNİ

EK 1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Araştırma Projesinin Adı:Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastalarda Dinamik Tiyol-DisülfidHomeostazıDeğerlendirmesi

Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastalarda Dinamik Tiyol-DisülfidHomeostazıDeğerlendirmesi isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amacı ile yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

1. Klinik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

2. Bu klinik çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Böyle bir karar vermeniz durumunda tıbbi bakımınız bu durumdan etkilenmeyecektir.

3. Klinik araştırma nasıl yapılacaktır?

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz.toplanan kan örneklerinden Dinamik Tiyol-DisülfidHomeostazıDeğerlendirmesiile ilgili parametreler araştırılacaktır. Bu örnekler yıldırım beyazıt eğitim ve araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılacaktır.

4.Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilecek mi?

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

2- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

3- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

4- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

5. Çalışmanın riskleri nelerdir?

- a. Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır.
- b. Yapılacak teste bağlı oluşabilecek riskler: Yapılan testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötüye kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.

6. Çalışmanın yararları nelerdir?

Bu çalışmada Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastalarada Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazı Değerlendirmesi araştırılacaktır. Araştırma sonucunda bu hastalığın tanı ve tedavisinde veya önleyici hekimlik alanında kullanılabilecek yararlı bilgilere ulaşılabilir.

7. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak ?

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar ve destekleyici (varsa, firma adını belirtiniz) kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır.

Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibiböyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- ☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum
- ☐ Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- Örnek: Kanınız test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize bilgi verecektir. Bu testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.)

8. Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir ?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

9. Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

10. Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak ?

Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağını; bu konudaki tüm harcamalar üstlenilecektir.

11. Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim ?

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : SalihBürlukkara

GÖREVİ :Doktor

TELEFON

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Klinik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi girişimin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi girişimlerle ilgili olarak parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

İmza:

Adres:

Tel:

Tarih:

EK 2. Etik Kurul Onayı



**T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**

27/2/2020

Karar No: 2020/154

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aykut AYKAÇ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz "Yüzeyel Mesane Tümörü Hastalarda Dinamik Thiol-Disülfid Homeostazı Değerlendirmesi" başlıklı araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Girişimsel Olmayan Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiştir. Etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiş ve uygun görülmüştür. Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Zafer LIMAN
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ekler:

1-Kurul Üyeleri Değerlendirme Formları

T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
PROJE DEĞERLENDİRME FORMU

Başvuru Id:	154	Geliş Tarihi:	6/12/2019
Araştırma Yürütücüsü:	Dr. Öğr. Üyesi Aykut AYKAÇ		
Araştırmanın Başlığı:	Yüzeyel Mesane Tümörlü Hastalarda Dinamik Thiol-Disüfit Homeostazi Değerlendirmesi		
Araştırmaya dahil edilen gönüllü sayısı:	100		

Araştırma daha önce yapılmış mıdır?	Evet	Hayır X
Araştırma bir hipotezi test etmek üzere planlanmış mıdır?	Evet X	Hayır
Araştırma sonucunda ölçülebilir bir hedefe ulaşmak olası mıdır?	Evet X	Hayır
Araştırma çağdaş bilime katkıda bulunacak nitelikte midir?	Evet X	Hayır
Araştırma metodolojik yönden doyurucu olarak planlanmış mıdır?	Evet X	Hayır
Araştırma protokolünde gönüllü sayıları gerçekçi midir?	Evet X	Hayır
Araştırmanın istatistik bilgileri yeterli midir?	Evet X	Hayır
Araştırma için en uygun sayıda gönüllü kullanımı amaçlanmış mıdır?	Evet X	Hayır
Araştırma gönüllülerin aydınlatılmış onamı alınmış mıdır?	Evet X	Hayır
Araştırma uygun yer ve koşullarda yapılacak mıdır?	Evet X	Hayır
Araştırmacı(lar) çalışma ile ilgili yeterli bilgi ve deneyime sahip midir?	Evet X	Hayır
Araştırmada çevre ve/veya insan sağlığını tehdit edecek toksik rezidü, kimyasal, biyolojik, radyoaktif maddelerin bulaşma riski var mıdır?	Evet	Hayır X
Araştırma sonunda yayın çıkarabilecek nitelikte midir?	Evet X	Hayır
Gerekli görülen diğer açıklamalar:		
Değerlendirme Sonucu:	uygun görülmüştür.	

EK 3. Tez Danışmanı Değişikliği

	T.C KARABÜK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YÖNETİM KURULU KARARLARI	Toplantı No: 16
---	--	----------------------------

Toplantı Tarihi	: 24.06.2020
Toplantı Yeri	: Dekanlık Toplantı Salonu
Toplantı Başlama Saati	: 16:00

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu, Dekan Prof. Dr. Mehmet KARAKOÇ başkanlığında 24.06.2020 Çarşamba günü saat 16:00'da Dekanlık toplantı salonunda toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARARLAR

Karar 4:

Fakültemiz Üroloji Anabilim Dalı Akademik Kurul Kararına istinaden Arş. Gör. Salih BÜRLÜKKARA'nın tez danışmanının görevden ayrılması sebebiyle yeni tez danışmanı olarak Dr. Öğr. Üyesi Özer BARAN'ın atanmasının uygunluğuna;

Oy birliği ile karar verildi.

EK 4. Özgeçmiş

Salih BÜRLUKKARA 1989'da BİNGÖL'de doğdu; ilköğrenimini ve orta öğrenimini Bingöl'de tamamladı. Bingöl Lisesi (YDA)'nden mezun olduktan sonra 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesine girdi; 2013'de mezun olduktan sonra Bingöl Halk Sağlığı Müdürlüğünde pratisyen hekim olarak göreve başladı. 2016 yılından beri Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

