

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

MESANE KANSERİNDE PARABENLERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. DURAN DÜZGÜN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YUSUF ÖZLÜLERDEN**

DENİZLİ - 2024

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

MESANE KANSERİNDE PARABENLERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. DURAN DÜZGÜN

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. YUSUF ÖZLÜLERDEN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 02.03.2023 tarih ve 14 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2024

TEŞEKKÜR

Bana meslek bilincini aşıl原因 ve aynı zamanda tez danışman hocam olan Doç. Dr. Yusuf Özlülerden'e yürekten teşekkür ediyorum.

Tez yazımında benden yardımlarını esirgemeyen ve nezaketten ödün vermeyen değerli Prof. Dr. Ayşegül Çört Dönmez, Doç. Dr. Canan Onaç, Dr. Öğretim Üyesi Hande Şenol hocalarıma kucak dolusu sevgilerimi sunuyorum.

Benim ürolog olarak yetişmemde büyük katkıları olan değerli Prof. Dr. Ömer Levent Tuncay, Prof. Dr. Zafer Aybek, Prof. Dr. Tahir Turan, Prof. Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Doç. Dr. Sinan Çelen, Doç. Dr. Mesut Berkan Duran ve Dr. Öğretim Üyesi Kürşat Küçükler hocalarıma saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitimim süresince bana yarenlik eden araştırma görevlisi meslektaşlarım başta olmak üzere hemşire, sekreter ve personel arkadaşlara teşekkür ediyorum.

Benim bu günlere gelmeme vesile olan değerli ilköğretim ve lise öğretmenlerime, tıp fakültesi hocalarıma, kıymetli anneme ve rahmetli babama layık olmanın onuruyla selamlar sunuyorum.

Derslerim, ameliyatlarım ve tezim nedeniyle vakit ayıramadığım değerli hayat arkadaşım Banu Özyurt Düzgün ve sevgili oğlum Deniz Düzgün'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MESANENİN ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.1.1 Mesanenin Anatomisi.....	3
2.1.2 Mesanenin Embriyolojisi ve Histolojisi.....	4
2.2 MESANE KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ	4
2.2.1 Mesane Kanserinin Epidemiyoloji.....	4
2.2.2 Mesane Kanserinin Etiyolojisi	5
2.3 MESANE KANSERİ TANISI.....	7
2.3.1 Öykü ve Fizik Muayene	7
2.3.2 Sistoskopi, Fotodinamik Tanı ve Dar Bant Görüntüleme	8
2.3.3 Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu ve En-Blok Rezeksiyon	9
2.3.4 Tekrar Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu.....	10
2.3.5 Sitoloji ve Hızlı Tanı Testleri.....	10
2.4 MESANE KANSERİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	11
2.4.1 İntravenöz Ürografi.....	11
2.4.2 Ultrasonografi (USG).....	11
2.4.3 Bilgisayarlı Tomografi.....	11
2.4.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	11
2.4.5 Pozitron Emisyon Tomografisi	12
2.5 MESANE KANSERİ EVRELEMESİ	12
2.5.1 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserİ	14
2.5.2 Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanserİ	21
2.5.3 Mesane Kanserİ Kemoterapisi	24
2.6 PARABENLER VE AROMATİK ALKOLLER	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28

3.1 ETİK KURUL ONAYI, NUMUNE VE VERİLERİN TOPLANMASI	28
3.2 ANALİZLERİN YAPILMASI	30
3.2.1 Deneme Çalışması.....	30
3.2.2 Numunelere Ön İşlem Yapılması.....	30
3.2.3 HPLC Kolon Özellik Ve Şartları	31
3.2.4 Kromotografik Analiz	32
3.3 İSTATİSTİK ANALİZ	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57



SİMGELER VE KISALTMALAR

AO:	Aritmetik Ortalama
AKT:	Adjuvan Kemoterapi
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BCG:	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BKV:	Başka Kanser Varlığı
BPO:	Benign Prostat Obstrüksiyonu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BuP:	Bütilparaben
BzP:	Benzilparaben
CIS:	Karsinoma İn Situ
CUETO:	Üroloji Derneği Onkolojik Tedavi Grubu
ÇS:	Çocuk Sayısı
DAD:	Diode Array Dedektör
DAG:	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
Dk:	Dakika
DKG:	Dinamik Kontrastlı Görüntüleme
DM:	Diyabetes Mellitus
DMPÜN:	Düşük Malignite Potansiyelli Ürotelyal Neoplazi
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EAU:	Avrupa Üroloji Derneği
EORTC:	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü
EtP:	Etilparaben
FDA:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FDG:	18-florodeoksiglikoz
FDG-PET:	18-florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FGFR:	Fibroblast Growth Faktörü Reseptörü
G1:	Derece 1
G2:	Derece 2

G3: Derece 3
GA: Güven Aralığı
G-CSF: Granülosit Kolonisi Stimülasyon Faktörü
GLND: Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu
HbA1c: Glikolize Hemogloblin A1
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HG: Yüksek Dereceli
HL: Hiperlipidemi
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HT: Hipertansiyon
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patologlar Derneği
IQR: 25. – 75. Yüzdelikler
İzoBuP: İzobütil Paraben
İzoPrP: İzopropilparaben
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KOAİ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KİMK: Kas İnvaziv Mesane Kanseri
KİOMK: Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri
KK: Ki-kare Testi
KT: Kemoterapi
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LG: Düşük Dereceli
LN: Lenf Nodu
LND: Lenf Nodu Diseksiyonu
LOD: Gözlenebilme Sınırı
LVİ: Lenfovasküler İnvazyon
MBOCA: 4,4'-metilenbis[2-kloroanilin]
Med: Ortanca
Mesna: Sodyum 2-sülfaniletansülfonat
Min-Maks: Minumum – Maksimum
MK: Mesane kanseri
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MtP: Metilparaben
MVAC: Metotreksat, Vinblastin, Adriamisin, Sisplatin
NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
OR: *Odds Oranı*
P*Y: Paket*Yıl
PAA: 2-fenoksiasetik asit
PE: 2-fenoksietanol
PHBA: Parahidroksibenzoik Asit
PP: 1-fenoksi-2-propanol
RPM: Dakikada Dönme Sayısı
PrP: Propilparaben
ReTUR-MT: Tekrar Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu
RS: Radikal Sistektomi
RT: Radyoterapi
SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı
SS: Standart Sapma
SVO: Serebrovasküler Olay
TCC: Transizyonel Hücreli Kanser
TNM: Tümör, Nod, Metastaz
TUR-MT: Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu
TUR-P: Transüretral Prostat Rezeksiyonu
USG: Ultrasonografi
Vb.: Ve Benzeri
VH: Varyant Histoloji
VI-RADS: Mesane Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
δ: Fisher Kesin Ki-kare Testi
4-PBA: 4-fenilbütirik Asit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Mesane kanseri risk faktörleri	7
Tablo 2: 2017 TNM evrelemesi	13
Tablo 3: EORTC skörlama sistemi	16
Tablo 4: EORTC rekürrens ve progresyon olasılıkları.....	16
Tablo 5: EAU KİOMK prognostik faktör risk grupları	18
Tablo 6: EAU KİOMK risk grupları 1, 5 ve 10 yıllık progresyon olasılıkları.....	18
Tablo 7: Ürotelyal karsinom VH'leri	19
Tablo 8: BCG sırasında veya sonrasında yüksek dereceli nüks kategorileri	21
Tablo 9: EAU'nun erken sistektomi önerdiği durumlar	21
Tablo 10: Radikal sistektomi ve kurtarma sistektomisi endikasyonları	23
Tablo 11: pT'ye göre lenf nodu tutulum insidansları	23
Tablo 12: Kimyasalların alıkonma süreleri ve kalibrasyon eğrisinden elde edilen eğim değerleri.....	34
Tablo 13: Katılımcıların yaş, VKİ, sigara ve ÇS bakımından değerlendirilmesi	36
Tablo 14: Grupların yaş, VKİ, sigara ve ÇS karşılaştırması.....	36
Tablo 15: Katılımcıların VKİ ve meslek sınıflaması	37
Tablo 16: Gruplar arası VKİ ve meslek karşılaştırması.....	37
Tablo 17: Hasta grubu kas invazyonu, vitalite, AKT ve NAKT, BCG ve sistektomi değerlendirilmesi.....	38
Tablo 18: Katılımcıların paraben içeren maddelere maruziyetinin değerlendirilmesi	38
Tablo 19: Katılımcıların paraben içeren maddelere maruziyetinin karşılaştırması ...	39
Tablo 20: Katılımcıların kronik hastalık öyküsü	39
Tablo 21: Katılımcıların kronik hastalıklarının karşılaştırması	40
Tablo 22: Tüm mesane numunlerinde MP, EP, izoPP, PP, izoBP, BP ve BzP varlığı	40
Tablo 23: Mesane numunelerinde paraben ve aromatik alkol düzeylerinin değerlendirilmesi.....	41
Tablo 24: Gruplar arası MtP, EtP, izoPrP, PrP, izoBuP, BuP ve BzP varlığının karşılaştırılması	41
Tablo 25: Kontrol grubu paraben ve aromatik alkol düzeyleri	42
Tablo 26: Hasta grubu paraben ve aromatik alkol düzeyleri, gruplararası istatistik anlamlılık düzeyleri.....	42
Tablo 27: Değişkenlerin mesane kanseri görülme riski üzerine etkileri (lojistik regresyon analizi)	43
Tablo 28: Hasta ve kontrol grubu çeşitli faktörlerin PEve PP ile korelasyonu.....	44
Tablo 29: KİOMK grubunda EORTC rekürrens ve progresyon skoru.....	44
Tablo 30: EORTC rekürrens ve progresyon skoru ile sistektomi ilişkisi	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: EAU tarafından önerilen mesane diyagramı.....	8
Şekil 2: WHO 1973 ve 2004/2016 sınıflaması	15
Şekil 3: Hasta ve sağlıklı grubunun etiketlenmiş numuneleri.....	28
Şekil 4: Numunelerin muhafaza edildiği – 80 °C buzdolabı	29
Şekil 5: Ön işlem sonrası HPLC vialleri	31
Şekil 6: HPLC cihazı.....	32
Şekil 7: Paraben ve aromatik alkol standartlarına ait kromotogram ve alıkonma süreleri.....	33
Şekil 8: Kalibrasyon grafiği	34



ÖZET

Mesane kanserinde parabenlerin rolü

Dr. Duran DÜZGÜN

Mesane kanseri dünyada yaygın görülen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Paraben ve aromatik alkoller kişisel bakım ürünlerinde sık kullanılan koruyucu bileşiklerdir. Literatürde parabenlerin infertilite, obezite, meme ve prostat kanseri ile ilişkilendirilen çalışmaları bulunmaktadır, ancak mesane kanseri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda 7 paraben ve 2 aromatik alkol bileşiğinin mesane dokusunda düzeyini ölçmeyi ve mesane kanseri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Etik kurul onayını takiben 16.11.2022 – 09.08.2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde mesane kanseri tanısıyla transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ve klinik benign prostat obstrüksiyonu (BPO) nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılan erkek hastalar çalışmaya alındı. Katılımcıların yaşı, boyu, kilosu, çocuk sayısı (ÇS), mesleği, kronik hastalık varlığı, sigara ve kişisel bakım ürünü kullanımı sorgulanarak kaydedilmiştir. Hesaplanan güç analizine göre hasta ve kontrol grubuna en az 26'şar katılımcı alınmasına karar verildi. Hasta grubunda mesane tümörü dokusu ve kontrol grubunda sağlıklı mesane dokusu elde edildi. Deneme çalışmasından sonra tüm numuneler ön işlemin ardından yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazında kromatografik yöntem ile analiz edildi. Demografik veriler ve analiz sonuçları istatistik işleme tabi tutuldu.

Hasta ve kontrol grubunda 26'şar erkek hasta bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grubunda ortalama yaş sırasıyla 71,5 ve 70,5 hesaplanmıştır. 17 hasta kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) ve 9 hasta kas invaziv mesane kanseri (KİMK) tanısı almıştır. KİOMK tespit edilen 4 hasta klinik açıdan KİMK olarak kabul edilmiştir. Böylece kas invaziv olan ve olmayan grupta 13'er hasta olmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı hariç yaş, vücut kitle indeksi, komorbid hastalık, meslek ve çocuk sayısı açısından fark izlenmemiştir. Gruplar arası paraben ve aromatik alkol içeren sabun, şampuan, diş macunu ve deodorant kullanımı

açısından fark izlenmemiştir. Parabenler arasında % 21,2 oranla en fazla propilparaben (PrP) tespit edilmiştir. Bütilparaben ve izobütilparaben gözlenebilir sınırı (LOD) altında tespit edildi. Ölçülebilen parabenler arasında kategorik ve sayısal olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak hasta grubunda yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir. PE ve PP, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Logistik regresyon analizinde PP ve sigara mesane kanseri riskini artıran faktörler olarak dikkat çekmiş, ancak PE düzeyleri teste uyum sağlamadığı için mesane kanseri riski ile ilişkisi değerlendirilememiştir. PE ve PP ile değişkenler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmalarda parabenlerin DNA hasarı, glikolipit metabolizma bozukluğu yaptığı ve östrojen benzeri etki göstererek kansere sebep olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada parabenlerin mesane kanseri ile ilişkisi tespit edilememiştir. Ayrıca PP'nin mesane kanseri ile ilişkisi olduğu da gözlenmiştir. Örneklem hacmi artırılarak mesane kanseri olgularında idrar örnekleri, tümörlü ve tümörsüz mesane dokuları kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mesane Kanseri, Paraben, Aromatik Alkol, 1-fenoksi-2-propanol, 2-fenoksietanol

SUMMARY

The role of parabens in bladder cancer

Dr. Duran DÜZGÜN

Bladder cancer is a common disease with high morbidity and mortality worldwide. Parabens and aromatic alcohols are commonly used preservatives in personal care products. Studies in the literature have linked parabens to infertility, obesity, breast cancer, and prostate cancer; however, there is no information available regarding bladder cancer. In our study, we aimed to measure the levels of 7 parabens and 2 aromatic alcohol compounds in bladder tissue and investigate their relationship with bladder cancer.

Following ethical approval, male patients who underwent transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) for bladder cancer diagnosis and transurethral resection of prostate (TUR-P) for clinical benign prostatic obstruction (BPO) between 16.11.2022 - 09.08.2023 at Pamukkale University Faculty of Medicine Urology Clinic were included in the study. Participants' age, height, weight, number of children (NC), occupation, presence of chronic diseases, smoking, and personal care product use were recorded. According to the calculated power analysis, it was decided to include a minimum of 26 participants in each patient and control group. Bladder tumor tissue in the patient group and healthy bladder tissue in the control group were obtained. After the trial, all samples were analyzed by chromatographic method using high performance liquid chromatography (HPLC) device following pre-processing. Demographic data and analysis results were subjected to statistical processing.

There were 26 male patients in both patient and control groups. The mean ages in the patient and control groups were calculated as 71.5 and 70.5, respectively. 17 patients were diagnosed with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and 9 patients were diagnosed with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). 4 patients diagnosed with NMIBC were clinically considered as MIBC. Thus, there were 13 patients in both invasive and non-invasive groups. Except for smoking, no difference was observed between patient and control groups in terms of age, body mass index,

comorbid disease, occupation, and number of children. No difference was observed in the use of soap, shampoo, toothpaste, and deodorant containing parabens and aromatic alcohols between groups. Among parabens, propylparaben (PrP) was detected at the highest rate with a rate of 21.2%. Butylparaben and isobutylparaben were detected below the limit of detection (LOD). No statistically significant difference was found categorically and numerically among measurable parabens; however, it was observed to be high in the patient group. PE and PP were statistically significant and detected at high levels in the patient group compared to the control group. PP and smoking have been identified as factors increasing the risk of bladder cancer in logistic regression analysis; however, the relationship between PE levels and bladder cancer risk could not be evaluated as they did not fit the test. No correlation was found between PE, PP, and variables.

Studies have shown that parabens cause DNA damage, glycolipid metabolism disorders, and can cause cancer by exhibiting estrogen-like effects. In this study, the relationship between parabens and bladder cancer could not be established. Additionally, the association of PP with bladder cancer has been observed. There is a need for further studies with increased sample size using urine samples from bladder cancer cases and tumor and tumor-free bladder tissues.

Keywords: Bladder Cancer, Paraben, Aromatic Alcohol, 1-phenoxy-2-propanol, 2-phenoxyethanol

1. GİRİŞ

Mesane kanseri (MK), üriner sistemin en sık görülen 2. malignitesidir. Dünya çapında görülen en yaygın 10. kanser türüdür. Erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha sık görülmektedir.

Vakaların % 90'ını transizyonel hücreli kanser, % 5'ini skuamöz hücreli kanser, % 2'sini adenokarsinom ve geri kalan % 3'ünü sarkom, mesane metastazları oluşturmaktadır. Mesane kanseri vakalarının %75'ine mukoza sınırlı aşamada tanı koyulmaktadır. Geri kalan % 25'ine kas invaziv veya metastatik aşamada tanı koyulur.

Tütün ve mesleki karsinojen maruziyeti en önemli risk faktörleridir. Ağrısız hematüri mesane kanseri alarm semptomu kabul edilir. Makroskopik hematüride mikroskopik hematüriye göre yaklaşık 4 kat daha sık mesane kanseri koyulmaktadır.

Mesane kanseri şüphesi olan hastalarda görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle tümörün kas ve çevre dokulara invazyonunu değerlendirmede önemlidir.

Mesane kanseri temel tanı yöntemi sistoskopidir. KİOMK'de transüretal mesane tümörü rezeksiyonu standart tedavi yöntemidir. Kas invaziv mesane kanserinde radikal sistektomi uygulanır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) KİOMK'yi yeni risk sınıflamasına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere 4 risk grubuna ayırır. EAU tarafından düşük risk grubuna tek doz kemoterapi (KT), orta risk grubuna 1 yıl ve yüksek risk grubuna 3 yıl olmak üzere indüksiyon sonrası idame *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) tedavisi önerilmektedir.

Parabenler antimikrobiyal özelliklerinden dolayı kişisel bakım ürünleri, ilaç ve gıdalarda koruyucu olarak kullanılmaktadırlar. Sabun, şampuan, deodorant, diş

macunu, konserve, makyaj malzemeleri vb. olmak üzere birçok üründe kullanılmaktadırlar.

Metil, etil, propil ve bütılparaben en çok kullanılan parabendir. En sık maruziyet oral yolla olmaktadır. Vücuttaki yarı ömürleri kısa olup konjuge edilerek idrarla atılırlar. Tek başlarına kullanıldıklarında bakteristatik, kombine kullanıldıklarında bakterisidal olabilirler.

Parabenlerin deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı yaptığı, östrojen benzeri etki gösterdiği ve glikolipit metabolizmasını bozdukları; meme ve prostat kanseri, obezite, inferitilite ilişkili oldukları bildirilmiştir.

Mesane yapılan tek bir çalışmada sıçan mesane epitelinde parabenlerin hiperplazi ve papillom ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Parabenler östrojen benzeri etki göstermektedirler.

2-fenoksietanol ve 1-fenoksi-2-propanol antimikrobiyal özelliklerinden dolayı kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılan aromatik alkollerdir. Kore ve Avrupa'da bu kimyasallar için kozmetik formülasyonlarda % 1'e kadar kullanılmasına izin verilmektedir.

Çalışmamızda parabenler ve aromatik alkollerin mesane kanseri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Mesane kanseri grubunda tümör dokusundan örnek alınmıştır. Kontrol grubunda TUR-P sırasında normal mesane dokusundan örnek alınmıştır. 7 adet parabenin (metilparaben, etilparaben, propilparaben, izopropilparaben, bütılparaben, izobütılparaben, benzilparaben) ve 2 adet aromatik alkolün (2-fenoksietanol, 1-fenoksi-2-propanol) düzeyleri kalitatif ve kantitatif olarak ölçülmüştür. İnsanda ilk kez farklı paraben ve aromatik alkollerin mesane dokusundaki birikimi ve mesane kanseri ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MESANENİN ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1 Mesanenin Anatomisi

Mesane idrar depolama-boşaltma görevi yapan musküler ve luminal bir organdır. Yetişkin mesanesinin 400-500 ml ve duvar kalınlığı 3-5 mm'dir. Boş mesane yetişkinlerde simfizis pubisin arkasındadır. Boş mesanenin tepesi anterosuperiorda, tabanı posteroinferiorda olmak üzere üçgen piramit şeklindedir. Mesane tepesi ile tabanı arasındaki bölüme mesane gövdesi denir. Üreterler mesaneye posteroinferiordan birbirinden yaklaşık 5 cm uzaklıkta oblik olarak girerler. Mesane tabanında birbirinden yaklaşık 2,5 cm uzaklıkta orifisleri oluştururlar. Orifisler arasında bulunan interüreterik bar ile mesane boynu arasında oluşan üçgene trigon denir. Erkeklerde puboprostatik bağlarla pubis alt kenarına ve rektovezikal bağlarla rektuma tutunur.

Mesane posteriorda erkekte rektum, seminal veziküller ve vas deferens; kadında ise vajen ön duvarı ve uterus ile komşudur. Erkekte mesane ile rektum arasında rektovezikal fasya bulunur. Mesane süperioru peritonla kaplı olup sigmoid kolon ve ince barsaklarla komşudur. Mesane yan yüzeyleri peritonla kaplı olmayıp levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubis ile arasında retzius poşu bulunur. Erkeklerde mesane boynu prostat tabanına oturur ve internal orifisi oluşturur.

Mesanenin kanlanması internal iliak arterden ayrılan inferior ve superior vezikal arter ile sağlanır. Orta ve üst bölümü superior vezikal arterden, alt bölümü inferior vezikal arterden beslenir. Damarlar arasında zengin anastomoz vardır. Venöz kan pleksuslar aracılığı ile internal ilak vene dökülür. Mesanenin üst kısmının lenfatik drenajı eksternal iliak lenf nodlarına, alt kısmının drenajı internal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Mesane boynu drenajı sakral veya *common* iliak lenf nodlarına drene olur.

Sempatik lifler torokal 11-12 ve lomber 1-2; parasempatik lifler sakral 2-4 segmentinden gelir. Sempatik lifler sempatik trunkus içinde ilerleyip önce aortik

pleksusa sonra superior hipogastrik pleksusu katılır. Bu pleksustan çıkan sağ ve sol hipogastrik sinir pelvik sinirden gelen liflerle pelvik ve vezikal pleksusu oluşturur. Sempatik sistem mesanenin gevşemesini, parasempatik sistem mesanenin kasılmasını sağlar. Gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik liflerle; ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik liflerle taşınır.

2.1.2 Mesanenin Embriyolojisi ve Histolojisi

Kloaka 4. ve 7. haftalar arasında ürorektal septum ile ürogenital sinüs ve anorektal kanal şeklinde iki boşluğa ayrılır. Mesane ürogenital sinüsün pelvik bölümünden oluşur. Mesane öncesinde allantois ile bağlantılıdır. 18. haftada bağlantı oblitere olarak urakusu oluşturur [1].

Mukozayı mesanenin iç yüzeyini döşeyen 4-8 kat transizyonel epitel hücreleri oluşturur. Boş mesanede epitel hücreleri kübik ve oval iken, mesane dolduğunda yassılaşıp. Submukozada elastik ve kollajen liflerinden oluşan gevşek bağ dokusu ve kan damarları yer alır. Trigonda submukoza bulunmaz. Boş mesanenin iç yüzeyi plikalı, trigon bölümü düzdür. Detrusör kası ortada sirküler, iç ve dışta longitudinal olmak üzere 3 tabaka halindedir. İç ve dış longitudinal tabaka erkekte prostatik üretra distaline kadar uzanır, kadında eksternal meaya kadar uzanır. Seroza kollajen ve elastik liflerden oluşan mesanenin dışını örten yapıdır [2].

2.2 MESANE KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

2.2.1 Mesane Kanserinin Epidemiyoloji

Mesane kanseri bütün kanserlerin % 3'ünü oluşturmaktadır [3]. İstatistiklere göre 2020'de dünya çapında MK olan 573.278 yeni vaka saptanmış ve MK nedeniyle 212.536 ölüm yaşanmıştır [4]. Türkiye'de 2020 yılında 12.248 kişiye MK tanısı koyulmuş ve 3771 kişi bu nedenle ölmüştür [5].

Mesane kanseri genellikle yaşlı popülasyonda daha fazla görülen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastaların % 90'ı 55 yaşın üstündedir ve ortalama tanı yaşı 73'tür [3]. MK düşük dereceli ve non-invaziv olarak genç erişkinlerde görülebilir [6].

Mesane kanseri insidansı en yüksek bölgeler Kuzey Amerika, Güney ve Batı Avrupa; en düşük olduğu bölgeler Orta ve Batı Afrika, Orta Amerika'dır. Yunanistan erkekler arasında en yüksek orana sahipken, Lübnan kadınlar arasında en yüksek orana sahiptir.

Erkeklerde kadınlara göre 4 kat sık görülmektedir. Dünya çapında erkeklerde 9,6/100.000 ve kadınlarda 2,4/100.000 insidansa; erkeklerde 3,2/100.000 ve kadınlarda 0,9/100.000 mortaliteye sahiptir. Erkekler arasında görülen 6. en sık kanser ve kansere bağlı mortalitede 9. sıradadır [7].

2.2.2 Mesane Kanserinin Etiyolojisi

Mesane kanserlerinin % 90'ını oluşturan transizyonel hücreli kanser (TCC) ürotelyumun sigara ve mesleki kimyasal maruziyeti ile yüksek oranda ilişkilidir. Vakaların yaklaşık % 80'ine 65 yaş üstündeki yetişkinlerde teşhis koyulur. Bu durum maruziyetten onlarca yıl sonra gelişen bir hastalık seyrini gösterir [8].

Sigara, MK için en büyük risk faktörüdür ve riski 3-4 kat arttırdığı bildirilmiştir [9]. Sigara dumanı; 2-naftilamin, 4-aminobifenil, o-toluidin gibi karsinojen özellikte aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonları içerir. Bu metabolitler mutasyonlar yoluyla onkogenleri aktive edebilir veya tümör baskılayıcı genleri baskılayarak karsinogeneze sebep olabilir [10]. Sigara içme süresi ve yoğunluğu ile MK riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [11]. Sigara dumanına pasif maruziyetin MK riskinin % 22 oranında artırdığı tespit edilmiştir [12]. Elektronik sigaralar da benzer kanserojenler içerdiğinden sigaraya benzer etki göstereceği bildirilmektedir [13].

Mesleki karsinojen maruziyeti, mesane kanserinin 2. önlenebilir risk faktörüdür ve aromatik aminlere, klorlu/polisiklik aromatik hidrokarbonlara mesleki maruziyettir [14]. Mesane kanserojeni olduğundan şüphelenilen/rolü olan ajanlar arasında benzidin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, o-toluidin, 4,4'-metilenbis[2-kloroanilin] (MBOCA), perkloretilen, metal işleme sıvıları, dizel egzoz dumanı bulunur [15, 16]. Bu bileşiklerin yaygın olarak kullanıldığı petrol, tekstil, kuru

temizleme, lastik, boya, deri, matbaa ve metal endüstrisinde çalışanlar risk altındadır [16, 17]. Karbon yanma ürünlerine maruz kalan itfaiyecilerde [18], dizel egzoz dumanına maruz kalan işçilerde [19], saç boyası vb. kimyasallara maruz kalan kuaförlerde [20] MK riski artmaktadır.

Yüksek miktar sıvı tüketiminin idrarda bulunan metabolitlerin derişimini düşürerek kanser riskini azalttığı bildirilmiştir [21]. İçme suyunda arseniğe maruziyetin mesane kanseri riskini artırdığı [22, 23] ve arseniğin metilasyonunda yetersiz bireylerin mesane kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir [24].

Over, testis, serviks, uterus ve prostat kanserleri ile non-hodgkin lenfoma için radyoterapi verilmesi MK gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir [25]. Radyoterapi (RT) sonrası daha çok trigon lokalizasyonunda, transiyonel hücreli dışı karsinom gelişme olasılığının yükseldiği bildirilmiştir [26].

Mesane kanseri vakalarının sadece % 7'sinin kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir [27]. Detoksifikasyonda rol oynayan NAT2 ve GSTM1 genlerinin polimorfizminin çevresel karsinojenlere karşı duyarlılığı artırdığı bildirilmektedir. Sigara içenlerde NAT2 yavaş asetilleyicilerde ve GSTM1 olmayanlarda MK riskinde artış olmaktadır [28]. Cowden [29] ve Lynch [30] sendromunda MK riski artmaktadır. Fibroblast *growth* faktörü reseptörü (FGFR) mutasyonu, nükseden MK hastalarının % 20'sinde saptanmıştır [31].

Siklofosfamid MK riskini belirgin olarak artırmaktadır. Yıkım ürünleri olan akrolein ve fosfamid mustard mutajenik etki göstermektedir. Siklofosfamid ile birlikte mesna kullanımı mesane kanseri riskini azaltır [32]. 2 büyük meta-analizde, oral antidiyabetik ajan olan pioglitazonun MK riskini artırdığı bildirilmiştir [33, 34].

Diyetle alınan besinlerin MK riski ve koruyucuğu açısından pek çok çalışma yapılmıştır, ancak sonuçlar çelişkilidir [35]. Yüksek kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin mesane kanseri riskini sırasıyla % 17 ve % 10 artırdığını bildirilmiştir [36]. Çalışmalarda çay, kahve ve alkol tüketimi ile MK arasında ilişki saptanmamıştır [37, 38]. MK için E vitamini ve selenyumun koruyucu olmadığı, ancak D vitamininin koruyucu olduğu bildirilmiştir [39, 40]. Vücut kitle indeksinde

(VKİ), her 5 kg/m² artış için MK riskinin % 4,2 arttığı bildirilmiştir [41]. Bir vaka kontrol çalışması, metabolik sendromlu hastaların 2 kat risk artışı olduğunu bildirmiştir [42].

Mesanein skuamöz hücreli karsinomu, şistozomiyazisin endemik olduğu Orta Doğu ve Afrika bölgelerinde sık görülür [43]. Kanser oluşumu sigara veya kimyasal maruziyetten çok daha hızlı ortaya çıkmaktadır [44]. Erkeklerde 4-5 kat daha sık görülmekte ve ortalama tanı yaşı 40-49'dur. Ayrıca sistit, kalıcı kateter veya taş varlığında MK riskinde artış görülmektedir. Nitrit ve n-nitrozamin bileşiklerinin karsinogenez ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [45]. Mesane kanseri risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir [46].

Tablo 1: Mesane kanseri risk faktörleri

Tütün maruziyeti	Mesleki karsinojenler	Üriner sistem hastalıkları	Cinsiyet İrk, Yaş	Beslenme Sıvı tüketimi	İlaçlar	Genetik Radyasyon
Sigara kullanımı	2-naftilamin	Şistomiyazis	Erkek	Kırmızı işlenmiş et	Siklofosfamid	NAT2
Sarı/siyah tütün	Benzidin	Kalıcı kateter	Beyaz ırk	Obezite	Pioglitazon	GSTM1
Nargile	4-Aminobifenil	Tekrarlayan sistit	İleri yaş	Klorlama yan ürünleri		FGFR
Elektronik sigara	o-toluidin	Mesane taşı		Arsenik		Cowden sendromu
Pasif içicilik	MBOCA			Az sıvı tüketimi		Lynch sendromu
	Metal işleme sıvıları					BT/röntgen
	Perkloretilen					Radyoterapi

2.3 MESANE KANSERİ TANISI

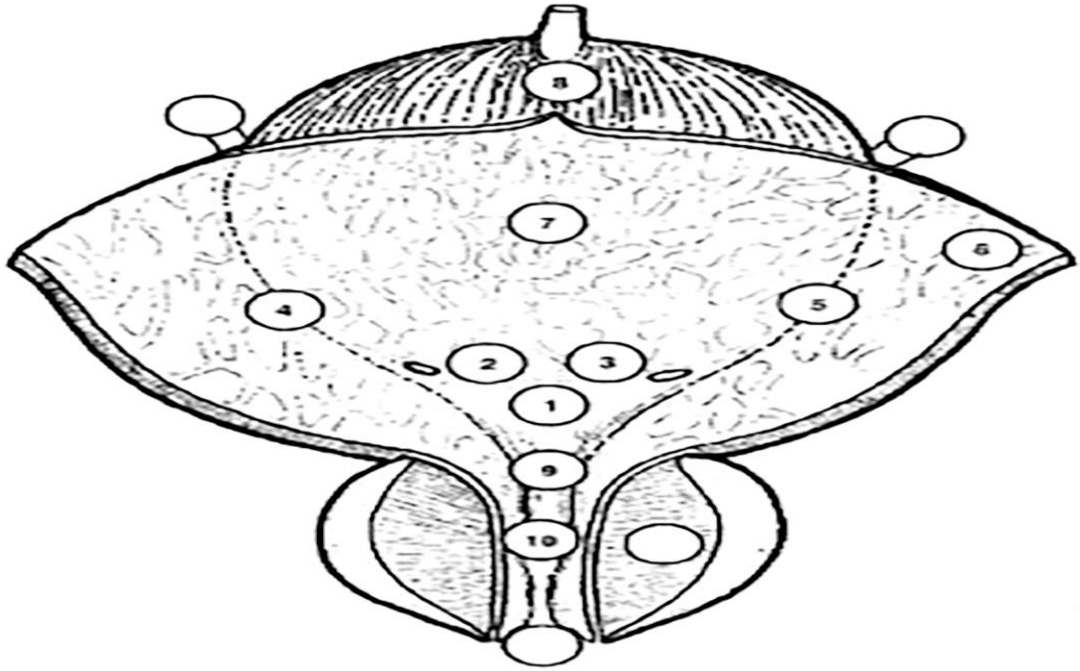
2.3.1 Öykü ve Fizik Muayene

Ağrısız pıhtılı hematüri, % 85 hastada MK'nin tipik semptomudur. Alt üriner sistem irritatif semptomları ile başvuran hastalar şüphe halinde karsinoma in situ (CIS) açısından değerlendirilmelidir [47]. Edward ve ark. makroskopik hematürinin % 18.9 ve mikroskopik hematürinin ise % 4,8 malignite riski olduğunu bildirilmiştir [48].

Bimanuel muayene pT3 MK olan hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Anestezi altında erkek hasta bir parmak rektumda, kadında vajende iken diğer elle suprapubik bölge muayene edilerek kitlenin mobilitesi hakkında bilgi edinilir [49].

2.3.2 Sistoskopi, Fotodinamik Tanı ve Dar Bant Görüntüleme

Mesane kanseri tanısı sistoskopi ve TUR-MT ile alınan dokunun histopatolojik incelemesi ile koyulur [50]. Erkeklerde üretra, prostat, mesane boynu ve mesanenin tüm duvarları 30 ve 70 derece optik ile değerlendirilmelidir. Papiller tümörler haricinde CIS araştırması yapılmalıdır. CIS kırmızı-kadifemsi alanlar olarak görülür [51]. Mesanedeki lezyonların yeri, sayısı ve boyutu not edilerek mesane diyagramı kullanılması EAU tarafından önerilmektedir (Şekil 1) [50].



- 1) Trigon 2) Sağ üreter orifisi 3) Sol üreter orifisi 4) Sağ duvar
5) Sol duvar 6) Anterior duvar 7) Posterior duvar 8) Kubbe
9) Mesane boynu 10) Prostatik üretra

Şekil 1: EAU tarafından önerilen mesane diyagramı

Fotodinamik tanı mesaneye 5-aminolevulinik asit veya heksaminolevulinik asit verilir ve mesane mavi-mor ışık ile değerlendirilir. Özellikle CIS tanısında duyarlı bir yöntemdir [52]. Yakın zamanlı rezeksiyon ve BCG sonrası yalancı pozitif

sonuç verebilmektedir [53]. Dar bant görüntüleme 2 ışık bandından oluşur ve hipervasküler tümör ile ürotelyum arasında netlik sağlar [54].

2.3.3 Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu ve En-Blok Rezeksiyon

Mesane kanserinde TUR-MT tanı ve tedavinin ilk basamağını oluşturur ve aynı zamanda lokal evreleme sağlar [55]. İşlem genellikle 26-18 French (F) rezektoskopi ile gerçekleştirilir. İnce çaplı rezektoskop kullanımı üretral yaralanma ve darlık riskini azaltır [56]. Tümörün önce ekzofitik kısmı, ardından tümör tabanı ve çevresi rezeke edilmelidir ve ayrı kaplarda patolojiye gönderilmelidir [57]. Tümör çevresinin 8 mm güvenlik sınırı ile rezeksiyonu nüks riskini % 58'den % 19'a indirdiği bildirilmiştir [58].

Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu sırasında muskularis propria örnekleme amaçlanırken perforasyon riski açısından dikkat edilmelidir. Ta düşük derece veya primer CIS tanısı olan hastalarda kas örneklemesinin zorunlu olmadığı bildirilmiştir [50].

Hızlı rezeksiyon kanamalara neden olurken, yavaş rezeksiyon koter artefaktına neden olmaktadır [56]. Rezeksiyon bitiminde tümöral parçalar ellik ile dışarı alınır. Kanama kontrolü sonrası mesane son kez kontrol edilir. TUR-MT'nin boyutuna, derinliğine ve perforasyon varlığına göre mesane uygun süre 3 yollu 20-22 F sonda ile drene edilir [56].

Mesane yan duvarlarda rezeksiyon esnasında obturator sinir uyarılmasına bağlı obturator refleksi oluşabilir. Hastanın bacağına hareket etmesi sonucu mesane perforasyonu riski oluşmaktadır. Genel anestezi tercih edilmesi [59], kesik kesik rezeksiyon yapılması, bipolar elektrokoter kullanımı ve mesanenin gerilmesinden kaçınılması obturator refleksi gelişimini engelleyebilir [56].

Mesane boynunda tümör varsa, mesanede CIS varlığı/şüphesinde, mesanede tümör yokken sitoloji pozitifse veya prostatik lojda anormal görünüm olduğunda prostatik üretradan biyopsi önerilir [60]. Tümörün lokalize edilemediği sitoloji pozitif vakalarda, CIS takipli hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için random biyopsi önerilmektedir [61].

Ekzofitik tümörlerde, tümörün tümü en-blok rezeke edilebilir. Enerji kaynağı olarak monopolar veya bipolar akım, holmiyum veya tilyum lazer kullanılabilir [62]. Böylece numunenin patolojik incelemenin kolaylaştığı, tümörün ekilme ve nüks riskinin azaldığı düşünülmektedir. 3 cm'nin altında tek ve/veya 4'ten az tümörlerde önerilmektedir [63].

2.3.4 Tekrar Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu

Tekrar transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (ReTUR-MT) EAU tarafından tüm T1 tümörlerde, inkomplete transüretral rezeksiyon sonrasında ve numunede kas olmaması durumunda (Ta düşük grade ve CIS hariç) önerilmektedir [64]. T1 tümörlerde % 51 rezidü tümör, % 8 düşük evreleme bildirilmiştir. Rezidüel tümör çoğunlukla ilk rezeksiyon alanında saptanır [65]. ReTUR-MT rekürrensiz ve progresyonsuz sağkalımı uzatmaktadır [60]. ReTUR-MT ilk rezeksiyondan 2-6 hafta sonra önerilmektedir [66].

2.3.5 Sitoloji ve Hızlı Tanı Testleri

Sitoloji, sitoliz nedeniyle sabah ilk idrarı dışında 25 cc taze idrar örneği ile değerlendirilir [50]. Sitolojik incelemenin yüksek dereceli tümörler için % 84, düşük dereceli tümörler için % 16 duyarlı; tüm tümörler için % 86 özgül olduğu bildirilmektedir [67]. Pozitif sitoloji üriner sistemde ürotelyal karsinom düşündürürken, negatif sitoloji tümör olmadığı anlamına gelmemektedir [68]. Taş, enfeksiyon, intravezikal tedavi ve yetersiz hücre alınması sonucu etkilemektedir [69]. Sitopatoloji analizinde 2015'te yayınlanan Paris raporlama sistemi kullanılmalıdır [70]. Bu sisteme göre tanısal değil, negatif, atipik, şüpheli ve malign olmak üzere 5 kategoride değerlendirilmektedir [71].

UroVysion, BTA-STAT/Trak, NMP-22, FGFR3/TERT, ImmunoCyt, mikrosatellit analizi gibi moleküler belirteçlerden MK tanı ve takibinde henüz kabul görmemiştir. Duyarlılıkları yüksek ve özgüllükleri düşüktür. BCG yanıtının değerlendirilmesinde UroVysion testi önerilmektedir [72]. Sistoskopinin yerini alamazlar, ama sistoskopinin CIS tanısında duyarlılığını artırabilirler [50].

2.4 MESANE KANSERİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.4.1 İntravenöz Ürografi

İntravenöz ürografinin gecikmiş fazında (sistogram), mesane içindeki papiller tümör dolum defekti olarak görülür. Küçük tümörler ve divertikül içi tümörler tespit edilemeyebilir. MK tespit oranı % 26-86 arasında, boyut alt sınırı 0,5-1 cm olarak bildirilmektedir [73].

2.4.2 Ultrasonografi (USG)

Mesane kanserinin USG ile görüntülenmesi tümörün boyutuna ve yerine bağlıdır. 0,5 cm'den küçük tümörler, mesane kubbesi ve boynundaki tümörler gözden kaçabilir. Mesane tümörü sonografik tespit oranları % 82-95 arasında değişmektedir [74]. Doppler USG, tümörü hematomdan ayırt edebilir. Mesane tümörü lümene protrüde ekojenik kitle şeklinde görünür [75].

2.4.3 Bilgisayarlı Tomografi

Hematürinin ilk araştırması için BT ürografi çekilir. Üst üriner sistemin metakron tümörlerinin tanısında BT önemlidir [76]. BT ürografi, mesane tümörü saptanmasında % 91 ve evrelemede % 35-55 doğruluk ile en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir [77, 78]. MK intralüminal polipoid, nodüler bir kitle veya lokalize duvar kalınlaşması olarak ortaya çıkar. Üreteral orifis tutulumunda hidronefroz görülebilir [79]. BT'de detrusöre invazivlik derecesi doğru değerlendirilemez [80]. Lenf lodunun kısa eksen çapı 8-10 mm'den fazlaysa BT'de önemli kabul edilir [81].

2.4.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntülemenin yumuşak doku rezolüsyonu nedeniyle MK evrelemede BT'ye göre üstündür [82]. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) detrusör ve çevre organlara invazyonu değerlendirmede önemlidir [83, 84]. DAG'de tümörün hiperselülaritesine bağlı olarak daha yüksek sinyal yoğunluğu ortaya çıkar [85]. DKG'nin tümör neoanjiyogeneze bağlı olarak tümörün kas invazyonunu ayırt etmede % 97, organa sınırlılığı ayırt etmede % 84 doğruluğu bildirilmiştir [86]. 2018'de MK evrelemesi, 5

kategoriye sahip olan VI-RADS (mesane görüntüleme, raporlama ve veri sistemi) ile standartlaştırılmıştır. Bu sistemin TUR-MT ve BCG öncesi doğruluğu fazladır [87].

2.4.5 Pozitron Emisyon Tomografisi

18-florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), glikozun metabolik durumunu gösteren işlevsel görüntüleme yöntemidir. BT ile değerlendirilemeyen küçük lenf nodlarında metastazı gösterebilir. 18-florodeoksiglikozun (FDG) böbreklerden eliminasyonu mesane tümörünün değerlendirilmesini engellemektedir. Mesane tümörünü saptamada duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla % 60, % 88 ve % 78 bildirilmektedir [88]. FDG-PET'in MK uzak metastazında [89] ve kemoradyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir [90].

2.5 MESANE KANSERİ EVRELEMESİ

Mesane kanseri evrelemesinde TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi kullanılmaktadır. T, primer tümörün mesane ve çevre dokulara invazyon derinliğini; N, bölgesel lenfatik tutulumu ve M, ise diğer organ ve bölgesel olmayan lenf nodlarına (LN) yayılımı gösterir. 2009'da yayınlanan TNM sınıflaması 2017'de güncellenerek 8. edisyonu yayınlanmıştır [91]. 2017 TNM evrelemesi Tablo 2'de verilmiştir [64].

Tablo 2: 2017 TNM evrelemesi

T—primer tümör	
Tx	Primer tümör saptanmamış
T0	Primer tümör izlenmemiş
Ta	İnvaziv olmayan papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ (CIS)
T1	Subepitelyal bağ doku invazyonu
T2	Kas invazyonu
T2a	Yüzeysel kas dokusu invazyonu
T2b	Derin kas dokusu invazyonu
T3	Perivezikal doku invazyonu
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4	Çevre organ invazyonu
T4a	Erkeklerde prostat stroması, seminal vezikül; kadında uterus, vajina invazyonu
T4b	Tümörün pelvis veya karın duvarı invazyonu
N—bölgesel lenf düğümleri	
NX	Tespit edilemeyen bölgesel lenf nodları
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı
N2	Gerçek pelviste multiple lenf nodu metastazı
N3	<i>Common</i> iliak lenf nodu metastazı
M—uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Diğer uzak metastazlar

T0: Sistektomi materyalinde rezidü ürotelyal karsinom olmamasıdır [92]. Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulamasının yaygınlaşmasıyla insidansının yaklaşık % 30 olduğu bildirilmiştir [93].

Ta: Mesane mukozasına sınırlı tümörlerdir.

Tis: CIS mukoza sınırlı, düz, yüksek dereceli ve agresif ürotelyal karsinomdur. MK'nin % 10'u CIS'dir ve kas invaziv hastalığa progresyon riski vardır [94]. Mesanede, üst üriner sistemde ve prostatik üretrada ortaya çıkabilir [95]. Primer, sekonder ve eşzamanlı olmak üzere 3 tipi vardır [96].

T1: Lamina propriayı invaze eden tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lamina propria invazyon boyutu ve derinliğinin prognostik değeri olduğu için T1 evresinde alt sınıflama önermektedir.

T2: Muskularis propria invazyonunu tanımlar. Yüzeyel invazyon T2a, derin invazyon ise T2b olarak adlandırılır. Gakis ve arkadaşları T2a ve T2b'nin kansere özgü sağkalım oranlarını sırasıyla % 84,8 ve % 59,6 olarak bildirmiştir [97]. Divertikül tümörleri tüm mesane tümörlerinin % 1'ini oluşturur. Divertikülde kas tabakası bulunmadığı için T2 evresi yoktur [98, 99].

T3: Perivezikal yumuşak doku invazyonu; T3a: mikroskopik, T3b: makroskopik invazyonu ifade eder. T3a ve T3b tümörlerin kansere özgü sağkalımları sırasıyla % 64,4 ve % 55 olarak bildirilmiştir [100].

T4: Komşu organlara invaze eden perivezikal tümörü ifade etmektedir. T4a: erkekte prostat stroması veya seminal vezikül, kadında uterus veya vajina ve T4b: pelvik veya abdominal duvar invazyonunu ifade eder [98]. T4a ve T4b 5 yıllık sağkalımı sırasıyla % 38 ve % 18,3 olarak bildirilmiştir [101]

Bölgesel LN'ları: Perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak, sakral ve *common* iliak lenf nodlarıdır [98]. Bölgesel lenf nodları ötesinde LN metastazları M1a kabul edilmektedir [98]. Lenf nodu metastazı varlığı kötü prognoz ile ilikilidir [102].

2.5.1 Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri

Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu mesane kanseri tanı, tedavi ve evrelemesinde altın standarttır [103]. Doğru patolojik evreyi elde etmek için tüm tümör ve kas tabakasının rezeksiyonu gerekmektedir [104-106].

DSÖ Patolojik ve Histolojik Sınıflama Sistemleri

Ürotelyal karsinomlar için 1998 yılında DSÖ ve Uluslararası Ürolojik Patologlar Derneği (ISUP), 1973 DSÖ sınıflamasından farklı histolojik sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflama 2004 yılında güncellenmiş ve 2016 yılında aynı şekilde kabul edilmiştir [107-109]. DSÖ 2004/2016 sınıflamasına göre invaziv olmayan

ürotelyal patolojiler ürotelyal papillom, inverted ürotelyal papillom, malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon, düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi (DMPÜN), ürotelyal displazi ve ürotelyal karsinom olarak belirlenmiştir. Ürotelyal karsinom düşük (LG) ve yüksek (HG) dereceli olmak üzere ikiye ayrılmıştır [110]. EAU kılavuzu evrelemede 2017 TNM sistemini, derecelendirmede 1973 ve 2004/2016 DSÖ sınıflamasının her ikisini de önermektedir [50]. DSÖ 1973 ve 2004/2016 sınıflama sisteminin karşılaştırması ve gruplar arasında kayma şekil 2’de gösterilmiştir.

G1	G2	G3	WHO 1973
DMPUN	LG	HG	WHO 2004/2016

Şekil 2: WHO 1973 ve 2004/2016 sınıflaması

Prognostik Faktörler

Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC), KİOMK’de nüks ve progresyonunu öngörmek için 2006 yılında 2596 hasta inceleyerek bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu skorlama sisteminde 6 adet faktör değerlendirilmektedir. Bu faktörler tümör sayısı, tümör boyutu, önceki rekürrens durumu, tümör evresi, tümör derecesi ve CIS varlığıdır. Nüks skoru 0-17, progresyon skoru 0-23 arasındadır. Bu sisteme göre hastalar 4 prognostik gruba ayrılmıştır [111].

Ta ve T1 tümörlerin progresyon riski sırasıyla % 6 ve % 20-25’tir. Bundan dolayı T1 tümörlerde re-TUR-MT önerilmektedir. Ta tümörlerin çoğu düşük dereceli iken T1 tümörlerin tama yakını yüksek derecelidir. CIS varlığı progresyon skoruna etki eden en önemli faktördür. Tedavi edilmeyen CIS’nin kas invaziv hastalığa ilerleme oranı % 54 olduğu bildirilmiştir [50, 112].

Rekürrense etki eden en önemli faktörler tümör sayısı ve boyutu, önceki rekürrens durumu; progresyona etki eden en önemli faktörler ise tümör evre ve derecesi, CIS

varlığıdır [50, 111, 113]. EORTC rekürrens ve/veya progresyona etki eden risk faktörleri Tablo 3’te, 1. ve 5. yıl rekürrens ve progresyon olasılıkları Tablo 4’te verilmiştir [113].

Tablo 3: EORTC skarlama sistemi

Faktörler		Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı	tek	0	0
	2-7	3	3
	≥ 8	6	3
Tümör boyutu	<3 cm	0	0
	≥ 3 cm	3	3
Önceki rekürrens durumu	primer	0	0
	≤ 1 /yıl	2	2
	> 1 /yıl	4	2
Tümör evresi	Ta	0	0
	T1	1	4
Eşlik eden CIS	yok	0	0
	var	1	6
Tümör derecesi	derece 1	0	0
	derece 2	1	0
	derece 3	2	5
Toplam skor		0-17	0-23

Tablo 4: EORTC rekürrens ve progresyon olasılıkları

Rekürrens skoru	1. yıl rekürrens (%)	5. yıl rekürrens (%)
0	15	31
1-4	24	46
5-9	38	62
10-17	61	78
Progresyon skoru	1. yıl progresyon (%)	5. yıl progresyon (%)
0	0,2	0,8
2-6	1	6
7-23	5	17
14-23	17	45

Üroloji Derneği Onkolojik Tedavi Grubu (CUETO), BCG tedavisi alan 1062 hastayı inceleyerek başka bir skarlama sistemi önermiştir. Nüks ve progresyonu öngören skarlama sistemi 7 adet faktörü değerlendirmektedir. Bu faktörler cinsiyet, yaş, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, tümör evresi, tümör derecesi ve CIS

varlığıdır. Nüks skoru 0-16, progresyon skoru 0-14 arasındadır. Hastalar bu sisteme göre 4 gruba ayrılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda her iki modelin nüks ve progresyon riskini yüksek hesapladığı bulunmuştur. BCG tedavisi alan hastalarda EORTC modelinin nüks ve progresyon riskini yüksek hesapladığı bulunmuştur [114].

EAU KİOMK Skorlama Sistemi

EAU, KİOMK için 2021’de yeni bir skorlama sistemi önermiştir. Bu sisteme göre hastalar 4 risk grubuna ayrılmaktadır. DSÖ 1973 veya DSÖ 2004/2016 sınıflama sisteminden yalnızca biri yeterlidir ve ikisi de mevcutsa DSÖ 1973’e göre risk grubunun belirlenmesi önerilmektedir. DMPÜN, LG tümörler içinde değerlendirilmektedir. Tek merkezli BCG tedavisi alan 529 hastayla yapılan çalışmada yeni EAU KİOMK skorlama sistemi doğrulanmıştır [115].

Skorlama sisteminde primer CIS, tekrarlayan tümörler, varyant histoloji (VH) ve lenfovasküler invazyon (LVİ) dikkate alınmamıştır. EAU prostatik üretrada CIS, VH ve LVİ bulunan tüm hastaları çok yüksek risk grubuna dahil edilmesini önermektedir [64]. EAU KİOMK risk grupları; 1, 5 ve 10 yıllık progresyon oranları Tablo 5 ve 6’da verilmiştir.

Tablo 5: EAU KİOMK prognostik faktör risk grupları

(Ek klinik risk faktörleri: yaş > 70, multiple papiller tümörler, tümör çapı > 3 cm)

Risk grupları	
Düşük risk	Primer, tek, TaT1 LG/G1 < 3 cm, CIS yok, yaş ≤ 70 Ek klinik risk faktörlerinden en fazla birisi var, CIS yok primer Ta LG/G1 tümör
Orta risk	CIS yok, düşük, yüksek veya çok yüksek risk gruplarına dahil edilmeyen hastalar
Yüksek risk	Tüm T1 HG/G3 tümörler, CIS yok (çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç) Tüm CIS hastaları (çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç)
	Evre, derece ve ek klinik risk faktörleri:
	Ta LG/G2 veya T1 G1, CIS yok, 3 risk faktörünün tümü var
	Ta HG/G3 veya T1 LG, CIS yok, en az 2 risk faktörü var
	T1G2, CIS yok, en az 1 risk faktörü var
Çok yüksek risk	Evre, derece ve ek klinik risk faktörleri:
	3 risk faktörünün tümü ile Ta HG/G3 ve CIS
	En az 2 risk faktörü ile T1 G2 ve CIS
	En az 1 risk faktörü ile T1 HG/G3 ve CIS
	T1 HG/G3, CIS yok, 3 risk faktörü de var

LG: düşük derece, HG: yüksek derece, G1: derece 1, G2: derece 2, G3: derece 3

Tablo 6: EAU KİOMK risk grupları 1, 5 ve 10 yıllık progresyon olasılıkları

Risk grubu		Progresyon riski (%)	
DSÖ 2004/2016 ile yeni risk grupları	1 yıl	5 yıl	10 yıl
Düşük	0,06	0,93	3,70
Orta	1	4,90	8,50
Yüksek	3,50	9,60	14
Çok yüksek	16	40	53
DSÖ 1973 ile yeni risk grupları	1 yıl	5 yıl	10 yıl
Düşük	0,12	0,57	3
Orta	0,65	3,60	7,40
Yüksek	3,80	11	14
Çok yüksek	20	44	59

Varyant Histoloji ve Lenfovasküler İnvazyon

Varyant histoloji, klasik ürotelyal karsinomdan daha kötü prognozludur [116]. LVİ patolojik *upstaging* ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [117, 118]. 5 yıllık progresyon riski LVİ varlığı, VH varlığı ve her ikisinin varlığında % 38,7, % 47,3 ve % 78,3 olduğu belirtilmiştir [119]. Ürotelyal karsinom VH'leri Tablo 7'de verilmiştir [120].

Tablo 7: Ürotelyal karsinom VH'leri

1. Vakaların % 90'dan fazlasını oluşturan ürotelyal karsinom
2. Lokal olarak glandüler, skuamöz veya trofoblastik değişime uğramış ürotelyal karsinomlar
3. Mikropapiller yapılar oluşturan ürotelyal karsinom
4. Yuvalanmış varyant (büyük yuvalanmış varyant dahil) ve mikrokistik ürotelyal karsinom
5. Farklılaşmamış dev hücreli ürotelyal karsinom
6. Ürotelyal karsinomun lenfoepitelyoma benzeri alt tipi
7. Küçük hücreli karsinomlar
8. Sarkomatoid yapıda ürotelyal karsinom
9. Nöroendokrin varyant gösteren ürotelyal karsinom
10. Nadir differansiyasyonlar gösteren ürotelyal karsinomlar

Lenfovasküler invazyon, lenf veya kan damarları içinde tümör hücrelerinin bulunmasıdır. TUR-MT'de LVİ varlığında radikal sistektomi (RS) veya NAKT gibi agresif tedaviler önerilir [121, 122].

KİOMK Tedavisi

Avrupa Üroloji Derneği (EAU), Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) düşük dereceli Ta tümörlerde erken tek doz KT önermektedir [123]. Mitomisin C, epirubisin, pirarubisin ve gemitabin etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır [124]. Çalışmalarda ilk 24 saat içinde uygulanmasına karşın ilk 2 saat içinde tümör hücreleri implante olmadan yapılmalıdır [125]. İntravezikal KT için süre 1 saat önerilmekte ve süreden çok ilaç konsantrasyonunun önemli olduğu bildirilmektedir [126]. Son metaanalizlerde tek intravezikal instilasyonun 5 yıllık nüks oranını azalttığı, ama progresyonu ve kansere bağlı mortaliteyi etkilemediği

bildirilmiştir [127-129]. Perforasyon ve/veya irrigasyon gerektiren hematüri varlığında önerilmemektedir [130].

Düşük risk grubunda erken tek doz KT yeterlidir [123]. Orta risk grubunda EAU kılavuzu erken tek doz KT ile birlikte veya birlikte olmadan 1 yıl süreyle intravezikal BCG önermektedir [131]. Yüksek risk grubunda 6 haftalık indüksiyonu takiben 3. ve 6. ayda, sonrasında 3 yıla tamamlayacak şekilde 6 ayda bir 3'er doz idame BCG tedavisi önerilmektedir [132]. Çalışmalar, orta riskli tümörlerde üçte bir ve yüksek riskli tümörlerde tam doz BCG'nin yeterli olduğunu göstermiştir [106]. BCG progresyonu önlediği gösterilen tek ilaçtır [131]. BCG suşları arasında yapılan metaanalizlerde fark saptanmamıştır [133]. BCG yanıtı olmayan hastalarda radikal sistektomi önerilmelidir [131].

Bacillus Calmette-Guérin tedavisinin ciddi yan etkileri % 5'in altındadır ve genelde ilk 1 yıl içinde görülür [134]. Düşük BCG dozu ile lokal yan etkiler azalır, ama sistemik yan etkilerde değişiklik olmaz. En sık görülen yan etki sistit semptomlarıdır. Yanıtsızlık veya kontrakte mesane durumunda radikal sistektomi önerilmelidir. Semptomatik granülomatöz prostatitte BCG kesilmeli 3 ay izoniazid ve rifampisin verilmelidir [135]. Epididimoorşit durumunda tedavi kesilmeli kinolon başlanmalı, abse veya yanıtsızlık durumunda orşiektomi önerilmektedir [136].

Bacillus Calmette-Guérin tedavisi makroskopik hematüri, travmatik kateterizasyon, semptomatik üriner enfeksiyon durumunda ve TUR-MT sonrası 2 hafta içinde yapılmamalıdır [135]

Bacillus Calmette-Guérin tedavisi başarısızlık kriterleri nüks, refrakter ve yanıtsız olarak sınıflandırılır [137]. BCG refrakter tümörlerin, BCG nüks tümörlere daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir [138]. 2018'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), BCG'ye yanıtsız hastalığı indüksiyon tedavisinin 6 dozundan 5'ine, idame tedavisinin 3 dozundan 2'sine veya 2. indüksiyon tedavisinin 6 dozundan 2'sine yanıt vermemesi olarak tanımlamıştır. BCG tedavisi sırasında veya sonrasında LG nüksü BCG başarısızlığı olarak değerlendirilmez [106]. BCG sırasında veya sonrasında yüksek dereceli nüks kategorileri Tablo 8'de verilmiştir [135]. EAU

kılavuzu çok yüksek riskli gruba erken sistektomi önermektedir ve bu gruplar Tablo 9’da verilmiştir [131].

Tablo 8: BCG sırasında veya sonrasında yüksek dereceli nüks kategorileri

-Takip sırasında KİMK tespit edilmesi
-BCG nüksü
BCG idame tedavisinin tamamlanmasından sonra HG tümör nüksü
-BCG dirençli
3. ayda T1 HG tümör tespit edilmesi
Tekrar indüksiyon veya idame sonrası 3. ve/veya 6. ayda Ta HG tümör saptanması
3. ayda CIS varlığı (papiller tümör olmadan) ve tekrar indüksiyon ve/veya ilk idame sonrası 6. ayda CIS saptanması
BCG idame tedavi sırasında HG tümör tespit edilmesi
-BCG yanıtız
BCG dirençli hastalar, BCG tedavisinin tamamlanmasının ardından 6 ay içinde T1Ta HG tümör veya 12 ay içinde CIS saptanması

Tablo 9: EAU’nun erken sistektomi önerdiği durumlar

CIS’in eşlik ettiği T1 HG tümörler
Multiple ve/veya büyük Ta HG tümörler
Rekürren T1 HG tümörler
Prostatik üretrada CIS ile birlikte T1 HG tümörler
Atipik ürotelyal karsinomlar
LVİ varlığı

Tüm mesane tümörlerinin 3. ay kontrol sistoskopisi mutlaka önerilmektedir. Düşük risk grubunda 5 yıldan sonra non-invaziv yöntemlerle izlenebilir [139]. Orta ve yüksek risk grubun kontrol sistoskopileri yaşam boyu yapılmalıdır [140].

2.5.2 Kas İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri

Transizyonel hücreli karsinom muskularis propriayı penetre edince kas invaziv hastalık olarak adlandırılır. Yüzeyel invazyon (T2a), derin invazyondan (T2b) daha iyi prognozludur [141]. T2a’da tümör papillerdir ve daha düz invazyon vardır. T2b’de tümör solid veya nodüler ve invazyon parmaklı çıkıntılar şeklindedir. T2a’nın 1/3’ünde, T2b’nin 2/3’ünde LVİ bulunur. Bu nedenle T2a daha az metastaz riskine sahiptir [142]. KİMK tanı anında yaklaşık % 50 nodal veya metastatik

hastalık durumdadır. Yaklaşık 1 yıl içinde metastazlar bağlı belirtiler ortaya çıkmaktadır [143].

Radikal Sistektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu (LND)

Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte radikal sistektomi, KİMK için standart tedavi yöntemidir. Erkeklerde mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel lenf nodları çıkarılır. Cinsel fonksiyon koruyucu cerrahide hastalık lokalize olmalı; prostat, prostatik üretra ve mesane boynu invazyonu bulunmamalıdır. EAU cinsel fonksiyon koruyucu cerrahide sinir, kapsül, seminal vezikül ve prostat koruyucu cerrahiler tanımlamıştır. Radikal sistektomide insidental prostat kanseri oranının % 24 olduğunu [144] ve hastalığın doğal seyri üzerine etkisi olmadığı bildirilmektedir [145]. Kadınlarda mesane, üretra, vajen ön duvarı, uterus, distal üreterler ve bölgesel lenf nodları çıkarılır [146].

Güney Kalifornia Üniversitesi'nde 1054 hasta ile yapılan çalışmada radikal sistektomi için % 3 mortalite bildirilmiştir. Lenf nodu negatif organa sınırlı olan ve olmayan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağkalım sırasıyla % 85 ve % 58 tespit edilmiştir. Lenf nodu pozitif hastaların yalnız 1/3'ünün 5 yıl yaşadığı bildirilmiştir. Organa sınırlı nod negatif hastaların % 6'sında lokal nüks gelişirken, nod pozitif hastada % 13 lokal nüks gelişmektedir. Organa sınırlı nod negatif, organa sınırlı olmayan nod negatif ve nod pozitif hastalarda metastatik rekürrens sırasıyla % 13, % 32 ve % 52 ortaya çıkmaktadır [147]. Üretral nüks oranı % 7'dir ve peroperatif üretral frozen önerilmektedir [148]. Hautmann ve ark.nın 643 erkek ve kadın ile yaptığı çalışmada vakaların % 10'unda lokal pelvik nüks ve % 2'sinde üretral nüks bildirilmiştir [149].

Sistektomiye geciktirmenin ekstrapelvikal hastalık riskini artırdığı bildirilmiştir. Sistektominin erken yapılması hastalıkta genel sağkalım avantajı sağlarken T3 ve T4 hastalıkta fark izlenmemiştir [150]. Radikal sistektomi ve kurtarma sistektomisi endikasyonları Tablo 10'da verilmiştir [142].

Tablo 10: Radikal sistektomi ve kurtarma sistektomisi endikasyonları

Radikal sistektomi endikasyonları
T2-4a, N0-Nx, M0 hastalık
Yüksek riskli ve tekrarlayan KİOMK
BCG-dirençli, yanıtızsız, nüks CIS ve/veya T1G3 tümör
TUR ve intravezikal tedavi ile kontrol altına alınamayan büyük mesane tümörleri
Kurtarma sistektomisi endikasyonları
Mesane koruyucu cerrahi sonrası nüks eden ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen tümörler
Radyoterapi (RT) veya KT dirençli non-ürotelyal tümörler
Palyasyon amaçlı hematüri, fistül veya ağrı varlığında

Lenf nodu diseksiyonu (LND), nodal tutulumun tanısı ile birlikte kansere özgü sağkalımı uzatır [151]. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunda (GLND) daha fazla mikrometastatik lenf nodu çıkarıldığı için sağkalımı uzatmaktadır [152]. GLND'nin sınırları tartışmalıdır. GLND'de, presakral lenf nodları ile birlikte aortik bifurkasyona kadar ve hatta inferior mezenterik artere kadar lenf nodlarının çıkarılması önerilmektedir [153]. Herr ve ark.nın yaptığı çalışmada LND yapılmayan, obturator sınırlı LND yapılan ve GLND yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 33, % 46 ve % 60 saptanmıştır [154]. Yaşam süresine etkisinden dolayı en az 10-14 lenf nodu çıkarılması önerilmektedir [155]. pT'ye göre göre lenf nodu metastaz insidansları Tablo 11'de verilmiştir [156].

Tablo 11: pT'ye göre lenf nodu tutulum insidansları

pTis	% 1-4
pT1	% 10-13
pT2	% 15
pT3a	% 24
pT3b	% 43
pT4a-b	% 46

1.5.3 Mesane Kanseri Kemoterapisi

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

Radikal sistektomiye rağmen 5 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısı kaybedilmektedir. Sisplatin bazlı NAKT'nin radikal sistektomi yapılan hastaların sağkalımını uzattığı gösterilmiştir [157]. Hastaların 1/3'ü NAKT'ye cevap vermemektedir. Cerrahinin gecikmemesi açısından duyarlılığı tahmin edecek belirteçlere gereksinim duyulmaktadır [157, 158]. Lokal ileri hastalarda evreyi düşürmek ve tümörü tamamıyla çıkarmak için NAKT verilmesi önerilmektedir [158]. 2019'da yayınlanan bir çalışmada, MVAC (metotreksat, vinblastin, adriamisin, sisplatin) rejiminin altın standart olduğu, kansere özgü ve genel sağkalıma sırasıyla % 9 ve % 5 avantaj sağladığı bildirilmiştir [159].

Adjuvan KT (AKT)

Adjuvan tedavide amaç, mikrometastatik hastalığı tedavi etmek ve sağkalım süresini uzatmaktır [160]. Sistektomi yapılan T2N0 hastalarda 5 yıllık sağkalım % 80 olduğu için izlem uygun görülmektedir. 5 yıllık sağkalım ekstrevezikal tutulumda % 40-50, nodal tutulumda % 15-35 olmaktadır [161]. EAU, neoadjuvan tedavi almayan T3-4 ve/veya N+ hastalarda sisplatin bazlı KT önermektedir [162].

Kemoterapi protokolleri ile karşılaştırıldığında MVAC yanıt ve sağkalım açısından üstün bulunmuştur [163, 164]. G-CSF (granülosit kolonisi stimülasyon faktörü) eşliğinde yüksek doz MVAC, tek başına MVAC'ye göre daha az toksik bulunmuştur. Sağkalım açısından fark saptanmamıştır [165, 166]. Sisplatin bazlı KT'lere en fazla yanıt lenf nodu metastazlarında elde edilir. MVAC ile nodal ve ektranodal tutulumda sırasıyla % 66 ve % 29 yanıt alınmaktadır [165].

Mesane Koruyucu Cerrahi (MKC)

Komplet TUR-MT, KT ve RT'yi içeren multimodal tedavidir [167]. Mesanesiyle yaşamak isteyen, ileri yaş ve komorbid hastalıkları olan hastalarda

alternatif yöntemdir [168]. TUR-MT, RT ve KT tek başına önerilmemektedir ve multimodal tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir [169].

2.6 PARABENLER VE AROMATİK ALKOLLER

Parabenler, parahidroksibenzoik asit (PHBA) esterleridir. Geniş antimikrobiyal etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadırlar [170]. Parabenler ilaçlarda, kişisel bakım ve gıda ürünlerinde sık kullanılan koruyucu bileşiklerdir [171]. Şampuan, diş macunu, nemlendirici, kayganlaştırıcı, deodorant, makyaj malzemeleri gibi kişisel bakım ürünlerinde antimikrobiyal işlevlerinden dolayı parabenler kullanılmaktadır [170, 172]. Metilparaben (MtP), etilparaben (EtP), propilparaben (PrP) ve bütilparaben (BuP) en yaygın kullanılan parabenlerdir [172]. Yaygın kullanımları nedeniyle günlük yaşamda oral, dermal ve inhalasyon yollarıyla parabenlere maruziyet oldukça fazladır [172]. Primer maruziyet oral yolla olmaktadır. Parabenlere maruziyet kan, idrar, anne sütü ve dokuda tespit ile doğrulanmıştır [171, 172].

Parabenler sıklıkla kombinasyon halinde kullanılırlar. Zincir uzunluğu arttıkça sudaki çözünürlükleri azalır. Kombinasyonları hidrofilik ve hidrofobik fazlarda antimikrobiyal koruma sağlamaktadır [173]. MtP ve PrP'nin tek başlarına bakteriyostatik, kombinasyon halinde bakterisidal etki gösterdikleri tespit edilmiştir [174]. Yarı ömürleri 24 saatten kısadır. Parabenlerin çoğu p-hidroksihippurik asit, sülfat veya glukuronid ile konjuge edilerek idrarla atılır [172].

Hayvanlarda paraben maruziyeti tiroid disfonksiyonu, meme kanseri ve prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir [175]. İnsanlarda ise infertilite, obezite, meme ve prostat kanseri üzerine etkileri oldukları bilinmektedir [176].

Parabenlerin östrojen benzeri etki oluşturduğu ve DNA hasarına sebep olduğu gösterilmiştir [177]. Uzun zincirli esterlerin kısa zincirli gibi östrojenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [172]. Meme kanserli kadınların komşu ve kanserli meme dokuları arasındaki paraben ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, MtP ile östrojen ve progesteron reseptörü pozitif kadınlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [178]. Başka bir çalışmada EtP, PrP ve toplam parabenin 1/5'lik dilimlerinin meme kanseri

riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [179]. Karşıt olarak çok ırklı bir çalışmada idrarda ölçülen parabenler ile meme kanseri arasında ters orantı izlenmiştir [180].

Metilparaben, etilparaben ve propilparaben plazma düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada MtP obezite ile ilişkili bulunmuştur [181]. Paraben ve fenollerin idrar, serum ve yağ doku düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada paraben grubunda serum ve idrarda çoğunlukla MtP saptanmıştır [182].

Yüksek idrar paraben düzeyinin; testosteron düşüklüğü, sperm DNA hasarı, morfoloji ve motilite bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [183]. Sıçanlarda yapılan çalışmada PrP'nin sperm üretimi ve serum testosteron düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir [184].

Prostat kanseri hastalarında prostat kanseri olmayanlarla karşılaştırıldığında MtP, EtP ve BuP düzeyleri yüksek saptanmıştır. Prostat kanseri ile en güçlü ilişki PrP'de saptanmıştır [175].

Fenolik bileşiklerle yapılan dolaylı bir çalışmada sıçan mesane epitelinde papiller hiperplazi ve papillom oluşumu ile PrP arasında bir ilişki tespit edilememiştir [185].

2-fenoksietanol primer aromatik alkoldür [186]. Antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle çocuk bakım ürünlerinde, ilaçlarda, aşılar ve dezenfektanlarda; kullanılmaktadır [187]. ABD'de 4737 kozmetik ürünün tarandığı çalışmada % 23,9'unun PE ve % 20,75'inin paraben içerdiği tespit edilmiştir [188]. Avrupa'da 1223/2009 sayılı kozmetik yönetmeliğine göre PE'nin kozmetik ürünlerde maksimum % 1 düzeyinde kullanılmasına izin verilmektedir [189]. Farelerde ve tavşanlarda yürütülen çalışmalarda üreme ve gelişim parametreleri üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir [190]. Yapılan 3 çalışmada endokrin bozucu potansiyeline rastlanmamıştır [191-193]. PE'nin hızla emildiği, dağıldığını, metabolize edildiği ve atıldığı gösterilmiştir. Karaciğerde alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz ile oksidatif reaksiyon sonucunda metaboliti olan 2-fenoksiasetik asit (PAA) oluşmaktadır [194].

1-fenoksi-2-propanol primer aromatik alkoldür. Antimikrobiyal özellikleri sebebiyle kişisel bakım ürünlerinde kullanılmaktadır. PP'nin Kore ve Avrupa'da kozmetik formülasyonlarda % 1'e kadar ve yıkanan ürünlerde kullanılmasına izin verilmektedir [195]. PP'nin % 60'ı fenol ve propilen glikole metabolize olmaktadır. Fenol glutatyon veya sülfat ile konjuge edilmektedir. Fenolün hidroksilasyonu ile oluşan hidrokinon ise glukuronid ile konjuge olur. İdrarda serbest PP veya fenol bulunmaz, konjuge halde atılır [196].



2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI, NUMUNE VE VERİLERİN TOPLANMASI

2023TIPF004 proje numarası 15.11.2022 tarih ve 16 sayılı karar ile etik kurul onayı (E-60116787-020-287522) alınmıştır. Tıbbi istatistik birimi tarafından % 80 güç ve % 95 güven düzeyi ile etki büyüklüğü d: 0,7 hesaplanarak hasta ve kontrol grubu için en az 26'şar katılımcı önerildi. 16.11.2022- 09.08.2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde mesane kanseri tanısı ile TUR-MT ve klinik BPO tanısı ile TUR-P yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların demografik özellikleri, öykü ve muayene bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu yukarıda belirtilen tarihler arasında ameliyat olan hastalardan random seçildi. İşlem öncesinde hasta ve kontrol grubu hastalarının aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmada az sayıda olan kadın hastalar, eşlik eden prostat kanseri veya üst üriner sistem tümörü olan hastalar hariç tutuldu. Hasta grubundan 100-1000 mg mesane tümörü dokusu ve kontrol grubundan 100-1000 mg sağlıklı mesane dokusu alındı. Katılımcılardan alınan etiketlenmiş numuneler Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3: Hasta ve sağlıklı grubunun etiketlenmiş numuneleri

Çalışmamızda katılımcıların sigara (Paket*Yıl, P*Y) kullanım miktarı kaydedilmiştir. Katılımcıların meslekleri sorgulanarak mermerci, kaynakçı, temizlik, tekstil ve inşaat işçisi riskli grupta; memurlar risksiz; çiftçi ve şoförler orta riskli grupta değerlendirilmiştir. Katılımcıların boy uzunluğu ve kilosu kaydedilerek VKİ'leri hesaplanmıştır. Katılımcıların hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi (HL), astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), serebrovasküler hastalık (SVO) ve başka kanser varlığı (BKV) sorgulanarak kaydedilmiştir. Katılımcıların kullandığı ilaçlar; sabun, şampuan, diş macunu ve deodorant vb. kullandığı kişisel bakım ürünleri sorgulanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu olgularından alınan numuneler analizin etkilenmemesi için cam tüplere koyuldu ve etiketlendi. Numuneler analize kadar -80 °C buzdolabında saklandı (Şekil 4). Hiçbir aşamada plastik malzeme kullanılmadı.



Şekil 4: Numunelerin muhafaza edildiği – 80 °C buzdolabı

Hastaların rutin patoloji sonuçları kontrol edildi. Mesane tümörlü hastaların patoloji sonucu çeşitli derece ve evrede üretelyal karsinom; BPO nedeniyle TUR-P yapılan hastaların patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi olarak sonuçlandı.

Çalışma için gerekli olan paraben standartları (PP, PE, MtP, EtP, PrP, izoPrP, BuP, izoBuP, BzP) Sigma Aldrich-Merck'ten satın alınmıştır. Tüm kimyasallar analitik saflıktadır.

3.2 ANALİZLERİN YAPILMASI

3.2.1 Deneme Çalışması

Deneme için hasta ve kontrol grubundan rastgele seçilen birer numune ön işleme alındı. Ön işlem sonrası numune HPLC cihazında kromatografik yöntem ile analiz edildi. İlk olarak kontrol-3 ve hasta-11 olarak kodlanan numuneler analiz edildi. Hasta-11'in PE düzeyi kontrol-3'e göre 230 kat yüksek, kontrol-3'ün PP düzeyi hasta-11'e göre 30 kat yüksek ölçülmüştür. PrP düzeyi kontrol-3'te <LOD ve hasta-11'de 34,91 µg/l ölçülmüştür. Ardından diğer numuneler ön işlem ve analize tabi tutuldu.

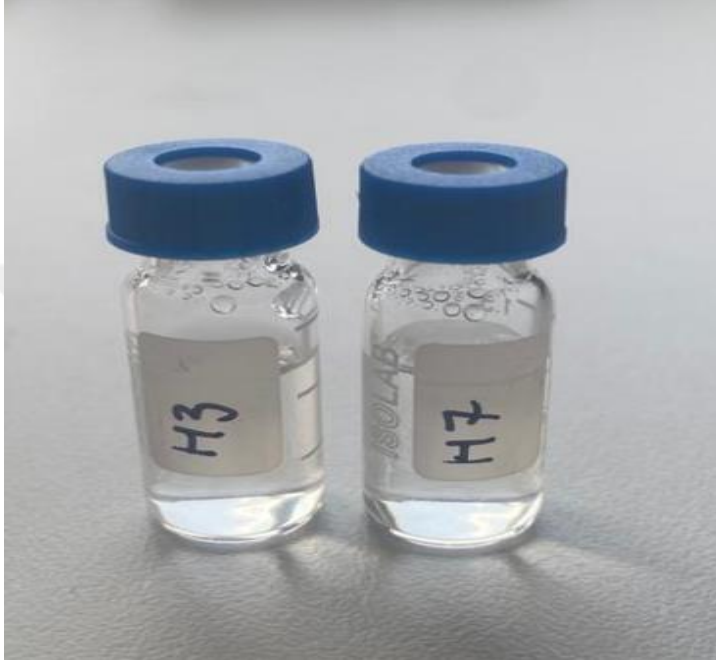
3.2.2 Numunelere Ön İşlem Yapılması

Tartılan doku örnekleri (100–1000 mg) 6,25 ml hacimce 1:1 etanol-aseton karışımında homojenize edildi. Karışım bir gece boyunca oda sıcaklığında cam tüpte çalkalayıcıda karıştırıldı.

Ertesi gün karışım; oda sıcaklığında, 2500 rpm'de (dakikada dönme sayısı) 10 dakika (dk) boyunca santrifüjlendi. Üst faz temiz bir cam tüpe alındı. Kalan faz; 1,5 ml hacimce 1:1 etanol-aseton karışımında, oda sıcaklığında, 2500 rpm'de 10 dk boyunca bir kez daha santrifüjlenerek tekrar ekstrakte edildi. Elde edilen üst faz ilk elde edilen fazla birleştirildi.

Birleştirilen fazlar (süpernatantlar), azot gazı ile kuruyana kadar buharlaştırıldı. Kuruyan ekstraktlar, 3 ml hacimce % 70'lik metanol çözeltisine alınıp iyice vortekslenip bir gece boyunca -20 °C'de bekletildi.

Ertesi gün karışım; önceden soğutulmuş bir rotor/santrifüjde, 4 °C'de, 20 dk 3200 rpm'de santrifüjlendi. Üst faz toplanıp temiz bir cam tüpe aktarıldı. Kalan pellet, tekrar 0,5 ml hacimce % 70 (alkol/su) metanol çözeltisi ile yıkanıp aynı koşullar altında santrifüjlendi ve süpernatantlar birleştirildi. Son olarak, birleştirilen fazlar analiz için HPLC viallerine aktarıldı (Şekil 5).



Şekil 5: Ön işlem sonrası HPLC vialleri

3.2.3 HPLC Kolon Özellik Ve Şartları

Analizler İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (İLTAM) Thermo Ultimate 3000 (ABD) marka HPLC cihazı ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 6). Analiz süresince HPLC *Column Inertsil ODS-4* 100 Å, 5 µm, 4.6 x 250 mm, C18 kolon kullanılmıştır.

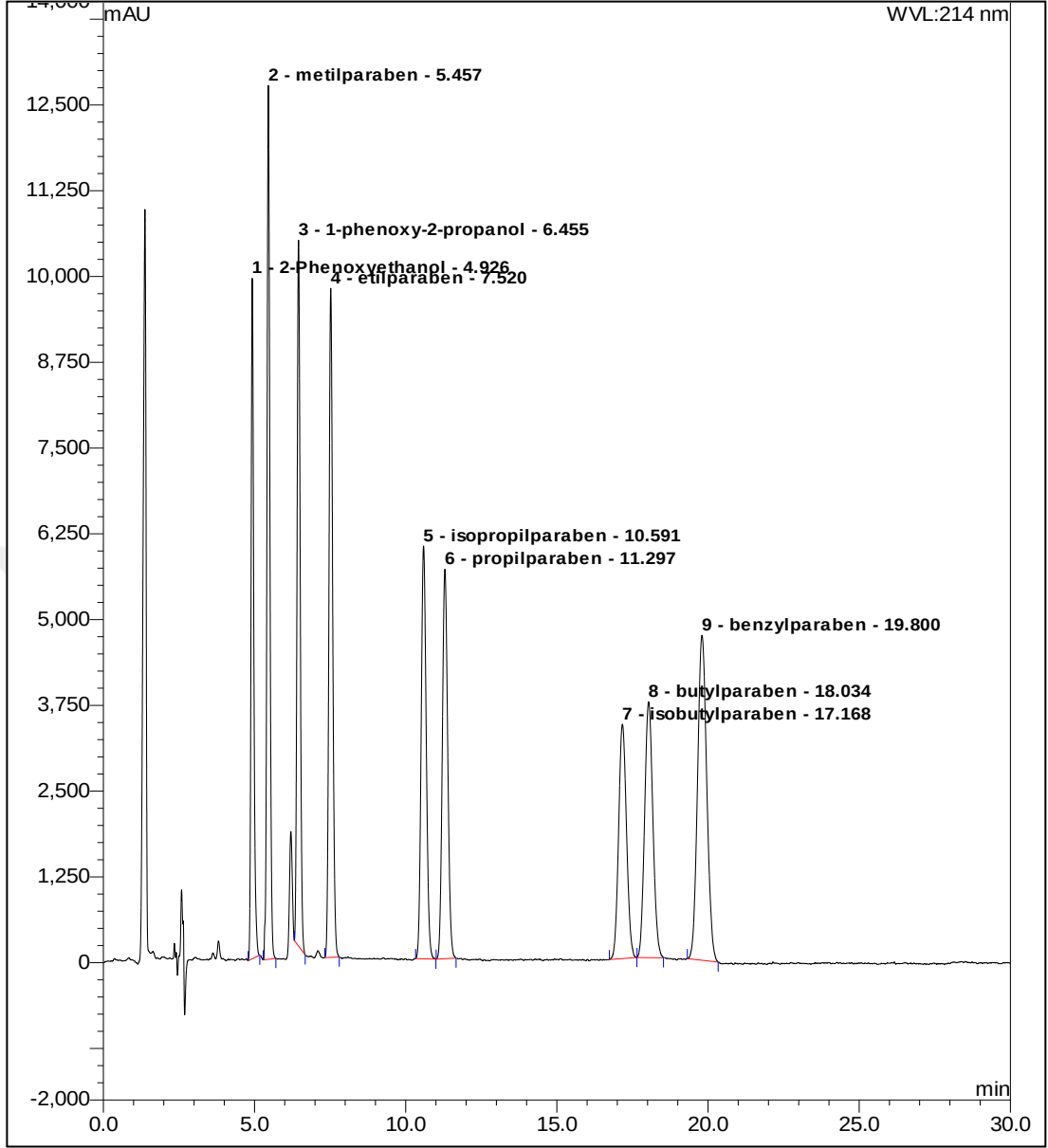
Kolon şartları: mobil faz: % 60 su, % 40 asetonitril; akış hızı: 1,2 ml/dk, enjeksiyon hacmi: 20 µl, kolon sıcaklığı: 25 °C, DAD (diode array dedektör) dalga boyu: 214 nm, çalışma süresi: 30 dk şeklindedir.



Şekil 6: HPLC cihazı

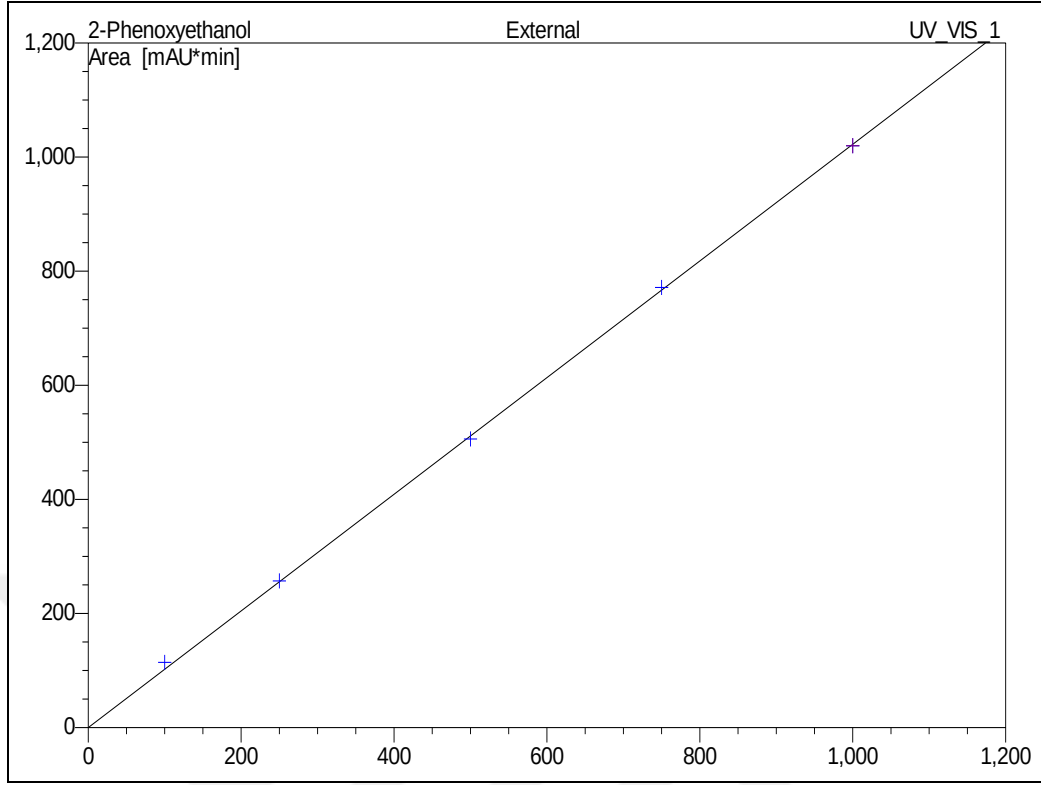
3.2.4 Kromotografik Analiz

Paraben standartları tek tek HPLC cihazına enjekte edilip 214 nm dalga boyunda kolondaki alıkonma süreleri tayin edilmiştir. Ardından tekli standartlar karışım halinde verilmiştir. Her bir paraben ve aromatik alkolün standardına ait kromotogram Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7: Paraben ve aromatik alkol standartlarına ait kromotogram ve alıkonma süreleri

100, 250, 500, 750 ve 1000 µg/l konsantrasyonlarında kalibrasyon çözeltileri hazırlanarak standartlara ait kalibrasyon grafiği elde edilmiştir (Şekil 8). Kimyasalların alıkonma süreleri ve eğim değerleri Tablo 13'te verilmiştir.



Şekil 8: Kalibrasyon grafiği

Tablo 12: Kimyasalların alıkonma süreleri ve kalibrasyon eğrisinden elde edilen eğim değerleri

Numara	Alıkonma zamanı (dk)	Pik adı	Kalibrasyon grafiği	Determinasyon katsayısı (%)	Eğim
1	4,93	PE	Lineer	99,9631	1,0224
2	5,46	MtP	Lineer	99,9630	1,4188
3	6,46	PP	Lineer	99,9531	1,2300
4	7,52	EtP	Lineer	99,9864	1,3987
5	10,59	izoPrP	Lineer	99,9848	1,1584
6	11,30	PrP	Lineer	99,9852	1,1606
7	17,17	izoBuP	Lineer	99,9832	1,0332
8	18,03	BuP	Lineer	99,9820	1,1792
9	19,80	BzP	Lineer	99,9815	1,6621
Ortalama				99,9758	1,2515

3.3 İSTATİSTİK ANALİZ

Yapacağımız çalışmaya referans çalışma olmadığından, beklentiler ve literatürden edinilen bilgiler doğrultusunda yapılan güç analizinde; incelenecek farklılığın etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde ($d=0.7$) olabileceği varsayılarak çalışmaya en az 52 kişi (her grup için en az 26 kişi) alındığında % 95 güven düzeyinde % 80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Veriler IBM SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences: Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ($AO \pm SS$), ortanca (25. - 75. yüzdeler: IQR), en küçük-en büyük (min-maks) değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının incelenmesinde Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde, parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplarda t testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Ayrıca mesane kanseri risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Katılımcılardan toplanan demografik veriler ve analiz sonucu elde edilen veriler birlikte değerlendirildi. Paraben ve aromatik alkoller hem kategorik hem de sayısal olarak karşılaştırıldı.

Katılımcılar yaş, VKİ, sigara kullanımı ve ÇS açısından Tablo 13'te değerlendirilmiştir.

Tablo 13: Katılımcıların yaş, VKİ, sigara ve ÇS bakımından değerlendirilmesi

	N	AO $\pm$ SS	Med (IQR)	Min-Maks
Yaş	52	69,9 $\pm$ 8,88	71,5 (65,25 - 75)	36 – 89
VKİ (kg/m ²)	52	26,46 $\pm$ 3,71	26,17 (23,78 - 29,04)	18,91 - 33,86
Sigara (P*Y)	52	28,19 $\pm$ 25,33	25 (0 - 45)	0 – 110
ÇS	52	2,81 $\pm$ 1,41	3 (2 - 3)	0 – 7

Med: ortanca

Gruplar arası yaş, VKİ, sigara kullanımı ve ÇS karşılaştırması Tablo 14'te verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($z=-3,797$, $p=0,0001$). Gruplar arasında yaş, VKİ ve ÇS bakımından fark saptanmamıştır

Tablo 14: Grupların yaş, VKİ, sigara ve ÇS karşılaştırması

	Kontrol		Hasta		
	AO $\pm$ SS	Med (IQR)	AO $\pm$ SS	Med (IQR)	P
Yaş	68,77 $\pm$ 10,64	70,5 (64,75-75)	71,04 $\pm$ 6,7	71,5 (65,5-75,25)	0,812 ($z=-0,238$)
VKİ	26,45 $\pm$ 3,87	26,11 (23,56-29,41)	26,47 $\pm$ 3,63	26,17 (24,09-29,01)	0,986 ($t=-0,018$)
Sigara	15,65 $\pm$ 20,97	0 (0-40)	40,73 $\pm$ 23,29	40 (24,25-60)	0,0001* ($z=-3,797$)
ÇS	2,58 $\pm$ 1,53	3 (2-4)	3,04 $\pm$ 1,28	3 (2-3)	0,492 ($z=-0,686$)

t: Bağımsız gruplarda t testi, z: Mann Whitney U testi

Katılımcıların VKİ ve meslek kategorileri Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15: Katılımcıların VKİ ve meslek sınıflaması

Değişkenler	Kategori	N	%
VKİ sınıfı	Normal	24	46,2
	Şişman	19	36,5
	Obez	9	17,3
Meslek	Düşük risk	11	21,2
	Orta risk	24	46,2
	Yüksek risk	17	32,7

Gruplar arası VKİ ve meslek kategorileri karşılaştırması Tablo 16’da verilmiştir. VKİ ve meslek kategorileri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 16: Gruplar arası VKİ ve meslek karşılaştırması

Değişkenler	Kategori	Kontrol	Hasta	P
VKİ sınıfı	Normal	12 (%46,2)	12 (%46,2)	0,921 (kk=0,164)
	Şişman	9 (%34,6)	10 (%38,5)	
	Obez	5 (%19,2)	4 (%15,4)	
Meslek	Düşük risk	6 (%23,1)	5 (%19,2)	0,928 (kk=0,15)
	Orta risk	12 (%46,2)	12 (%46,2)	
	Yüksek risk	8 (%30,8)	9 (%34,6)	

kk: ki-kare testi

Hasta grubunun mesane kas invazyonu varlığı, sistektomi durumu, vitalitesi; BCG, NAKT ve AKT öyküsü Tablo 17’de verilmiştir. KİOMK olan 4 hasta klinik olarak KİMK olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 3’üne sistektomi yapılmış ve patoloji sonucu KİMK olarak sonuçlanmıştır. Kalan 1 hasta komorbid hastalıkları nedeniyle sistektomi yapılamadan eksitus olmuştur. Bu durumda KİMK ve KİOMK oranı % 50 olarak hesaplanmıştır. Yeni oranlamaya göre KİMK saptanan hastaların % 46,2’sine sistektomi yapılmış, % 30,7’si AKT almış, % 46,2’si NAKT almış ve % 38,5’i exitus olmuştur. KİOMK hastalarının % 69,2’sine BCG tedavisi uygulanmıştır. BCG verilen 1 hasta 3. ayda yüksek grade tümör nüksü nedeniyle idame BCG tedavisi başlanmıştır.

Tablo 17: Hasta grubu kas invazyonu, vitalite, AKT ve NAKT, BCG ve sistektomi değerlendirilmesi

Durumlar	Kategori	N	%
Mesane kas invazyonu	Yok	17	65,4
	Var	9	34,6
Vitalite	Exitus	5	19,2
	Hayatta	21	80,8
AKT	Yok	22	84,6
	Var	4	15,4
NAKT	Yok	20	76,9
	Var	6	23,1
BCG	Almadı	17	65,4
	Aldı	9	34,6
Sistektomi	Olmadı	20	76,9
	Oldu	6	23,1

Katılımcıların sigara, sabun, şampuan, diş macunu ve deodorant kullanımı Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18: Katılımcıların paraben içeren maddelere maruziyetinin değerlendirilmesi

Kişisel bakım ürünleri	Kategori	N	%
Sigara	Yok	14	26,9
	Var	38	73,1
Sabun	Yok	29	55,8
	Var	23	44,2
Şampuan	Yok	30	57,7
	Var	22	42,3
Diş macunu	Yok	34	65,4
	Var	18	34,6
Deodorant	Yok	47	90,4
	Var	5	9,6

Gruplar arası sigara, sabun, şampuan, diş macunu ve deodorant kullanımı karşılaştırması Tablo 19’da verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,0001$, $kk=19,159$). Sabun, şampuan, diş macunu ve deodorant kullanımı açısından fark izlenmemiştir.

Tablo 19: Katılımcıların paraben içeren maddelere maruziyetinin karşılaştırması

Kişisel bakım ürünleri	Kategori	Kontrol	Hasta	P
Sigara	Yok	14 (%53,8)	0 (%0)	0,0001* (kk=19,158)
	Var	12 (%46,2)	26 (%100)	
Sabun	Yok	12 (%46,2)	17 (%65,4)	0,163 (kk=1,949)
	Var	14 (%53,8)	9 (%34,6)	
Şampuan	Yok	16 (%61,5)	14 (%53,8)	0,575 (kk=0,315)
	Var	10 (%38,5)	12 (%46,2)	
Diş macunu	Yok	17 (%65,4)	17 (%65,4)	1 (kk=0)
	Var	9 (%34,6)	9 (%34,6)	
Deodorant	Yok	24 (%92,3)	23 (%88,5)	1 δ
	Var	2 (%7,7)	3 (%11,5)	

δ: Fisher kesin ki-kare testi

Katılımcılar HT, DM, KAH, HL, astım/KOAH, SVO ve BKV bakımından Tablo 20’de değerlendirilmektedir.

Tablo 20: Katılımcıların kronik hastalık öyküsü

Kronik hastalıklar	Kategori	N	%
HT	Yok	31	59,6
	Var	21	40,4
DM	Yok	38	73,1
	Var	14	26,9
KAH	Yok	34	65,4
	Var	18	34,6
HL	Yok	45	86,5
	Var	7	13,5
Astım/ KOAH	Yok	47	90,4
	Var	5	9,6
SVO	Yok	48	92,3
	Var	4	7,7
BKV	Yok	45	86,5
	Var	7	13,5

Hasta ve kontrol grubu hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, astım/KOAH serebrovasküler hastalık ve BKV açısından Tablo 21’de karşılaştırılmaktadır. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 21: Katılımcıların kronik hastalıklarının karşılaştırması

Kronik hastalıklar	Kategori	Kontrol	Hasta	P
HT	Yok	17 (%65,4)	14 (%53,8)	0,397 (kk=0,719)
	Var	9 (%34,6)	12 (%46,2)	
DM	Yok	17 (%65,4)	21 (%80,8)	0,211 (kk=1,564)
	Var	9 (%34,6)	5 (%19,2)	
KAH	Yok	18 (%69,2)	16 (%61,5)	0,56 (kk=0,34)
	Var	8 (%30,8)	10 (%38,5)	
HL	Yok	23 (%88,5)	22 (%84,6)	1 δ
	Var	3 (%11,5)	4 (%15,4)	
Astım/KOAH	Yok	24 (%92,3)	23 (%88,5)	1 δ
	Var	2 (%7,7)	3 (%11,5)	
SVO	Yok	24 (%92,3)	24 (%92,3)	1 δ
	Var	2 (%7,7)	2 (%7,7)	
BKV	Yok	24 (%92,3)	21 (%80,8)	0,419 δ
	Var	2 (%7,7)	5 (%19,2)	

Katılımcıların mesane numunelerindeki paraben varlığı Tablo 22’de verilmiştir. BuP ve izo-BuP hasta ve kontrol grubunun tüm üyelerinde gözlenebilme sınırının (limit of detection=LOD) altında tespit edilmiştir. Parabenler içinde % 21,2 oranla en çok PrP tespit edilmiştir.

Tablo 22: Tüm mesane numunlerinde MP, EP, izoPP, PP, izoBP, BP ve BzP varlığı

Kimyasallar	Kategori	N	%
MtP	Yok	47	90,4
	Var	5	9,6
EtP	Yok	45	86,5
	Var	7	13,5
İzoPrP	Yok	51	98,1
	Var	1	1,9
PrP	Yok	41	78,8
	Var	11	21,2
İzoBuP	Yok	52	100,0
BuP	Yok	52	100,0
BzP	Yok	48	92,3
	Var	4	7,7

Katılımcıların mesane numunelerinde saptanan aromatik alkol ve paraben düzeyleri Tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 23: Mesane numunelerinde paraben ve aromatik alkol düzeylerinin değerlendirilmesi

Kimyasallar	n	AO $\pm$ SS	Med (IQR)	Min-Maks
PP	45	107,16 $\pm$ 170,92	44,04 (23,77 - 111,65)	1,23 - 949,95
PE	38	655,51 $\pm$ 3583,53	53,15 (3,54 - 80,49)	0,13 - 22147,55
PrP	11	157,83 $\pm$ 262,19	45,88 (34,91 - 113,48)	3,94 - 843,41
EtP	7	39,49 $\pm$ 46,73	31,9 (4,69 - 49,5)	3,19 - 135,22
MtP	5	429,95 $\pm$ 587,22	158,06 (59,87 - 935,96)	6,27 - 1442,74
BzP	4	80,83 $\pm$ 44,4	62,17 (53,84 - 126,49)	52,04 - 146,95
İzoPrP	1	49,64 $\pm$ 0	49,64 (49,64 - 49,64)	49,64 - 49,64

Kimyasalların birimi: $\mu\text{g/l}$

Mesane numunelerinde araştırılan parabenlerin kategorik olarak karşılaştırması Tablo 24'te verilmiştir. Gruplar arasında MtP, EtP, izo-PrP, n-PrP ve BzP açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. BuP ve izo-BuP hasta ve kontrol grubu numunelerinde tespit edilemediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 24: Gruplar arası MtP, EtP, izoPrP, PrP, izoBuP, BuP ve BzP varlığının karşılaştırılması

Kimyasallar	Kategori	Kontrol	Hasta	P
MtP	Yok	25 (%96,2)	22 (%84,6)	0,35 δ
	Var	1 (%3,8)	4 (%15,4)	
EtP	Yok	23 (%88,5)	22 (%84,6)	1 δ
	Var	3 (%11,5)	4 (%15,4)	
İzoPrP	Yok	25 (%96,2)	26 (%100)	1 δ
	Var	1 (%3,8)	0 (%)	
PrP	Yok	23 (%88,5)	18 (%69,2)	0,09 (kk=2,882)
	Var	3 (%11,5)	8 (%30,8)	
İzoBuP	Yok	26 (%100)	26 (%100)	-
BuP	Yok	26 (%100)	26 (%100)	-
BzP	Yok	26 (%100)	22 (%84,6)	0,11 δ
	Var	0 (%)	4 (%15,4)	

δ : Fisher kesin ki-kare testi

Aromatik alkoller ve mesane numunelerinde saptanabilir düzeyde olan parabenlerin gruplar arası karşılaştırması Tablo 25-26'da verilmiştir. PP açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$, $z=-4,66$). PE açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$, $z=-5,084$). PE ve PP hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek düzeyde tespit edilmiştir. PrP açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). EtP, MtP, BzP

ve izo-PrP'de yetersiz sayı nedeniyle p değeri açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına karşın hasta grubunda MtP, EtP ve PrP miktarının kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. BzP sadece hasta grubunda ve izo-PrP sadece kontrol grubunda tespit edildiği için gruplar arası karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 25: Kontrol grubu paraben ve aromatik alkol düzeyleri

Kimyasallar	N	AO $\pm$ SS	Med (IQR)
PP	20	26,3 $\pm$ 25,25	21 (6,31 - 41,76)
PE	14	4,75 $\pm$ 9,45	2,57 (0,93 - 3,79)
PrP	3	20,03 $\pm$ 23,43	9,25 (3,94 - 0)
EtP	3	4,28 $\pm$ 0,95	4,69 (3,19 - 0)
MtP	1	6,27 $\pm$ 0	6,27 (6,27 - 6,27)
BzP	0	-	-
İzoPrP	1	49,64 $\pm$ 0	49,64 (49,64 - 49,64)

Kimyasalların birimi: $\mu\text{g/l}$

Tablo 26: Hasta grubu paraben ve aromatik alkol düzeyleri, gruplararası istatistik anlamlılık düzeyleri

Kimyasallar	N	AO $\pm$ SS	Med (IQR)	Gruplar arası p
PP	25	171,84 $\pm$ 207,96	80,46 (42,3 - 217,09)	0,0001* (z=-4,66)
PE	24	1035,12 $\pm$ 4500,02	71,7 (54,02 - 126,13)	0,0001* (z=-5,084)
PrP	8	209,5 $\pm$ 294,72	69,21 (37,77 - 380,23)	0,133 (z=-1,633)
EtP	4	65,89 $\pm$ 46,87	48,23 (35,66 - 113,79)	-
MtP	4	535,87 $\pm$ 620,47	293,62 (124,62 - 1189,35)	-
BzP	4	80,83 $\pm$ 44,4	62,17 (53,84 - 126,49)	-
İzoPrP	0	-	-	-

Kimyasalların birimi: $\mu\text{g/l}$

Mesane kanseri riskinin değişkenlerle olan ilişkisi Tablo 27'de verilmiştir. Sigara kullanımı mesane kanseri riskini artırmaktadır (p=0,001; OR=1,054; 1,021-1,088). PP doku düzeyinin artması hastalık riskini anlamlı şekilde yükseltici faktördür (p=0,005; OR=1,057; 1,017-1,098). PE logistik regresyon analizine uyum sağlamadığı için aradaki ilişki değerlendirilememiştir.

Tablo 27: Değişkenlerin mesane kanseri görülme riski üzerine etkileri (lojistik regresyon analizi)

Değişkenler	Wald	p	OR	95% GA, O.R	
				Alt Sınır	Üst sınır
Yaş	0,839	0,36	1,031	0,966	1,1
VKİ normal	0	0,986	1,001	0,864	1,161
VKİ şişman	0,029	0,864	1,111	0,333	3,706
VKİ obez	0,081	0,776	0,8	0,172	3,728
Sigara (P*Y)	10,787	0,001*	1,054	1,021	1,088
Sabun	1,923	0,166	0,454	0,149	1,386
Şampuan	0,314	0,575	1,371	0,455	4,136
Diş macunu	0	1	1	0,319	3,135
Deodorant	0,219	0,64	1,565	0,239	10,241
Meslek orta risk	0,062	0,803	1,2	0,287	5,021
Meslek yüksek risk	0,149	0,699	1,35	0,295	6,183
ÇS	1,361	0,243	1,276	0,847	1,922
HT	0,715	0,398	1,619	0,53	4,946
DM	1,529	0,216	0,45	0,127	1,596
KAH	0,339	0,561	1,406	0,446	4,432
HL	0,164	0,685	1,394	0,279	6,953
KOAH/astım	0,219	0,64	1,565	0,239	10,241
SVO	0	1	1	0,13	7,691
BKV	1,396	0,237	2,857	0,501	16,299
MtP varlığı	1,717	0,19	4,545	0,472	43,777
EtP varlığı	0,164	0,685	1,394	0,279	6,953
PrP varlığı	2,697	0,101	3,407	0,789	14,72
PP düzeyi (µg/l)	8,008	0,005*	1,057	1,017	1,098
PrP düzeyi (µg/l)	1,839	0,175	1,099	0,959	1,260

OR: odds ratio (odds oranı); GA: güven aralığı

2-fenoksietanol ve 1-fenoksi-2-propanolün çeşitli değişkenlerle ilişkisi Tablo 28’de verilmiştir. PE ve PP ile incelenen değişkenler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 28: Hasta ve kontrol grubu çeşitli faktörlerin PEve PP ile korelasyonu

Hasta grubu	p-r	PE	PP
Yaş	r	0,301	0,118
	p	0,152	0,574
VKİ	r	-0,173	-0,055
	p	0,420	0,795
Sigara	r	0,107	0,060
	p	0,619	0,774
ÇS	r	0,001	0,051
	p	0,997	0,808
Kontrol grubu	p-r	PE	PP
Yaş	r	-0,077	-0,149
	p	0,793	0,532
VKİ	r	0,270	-0,203
	p	0,350	0,391
Sigara	r	0,153	0,080
	p	0,603	0,738
ÇS	r	-0,079	-0,128
	p	0,789	0,590

r: Spearman korelasyon katsayısı p:istatistiksel anlamlılık değeri

Kas invaziv olmayan mesane kanseri tanısı alan 17 hastada hesaplanan EORTC rekürrens ve progresyon skoru Tablo 29’da verilmiştir.

Tablo 29: KİOMK grubunda EORTC rekürrens ve progresyon skoru

Skorlar	N	AO ± SS	Med (IQR)	Min-Maks
EORTC rekürrens skoru	17	8,47 ± 3,24	8 (6 - 11,5)	3 - 14
EORTC progresyon skoru	17	13,18 ± 4,63	13 (8,5 - 17)	7 - 23

EORTC rekürrens ve progresyon skoru ile sistektomi ilişkisi Tablo 30’da gösterilmiştir. KİOMK grubunda 17 hastanın EORTC rekürrens ve progresyon skoru hesaplanmıştır. Bu hastaların % 17,6’sına (N=3) sistektomi yapılmıştır. Progresyon skoru yüksek olan hastaların sistektomi olma ihtimalinin arttığı gözlenmiştir.

Tablo 30: EORTC rekürrens ve progresyon skoru ile sistektomi ilişkisi

	Med (IQR) (N=17)	Sistektomi – (N=14)	Sistektomi + (N=3)
EORTC rekürrens skoru	8 (6 - 11,5)	8,5*	7*
EORTC progresyon skoru	13 (8,5 - 17)	12*	18*

*Ortanca değer olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Barr ve ark. meme kanseri 40 hastada aksilladan sternuma kadar 4 ayrı lokalizasyondan (aksilla, lateral, orta medial) toplamda 160 tümörsüz doku örneğini değerlendirilerek MtP, EtP, PrP, BuP ve izo-BuP seviyelerini araştırmıştır [197]. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre Barr ve ark.nın çalışmasına benzer olarak MtP ve PrP yüksek seviyede tespit edilmiştir. BuP, izo-BuP ve izo-PrP gözlenebilme sınırının altında gözlenmiştir. Barr ve ark.nın çalışmasında aksilla bölgesindeki n-PrP seviyeleri ile orta ve medial bölge arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışmamızda PrP açısından mesane kanseri ve sağlıklı mesane dokusu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Örneklem büyüklüğü artırılarak PrP ve MK ilişkisi yeni bir çalışmada incelenebilir.

Vitku ve ark. robotik prostatektomili 20 hastanın tümörsüz prostat dokularında ölçüm yapmıştır. Konjuge MtP, EtP ve PrP dokuların hepsinde; konjuge olmayan MtP, EtP ve PrP sırasıyla % 45, % 25, % 100 oranında tespit edilmiştir [198]. Çalışmamızda Vitku ve ark.nın çalışmasına benzer olarak BuP tespit edilememiştir. Hasta grubunda MtP, EtP ve BzP % 15,3; PrP % 30,7 oranında tespit edilmiştir. Bu durum prostat kanseri hastalarından elde edilen tümörsüz numunelerin mesane tümörü numunelerine göre daha fazla paraben tuttuğunu göstermektedir.

Artacho-Cordón ve ark. yağ, serum ve idrar numunelerinde paraben ve fenollerin korelasyonunu incelemiştir. 14 travma hastasından meme yağ dokusu, kan ve idrar numuneleri alınmıştır. MtP idrar, serum ve yağ dokusunda sırasıyla % 92,8, % 64,2 ve % 71,4 oranında tespit edilmiştir. MtP serum ve yağ dokusunda benzer ve düşük düzeyde; idrarda yüksek seviyede saptanmıştır [182]. Çalışmamızda kontrol grubunda MtP % 3,8 ve hasta grubunda % 15,4 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlar mesane tümörü paraben birikiminin idrar paraben düzeyi ile korele olmayabileceğini göstermektedir. Mesane kanserli olgularda idrar, serum, tümörlü ve sağlıklı mesane numuneleri ile yapılacak yeni çalışmada aradaki korelasyon daha net değerlendirilebilir.

Alwadi ve ark. 4592 erkek arasından 152 (% 3) hastanın prostat kanseri olduğu bir çalışmada idrar paraben düzeylerini karşılaştırmıştır. MtP, EtP ve PrP

ortalama idrar seviyeleri prostat kanseri vakalarında yüksek ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır [175]. Çalışmamızda MtP, EtP ve PrP düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak ilgili parabenler Alvadi ve ark.nın çalışmasına uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seviyede tespit edildi. Çalışmamız MtP, EtP ve PrP mesane tümörü ortanca düzeyi; Alvadi ve ark.nın çalışmasındaki prostat kanseri ve kontrollerinin idrar düzeyine göre yüksek olması mesane tümörün paraben tutulumunun idrar seviyesine göre yüksek olabileceğini göstermektedir. Sağlıklı mesane dokusu ve idrar paraben düzeyinin birlikte değerlendirildiği yeni bir çalışma ile aralarındaki korelasyon gösterilebilir.

Parada ve ark. meme kanseri olan 711 ve meme kanseri olmayan 598 kadından alınan spot idrar numunelerindeki paraben seviyelerini analiz etmiştir [179]. Çalışmamıza benzer olarak MtP ve PrP açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Parada ve ark.nın çalışmasında MtP ve PrP idrar düzeyinin meme kanseri ile ilişkili olduğu değerlendirilmiş, ancak çalışmamızda MtP ve PrP düzeyi ile mesane kanseri arasında ilişki tespit edilememiştir. Çalışmamızda mesane dokusu paraben tutulumu düşük oranda olduğundan mesane kanseri ve paraben ilişkisi örneklem büyüklüğü artırılarak daha doğru değerlendirilebilir.

Meeker ve ark. infertilite kliniğine başvuran erkeklerde idrar MtP, PrP ve BuP ile serum hormon düzeyi, sperm parametreleri ve sperm DNA hasarının beraber değerlendirildiği bir çalışma yapmıştır. İdrarda MtP % 100, PrP % 92 ve BuP % 32 oranında saptanmıştır. İdrar BuP kategorileri ile sperm DNA hasarı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir ($p = 0,03$) [199]. Oishi ve ark. sıçanları % 0,00, % 0,01, % 0,10 ve % 1,00 dozlarında PrP ile 4 hafta besleyerek kauda epididimdeki sperm konsantrasyonlarını ve serum testosteron düzeylerini karşılaştırmıştır. PrP dozu artıkça PrP verilmeyen gruba göre sperm konsantrasyonu ve serum testosteron seviyesinde düşme tespit edilmiştir [184]. Çalışmamızda infertil erkek bulunmamakta ve ÇS açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. ÇS fertil erkeklerde parabenin etkisini değerlendirmek açısından ölçüt olmayabilir. Çalışmamızda serum testosteron ve sperm parametreleri ölçülmediği için

karşılaştırma yapılamamaktadır. Menide paraben düzeyi, DNA hasarı ve serum hormon düzeyinin değerlendirildiği yeni bir çalışma yapılabilir.

Jiang ve ark. 7.690 katılımcı paraben ve fenollerin idrar kaçırmaya olan etkisini araştırmıştır. Katılımcıların % 12,8 stres üriner inkontinans, % 11,8 sıkışma tipi üriner inkontinans ve % 10,22 karışık tipte üriner inkontinans tespit edilmiştir. MtP, EtP, PrP ve BuP maruziyeti ile idrar kaçırmaya arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [200]. Çalışmamız erkek hastalarda yapılmış olup hiçbir katılımcıda idrar kaçırmaya şikayeti bulunmamaktadır. İdrar kaçırmaya şikayeti kadınlarda sık görüldüğünden sağlıklı mesane dokusunda paraben düzeyi ölçülerek yeni bir çalışma yapılabilir.

Fisher ve ark. 80 gebe kadında plastik ve kişisel bakım ürünü kullanımı araştırılmıştır. İdrar ve doğumdan 3 ay sonraki anne sütü numuneleri MtP, EtP, n-PrP, BuP, izo-BuP ve BzP düzeyi açısından analiz edilmiştir. Katılımcılar numune toplamadan 24 saat önce ve numune toplama sırasında kullandıkları ürünleri not etmiştir. Son 24 saat içinde losyon kullanan kadınların idrarında, son 24 saat içinde losyon kullanmadığını belirten kadınlara göre daha yüksek paraben konsantrasyonu (% 80-110) saptanmıştır. Şampuan, saç kremi ve kozmetik ürün kullanan kadınların idrarında % 70-80 daha yüksek BuP konsantrasyonu ölçülmüştür. Anne sütü örneklerinin % 50'sinden fazlasında MtP, PrP ve EtP tespit edilmiştir [201].

Mevcut çalışmada düzenli kullanılan kozmetik ürünler sorgulanmış olup son 24 saat içindeki kullanılan ürünler sorgulanmamıştır. Gruplar arasında sabun, şampuan, diş macunu ve deodorant kullanımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Logistik regresyon analizi sonucunda ilgili kozmetik ürünler ile mesane kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Spearman korelasyon analizine göre kozmetik ürünler ile PE ve PP arasında korelasyon izlenmemiştir. Katılımcıların son 24 saat içinde kullandığı kişisel bakım ürünleri sorgulanarak, sağlıklı mesane dokusu ve idrar numuneleri incelenerek yeni çalışmalar yapılabilir.

Guo ve ark. kişisel bakım ürünlerini MeP, EtP, PrP, BuP, BzP ve heptil paraben (HepP) bakımından incelemiştir. Ürünlerin ~% 75'inde MeP ve n-PrP en sık tespit edilen paraben olmuştur. En yüksek MtP ve PrP konsantrasyonu sırasıyla 2,826

ve 1,564 µg/g ölçülmüştür. Bu parabenleri % 46 oranla EtP ve % 25 oranla BuP takip etmiştir. Analiz edilen hiçbir örnekte HepP ve BzP bulunamamıştır. Kişisel bakım ürünleri olarak yüz kremi (n=11), el ve vücut losyonu (n=18), yüz temizleyici (n=3), şampuan (n=10) ve duş jeli (n=10) olmak üzere 52 ürün incelenmiştir. Maruziyetin % 80'inden fazlası el ve vücut losyonlarının kullanımından kaynaklandığı saptanmıştır. Yüz temizleyiciler, şampuanlar ve duş jellerinin daha az maruziyete sebep olduğu tespit edilmiştir. Kişisel bakım ürünlerinden MeP ve PrP ortalama maruziyet miktarı sırasıyla 12,3 ve 6,39 g/gün, maksimum maruz kalma dozları 29,6 ve 16,6 g/gün olarak hesaplanmıştır [202]. Soni ve ark. maksimum günlük paraben maruziyetini yaklaşık 76 mg olarak tahmin etmiştir (1,26 mg/kg/gün) [203].

Haron ve ark.nın besinlerde 18 endokrin bozucu kimyasalı incelemiştir. Sadece 3 gıda kategorisinin paraben içerdiği tespit edilmiştir. Konservelerin en yüksek ortalama toplam paraben düzeyine (7,15 ng/g) sahip olduğu, bunu meyvelerin (1,04 ng/g) ve sebzelerin (0,85 ng/g) izlediği gösterilmiştir. En sık tespit edilen paraben gıdalarda en yüksek konsantrasyonlarda bulunan MtP olmuştur. MtP seviyesinin EtP ve BuP ile korele olması, koruyucuların aynı işlenmiş gıdada kullanıldığı sonucuna varılmıştır [204].

Dodge ve ark. 12 ilaca maruz kalan ve 45 ilaca maruz kalmayan idrar örneğinde paraben düzeylerini incelemiştir. Fluoksetin, ibuprofen ve difenhidraminin MtP, PrP ve BuP; dekstrometorfan ve guaifenesinin MtP ve PrP; asetaminofen BuP içerdiği tespit edilmiştir. MeP, PrP ve BuP idrar düzeyleri değerlendirilmiştir. BuP ölçümlerinin 1/3'ü LOD altında izlenmiştir. MeP ve PrP düzeylerinin hepsi ölçülebilir düzeyde olduğu gözlenmiştir. Kullanılan kişisel bakım ürünlerine göre ayarlama yapılarak paraben içeren ilaç alımından 0,75-7 saat sonra ortalama idrar MeP, PrP ve BuP düzeyinde sırasıyla 8,7, 7,5 ve 1,2 kat artış olduğu hesaplanmıştır [205]. Kronik hastalıklar nedeniyle düzenli ilaç kullanan hastalarda idrar paraben seviyesinin ölçüldüğü geniş kapsamlı çalışma yapılabilir. Mesane kanseri ile ilişkilendirilen pioglitazon kullanan hastalarda idrar paraben düzeyi ölçülerek yeni bir çalışma yapılabilir.

2-fenoksietanol toksisitesi için hematopoietik sistem, karaciğer ve böbrekler hedef organ olarak değerlendirilmektedir [206]. Metaboliti PAA rejeneratif anemi ve intravasküler hemolize neden olduğu bildirilmektedir [207]. Sıçanlarda yüksek dozda akut hemolitik etkisinin aksine, düşük dozda karaciğer ve böbrek toksisitesi gösterilmiştir. Dişi sıçanlarda karaciğer enzim ve bilirübin seviyesini artırmıştır. İdrar protein miktarında artış, ürotelyal hiperplazi ve papiller nekroz şeklinde renal toksisite geliştiği bildirilmiştir [187, 206].

Kwon ve ark. sıçanlarda PE ve metaboliti PAA'nın dermal ve solunumsal maruziyet sonrası farmakokinetiği incelemiştir. PE losyon 3,5-5 cm² yama tıraş edilen sırt derisine 4 saat boyunca uygulanmıştır. Sıçanlar metabolik kafeste takip edilmiştir. Emilen PE miktarı 30 mg tek uygulama için $8,84 \pm 1,95$; 30 mg çoklu uygulama için $17,2 \pm 1,56$; 100 mg tek uygulama için $34,9 \pm 55,6$ ve 100 mg çoklu uygulamalar için $51,1 \pm 4,10$ mg olarak ölçülmüştür. PE, inhalasyon yoluyla 77 mg olarak 3 saat tekli veya çoklu uygulanmıştır. PAA ortalama plazma maksimum konsantrasyonu; tek inhalasyon sonrası, çoklu inhalasyon sonrasından daha düşük tespit edilmiştir. Çoklu uygulama sonrası PE seviyesinin düşük olması enzim indüksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Dermal uygulama sonrası PE ve metabolitinin çoğunun idrarla (%73,03) atıldığı gösterilmiştir [208]. Çalışmamızda PE ($p=0,001$, $z=-5,084$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. PE logistik regresyon analizine uyumlu olmadığı için mesane kanseri ile ilişkisi açıklanamamıştır. Önceki çalışmalarda PE ile ilgili sadece farmakokinetik hayvan çalışmaları yapılmıştır. PE'nin doku, kan ve idrar seviyesinin birlikte ölçüldüğü insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Lee ve ark. gebe sıçanlarda oral PP'nin maternal toksisitesi açısından yan etki gözlenmeyen seviyesini 40 mg/kg/gün ve gelişimsel toksisitesi bakımından yan etki gözlenmeyen seviyesini 160 mg/kg/gün olarak hesaplamıştır. Krem ve şampuanın % 3'lük formülasyonları rat sırtı tıraş edilerek uygulanmıştır. Şampuan ve krem için toplam perkütan emilim oranları sırasıyla % $50,0 \pm 6,0$ ve % $33,0 \pm 3,2$ tespit edilmiştir. [209].

Saghir ve ark. PP'nin 344 sıçanda oral alım, metabolizma ve atılımının incelendiği çalışma yapmıştır. Hayvanlar dozlamadan önce 16 saat aç kalmış ve dozlamadan 4 saat sonra yiyeceğe erişebilmişlerdir. Radyoaktif işaretli PP kullanılmış ve oral uygulama sonrası radyoaktivitenin % 80'inin idrarla atıldığı tespit edilmiştir. Dışkı ile atılım % 6-8 oranında gerçekleşmektedir. 48 saatin sonunda dokulardaki rezidü PP çok düşük düzeyde olduğu tahmin edilmiştir [196]. Literatürde insanda PP'nin doku düzeyinin ölçüldüğü çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda ortanca PP düzeyi sırasıyla 21 ve 80,46 µg/l olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız yapılacak PP doku düzeyi analizleri için referans nitelikliindedir.

Çalışmamızda PP ($p=0,0001$, $z=-4,66$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Logistik regresyon analizine göre PP doku düzeyinin artması hastalık riskini anlamlı şekilde yükseltici faktör olarak tespit edilmiştir ($p=0,005$). PP ile değişkenler arasında Spearman korelasyon testine göre korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamıza göre PP mesane kanseri riskini artıran yeni bir kimyasal olabilir. Mesane kanseri vakalarında normal mukozadan örnekler alınarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra idrar PP düzeyleri de ölçülerek doku-idrar düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirilebilir. Yapılacak çalışmalarda PP düzeyinin mesane kanseri ilişkisi tespit edilmesi halinde kozmetik ürünlerdeki miktarının azaltılması gündeme gelebilir.

Mesane kanseri ortalama tanı yaşı 73 olarak bildirilmiştir [3]. Lin ve ark.nın 117.275 MK hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların % 38,4'ü 75 yaş üstünde ve % 87,9'u 55 yaş üstünde olduğu hesaplanmıştır. Yaşlı hastaların (≥ 75 yaş) genç hastalara (≤ 54 yaş) göre yaklaşık 2 kat daha fazla kanserden ölüm riski tespit edilmiştir. 75 yaş üstü hastalarda 10 yıllık toplam mortalite ve kansere özgü mortalitenin sırasıyla % 70 ve % 35'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Genel ve kansere özgü mortalite, 54 yaşın altındaki hastalarda (< 30) daha düşük tespit edilmiştir. İlerlemiş mesane kanserli olgularda genel ve kansere özgü mortalite % 90'ın üzerinde tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre mesane kanserinin prognozunun yaşla ilişkili olduğu görülmüştür [210]. Çalışmamızda önceki epidemiyolojik

alışmalara uyumlu olarak mesane kanseri grubunda hastaların ortanca yaşı 71,5 olarak hesaplanmıştır. Klinik BPO hastalığı da ileri yaşlarda görüldüğü için hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Hastaların tümü 60 yaş üstünde, % 30,7'si 75 yaş üstündedir. Logistik regresyon testinde mesane kanseri riski ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Masaoka ve ark. 10 kohort çalışmasını birleştirerek 157.295 erkek ve 183.202 kadın katılımcı ile sigara ve mesane kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Sigara içenlerin oranı erkeklerde % 79, kadınlarda ise % 13 olarak hesaplanmıştır. 4.729.073 kişi-yıllık takip sırasında 936 erkek ve 325 kadında mesane kanseri saptanmıştır. Erkeklerde daha önce sigara içenlerin ve halen sigara içenlerin; hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek riske sahip olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda halen sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır. Sigara içme yoğunluğu arttıkça mesane kanseri riskinin lineer olarak arttığı ve sigarayı bırakma süresi arttıkça riskin azaldığı gösterilmiştir. Sigarayı 10 yıldan fazla bırakanların mesane kanseri riski hiç sigara içmeyenlerin riskine benzer olduğunu tespit edilmiştir [211].

Çalışmamızda Masaoka ve ark.nın çalışmasına benzer olarak sigaranın mesane kanseri riskini artırdığı bulunmuştur. Ancak sınırlı katılımcı nedeniyle sigara içme durumu halen sigara içenler ve sigarayı bırakanlar kategorisi olarak değerlendirilmemiştir. Kadın katılımcı bulunmadığı için kadınlar hakkında değerlendirme yapılamamıştır. Mesane kanseri grubunun hepsinin sigara öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda sigara öyküsü % 46,2 olarak hesaplanmıştır. Sigara kullanımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Logistik regresyon testine göre mesane kanserinin, sigara kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Sigara için odds oranı 1,054 (% 95 GA, 1,021-1,088) saptanmıştır. Önceki epidemiyolojik çalışmalarla uyumlu olarak sigaranın halen mesane kanserinde önlenabilir risk faktörü olduğunu göstermiş olduk.

Sciannemeo ve ark.nın mesane kanserini 893 vaka ve 978 kontrol ile mesleki olarak değerlendirildiği çalışmada kimya teknisyenleri, kalıp imalatçıları,

postacılar ve tornacılar artan düşük dereceli mesane kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kauçuk ve plastik üreticileri ile sprey boyacıları arasında MK riski olduğu gözlenmiştir. Kanserojenler arasında kurşun, kadmiyum ve trikloretilen MK ile ilişkilendirilmiştir [212]. Çalışmamızda gruplar arasında meslek açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Logistik regresyon testinde orta ve yüksek riskli meslekler ile mesane kanseri riski arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda sınırlı sayıda katılımcı olduğundan büyük popülasyonlarda yapılacak çalışmalarda MK ile meslek arasındaki ilişki daha net incelenebilir.

Bilgisayarlı tomografi, MK tespiti ve evrelemesi için en sık uygulanan görüntüleme yöntemidir. Çoğunlukla kontrastsız, ürotelyal ve boşaltım aşamalarını içeren üç aşamalı bir inceleme tercih edilir [213]. Daha yüksek yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle MRG'nin ekstravezikal yayılımı (T3b) belirlemede BT'den daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür [214]. FDG-PET/BT uzak metastazları belirlemede yararlıdır. Ancak FDG'nin idrarla atılması nedeniyle primer tümörleri saptamada faydası olmadığı bildirilmiştir [215]. Akut veya kronik böbrek hastalığı bulunmayan hastalara kontrastlı BT çekilmiştir. KİMK saptanan hastalarda uzak metastaz taraması için FDG PET/BT çekilmiştir. KİOMK tanısı alan 4 hastaya (% 23,5) klinik şüphe üzerine FDG-PET ve/veya MRG çekilerek sistektomi planlanmıştır. 3 hastaya sistektomi yapılmış ve 1 hasta sistektomi yapılmadan komorbid nedenlerle eksitus olmuştur. KİOMK tespit edilip sistektomi planlanan hastalar KİMK olarak kabul edildiğinde çalışmamızda KİMK ve KİOMK oranı % 50 olmaktadır. Yeni hesaplama göre KİMK saptanan hastaların % 46,2'sine sistektomi yapılmış, % 30,7'si AKT almış, % 46,2'si NAKT almış ve % 38,5'i exitus olmuştur.

Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) skorlama sistemine göre rekürrense etki eden en önemli faktörler tümör sayısı ve boyutu, önceki rekürrens durumu; progresyona etki eden en önemli faktörler ise tümör evre ve derecesi, CIS varlığı olarak bildirilmiştir [113]. KİOMK tespit edilen, klinik KİMK düşünülerek sistektomi yapılan hastalarda; EORTC progresyon skoru diğerlerine göre yüksek olarak hesaplanmıştır (18'e karşılık 12). KİOMK hastalarının % 69,2'sine BCG tedavisi verilmiştir. 1 hastamızda BCG indüksiyon tedavisi sonrası nüks gelişmiş olup idame

BCG tedavisi başlanmıştır. EORTC skorlama sistemi hala progresyon ve rekürrensi tahmin etmede faydalı olabilmektedir.

Du ve ark. MeP'nin erkek farelerin glikolipit metabolizması üzerine etkilerini araştırmıştır. MeP'nin etkilerini araştırmak üzere kontrol grubu, düşük (5 mg/kg/gün) ve yüksek (25 mg/kg/gün) oral MeP maruziyet grubu oluşturulmuştur (N = 8'er adet). Düşük ve yüksek MeP verilen grupta oral glukoz tolerans testinde plazma glukoz seviyeleri yüksek olduğu gözlenmiştir. MeP'in glukoz intoleransına sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Trigliserit ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolestrerol düzeyleri yüksek MeP grubunda artarken, total kolesterol düzeyi hem düşük hem de yüksek MeP grubunda yükselmiştir. HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri açısından 3 grupta da fark izlenmemiştir.

Yüksek MeP grubunda karaciğer MeP düzeyi 36,89 µg/g, kontrol grubunda LOD altında ölçülmüştür. MeP maruziyeti sonrası AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) aktivitesinde artış olmuştur. Genetik düzeyde incelendiğinde MeP'ye maruziyet lipojenik proteinlerin ekspresyonunu artırmaktadır. MeP'nin bozulmuş glikolipit metabolizmasına bağlı gelişen patolojik değişiklikleri 4-PBA (4-fenilbütirik asit) ve toyokamisinin geri çevirdiği izlenmiştir. 4-PBA'nın glukoz intoleransı ve lipogenezi iyileştirdiği gözlenmiştir [216]. Bahsedilen deney sonuçları yüksek MeP düzeyinin insan sağlığı için tehlikeli olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma insanda MeP'nin DM, HL ve obezite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Fang ve ark. 476.986 kişinin katılımıyla yapılan kohort çalışmasında metabolik sendrom ve mesane kanseri arasındaki ilişki değerlendirmiştir. Ortalama 6,6 yıllık takip süresi boyunca 487 mesane kanseri vakası tespit edilmiştir. Metabolik sendromlu katılımcıların mesane kanseri riskinin metabolik sendromlu olmayanlara göre % 39 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendrom bileşeni sayısı arttıkça mesane kanseri riskinin arttığını saptanmıştır. Metabolik sendrom bileşenlerinden santral obezite, HDL kolesterol dislipidemisi ve hipergliseminin mesane kanseri riskiyle pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bel çevresi, VKİ, açlık kan şekeri ve HbA1c'deki (glikolize hemoglobin A1) bir birim artış başına

sırasıyla % 2, % 3, % 5 ve % 1 oranında mesane kanseri riskinin arttığı tahmin edilmiştir [217].

Sun ve arkadaşlarının 15 kohort çalışmasının meta-analizinde preobezitenin mesane kanseri riskini % 7 artırdığını, obezitenin ise mesane kanseri riskini yaklaşık % 10 artırdığı saptanmıştır. VKİ'deki her 5 kg/m² artışın, mesane kanseri riskinde % 4,2'lik bir artışa karşılık geldiği tespit edilmiştir [41]. Reulen ve ark. 260 prostat kanseri ve 438 mesane kanseri hastayı, 427 kişilik kontrol grubu ile fiziksel aktivite açısından karşılaştırmıştır. Orta düzeyde fiziksel aktivitenin prostat kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. Ancak fiziksel aktivite ile mesane kanseri arasında anlamlı ilişkili tespit edilememiştir [218].

Xu ve ark. 21 kohort çalışmasının incelenmesi sonucunda DM, mesane kanseri ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde DM'nin mesane kanseri riski üzerine zararlı etkisi saptanmıştır. Ancak kadınlarda DM ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir [219]. Yeni tarihli çalışmada diyabet ve mesane kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (OR=1,24, % 95 GA, 1,17–3,02) [220].

Kok ve ark.nın 639.842 katılımcı ile yapılan kohort çalışmasında esansiyel hipertansiyonun mesane kanseri riski üzerine etkisi araştırılmıştır. 142.090 hastaya esansiyel hipertansiyon tanısı koyulmuştur. Hipertansiyon ve HT olmayan gruplar için 380.525 ve 372.020 kişi-yıllık takip süresi boyunca sırasıyla 248 ve 186 hastada mesane kanseri tespit edilmiştir. Hipertansiyonun her iki cinsiyette mesane kanseri riskinde % 32 artış yaptığı saptanmıştır. Hipertansif kadınların istatistiksel olarak anlamlı mesane kanseri riski taşıdığı, hipertansif erkeklerin istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte risk artışı olduğu tespit edilmiştir [221]. Xu ve ark.nın yeni tarihli çalışmasında hipertansiyon ve mesane kanseri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır [220]. Karşıt olarak Jiang ve ark. tedavi edilmemiş hipertansiyon ile mesane kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki tespit etmişlerdir [222]. Literatürde hipertansiyon ile mesane kanseri riski arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunun % 19,2'sinin ve kontrol grubunun % 15,4'ünün obez kategoride olduğu görülmüştür. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Mesane kanseri grubunda hastaların HT, DM ve HL oranları sırasıyla %46,2, % 19,2 ve %15,2 şeklindedir. Hasta ve kontrol grubunda komorbid hastalıklar içinde HT en yüksek orana sahiptir. HT, DM ve HL ile MK riski arasında istatistik olarak fark saptanmamıştır. Hasta grubunda mesane kanseri ile ilişkilendirilen pioglitazon kullanımı olmadığı görülmüştür. Ek olarak KAH, SVO, astım/KOAH, üriner sistem dışı başka kanser geçmişi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir. Logistik regresyon analizinde tüm komorbid hastalıklar ile mesane kanseri riski arasında ilişki izlenmemiştir. MK'nin komorbid hastalıklarla ilişkisi geniş katılımcı kitlesi ile daha doğru değerlendirilebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız ile mesane kanseri ve paraben - aromatik alkol ilişkisini ilk kez incelemiş olduk. Çalışmamızda parabenlerin mesane kanseri ile ilişkisi tespit edilememiştir. Ancak mesane tümör numunelerinde PrP başta olmak üzere MtP, EtP ve BzP normal mesane dokusuna göre yüksek düzeyde tespit edilmiştir. PrP en çok saptanan paraben olmuştur. Literatürde aromatik alkollerden PE ve PP'nin sadece farmakokinetik hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Çalışmamızda PP ve sigaranın mesane kanseri riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Örneklem hacmi artırılarak mesane kanseri olgularında idrar örnekleri ve tümörlü/tümörsüz mesane dokuları kullanılarak ve kadın hastaların da dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. McAninch JW, Lue TF. Smith ve Tanagho Genel Üroloji. Kadioğlu A, Taşçı Aİ, İmamoğlu A, Çev.Ed, 19. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2021:20-23.
2. McAninch JW, Lue TF. Smith ve Tanagho Genel Üroloji. Kadioğlu A, Taşçı Aİ, İmamoğlu A, Çev.Ed, 19. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2021:8.
3. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(1): p. 7-34.
4. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
5. Özdoğan M (2020). Türkiye Kanseri İstatistikleri <https://www.drozdogan.com/turkiye-kanser-istatistikleri-2020/>.
6. Linn, J.F., et al., *The molecular characteristics of bladder cancer in young patients*. J Urol, 1998. **159**(5): p. 1493-6.
7. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
8. Mushtaq, J., R. Thuraija, and R. Nair, *Bladder cancer*. Surgery (Oxford), 2019. **37**(9): p. 529-537.
9. Freedman, N.D., et al., *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. Jama, 2011. **306**(7): p. 737-45.
10. Centers for Disease, C., et al., *Publications and Reports of the Surgeon General, in How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. 2010, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
11. Krabbe, L.M., et al., *Bladder cancer risk: Use of the PLCO and NLST to identify a suitable screening cohort*. Urol Oncol, 2015. **33**(2): p. 65.e19-25.
12. Yan, H., et al., *Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis*. Cancer Manag Res, 2018. **10**: p. 3781-3791.
13. Fuller, T.W., et al., *Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 507.
14. Zeegers, M.P., et al., *Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands*. Occup Environ Med, 2001. **58**(9): p. 590-6.
15. Cumberbatch, M.G., et al., *Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2015. **1**(9): p. 1282-90.
16. Hadkhale, K., et al., *Occupational exposure to solvents and bladder cancer: A population-based case control study in Nordic countries*. Int J Cancer, 2017. **140**(8): p. 1736-1746.
17. Burger, M., et al., *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer*. Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 234-41.
18. Keir, J.L., et al., *Elevated exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and other organic mutagens in Ottawa firefighters participating in emergency, on-shift fire suppression*. Environmental science & technology, 2017. **51**(21): p. 12745-12755.
19. Koutros, S., et al., *Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes*. Environment international, 2020. **135**: p. 105346.

20. Gago-Dominguez, M., et al., *Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk*. Int J Cancer, 2001. **91**(4): p. 575-9.
21. Hrudey, S.E., et al., *Evaluating Evidence for Association of Human Bladder Cancer with Drinking-Water Chlorination Disinfection By-Products*. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2015. **18**(5): p. 213-41.
22. Baris, D., et al., *Elevated Bladder Cancer in Northern New England: The Role of Drinking Water and Arsenic*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(9).
23. Mendez, W.M., Jr., et al., *Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in U.S. counties*. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2017. **27**(3): p. 235-243.
24. Melak, D., et al., *Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile*. Toxicol Appl Pharmacol, 2014. **274**(2): p. 225-31.
25. Wallis, C.J., et al., *Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2016. **352**: p. i851.
26. Abern, M.R., et al., *The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer*. Urol Oncol, 2013. **31**(8): p. 1628-34.
27. Al-Zalabani, A.H., et al., *Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses*. Eur J Epidemiol, 2016. **31**(9): p. 811-51.
28. García-Closas, M., et al., *NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses*. Lancet, 2005. **366**(9486): p. 649-59.
29. Riegert-Johnson, D.L., et al., *Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients*. Hered Cancer Clin Pract, 2010. **8**(1): p. 6.
30. van der Post, R.S., et al., *Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers*. J Med Genet, 2010. **47**(7): p. 464-70.
31. Casadei, C., et al., *Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors*. Ther Adv Med Oncol, 2019. **11**: p. 1758835919890285.
32. Travis, L.B., et al., *Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(7): p. 524-531.
33. Turner, R.M., et al., *Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **78**(2): p. 258-73.
34. Li, Z., et al., *Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017. **55**(3): p. 210-219.
35. Vieira, A.R., et al., *Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Med, 2015. **4**(1): p. 136-46.
36. Wang, C. and H. Jiang, *Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis*. Medical Oncology, 2012. **29**: p. 848-855.
37. Botteri, E., et al., *Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort*. Int J Cancer, 2017. **141**(10): p. 1963-1970.
38. Deng, Y., et al., *Exploring the casual association between coffee intake and bladder cancer risk using Mendelian Randomization*. Front Genet, 2022. **13**: p. 992599.
39. Lotan, Y., et al., *Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT*. J Urol, 2012. **187**(6): p. 2005-10.

40. Liao, Y., et al., *Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis*. Tumour Biol, 2015. **36**(3): p. 1567-72.
41. Sun, J.W., et al., *Obesity and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of 15 cohort studies*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0119313.
42. Montella, M., et al., *Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 720.
43. Mostafa, M.H., S.A. Sheweita, and P.J. O'Connor, *Relationship between schistosomiasis and bladder cancer*. Clin Microbiol Rev, 1999. **12**(1): p. 97-111.
44. Inobaya, M.T., et al., *Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective*. Res Rep Trop Med, 2014. **2014**(5): p. 65-75.
45. Rambau, P.F., P.L. Chalya, and K. Jackson, *Schistosomiasis and urinary bladder cancer in North Western Tanzania: a retrospective review of 185 patients*. Infect Agent Cancer, 2013. **8**(1): p. 19.
46. Cumberbatch, M.G.K., et al., *Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018*. Eur Urol, 2018. **74**(6): p. 784-795.
47. Ulamec, M., et al., *New Insights into the Diagnosis, Molecular Taxonomy, and Treatment of Bladder Cancer*. Acta Med Acad, 2021. **50**(1): p. 143-156.
48. Edwards, T.J., et al., *A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic*. BJU international, 2006. **97**(2): p. 301-305.
49. Wijkström, H., et al., *Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients*. Br J Urol, 1998. **81**(5): p. 686-91.
50. Babjuk, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update*. Eur Urol, 2019. **76**(5): p. 639-657.
51. Kim, L.H.C. and M.I. Patel, *Transurethral resection of bladder tumour (TURBT)*. Transl Androl Urol, 2020. **9**(6): p. 3056-3072.
52. Mowatt, G., et al., *Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis*. Int J Technol Assess Health Care, 2011. **27**(1): p. 3-10.
53. Ray, E.R., et al., *Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin*. BJU Int, 2010. **105**(6): p. 789-94.
54. Naito, S., 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*. Eur Urol, 2016. **70**(3): p. 506-15.
55. Anderson, C., et al., *A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor*. J Urol, 2016. **196**(4): p. 1014-20.
56. Tümküt D, Öbek C (2020). Mesane kanseri tanısı, In; Ürolojik cerrahi kitabı Ed.; Doğan HS, Galenos yayınevi, TR. s:1067-1073.
57. Richterstetter, M., et al., *The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer*. BJU Int, 2012. **110**(2 Pt 2): p. E76-9.

58. Jancke, G., J. Rosell, and S. Jahnson, *Residual tumour in the marginal resection after a complete transurethral resection is associated with local recurrence in Ta/T1 urinary bladder cancer*. Scand J Urol Nephrol, 2012. **46**(5): p. 343-7.
59. Khorrami, M.H., et al., *Transvesical blockade of the obturator nerve to prevent adductor contraction in transurethral bladder surgery*. J Endourol, 2010. **24**(10): p. 1651-4.
60. Palou, J., 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*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 118-25.
61. Hara, T., et al., *Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases*. Int J Urol, 2009. **16**(3): p. 293-8.
62. Kramer, M.W., et al., *Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer*. Eur Urol Focus, 2017. **3**(6): p. 567-576.
63. Hurle, R., et al., *"En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study*. Urology, 2016. **90**: p. 126-30.
64. EAU Guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer/chapter/diagnosis> Erişim tarihi: 3 Eylül 2023. Available from: .
65. Cumberbatch, M.G.K., et al., *Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review*. Eur Urol, 2018. **73**(6): p. 925-933.
66. Baltacı, S., et al., *Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin*. BJU Int, 2015. **116**(5): p. 721-6.
67. Yafi, F.A., et al., *Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer*. Urol Oncol, 2015. **33**(2): p. 66.e25-31.
68. Têtu, B., *Diagnosis of urothelial carcinoma from urine*. Mod Pathol, 2009. **22 Suppl 2**: p. S53-9.
69. Lokeshwar, V.B., et al., *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers*. Urology, 2005. **66**(6): p. 35-63.
70. Meilleroux, J., et al., *One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology*. Cancer Cytopathol, 2018. **126**(6): p. 430-436.
71. Nikas, I.P., et al., *The Paris System for Reporting Urinary Cytology: A Meta-Analysis*. J Pers Med, 2022. **12**(2).
72. Soria, F., et al., *An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer*. World J Urol, 2018. **36**(12): p. 1981-1995.
73. Rafique, M. and A.A. Javed, *Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma*. International braz j urol, 2004. **30**: p. 185-191.
74. Rafique, M. and A.A. Javed, *Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma*. Int Braz J Urol, 2004. **30**(3): p. 185-90; discussion 191.
75. Smereczyński, A., et al., *Sonography of tumors and tumor-like lesions that mimic carcinoma of the urinary bladder*. Journal of Ultrasonography, 2014. **14**(56): p. 36.
76. Lee, C.H., et al., *Role of Imaging in the Local Staging of Urothelial Carcinoma of the Bladder*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **208**(6): p. 1193-1205.

77. Bostrom, P.J., et al., *Staging and staging errors in bladder cancer*. European Urology Supplements, 2010. **9**(1): p. 2-9.
78. Sadow, C.A., et al., *Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center*. Radiology, 2008. **249**(1): p. 195-202.
79. Kundra, V. and P.M. Silverman, *Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder*. American Journal of Roentgenology, 2003. **180**(4): p. 1045-1054.
80. Ng, C.S. *Radiologic diagnosis and staging of renal and bladder cancer*. in *Seminars in roentgenology*. 2006. WB Saunders Ltd.
81. Pichler, R., et al., *Pelvic lymph node staging by combined 18F-FDG-PET/CT imaging in bladder cancer prior to radical cystectomy*. Clinical genitourinary cancer, 2017. **15**(3): p. e387-e395.
82. Verma, S., et al., *Urinary bladder cancer: role of MR imaging*. Radiographics, 2012. **32**(2): p. 371-387.
83. Takeuchi, M., et al., *MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: A review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2013. **38**(6): p. 1299-1309.
84. van der Pol, C.B., et al., *ACR appropriateness criteria® pretreatment staging of muscle-invasive bladder cancer*. Journal of the American College of Radiology, 2018. **15**(5): p. S150-S159.
85. de Haas, R.J., M.J. Steyvers, and J.J. Fütterer, *Multiparametric MRI of the bladder: ready for clinical routine?* AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(6): p. 1187-95.
86. Rabie, E., et al., *Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Staging of Bladder Cancer*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(4): p. Tc01-5.
87. Panebianco, V., et al., *Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System)*. European urology, 2018. **74**(3): p. 294-306.
88. Powles, T., et al., *Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies*. European urology, 2007. **51**(6): p. 1511-1521.
89. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. European urology, 2012. **61**(5): p. 1039-1047.
90. Soubra, A., et al., *FDG-PET/CT for assessing the response to neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer patients*. Clinical Genitourinary Cancer, 2018. **16**(5): p. 360-364.
91. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2011: John Wiley & Sons.
92. Tilki, D., et al., *Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients*. J Urol, 2010. **184**(3): p. 888-94.
93. Kassouf, W., et al., *P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors*. Eur Urol, 2007. **52**(3): p. 769-74.
94. Tang, D.H. and S.S. Chang, *Management of carcinoma in situ of the bladder: best practice and recent developments*. Ther Adv Urol, 2015. **7**(6): p. 351-64.
95. Sylvester, R.J., et al., *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder*. Urology, 2005. **66**(6): p. 90-107.
96. Lamm, D., et al., *Updated concepts and treatment of carcinoma in situ*. Urol Oncol, 1998. **4**(4-5): p. 130-8.

97. Gakis, G., et al., *Comparison of the new American Joint Committee on Cancer substratification in node-negative pT2 urothelial carcinoma of the bladder: analysis of patient outcomes in a contemporary series*. BJU Int, 2011. **107**(6): p. 919-23.
98. Amin, M.B., et al., *AJCC cancer staging manual*. Vol. 1024. 2017: Springer.
99. Walker, N.F., et al., *Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours*. Nat Rev Urol, 2014. **11**(7): p. 383-90.
100. Tilki, D., et al., *pT3 Substaging is a prognostic indicator for lymph node negative urothelial carcinoma of the bladder*. J Urol, 2010. **184**(2): p. 470-4.
101. Daneshmand, S., et al., *Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol, 2004. **172**(1): p. 81-4.
102. Abdollah, F., et al., *Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy*. BJU Int, 2012. **109**(8): p. 1147-54.
103. Zainfeld, D. and S. Daneshmand, *Transurethral resection of bladder tumors: improving quality through new techniques and technologies*. Current urology reports, 2017. **18**: p. 1-8.
104. Chang, S.S., et al., *Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline*. J Urol, 2017. **198**(3): p. 552-559.
105. Kassouf, W., et al., *CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer*. Canadian Urological Association Journal, 2015. **9**(9-10): p. E690.
106. Administration, U.S.F.a.D. 2021 16 May 2021]; Available from: www.fda.gov.
107. Sauter, G., et al., *Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias*. 2004, WHO classification of classification of tumours of the urinary system and
108. Epstein, J.I., et al., *The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder*. The American journal of surgical pathology, 1998. **22**(12): p. 1435-1448.
109. Humphrey, P.A., et al., *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): p. 106-119.
110. Humphrey, P.A., et al., *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours*. Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 106-119.
111. Sylvester, R.J., et al., *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials*. Eur Urol, 2006. **49**(3): p. 466-5; discussion 475-7.
112. Sylvester, R.J., et al., *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 90-107.
113. Serdar Ç., G.A., *Ürolojik Cerrahi Kitabı. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin TNM Sınıflaması*, ed. H.S. Doğan. 2020, İstanbul: Galenos Yayınevi.
114. Zamboni, S., et al., *Prediction tools in non-muscle invasive bladder cancer*. Transl Androl Urol, 2019. **8**(1): p. 39-45.
115. Lobo, N., et al., *Updated European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups Overestimate the Risk of Progression in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guérin*. Eur Urol Oncol, 2022. **5**(1): p. 84-91.
116. Seisen, T., et al., *Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection*. Curr Opin Urol, 2014. **24**(5): p. 524-31.

117. Martin-Doyle, W., et al., *Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients*. J Clin Oncol, 2015. **33**(6): p. 643-50.
118. Mari, A., et al., *A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens*. BJU international, 2019. **123**(1): p. 11-21.
119. David, D., et al. *Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: a clinical decision-making tool*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018. Elsevier.
120. Veskimäe, E., et al., *What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review*. Eur Urol Oncol, 2019. **2**(6): p. 625-642.
121. Cheng, L., et al., *Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder*. Mod Pathol, 2009. **22 Suppl 2**: p. S70-95.
122. Mathieu, R., et al., *The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder*. Nat Rev Urol, 2016. **13**(8): p. 471-9.
123. Flaig, T.W., et al., *Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2020. **18**(3): p. 329-354.
124. Messing, E.M., et al., *Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. **319**(18): p. 1880-1888.
125. Gofrit, O.N., et al., *The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy*. Urol Oncol, 2009. **27**(3): p. 258-62.
126. Kuroda, M., et al., *Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml*. Eur Urol, 2004. **45**(5): p. 600-5.
127. Sylvester, R.J., et al., *Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation?* European urology, 2016. **69**(2): p. 231-244.
128. Li, Y., S.F. Youssef, and A.B. Buanz, *Intravesical combination therapies for non-muscle invasive bladder cancer: Recent advances and future directions*. European Journal of Pharmacology, 2022. **926**: p. 175024.
129. Süleyman A (2020). *Mesane kanserinin tedavisi* In; Ürolojik cerrahi kitabı Ed.; Doğan HS, Galenos yayınevi, TR. s:1083-1089.
130. Sylvester, R.J., et al., *Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation?* Eur Urol, 2016. **69**(2): p. 231-44.
131. Babjuk, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)*. Eur Urol, 2022. **81**(1): p. 75-94.

132. Lamm, D.L., et al., *Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study*. J Urol, 2000. **163**(4): p. 1124-9.
133. Boehm, B.E., et al., *Efficacy of bacillus Calmette-Guérin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*. J Urol, 2017. **198**(3): p. 503-510.
134. van der Meijden, A.P., et al., *Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial*. Eur Urol, 2003. **44**(4): p. 429-34.
135. Süleyman A (2020). Mesane kanserinin tedavisi In; Ürolojik cerrahi kitabı Ed.; Doğan HS, Galenos yayınevi, TR. s:1083-1089.
136. Falkensammer, C., et al., *Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder carcinoma*. Urology, 2005. **65**(1): p. 175.
137. Kamat, A.M., et al., *Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group*. J Clin Oncol, 2016. **34**(16): p. 1935-44.
138. Herr, H.W., T.N. Milan, and G. Dalbagni, *BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study*. Urol Oncol, 2015. **33**(3): p. 108.e1-4.
139. Mariappan, P. and G. Smith, *A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1108-11.
140. Soukup, V., et al., *Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature*. Eur Urol, 2012. **62**(2): p. 290-302.
141. Raghavan, D., et al., *Biology and management of bladder cancer*. N Engl J Med, 1990. **322**(16): p. 1129-38.
142. Demirkiran ED, Çam HK, Mungan NA (2020). Kas invaze mesane kanseri, In; Ürolojik cerrahi kitabı Ed.; Doğan HS, Galenos yayınevi, TR. s:1093-1112.
143. Ahmed, H.U., M. Arya, and H.R. Patel, *Bladder carcinoma: understanding advanced and metastatic disease with potential molecular therapeutic targets*. Expert Rev Anticancer Ther, 2005. **5**(6): p. 1011-22.
144. Fahmy, O., et al., *Clinicopathological Features and Prognostic Value of Incidental Prostatic Adenocarcinoma in Radical Cystoprostatectomy Specimens: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13,140 Patients*. J Urol, 2017. **197**(2): p. 385-390.
145. Kaelberer, J.B., et al., *Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival*. Prostate Int, 2016. **4**(3): p. 107-12.
146. Stenzl, A., et al., *Cystectomy—technical considerations in male and female patients*. EAU Update Series, 2005. **3**(3): p. 138-146.
147. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. Journal of clinical oncology, 2001. **19**(3): p. 666-675.
148. Stein, J.P., et al., *Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1163-8.
149. Hautmann, R.E., et al., *Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder*. World J Urol, 2006. **24**(3): p. 305-14.

150. Gore, J.L., et al., *Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis*. Cancer, 2009. **115**(5): p. 988-96.
151. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.
152. Stein, J.P., et al., *Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density*. J Urol, 2003. **170**(1): p. 35-41.
153. Bochner, B.H., et al., *Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping*. J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1286-90.
154. Herr, H., *Surgical factors in bladder cancer: more (nodes)+ more (pathology)= less (mortality)*. BJU international, 2003. **92**(3): p. 187-188.
155. Konety, B.R., S.A. Joslyn, and M.A. O'Donnell, *Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base*. J Urol, 2003. **169**(3): p. 946-50.
156. Turner, W.H., et al., *The effect of nerve sparing cystectomy technique on postoperative continence after orthotopic bladder substitution*. J Urol, 1997. **158**(6): p. 2118-22.
157. Dobruch, J. and M. Oszczudłowski, *Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(8).
158. Lehmann, J., et al., *Managing locally advanced bladder cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2002. **2**(6): p. 656-66.
159. Marcq, G., et al., *Contemporary best practice in the use of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer*. Therapeutic Advances in Urology, 2019. **11**: p. 1756287218823678.
160. Guzzo, T., J. Christodouleas, and D. Vaughn, *Management of muscle-invasive and metastatic bladder cancer*. Campbell-Walsh-Wein Urology, 12th edn. Elsevier, Philadelphia, 2020. **3119**.
161. Bavbek S, Keskin S. (2017) İleri evre ve metastatik mesane kanserinde kemoterapi, In; Üroonkoloji kitabı 2. baskı Ed; Özen H, Türkeri L, Bedük Y, Çal Ç, Pelin ofset TR. s:473-479.
162. Witjes, J.A., et al., *EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer*. EAU Guidelines (2019 Edn), 2019.
163. Loehrer Sr, P.J., et al., *A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study*. J Clin oncol, 1992. **10**(7): p. 1066-1073.
164. Cj, L., *A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors*. J. Clin. Oncol., 1990. **8**: p. 1050-1055.
165. Sternberg, C.N., et al., *Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924*. J Clin Oncol, 2001. **19**(10): p. 2638-46.
166. Sternberg, C.N., et al., *Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours*. Eur J Cancer, 2006. **42**(1): p. 50-4.

167. Shipley, W.U., et al., *Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(4): p. 937-43.
168. Caffo, O., et al., *Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies*. Cancer, 2011. **117**(6): p. 1190-6.
169. Witjes, J.A., et al., *European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines*. Eur Urol, 2021. **79**(1): p. 82-104.
170. Virant-Klun, I., S. Imamovic-Kumalic, and B. Pinter, *From Oxidative Stress to Male Infertility: Review of the Associations of Endocrine-Disrupting Chemicals (Bisphenols, Phthalates, and Parabens) with Human Semen Quality*. Antioxidants (Basel), 2022. **11**(8).
171. Hager, E., J. Chen, and L. Zhao, *Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(3).
172. Hong, S., et al., *Urinary parabens and their potential sources of exposure among Korean children and adolescents: Korean National Environmental Health Survey 2015-2017*. Int J Hyg Environ Health, 2021. **236**: p. 113781.
173. Denyer, S.P. and R.M. Baird, *Guide to microbiological control in pharmaceuticals and medical devices*. 2006: CRC press.
174. Gilliland, D., A.L. Wan Po, and E. Scott, *Kinetic evaluation of claimed synergistic paraben combinations using a factorial design*. Journal of Applied Bacteriology, 1992. **72**(3): p. 258-261.
175. Alwadi, D., et al., *Environmental Phenol and Paraben Exposure Risks and Their Potential Influence on the Gene Expression Involved in the Prognosis of Prostate Cancer*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(7).
176. Robin, J., et al., *Analytical method for the biomonitoring of bisphenols and parabens by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry in human hair*. Ecotoxicol Environ Saf, 2022. **243**: p. 113986.
177. Konduracka, E., K. Krzemieniecki, and G. Gajos, *Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer*. Pol Arch Med Wewn, 2014. **124**(5): p. 264-9.
178. Amin, M.M., et al., *Paraben Content in Adjacent Normal-malignant Breast Tissues from Women with Breast Cancer*. Biomed Environ Sci, 2019. **32**(12): p. 893-904.
179. Parada, H., Jr., et al., *Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer*. Environ Int, 2019. **130**: p. 104890.
180. Wu, A.H., et al., *Risk of breast cancer and prediagnostic urinary excretion of bisphenol A, triclosan and parabens: The Multiethnic Cohort Study*. Int J Cancer, 2021. **149**(7): p. 1426-1434.
181. Kolatorova, L., et al., *Parabens and their relation to obesity*. Physiol Res, 2018. **67**(Suppl 3): p. S465-s472.
182. Artacho-Cordón, F., et al., *Assumed non-persistent environmental chemicals in human adipose tissue; matrix stability and correlation with levels measured in urine and serum*. Environ Res, 2017. **156**: p. 120-127.
183. Jurewicz, J., et al., *Human Semen Quality, Sperm DNA Damage, and the Level of Reproductive Hormones in Relation to Urinary Concentrations of Parabens*. J Occup Environ Med, 2017. **59**(11): p. 1034-1040.
184. Oishi, S., *Effects of propyl paraben on the male reproductive system*. Food Chem Toxicol, 2002. **40**(12): p. 1807-13.

185. Kurata, Y., et al., *Structure-activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants*. Jpn J Cancer Res, 1990. **81**(8): p. 754-9.
186. Puschmann, J., M.E. Herbig, and C.C. Müller-Goymann, *Correlation of antimicrobial effects of phenoxyethanol with its free concentration in the water phase of o/w-emulsion gels*. Eur J Pharm Biopharm, 2018. **131**: p. 152-161.
187. Dréno, B., et al., *Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. **33 Suppl 7**: p. 15-24.
188. Beene, K.M., et al., *Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program*. Dermatitis, 2017. **28**(1): p. 81-87.
189. UNION, P., *Regulation (EC) No 1223/2009 of the european parliament and of the council*. Official Journal of the European Union L, 2009. **342**: p. 59.
190. Bernauer, U., et al., *SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Opinion on the safety of the presence of Bisphenol A in clothing articles-2, 2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (CAS Number 80-05-7), preliminary version of 16 October 2020, final version of 30-31 March 2021, SCCS/1620/20*. 2021.
191. Garlantézec, R., et al., *Urinary glycol ether metabolites in women and time to pregnancy: the PELAGIE cohort*. Environ Health Perspect, 2013. **121**(10): p. 1167-73.
192. Warembourg, C., et al., *Prenatal exposure to glycol ethers and sex steroid hormones at birth*. Environ Int, 2018. **113**: p. 66-73.
193. Warembourg, C., et al., *Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study*. Occup Environ Med, 2018. **75**(1): p. 59-65.
194. Roper, C.S., et al., *Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin*. Food Chem Toxicol, 1997. **35**(10-11): p. 1009-16.
195. Bernauer, U., et al., *The SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 11th revision, 30–31 March 2021, SCCS/1628/21*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2021. **127**: p. 105052.
196. Saghir, S.A., K.A. Brzak, and M.J. Bartels, *Oral absorption, metabolism and excretion of 1-phenoxy-2-propanol in rats*. Xenobiotica, 2003. **33**(10): p. 1059-71.
197. Barr, L., et al., *Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum*. J Appl Toxicol, 2012. **32**(3): p. 219-32.
198. Vitku, J., et al., *Endocrine Disruptors and Estrogens in Human Prostatic Tissue*. Physiol Res, 2023. **72**(S4): p. S411-s422.
199. Meeker, J.D., et al., *Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage*. Environ Health Perspect, 2011. **119**(2): p. 252-7.
200. Jiang, J., et al., *Urinary phenols and parabens exposure in relation to urinary incontinence in the US population*. BMC Public Health, 2024. **24**(1): p. 515.
201. Fisher, M., et al., *Paraben Concentrations in Maternal Urine and Breast Milk and Its Association with Personal Care Product Use*. Environ Sci Technol, 2017. **51**(7): p. 4009-4017.
202. Guo, Y., L. Wang, and K. Kannan, *Phthalates and parabens in personal care products from China: concentrations and human exposure*. Arch Environ Contam Toxicol, 2014. **66**(1): p. 113-9.
203. Soni, M.G., I.G. Carabin, and G.A. Burdock, *Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens)*. Food Chem Toxicol, 2005. **43**(7): p. 985-1015.
204. Mohamad Haron, D.E., et al., *PFAS, bisphenol, and paraben in Malaysian food and estimated dietary intake*. Food Addit Contam Part B Surveill, 2023. **16**(2): p. 161-175.

205. Dodge, L.E., et al., *Medications as a source of paraben exposure*. *Reprod Toxicol*, 2015. **52**: p. 93-100.
206. Troutman, J.A., et al., *Development of a physiologically-based pharmacokinetic model of 2-phenoxyethanol and its metabolite phenoxyacetic acid in rats and humans to address toxicokinetic uncertainty in risk assessment*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015. **73**(2): p. 530-43.
207. Starek-Świechowicz, B., et al., *Hematological effects of exposure to mixtures of selected ethylene glycol alkyl ethers in rats*. *Pharmacological Reports*, 2012. **64**(1): p. 166-178.
208. Kwon, M., et al., *Pharmacokinetics of 2-phenoxyethanol and its major metabolite, phenoxyacetic acid, after dermal and inhaled routes of exposure: application to development PBPK model in rats*. *Arch Toxicol*, 2021. **95**(6): p. 2019-2036.
209. Lee, J.D., et al., *Percutaneous permeability of 1-phenoxy-2-propanol, a preservative in cosmetics*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019. **103**: p. 56-62.
210. Lin, W., et al., *Impact of Age at Diagnosis of Bladder Cancer on Survival: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Based Study 2004-2015*. *Cancer Control*, 2023. **30**: p. 10732748231152322.
211. Masaoka, H., et al., *Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Bladder Cancer Risk: A Pooled Analysis of 10 Cohort Studies in Japan*. *J Epidemiol*, 2023. **33**(11): p. 582-588.
212. Sciannameo, V., et al., *New insights on occupational exposure and bladder cancer risk: a pooled analysis of two Italian case-control studies*. *Int Arch Occup Environ Health*, 2019. **92**(3): p. 347-359.
213. Browne, R.F., et al., *Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings*. *Radiographics*, 2005. **25**(6): p. 1609-1627.
214. McKibben, M.J. and M.E. Woods, *Preoperative imaging for staging bladder cancer*. *Current urology reports*, 2015. **16**: p. 1-7.
215. Bouchelouche, K. and P. Oehr, *Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review*. *J Urol*, 2008. **179**(1): p. 34-45.
216. Du, H., et al., *Methylparaben induces hepatic glycolipid metabolism disorder by activating the IRE1 α -XBP1 signaling pathway in male mice*. *Environ Int*, 2024. **184**: p. 108445.
217. Fang, S., et al., *Association of metabolic syndrome and the risk of bladder cancer: A prospective cohort study*. *Front Oncol*, 2022. **12**: p. 996440.
218. Reulen, R.C., et al., *Physical activity and risk of prostate and bladder cancer in China: The South and East China case-control study on prostate and bladder cancer*. *PLoS One*, 2017. **12**(6): p. e0178613.
219. Xu, Y., et al., *Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies*. *Medicine*, 2017. **96**(46).
220. Xu, S. and J. Huang, *Machine learning algorithms predicting bladder cancer associated with diabetes and hypertension: NHANES 2009 to 2018*. *Medicine (Baltimore)*, 2024. **103**(4): p. e36587.
221. Kok, V.C., et al., *Positive association between hypertension and urinary bladder cancer: epidemiologic evidence involving 79,236 propensity score-matched individuals*. *Ups J Med Sci*, 2018. **123**(2): p. 109-115.
222. Jiang, X., et al., *Hypertension, diuretics and antihypertensives in relation to bladder cancer*. *Carcinogenesis*, 2010. **31**(11): p. 1964-71.