



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ TANILI SEKSÜEL
AKTİF ERKEK HASTALARDA İNTRAVEZİKAL BACILLUS
CALMETTE-GUERIN (BCG) İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN SPERM
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

Dr. Sergen Şahin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul 2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ TANILI SEKSÜEL
AKTİF ERKEK HASTALARDA İNTRAVEZİKAL BACILLUS
CALMETTE-GUERIN (BCG) İNDÜKSİYON TEDAVİSİNİN SPERM
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

Dr. Sergen Şahin

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Atilla Semerciöz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	İİ
2. KISALTMALAR.....	İİİ
3. TABLO LİSTESİ	İV
4. ŞEKİL LİSTESİ	V
5. ÖZET	VI
6. ABSTRACT.....	VII
7. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
8. GENEL BİLGİLER	2
8.1 MESANE ANATOMİSİ	2
8.2 MESANE EMBRİYOLOJİSİ.....	2
8.3 MESANE HİSTOLOJİSİ	3
8.4 MESANE KANSERİ	3
8.4.1 <i>Epidemiyoloji</i>	3
8.4.2 <i>Etyoloji</i>	3
8.4.3 <i>Patolojik Evreleme ve Sınıflandırma</i>	4
8.4.4 <i>Tanı</i>	7
8.4.5 <i>Kanser Nüksü ve Progresyonunu Öngörme</i>	12
8.4.6 <i>KİOMK'de Hastalık Yönetimi</i>	14
8.5 BACİLLUS CALMETTE-GUERİN (BCG)	15
8.6 ERKEK ÜREME FİZYOLOJİSİ VE SPERMATOGENEZ.....	17
9. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
9.1 ÇALIŞMA TASARIMI.....	19
9.2 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	21
10. BULGULAR	22
11. TARTIŞMA	29
12. SONUÇ.....	33
13. KAYNAKÇA	35

1. TEŞEKKÜR

Üroloji kliniğimizin örnek bir merkez olabilmesi için çok emek veren, her türlü imkanı sağlamaya çalışan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile her zaman bize yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında sabrını ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Atilla Semerciöz'e,

Uzmanlık tezimin başından sonuna kadar bana yol gösteren ve karşıma çıkan engelleri aşmama yardımcı olan Op. Dr. İsmail Ulus'a,

Berber olduğumuz süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. İsmail Engin Kandıralı, Prof. Dr. Emrah Yürük, Doç. Dr. Murat Dinçer, Doç. Dr. Ünsal Özkuvancı ve Doç. Dr. Mustafa Zafer Temiz'e,

Uzmanlık eğitimimdeki emeği geçen, beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, abilerim Op. Dr. Aykut Çolakerol, Op. Dr. Yusuf Şahin, Op. Dr. Gökhan Çil, Op. Dr. Mehmet Yılmaz, Op. Dr. Serhat Yentür, Op. Dr. Emin Aliyev, Op. Dr. Serkan Gönültaş, Op. Dr. Süheyb Süleyman, Op. Dr. Mubarek Bargicho Adem, Op. Dr. Serhat Süzan, Op. Dr. Abdülkadir Zengin, Op. Dr. Yiğit Can Filtekin'e,

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım, asistanlık gibi zor bir süreçte yoldaşım olan Op. Dr. Filip Paslanmaz, Op. Dr. Enes Kılıç, Dr. Yusuf Elçiçek olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezime yaptıkları katkılar nedeniyle Laborant Süleyman Civan ve Biyolog Cengiz Çelik'e, Asistanlığım süresince beraber çalıştığım ve üzerimde emekleri olan tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Benim için her türlü fedakarlığı yapan ve asla haklarını ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime,

6 yıllık bu süreçte her zaman yanımda olan sevgili eşim Merve Karaca Şahin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sergen Şahin

2. KISALTMALAR

- AS:** Ankilozan spondilit
BCG: Bacillus Calmette-Guerin
BT: Bilgisayarlı tomografi
CİS: Karsinoma in-situ
CUETO: İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu
DM: Diyabetes mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EAU: European Association of Urology
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
FSH: Folikül stimulan hormon
GA: Güven aralığı
GnRH: Gonodotropin salgılatıcı hormon
HG: High grade
HT: Hipertansiyon
ISUP: International Society of Urological Pathology
IVU: İntravenöz ürografi
KİMK: Kasa invaze mesane kanseri
KİOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LG: Low grade
LH: Lüteinizan hormon
MMC: Mitomisin C
Mp-MRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
NBI: Narrow band imaging
NMP22: Nükleer matriks proteini 22
PDD: Photodynamic diagnosis
PRL: Prolaktin
PUNLMP: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TBC: Tüberküloz
TERT: Telomerase Reverse Transcriptase
TT: Total testosteron
TURM: Transüretal mesane rezeksiyonu
UICC: Union International Contre le Cancer
UK: Ürotelyal karsinom
USG: Ultrasonografi
VI-RADS: Vesical Imaging Reporting and Data System
T_H1: Yardımcı T Hücre-1
T_H2: Yardımcı T Hücre-2

3. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması	5
Tablo 2: DSÖ 1973 ve 2004/2016 histolojik derecelendirme sistemleri.....	6
Tablo 3: Üriner sitoloji raporlamasında Paris Sistemi	9
Tablo 4: DSÖ 1973 ve 2004/2016 evreleme sistemlerine göre Avrupa Üroloji Derneği güncel risk sınıflaması	13
Tablo 5: EAU KİOMK risk grupları için 1, 5 ve 10. yıl hastalık progresyon ihtimalleri (2023)	14
Tablo 6: Semen özellikleri için alt referans limitleri (5. persentiller ve bunların %95 güven aralıkları).....	21
Tablo 7: Hasta Karakteristikleri	22
Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri	23
Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri.....	25
Tablo 10: Hormon değerlerinin hasta yaşları ile korelasyonu	29
Tablo 11: Semen parametrelerinin hasta yaşları ile korelasyonu.....	29

4. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: DSÖ 1973 ve 2004/2016 histolojik derecelendirme grupları	7
Şekil 2: Mesane Diyagramı.....	10
Şekil 3: İntravezikal BCG'nin etki mekanizması.....	16
Şekil 4: Testosteron üretiminin fizyolojisi.....	18
Şekil 5: Tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri (TT ve FSH).....	24
Şekil 6: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (Sperm konsantrasyonu ve Toplam sperm sayısı)	26
Şekil 7: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (İleri hareketli ve Hareketsiz sperm yüzdeleri)	26
Şekil 8: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (Total ileri hareketli sperm sayısı ve Morfoloji).....	27
Şekil 9: Seçilmiş olgularda tedavi sonrası sıklığı artan morfolojik anomaliler A ve C. Kısa kuyruk ve çift kuyruk anomalili sperm B. Baş, boyun ve kuyruk anomalili sperm D. Amorf başlı sperm	28

5. ÖZET

AMAÇ

Bu çalışma, kasa invaze olmayan mesane kanserli seksüel aktif erkek hastalarda intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immünoterapisinin semen parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya, kasa invaziv olmayan mesane kanseri tanılı 23 erkek hasta dahil edildi. Hastalara 6 haftalık intravezikal BCG immünoterapisi indüksiyon kürü uygulandı. İntravezikal BCG indüksiyon kürüne başlanmadan 1 hafta önce ve tamamlanmasından 3 ay sonra semen analizi yapıldı. Aynı zamanda total testosteron, folikül stimülan hormon, lüteinizan hormon ve prolaktinin serum düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $54,7 \pm 6,3$ (35-61) yılı. Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 9'unda Ta HG (%39,1), 3'ünde Ta LG (%13), 4'ünde T1 HG (%17,4), 6'sında T1 HG + CIS (%26,1) ve 1'inde primer CIS (%4,3) patoloji bulunmaktaydı. Tedavi sonrası sperm konsantrasyonu tedavi öncesine göre anlamlı düşüş gösterdi ($67,0 \pm 40,8$ 'den $44,9 \pm 31,7$ $10^6/ml$ 'ye, $p<0,05$). Dört hastada oligospermi ($<16 \times 10^6$ spermatozoa/ml) seviyelerine geriledi. Toplam sperm sayısı ($124,3 \pm 75,2$ 'den $84,3 \pm 68,8$ $10^6/ejekülat$ 'a, $p<0,05$), ileri hareketli sperm yüzdesi ($38,0 \pm 16,1$ 'den $24,7 \pm 16,4$ 'e, $p<0,05$), total ileri hareketli sperm sayısı ($52,5 \pm 38,3$ 'den $23,1 \pm 27,1$ 10^6 'ya $p<0,05$) ve normal sperm morfolojisi yüzdesi ($1,57 \pm 1,04$ 'ten $0,26 \pm 0,54$ 'e, $p<0,05$) anlamlı düşüş gösterdi. Yaş ile tedavi öncesi ve sonrası sperm konsantrasyonu değişimleri arasından anlamlı ($r=0,061$, $p>0,05$) korelasyon gözlenmedi.

SONUÇ

İntravezikal BCG immünoterapisinin, erkek reproduktif sisteminin en önemli fonksiyonu olan sperm üretimi üzerinde yaptığı bu olumsuz etkiler, genç ve fertilitate isteği olan erkeklerde anahtar konular olabilir. Bu hastalar, intravezikal BCG'nin semen parametreleri ve fertilitate üzerindeki potansiyel yan etkileri konusunda bilgilendirilmeleridir. Gelecekte fertilitate isteği olabilecek erkeklere semen kriyoprezervasyonu önerilebilir. İntravezikal BCG'nin uzun dönem etkilerinin anlaşılması için uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, intravezikal immünoterapi, BCG, semen analizi

6. ABSTRACT

AIM

This study aims to evaluate the effects of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy on semen parameters in sexually active male patients with non-muscle invasive bladder cancer.

MATERIALS AND METHODS

Twenty-three male patients with a diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer were included in this prospective study. A 6-week intravesical BCG immunotherapy induction course was applied to the patients. Semen analysis was performed 1 week before the start of the intravesical BCG induction course and 3 months after its completion. At the same time, serum levels of total testosterone, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and prolactin were measured.

RESULTS

The mean age of the patients participating in the study was 54.7 ± 6.3 (35-61) years. Of the 23 patients included in the study, 9 had Ta HG (39.1%), 3 had Ta LG (13%), 4 had T1 HG (17.4%), 6 had T1 HG + CIS (26%, 1) and 1 had primary CIS (4.3%) pathology. Post-treatment sperm concentration decreased significantly compared to pre-treatment sperm concentration (67.0 ± 40.8 to 44.9 ± 31.7 10^6 /ml, $p < 0.05$). Oligospermia occurred in 4 of the patients ($< 16 \times 10^6$ spermatozoa/ml). Total sperm count (124.3 ± 75.2 to 84.3 ± 68.8 10^6 /ejaculate, $p < 0.05$), percentage of advanced motile sperm (38.0 ± 16.1 to 24.7 ± 16), 4, $p < 0.05$), total forward motile sperm count (52.5 ± 38.3 to 23.1 ± 27.1 10^6 , $p < 0.05$) and the percentage of normal sperm morphology ($1.57 \pm 0.26 \pm 0.54$ from 1.04, $p < 0.05$) showed a significant decrease. No significant ($r = 0.061$, $p > 0.05$) correlation was observed between age and changes in sperm concentration before and after treatment.

CONCLUSION

These negative effects of intravesical BCG immunotherapy on sperm production, which is the most important function of the male reproductive system, may be key issues in young and male patients with fertility desires. These patients should be informed about the potential side effects of intravesical BCG on semen parameters and fertility. Semen cryopreservation may be offered to men who may have a future fertility desire. Long-term studies are needed to understand the long-term effects of intravesical BCG.

Key words: Bladder cancer, intravesical immunotherapy, BCG, semen analysis



7. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, erkeklerde en sık görülen 7. kanser olmakla birlikte her iki cinsiyet ele alındığında 10. sıraya gerilemektedir. Ürogenital sistem kanserleri arasında, prostat kanserinden sonra en yaygın ikinci kanserdir. Avrupa Birliği'nde yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları 100.000 kişi başına yıllık olarak erkeklerde 20, kadınlarda ise 4,6'dır (1).

Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu üroepitelyal kökenlidir ve histolojik olarak ürotelyal karsinom (UK) olarak tanımlanmaktadır (2).

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75'i mukoza (evre Ta, CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlı bir hastalık ile başvururken; genç hastalarda (<40 yaş) bu oran daha da yüksektir. Mukoza (evre Ta, CIS) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı hastalık, kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak tanımlanır (3).

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immünoterapisi, kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) tedavisinde nüks ve progresyon oranlarını azaltan etkili bir tedavidir (4). BCG'nin mesanede T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak anti-tümöral etki sağladığı düşünülmekle birlikte bu etkinin hangi mekanizmalarla oluştuğu tam olarak aydınlatılamamıştır (5).

Intravezikal BCG instilasyonuna bağlı yan etkiler; dizüri ve grip benzeri semptomlar gibi yaygın, hafif ve geçici semptomlardan daha şiddetli ve nadiren meydana gelen ve yaşamı tehdit edebilen komplikasyonlara kadar değişebilir (6). Bununla birlikte literatürde intravezikal BCG tedavisinin erkeklerde sperm parametrelerine etkisi sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır. Mevcut çalışmalarda intravezikal BCG tedavisi sonrasında sperm parametrelerinde (konsantrasyon, total sperm sayısı ve motilite) istatistiksel olarak anlamlı düşüş meydana gelmiştir (7,8).

Mesane kanserinin genç popülasyonda yaygın olmamasına ve %1'den azının yaşamın ilk 4 dekadında görülmesine rağmen cinsel olarak aktif genç ve orta yaşlı erişkinlerde mesane kanseri insidansı artmaktadır (9). Ülkemizde her iki cinsiyette de ilk evlenme yaşının yükselmesi, gelişmiş ülkelere gelen doğum verilerinin ortalama baba olma yaşının arttığını göstermesi, boşanmalar ve yeniden evlilikler, intravezikal BCG tedavisinin sperm parametreleri ve fertilité üzerindeki etkilerinin gösterilmesini daha önemli hale getirmiştir (10,11).

Bu çalışmada kasa invaze olmayan mesane kanseri tanılı seksüel aktif erkek hastalarda intravezikal BCG indüksiyon tedavisinin semen parametrelerinde oluşturacağı değişiklikleri belirlemeyi amaçlamaktayız.

8. GENEL BİLGİLER

8.1 MESANE ANATOMİSİ

Mesane, ekstrapitoneal kompartman içinde anterior pelviste bulunur. Müsküler yapıda lümenli bir organdır. Yetişkinlerde, mesane boş olduğunda simfisis pubisin arkasındadır. Mesane doldukça simfisis pubisin üstüne yükselir.

Mesane apeks, korpus, fundus, serviks ve trigon bölümlerinden oluşmaktadır. Embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan median umbilikal ligament göbekten mesane kubbesine uzanan fibröz yapıda bir bağıdır. Üreterler ise mesaneye arka ve alt taraftan aralarında yaklaşık 5 cm uzaklık ile oblik şekilde girerler. Erkeklerde mesane, posteriorda seminal veziküller, vaz deferensler, üreterler ve rektum ile komşudur.

Mesane, internal iliyak arterden çıkan arterlerle beslenir. Bunu büyük oranda süperior ve inferior vezikal arterler ile sağlar. Mesanenin venöz drenajı mesane çevresindeki zengin bir venöz ağ ile internal iliyak vene olur.

Mesanenin lenfatik drenajı ise vezikal, eksternal iliyak, internal iliyak ve ana iliyak lenf düğümlerine olur.

Mesane, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden innerve olur. Sempatik sinir lifleri, torakal 11-12 ve lumbal 1-2 bölgelerinden köken alırken, parasempatik sinir liflerinin kaynağı sakral 2-4 bölgeleridir (12).

8.2 MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Ürorektal septum, kloakal membrana doğru ilerleyerek kloakal yapının iki farklı bölüm halinde ayrılmasını sağlar. Embriyogenезin 7. haftasında tamamlanan bu bölünme sonucunda dorsal tarafta anorektal kanal, ventral tarafta ürogenital sinüs oluşur.

Ürogenital sinüs vezikal, pelvik ve fallik olmak üzere 3 bölümden oluşur. Vezikal bölüm üstte yer alır ve mesaneyi oluşturur. Önceleri allantois ile bağlantılıdır. Bu bağlantı 15-22. embriyogenез haftaları arasında oblitere olur ve fibrotik bir yapı olan urakus oluşur. Pelvik bölüm ortada yer alır. Erkeklerde mesane boynu ve prostatik

üretra bu bölümden gelişir. Fallik bölüm ise altta yer alır ve erkeklerde distal üretra bu bölümden gelişir. Mesane gelişimiyle mezonefrik kanallar geriler ve üreterlerin kendi açıklıkları oluşur.

Orifisler ve trigon dışındaki mesane epiteli ürogenital sinüsten gelişir ve endoderm kaynaklıdır. Trigon epiteli ise mezoderm kaynaklı olmakla birlikte zamanla endodermal epitele farklılaşır.

8.3 MESANE HISTOLOJİSİ

Mesane duvarı, içten dışa doğru ürotelyum, lamina propria, muskularis propria ve adventisya katmanlarından meydana gelir. Mesane iç yüzeyi değişici çok katlı epitelten oluşan ürotelyum ile döşelidir. Lamina propria içerisinde zengin vasküler yapılar ve duysal sinir sonlanımları içeren fibroelastik bağ dokudan oluşur. Muskularis propria, düzensiz seyreden düz kas liflerinden oluşur ve detrüsör olarak adlandırılır. Adventisya, mesanenin en dış bölümünü oluşturan ve damarlarla sinirler bakımından zengin bir bağ dokusudur.

8.4 MESANE KANSERİ

8.4.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri, dünya çapında erkek popülasyonunda en sık teşhis edilen yedinci kanserdir. Erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı (100.000 kişi/yıl başına) Avrupa Birliği'nde 20, dünya çapında 9,5'tir. Mesane kanserinin yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı (100.000 kişi/yıl başına) erkeklerde 3,3 olmakla birlikte ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (1,13).

Mesane kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %75'i KİOMK'dir ve bu oran 40 yaş altı hastalarda daha yüksektir (3).

8.4.2 Etyoloji

Tütün dumanı; böbrekler aracılığıyla vücuttan atılan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonları barındırır. Tütün kullanımı, mesane kanserinin en önemli risk unsuru olarak ön plana çıkmakta olup, görülen vakaların yaklaşık yarısından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca, çevresel faktörlerden dolayı tütün dumanına maruz kalma durumu da mesane kanseri riskini arttıran etmenler arasındadır (14).

Aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyet mesane kanserini en önemli ikinci risk faktörüdür ve vakaların yaklaşık %10'unun sebebidir. İş yeri ortamındaki maruziyet genellikle Mesleki maruziyet başlıca boya, metal ve petrokimya ürünleri işleyen endüstriyel tesislerde gerçekleşmektedir (15).

Pozitif aile öyküsü mesane kanseri için bir risk faktörüdür. Mesane kanseri teşhisi konulan hastaların birinci derece akrabaları, normal popülasyona kıyasla iki kat daha fazla risk altındadır (16,17).

Yaşamın erken dönemlerinde arsenik maruziyetinin yetişkinlerde mesane kanseri insidansını belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir (18). Yüksek maruziyet sona erdikten 40 yıl sonra bile mesane kanseri riski çok yüksek bulunmuştur (19). Arsenik maruziyeti ve tütün kullanımı kombine etkiye sahiptir (20).

İyonlaştırıcı radyasyona maruziyet, artmış riskle ilişkilidir. İki farmakolojik ajan da mesane kanseri ile ilişkilendirilmiştir (13). Bir alkilleyici ajan olan siklofosamid ve bir antidiyabetik ilaç olan pioglitazon için zayıf bir ilişki öne sürülmüştür (13,21).

Şistozoma türündeki trematodların neden olduğu kronik endemik bir sistit olan şistozomiyazis de mesane kanseri etyolojisinde yer alır (13).

8.4.3 Patolojik Evreleme ve Sınıflandırma

Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) sınıflamasına göre mukozaya sınırlı tümörler evre Ta, lamina propriayı tutan tümörler evre T1 olarak sınıflandırılırlar. Mukoza ile sınırlı intraepitelyal yüksek dereceli tümörler CIS olarak sınıflandırılır. Evre Ta, CIS ve evre T1 KİOMT olarak tanımlanır. 2009 yılında “Union International Contre le Cancer” (UICC) tarafından onaylanmış olan TNM sınıflaması, 2017 yılında güncellenmiş ancak mesane tümörleri ile ilgili değişiklik yapılmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması

T – Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	İnvaziv olmayan papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ ‘‘flat tümör’’
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör kas tabakasına invaze
T2a	Tümör yüzeysel kas tabakasına invaze (iç yarısı)
T2b	Tümör derin kas tabakasına invaze (dış yarısı)
T3	Tümör perivezikal dokuya invaze
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör aşağıdakilerden herhangi birini invaze etmiştir: prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostat stroması, seminal vezikül, uterus veya vajinaya invaze
T4b	Tümör pelvik veya abdominal duvara invaze
N – Rejyonel Lenf Nodu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N2	Gerçek pelviste birden fazla bölgesel lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturatör, eksternal iliyak veya presakral)
N3	Ana iliyak lenf nodlarına metastaz
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Diğer uzak metastazlar

Lamina propriaya olan invazyonun derinliği ve derecesinin (T1 alt evrelemesi) prognostik değerinin olduğu retrospektif kohort çalışmalarında gösterilmiştir (22,23).

Karsinoma in situ (CIS); düz ve yüksek dereceli bir ürotelyal karsinom olup invaziv nitelik taşımaz. Sistoskopik inceleme sırasında biyopsi yapılmadığı takdirde gözden kaçabilir veya yanlış şekilde inflamatuvar bir lezyon olarak yorumlanabilir.

Genellikle multifokaldır. Mesaneyle birlikte üst üriner sistemde, prostatik kanallarda ve prostatik üretrada oluşabilir (24).

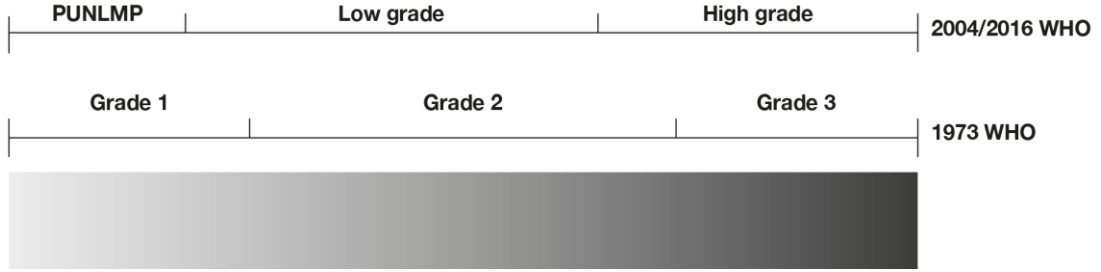
Mesane ürotelyal kanserinin sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve “International Society of Urological Pathology” (ISUP) tarafından 2004 yılında oluşturulan ve 2016 yılında güncellenen DSÖ derecelendirme sistemine göre yapılmaktadır. Kasa invaziv olmayan mesane kanseri için oluşturulan 1973 ve 2004/2016 DSÖ derecelendirme sistemlerinin prognostik performansını ve tekrarlanabilirliğini karşılaştırmak için yapılan bir sistematik derlemede 2004/2016 sisteminin nüks ve progresyon tahmininde 1973 sistemine üstünlüğü gösterilememiştir fakat tekrarlanabilirlik açısından üstün bulunmuştur (25).

Tablo 2: DSÖ 1973 ve 2004/2016 histolojik derecelendirme sistemleri

1973 DSÖ Derecelendirme Sistemi
Grade 1: İyi diferansiye
Grade 2: Orta diferansiye
Grade 3: Kötü diferansiye
2016 DSÖ Derecelendirme Sistemi (papiller lezyonlar)
Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazi (PUNLMP)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LG)
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (HG)
2016 DSÖ Derecelendirme Sistemi (düz lezyonlar)
Belirsiz malignite potansiyeli olan ürotelyal proliferasyon
Reaktif atipi
Önemi bilinmeyen atipi
Ürotelyal displazi
Karsinoma in situ (CIS) (her zaman yüksek dereceli)

Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk sınıflamasındaki Grade 1 kanserler ikinci sınıflamada PUNLMP ve LG, Grade 2 kanserler LG ve HG olmak üzere ikiye ayrılır.

Grade 3 kanserler ise DSÖ 2004 sınıflamasında tamamen HG kanser grubunu oluşturur (26).



Şekil 1: DSÖ 1973 ve 2004/2016 histolojik derecelendirme grupları

8.4.4 Tanı

Tanı odaklı bir anamnez almak zorunludur. KİOMK'yi ortaya çıkarmasa da dikkatli bir ürolojik muayene gereklidir.

Hematüri KİOMK'de en yaygın bulgudur. Yeni tanı mesane kanserli hastalarda, makroskopik hematüri ile başvuru mikroskopik hematüri ile başvuruya göre daha ileri bir patolojik evre ile ilişkili bulunmuştur (27). Dizüri, pollaküri, urgency gibi irritatif işeme semptomları ile başvuran hastalarda CIS varlığından şüphelenilmelidir (28).

Bilgisayarlı tomografik (BT) ürografi dolun kısıtlamalarını ve/veya hidronefrozu göstererek üriner sistem kanserlerini tespit edebilmektedir (29). İntravenöz ürografi (IVU), BT kullanılmadığı durumlarda alternatif bir yöntem olabilir; ancak kasa invaze mesane kanseri (KİMK) ve üst üriner sistem kanseri söz konusu olduğunda BT ürografi daha fazla bilgi sağlar (30).

Mesane kanseri tanısı sonrası bazal bir BT ürografi gerekliliği, üst üriner sistem kanserlerinin düşük insidansı nedeniyle tartışmalıdır (31,32). Mesane kanseri ile eş zamanlı üst üriner sistem kanseri insidansı düşük (%1,8) olmakla birlikte trigon yerleşimli kanser varlığında bu oran %7,5'e yükselir (32). Yüksek riskli ve çoklu tümörü olan hastalarda takip sırasında üst üriner sistem kanseri riskinin artması nedeniyle üst üriner sistem görüntülemesi önerilmektedir (33).

Ultrasonografi (USG), üriner sistemde oluşabilecek çeşitli anormallikleri saptamada orta derecede duyarlı bir tanı metodu olması nedeniyle fizik muayene ek olarak kullanılabilir. Renal kitlelerin karakterizasyonu, hidronefroz tespiti ve intralüminal mesane kitlelerinin görüntülenmesine izin vermekle birlikte hematürinin tüm potansiyel nedenlerini dışlayamamaktadır (34).

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (Mp-MRG) mesane kanserinin tanı ve evrelemedeki rolü tam olarak belirlenmiş değildir. Mesane kanserli hastalar için standardize edilmiş bir MRG raporlama metodolojisi olan “Vesical Imaging Reporting and Data System” (VI-RADS) yakın zamanda yayınlandı ve daha fazla doğrulama gerektirmektedir (35). Sekiz çalışmayı içeren ilk sistematik derleme, VI-RADS skorum sisteminin gözlemciler arası yüksek uyuşma oranlarıyla KİOMK’yi KİMK’den doğru bir şekilde ayırt edebildiğini göstermiştir (36).

Üriner sitoloji, idrara dökülen ürotelyal hücrelerde kümelenme, nükleus/sitoplazma oranındaki artış, nükleol yapısı ve atipi gibi özellikleri değerlendiren, invaziv olmayan bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Sistoskopi sırasında mesane yıkamasıyla veya miksiyonla elde edilen idrar numunesinin sitolojik incelemesi, HG/G3 tümörlerde oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir (%84), fakat LG/G1 tümörlerde duyarlılık düşüktür (%16)(37). Karsinoma in-situ tespitinde duyarlılık %28-100 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (38). Üriner sitoloji, özellikle HG/G3 tümörlerde sistoskopiye ek bilgi sağlamada oldukça yararlıdır. Pozitif idrar sitolojisi üriner sistemde herhangi bir yerde ürotelyal tümör varlığına işaret edebilir. Fakat negatif idrar sitolojisi tümör varlığını dışlayamamaktadır. Üriner sitolojinin değerlendirilmesi patoloğ bağımlıdır ve deneyimli ellerde özgüllüğü %90’ı aşmaktadır. Üriner enfeksiyon, intravezikal tedaviler, üriner sistem taşları ve yetersiz hücre sayısı durumlarında sitolojik değerlendirme zorlaşabilir (39).

Paris çalışma grubu (2016) üriner sitoloji tanı kriterlerinin tanımlandığı standardize edilmiş bir raporlama sistemi yayınlamıştır (40).

Tablo 3: Üriner sitoloji raporlamasında Paris Sistemi

Tanısal olmayan/Yetersiz idrar sitolojisi
Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Negatif
Atipik Ürotelyal Hücreler
Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Şüpheli
Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Pozitif

İdrar sitolojisinin mesane tümörü tanısında düşük duyarlılığından hareketle çok sayıda üriner moleküler belirteç testleri geliştirilmiştir. Bu moleküler belirteçlerin hiçbiri klinik kılavuzlar tarafından tanı veya takipte rutin uygulama olarak kabul edilmemiştir (41).

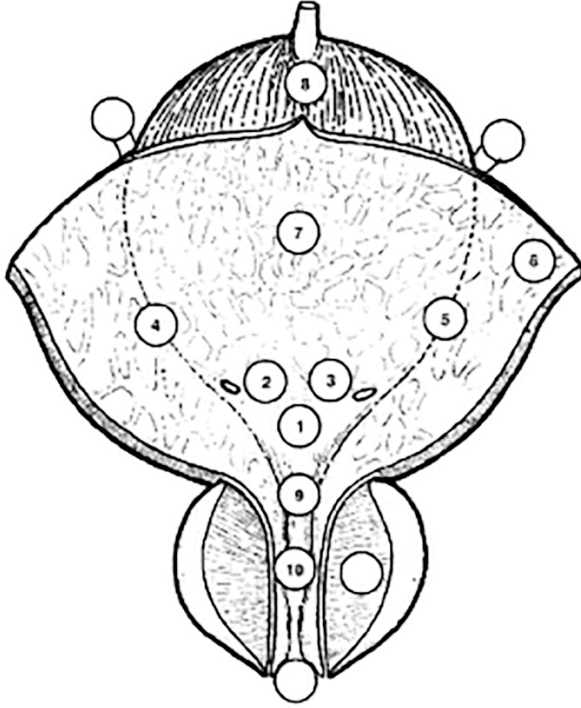
Üriner moleküler belirteç testleri, üriner sitoloji ile kıyaslandığında; duyarlılıkları daha yüksek olmakla birlikte özgüllükleri düşüktür. Benign durumlar ve önceki BCG instilasyonları birçok moleküler belirteç testinin sonucunu etkileyebilmektedir (42). Sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülemesi negatif olan hastalarda; üriner sitoloji, UroVysion® (FISH), Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22)®, Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3)/Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) ve mikrosatellit analizinin pozitif olması nüks ve progresyon riski yüksek hastalığı gösterebilmektedir (43).

Papiller mesane kanserinin teşhisi, mesanenin sistoskopik incelemesi ve “cold-cup” biyopsi veya rezeksiyon yoluyla örneklenen dokunun histopatolojik değerlendirmesiyle mümkündür. CIS ise sistoskopi, üriner sitoloji ve çoklu mesane biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesiyle teşhis edilir (44).

Sistoskopi ofis şartlarında uygulanabilen bir prosedürdür. Lokal anestezi içeren intraüretral lubrikanlar yardımıyla uygulanan flexible sistoskopi işlemi, özellikle erkek hastalarda, rijid sistoskop kullanılan işlemlerle kıyaslandığında daha iyi tolere edilmiştir(45). Sistoskopi ile tespit edilen makroskopik lezyonlar ve mukozal anormallikler yerleşim, sayı, boyut ve görünüş bakımından tanımlanmalı ve mesane diyagramına kaydedilmelidir (Şekil 2).

Evre Ta/T1 mesane kanserlerinde TURM'nin amacı doğru tanı koyulması ve görünür lezyonların tamamen çıkartılmasıdır. TURM mesane kanseri yönetiminde kritik bir prosedürdür ve sistematik olarak gerçekleştirilmelidir (46).

Transüretral mesane rezeksiyonunun başarısı; hastalık riskinin belirlenmesi için gerekli faktörlerin tanımlanması (tümör sayısı, boyut, multifokalite, CIS şüphesi, tümör karakteristikleri, primer veya nüks tümör oluşu), klinik evre (anestezi altında bimanuel muayene), rezeksiyonun yeterliliği (makroskopik olarak tam rezeksiyon, rezeksiyon yatağında kas görülmesi) ve komplikasyon varlığı (perforasyon değerlendirmesi) ile ilişkilidir (47).



Şekil 2: Mesane Diyagramı

İyi bir prognoz elde etmek için fraksiyone şekilde veya en-blok teknikle yapılan komplet rezeksiyon gereklidir (48). Tümörün ekzofitik kısım, taban ve rezeksiyon alanının kenarları şeklinde ayrı ayrı örneklenmesi vertikal ve horizontal yayılım hakkında daha iyi bilgi sağlar (49). Belirlenmiş ekzofitik kanserlerde monopolar veya bipolar akım, Thulium-YAG veya Holmium-YAG lazer yardımıyla en-blok rezeksiyon mümkündür. Olguların %96-100'ünde detrüör dokusunu da

içeren yüksek kaliteli rezeksiyon materyali sağlamaktadır (50). Seçilen yöntem, tümörün büyüklüğüne, lokalizasyonuna ve cerrahın tecrübesine bağlıdır.

Spesimende detrüör kasının bulunmaması, rezidüel tümör, erken nüks ve yetersiz evreleme riski ile ilişkilidir. Spesimende detrüör kasının varlığı, rezeksiyon kalitesini gösteren en önemli kriterdir ve gereklidir (Ta LG/G1 tümörler hariç)(51). Cerrahi deneyim, hem komplikasyon riski hem de nüks ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (52,53).

Monopolar yöntemle kıyaslandığında, bipolar rezeksiyonun dokuda minimal koter artefaktı oluşturarak daha kaliteli spesimen sağladığı ve obturator sinir refleksine sekonder mesane perforasyonu gibi komplikasyonlara daha az sebep olduğuna dair araştırmalar mevcut olmasına rağmen, bu konu tartışmalı olmaya devam etmektedir (54,55).

Küçük Ta LG/G1 tümör öyküsü olan hastalarda, küçük papiller nükslerin ofis şartlarında fulgrasyonu veya lazer vaporizasyonu tedavi yükünü azaltabilir (56).

Benign prostat obstrüksiyonu olan erkeklerde, mesane kanseri saptanması nadir bir durum değildir. Saptanan mesane kanserinin papiller karakterde olması, çok küçük boyutta olması ve çok odaklı olmaması koşuluyla, bu tümörlerin rezeksiyonu sonrası prostat rezeksiyonu ile devam edilebilir (57,58).

CIS, inflamasyonla karıştırılabilen kırmızımsı, kadifemsi bir alan olarak ortaya çıkabilir veya hiç görünmeyebilir. Bu sebeple şüpheli ürotelyumdan biyopsi yapılmalıdır. Sitoloji pozitifliğinde, yüksek dereceli tümör hikayesi varlığında ve papiller olmayan tümör görünümü şüphesinde normal dokulardan da (trigon, kubbe, sağ yan, sol yan, anterior ve posterior duvar) biyopsi alınması önerilmektedir (59,60).

Kasa invaze olmayan mesane kanserli erkeklerde prostatik üretra ve kanalların tutulumu bildirilmiştir. Trigon veya mesane boynu yerleşimli tümör, CIS ve çoklu tümör varlığında, prostatik üretra veya kanalların tutulum riski artmaktadır. Bu nedenle mesane boynunda tümör, prostatik üretrada şüpheli alan, mesanede CIS mevcudiyeti veya şüphesi, mesanede tümör kanıtı olmaksızın pozitif idrar sitolojisi veya moleküler belirteç testi varsa prostatik üretra biyopsisi önerilmektedir (61).

Sistoskopi ve TURM standart olarak beyaz ışık ile yapılmaktadır. Beyaz ışık altında bazı lezyonlar görülmemekte ve atlanabilmektedir. Bu sorunu çözmek için yeni

teknolojiler geliştirilmektedir. “Photodynamic diagnosis” (PDD) ve “Narrow-band imaging” (NBI) bu teknolojilerden popüler olanlarıdır (62,63).

Evre Ta ve T1 mesane kanserlerinde ilk TURM sonrası rezidüel kanser riskinin önemli olduğu gösterilmiştir (48). İkincil rezeksiyonun rekürrensiz sağkalımı arttırdığı, intravezikal BCG tedavisi sonuçlarını iyileştirdiği ve prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (64–66). Avrupa Üroloji Derneği'nin 2023 yılı kılavuzunda; inkomplet TURM veya inkomplet TURM şüphesi, patoloji spesimeninde detrusör kası yokluğu (Primer CIS, Ta LG/G1 tümörler hariç) ve T1 tümör durumlarında ilk rezeksiyondan 2 ila 6 hafta sonra ikincil rezeksiyon önerilmektedir (67).

8.4.5 Kanser Nüksü ve Progresyonunu Öngörme

Mesane kanserli hastalarda nüks ve progresyonu tahmin edebilmek için EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) tarafından KİOMK için 6 risk faktörü belirlenmiştir. EORTC genitoüriner kanser grubu 2006 yılında, DSÖ 1973 sınıflamasına dayalı bir puanlama sistemi ve risk tabloları yayınlamıştır. Skorlama sistemi; tümör sayısı, tümör çapı, önceki nüks oranı, T evresi, eş zamanlı CIS varlığı ve DSÖ 1973 tümör derecesi gibi faktörlere dayanmaktadır (68). Bu çalışmaların yapıldığı dönemde idame BCG tedavisinin ürologların rutin pratiğinde uyguladığı bir tedavi modalitesi olmaması ve yapılan sistematik derlemelerde idame BCG tedavisinin nüks ve progresyonu engellemede etkin bir tedavi olduğunun gösterilmesi nedeniyle Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Spanish Urological Oncology Group), BCG ile tedavi edilmiş hastalarda, kısa ve uzun dönem nüks ve progresyon tahmini için yeni bir puanlama sistemi yayınlamıştır. Bu sistem cinsiyet, yaş, önceki nüks durumu, tümör sayısı, T evresi, CIS varlığı ve DSÖ 1973 tümör derecesi gibi prognostik faktörlerin değerlendirilmesine dayanmaktadır (69–72).

Tablo 4: DSÖ 1973 ve 2004/2016 evreleme sistemlerine göre Avrupa Üroloji Derneği güncel risk sınıflaması

Düşük Risk	Primer, tek, Ta, T1 LG/G3 ve 3 cm'den küçük, CIS yok, ≤ 70 yaş ≤ 1 ek klinik risk faktörü* içeren Ta LG/G1 tümörler (CIS olmadan)
Orta Risk	Düşük, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına girmeyen, CIS olmayan hastalar
Yüksek Risk	CIS olmayan ve çok yüksek risk grubuna girmeyen tüm T1 HG/G3 hastalar CIS olan ve çok yüksek risk grubuna girmeyen tüm hastalar CIS olmayan, Ta LG/G2 veya T1 G1 ve 3 risk faktörünün tamamı mevcut hastalar CIS olmayan, Ta HG/G3 veya T1 LG ve ≥ 2 risk faktörü mevcut hastalar CIS olmayan, T1 G2 ve ≥ 1 risk faktörü mevcut hastalar
Çok Yüksek Risk	Ta HG/G3 ve CIS olan, 3 risk faktörünün tamamı mevcut hastalar T1 G2 ve CIS olan, ≥ 2 risk faktörü mevcut hastalar T1 HG/G3 ve CIS olan, ≥ 1 risk faktörü mevcut hastalar T1 HG/G3, CIS olmayan, 3 risk faktörünün tamamı mevcut hastalar

*Ek klinik risk faktörleri; > 70 yaş, çoklu papiller tümör, ≥ 3 cm tümör

Tablo 5: EAU KİOMK risk grupları için 1, 5 ve 10. yıl hastalık progresyon ihtimalleri (2023)

Risk grubu	Progresyon Olasılığı ve %95 Güven Aralığı (GA)		
	1 yıl	5 yıl	10 yıl
DSÖ 2004/2016 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	0.06% (GA: 0.01%–0.43%)	0.93% (GA: 0.49%–1.7%)	3.7% (GA: 2.3%–5.9%)
Orta	1.0% (GA: 0.50%–2.0%)	4.9% (GA: 3.4%–7.0%)	8.5% (GA: 5.6%–13%)
Yüksek	3.5% (GA: 2.4%–5.2%)	9.6% (GA: 7.4%–12%)	14% (GA: 11%–18%)
Çok yüksek	16% (GA: 10%–26%)	40% (GA: 29%–54%)	53% (GA: 36%–73%)
DSÖ 1973 ile Yeni Risk Grupları			
Düşük	0.12% (GA: 0.02%–0.82%)	0.57% (GA: 0.21%–1.5%)	3.0% (GA: 1.5%–6.3%)
Orta	0.65% (GA: 0.36%–1.2%)	3.6% (GA: 2.7%–4.9%)	7.4% (GA: 5.5%–10%)
Yüksek	3.8% (GA: 2.6%–5.7%)	11% (GA: 8.1%–14%)	14% (GA: 10%–19%)
Çok yüksek	20% (GA: 12%–32%)	44% (GA: 30%–61%)	59% (GA: 39%–79%)

8.4.6 KİOMK’de Hastalık Yönetimi

Tütün kullanımının tümör nüks ve progresyon riskini artırdığı doğrulanmıştır. Mesane kanserlerinde sigarayı bırakmanın, tedavinin sonucunu olumlu yönde etkileyip etkilemeyeceği hala tartışmalı olsa da hastalara sigaraya bağlı genel riskler nedeniyle sigarayı bırakmaları önerilmelidir (73).

Evre Ta ve T1 tümörler için TURM kendi başına tümörü ortadan kaldırmada yeterli olmasına karşın postoperatif 3. ay nüks oranlarındaki yüksek değişkenlik adjuvan tedavilerin gerekliliğini ortaya koymuştur (48).

Postoperatif hemen tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunun, TURM sonrası mesane içerisinde dolaşan tümör hücrelerini yok ettiği ve rezidüel tümör hücrelerine ablatif etki yaptığı gösterilmiştir (74,75). Postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu için günümüzde Mitomisin-C, Epirubisin ve Pirarubisin kullanılabilir (76). EORTC toplam risk skoru < 5 ve önceki rekürrens hızı ≤ 1 rekürrens/yıl olan hastalarda, TUR sonrası tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunun tek başına TURM ile karşılaştırıldığında nüks oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (77).

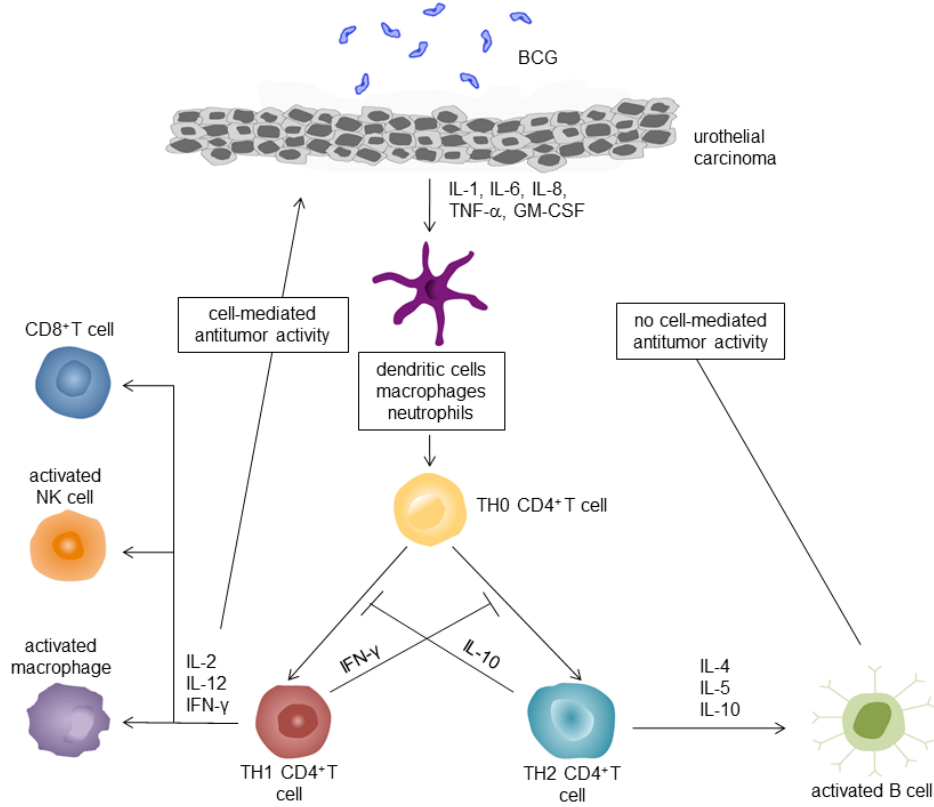
Ek intravezikal kemoterapi ihtiyacı hastanın prognozuna bağlıdır. Düşük riskli KİOMK'de postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi standart tedavi olmakla birlikte daha yüksek riskli gruplarda yetersiz bir tedavidir. Yapılan çalışmalar orta risk grubunda adjuvan intravezikal kemoterapi tekrarlarının, rekürrensi önlemede postoperatif tek doz kemoterapi instilasyonuna üstün olduğunu göstermektedir. Geniş bir meta-analizde, sadece TURM yapılan grup ile karşılaştırıldığında adjuvan intravezikal kemoterapi alan grupta nüks oranı önemli ölçüde düşük saptanmıştır (78). Adjuvan intravezikal kemoterapi instilasyonlarının süresi ve sıklığı hala tartışmalıdır; ancak bir yılı geçmemesi önerilmektedir (79).

8.5 BACİLLUS CALMETTE-GUERİN (BCG)

BCG, Calmette ve Guerin tarafından tüberküloz (TBC) aşısı olarak geliştirilmiştir. Mycobacterium bovis suşundan elde edilen zayıflatılmış bir canlı aşıdır ve 1921'de TBC aşısı olarak ilk klinik uygulamaları gerçekleştirilmiştir (80). KİOMK'de intravezikal immünoterapi olarak kullanımı ilk olarak 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından denenmiştir. 1990 yılında intravezikal kullanımı onaylanmıştır. Bugüne kadar orta ve yüksek riskli KİOMK'de standart tedaviyi oluşturmaktadır (81).

BCG'nin terapötik etkisinin altında yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılması araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve bir inflamatuvar yanıtın indüklenmesi yoluyla çalıştığı açıktır. BCG'nin kanser hücreleri de dahil olmak üzere ürotelyal hücrelere fibrenektin aracılığıyla bağlanması, bu hücrelerden sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasını tetikleyerek çeşitli tipte bağışıklık hücrelerinin mesane duvarına alınmasına neden olur.

Fagositlerin ve yeni sitokin ortamın aktivasyonu, naif CD4+ T hücrelerinin sırasıyla hücrel veya hümorale bağışıklığa karşı bağışıklık yanıtlarını yönlendiren yardımcı T hücre-1 (T_H1)'e ve/veya yardımcı T hücre-2 (T_H2)'ye farklılaşmasına yol açar (Şekil 3). BCG'nin tedavi edici etkisi öncelikle T_H1'in indüksiyonuna bağlıdır (82).



Şekil 3: İntravezikal BCG'nin etki mekanizması

BCG dondurulmuş liyofilize formda saklanmaktadır ve 50 ml salin solüsyonu ile sulandırılarak kullanılmaktadır. Sistemik emilimin engellenmesi için epitelizeasyonun tekrar sağlandığı TURM'den 2-4 hafta sonra yapılmalıdır. Boş mesaneye aseptik teknikle yerleştirilen üretral kateter ile uygulanır ve en az 2 saat mesanede kalması önerilmektedir. BCG'nin tüm mesane mukozasına temas etmesi için belirli aralıklarla pozisyon değişimi gerekmektedir. BCG'nin dilüe olmaması için uygulama öncesi sıvı, kafein ve diüretik alınmaması konusunda hastalar uyarılmalıdır.

Miksiyon sonrası tuvaletin sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) ile temizlenmesi önerilmektedir.

Düşük riskli grupta BCG tedavisi kullanılmazken, orta risk grubunda 1 yıllık idame tedavisi, yüksek risk grubunda ise 3 yıllık idame tedavisi Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu tarafından önerilmektedir (83).

BCG indüksiyon kürü haftada 1 defa olmak üzere, 6 hafta süresince toplamda 6 doz uygulanır. İdame kürü ise indüksiyon kürü sonrası 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. aylarda üçer haftalık tedaviler şeklinde uygulanmaktadır (84).

İmmünsüprese hastalarda, total inkontinan hastalarda, BCG sepsisi öyküsü olan hastalarda, makroskopik hematüri varlığında, travmatik kateterizasyon sonrasında, semptomatik üriner sistem enfeksiyonunda ve TURM sonrası ilk 2 hafta içerisinde intravezikal BCG instilasyonu kontraendikedir (83).

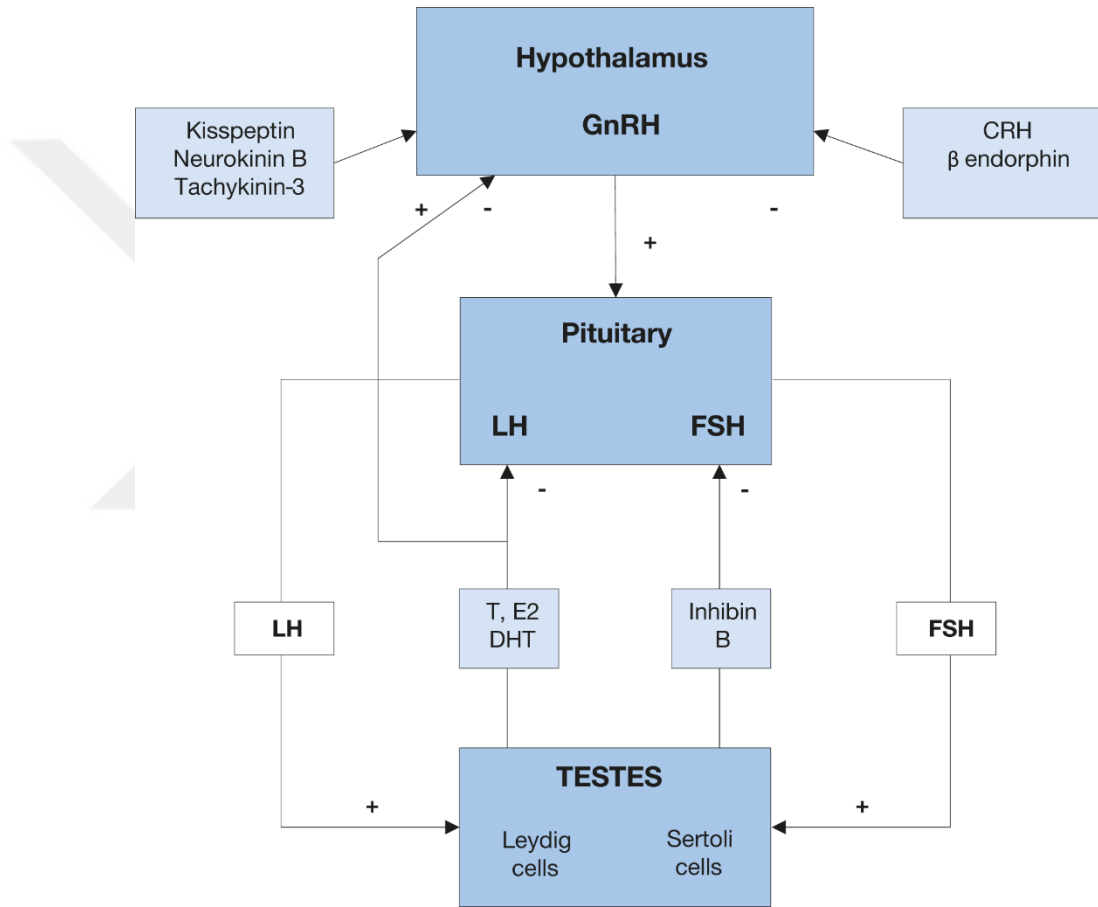
Mesane tümörü rekürrensini önlemede BCG tedavisi intravezikal kemoteropötiklerle kıyaslandığında üstün bulunmuştur (85). EORTC grubu tarafından yapılan meta-analiz, BCG tedavisinin progresyon riskini %27 azalttığını göstermiştir. Progresyondaki bu azalma TaT1 ve CIS saptanan hastalarda benzer bulunmuştur (48).

Intravezikal BCG tedavisi, intravezikal kemoterapiye göre daha fazla yan etki ile ilişkilidir. Fakat ciddi yan etkiler hastaların %5'inden azında görülür ve hemen hemen tüm hastalarda etkili şekilde tedavi edilebilmektedir (86). Kayıtlara dayalı bir kohort analizinde, BCG uygulamalarından sonra BCG enfeksiyonlarının insidansı %1 olarak bulunmuştur (87). Tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk yılında görülmektedir. Lokal yan etkiler bakteriyel veya kimyasal sistit, hematüri, granüloamatöz prostatit, epididimorşit, ureter darlığı ve kontrakte mesane olarak sıralanabilir. Sistemik yan etkiler ise daha nadir olmakla beraber ateş, halsizlik ve titremenin eşlik ettiği grip benzeri semptomlar, BCG kaynaklı akciğer enfeksiyonu, karaciğer toksisitesi ve BCG sepsisi olarak sıralanabilir. Ayrıca deri döküntüsü, artralji ve artrit muhtemel alerjik reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir (88).

8.6 ERKEK ÜREME FİZYOLOJİSİ VE SPERMATOGENEZ

Hipotalamo-hipofizo-gonadal aks, erkek seksüel davranışının ve fertilizasyonun oluşmasında önemli görevlere sahiptir. Gonadotropinlerin üretilmesi ve salgılanması, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından

uyarılır. GnRH uyarımı ile ön hipofizden lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salınır. LH, Leydig hücrelerinden testosteron salınımını arttırmaktadır. FSH ise spermatogenez indükler ve sertoli hücrelerinden inhibin B salınımını sağlar. GnRH pulsatil olarak salınan bir hormondur. Bunun sonucunda FSH ve özellikle LH da pulsatil bir şekilde salınmış olur. Bu hormonların üretimi ve düzeylerinin kontrolü negatif feedback mekanizmalarla olmaktadır (89).



Şekil 4: Testosteron üretiminin fizyolojisi

Spermatogenez, erkeklerde spermatozoa olarak bilinen erkek gametlerin üretildiği süreçtir. Birkaç aşamada gerçekleşen bir dizi hücrel ve moleküler olayı içeren karmaşık bir olaydır.

Spermatogenez süreci, testislerin seminifer tübüllerinde bulunan kök hücreler olan spermatogonyumların bölünmesiyle başlar. Bu hücreler mitotik bölünmeye uğrar ve birincil spermatositlere farklılaşır. Daha sonra bu hücreler, özel bir hücre bölünmesi şekli olan mayozdan geçer ve spermatidler olarak bilinen haploid hücreleri oluşturur. Spermatidler daha sonra spermiyogenez olarak bilinen bir olgunlaşma sürecinden geçerler ve olgun spermatozoaya farklılaşırlar (90). Spermatogenez sürecinin 42 ila 76 gün arasında değişebildiği ve ortalama 64 gün sürdüğü belirtilmektedir (91).

Bazı ilaçlar spermatogenezi bozarak gonadotoksisiteye yol açabilir. Alkilleyici ajanlar (siklofosamid, busulfan ve prokarbazin) ve platin bazlı bileşikler (sisplatin) gibi antineoplastikler, spermatogonyumlar da dahil olmak üzere hızla bölünen hücrelerin DNA'sına zarar verebilirler (92). Androjen deprivasyon tedavisi testosteron seviyelerini düşürerek spermatogenezi bozabilir. Haloperidol ve risperidon gibi antipsikotik ilaçların prolaktin seviyelerini artırıp testosteron seviyelerini düşürerek spermatogenezi etkileyebilir. Morfin ve fentanil gibi opioidler de prolaktin seviyelerini artırıp testosteron seviyelerini düşürerek spermatogenezi bozabilir. Atletik performansını artırmak için bazen yasa dışı olarak kullanılan anabolik steroidler, FSH ve LH üretimini baskılayarak spermatogenezi bozabilir (93,94).

9. GEREÇ VE YÖNTEMLER

9.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Yerel etik kurul onayı (İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karar No:343) alınmasını takiben Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği'nde çalışmaya başlandı. Temmuz 2022 – Ocak 2023 tarihleri arasında KİOMK tanılı, intravezikal BCG tedavisi endikasyonu olan seksüel aktif erkek hastalar; diyabetes mellitus (DM), genital cerrahi, spermatogenezi etkileyebilecek spesifik medikal tedavi, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılarak başvuru sırasına göre çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma ile ilgili sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı onamı alındı. Hastalara TURM operasyonundan 4 hafta sonra başlanarak 6 haftalık intravezikal BCG immünoterapisi indüksiyon kürü uygulandı. Her tedavi için SII-ONCO-BCG® 80 mg/ml (Serum Institute of India PVT. LTD., Hindistan) preparatı kullanıldı.

BCG indüksiyon kürünün ilk dozu uygulanmadan 1 hafta önce ve BCG indüksiyon kürünün son dozundan 3 ay sonra Total testosteron (TT), prolaktin (PRL), lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri ölçüldü. Hormon seviyelerini ölçmek için sekiz saatlik açlık sonrası sabah 8:30 ile 10:30 arasında venöz kan örnekleri alındı. Kan numuneleri 10 dk süreyle 4000 devirde santrifüj edildi. Serum kısmı ayrıştırıldı ve parametrelerin serum seviyeleri, UniCel™ DxI 800 Access Immunoassay System (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD) kullanılarak her seferinde aynı laboratuvarında çalışıldı.

İntravezikal BCG instilasyonları başlamadan 1 hafta önce her hastaya semen analizi yapıldı. BCG indüksiyon kürünün tamamlanmasından 3 ay sonra semen analizi tekrar edilerek intravezikal BCG immünoterapisinin semen parametreleri üzerindeki potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Semen analizi her seferinde aynı laboratuvarında yapıldı. Semen numunesi en az 3 en çok 5 günlük cinsel perhizden sonra alındı. Hastalar semen örneğini, androloji laboratuvarımızın bünyesinde bulunan özel bir odada masturbasyon yoluyla ejakülatın tamamının geniş ağızlı steril bir plastik kaba alınması suretiyle verdiler. Semen likefiye olurken numune kabı bir inkübatörde (37°C) bırakıldı. Makroskopik incelemede; semenin pH'sı, likefaksiyonu, viskozitesi, görünümü ve hacmi değerlendirildi. Semen pH ölçümü için tek kullanımlık pH kağıdı kullanıldı. Hacim ise geniş bir dereceli pipet yardımıyla ölçüldü. İlk mikroskopik değerlendirmede; mukus iplikçik oluşumu, sperm agregasyonu veya aglütinasyonu, sperm dışı hücre varlığı, motilite ve sperm sayısının doğru değerlendirilebilmesi için gerekli seyreltme oranı belirlendi. Islak preparat hazırlanmadan önce numune iyice karıştırıldı ve spermatozoaların süspansiyon içerisinde çökmemesi için hemen numuneden örneklem yapıldı. Temiz bir lam üzerine standart hacimde numune koyuldu ve arasında hava kabarcıkları kalmamasına dikkat edilerek lamelle kapatıldı. Numunenin yayılma hareketinin durması beklendi ve taze hazırlanmış ıslak preparat hemen değerlendirildi. Binoküler mikroskop (Olympus CX31) ile 200x veya 400x büyütmede sistematik olarak lamı tarayarak 200 adet spermatozoa incelendi. Farklı hareketlilik kategorilerinin yüzdeleri hesaplanarak motilite belirlendi. Ejakülat içindeki total spermatozoa sayısı, semenin değerlendirmesi sırasında ölçülen spermatozoa konsantrasyonundan hesaplandı. Sperm sayımı, geliştirilmiş Neubauer hemositometresi yardımıyla gerçekleştirildi. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi

için lam üzerine alınan semen sürüntüsü havada kurumaya bırakıldı. Daha sonra fikse edildi ve Diff- Quick ile boyandı. Aydınlık alan mikroskopunda 1000x büyütmede immersiyon yağı yardımıyla 200 adet spermatozoa incelendi. Normal ve anormal formların oranları hesaplandı.

Tablo 6: Semen özellikleri için alt referans limitleri (5. persentiller ve bunların %95 güven aralıkları)

Parametre	2010 En düşük referans limitler (%95 GA)	2021 En düşük referans limitler (%95 GA)
Semen hacmi (mL)	1,5 (1,4-1,7)	1,4 (1,3-1,5)
Total sperm sayısı (10⁶ / ejakülat)	39 (33-46)	39 (35-40)
Sperm konsantrasyonu (10⁶ / mL)	15 (12-16)	16 (15-18)
Toplam hareketlilik (İleri + yerinde, %)	40 (38-42)	42 (40-43)
İleri hareketli (%)	32 (31-34)	30 (29-31)
Canlılık (%)	58 (55-63)	54 (50-56)
Sperm morfolojisi (normal form, %)	4 (3.0-4.0)	4 (3,9-4)
pH	≥7,2	≥7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10⁶ / mL)	< 1.0	< 1.0

9.2 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı 28.0 sürümü (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır.

10. BULGULAR

Çalışmaya 23 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması $54,7 \pm 6,3$ (35-61) yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 9'u Ta HG (%39,1), 3'ü Ta LG (%13), 4'ü T1 HG (%17,4), 6'sı T1 HG + CIS (%26,1) ve 1'i primer CIS (%4,3) patolojiye sahipti. Hastaların 13'ü (%56,5) ek bir hastalığa sahip değilken 10'u (%43,5) ek hastalığa sahipti. Komorbiditeler açısından hastalar değerlendirildiğinde hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve ankilozan spondilit (AS) öyküsü olan hastaların sayısı ve sıklık dağılımları sırasıyla 6 (%60), 3 (%30) ve 1 (%10) idi (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta Karakteristikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	35.0 - 61.0	56.0	54.7 ± 6.3
TUR-T Patolojisi	CIS		1 4.3%
	T1 HG		4 17.4%
	T1 HG + CIS		6 26.1%
	Ta HG		9 39.1%
	Ta LG		3 13.0%
Ek Hastalık	(-)		13 56.5%
	(+)		10 43.5%
	AS		1 10.0%
	HT		6 60.0%
	KOAH		3 30.0%

Tüm hastalar 6 haftalık intravezikal BCG instilasyonlarını tolere etti. Tedavi sürecinde 7 hastada konservatif tedavi ile gerileyen, idrar sıklığında artış ve disüri gibi minör şikayetler oluştu.

Total testosteron değerlerinin ortalaması; tedavi öncesi $3,8 \pm 1,5$ ng/ml, tedavi sonrası $4,5 \pm 1,9$ ng/ml olarak bulundu. Tedavi sonrası total testosteron değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo 8).

Folikül stimulan hormon değerlerinin ortalaması; tedavi öncesi $8,7 \pm 6,4$ IU/L, tedavi sonrası $9,5 \pm 7,0$ IU/L olarak bulundu. Tedavi sonrası FSH değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo 8).

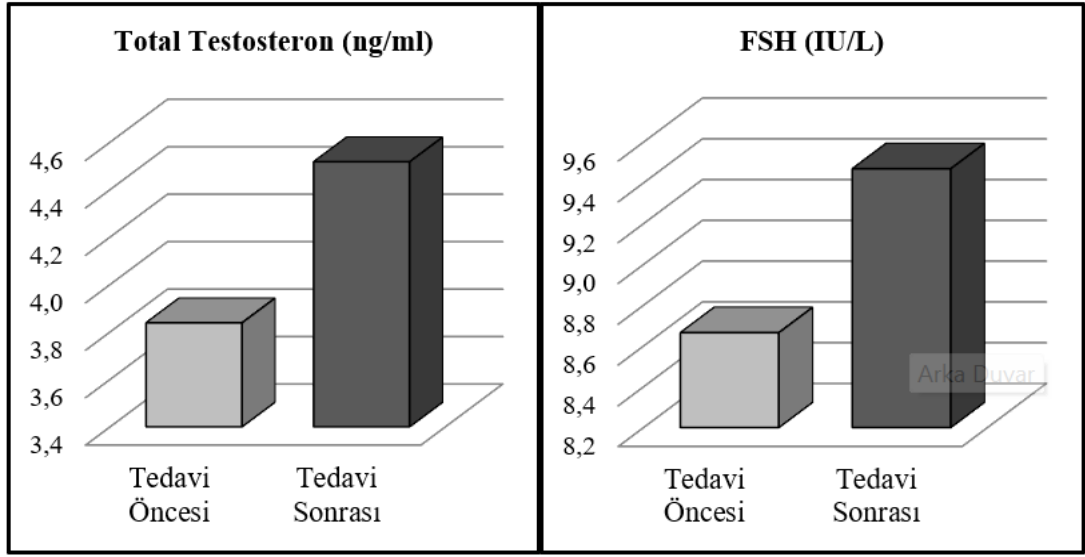
Lüteinizan hormon değerlerinin ortalaması; tedavi öncesi $10,2 \pm 13,2$ IU/L, tedavi sonrası $10,2 \pm 13,2$ IU/L olarak bulundu. Tedavi sonrası LH değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 8).

Prolaktin değerlerinin ortalaması; tedavi öncesi $11,6 \pm 4,5$ mcg/L, tedavi sonrası $12,0 \pm 3,9$ mcg/L olarak bulundu. Tedavi sonrası prolaktin değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Total Testosteron (ng/ml)	3.8 ± 1.5	3.5	4.5 ± 1.9	4.4	0.029 ^E
FSH (IU/L)	8.7 ± 6.4	5.8	9.5 ± 7.0	7.1	0.037 ^W
LH (IU/L)	10.2 ± 13.2	7.6	10.2 ± 13.3	7.5	0.808 ^W
Prolaktin (mcg/L)	11.6 ± 4.5	12.1	12.0 ± 3.9	11.0	0.729 ^E

^W Wilcoxon test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test



Şekil 5: Tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri (TT ve FSH)

Semen hacmi tedavi öncesi $2 \pm 1,1$ ml, tedavi sonrası $1,9 \pm 0,8$ ml olarak bulundu. Tedavi sonrası semen hacmi tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0,05$) değişim göstermemiştir (Tablo 9).

Semen pH değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası $8,0 \pm 0,0$ olarak bulundu. Tedavi sonrası pH değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0,05$) değişim göstermemiştir (Tablo 9).

Sperm konsantrasyonu tedavi öncesi $67,0 \pm 40,8$ ($10^6/ml$), tedavi sonrası $44,9 \pm 31,7$ ($10^6/ml$) olarak bulundu. Tedavi sonrası sperm konsantrasyonu tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0,05$) düşüş göstermiştir (Tablo 9). Sperm konsantrasyonu 4 hastada oligospermi (<16 milyon spermatozoa/ml) seviyelerine gerilemiştir.

Toplam sperm sayısı tedavi öncesi $124,3 \pm 75,2$ ($10^6/ejekülat$), tedavi sonrası $84,3 \pm 68,8$ ($10^6/ejekülat$) olarak bulundu. Tedavi sonrası toplam sperm sayısı tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0,05$) düşüş göstermiştir (Tablo 9).

İleri hareketli sperm yüzdesi tedavi öncesi $38,0 \pm 16,1$ (%), tedavi sonrası $24,7 \pm 16,4$ (%) olarak bulundu. Tedavi sonrası ileri hareketli sperm yüzdesi tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0,05$) düşüş göstermiştir (Tablo 9).

Yerinde hareketli sperm yüzdesi tedavi öncesi $9,2 \pm 2,1$ (%), tedavi sonrası $9,1 \pm 2,8$ (%) olarak bulundu. Tedavi sonrası yerinde hareketli sperm yüzdesi tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0,05$) değişim göstermemiştir (Tablo 9).

Hareketsiz sperm yüzdesi tedavi öncesi $52,8 \pm 16,5$ (%), tedavi sonrası $66,2 \pm 17,2$ (%) olarak bulundu. Tedavi sonrası hareketsiz sperm yüzdesi tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0,05$) artış göstermiştir (Tablo 9).

Total ileri hareketli sperm sayısı tedavi öncesi $52,5 \pm 38,3$ (10^6), tedavi sonrası $23,1 \pm 27,1$ (10^6) olarak bulundu. Tedavi sonrası total ileri hareketli sperm sayısı tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0,05$) düşüş göstermiştir (Tablo 9).

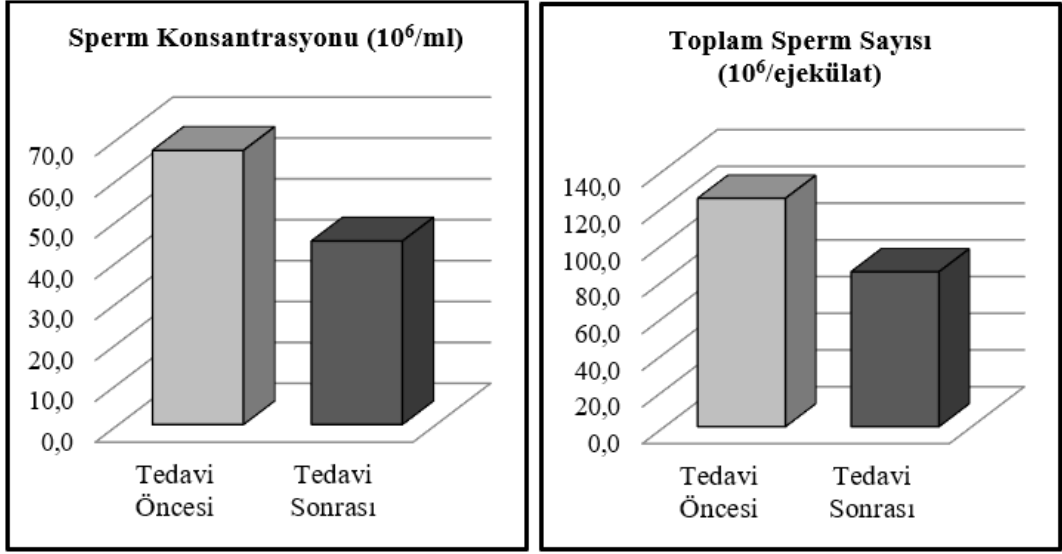
Semende lökosit sayısı tedavi öncesi $0,26 \pm 0,45$ ($10^6/\text{ml}$), tedavi sonrası $0,17 \pm 0,39$ ($10^6/\text{ml}$) olarak bulundu. Tedavi sonrası semende lökosit sayısı tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir (Tablo 9).

Normal sperm morfolojisi yüzdesi tedavi öncesi $1,57 \pm 1,04$ (%), tedavi sonrası $0,26 \pm 0,54$ (%) olarak bulundu. Tedavi sonrası normal sperm morfolojisi yüzdesi tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0,05$) düşüş göstermiştir (Tablo 9).

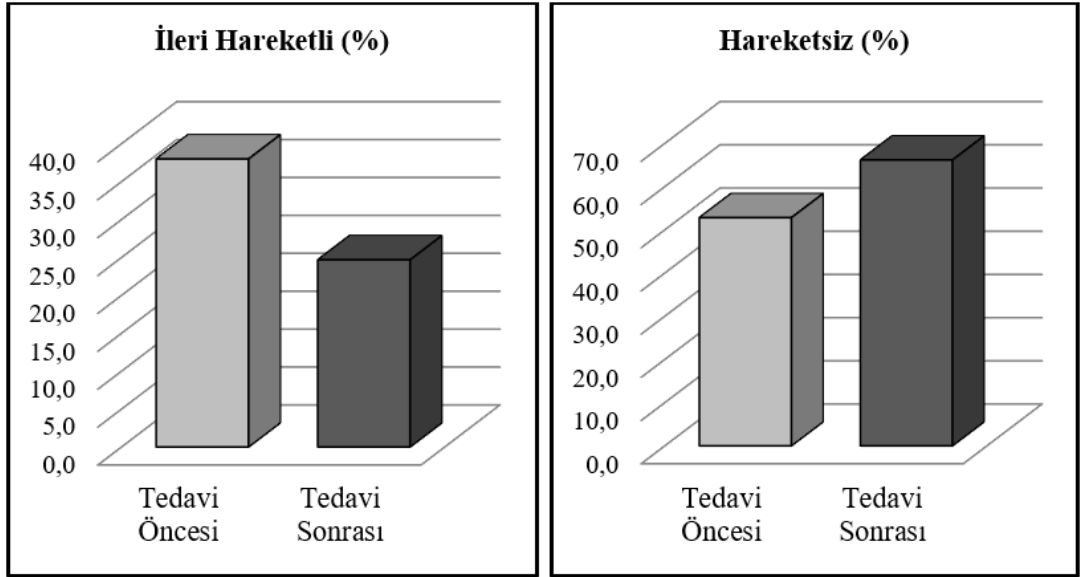
Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Semen Hacmi (ml)	2.0 ± 1.1	2.0	1.9 ± 0.8	2.0	0.748 ^W
pH	8.0 ± 0.0	8.0	8.0 ± 0.0	8.0	1.000 ^W
Sperm Konsantrasyonu ($10^6/\text{ml}$)	67.0 ± 40.8	61.0	44.9 ± 31.7	40.0	0.000 ^E
Toplam Sperm Sayısı ($10^6/\text{ejekülat}$)	124.3 ± 75.2	134	84.3 ± 68.8	52.0	0.016 ^W
İleri Hareketli (%)	38.0 ± 16.1	35.0	24.7 ± 16.4	30.0	0.001 ^E
Yerinde Hareketli (%)	9.2 ± 2.1	10.0	9.1 ± 2.8	10.0	0.979 ^W
Hareketsiz (%)	52.8 ± 16.5	55.0	66.2 ± 17.2	60.0	0.001 ^E
Total İleri Hareketli Sperm Sayısı (10^6)	52.5 ± 38.3	51.3	23.1 ± 27.1	11.2	0.001 ^W
Lökosit ($10^6/\text{ml}$)	0.26 ± 0.45	0.00	0.17 ± 0.39	0.00	0.480 ^W
Morfoloji (%)	1.57 ± 1.04	1.00	0.26 ± 0.54	0.00	0.000 ^W

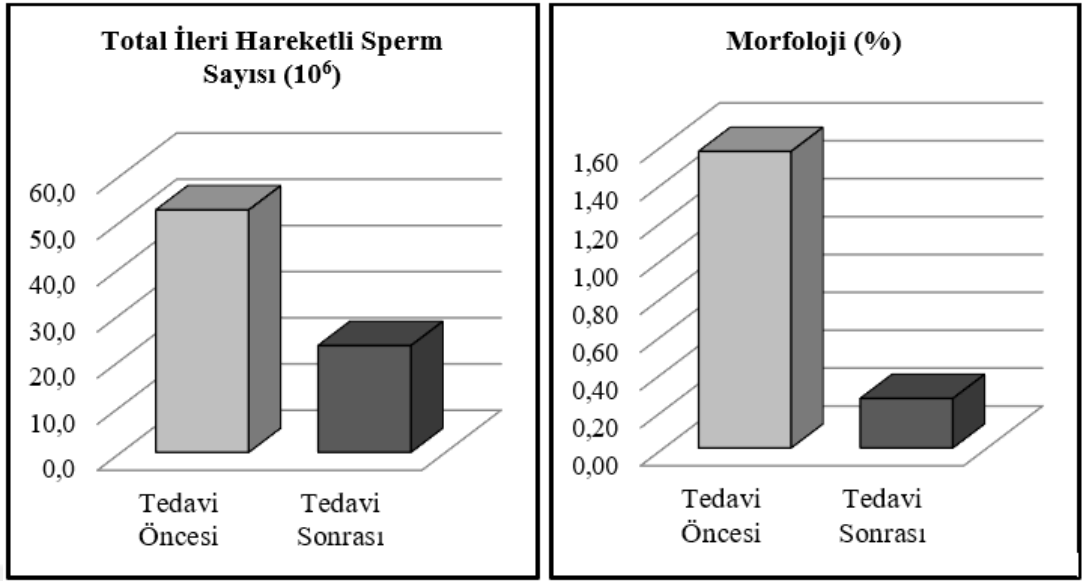
^W Wilcoxon test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test



Şekil 6: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (Sperm konsantrasyonu ve Toplam sperm sayısı)

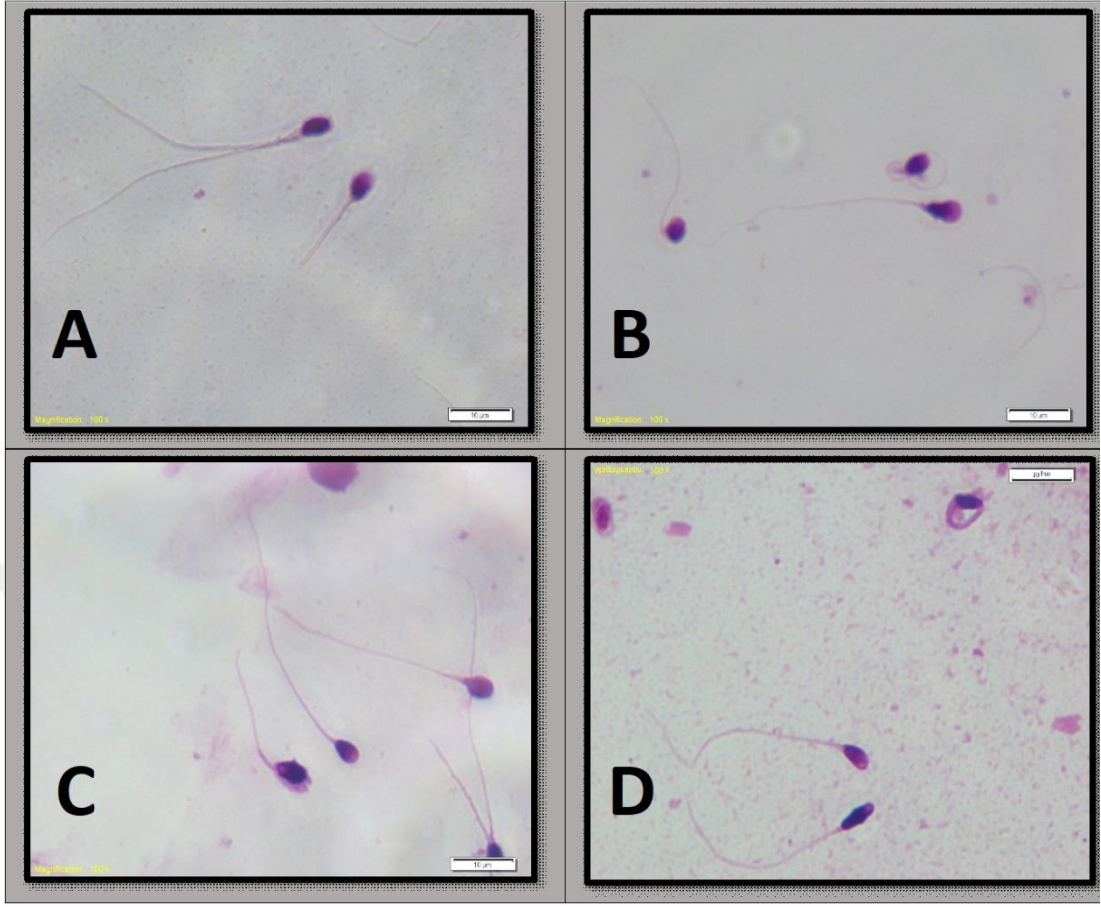


Şekil 7: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (İleri hareketli ve Hareketsiz sperm yüzdeleri)



Şekil 8: Tedavi öncesi ve sonrası semen parametreleri (Total ileri hareketli sperm sayısı ve Morfoloji)

İntravezikal BCG indüksiyon kürü sonrası hastaların spermalarında morfolojik anomaliler belirgin şekilde artmıştır. Tedavi sonrası çeşitli baş, boyun ve kuyruk defektleri oluşmuştur. Sıklığı en çok artan anomaliler ise sırasıyla; amorf baş, kısa kuyruk ve bükük boyun olarak tespit edilmiştir.



Şekil 9: Seçilmiş olgularda tedavi sonrası sıklığı artan morfolojik anomaliler A ve C. Kısa kuyruk ve çift kuyruk anomalili sperm B. Baş, boyun ve kuyruk anomalili sperm D. Amorf başlı sperm

Yaş ile tedavi öncesi ve sonrası TT, FSH, LH, PRL, semen hacmi, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı değişimleri arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 10).

Yaş ile tedavi öncesi ve sonrası total ileri hareketli (%), yarı hareketli (%), hareketsiz (%), total ileri hareketli sperm sayısı, lökosit, morfoloji (%) değişimi arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 10: Hormon değerlerinin hasta yaşları ile korelasyonu

		Tedavi Öncesi/Tedavi Sonrası Değişim						
		Total Testosteron	FSH	LH	Prolaktin	Semen Hacmi	Sperm Konsantrasyonu	Toplam Sperm Sayısı
Yaş	r	0.091	-0.081	-0.113	0.286	0.088	0.061	-0.036
	p	0.679	0.712	0.607	0.186	0.691	0.781	0.870

Spearman Korelasyon

Tablo 11: Semen parametrelerinin hasta yaşları ile korelasyonu

		Tedavi Öncesi/Tedavi Sonrası Değişim					
		İleri Hareketli (%)	Yarı Hareketli (%)	Hareketsiz (%)	Total İleri Hareketli Sperm Sayısı	Lökosit	Morfoloji (%)
Yaş	r	0.092	0.014	-0.064	0.060	-0.158	0.295
	p	0.677	0.951	0.771	0.787	0.472	0.171

Spearman Korelasyon

11. TARTIŞMA

Mesane kanseri en sık görülen ürolojik maligniteler arasındadır. Yaş ile insidansı artmakla birlikte tüm yaş gruplarında izlenebilmektedir. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık 4 kat sık görülmektedir. Tanı anında, vakaların yaklaşık %75'inde kas invazyonu yoktur ve TURM ile yönetilebilir. Yapılan çalışmalarda genç hastalarda (<40 yaş) KİOMK oranının daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (1,3). Bununla birlikte KİOMK'li hastalarda %70'e varan oranlarda hastalık nüksü ve %30'a varan oranlarda hastalık progresyonu görülmektedir. Nüks ve progresyonu engellemek için adjuvan mesane instilasyon tedavileri kullanılmaktadır. Mitomisin, doksorubisin, epirubisin ve pirarubisin gibi intravezikal kemoterapiler veya intravezikal BCG immünoterapisi en sık kullanılan seçeneklerdir. İntravezikal BCG immünoterapisi, intravezikal kemoterapiden daha etkilidir ve yüksek riskli hastalarda standart tedavidir (81,95,96).

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immünoterapisinin terapötik etkinliğinin kesin mekanizması henüz ortaya konulamamıştır. Fakat bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtın indüklenmesinin kritik bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Lokal immün yanıtta gerçekleşen bu modülasyon, T_H1 ve T_H2 immün yanıtlarından kaynaklanan birçok immün hücre tipinin ve inflamatuvar sitokinlerin katılımıyla oluşan karmaşık bir sürecin sonucudur. Kısaca, T_H1 ağırlıklı immün hücre polarizasyonu ve takiben T_H1 aracılı sitotoksikite intravezikal BCG immünoterapisinin etkisinden sorumludur (82).

İntravezikal BCG instilasyonları çoğu hasta tarafından iyi tolere edilse de tedaviye bağlı yan etkiler çok yaygındır. Tedaviye bağlı lokal yan etkiler, sıklıkla iritatif işeme semptomlarıyla seyreden sistit (BCG sistiti) şeklinde görülmektedir. Nadir lokal yan etkiler ise; üreter darlığı, mesane kontraktürü, granülatöz prostatit ve epididimoorşit olarak sıralanabilir. Sistemik yan etkiler, daha az sıklıkla görülmektedir. Subfebril ateşten, yüksek ateşe, granülatöz pnömoniden BCG sepsisine kadar farklı klinik tablolarda görülebilmektedir (6). Bu yan etkiler literatürde sıklıkla bildirilmiş olmasına rağmen intravezikal BCG immünoterapisinin semen parametreleri üzerindeki etkileri sadece 2 çalışmada ele alınmıştır (7,8).

Fertilitenin korunması kanser tedavisi alan genç erkek hastaların büyük bir kısmı için önemli bir konudur çünkü birçoğu gonadotoksik antineoplastikler dahil olmak üzere sistemik tedavilere ihtiyaç duyabilmektedir. Antineoplastik ve immünoterapötik ajanların fertilité üzerine geçici veya kalıcı etkilerinin olduğu iyi bilinmektedir (97,98). Bazı hayvan ve insan çalışmalarında, BCG uygulamalarının semen kalitesini bozabileceği ve dolayısıyla fertilitéyi etkileyebileceği ileri sürülmüştür.

Naz ve arkadaşları tarafından köpek ve maymunlarda yapılan bir hayvan çalışmasında, tek bir intratestiküler BCG enjeksiyonu ile 3 ile 6 hafta içerisinde androjen kaybı olmaksızın azospermi oluşmuştur. Bu azospermik dönemden (153-325 gün) sonra köpeklerde ve maymunlarda spermatogenezin geri döndüğü gözlenmiştir. Spermatogenezin başlamasından sonraki 6 hafta içinde sperm sayı ve motilitesi preimmünizasyon seviyelerine ulaşmış, hayvanlar üremeye devam etmiştir. Histolojik olarak hayvanların testislerinde aspermatojenik orşit ve interstisyumda lökosit infiltrasyonu görülmüştür. Seminifer tübüllerin çoğunluğunda intakt bazal

membranlar bulunmuş ve spermatogenezin spermatosit aşamasında bloke olduğu görülmüştür. Azospermik dönemde veya sonrasında hayvanların serumlarında antisperm antikora rastlanmamıştır. Yazarlar BCG kaynaklı azosperminin geçici ve geri çevrilebilir olduğunu öne sürmüşlerdir (99).

Naz ve arkadaşları tarafından köpeklerde yapılan diğer bir hayvan çalışmasında, BCG'nin intratestiküler enjeksiyonu seminifer tübüllerin yaygın dejenerasyonu ve vakuolizasyonuna neden olan şiddetli granümatöz reaksiyona neden olmuştur. Enjeksiyon sonrası 3 ila 6 hafta içerisinde sperm sayıları neredeyse sıfır seviyesine gerilemiş ve bu durum 6 ila 11 ay boyunca devam etmiştir. Bu süreçte hayvanların libidolarının normal olduğu ve östrus dönemindeki dişilerle çiftleştikleri fakat çiftleşme sonucunda doğurganlık oluşmadığı belirtilmiştir. Özellikle yüksek dozlarda (75-110 ünite) enjeksiyon sonucu 7-15 gün süren skrotal ağrı ve şişme gözlenmiş, testis boyutlarında hafif bir azalma da kaydedilmiştir (100).

Bildirilen bu sonuçların aksine, Singh ve arkadaşlarının 12 yetişkin erkek sıçanda gerçekleştirdikleri hayvan çalışmasında, tek taraflı vaz deferens lümeni kateterize edilerek BCG uygulanmış ve sperm morfolojisi veya motilitesinde hiçbir fark oluşmamıştır. Hayvanlar çalışma süresince sağlıklı görünümünü sürdürmüşlerdir. Kateterizasyon bölgesinde granülom oluşmamıştır. Uygulama yapılan taraftaki testis, epididim ve vaz deferens, uygulama yapılmayan kontralateral testis, epididim ve vaz deferens ile karşılaştırıldığında her açıdan benzer histolojik özellikler göstermiştir. Bu organlarda herhangi bir inflamatuvar reaksiyon belirtisi görülmemiştir (101).

Raviv ve arkadaşları tarafından yapılan, 40 yaşından küçük ve KİOMK'li 12 genç erkeğin dahil edildiği prospektif çalışmada hastalara intravezikal mitomisin C (MMC) kemoterapisi veya BCG immünoterapisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası 12 hastanın da hormon profili (TT, FSH, LH, PRL) normal görülmüştür. Birden fazla TURM nedeniyle retrograd ejakülasyonu olan 1 hasta hariç, tüm hastaların tedavi sonrası semen hacimleri normal olarak değerlendirilmiştir. İntravezikal MMC uygulanan 6 hastada, tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında semen parametrelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Fakat intravezikal BCG uygulanan 6 hastanın 3'ünde sperm konsantrasyonunda istatistiksel anlamlı ($p=0.0021$) bir düşüş meydana gelmiştir. Ayrıca bu 3 hastanın 2'sinde motilitede, diğer

hastada ise morfolojide ciddi bozulma gerçekleşmiştir. İki tedavi arasında yapılan karşılaştırma, intravezikal BCG'nin intravezikal MMC'ye kıyasla sperm sayısını önemli ölçüde azaltabileceğini ortaya koymuştur ($p < 0,0369$). Yazarlar, intravezikal BCG tedavisinin doğrudan gonadotoksik etkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Semen kalitesi üzerindeki potansiyel olumsuz etkiler açısından, adjuvan intravezikal tedaviye ihtiyaç duyan genç erkek hastalarda MMC'nin ön planda düşünülmesi yönünde görüş bildirmişlerdir. Fertilite kaygısı olan ve BCG alması gereken hastalarda sperm prezervasyonu yapılmasını önermişlerdir (7).

Garg ve arkadaşları tarafından yapılan, 45 yaşından küçük ve KİOMK'li 17 genç erkeğin dahil edildiği prospektif çalışmada, intravezikal BCG tedavisinin toplam sperm konsantrasyonunu ($p=0.0001$) ve motilitesini ($p=0.0001$) istatistiksel anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Sperm konsantrasyonu, 12 hastada önemli ölçüde azalmış ve bu hastaların 5'inde oligospermi meydana gelmiştir. Yedi hastada ek olarak sperm motilitesinde bozulma saptanmıştır. Fakat hiçbir hastada intravezikal BCG tedavisi sonrası morfolojide veya diğer semen parametrelerinde anlamlı bir fark göstermemiştir. Ayrıca tedavi sonrası hormon düzeylerinde (TT, FSH, LH) anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (8).

İnsanlarda spermatogenez sürecinin 42 ila 76 gün arasında değişebildiği ve ortalama 64 gün sürdüğü bilinmektedir (91). Dolayısıyla, BCG'nin semen üzerindeki etkilerini görmek için en az 1 spermatogenez döngüsünün tamamlanması gerektiğinden, biz de önceki çalışmalarda olduğu gibi kontrol semen analizini intravezikal BCG indüksiyon tedavisinin son dozundan (6.doz) 3 ay sonra gerçekleştirdik. Çalışmamızda, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve ileri hareketli sperm yüzdesi Garg ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde istatistiksel anlamlı düşüş gösterdi. Hareketsiz sperm yüzdesi ise istatistiksel anlamlı olarak arttı. Ancak önceki çalışmalardan farklı olarak normal sperm morfolojisinin istatistiksel anlamlı olarak düştüğünü saptadık ve çeşitli morfolojik anomalilerin sıklıklarında artış olduğunu tespit ettik. Bunun dışında TT ve FSH seviyelerinde de istatistiksel anlamlı bir artış gerçekleşti ve tüm bu değişiklikler hasta yaşları ile korelasyon göstermedi. İntravezikal BCG'nin semen ve fertilite üzerindeki bu etkileri hangi mekanizmalarla oluşturduğu anlaşılamamıştır. BCG'nin neden olduğu inflamasyonun, salınımını arttırdığı sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla

sperm üzerinde oluşturduğu toksik etkiler; kanser hücrelerini hedeflemesi gereken immün yanıtın testis hücrelerini de hedef alıyor olması altta yatan muhtemel mekanizmalardır.

Bununla birlikte, çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttu. Bunlardan biri hasta sayısının az olmasıydı. Fakat literatürde bu konuyla ilgili sadece bir çalışmanın bulunması ve bu çalışmanın bulguları referans alınarak çalışma tasarımı öncesi istatistiksel güç analizi ile belirlediğimiz hasta sayısına ulaşmamızdan dolayı, bu limitasyon göz ardı edilebilir. Çalışmanın diğer limitasyonları arasında, BCG indüksiyon tedavisi başlamasından bir hafta önce ve tedavinin tamamlanmasından üç ay sonra yapılan semen analizlerinin her seferinde yalnızca tek bir semen örneği üzerinden gerçekleştirilmiş olması bulunmaktadır. Ayrıca, hastaların androjen durumunu değerlendirmede daha belirleyici olabilecek serbest testosteron seviyeleri ölçülemedi. Çalışmamızda intravezikal BCG tedavisinin sadece 6 dozdan oluşan indüksiyon kürünün etkileri değerlendirildi. İdame protokollerine göre uygulanacak daha sonraki BCG instilasyonlarının etkileri bu çalışmada ele alınmamıştır.

Çalışmamızın prospektif tasarımı, önemli ve güçlü bir özelliği olarak öne çıkmaktadır. Diğer güçlü yönleri arasında; bu konuda yapılan en güncel çalışma olması, semen analizlerinin en son güncellenen kılavuzlara göre gerçekleştirilmiş olması ve bu konunun günümüzde özellikle genç hastalar tarafından merak edilmesi bulunmaktadır. Bu noktaların yanı sıra, çalışmamız, intravezikal BCG immünoterapisinin semen parametrelerine olumsuz etkisini hafifletebilecek medikasyonlarla birlikte kullanılmasına yönelik potansiyel araştırmaların kapısını aralamıştır.

12. SONUÇ

Çalışmamızda intravezikal BCG indüksiyon tedavisinin, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, ileri hareketli sperm yüzdesi, total ileri hareketli sperm sayısı ve normal morfolojideki spermlerin yüzdesi gibi semen parametrelerini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır. Bu tedavinin, erkek reproduktif sisteminin en önemli fonksiyonu olan sperm üretimi üzerinde yaptığı bu olumsuz etkiler, genç ve fertilité isteği olan erkeklerde anahtar konular olabilir. Bu hastaların intravezikal BCG immünoterapisinin semen parametreleri ve dolayısıyla fertilité üzerindeki potansiyel

yan etkileriyle ilgili tedavi öncesinde bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Tedavi sürecinde fertilité isteği olabilecek erkeklere semen kriyoprezervasyonu önerilmelidir. İntravezikal BCG instilasyonlarının uzun dönem etkilerinin anlaşılması için çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.



13. KAYNAKÇA

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>. Erişim Eylül 15, 2022.
2. Reuter VE, Grossman HB, Blute ML, Soloway MS, Dinney CPN, Liou LS, vd. The pathology of bladder cancer. *Urology* 2006;67(3 Suppl 1):11-17.
3. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, at al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015;466(5):589-594.
4. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216-1223.
5. Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15(10):615-625.
6. Larsen ES, Joensen UN, Poulsen AM, Goletti D, Johansen IS. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *APMIS* 2020;128(2). doi:10.1111/APM.13011.
7. Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, Mor Y, Kaufman-Francis K, Levron J, at al. Effects of intravesical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology* 2005;65(4):765-767.
8. Garg M, Sankhwar SN, Goel A, Kumar M, Singh BP, Singh V, at al. Effect of intravesical immunotherapy on sperm parameters in young patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma: prospective analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(3). doi:10.1016/J.CLGC.2013.11.012.
9. Poletajew S, Wałędziak M, Fus Ł, Pomada P, Ciechańska J, Wasiutyński A. Urothelial bladder carcinoma in young patients is characterized by a relatively good prognosis. *Ups J Med Sci* 2012;117(1):47-51.
10. Lawson G, Fletcher R. Delayed fatherhood. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2014;40(4):283-288.
11. TÜİK Kurumsal. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Evlenme-ve-Bo% C5% 9Fanma-% C4% B0statistikleri-2022-49437&dil=1>. Erişim Temmuz 9, 2023.
12. Birder L, de Groat W, Mills I, Morrison J, Thor K, Drake M. Neural control of the lower urinary tract: peripheral and spinal mechanisms. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):128-139.
13. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, at al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234-241.
14. van Osch FHM, Jochems SHJ, Schooten FJ van, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):857-870.
15. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, vd. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med* 2014;71(10):667-674.

16. Aben KKH, Witjes JA, Schoenberg MP, de Kaa CH van, Verbeek ALM, Kiemeny LALM. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002;98(2):274-278.
17. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, García-Closas M, Rothman N, Tardón A, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(8):1595-1600.
18. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(8):1529-1538.
19. Steinmaus CM, Ferreccio C, Romo JA, Yuan Y, Cortes S, Marshall G, et al. Drinking water arsenic in northern Chile: High cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2013;22(4):623-630.
20. Koutros S, Baris D, Waddell R, Beane Freeman LE, Colt JS, Schwenn M, et al. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. *Int J Cancer* 2018;143(11):2640-2646.
21. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352. doi:10.1136/BMJ.I1541.
22. van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJLH, Bostrom PJ, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61(2):378-384.
23. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol* 2017;49(3):431-437.
24. Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström PU, Bläckberg M. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol* 2021;55(4):263-267.
25. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72(5):801-813.
26. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007;51(4):889-898.
27. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016;117(5):783-786.
28. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3723707/>. Erişim Kasım 21, 2022.

29. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(3):663-671.
30. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):2670-2686.
31. Metser U, Goldstein MA, Chawla TP, Fleshner NE, Jacks LM, O'Malley ME. Detection of urothelial tumors: Comparison of urothelial phase with excretory phase CT urography - A prospective study. *Radiology* 2012;264(1):110-118.
32. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174(3):859-861.
33. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992362/>. Erişim Kasım 21, 2022.
34. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711950/>. Erişim Kasım 22, 2022.
35. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018;74(3):294-306.
36. del Giudice F, Pecoraro M, Vargas HA, Cipollari S, de Berardinis E, Bicchetti M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):1-17.
37. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):66.e25-66.e31.
38. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009;22 Suppl 2:S53-S59.
39. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-289.
40. VandenBussche, C.J. A review of the Paris system for reporting urinary cytology. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology* 27, 153-156.
41. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, 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):1981-1995.
42. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):35-63.

43. Palou J, Brausi M, Catto JWF. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol* 2020;3(4):548-554.
44. Schellhammer P, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Hen H, da Silva FC, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995;2 Suppl 2:8-22.
45. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J, Zdrojowy R. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res* 2017;26(3):625-634.
46. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int* 2019;123(4):646-650.
47. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol* 2016;196(4):1014-1020.
48. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523-531.
49. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, 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). doi:10.1111/J.1464-410X.2011.10904.X.
50. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, Martov A, Baykov N, Lusuardi L, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937-1943.
51. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010;57(5):843-849.
52. Jancke G, Rosell J, Jahnsen S. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol* 2014;48(3):276-283.
53. Bebane S, Denize J, Goujon A, Meria P, Verine J, Mongiat-Artus P, et al. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World J Urol* 2021;39(11):4159-4165.
54. Teoh JYC, Chan ESY, Yip SY, Tam HM, Chiu PKF, Yee CH, et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol* 2017;24(5):1428-1434.

55. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol* 2014;192(5):1355-1359.
56. Gómez JP, Sánchez LO, Benet JJC, López EM, Moreno JFV. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol* 2017;31(7):674-678.
57. Sari Motlagh R, Mori K, Miura N, Quhal F, Aydh A, Laukhtina E, et al. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2021;127(2):143-152.
58. Picozzi SCM, Ricci C, Gaeta M, Casellato S, Bozzini G, Ratti D, et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44(5):1325-1333.
59. Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, 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):293-298.
60. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35(4):267-271.
61. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48(5):760-763.
62. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol* 2016;70(3):506-515.
63. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, 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):3-10.
64. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vögeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):433-437.
65. Gordon PC, Thomas F, Noon AP, Rosario DJ, Catto JWF. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus* 2019;5(4):650-657.
66. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(6):903-910.

67. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe Mİ, Tinay İ, Aslan G, at 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):721-726.
68. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, at 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):466-477.
69. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Ojea A, at al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60(3):423-430.
70. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, at 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):466-477.
71. Witjes JA. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol* 2009;27(3):322-324.
72. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, at al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247-256.
73. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60(4):713-720.
74. Soloway MS, Nissenkorn I, McCallum L. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: comparison of cauterization with N-methyl-N-nitrosourea. *Urology* 1983;21(2):159-161.
75. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005;174(3):1115-1118.
76. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *Journal of Urology* 2004;171(6 I):2186-2190.
77. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, at 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):231-244.

78. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: A meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53(7):676-680.
79. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008;53(4):709-719.
80. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, Green JS. Immunotherapy for bladder cancer. *Res Rep Urol* 2015;7:65-79.
81. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116(2):180-182.
82. Luo Y, Askeland EJ, Newton MR, Henning JR, O'Donnell MA. Immunotherapy of Urinary Bladder Carcinoma: BCG and Beyond. Rangel L, ed. *Cancer Treatment*. Rijeka: IntechOpen; 2013. doi:10.5772/55283.
83. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comp erat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* 2022;81(1):75-94.
84. 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 - PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737480/>. Erişim Mart 19, 2023.
85. B hle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1):90-95.
86. Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono A V. 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):429-434.
87. Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, Holden IK, Johansen IS. The epidemiology of bacille Calmette-Gu erin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int* 2019;124(6):910-916.
88. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, Van De Beek C, Van Andel G, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Gu erin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;65(1):69-76.
89. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32(1):81-151.
90. De Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 1(SUPPL. 1):1-8.
91. Misell LM, Holochwost D, Boban D, Santi N, Shefi S, Hellerstein MK, et al. A stable isotope-mass spectrometric method for measuring human spermatogenesis kinetics in vivo. *J Urol* 2006;175(1):242-246.

92. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(3):379-390.
93. Drobnis EZ, Nangia AK. Psychotropics and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:63-101.
94. Velez D, Ohlander S. Medical therapies causing iatrogenic male infertility. *Fertil Steril* 2021;116(3):618-624.
95. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, De Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016;69(6):1046-1052.
96. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3. doi:10.1038/NRDP.2017.22.
97. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994-2001.
98. Duma N, Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy. *Oncologist* 2020;25(4):277-278.
99. NAZ RK, TALWAR GP. Reversibility of Azoospermia Induced by Bacillus Calmette-Guerin. *J Androl* 1986;7(4):264-269.
100. Naz RK, Talwar GP. Immunological sterilization of male dogs by BCG. *Int J Androl* 1981;4(1):111-128.
101. Singh SK, Rován E, Frick J. Intravasal application of BCG (Bacille Calmette Guerin) is not an effective method for control of fertility in the male: a preliminary report. *Contraception* 1993;47(3):303-306.