



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA
İNTRAVEZİKAL İMMÜNÖTERAPİYE BAĞLI İDRAR VE KAN
İMMÜN BELİRTEÇ DÜZEYİ İLE OKSİDATİF STRES
ÖLÇÜMÜNÜN TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Fatih Şimşekoğlu

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zübeyr Talat

İSTANBUL-2019



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA
İNTRAVEZİKAL İMMÜNÖTERAPİYE BAĞLI İDRAR VE KAN
İMMÜN BELİRTEÇ DÜZEYİ İLE OKSİDATİF STRES
ÖLÇÜMÜNÜN TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Fatih Şimşekoğlu

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zübeyr Talat

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Bilgi, beceri ve tecrübelerini büyük bir tevazu içerisinde hastalarına, öğrencilerine ve asistanlarına aktaran, cerrahinin bir uğraştan ziyade bir sanat, bir estetik, bir diyalektik ve bir duruş olduğunu bize öğreten kıymetli hocam Prof. Dr. Zübeyr Talat'a şükranlarımı sunarım. Kendisinin son tez öğrencisi olmanın haklı gurunu yaşarken, her daim öğrencisi olarak kapısını aşındıracağımızı ve kendisini bir ömür hayırla yâd edeceğimizi belirtmek isterim.

Renkli kişiliği ve hayata bakışı ile fikir dünyamızı geliştiren Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Nur Ahmet Erözenci'ye, çalışma disiplini ve duruşu ile hepimize örnek olan Prof. Dr. Hamdi Özkara'ya, soru ve sorun çözümü yöntemleriyle bizleri bir adım ileriye taşıyan Prof. Dr. Kadir Emre Akkuş'a, karizması ve becerileri ile her alanda bizi destekleyen, karşılaştığımız sorunlarla fedakârca ilgilenen ve bizleri geleceğe hazırlayan Prof. Dr. Bülent Önal'a, İstanbul beyefendiliğini tam anlamıyla bize öğreten Uzm. Dr. Nejat Tansu'ya ve kısa zamanda verimli klinik çalışmalar yürüttüğümüz Prof. Dr. Emin Özbek'e saygılarımı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca gelişimimde çok fazla emeği olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Çetin Demirdağ'a, yardımsever kişiliğinden hiçbir zaman ödün vermediğine şahit olduğumuz Uzm. Dr. Sinharib Çitgez'e çok teşekkür ederim.

Özellikle asistanlığımın ilk döneminde, tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum emekli hocalarım Prof. Dr. Veli Yalçın, Prof. Dr. Bülent Çetinel, Prof. Dr. Can Öbek ve Cerrahpaşa Üroloji Ailesi'nin tüm üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Karşılıklı saygı ve sevgi çerçevesinde klinik çalışmalarımızı huzurla yürüttüğümüz geçmişte uzmanlığa uğurlanmış olduğumuz Murat Gezer, Murat Kuru, Sinan Erdal, Burak Tek, Hamza Gültekin, Fethi Türegün, Oktay Özman'a ve halen asistanlığı devam eden arkadaşlarım Berin Selçuk, Yavuz İlki, Emre Bülbül, Uğur Aferin, Ahmet Gürbüz, Birgi Ercili, Ömer Yıldırım, Engin Dereköylü, Mustafa Özkaya, Sami Özden ve Göktuğ Kalender'e şükranlarımı sunarım.

Kliniğimizin iş yükünü beraber omuzladığımız tüm hemşirelerimize, memurlarımıza ve yardımcı sağlık personellerimize emekleri ve uyumlu çalışmaları için teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım kapsamında biyokimyasal süreçleri yürüten Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ezel Uslu ve Dr. İslim Kaleler'e, istatistik çalışmalarında desteklerini sunan Prof. Dr. Ethem Erginöz'e, numunelerin alınmasında desteklerini esirgemeyen Nadiye Alkay ve Sevil Kaya'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Karşılıksız sevgi ve emeğin ne demek olduğunu bana öğreten anneme, babama ve sevgili kardeşlerime, evliliğimizden bu yana hayatı bana mutlu kılan ve ev dışında geçirdiğim çokça zamanda çocuklarımızı büyük bir özveri ile büyüten canım eşim Ruken'e, omuzlarımdaki tatlı bebeklerle bana tez yazma zevkini yaşatan kızlarım Meliha ve Müberra'ya çok teşekkür ediyorum.

Dr. M. Fatih Şimşekoğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi	3
2.1.1. Mesane Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Mesane Histolojisi	4
2.1.3. Mesane Anatomisi	5
2.2. Mesane Kanseri.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Risk Faktörleri	6
2.2.3. Prognostik Faktörler	8
2.2.4. Mesane Kanserlerinde Anamnez, Fizik Muayene ve Tanı Yöntemleri.....	15
2.2.5. Mesane Kanserlerinin Tedavisi ve Takibi	16
2.3. Mesane Kanserinde İmmünolojik Parametreler.....	19
2.4. Mesane Kanserinde Oksidatif Stres Parametreleri.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Hakkında Genel Bilgiler	23
3.2. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	24

3.3.Çalışmanın Bütçe Planlaması.....	24
3.4.Spesifik Parametrelerin Ölçüm Yöntemleri	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	47
6. ÇIKARIMLAR	51
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	61
EKLER	66



SİMGELER VE KISALTMALAR

BCG	: Bacillus calmette guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
Cis	: Karsinoma in Situ
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTNB	: Dithiobis 2-nitrobenzoic asit
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği
HCL	: Hidroklorik asit
HRP	: Avidin-Horseradish Peroxidase
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KİOMK	: Kas invaziv olmayan mesane kanseri
Mn	: Mangan
MR	: Magnetic Resonans
OD	: Optik Dansite
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SEER	: The Surveillance, Epidemiology and End Results
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SWOG	: Southwest Oncology Group
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TUR	: Transüretral rezeksiyon
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. KİOMK’de skorlama tablosu	9
Tablo 2. Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı.....	10
Tablo 3. Mesane Kanseri 20017 TNM Sınıflandırması.....	12
Tablo 4. Mesane tümörlerinin histolojik alt tipleri (WHO 2004).....	13
Tablo 5. WHO mesane tümörü histolojik derecelendirme sistemleri.....	14
Tablo 6. KİOMK’de Risk Grupları.....	17
Tablo 7. Serbest radikal kaynakları ve antioksidan moleküller.....	21
Tablo 8. Çalışma grubuna uygulanan vizit tablosu.....	23
Tablo 9. Çalışma grubundaki 15 hastanın klinik verileri.....	28
Tablo 10. Çalışma grubundaki 15 hastanın onkolojik verileri.....	29
Tablo 11. İmmünolojik yanıt ve oksidatif stres parametrelerinin tedavi yanıtı olan, olmayan ve kontrol gruplarındaki ortalama değerleri.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mesanenin embriyonal gelişimi.....	3
Şekil 2. Normal üretelyum.....	4



ÖZET

Orta ve Yüksek Riskli Mesane Tümörlü Hastalarda İntravezikal İmmünoterapiye Bağlı İdrar ve Kan İmmün Belirteç Düzeyi ile Oksidatif Stres Ölçümünün Tedavi Yanıtını Öngörmedeki Yeri

Amaç: Bu çalışmada, orta ve yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastalarda idrar ve kan örneklerinde ölçülen immün belirteç ve oksidatif stres düzeyleri yoluyla intravezikal immünoterapiye yanıtın öngörülmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 2017 yılında, kliniğimizde yüksek riskli KİOMK tanısı konulan ve intravezikal BCG immünoterapisi uygulanan 15 hasta ve BPH tanısı ile takip edilen 19 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

BCG indüksiyon tedavisi uygulanan hastaların idrar ve kan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, tiyol, prolipaz düzeyleri ile idrar IL2, IL8, IL10, TNF- α , IFN- γ , histamin, 3-Metilhistidin ve triptaz düzeyleri 4 ayrı vizitte ölçülmüştür. Aynı ölçümler, kontrol grubunda ise tek seferde yapılmıştır. Hastaların 3. ve 6. aylarda sistoskopik incelemeleri yapılarak, tedavi yanıt durumları ile ölçülen parametrelerin sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma grubundaki 15 hastanın 11'inde Ta yüksek grade, 4'ünde T₁ yüksek grade mesane tümörü saptanmıştır. Hastaların 4'ünde rekürrens, 1'inde T1 evreye progresyon izlenmiştir.

Tedaviden yanıt alınan ve alınmayan gruplardaki ölçüm sonuçlarının, tedavi yanıtını öngörmeye istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Diğer yandan idrar IL2, IL8, IL10 ve IFN- γ düzeyleri ve oksidatif stres parametrelerinden idrar süperoksit dismutaz ve prolipaz düzeylerinin kendi içerisinde BCG tedavisine bağlı olarak istatistiksel anlamlı değişimler gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Bu parametrelerin seyri incelendiğinde ilk BCG dozundan sonra artmaya başladığı, üçüncü haftadaki BCG uygulaması ile en üst seviyeye ulaştığı ve altı haftalık BCG indüksiyon tedavisinin sonlanması ile düşüşe geçtiği görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmada, BCG yanıtını tedavinin ilk aşamasında öngörebilecek istatistiksel anlamlı bir parametre saptanmasa da IL2, IL8, IL10, IFN- γ , süperoksit

dismutaz ve prolipaz düzeylerinde meydana gelen anlamlı değişiklikler immünoloji ve oksidatif stres temelli ileri çalışmalar için umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, immünoterapi, BCG.



ABSTRACT

Urine and Blood Immune Response and Oxidative Stress Levels Because of Intravesical Immunotherapy to Predict the Treatment Response in Patients with Medium And High Risk Non Muscle Invasive Bladder Cancer

Aim: In this study we aimed to predict the response to intravesical immunotherapy in medium and high risk non muscle invasive bladder cancer patients by measuring immune response indicators and oxidative stress levels in urine and blood samples.

Method and Materials: In this study we have included 19 patients with BPH and 15 patients whom we have diagnosed with NMIBC in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Urology during 2017 and planned intravesical BCG instillation. We have measured blood and urine superoxide dismutase, catalase, thiol, prolipase levels and urine IL-2, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , histamine, 3-methylhistidine, tryptase levels in 4 different therapy sessions. Same tests were also conducted on the control group. We have evaluated the relationship between the level of parameters and the response to BCG therapy. BCG therapy has evaluated according to cystoscopic examination on third and sixth months of the study.

Results: We have detected Ta high grade tumour on 11 patients and T1 high grade tumour on 4 patients in this study. We have observed recurrence of the disease on 4 cases and progression to stage T1 in one of the cases. Evaluation of the test results on samples collected from patients who responded and did not respond to therapy have revealed that differences existed between the groups but we were unable to record any statistically significant difference ($p>0,05$). On the other hand amongst immunologic indicators IL-2, IL—8, IL-10 and IFN- γ levels, and amongst oxidative stress parameters SOD and prolipase levels have shown stastistically significant changes during the course of BCG treatment ($p<0.05$). Examination of the parameters have shown that they begin to increase after first instillation, peak at the 3rd week of the treatment and start to drop at the 6th week on BCG induction therapy.

Conclusion: Even though we couldn't determine a parameter that could predict the response of BCG therapy at the beginning of treatment, the changes we have observed in IL-2, IL-8, IL-10, IFN- γ , SOD and prolipase during the study clearly shows

us that future studies based on immunologic and oxidative stress parameters are promising and further studies should be conducted in order to understand the role and pathophysiologic changes of these parameters during the course of the therapy.

Keywords: Bladder cancer, Immunotherapy, BCG.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üretelyal mesane kanseri, tüm kanserler arasında erkeklerde en sık 7. kadınlarda ise 17. kanser türüdür [1]. Her iki cinsiyet temel alındığında ise mesane kanseri en sık görülen 11. kanser türüdür [2]. Yaşa bağlı yıllık mortalite verileri değerlendirildiğinde, erkeklerde bu oran 100.000'de 3,2 iken, kadınlarda 100.000'de 0,9 saptanmıştır [2].

Mesane kanserlerinin yaklaşık % 70-80'i tanı anında mukoza ve lamina propria tabakasında sınırlı kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) grubunda iken, %20-30'u tanı anında kas ve perivezikal dokuya invaze durumdadır [3]. İnvaziv hastalığı bulunanların yaklaşık yarısında tanı anında veya sonraki süreçte metastaz gelişmektedir. KİOMK grubunda ise bu oran %7-8 düzeyindedir [3].

KİOMK'de tümörün transüretal endoskopik yöntemlerle komplet rezeksiyonu çoğu zaman mümkünken, bu grupta dahi rekürrens oranları uzun takip sürelerinde % 80'lere kadar çıkmaktadır [4]. Rekürrenslerin yaklaşık %50-70'i ilk bir yıl içerisinde görülmektedir [5]. Progresyon oranları, düşük dereceli tümörlerde kabul edilebilir düzeylerde olsa da, in situ karsinom (Cis) veya yüksek dereceli tümör varlığında %54'lere kadar çıkmaktadır [6].

Mesane kanserlerinde rekürrens, progresyon ve metastaz gelişimi ile sağkalım süreleri arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanının 2002-2008 yılları arasında mesane tümürlü hastalarda yapmış olduğu bir çalışma, tümör evresinin 5 yıllık sağkalım oranı ile ilişkisini ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre 5 yıllık sağkalım oranı; CIS varlığında %96,4, organ sınırlı hastalık durumunda %70 ve bölgesel metastaz varlığında %32,9 olarak bulunmuşken, uzak metastaz varlığında bu oran %5,5'lere düşmüştür [1].

KİOMK tedavisinde altın standart yöntem transüretal rezeksiyon (TUR) ve risk skoru temelli uygulanan intravezikal kemoterapi veya immünoterapidir [3]. İdeal bir rezeksiyon, tümörden arınma ile beraber doğru patolojik evreleme için en önemli adımdır [7]. Bu durum aynı zamanda iyi prognozla da ilişkilidir [8].

Mesane kanserlerinde intravezikal tedavi uygulamaları, 1965'li yıllarda metotrexate ve thiotepa gibi kemoterapötiklerin kullanımı ile başlamıştır. Sonraki yıllarda farklı kemoterapötikler kullanıldıysa da, rekürrens ve progresyon açısından en yüz güldürücü sonuçlara, 1970'li yıllarda Bacillus Calmette-Guerin'in kullanımı ile ulaşılmıştır [9] [10].

Mesane kanserlerinin tanı ve tedavisindeki ilerlemelere karşın tedavide istenilen düzeye ulaşamaması ve uygulanan tedavilerden alınacak yanıtın öngörülememesi hastaya, hastalığa ve tedaviye ait faktörlerin ayrıntılı incelenmesini gerekli kılmaktadır. Sistemik ve lokal immünolojik yanıt durumunun yanında DNA onarım ve hücre rejenerasyon mekanizmaları hastaya ait faktörler kapsamında ele alınmaktadır [11, 12]. Hastalığa ait faktörler arasında hücresel atipi, tümörün diferansiasyon derecesi ve tümörün evresi gibi risk skor tablolarında da yer alan parametreler bulunurken, tedaviye ait faktörler arasında ise uygun ilaç kullanımı, ilaç uygulama yöntemlerinin standardize edilmesi, ilaç etkinliğinin öngörülebilmesi, takip protokollerinin geliştirilmesi, yan etki ve toksisite durumlarının bilinmesi yer almaktadır [5] [13].

Orta ve yüksek riskli KİOMK'de standart tedavi, süresi toplamda 6 hafta ile 3 yıl arasında değişebilen intravezikal BCG uygulamasıdır [14]. Bu tedavi planında BCG'den fayda göremeyecek hastaların erken dönemde saptanması, gereksiz tedavilerin önüne geçerken hastalara rekürrens, progresyon ve metastaz riskini artırmadan küratif tedavi imkânı sağlayacaktır [15].

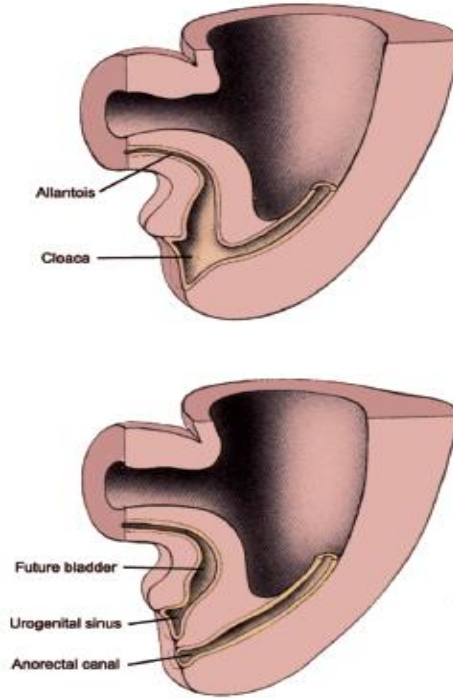
Bu çalışmada, orta ve yüksek riskli KİOMK'li hastalarda intravezikal BCG öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında belirlenen dört farklı zamanda ölçülen immün belirteç ve oksidatif stres göstergeleri ile hastaların sistoskopik takipleri arasında korelasyon olup olmadığını ortaya koyarak BCG tedavisine yanıt hakkında öngörü sahibi olunması amaçlanmıştır. Çalışmaya mesane kanseri olmayan bir hasta grubunun da dahil edilmesi mesane kanseri olan ve olmayan gruplar arasında bir değerlendirme yapılmasına imkan sağlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi

2.1.1. Mesane Embriyolojisi

Gelişim sürecinde, embriyonal dönemin 4. ve 7. haftaları arasında ürorektal septumun gelişimi ile ikiye ayrılan kloaka, ürogenital sinüs ve anorektal kanal isimli iki ayrı yapıya dönüşmektedir [16]. Mesane, bu ayrılma sonrasında mezonefrik kanalın ürogenital sinüs ile etkileşime girmesiyle, ürogenital sinüsün allontois ile devamlılığı olan genişlemiş üst parçasından gelişmeye başlamaktadır [17]. Mezonefrik kanallar ise üreter açıklıklarının, mesane duvarının ve trigonun yapısına katılmaktadır [18].



Şekil 1. Mesanenin embriyonal gelişimi [18].

Mesanenin allontois ile devam eden açıklığı 15. ile 22. haftalar arasında oblitere olarak urakusu oluşturmaktadır. Urakusun, mesane kubbesi ile umblikus arasında fibröz bir yapıya dönüşmesi ile median umblikal ligament adı verilen asııcı bağ meydana gelmektedir [19].

Mesanenin epitel dokusu, idrarın depolanması için bariyer oluşturan ve doluluk oranına göre kalınlığını değiştirerek intravezikal basınç regülasyonuna destek olan

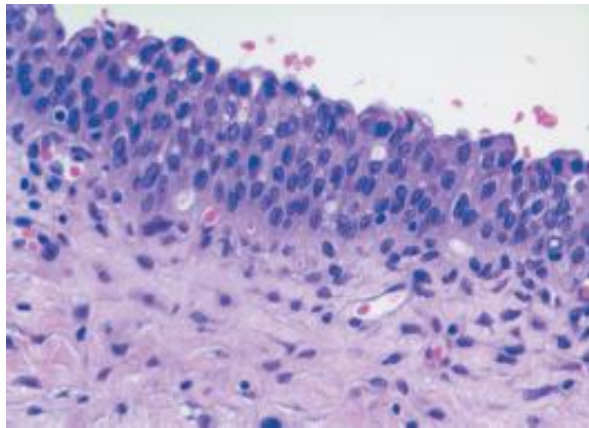
tabakadır. Bu epitel dokusu ürogenital sinüsün kraniyal vezikal parçasından gelişirken, mesanenin kas ve bağ dokuları splanknik mezenşimden gelişmektedir [20]. Mezodermal kökenli trigon yüzeyi ise, endodermal kökenli epitel ile örtülmüştür [18].

2.1.2. Mesane Histolojisi

Mesanenin duvar yapısı üriner sistemin diğer bölgelerine benzemekle beraber daha kalın yapıdadır. Tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika adventisya olmak üzere üç ana tabakadan oluşmaktadır.

Tunika Mukoza: Lamina epitelyalis ve lamina propria olmak üzere iki alt tabakadan oluşmaktadır. Lamina epitelyalis tabakası mesanede biriken idrar ile temas eden kısımdır. Mesanenin doluluk oranına göre kalınlığı artıp azalan yapıda olan lamina epitelyalis, aynı zamanda bariyer fonksiyonu üstlenmektedir [17]. Yüzeyinde yassı, orta bölümünde kübik, tabanında ise prizmatik epitel hücreleri bulunmaktadır. En yüzeydeki hücrelerin stoplazmalarından desmosomlara doğru uzanan krusta adı verilen tonoflamanlar, mesanenin basınç artışı karşısında direnç oluşturmasında ve epitelin bariyer özelliğinde kilit rol oynamaktadır [21]. Lamina propria tabakasında ise kollajen ve elastik liflerden zengin destek dokusu ve lenfatik dokular yer almaktadır [22].

Tunika Muskularis: Mesanenin kas tabakası içte longitudinal, ortada sirküler ve en dışta yine longitudinal lifler şeklinde dizilen ve bu lifler arasında sık endomisyumlar içeren üç tabakalı yapı halinde bulunmaktadır [22]. Kendi içerisindeki gevşek yapısı idrar doluluğunda mesane hacminin artırılmasına imkân sağlamaktadır. Ayrıca düz kas demetleri mesane boynu hizasında sirküler yapıda organize olarak iç üretral sfinkterin yapısına katılmaktadır [23].



Şekil 2. Normal üretelyum [18].

Tunika Adventisya: Mesane duvarının en dış tabakasını oluşturmaktadır. Vasküler yapılar, sempatik ve parasempatik sinir gangliyonlar açısından zengin yapıda olan bu tabaka fibroelastik gevşek bağ dokusu özelliğindedir [17].

2.1.3. Mesane Anatomisi

Mesane temel olarak idrarın depolanması ve boşaltılması işlevini üstlenen, erişkinde ortalama 400-500 ml hacminde depolama alına sahip olan bir organdır [22]. Boş halde iken simfizis pubis hemen arkasında yer alırken doldukça yukarıya doğru genişleyerek palpe edilebilir duruma gelmektedir.

Mesane posteriorunda erkeklerde seminal vezikül, vaz deferens, üreter ve rektum yer alırken kadınlarda uterus ile rektum bulunmaktadır [22]. Mesanenin periton ile örtülü üst yüzü barsak ile komşudur. Alt kısımda ise mesane boynu, üretra ile devam etmektedir.

Mesane, internal iliak arterin dalı olan üst, orta ve alt vezikal arterlerden beslenmektedir. Ayrıca obturator ve inferior gluteal arterden de dallar almaktadır. Venöz dolaşımı ise birleşerek vena iliaka internaya drene olmaktadır [24].

2.2. Mesane Kanseri

Mesane kanserlerinin % 90-95'i ürotelyum kaynaklı olsa da, mesanede nadiren mezenkimal kaynaklı tümörler görülebilmektedir. Mesane kanserlerinde, evreden histolojiye kadar birçok farklı özellik görülmesi ve tümör davranışının heterojen olması, hastalığın hasta özelinde doğru tanımlanıp uygun tedavi ve takip protokolünün belirlenmesinin önemini artırmaktadır [18].

2.2.1. Epidemiyoloji

Üretelyal mesane kanserleri, dünyada tüm kanserler arasında erkeklerde 7. kadınlarda ise 17. en sık kanser türüdür [1]. Kansere bağlı ölümler arasında ise 13. sırada yer almaktadır. Mesane kanseri insidansı son 60 yılda giderek artmıştır. 2012 yılında dünyada ortalama 430.000 yeni mesane tümörü olgusu ve 165.000 mesane kanserine bağlı ölüm görülmüştür [18]. Bununla beraber endüstrileşme süreci devam eden ve karsinojenlere maruziyetin daha fazla görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde insidans artışı daha yüksek düzeydedir [18].

2.2.2. Risk Faktörleri

Yaş

Mesane kanseri her yaş grubunda görülebilmekle beraber ürolojik kanserler arasında özellikle prostat kanseri ile beraber insidansı yaş ile belirgin şekilde artan kanser türüdür. Yeni tanı konulan hastaların %90'ı 60 yaşın üzerindedir. Mesane kanseri ileri yaşta daha kötü prognozlu iken, 40 yaş altı grupta genelde iyi diferansiye non-invaziv kanser görülmektedir [25].

Cinsiyet

Mesane kanserleri erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla görülmektedir. Özellikle sigara kullanımı ve karsinojenlere maruz kalma açısından erkeklerin daha yüksek risk grubunda yer alması, bu oranın oluşmasında önemli faktörler arasındadır. 75 yaşına kadar mesane kanseri oluşma olasılığı erkekler için %2-4 iken, kadınlar için bu oran %0,5-1 düzeyindedir [17].

Coğrafya

Özellikle Avrupa'nın Güney bölgesi, Ortadoğu ve Kuzey Amerika yüksek insidans oranına sahipken Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde bu oran daha düşüktür. Coğrafi farklılıklar mesane kanserinin histolojik tipine de etki etmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da %95-97 oranında ürotelyal karsinom görülürken, Afrika'da bu oran %60-90'a gerilemekte ve skuamoz hücreli karsinom oranı %10-40'lara çıkmaktadır. Bu oranın artışında özellikle Mısır'da yaygın olarak görülen şistosomiyazisin rolü bulunmaktadır [26].

Sigara

Sigaranın mesane kanseri ile ilişkisi bilinen en net kanser ilişkili risk faktörleri arasındadır. Sigara kullanımının süresi ve miktarı ile doğrudan etkili olmakla beraber sigara içenlerde mesane kanseri görülme riski ortalama 4-5 kat atmaktadır [18]. Sigara, mesane kanserine bağlı ölümlerin %30'undan sorumludur. Sigaranın bırakılması kanser riskinde azalma sağlasa da bu risk hiçbir zaman içmeyen bir insan düzeyine inmemektedir [26]. Sigara dumanına maruziyet dahi mesane kanseri riskinde artışa sebep olmaktadır [27].

Sigaranın mesane kanseri oluşturma riski her insanda eşit düzeyde olmamaktadır. Bu durumun özellikle sigara ile maruz kalınan karsinojenlerin eliminasyonundaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir [26].

Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Deri, akciğer ve mesane mesleki ve çevresel karsinojenlerden en fazla etkilenen organlar arasındadır. Mesane kanserlerinde bu maruziyet oranı %30'lara kadar çıkmaktadır [28]. Karsinojenler arasında en önde gelen etken maddeler özellikle lastik ve boya endüstrisinde kullanılan aromatik aminler, benzen, benzidin ve beta naftilamindir [1]. Özellikle kauçuk, lastik ve boya işçileri mesleki maruziyet açısından yüksek risk altındadır [18].

Beslenme Alışkanlığı ve İlaç Kullanımı

Sağlıklı diyet alışkanlığı ile azalmış mesane kanseri arasında ilişki mevcuttur. Diğer yandan yanmış veya tütsülenmiş et ürünleri, salamura sebzeler, bazı baharatlar olumsuz yönde etki etmektedir. Yetersiz sıvı alımı da idrar metabolitlerinin idrarda daha yüksek konsantrasyonda yer almasına ve mesane yüzeyine temas ederek kanser riskinde artışa yol açmaktadır [1].

Literatürde mesane kanseri ile ilişkili olabilecek birçok ilaç yer alsa da güncel çalışmalarda bu ilaçların kanser riskinde artışa yol açmadığı belirtilmiştir [29]. Mesane kanseri riski ile en doğrudan ilişki siklofosfamid adlı ilaçlardır. Bu ilacın mesane ile beraber kullanımı mesane kanseri oluşma riskini azaltmaktadır [30].

Üriner Sistem Hastalıkları ve Enfeksiyonlar

Kronik mesane kateterizasyonu ve mesane taşı gibi ürotelyumda kronik travmaya yol açan nedenler mesane kanseri oluşma riskini artırmaktadır [31]. Şistosomiyazis başta olmak üzere kronik üriner enfeksiyon etkeni olan birçok ajan uzun dönemde kanser riskinde artışa yol açmaktadır [32].

Radyasyon

Yüksek düzeyde radyasyona maruz kalan kişilerde genel kanser vakaları ile beraber mesane kanserinde de artış görülmüştür. Bununla beraber pelvik bölgeye yönelik radyoterapi uygulanan hastalarda da mesane kanserlerinin normal popülasyondan daha

fazla görülmesi, radyasyon maruziyeti ve kanser arasındaki ilişkiyi açıklar niteliktedir [33].

Kalıtımsal ve Genetik Faktörler

Birinci derecede yakınında mesane kanseri olanlar, normal popülasyona göre iki kat fazla mesane kanseri riski ile karşı karşıya kalmaktadır [34]. Kalıtımla aktarılan özelliklerden en önemlisinin karsinojenlere duyarlılık olabileceği düşünülmektedir [26].

Mesane kanserlerinde diğer kanser türlerinde olduğu gibi genetik faktörlerin önemli bir yeri vardır. Proto-onkogenler ve tümör supresör genler arasındaki dengenin bozulması kanser oluşum mekanizmalarından bir tanesidir [35]. Papiller tümörlerde RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki genlerde, non-papiller invaziv tümörlerde ise p53 ve pRb yolağındaki genlerde değişimler izlenmektedir [36] [37]. Ayrıca 9. kromozomdaki delesyonlar da mesane kanserine yol açabilmektedir [38].

2.2.3. Prognostik Faktörler

Kas invaziv olmayan mesane kanserleri oldukça heterojen özelliklerde karşımıza çıkabileceği için mortalite ve morbiditenin azaltılması için prognostik faktörlerin iyi tanımlanması gerekmektedir. Bu amaçla birçok çalışma yapılsa da Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC) tarafından yayınlanan ve 7 farklı çalışmadan 2,596 hastanın verilerinin incelenmesi ile oluşturulan skorlama, nüks ve progresyon öngörü şeması rekürrens ve progresyon öngörüsü açısından en geçerli çalışmadır [5].

Tablo 1. KİOMK’de skorlama tablosu [5].

FAKTÖR	REKÜRRENS	PROGRESYON
Tümör Sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
>8	6	3
Tümör Çapı		
≤ 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
Önceki Rekürrens Hızı		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
> 1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
Cis		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	
G3	2	
TOPLAM SKOR	0-17	0-23

Tablo 2. Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı [5].

Rekürrens skoru	1.yılda rekürrens olasılığı (%95CI)	5.yılda rekürrens olasılığı (%95CI)
0	%15 (%10-19)	%31 (%24-37)
1-4	%24 (%21-26)	%46 (%42-49)
5-9	%38 (%35-41)	%62 (%58-65)
10-17	%61 (%55-67)	%78 (%73-84)
Progresyon skoru	1.yılda rekürrens olasılığı (%95CI)	5.yılda rekürrens olasılığı (%95CI)
0	%0.2 (%0-0,7)	%0.8 (%0-1,7)
2-6	%1 (%0,4-1,6)	%6 (%5-8)
7-13	%5 (%4-7)	%17 (%14-20)
14-23	%17 (%10-24)	45 (%35-55)

Tümör Boyutu: Mesane kanserlerinde tümör boyutu hem nüks hem progresyon riskini etkilemektedir. Bu ilişki tümörün mesane katlarına invazyon seviyesiyle beraber tümörün komplet rezeke edilip edilmeme durumuyla da ilişkilidir. Kas invaziv evreye progresyon riski 5cm üzeri tümörlerde %35 iken, 5cm altı tümörlerde %9 bulunmuştur [39]. Rekürrens oranını araştıran farklı bir çalışmada ise, tek odakta 2cm'nin altında tümörlerde rekürrens oranı %46 iken, 2cm'nin üzerindeki tümörlerde bu oran %61'e çıkmaktadır [40].

Tümör Morfolojisi: Mesane tümörleri morfolojik olarak papiller, solid, infiltratif, intraepitelyal veya mikst tipte olmaktadır. Papiller mesane tümörleri %75-80'lik oranla en sık görülen morfolojik tip iken, solid morfoloji mesane tümörlerinin %10-15'inde görülmektedir. Tümör morfolojisi, hastalığın seyri konusunda da genel öngörü sağlamaktadır. Papiller mesane tümörü bulunan hastalar solid tipte mesane tümörü bulunan hastalara göre daha düşük rekürrens oranlarına, daha uzun yaşam sürelerine sahiptir [41].

Tümör Sayısı: Sistoskopik incelemelerde saptanan tümör sayısı ile rekürrens oranları arasındaki ilişki, progresyon oranları ilişkisine göre daha net ortaya konmuştur. Ta mesane tümürlü hasta grubunda tümör tek odakta iken rekürrens oranları %51

düzeyleyken, multipl tümörlerde bu oranın %91'lere çıktığı saptanmıştır [10]. Yine başka bir çalışmada 1 yıllık rekürrens oranları; tek odakta yer alan tümörlerde %22, iki odakta yer alanlarda %48, 3 ve daha fazla odakta yer alanlarda ise %75 bulunmuştur [42].

Tümör Lokalizasyonu: Tümör lokalizasyonu ile mesane tümörü karakteristiği arasındaki ilişki tam anlaşılmasa da mesane kubbesinde yer alan tümörlerin yüksek dereceli, yan duvarlar ve orifis çevresindeki tümörlerin düşük dereceli olma eğilimi vardır. Mesane boynu, prostatik üretra ve posterior mesane duvarından kaynaklı tümörler daha kötü prognozlu olma eğilimindedir [43].

Tümör Evresi: Evreleme, TUR'un ana amaçlarından bir tanesidir. Tümörün, tümör tabanı ile beraber, koter artefaktlarını minimize edecek şekilde komplet rezeksiyonu ve TUR materyalinin uygun laboratuvarında ve uygun patolog tarafından incelenmesi doğru evreleme için önem arz etmektedir. Tümörün uygun rezeksiyonu ve evrelemesi, aynı zamanda tedavi ve hastalığın prognozu hakkında da doğru yaklaşım geliştirilmesini sağlamaktadır [8] [44].

Evreleme için kullanılan ortak sınıflama "Union International Contre le Cancer" (UICC) tarafından yayınlanan ve 2017 yılında güncellenen TNM sınıflama sistemidir.

Tablo 3. Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması [45].

T-Primer tümör
T _X : Primer tümör değerlendirilemiyor.
T ₀ : Primer tümöre ait kanıt yok.
T _a : İnvaziv olmayan papiller karsinom.
T _{is} : Karsinoma in situ.
T ₁ : Tümör epitel alt ı dokuyu tutmuş.
T ₂ : Tümör kas dokusunu (muskularis propria) tutmuş.
T _{2a} : Tümör yüzeysel kas (iç yarı) dokusunu tutmuş.
T _{2b} : Tümör derin kas (dış yarı) dokusunu tutmuş.
T ₃ : Tümör perivezikal dokuyu tutmuş.
T _{3a} : Mikroskopik olarak.
T _{3b} : Mikroskopik olarak (ekstravezikal kitle).
T ₄ : Tümör; prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş.
T _{4a} : Tümör prostat, uterus veya vajeni tutmuş.
T _{4b} : Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş.
N - Lenf Nodları
N _X : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N ₀ : Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N ₁ : Gerçek pelviste tek bir bölgesel lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturatar, eksternal iliak veya presakral lenf nodu).
N ₂ : Gerçek pelviste birden fazla bölgesel lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturatar, eksternal iliak veya presakral lenf nodu).
N ₃ : Ana iliak lenf nodlarında lenf nodu metastazı.
M - Uzak Metastazlar
M _X : Uzak metastazlar değerlendirilemiyor.
M ₀ : Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı.
M ₁ : Diğer uzak metastazlar

TNM evreleme sistemi yoluyla tek doz kemoterapiden, sistektomi ve sistemik kemoterapiye kadar uygun tedavi yaklaşımları standardize edilebilmektedir.

KİOMK'lerin %70'i mukozaya sınırlı Ta tümör iken, %30'u submukozal dokuya invaze olan T₁ tümörlerdir [46]. T₁ tümörler rekürrens ve progresyon açısından daha yüksek riske sahiptir. T₁ evre tümörlerin 5 yıl içerisinde %95 rekürrens, %10-15 progresyon riski vardır [46] [47]. Bu risk artışlarının evre ile beraber ağır sigara içiciliği gibi ek risk faktörlerinin varlığıyla da ilişkili olduğu bilinmektedir [48].

Histolojik Tip: Ürotelyum olarak adlandırılan mesane iç yüzeyi, değişici epitel hücreleri ile döşelidir. Mesane tümörlerinin %95'i epitel tabakası kaynaklı iken, %5'lik kısmı urakal veya mesane tabanı kaynaklı adenokarsinom, kalanı ise tablo 4'te yer alan diğer atipik tümörlerdir [49].

Mesane kaynaklı epitelyal tümörlerinin %80-85'i değişici epitel hücreli kanserlerdir. Geri kalanları ise yassı epitel ve skuamoz hücreli karsinom grubundadır. Skuamoz hücreli karsinom ülkemizde sık görülmesine de Mısır, Afrika ve Ortadoğu'nun bazı kesimlerinde kronik enfeksiyon, mesane taşı, kronik kataterizasyon ve Schistoma Hematobium enfeksiyonu ile ilişkili olarak yüksek oranda görülmektedir [18].

Histolojik sınıflama ile ilgili de en geçerli çalışma WHO tarafından 2004 yılında yayınlanarak kılavuzlara girmiştir [49].

Tablo 4. Mesane tümörlerinin histolojik alt tipleri (WHO 2004) [49].

MESANE TÜMÖRLERİ
İnvaziv ürotelyal tümörler
İnvaziv olmayan ürotelyal tümörler
Skuamoz neoplaziler
Glandüler neoplaziler
Nöroendokrin tümörler
Mezenkimal tümörler
Hematopetik-Lenfoid neoplaziler
Sekonder tümörler

Tümörün Derecesi (Grade) : Mesane tümörlerinin derecelendirilmesi, tümör hücrelerinin farklılaşması ile oluşan epitelyal paterne ve hücresel özelliklere göre

yapılmaktadır [49]. Bu konuda farklı derecelendirme sistemleri bulunmaktadır. Fakat ortak nokta, derece artışı ile rekürrens ve progresyon risklerinin doğru orantılı olduğudur. Örneğin bir yıllık rekürrens oranları değerlendirildiğinde grade I-II tümörlerde %30-40 iken, grade III tümörlerde bu oran %70'e çıkmaktadır [46, 50].

Derecelendirme sistemleri arasında en geçerli sınıflama ise WHO tarafından yayınlanan sistemdir [43]. İlki 1973 yılında ve sonuncusu 2016 yılında yayınlanan sınıflamalar arasında progresyon ve rekürrens öngörülleri arasında anlamlı fark olmadığı bilinmektedir [51].

Tablo 5. WHO mesane tümörü histolojik derecelendirme sistemleri [49].

1973 WHO derecelendirme Sistemi
Grade 1: iyi diferansiye
Grade 2: orta derecede diferansiye
Grade 3: kötü diferansiye
2016 WHO derecelendirme sistemi (papiller lezyonlar için)
Üretelyal papillom (benign lezyon)
Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazm (PUNLMP)
Düşük-grade (LG) papiller Üretelyal karsinom
Yüksek-grade (HG) papiller Üretelyal karsinom
2016 WHO derecelendirme sistemi (düz lezyonlar için)
Hiperplazi (atipi veya papiller yönleri olmayan düz lezyon)
Reaktif atipi (atipi ile birlikte düz lezyon)
Önemi bilinmeyen atipi
Üretelyal displazi
Üretelyal Cis (daima yüksek grade)

Lenfovasküler İnvazyon Durumu: Lenfovasküler invazyon durumu özellikle T₁ tümörlerde olmak üzere tüm mesane tümörü olgularında prognozu etkileyen önemli bir faktördür. Örneğin T₁ tümöre eşlik eden lenfovasküler invazyon durumunda hastaların

ortalama 5 yıllık yaşam beklentisi %44 iken, lenfovasküler invazyon yokluğunda yaşam beklentisi %81'lere çıkmaktadır [52].

Açıklanan prognostik faktörlerin yanında tümör volümü, eşlik eden CIS durumu, nüks sayısı, rekürrens indeksi, ABO(H) izoantijen kaybı, Epidermal Büyüme Faktörü bulunması, gen mutasyonları, mitotik endeks, anjiogenezis durumu, tümör dokusundaki Ki67 aktivitesi, dokudaki transferrin reseptör aktivitesi gibi durumlar ile mesane tümörü prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır [53] [54] [55].

2.2.4. Mesane Kanserlerinde Anamnez, Fizik Muayene ve Tanı Yöntemleri

Anamnez

Mesane kanserlerinde en sık gözlenen bulgu makroskopik hematüridir. Bu bulgu, hastaların yaklaşık %85'inde bulunmaktadır [56]. Gözle görülür derecede hematürinin yanında, rutin tetkiklerde saptanan mikroskopik hematüri de mesane kanseri kaynaklı olabilmektedir. Bu nedenle hematürisi bulunan her hastaya taş, kataterizasyon, üriner enfeksiyon gibi nedenlerin yanında mesane kanseri açısından da ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır [57].

Mesane kanserli hastaların bir kısmı dizüri ve pollaküri gibi semptomlarla başvurmaktadır. Özellikle bu şikâyetlerle başvuran hastalarda enfeksiyöz hadiselerin yanında Cis olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır [58]. Tümörün üreter orifisleriyle yakın iştiraklı olduğu durumlarda üreterden idrar akımı etkilenebilmektedir. Obstrüksiyona bağlı hidronefrozu gelişen bu hastalarda mesane tümörünün kas invaziv olabileceği düşünülmelidir. Daha ileri aşamada palpabl kitle, tümörün lenf dolaşımına basısı nedeniyle alt ekstremitte, scrotum ve peniste ödem görülebilmektedir. Metastatik durumlarda ise iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlar eşlik etmektedir [58].

Fizik Muayene

Mesane kanserli hastalarda tanı anında büyük oranda organa sınırlı hastalık olması nedeniyle anlamlı bir fizik muayene yönteminin bulunmadığı düşünülse de, ayrıntılı fizik muayene ileri evre hastalıklar için önemlidir. Özellikle parmakla rektal muayene ve anestezi altında yapılan bimanuel muayene ile mesane tümörünün rezeksiyon olasılığı ve uygulanacak olan cerrahi yöntem hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir [59].

Tanı Yöntemleri

Mesane kanserinin kesin tanısı patolojik incelemeler neticesinde konulmakla beraber, teknolojik gelişmelerle beraber radyolojik incelemelerin sensivite ve spesivite oranlarında ciddi artışlar sağlanmıştır.

Ultrasonografi (USG): Ultrason, hematüri ile başvuran ve mesane tümöründen şüphelenilen her hastadan radyolojik olarak ilk istenmesi gereken incelemedir. Özellikle kolay ulaşılması ve uygulanması, maliyetinin düşük olması ve hastaların radyasyona maruz kalmaması gibi nedenlerle tercih edilmektedir [60]. Aynı zamanda üst üriner sistemin değerlendirilmesine de imkân sağlamaktadır. Bunların yanında ultrasonografiyi yapan hekimin tecrübesine bağlı bir inceleme olması, özellikle ufak tümörler veya lümene protrüde olmayan infiltratif tümörler için önem arz etmektedir [61].

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Mesane tümörlerinde BT kesitsel görüntüler sağlaması açısından önemlidir. Bu görüntüler sayesinde tümör derinliği, patolojik lenf nodu varlığı, uzak metastaz varlığı hakkında yorum yapılabilmektedir [62].

Manyetik Rezonans (MR) : İlk tanı aşamasında yeri olmasa da özellikle ileri evre kanserlerde lokal invazyon ve T evrelemesi noktasında BT'ye üstündür [63]. Aynı zamanda onkolojik tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde de tercih edilmektedir [64].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Mesane tümörlerinde ilk tanı ve evrelemede tercih edilmemekle beraber temel kullanım alanı onkolojik tedavi sonrası metastazlarda görülen değişikliklerin takibidir [65].

Geçmişte mesane tümörlerinde sıkça kullanılan intravenöz pyelografi de, mevcut klinik kullanımda sınırlı bir yere sahiptir [60].

2.2.5. Mesane Kanserlerinin Tedavisi ve Takibi

Mesane kanserlerinin yaklaşık %75-80'i tanı anında kas invaziv olmayan mesane kanseri grubunda olduğu için bu grupta, risk faktörlerinin doğru değerlendirilip uygun tedavi ve takip protokolünün geliştirilmesi önem arz etmektedir [5].

Tümörün en uygun teknik ile transüretal rezeksiyonu histolojik ve klinik tanının yanında, tedavi aşamasının da en önemli adımıdır [59].

Uygulanan Tur-T sonrasında hastanın ek tedavi gereksinimi Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında yer alan EORTC risk sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflamaya göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Ayrıca yüksek risk grubunun bir alt tipi olarak çok yüksek riskli grup tarif edilmiştir [59].

Tablo 6. KİOMK’de Risk Grupları [59].

Risk Grubu	Tümör Özelliği
Düşük	Tek TaG ₁ , çapı ≤3 cm, Cis yok
Orta	Düşük ve yüksek risk grupları arasında kalan özellikler
Yüksek	T ₁ G ₃ , multifokal veya rekürren, Cis mevcut, >3cm,
	Çok yüksek riskli alt tip T ₁ G ₃ +Cis, multipl ve büyük T ₁ G ₃ , varyant histoloji, lenfovasküler invazyon

Düşük risk grubunda yer alan hastalar için postoperatif erken dönemde tek doz intravezikal kemoterapi yeterli bulunmaktadır [59]. Daha sonra sistoskopik takip protokolü uygulanmaktadır. Orta risk grubundaki hastaların tedavi ve takibinde kanıta dayalı yöntemler bulunsa da, literatürde tam bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bununla beraber genel öneri erken postoperatif intravezikal kemoterapi ile beraber 1 yıl süre ile BCG immünoterapi veya kemoterapidir. Yüksek riskli hastalarda ise süresi 1 ile 3 yıl arasında değişiklik gösterebilecek intravezikal BCG tedavisi, rekürrens riskinin yanında progresyon riskinin de azaltılmasında standart tedavi olarak sunulmaktadır [59]. BCG’ye rağmen rekürrens, progresyon veya metastaz görülmesi halinde, hasta özelinde değişmek üzere cerrahi veya kemoterapi gibi seçenekler gündeme gelmektedir [18].

KİOMK’de tanı ve tedavinin ardından sistoskopik takip sıklığını belirlemede belli başlı öneriler olsa da tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. En geçerlisi Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında yer alan SWOG grubuna ait takip protokolüdür [66]. Düşük riskli hastalar için nüks olmadığı sürece üçüncü ve dokuzuncu aylarda ve beş yıla kadar yılda bir sistoskopik önerilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda ise ilk iki yıl üç ayda bir, beş yıla kadar altı ayda bir, daha sonra yıllık sistoskopi yapılması önerilmektedir. Orta risk grubunda ise iki takip protokolünün arasında bir planlama önerilmektedir [66] [59].

Bacillus-Calmette-Guerin (BCG)

KİOMK tedavisinde bilinen en etkin tedavilerden olan BCG, mesane kanseri tedavisinde ilk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [67]. O tarihten bu güne, etkin kullanım dozu ve süresi güncellenerek kullanımı devam etmektedir.

BCG'nin mesane kanserindeki temel etki mekanizması mesane mukozasına temas etmesiyle, hastada lokal ve sistemik immün yanıtın tetiklenmesi yoluyla. Dolayısıyla BCG'nin etki edebilmesi için sağlam bir immün sistemin bulunması gerekmektedir [68] [69]. M. Bovis'te bulunan 'antijen 85 kompleksi' mesane duvarına fibronektin aracılığıyla bağlanarak immün süreci başlatmaktadır. Daha sonra basil, aktif fagositozla hücre içine alınmaktadır. Bu antijen T hücrelerini aktive etmekle beraber, aynı zamanda güçlü bir IL2 ve IFN- γ uyarandır [70]. Hastada oluşan immün yanıt, mesane mukozasında da birçok değişikliğe yol açmaktadır. Aynı zamanda idrarda ve mesane dokusunda sitokin ekspresyonu artarak, mononükleer hücreler ve granülositler dokuda birikmeye başlamaktadır. Buna bağlı BCG uygulamasından sonra ilk 24 saatte IL1, IL2, IL5, IL6, IL8, TNF- α , IFN- γ düzeyleri artmaya başlatmaktadır [71]. Bu artış T hücreleri, makrofajlar ve diğer immün sistem elemanlarını uyararak özellikle Th1-CD8 sistemi üzerinden immün yanıtı güçlendirmektedir [72] [73]. Tüm bu immün yanıt mekanizmaları BCG ile ilgili araştırmalarda ilgi duyulan bir alan olmuştur. İdrar, doku ve kanda farklı zamanlarda ölçülen inflamatuvar parametrelerin mesane kanseri varlığı ve tedavi yanıtı ile olan ilişkisi incelenmiştir. İntravezikal BCG uygulaması, mesane kanserinde etkin bir seçenek olmasına karşın yan etki ve toksisite potansiyeli yüksek olan bir tedavidir. Bu nedenle KİOMK saptanan her hastada uygulanması önerilmemektedir. Uygun tedavi yöntemi ve süresi ile ilgili çalışmalar, hastaları rekürrens ve progresyon riski durumuna göre sınıflama esasında dayanmaktadır [8] [66].

Literatür verileri incelendiğinde BCG tedavisi, rekürrensleri önlemede intravezikal uygulanan kemoterapötik ajanlara karşı üstün görülmüştür [74]. EORTC grubunun yaptığı bir meta analizde BCG'nin progresyon riskinde 27% azalma sağladığı ortaya konmuştur. Aynı çalışmada BCG'den en yüksek verim alınabilmesi için idame şeklinde kullanımının anlamlı yarar sağlayacağı sonucuna da varılmıştır [8].

Etkin tedavi için BCG'nin idame şeklinde kullanımı önerildiğinden yan etki ve toksisite durumunun dikkatli yönetilmesi gerekmektedir. İrritatif semptomlardan üriner sistem enfeksiyonuna, hematüriden sistemik enfeksiyonlara kadar geniş perspektifte ek hastalıklara yol açabilmektedir [75].

2.3. Mesane Kanserinde İmmünolojik Parametreler

İmmün sistem kanser oluşumu, seyri ve kanser hücrelerine karşı savaş süreçlerinin her birinde etkin görev alan bir sistemdir. Çalışma dâhilinde odaklanılan nokta ise kanser tedavisinde aktive olan immün sistemin tedavi yanıtını öngörebilme durumunu değerlendirmektir [76].

Bu çalışma kapsamında ölçülen immün yanıt parametreleri;

İnterlökin 2

Adaptif immünyetede antijenlerin tanınmasının ardından lenfositlerin farklılaşması ve proliferasyonunda görev almaktadır. T hücreleri için otokrin etki gösteren büyüme faktörü olarak da bilinen IL2, CD4 ve CD8 T hücrelerinden salınmaktadır [76].

İnterlökin 8

IL8 makrofajlar, epitelyal hücreler ve trombositlerden salınır. En önemli görevi, nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisidir [76].

İnterlökin 10

T hücrelerinden salınan IL10, doğal ve hücrel immünyetede rol alan sitokinler arasındadır. Aktive makrofajlar ve dentritik hücrelerden IL12 salınımını inhibe etmektedir [76].

Tümör Nekroz Faktör-alfa

TNF- α , doğal immünyetede rol alan sitokinler arasındadır. Enfeksiyöz ajanlara karşı gelişen inflamatuvar yanıtın ana mediyatörüdür. En fazla mononükleer fagositlerden salınmaktadır. Ana fonksiyonu enfeksiyon bölgesine nötrofil ve monositlerin çekilmesidir. Yüksek miktarda salındıklarında sistemik inflamasyonun ve septik şokun patojen durumlarının oluşmasını sağlamaktadır [76].

İnterferon-gama

En önemli makrofaj uyarıcı stokin olan IFN- γ , doğal ve adaptif immünitede önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda B hücrelerinin immünglobulin izotiplerine dönüşümünü de uyarmaktadır [76].

Mast Hücreleri

Mast hücrelerinden salınan histamin, triptaz ve histaminin ana metaboliti 3-metilhistidin, onkolojik ve immünolojik mekanizmalarda görev alan maddelerdir [77]. Bu aşamalarda mast hücrelerinden salınan histamin, triptaz ve histaminin ana metaboliti olan 3 metilhistidin düzeyleri de dolaylı yoldan mast hücrelerinin sayı ve aktivasyonunun belirlenmesi amacıyla kullanılabilir [78].

2.4. Mesane Kanserinde Oksidatif Stres Parametreleri

Dış orbitasında eşleşmemiş bir elektron bulduran kimyasal maddeler olan serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüştürülmesi esnasında üretilmektedirler. Serbest radikaller, oldukça kararsız yapıda olmaları nedeniyle organik ve inorganik kimyasal maddelerle kolayca tepkimeye girmektedirler. Hücre içerisinde oluştuğunda lipid, protein, DNA gibi hücresel elemanlara saldırarak otokatalitik reaksiyonları da başlatmaktadırlar. Oksijen radikalleri ile tepkimeye giren maddelerin, oksijen radikallerine dönüşmesi ile kendi kendisini tetikleyen bir döngü meydana gelmektedir ve böylece oksijen radikallerinin etkinliği artmaktadır [79].

Serbest radikal oluşumunu kontrol etmek ve oluşan radikallerin zararlı etkilerini önlemek amacıyla antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır. Ancak bazı durumlarda bu denge serbest radikaller lehine bozulmaktadır. Oksijen kaynaklı bu serbest radikallerin birikimi, oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır [80].

Tablo 7. Serbest radikal kaynakları ve antioksidan moleküller [80].

Serbest Radikal Kaynakları	Antioksidan Moleküller
Aşırı alkol tüketimi	Enzimler (SOD, Katalaz)
Sigara kullanımı	Proteinler (Albumin, serüloplazmin)
Elektromanyetik radyasyon	Selenyum
Güneş ışınları	Askorbik asit (C vitamini)
Kronik inflamasyonlar	Tokoferoller (E vitamini)
Aşırı demir yüklemesi	Karotenoidler
Aşırı fiziksel egzersiz	Flavonoidler
Yaşlanma	Glutatyon ve tiyoller
Doğum kontrol hapları	Koenzim Q, ubikinon ve türevleri

Literatürde idrar oksidatif stres düzeyi ile kronik sistit, kronik pelvik ağrı sendromu, interstisyel sistit, kronik prostatit, mesane nöromusküler bozukluğu, mesane boynu darlığı ve mesane kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi oksidatif stresin göstergesi olan antioksidan yanıt elemanlarını ölçme yoluyla oksidatif stres hakkında bilgi edinilmektedir [81] [82].

Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi

SOD, antioksidan enzim grubundandır. Aerobik tüm hücrelerde bulunan SOD'un aktivitesi dokuda oksijen basıncı yükselmesi ile artmaktadır. Sitozol ve mitokondride yer alarak hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktadır. Bakterilerin öldürülmesi ve granülositlerin fonksiyonu için de SOD gerekmektedir [83].

Katalaz Enzim Aktivitesi

Peroksizomlarda ve sitozolde bulunan ve yapısında hem grubu içeren bir protein olan katalaz, H₂O₂'in moleküler oksijen ve suya çevrilmesini katalizlemektedir. Metil hidroperoksit ve etil hidroperoksit gibi küçük moleküllerin indirgenmesini de sağlarken, büyük molekül ağırlıklı lipit hidroperoksitlere karşı etki göstermemektedir [84].

Prolidaz Enzim Aktvitesi

Prolidaz, Mn^{+2} ile aktive olan hidrolaz sınıfına ait bir metalloenzimdir. Glikoprotein yapıda bir dimer olan prolidaz, kollajen döngüsünde ana rolü üstlenmektedir [85].

Tiyol Düzeyi

Prolidaz enziminin aktif merkezinde bulunan tiyol, antioksidan savunma sisteminin bir üyesidir [86].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Hakkında Genel Bilgiler

Bu çalışmada, 2017 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde yüksek riskli KİOMK tanısı konulan ve intravezikal BCG indüksiyon tedavisi planlanan hastalar çalışma grubuna dâhil edilmiştir. BCG uygulaması için kontrendike özellik bulunan 2 hasta, ek malignite anamnezi olan 1 hasta ve BCG indüksiyon tedavisini tamamlayamayan 2 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Kontrol grubunda ise BPH tanısı ile polikliniğe başvuran hastalar yer almıştır.

Birinci gruptaki hastalara 6 hafta boyunca her hafta intravezikal BCG instilasyonu uygulanmıştır. Bu süreçte idrar ve kan numunelerinin alınması dört ziyaret şeklinde planlanmıştır. Birinci ziyaret, ilk BCG uygulamasından hemen önce idrar ve kan numunelerinin alınması şeklinde uygulanmıştır. İkinci ziyaret, üçüncü BCG uygulamasından üç saat sonra, BCG sonrası ikinci idrar numuneleri ile beraber kan numunelerinin alınması şeklinde uygulanmıştır. Üçüncü ziyaret, altıncı BCG uygulamasının ardından ikinci ziyaret ile aynı yöntemle, dördüncü ve son ziyaret ise altı haftalık BCG tedavisi bitiminden bir ay sonra idrar ve kan numunelerinin alınması şeklinde uygulanmıştır.

Tablo 8. Çalışma grubuna uygulanan ziyaret tablosu.

1.vizit	BCG programından hemen önce
2.vizit	3. BCG'den sonra
3.vizit	6. BCG'den sonra
4.vizit	BCG programı bitiminden 4 hafta sonra

Ölçülen parametrelerin normal değerleri literatür verileriyle standardize edilmemiş olduğundan çalışmaya, BPH tanılı ikinci bir grup dahil edilerek aynı ölçümler tek ziyaret şeklinde bu grupta yapılmıştır.

Alınan idrar ve kan numuneleri, 5000g'de 10 dk. +4° C'de santrifüj edildikten sonra serum ve idrar örnekleri porsiyonlara ayrılarak çalışılacağı güne kadar -80° C' de saklanmıştır.

SWOG protokolüne uygun olarak 3. ve 6. aylarda sistoskopik incelemeleri yapılan hastalar, rekürrens ve progresyon durumunda tedavi yanıtı olmayan gruba, rekürrens veya progresyon yokluğunda ise tedavi yanıtı olan gruba dâhil edilmiştir.

Prospektif planlanan bu çalışma için, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 20.10.2017 tarihinde onay alınarak 21263603-806.01.03-400654 numaralı onay raporu düzenlenmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışma dâhilinde elde edilen veriler SSPS V23.0 uygulaması kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel analizde Mann Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır.

3.3. Çalışmanın Bütçe Planlaması

Çalışma kapsamında İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden 30651 sayılı dosya numarası ile 12,258₺ destek sağlanmıştır. Bu destek ile yurtdışından ölçüm kiti temin edilmiştir. Gerekli diğer malzemeler tarafımızca karşılanmıştır.

3.4. Spesifik Parametrelerin Ölçüm Yöntemleri

IFN- γ Ölçümü

İdrar örneklerindeki IFN- γ eliza kiti ile tayin edilmiştir. IFN- γ için spesifik olan biyotinlenmiş tespit antikor ve HRP(Avidin-Horseradish Peroxidase) konjugatı kuyucuklara eklendikten sonra inkübasyona bırakılmıştır. Yıkama ile bağlanmayan kısımların uzaklaştırılmasının ardından substrat solüsyonu eklenmesiyle kuyucuklarda mavi renk oluşmaktadır. Stop solüsyonun eklenmesiyle reaksiyonun durdurulmakta ve mavi renk sarıya dönmektedir. Optik dansite(OD) 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunmaktadır. OD değeri, örneklerdeki IFN- γ düzeyleri ile orantılı olmaktadır. IFN- γ konsantrasyonu standart eğri grafiğinden hesaplanmıştır.

TNF- α Ölçümü

Kit Katalog numarası: E-EL-H0109

Prensip, prosedür ve işlem basamakları IFN- γ ile aynı olup sadece standart konsantrasyonları 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.81, 0 pg/mL olarak hazırlanmıştır.

IL-10 Ölçümü

Kit Katalog numarası: E-EL-H0103

Prensip, prosedür ve işlem basamakları yine IFN- γ ile aynı olup sadece standart konsantrasyonları 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.81, 0 pg/mL olarak hazırlanmıştır.

IL-8 Ölçümü

Kit Katalog numarası: E-EL-H0048.

Prensip, prosedür ve işlem basamakları yine IFN- γ ile aynı olup sadece standart konsantrasyonları 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL olarak hazırlanmıştır.

IL-2 Ölçümü

Kit Katalog numarası: E-EL-H0099

Prensip, prosedür ve işlem basamakları yine IFN- γ ile aynı olup sadece standart konsantrasyonları 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.81, 0 pg/mL olarak hazırlanmıştır.

Histamin Ölçümü

Kit Katalog numarası: E-EL-0032

Prensip ve prosedür IFN- γ ile aynı olup standart konsantrasyonları 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0 ng/mL olarak hazırlanmıştır.

Triptaz Ölçümü

Kit Katalog numarası: 201-12-0951

Örneklerdeki insan Triptaz düzeylerinin ölçümünde çift antikorlu sandviç-Eliza yöntemini kullanılmıştır. İnsan triptaz monoklonal antikorunu ile önceden kaplanmış olan kuyucuklara örnek yüklenerek inkübe edilmiştir. Daha sonra biyotin ile işaretlenmiş ve immün kompleks oluşturmak üzere Streptavidin-HRP ile birleştirilmiş triptaz antikorları eklenmiştir. Kromojen A ve B solüsyonu eklenmesiyle renk maviye dönmektedir. Asit etkisiyle renk sarıya dönmektedir. İnsan triptaz konsantrasyonu değişen bu son renk renk ile doğru orantılıdır.

3-Metilhistidin Ölçümü

Kit Katalog numarası: 201-12-7037

Prensip, prosedür ve işlem basamakları Triptaz ile aynı olup standart konsantrasyonları 240, 120, 60, 30, 15, 7.5, 0 nmol/mL olarak hazırlanmıştır.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivite Tayini

Sun ve arkadaşlarının modifiye metoduna göre çalışılmıştır [87]. Ksantin çözeltisi (0,3-mM), Na₂ EDTA çözeltisi (0,6-mM), NBT çözeltisi, Na₂ CO₃ çözeltisi (400-mM), BSA çözeltisi (1g/L), Ksantin oksidaz çözeltisi (167 U/L), Bakır klorür çözeltisi (0,8-mM) hazırlanmıştır. Ksantin/Na₂ EDTA/NBT/Na₂ CO₃ /Albumin çözeltileri 40/20/20/12/6 ml oranlarında birleştirilerek reaksiyon karışımı (pH 10,2) hazırlanmıştır. 96'lık plate kuyucuklarına 5 µl örnek ve blank olarak da 5 µl distile su eklenmiştir. Tüm kuyucuklara önce 285 µl reaksiyon karışımı, ardından 5 µl ksantin oksidaz eklenmiştir. 25° C'de 20 dk. inkübasyon yapıldıktan sonra 5 µl bakır klorür eklenerek reaksiyon durdurulmuştur.

Hesaplama;

$$(A_{\text{kör}} - A_{\text{örnek}})$$

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{\text{---}}{A_{\text{kör}}} \times 100 \text{ formülü ile yapıldı.}$$

%50 inhibisyon 1 ünite enzim aktivitesine karşılık gelmektedir.

Prolidaz Enzim Aktivite Ölçümü

Prolidaz aktivitesi, prolidaz tarafından üretilen prolin seviyelerinin ölçümüne dayanan bir fotometrik yöntemle belirlenmiştir [88]. 50 mmol MnCl₂, 50 mmol Tris-HCL tamponu (pH 7.0) içerisinde çözülerek ön inkübasyon çözeltisi hazırlanmıştır.

100 µl örnek, 100 µl serum fizyolojik ile karıştırıldıktan sonra, karışımdan 25 µl alınıp, 30 dakika boyunca 37°C'de 75 ml ön inkübasyon çözeltisi ile inkübe edilmiştir. Daha sonra 100 ml 144-mM Gly-Prolin eklenerek 5 dakika boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. Karışım, 90°C'de 20 dakika süreyle inkübe edilip buzla soğutulduktan sonra 515 nm dalga boyunda okuma yapılmıştır.

Katalaz Enzim Aktivite Ölçümü

Bu ölçüm Aebi H.'nin metoduna göre yapılmıştır [89]. 50 mM fosfat tamponu hazırlanarak 0.34 ml % 30'luk hidrojen peroksit (H_2O_2) fosfat tamponu ile 100 ml'ye seyreltilmiştir. Örneklerdeki H_2O_2 'nin ayrışma hızı 240 nm dalga boyunda kinetik olarak ölçülerek sonuçlar nmol/dk/L olarak verilmiştir.

Tiyol Ölçümü

Bu ölçüm Samuel ve arkadaşlarının metoduna göre yapılmıştır [90]. 0,2-M Tris tamponu, 0,02-M EDTA, 0,01-M DTNB çözeltisi hazırlanarak 10 µl örnek üzerine 150 µl Tris, 40 µl EDTA, 790 µl metanol ve 10 µl DTNB çözeltisi eklenmiştir. 15 dk. inkübasyonun ardından 3000 g'de 15 dk santrifüj edilmiştir. Absorbans, numune içermeyen ve DTNB içermeyen blanke karşı 412 nm dalga boyunda ölçülerek sonuçlar µmol/L olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubundakilerin 11'i erkek (%73,3), 4'ü kadın (%26,6) hastaydı. Hastaların yaşları ortalaması 59,8 (37-79) olarak hesaplandı. Çalışma grubunda 15 hasta, kontrol grubunda ise 19 hasta yer aldı.

Tablo 9. Çalışma grubundaki 15 hastanın klinik verileri.

		Tedavi yanıtı olan grup	Tedavi yanıtı olmayan grup
Hasta Sayısı		10 (66,6%)	5 (23,3%)
Yaş			
	Ortalama Yaş	55,3 (37-48)	64,3 (45-79)
Cinsiyet			
	Kadın	3 (30%)	1 (%20)
	Erkek	7 (70%)	4 (%80)
Şikayet			
	Hematüri	7 (70%)	3 (60%)
	İşeme semptomu	1 (10%)	2 (40%)
	Yan ağrısı	1 (10%)	0
	Diğer	1 (10%)	0
Sigara Anamnezi			
	Var	7 (70%)	4 (80%)
	Yok	3 (30%)	1 (20%)
Mesleki Maruziyet			
	Var	1 (10%)	1 (20%)
	Yok	9 (90%)	4 (80%)
Aile Hikayesi			
	Var	3 (30%)	2 (40%)
	Yok	7 (70%)	3 (60%)

BCG indüksiyon tedavisi uygulanan 15 hastanın 11 tanesi Ta yüksek grade(%73,3), 4 tanesi T₁ yüksek grade (%26,6) patolojisine sahipken, hastaların hepsi yüksek riskli KİOMK grubundaydı. Ortalama takip süresi 6,3 ay olan hasta grubunun, üçüncü ve altıncı ayındaki sistoskopilerinde, 15 hastanın 4'ünde rekürrens (%26,6) , 1'inde T₁ evreye progresyon (%6,6) izlendi. Rekürrens ve progresyon için ortalama süre 3,8 ay olarak hesaplandı.

Tablo 10. Çalışma grubundaki 15 hastanın onkolojik verileri.

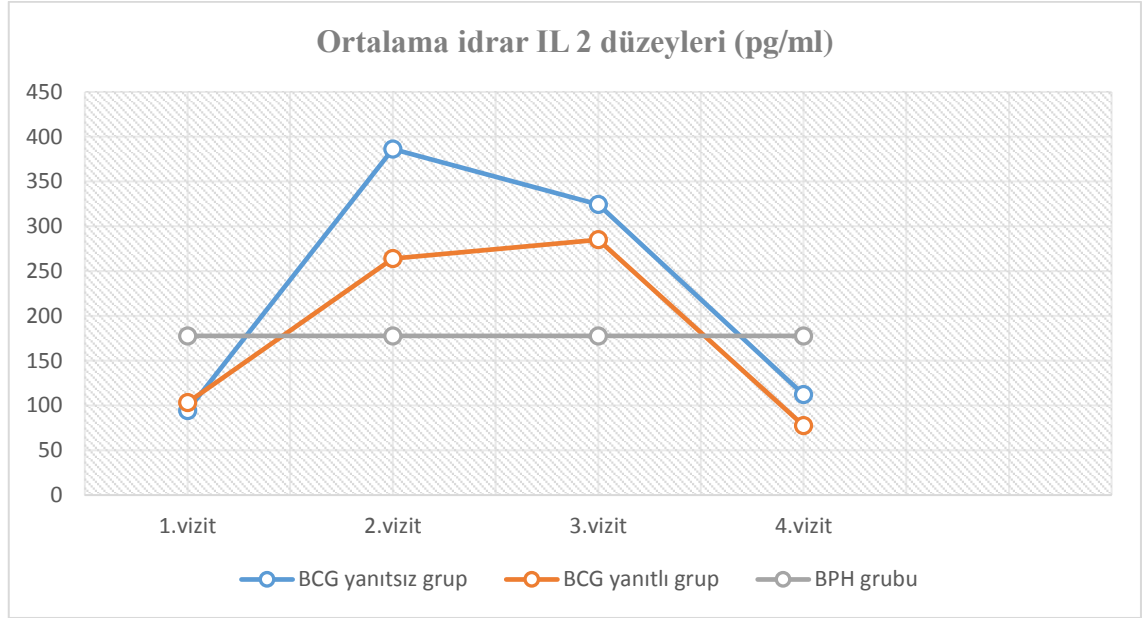
		Tedavi yanıtı olan grup (n:10)	Tedavi yanıtı olmayan grup (n:5)
Tümör Evresi			
	Ta	9 (90%)	2 (40%)
	T ₁	1 (10%)	3 (60%)
	Cis	0	0
Tümör Derecesi			
	Yüksek	10 (100%)	10 (100%)
	Düşük	0	0
Tümör Boyutu			
	> 3cm	4 (40%)	3 (60%)
	≤ 3cm	6 (60%)	2 (40%)
Risk Grubu			
	Yüksek	10 (100%)	10 (100%)
	Orta	0	0
	Düşük	0	0
Ek tedavi			
	İdame BCG	10 (100%)	4 (80%)
	Sistektomi	0	1 (20%)

Tablo 11. İmmünojenik yanıt ve oksidatif stres parametrelerinin tedavi yanıtı olan, olmayan ve kontrol gruplarındaki ortalama değerleri

Ölçülen Parametreler	1. Vizit		2. Vizit		3. Vizit		4. Vizit		Kontrol Grubu
	Tedavi yanıtı (+)	Tedavi yanıtı (-)	Tedavi yanıtı (+)	Tedavi yanıtı (-)	Tedavi yanıtı (+)	Tedavi yanıtı (-)	Tedavi yanıtı (+)	Tedavi yanıtı (-)	
IL2 (pg/ml)	103,47	94,33	264,49	386,39	285,45	324,57	77,60	112,25	177,77
IL8 (pg/ml)	483,21	382,28	988,35	1287,68	999,79	833,15	118,86	451,76	198,4
IL10 (pg/ml)	6,53	3,09	10,38	4,37	31,44	28,12	17,88	20,28	10,11
TNF- α (pg/ml)	53,14	26,43	55,70	44,89	46,80	27,32	16,82	31,57	33,93
İFN-GAMA (pg/ml)	114,49	110,83	268,85	374,40	252,28	334,71	48,04	122,24	60,67
Histamin (ng/ml)	33,01	38,11	32,19	53,80	42,49	46,37	40,39	19,22	29,23
3-Metilhistidin (nmol/ml)	118,05	108,09	107,50	97,57	118,23	115,61	109,23	101,40	112,09
Triptaz (ng/ml)	72,76	69,45	76,06	67,60	76,78	59,86	58,36	72,81	68,48
Süperoksit Dismutaz (U/ml)	43,24	36,99	43,21	31,43	48,85	34,92	49,42	42,36	63,25
Katalaz (nmol/dk/l)	8,50	13,52	13,43	10,44	16,94	12,50	18,28	14,29	14,71
Tiyol (μ mol/L)	80,75	93,97	91,66	85,51	106,04	90,35	102,58	81,01	110,26
Prolipaz (U/L)	1396,35	1471,33	1407,83	1437,64	1373,89	1436,03	1288,50	1301,68	1385,24
Süperoksit Dismutaz (U/ml)	50,94	44,23	27,84	28,34	31,17	39,09	38,48	32,13	50,21
Katalaz (nmol/dk/l)	20,14	24,08	22,07	31,15	24,17	20,63	29,11	13,08	19,89
Tiyol (μ mol/L)	609,89	468,01	518,03	454,06	451,71	534,69	603,56	510,60	492,82
Prolipaz (U/L)	1348,89	1526,77	1484,27	1316,70	1454,90	1429,18	1449,06	1310,28	1469,95

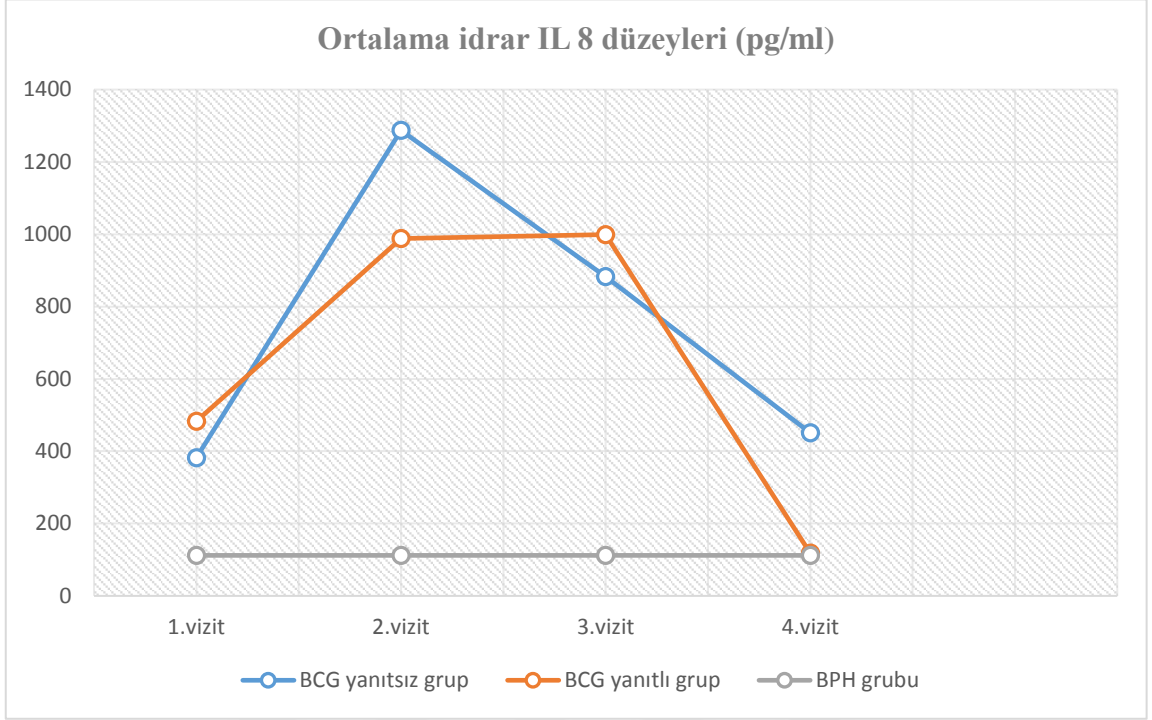
Ölçülen parametrelerin tedavi yanıtı olan ve olmayan gruplardaki sonuçları ve sonuçların anlamlı yönleri ayrı ayrı ele alınmıştır.

İdrar İnterlökin 2 Düzeyleri Ortalamaları



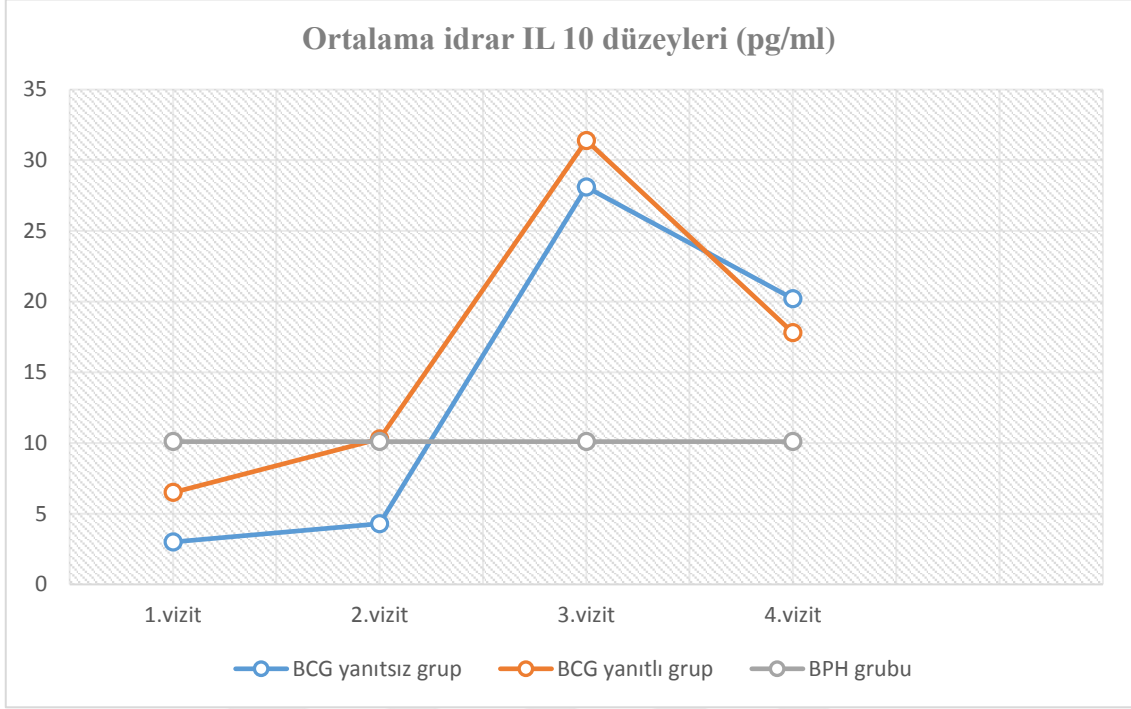
İdrar IL 2 düzeylerinin tedavi yanıtı olan/tedavi yanıtı olmayan gruplardaki pg/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 103,4/94,3-264,4/386,3-285,4/324,5-77,6/112,3 şeklinde sonuçlanmıştır. Mesane kanseri dışı grupta ise bu değer 177,7 pg/ml ölçülmüştür. İL 2 düzeyleri BCG yanıtız grupta daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark, BCG yanıtını öngörmesi açısından istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). İL 2 düzeylerinin seyri incelendiğinde ise, dört ayrı zamanda ölçülen değerlerinin hasta grubunda istatistiksel anlamlı değişiklik gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$).

İdrar İnterlökin 8 Düzeyleri Ortalamaları



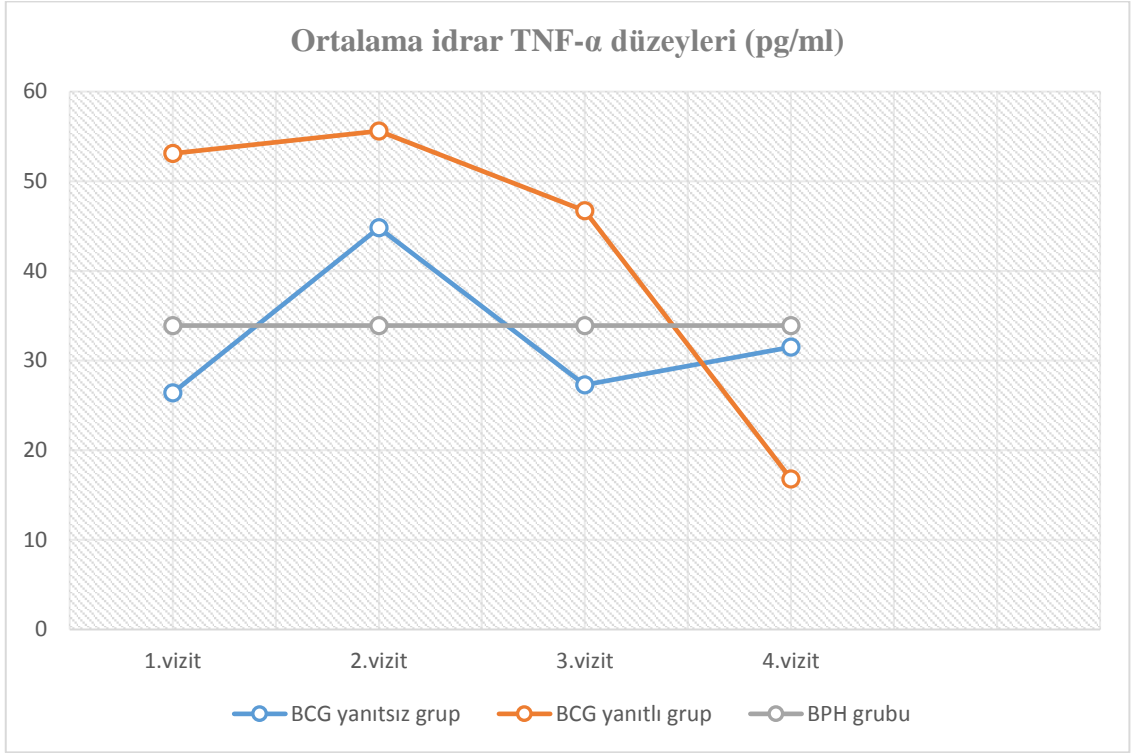
İdrar IL8 düzeylerinin tedavi yanıtı olan/tedavi yanıtı olmayan gruplardaki pg/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 483,2/382,2-988,3/1287,6-999,7/883,1-118,8/451,7 şeklinde sonuçlanmıştır. Mesane kanseri dışı grupta ise bu değer 198,4 pg/ml ölçülmüştür. BCG yanıtını öngörmesi açısından istatistiksel anlamlı bulunmamasına karşın ($p>0,05$), IL8 ortalama düzeylerinin seyri incelendiğinde dört vizitte ölçülen değerlerin tedaviye bağlı istatistiksel anlamlı değişiklik gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$).

İdrar İnterlökin 10 Düzeyleri Ortalamaları



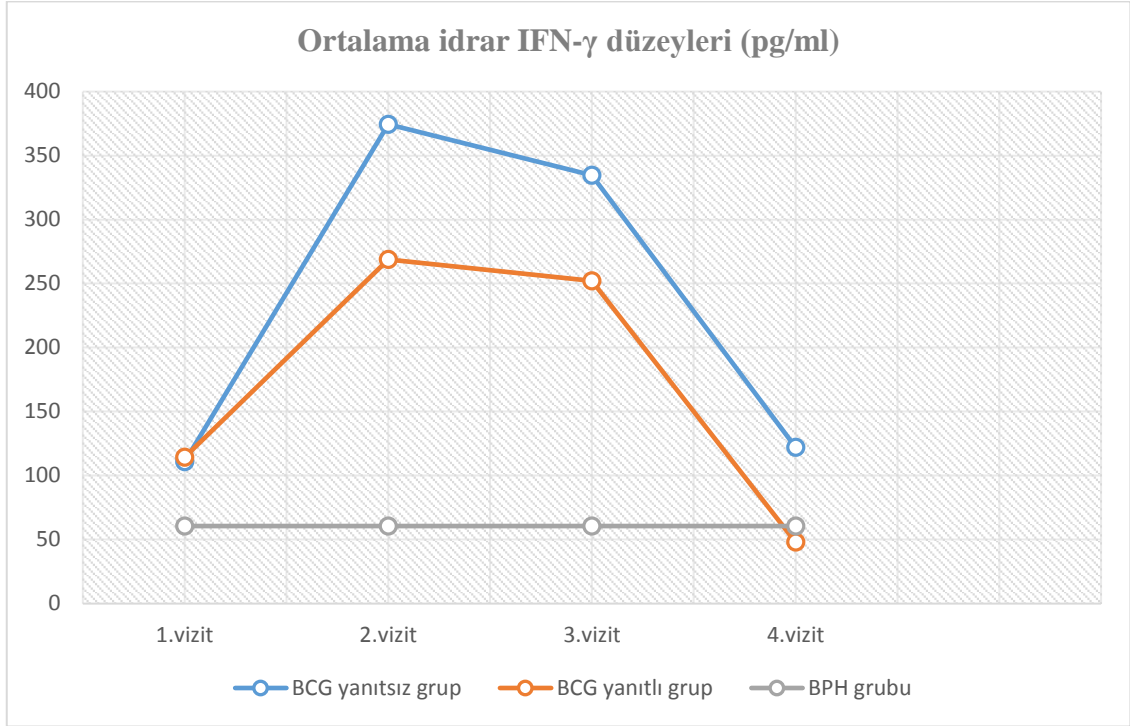
İdrar IL10 düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki pg/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 6,5/3,0-10,3/4,3-31,4/28,1-17,8/20,2 şeklinde sonuçlanmıştır. Mesane kanseri dışı grupta ise bu değer 10,1pg/ml ölçülmüştür. İdrar IL10 düzeyleri, ne mesane tümöründe tedavi yanıtını ne de mesane tümörü varlığını öngörmeye istatistiksel anlamlı veri sağlamamıştır ($p>0,05$). Fakat 4 ayrı vizitte ölçülen IL10 düzeylerinin tedaviye bağlı istatistiksel anlamlı sonuçlar verdiği gözlenmiştir ($p<0,05$).

İdrar TNF- α Düzeyleri Ortalamaları



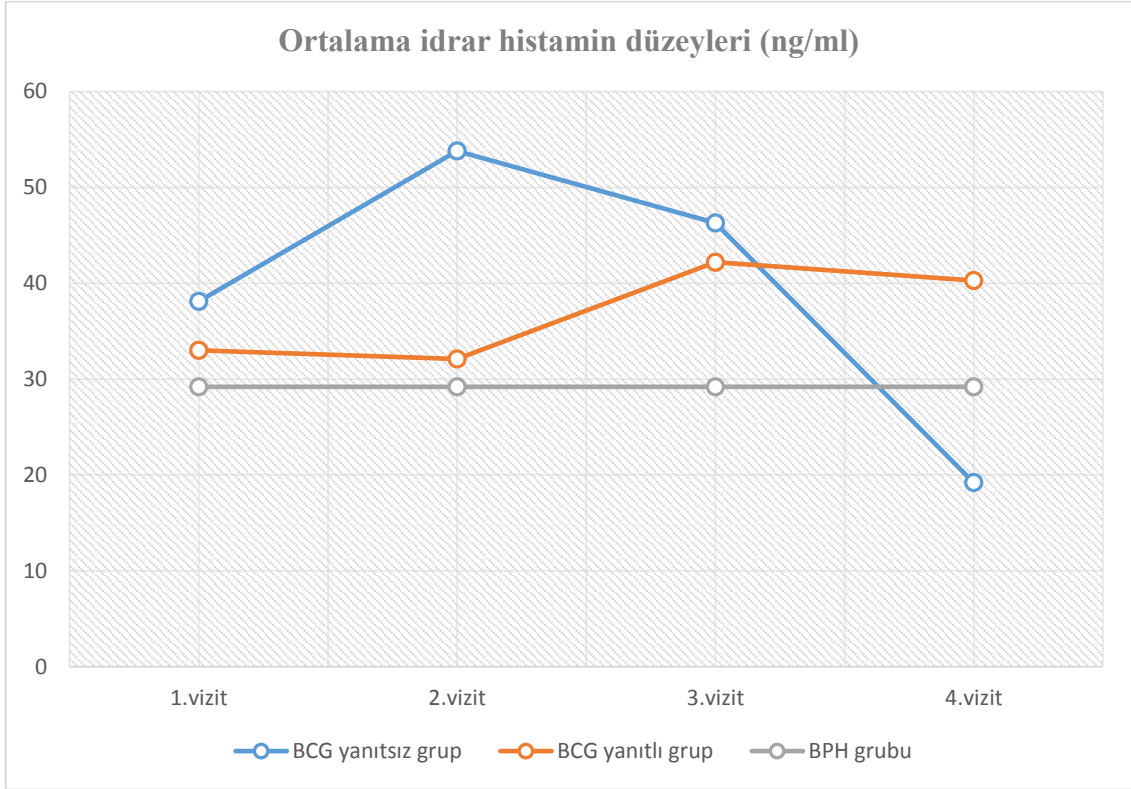
İdrar TNF- α düzeylerinin tedavi yanıtı olan/tedavi yanıtı olmayan gruptaki pg/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 53,1/26,4-55,7/44,8-46,8/27,3-16,8/31,5'dir. Mesane tümörü olmayan grupta ise 33,9pg/ml ölçülmüştür. İdrar TNF-alfa düzeyleri ne mesane tümörünü ne de mesane tümöründe tedavi yanıtını öngörmeye istatistiksel anlamlı sonuç doğurmamıştır ($p>0,05$).

İdrar IFN- γ Düzeyleri Ortalamaları



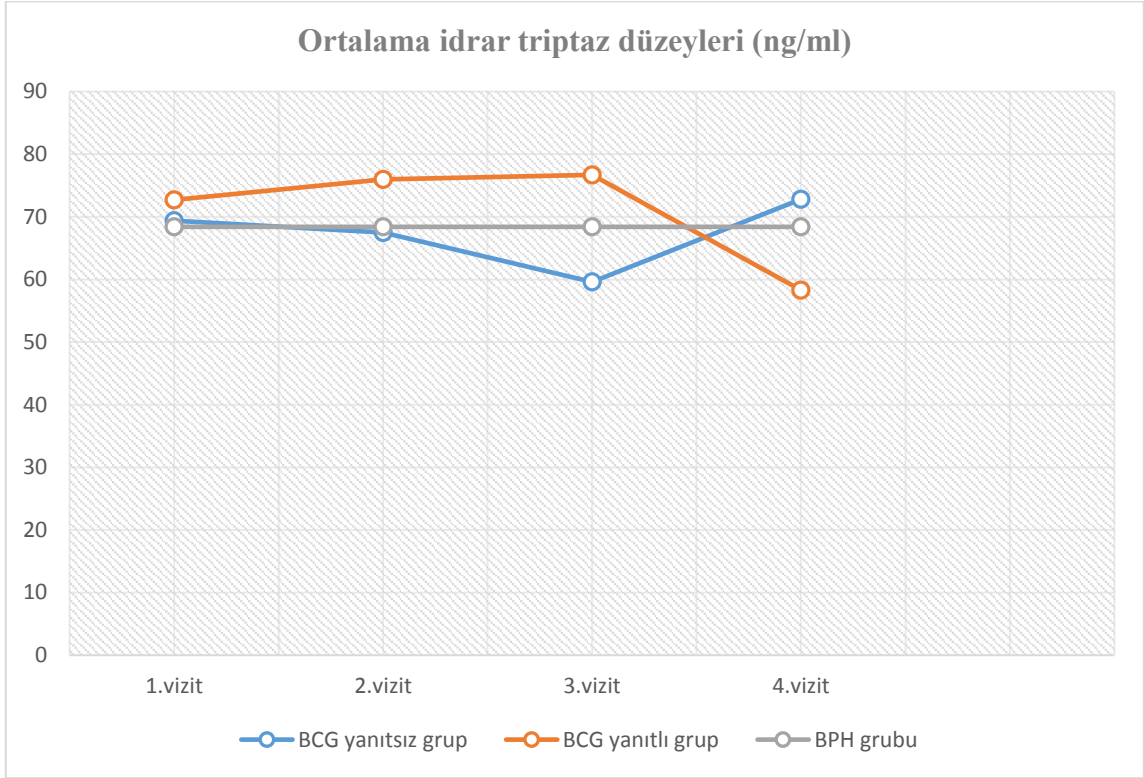
İdrar IFN-gama düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki pg/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 114,4/110,8-268,8/374,4-252,2/334,7-48,0/112,2'dir. Mesane tümörü olmayan grupta ise 60,6pg/ml ölçülmüştür. Serum IFN- γ ortalama düzeyleri mesane tümörü olan grupta tümör olmayan gruba göre, BCG yanıtız grupta BCG yanıtı olan gruba göre daha yüksek değerlerde hesaplanırken, ne mesane tümörü varlığı ne de mesane tümürlü hastalarda BCG yanıtı açısından istatistiksel anlamlı ilişkisel bir durum saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat IFN- γ düzeylerinin seyri incelendiğinde tedavi öncesi, birinci doz sonrası, üçüncü doz sonrası ve tedavi bitiminin 1 ay sonrasında ölçülen değerlerinin hasta grubunda istatistiksel anlamlı değişiklik gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$).

İdrar Histamin Düzeyleri Ortalamaları



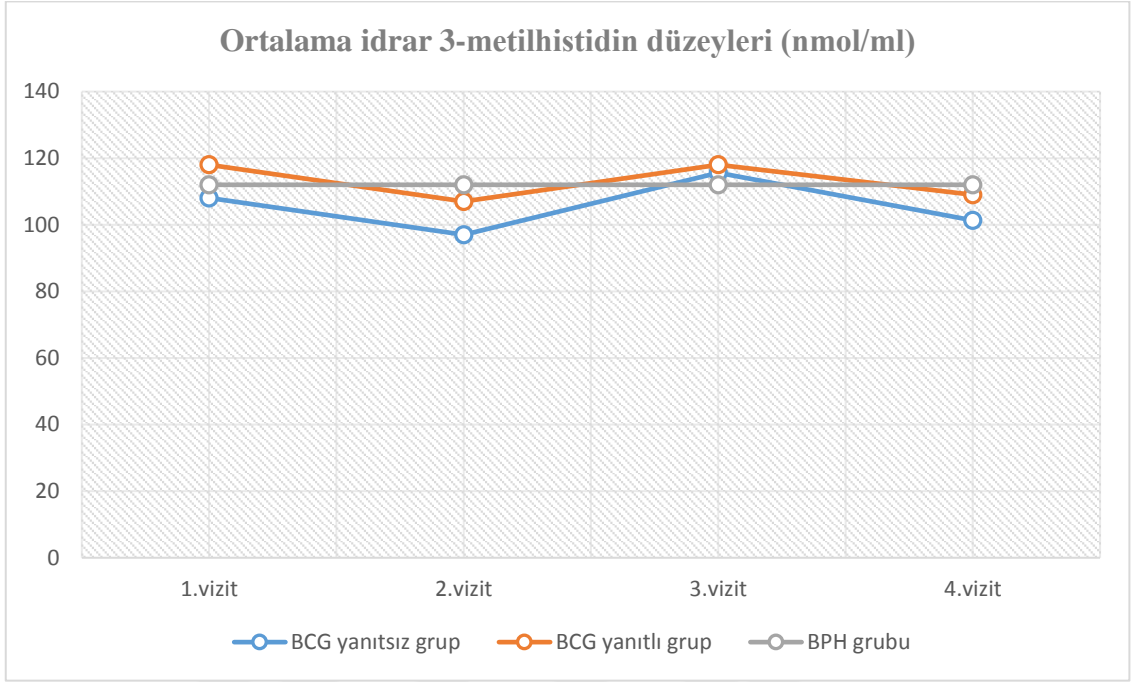
İdrar Histamin düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki ng/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 33,0/38,1-32,1/53,8-42,4/46,3-40,3/19,2'dir. Mesane tümörü olmayan grupta ise 29,2 nmol/ml ölçülmüştür. İdrar histamin düzeyleri ile mesane tümörü varlığı ve BCG yanıtı hakkında öngörü sağlayacak anlamlı veri elde edilememiştir ($p>0,05$).

İdrar Triptaz Düzeyleri Ortalamaları



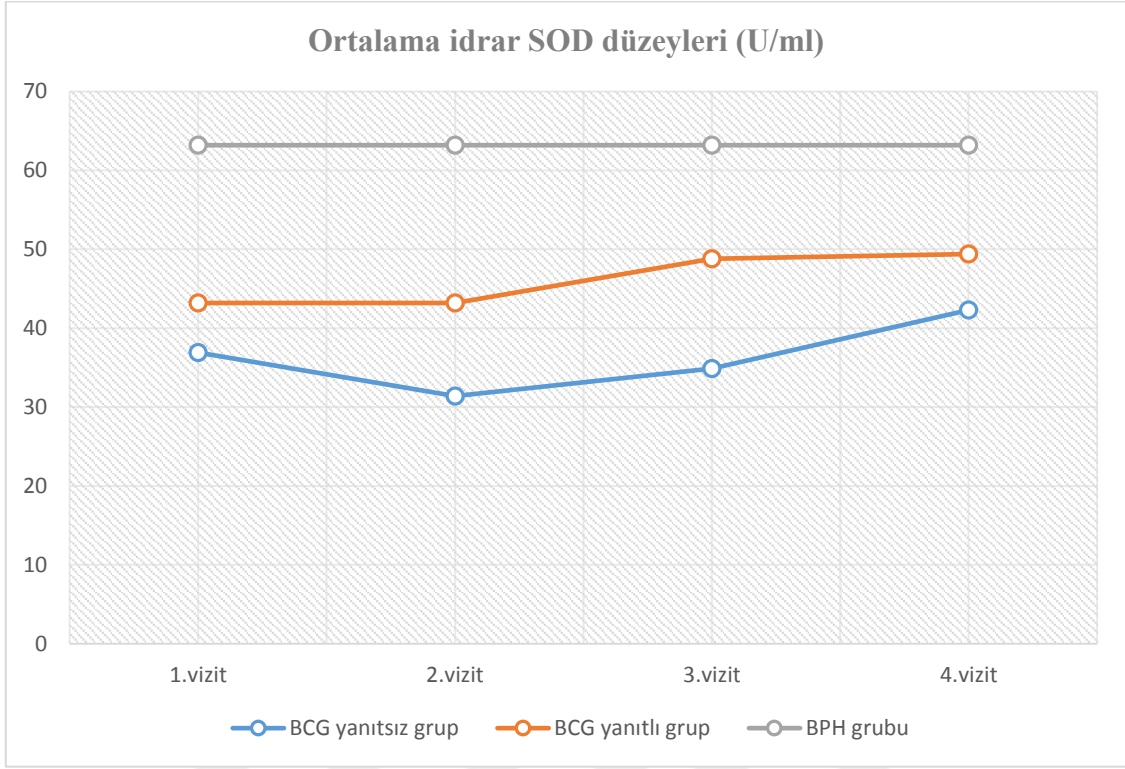
İdrar Triptaz düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki ng/ml cinsinden 4 vizitteki ortalama değerleri 72,7/69,4-76,0/67,6-76,7/59,8-58,3/72,8. Mesane tümörü olmayan grupta ise 68,4ng/ml'dir. İdrar triptaz düzeyleri ile mesane tümörü varlığı ve BCG yanıtı hakkında öngörü sağlayacak anlamlı veri elde edilememiştir ($p>0,05$).

İdrar 3-Metilhistidin Düzeyleri Ortalamaları



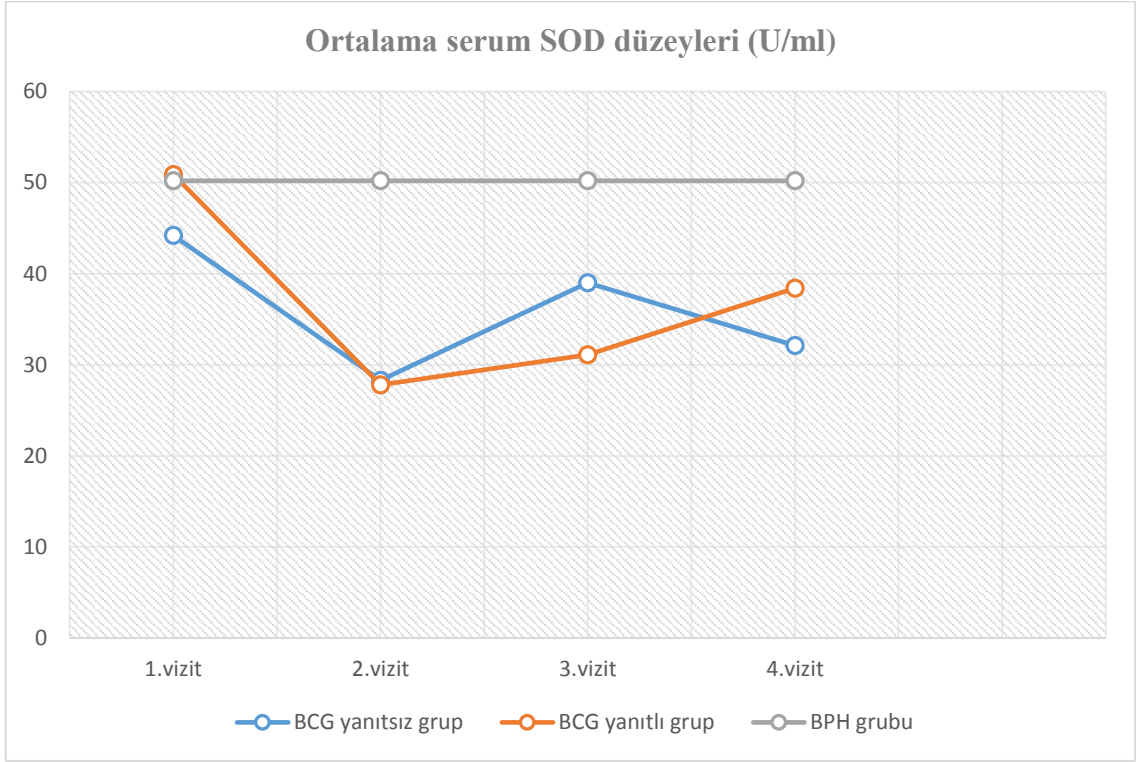
İdrar 3-Metilhistidin düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki nmol/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 118,0/108,0-107,5/97,5-118,2/115,6-109,2/101,4'dir. Mesane tümörü olmayan grupta ise 112,0 nmol/ml ölçülmüştür. İdrar 3-metilhistidin düzeyleri ile mesane tümörü varlığı ve BCG yanıtı hakkında öngörü sağlayacak anlamlı veri elde edilememiştir ($p>0,05$).

İdrar Süperoksit Dismutaz Düzeyleri Ortalamaları



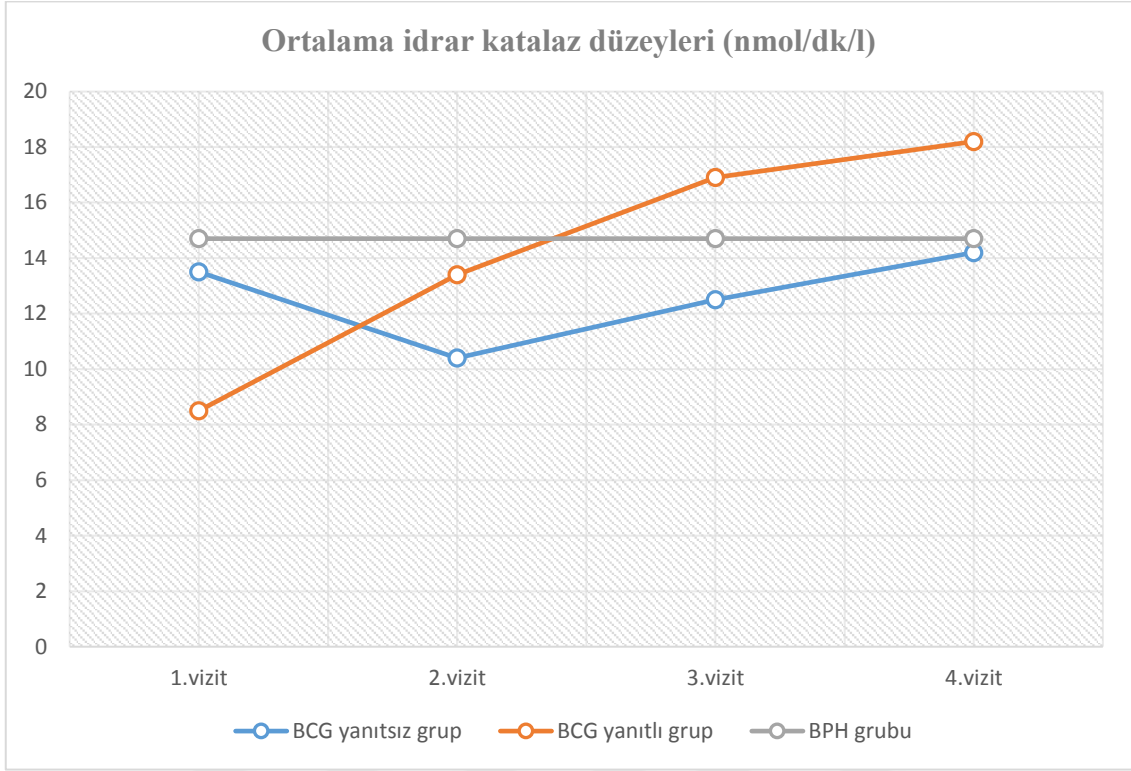
İdrar SOD düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki U/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 43,2/36,9-43,2/31,4-48,8/34,9-49,4/42,3'dir. Mesane tümörü olmayan grupta ise 63,2U/ml'dir. BCG yanıtı olan grupta, yanıtı olmayan gruba göre daha yüksek değerler ölçülse de, bu fark istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p>0,05$). Değerlerin ortalaması mesane tümörü olan grupta daha düşük saptansa da bu fark da istatistiksel anlamlı kabul edilmemiştir ($p>0,05$).

Serum SOD Düzeyleri Ortalamaları



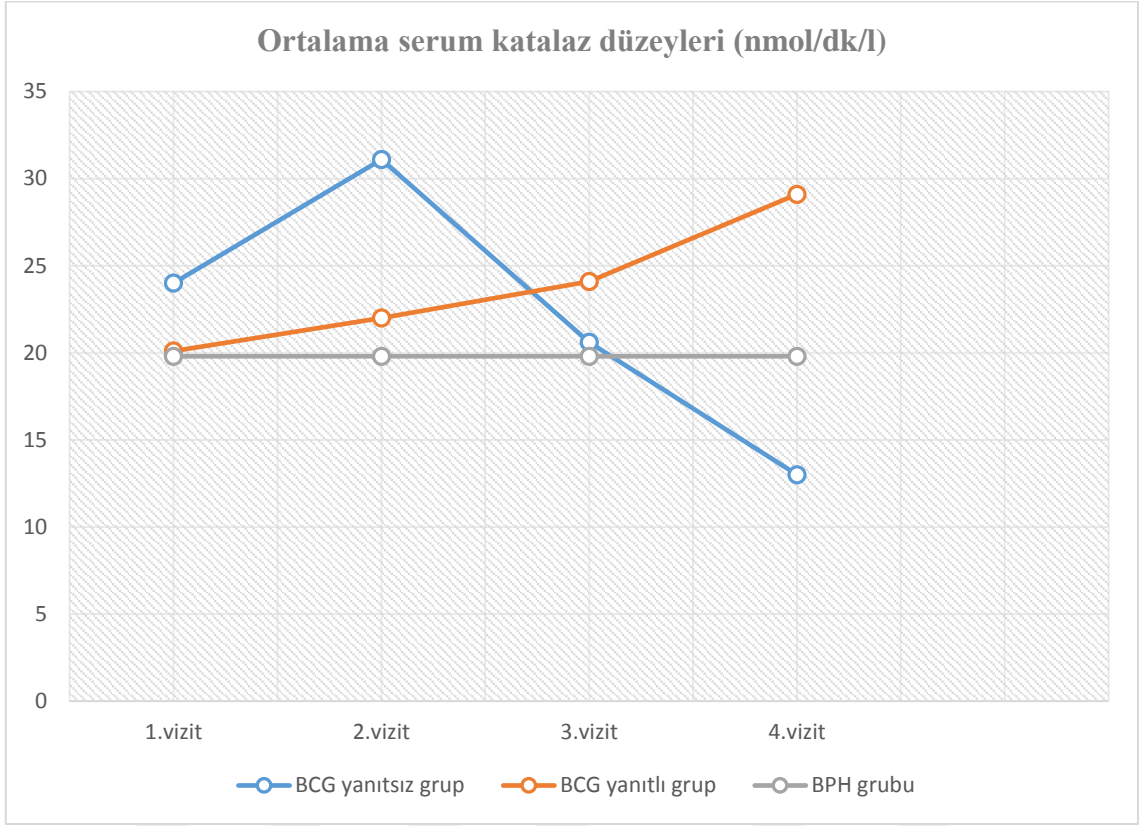
Serum SOD düzeylerinin tedavi yanıtı olan/olmayan gruplardaki U/ml cinsinden 4 ayrı ölçümdeki ortalama değerleri 50,9/44,2-27,8/28,3-31,1/39,0-38,4/32,1'dir. Mesane tümörü olmayan grupta ise 50,2 U/ml'dir. Serum SOD düzeyleri ile mesane tümörü varlığı ve BCG yanıtı hakkında öngörü sağlayacak anlamlı veri elde edilememiştir ($p>0,05$).

İdrar Katalaz Düzeyleri Ortalamaları



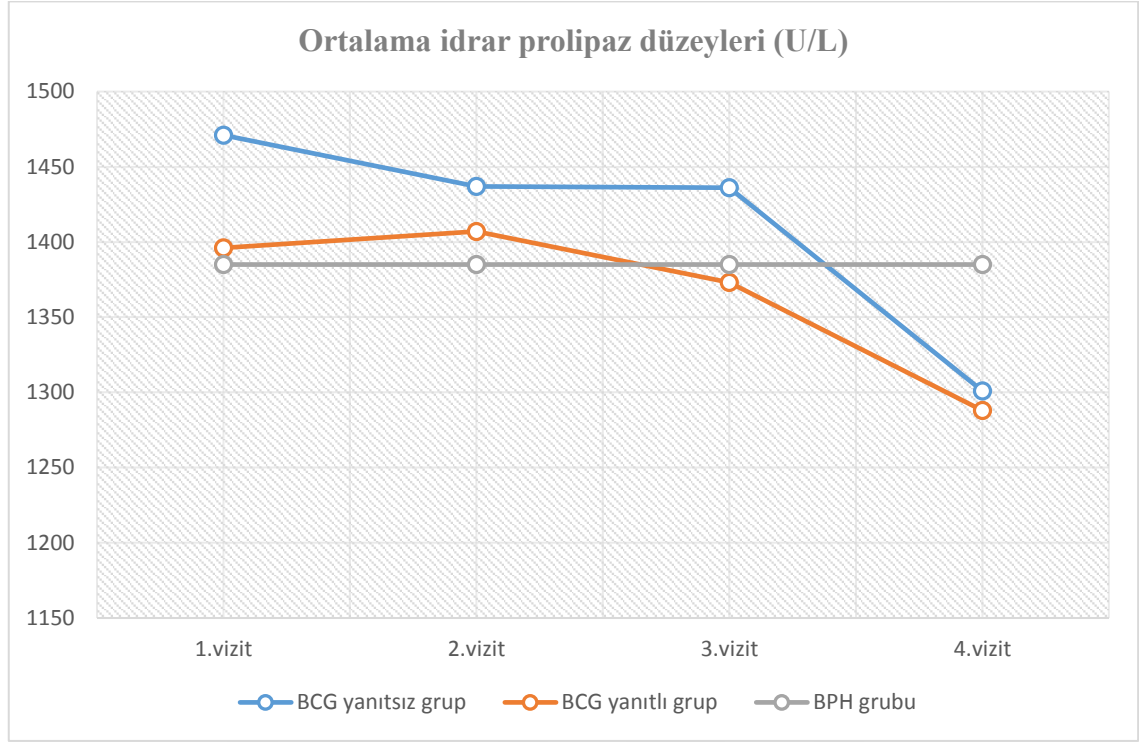
İdrar katalaz değerleri tedavi yanıtı olan grupta nmol/dk/l cinsinden 8,5-13,4-16,9-18,2 iken, tedavi yanıtı olmayan grupta 13,5-10,4-12,5-14,2 ölçülmüştür. Mesane kanseri harici grupta ise 14,7 nmol/dk/l ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde BCG yanıtı olmayan grupta, yanıtı olan gruba göre ilk vizit haricinde daha düşük değerler ölçülse de, bu fark istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p>0,05$). Mesane kanseri olan ve olmayan grupların sonuçları arasında da ilişkisel bir durum görülmemiştir ($p>0,05$).

Serum Katalaz Düzeyleri Ortalamaları



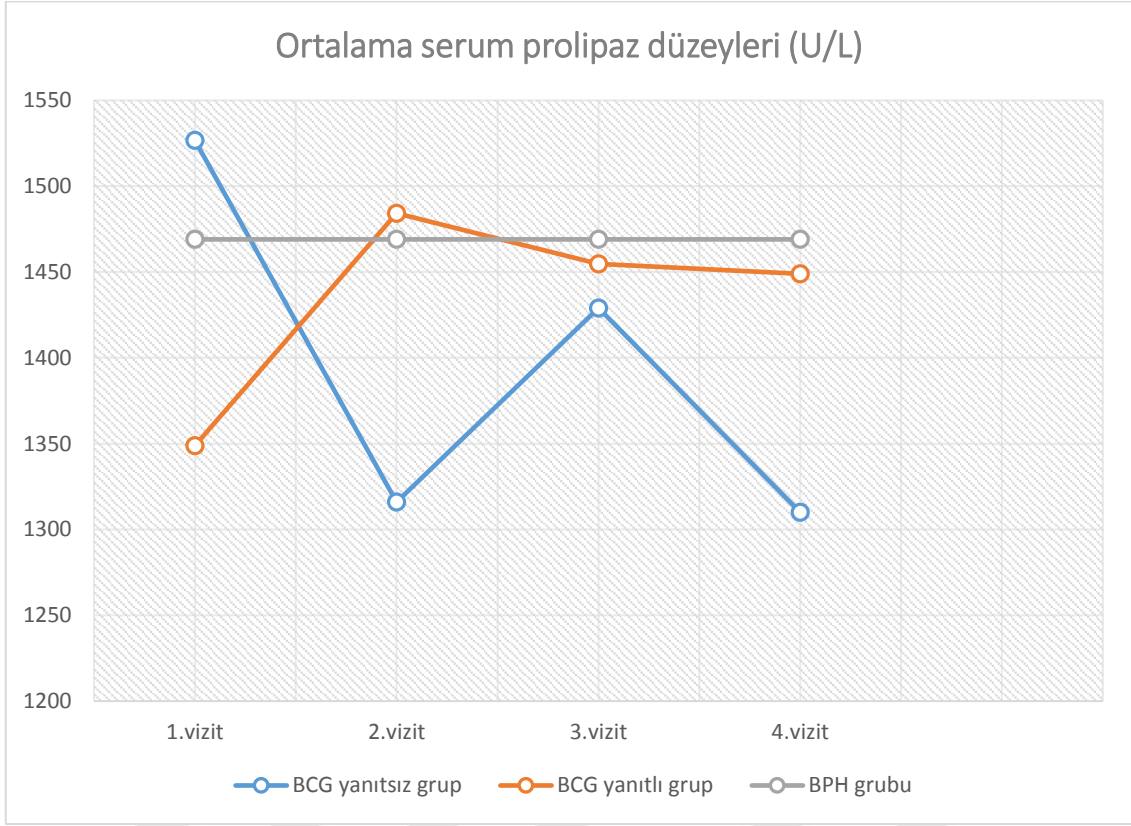
Serum Katalaz sonuçları değerlendirildiğinde BCG yanıtı olmayan grupta ortalama değerleri nmol/dk/l cinsinden sırası ile 24,0-31,1-20,6-13,0; BCG yanıtı olan grupta 20,1-22,0-24,1-29,1 hesaplanmıştır. BPH grubunda ise ortalama serum katalaz değeri 19,8nmol/dk/l bulunmuştur. Serum katalaz düzeyleri değerlendirildiğinde ne mesane tümörü varlığı ne de mesane tümörlü hastalarda BCG yanıtı açısından ortalamalar arasında ilişkisel bir durum saptanmamıştır ($p>0,05$).

İdrar Prolipaz Düzeyleri Ortalamaları



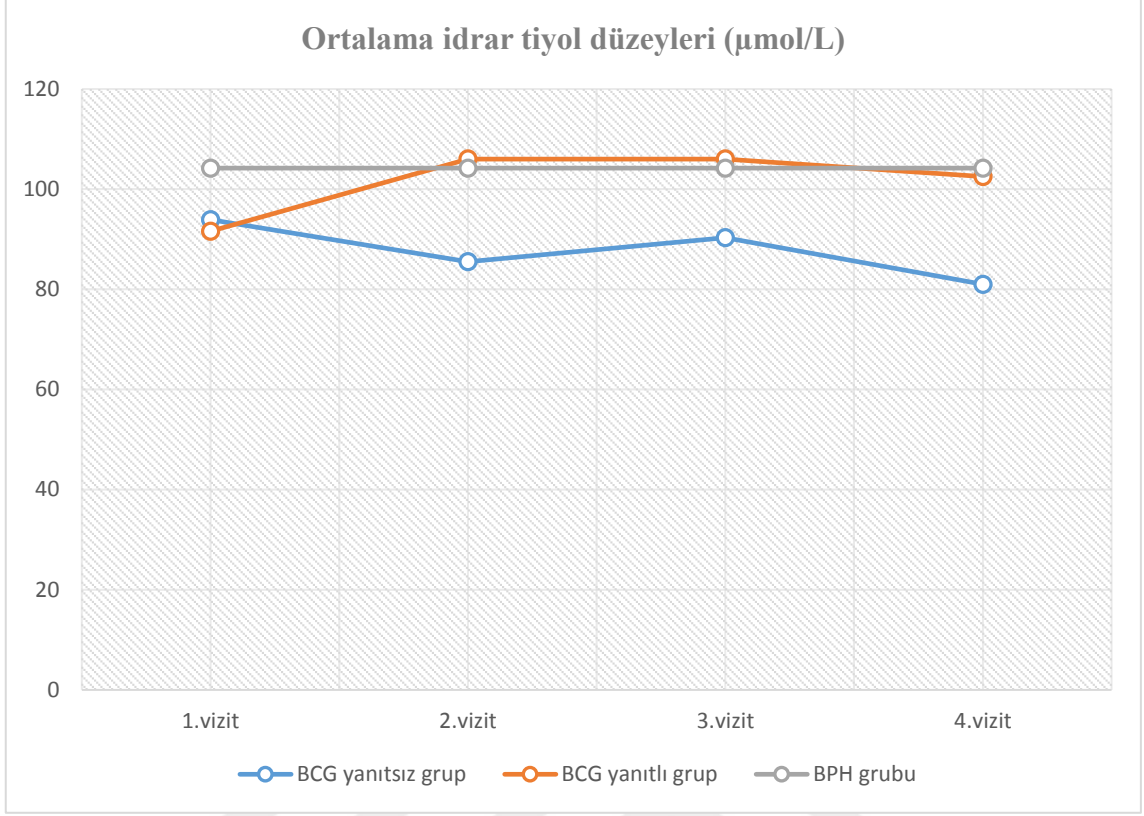
İdrar prolipaz sonuçları değerlendirildiğinde BCG yanıtı olmayan grupta ortalama değerleri U/L cinsinden sırası ile 1471,3-1437,6-1436,0-1301,6; BCG yanıtı olan grupta 1396,3-1407,8-1373,8-1288,5 hesaplanmıştır. BPH grubunda ise ortalama prolipaz değeri 1385,2U/L bulunmuştur. Tedavi yanıtı olan grupta daha düşük değerler ölçülse de, bu fark istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p>0,05$). Mesane tümörü olan ve olmayan grupların sonuçları arasında da ilişkiyel bir durum görülmemiştir ($p>0,05$). Fakat tedaviye bağı idrar prolipaz düzeyi ortalamalarında istatistiksel anlamlı değışimler görülmüştür ($p<0,05$).

Serum Prolipaz Düzeyleri Ortalamaları



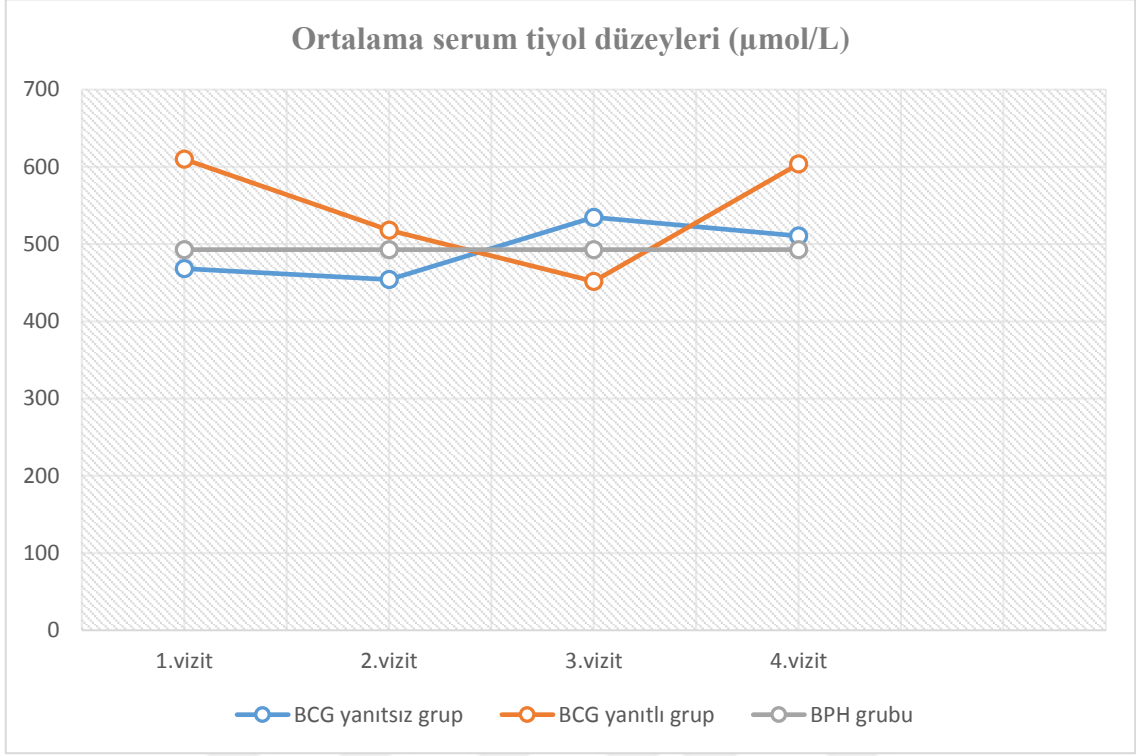
Serum Prolipaz düzeyleri tedavi yanıtı olan/olmayan şeklinde U/L cinsinden sırası ile 1348,8/1526,7-1484,2/1316,7-1454,9/1429,1-1449,0/1310,2 ölçülmüştür. Mesane kanseri olmayan grupta ise ortalamaları 1469,9 U/L bulunmuştur. Bu sonuçların mesane tümörü varlığı ve mesane tümörlü hastalarda BCG yanıt öngörüsü açısından istatistiksel anlamlı olmadığı değerlendirilmiştir($p>0,05$).

İdrar Tiyol Düzeyleri Ortalamaları



İdrar Tiyol düzeyleri ortalamaları tedavi yanıtı olan grupta $\mu\text{mol/L}$ cinsinden 4 ayrı vizitte sırasıyla 80,7-91,6-106,0-102,5 ölçülmüşken, tedavi yanıtı olmayan grupta 93,9-85,5-90,3-81,0 ölçülmüştür. Mesane kanseri harici grupta ise idrar tiyol değerleri ortalaması 110,2 $\mu\text{mol/L}$ hesaplanmıştır. İdrar tiyol ortalamaları değerlendirildiğinde mesane tümörü varlığı ve mesane tümürlü hastalarda BCG yanıtı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Serum Tiyol Düzeyleri Ortalamaları



Serum tiyol düzeyleri ortalamaları tedavi yanıtı olan grupta $\mu\text{mol/L}$ cinsinden 4 ayrı vizitte sırasıyla 609,8-518,03-451,7-603,5 ölçülmüşken, tedavi yanıtı olmayan grupta 468,01-454,06-534,69-510,60 ölçülmüştür. BPH grubunda ise serum tiyol ortalaması 492,8 $\mu\text{mol/L}$ hesaplanmıştır. Bu sonuçlar ile ne mesane tümörü varlığı ne de mesane tümörlü hastalarda BCG yanıtı açısından istatistiksel anlamlı ilişkisel bir durum saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Her iki cinsiyet temel alındığında en sık görülen 11. kanser türü olan mesane kanserleri, mortalite ve morbidite oranları açısından önemli bir yere sahiptir [59]. Rekürrens, progresyon ve metastaz gelişimi mortalite ve morbidite oranlarını belirleyen en önemli durumlar arasındadır [41]. KİOMK'de tümörün transüretal endoskopik yöntemlerle komplet rezeksiyonu çoğu zaman mümkünken, bu grupta dahi rekürrens oranları uzun takip sürelerinde % 80'lere kadar çıkmaktadır [4]. Rekürrenslerin yaklaşık %50-70'i ilk bir yıl içerisinde görülmektedir [5]. Progresyon oranları, düşük dereceli tümörlerde kabul edilebilir düzeylerde olsa da, in situ karsinom (Cis) veya yüksek dereceli tümör varlığında %54'lere kadar çıkmaktadır [6]. Bu hasta grubunda, intravezikal BCG immünoterapisinden fayda göremeyecek hastaların erken dönemde saptanması, gereksiz tedavilerin önüne geçmekle beraber rekürrens, progresyon ve metastaz riskini artırmadan hastalara küratif tedavi imkânı sağlayacaktır [15]. Bu çalışmada, orta ve yüksek riskli KİOMK'li hastalarda intravezikal BCG öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında belirlenen dört farklı zamanda ölçülen immün belirteç ve oksidatif stres düzeyleri ile hastaların sistoskopik takipleri arasında korelasyon olup olmadığını ortaya koyarak BCG tedavisine yanıt hakkında öngörü sahibi olunması amaçlanmıştır.

Mesane kanserlerinin tanı ve tedavisindeki ilerlemelere karşın tedavide istenilen düzeye ulaşamaması ve uygulanan tedavilerden alınacak yanıtın öngörülememesi, yeni çalışmalara önünü açmıştır. Literatür verileri incelendiğinde, intravezikal BCG immünoterapisi ile tetiklenen immün yanıt temelli çalışmaların önemli yer tuttuğu görülmektedir [72]. Aynı zamanda oksidatif stres temelli çalışmaların da mesane kanserlerinde önemli ilerlemelere zemin hazırlayacağı belirtilmektedir [91]. Çalışmamız kapsamında KİOMK'de intravezikal immünoterapi yanıtını doğrudan öngörebilecek istatistiksel anlamlı bir parametre belirlenmemiştir ($p>0,05$). Diğer yandan ikincil kazanç olarak 4 farklı vizitte ölçülen idrar İL2, İL8, İL10, İFN-gama, SOD ve prolipaz düzeylerinde BCG tedavisine bağlı değişimlerin istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Mesane kanseri varlığını öngörebilecek anlamlı bir parametre gözlenmemiştir ($p>0,05$).

BCG'nin mesane kanserindeki temel etki mekanizması mesane mukozasına temas etmesiyle, hastada lokal ve sistemik immün yanıtın tetiklenmesi yoluylaadır. Buna bağlı

BCG uygulamasından sonra ilk 24 saatte IL1, IL2, IL5, IL6, IL8, TNF-alfa, INF-gama düzeyleri artmaya başlatmaktadır [71]. Bu artış T hücreleri, makrofajlar ve diğer immün sistem elemanlarını uyararak özellikle Th1-CD8 sistemi üzerinden immün yanıtı güçlendirmektedir [72] [73].

BCG yanıtını öngörme ile ilgili ilk çalışmalardan bir tanesi, Kanematsu ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Bu çalışmada 1991 ve 1996 yıllarında BCG tedavisi uygulanan 27 hastanın verileri incelenmiş ve tüberkülin deri testindeki azalmış yanıt ile BCG başarısızlığı arasında ilişki olduğunu belirtilmiştir [92]. Daha güncel çalışmalar incelendiğinde özellikle Ashish M. Kamat'ın immün yanıt parametreleri üzerinden yaptığı çalışmalar yol gösterici niteliktedir [15]. 2016 yılında yayınlanan ve BCG tedavisi uygulanan KİOMK'li 130 hastanın dahil olduğu bir çalışmada, sitokin düzeylerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin yanında sitokin panelinin nomogram şeklinde değerlendirilmesinin daha anlamlı sonuçlar doğurabileceği sonucuna ulaşılmıştır [15]. Zuiverloon'un yayınladığı Hollanda merkezli başka bir çalışmada ise, 1996 ve 2010 yılları arasındaki literatür verilerinin sistematik analizi yapılmıştır. Bu çalışmaya göre özellikle artmış idrar ve kan IL2 düzeylerinin BCG yanıtı ve hastaliksız sağkalım üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak, tedavi yanıtı olan ve olmayan gruplardaki IL2, IL8, IL10, IFN- γ ve TNF- α ortalamalarının incelendiği bu çalışmamızda; IL2, IL8, IL10 ve IFN- γ düzeylerinin kendi içerisinde BCG tedavisine bağlı istatistiksel anlamlı değişimler gösterdiği saptanmıştır. Bu parametrelerin seyri incelendiğinde ise ilk BCG dozundan sonra artmaya başladığı, üçüncü haftadaki BCG uygulaması ile bir kısmının en üst seviyeye ulaştığı ve altı haftalık BCG indüksiyon tedavisinin sonlanması ile düşüşe geçtiği görülmüştür. Değerlerin BCG yanıtı ile olan ilişkisine bakıldığında ortalama idrar düzeyleri arasında farklılık görülse de tedavi yanıtı öngörmede istatistiksel anlamlı sonuç vermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Özellikle bazı değerlerde nüks olan ve olmayan grupların sonuçlarında arasında ciddi farklar olmasına rağmen bu farkların istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlanmaması, hasta sayısı azlığı ile açıklanabilmektedir.

Mast hücrelerinden salınan histamin, triptaz ve histaminin ana metaboliti olan 3-metilhistidin, onkolojik ve immünolojik mekanizmalarda görev alan mast hücre ilişkili moleküllerdendir [77]. Bu aşamalarda mast hücrelerinden salınan histamin, triptaz ve histaminin ana metaboliti olan 3 metilhistidin düzeyleri de dolaylı yoldan mast hücrelerinin sayı ve aktivasyonunun belirlenmesi amacıyla kullanılabilir [78].

Mast hücreleri, ayrıca salgıladıkları immün mediatörler üzerinden kanser hücreleri üzerinde anjiogenezisi aktive etme yoluyla kanser oluşumunu destekleme veya tam tersine salgıladıkları apoptoz uyarıcı mediatörler yoluyla antikanser etki oluşturabilme yeteneğine sahiptirler [93]. Çalışma dâhilinde idrarda ölçülen histamin, triptaz ve 3-metilhistidin arasında hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlı durum saptanmasa da ortalama değerler arasındaki farklar, hasta sayısının artmasıyla istatistiksel anlamda daha değerli sonuçlara ulaşılabileceğini düşündürmektedir.

Dış orbitasında eşleşmemiş bir elektron bulduran kimyasal maddeler olan serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüştürülmesi esnasında üretilmektedirler. Serbest radikaller, oldukça kararsız yapıda olmaları nedeniyle organik ve inorganik kimyasal maddelerle kolayca tepkimeye girmektedirler. Hücre içerisinde oluştuğunda lipit, protein, DNA gibi hücresel elemanlara saldırarak otokatalitik reaksiyonları da başlatmaktadırlar. Oksijen radikalleri ile tepkimeye giren maddelerin, oksijen radikallerine dönüşmesi ile kendi kendisini tetikleyen bir döngü meydana gelmektedir ve böylece oksijen radikallerinin etkinliği artmaktadır [79]. Serbest radikal oluşumunu kontrol etmek ve oluşan radikallerin zararlı etkilerini önlemek amacıyla antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır. Ancak bazı durumlarda bu denge serbest radikaller lehine bozulmaktadır. Oksijen kaynaklı serbest radikallerin birikimi olarak tarif edilen oksidatif stres, birçok alanda deneysel ve klinik araştırmaların ilgi odağında olan bir konudur [80]. Literatürde idrar oksidatif stres düzeyi ile kronik sistit, kronik pelvik ağrı sendromu, interstisyel sistit, kronik prostatit, mesane nöromusküler bozukluğu, mesane boynu darlığı ve mesane kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır [94] [95] [96]. Yine literatürde BCG yanıtı ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır [97].

Oksidatif stres parametrelerinden idrar SOD ve idrar prolipaz düzeylerinin kendi içerisinde BCG tedavisine bağlı olarak istatistiksel anlamlı değişimler gösterdiği saptanmıştır. Diğer oksidatif stres parametrelerinde böyle bir durum söz konusu değildir. İdrar SOD düzeylerinin ilk immünoterapi uygulaması ile tedricen yükselişe geçerken, idrar prolipaz düzeyleri ise immünoterapi uygulaması ile düşüşe geçmiştir. Değerlerin BCG yanıtı ile olan ilişkisine bakıldığında ise ortalama idrar ve serum düzeyleri arasında farklılık görülse de yanıtı öngörmeye istatistiksel anlamlı sonuç vermediği görülmüştür. Özellikle bazı değerlerde nüks olan ve olmayan grupların sonuçlarında arasında ciddi

farklar olmasına rağmen bu farkların istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlanmaması hasta sayısı azlığı ile açıklanabilmektedir.

Sonuçlar arasından genel bir değerlendirme yapıldığında immünolojik parametrelerden idrar IL2, IL8, IL10 ve IFN- γ düzeyleri ve oksidatif stres parametrelerinden idrar SOD ve idrar prolipaz düzeylerinin kendi içerisinde BCG tedavisine bağlı olarak istatistiksel anlamlı değişimler gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Değer ölçümlerin, BCG yanıtı ile olan ilişkisine bakıldığında ise ortalama idrar ve serum düzeyleri arasında farklılık görülse de BCG yanıtını öngörmeye istatistiksel anlamlı sonuç vermediği görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamızın eksik yönlerinden en önemlisi hasta sayısının az olmasıdır. İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden alınan mali destekle yürütülen bu çalışmanın, daha geniş mali kaynaklar ile daha fazla sayıda ölçüm kiti temini ile daha yüksek hasta sayısına ulaştırılması amaçlanmaktadır. Diğer yandan, ortalama takip süresinin 6,3 ay olduğu çalışmamızın, daha uzun takip süreli planlanması, tedavi sonuçları açısından daha doğru bilgiler sağlayacaktır. Bu çalışma dâhilinde incelenen parametrelerin, daha hedefe yönelik bakış ile tekrar değerlendirilmesi, çalışmanın daha yüksek hasta sayılarına ve daha uzun takip sürelerine erişilebilecek şekilde tasarlanması ile bu konuda değerli ve aynı zamanda istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

6. ÇIKARIMLAR

1. Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde intravezikal immünoterapiye bağlı idrar immün belirteç düzeyleri değişimleri ile immünoterapi sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır.
2. Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde intravezikal immünoterapiye bağlı idrar ve kan oksidatif stres belirteç düzeyleri değişimleri ile immünoterapi sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır.
3. Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde intravezikal immünoterapiye bağlı idrar immün ve oksidatif stres belirteç düzeylerinde tedaviye bağlı anlamlı değişiklikler saptanmıştır.
4. Kas invaziv olmayan mesane kanserinde hasta özelinde risk skorlaması temelli değerlendirme gerekmektedir. Diğer yandan hasta özelinde farklı tümör davranışları açısından hekimin dikkatli olması gerekmektedir.
5. Mesane kanseri tedavisinin en önemli basamaklarından bir tanesi sigara ve mesleki maruziyet gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır.
6. Ailede mesane kanseri hikayesi olan hastaların takip protokolleri hasta özelinde deęerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Burger, M., et al., Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*, 2013. 63(2): p. 234-241.
2. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 2015. 136(5): p. E359-E386.
3. Soukup, V., et al., Risk Stratification Tools and Prognostic Models in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Assessment from the European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol Focus*, 2018.
4. van Rhijn, B.W., et al., Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *European urology*, 2009. 56(3): p. 430-442.
5. 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. *European Urology*, 2006. 49(3): p. 466-477.
6. Lamm, D., Carcinoma in situ. *The Urologic clinics of North America*, 1992. 19(3): p. 499-508.
7. Kramer, M.W., et al., Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 2014. 23(4): p. 206-213.
8. Brausi, M., 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. *European urology*, 2002. 41(5): p. 523-531.
9. Shintani, Y., et al., Intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: study of the mechanism of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *International journal of urology*, 2007. 14(2): p. 140-146.

10. Prout Jr, G.R., et al., Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*, 1992. 148(5): p. 1413-1419.
11. Smith, S.G., et al., Immunological mechanisms of intravesical chitosan/interleukin-12 immunotherapy against murine bladder cancer. *OncoImmunology*, 2017. 6(1): p. e1259050.
12. Kamat, A.M. and D.L. Lamm, Predicting Response to Bacillus Calmette-Guérin: Time to Look Beyond the Ages. *European urology*, 2014. 66(4): p. 702-703.
13. Lamm, D.L., et al., Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *The Journal of urology*, 1986. 135(2): p. 272-274.
14. Kamat, A.M. and S. Orten, Myths and mysteries surrounding bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *European urology*, 2014. 65(2): p. 267.
15. Kamat, A.M., et al., Cytokine panel for response to intravesical therapy (CyPRIT): nomogram of changes in urinary cytokine levels predicts patient response to bacillus Calmette-Guérin. *European urology*, 2016. 69(2): p. 197-200.
16. Kruepunga, N., et al., The development of the cloaca in the human embryo. *J Anat*, 2018. 233(6): p. 724-739.
17. Anafarta, K., Y. Bedük, and N. Arıkan, *Temel Üroloji Kitabı. Dördüncü Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2011. 210-4.*
18. Wein, A.J., et al., *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set. 2011: Elsevier Health Sciences.*
19. Parada Villavicencio, C., et al., Imaging of the Urachus: Anomalies, Complications, and Mimics. *Radiographics*, 2016. 36(7): p. 2049-2063.
20. Jaslove, J.M. and C.M. Nelson, Smooth muscle: a stiff sculptor of epithelial shapes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018. 373(1759).
21. Polák, Š., et al., Options for histological study of the structure and ultrastructure of human urinary bladder epithelium. *Biologia*, 2012. 67(5): p. 1018-1025.
22. Smith, D.R., *Smith and Tanagho's General Urology. 2012: McGraw Hill Professional.*

23. Dixon, J.S. and J.A. Gosling, Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. *Journal of anatomy*, 1983. 136(Pt 2): p. 265-271.
24. Hutch, J.A., *Anatomy and physiology of the bladder, trigone, and urethra*. 1972: Butterworths London.
25. Linn, J.F., et al., The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *The Journal of urology*, 1998. 159(5): p. 1493-1496.
26. S., T., et al., *Masaüstü Başvuru Kitabı*. 2016.
27. Clavel, J., et al., Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *International journal of cancer*, 1989. 44(4): p. 605-610.
28. Colt, J.S., et al., A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014: p. oemed-2013-102056.
29. Tuccori, M., et al., Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *bmj*, 2016. 352: p. i1541.
30. 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.
31. West, D.A., et al., Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology*, 1999. 53(2): p. 292-297.
32. KANTOR, A.F., et al., Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *American journal of epidemiology*, 1984. 119(4): p. 510-515.
33. Chrouser, K., et al., Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of urology*, 2005. 174(1): p. 107-110.
34. Egbers, L., et al., The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *International journal of cancer*, 2015. 136(5): p. 1117-1124.

35. Mao, L., et al., Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science*, 1996. 271(5249): p. 659-662.
36. Steelman, L.S., et al., Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging. *Aging (Albany NY)*, 2011. 3(3): p. 192.
37. Presti, J.C., et al., Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer research*, 1991. 51(19): p. 5405-5409.
38. Del Muro, X.G., et al., Prognostic value of the expression of E-cadherin and β -catenin in bladder cancer. *European Journal of Cancer*, 2000. 36(3): p. 357-362.
39. Jancke, G., J. Rosell, and S. Jahnsen, Impact of tumour size on recurrence and progression in Ta/T1 carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45(6): p. 388-92.
40. Prout, G.R., Jr., et al., Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol*, 1992. 148(5): p. 1413-9.
41. Loening, S., et al., Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology*, 1980. 16(2): p. 137-141.
42. E, E.-G., S. SE, and G. LG, Superficial Bladder Cancer-Epidemiology, Diagnosis and Natural History Part I. AUA UPDATE Series, 2000: p. 146-151.
43. Mungan, M.U., et al., Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *European urology*, 2005. 48(5): p. 760-763.
44. Paner, G.P., R. Montironi, and M.B. Amin, Challenges in pathologic staging of bladder cancer: proposals for fresh approaches of assessing pathologic stage in light of recent studies and observations pertaining to bladder histoanatomic variances. *Advances in anatomic pathology*, 2017. 24(3): p. 113-127.
45. Sobin, L., M. Gospodarowicz, and C. Wittekind, International Union Against Cancer (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Hoboken. 2010, NJ: Wiley-Blackwell.
46. Heney, N., et al., Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *British journal of urology*, 1982. 54(2): p. 152-157.

47. Özen, H., et al., Prognostic factors in superficial bladder cancer. *International urology and nephrology*, 1986. 18(4): p. 417-420.
48. Thompson Jr, R.A., et al., Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *The Journal of urology*, 1993. 149(5): p. 1010-1011.
49. 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.
50. Dalesio, O., et al., Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *The Journal of urology*, 1983. 129(4): p. 730-733.
51. Soukup, V., 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. *European urology*, 2017. 72(5): p. 801-813.
52. Lapham, R.L., D. Grignon, and J.Y. Ro. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. in *Seminars in diagnostic pathology*. 1997.
53. Holmang, S., et al., The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *The Journal of urology*, 1995. 153(6): p. 1823-1827.
54. Flamm, J., Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology*, 1992. 40(2): p. 180-185.
55. Millan-Rodriguez, F., et al., Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *The Journal of urology*, 2000. 163(1): p. 73-78.

56. Ramirez, D., et al., Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU international*, 2016. 117(5): p. 783-786.
57. Cohen, R.A. and R.S. Brown, Microscopic hematuria. *New England Journal of Medicine*, 2003. 348(23): p. 2330-2338.
58. Kaufman, D.S., W.U. Shipley, and A.S. Feldman, Bladder cancer. *The Lancet*, 2009. 374(9685): p. 239-249.
59. Babjuk, M., et al., EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *European urology*, 2017. 71(3): p. 447-461.
60. Hilton, S. and L.P. Jones, Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surgical Oncology Clinics*, 2014. 23(4): p. 863-910.
61. Khadra, M., et al., A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *The Journal of urology*, 2000. 163(2): p. 524-527.
62. Morgan, C.L., R. Calkins, and E. Cavalcanti, Computed tomography in the evaluation, staging, and therapy of carcinoma of the bladder and prostate. *Radiology*, 1981. 140(3): p. 751-761.
63. Paik, M.L., et al., Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *The Journal of urology*, 2000. 163(6): p. 1693-1696.
64. Yoshida, S., et al., Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012. 83(1): p. e21-e27.
65. Lu, Y.-Y., et al., Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *European journal of radiology*, 2012. 81(9): p. 2411-2416.
66. 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. *The Journal of urology*, 2000. 163(4): p. 1124-1129.
67. Morales, A., Treatment of carcinoma in situ of the bladder with BCG. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 1980. 9(1-2): p. 69-72.
 68. Davies, M. and E. Sabbadini, Mechanisms of BCG action. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 1982. 14(1): p. 46-53.
 69. Ratliff, T.L., D. Gillen, and W.J. Catalona, Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *The Journal of urology*, 1987. 137(1): p. 155-158.
 70. Wiker, H.G. and M. Harboe, The antigen 85 complex: a major secretion product of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiological reviews*, 1992. 56(4): p. 648-661.
 71. Janaszek-Seydlitz, W., et al., Effect of different *Bacillus Calmette-Guerin* substrains on growth inhibition of T24 bladder cancer cells and cytokines secretion by BCG activated peripheral blood mononuclear cells of PBMCs. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 2014. 23(6): p. 877-884.
 72. Ahirwar, D.K., et al., BCG response prediction with cytokine gene variants and bladder cancer: where we are? *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2011. 137(12): p. 1729.
 73. Ratliff, T.L., E.O. Haaff, and W.J. Catalona, Interleukin-2 production during intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *Clinical immunology and immunopathology*, 1986. 40(2): p. 375-379.
 74. Böhle, A., D. Jocham, and P. Bock, Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *The Journal of urology*, 2003. 169(1): p. 90-95.
 75. Sylvester, R.J., A.P. van der MEIJDEN, and D.L. Lamm, Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial

- bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*, 2002. 168(5): p. 1964-1970.
76. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Cellular and molecular immunology*. 1994: Elsevier Health Sciences.
 77. Khazaie, K., et al., The significant role of mast cells in cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2011. 30(1): p. 45-60.
 78. Okragly, A.J., et al., Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *The Journal of urology*, 1999. 161(2): p. 438-442.
 79. Mittler, R., Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends in plant science*, 2002. 7(9): p. 405-410.
 80. Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006. 160(1): p. 1-40.
 81. Pasqualotto, F.F., et al., Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology*, 2000. 55(6): p. 881-885.
 82. Shoskes, D., et al., Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 2009. 12(2): p. 177.
 83. Zelko, I.N., T.J. Mariani, and R.J. Folz, Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002. 33(3): p. 337-349.
 84. Aebi, H., Catalase, in *Methods of Enzymatic Analysis (Second Edition)*, Volume 2. 1974, Elsevier. p. 673-684.
 85. Gecit, I., et al., Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2012. 138(5): p. 739-743.
 86. Başkol, M., et al., Mide kanserli hastalarda oksidan ve antioksidan parametreler ve birbiriyle ilişkileri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2007. 5(3): p. 83-89.

87. Sun, Y., L.W. Oberley, and Y. Li, A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 1988. 34(3): p. 497-500.
88. Tabur, S., et al., Serum prolidase activity is associated with non-diabetic metabolic syndrome. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2014. 6(1): p. 142.
89. Aebi, H., Catalase in vitro *Methods Enzymol* 105: 121–126. Find this article online, 1984.
90. Samuel, S., et al., Protein oxidative damage in arsenic induced rat brain: influence of DL- α -lipoic acid. *Toxicology letters*, 2005. 155(1): p. 27-34.
91. Toyokuni, S., et al., Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS letters*, 1995. 358(1): p. 1-3.
92. Kanematsu, A., et al., Intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for patients over 80 years old. *Hinyokika kyo. Acta urologica Japonica*, 1998. 44(4): p. 253-257.
93. Dyduch, G., K. Kaczmarczyk, and K. Okoń, Mast cells and cancer: enemies or allies? *Polish Journal of Pathology*, 2012. 63(1): p. 1-7.
94. Wang, D., et al., Association between chromosomal aberration of exfoliated bladder cells in the urine and oxidative stress in patients with bladder transitional cell carcinoma. *Oncology letters*, 2017. 14(1): p. 137-144.
95. Afanas'ev, I., Reactive oxygen species signaling in cancer: comparison with aging. *Aging and disease*, 2011. 2(3): p. 219.
96. Palma, T., et al., A new experimental model for inducing interstitial cystitis by oxidative stress using bladder instillation of a nitric oxide donor gel. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 2011. 35(5): p. 253-258.
97. Severino, P.F., et al., Oxidative damage and response to Bacillus Calmette-Guérin in bladder cancer cells expressing sialyltransferase ST3GAL1. *BMC cancer*, 2018. 18(1): p. 198.

ÖZGEÇMİŞ

MUHAMMED FATİH ŞİMŞEKOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Telefon Numarası: +905373127344

E-mail: m.fatihsimsekoglu@gmail.com

KİŞİSEL BİLGİLER:

Uyruğu: Türkiye

Doğum tarihi ve yeri: 07.02.1989, Artvin

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dil: İngilizce (İyi)

EĞİTİM:

İlköğretim: Saffet Çam İlköğretim Okulu-Yalova (1995-2003)

Lise: Şehit Osman Altinkuyu Anadolu Lisesi-Yalova (2003-2007)

Üniversite: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2007-2013)

Tıpta Uzmanlık Eğitimi: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı (2014- Günümüz)

Katıldığı Kurslar

Asistan Uyum Eğitim Programı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 2014

Sertifikalı Ürodinami Kursu, 4-5 Eylül 2017, Antalya

Retrograd İntrarenal Taş Cerrahisi (RIRC) Kursu, 22 Şubat 2017, İstanbul

Retrograd İntrarenal Cerrahi Kursu, 19 Ocak 2018, İstanbul

MR Füzyon Biyopsi Kursu, 1 Mart 2018, Antalya

"Geleceğin Ürologları Yetiştiriyor 4", 10-13 Mayıs 2018, İstanbul

Prostat Kanerinde Fokal Tedaviler, 13 Nisan 2018, İstanbul

16th European Residents Education Programme, 2-6 Eylül 2018, Avrupa Üroloji Derneği, Prag

Katıldığı Kongreler

2. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 5-9 Kasım 2014, Antalya

12. Üronkoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Antalya

3. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 2-6 Kasım 2016, Antalya

7th International Meeting Challenges in Endourology, 21-23 Mayıs 2017, Paris

5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongres, 5-8 Ekim 2017, Antalya.

5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Antalya.

Symposium on Robotics and New Technologies in Prostate Cancer, 12-13April 2018, İstanbul.

Disiplinler Arası Üronkoloji Toplantısı, 14-16 Aralık 2018, Antalya.

Uluslararası Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Preputial Graft Ureteroplasty for the Treatment of Complex Ureteral Stricture: A New Surgical Technique and Review of Literature. Onal B, Gultekin MH, **Simsekoglu MF**. J Endourol Case Rep. 2018 Aug 1;4(1):136-139. doi: 10.1089/cren.2018.0055. eCollection 2018.
2. The Clinical Effect of Bipolar and Monopolar Transurethral Resection of the Prostate More Than 60 Milliliters. Demirdag C, Citgez S, Tunc B, **Simsekoglu F**, Can G, Onal B. Urology. 2016 Dec; 98:132-137. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.008. Epub 2016 Aug 15.

3. Demirdag C, Citgez S, Gevher F, **Simsekoglu F**, Yalcin . Trifecta outcomes of Laparoscopic partial nephrectomy for T1a and T1b renal tumors: A single-center experience in a tertiary care institution. Laparoendoscopik&Advanced Surgical Techniques.(Kabul edildi, basım aşamasında)

Uluslararası Kongrelerde Sözlü Bildiriler

1. Robot-Assisted Radical Prostatectomy in a Patient with A History of Pelvic Surgery and Preexisting Three-Piece Inflatable Penile Prosthesis: A Case Report. Onal B, Demirdağ C, Çitgez S, Selçuk B, Ercili B, **Şimşekoğlu MF**, Talat Z. Symposium on Robotics and New Technologies in Prostate Cancer, 12-13 April 2018, İstanbul.
2. Demirdag C. **Simsekoglu F**. Citgez S and III. Generation Litotriptors for Shock Wave Lithotripsy Treatment in Patients With Urolithiasis. 36th World Congress of Endourology, 20-23 September 2018, Paris.
3. Demirdag C. **Simsekoglu F**. Citgez S. Does Success Rate Decrease in The Presence of Renal Anomalies in The Treatment of Shockwave Lithotripsy with Second or Third Generation Lithotripter. 36th World Congress of Endourology, 20-23 September 2018, Paris.

Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Özman O, Citgez S, **Simsekoglu F**, Selcuk B, Özkara H. What is the Predictive Factor of Recovery of Spermatogenesis after Varicocelectomy in Nonobstructive Azoospermia. Journal of Urological Surgery. (Kabul edildi, basım aşamasında)

Ulusal Kongrelerde Sözlü Bildiriler

1. Demirdağ Ç, Doğan Ç, **Şimşekoğlu MF**, Türegün FA, Erdoğan SM, Erözenci A. Monopolar Ve Bipolar Transuretral Prostat Rezeksiyonunun Klinik Etkinliği, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi, 05-09 Kasım 2014, Antalya.
2. Gezer M, Kılıç F, Ustabaşoğlu FE, Samancı C, **Şimşekoğlu F**, Kantarcı F, Önal B, Özkara H. Shear Wave Elastografinin Tese Yapılan Hastalarda Sperm Bulmadaki Prediktif Rolü, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi, 05-09 Kasım 2014, Antalya.

3. Demirdağ Ç, **Şimşekoğlu MF**, İlki FY, Ercili B, Yalçın V, Erözenci NA. Laparoskopik Klempsiz ve Klempli Parsiyel Nefrektomi Operasyonlarının Klinik Evre ile Birlikte Karşılaştırılması, 3. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 2-6 Kasım 2016, Antalya
4. Özman O, Selçuk B, Özkara H, **Şimşekoğlu MF**, Erözenci A. Noa+Varikoseli Olan Hastalarda Varikosektominin Spermatojeneze Etkisi ve Rol Oynayan Parametreler Nelerdir? 3. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 2-6 Kasım 2016, Antalya
5. Önal B, Çitgez S, Sezer A, Selçuk B, **Şimşekoğlu MF**, Demirdağ Ç, Talat Z. UPJ Darlığı ve Böbrek Taşı Olan Hastada Robot Yardımlı Piyeloplasti ve Eş Zamanlı Fleksibl Renoskopi: Olgu Sunumu. 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018, Antalya.
6. Önal B, **Şimşekoğlu MF**, Demirdağ Ç, Gürbüz A, Öbek C, Talat Z. Venöz Tümör Trombüsünün Eşlik Ettiği Böbrek Tümörlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31Ekim-4 Kasım 2018, Antalya.
7. Demirdağ Ç, Çitgez S, **Şimşekoğlu MF**, Tansu N, Bülbül E, Özkaya M, Önal B. Kliniğimizde Uygulanan II. Ve III. Jenerasyon Litotriptörler ile SWL Uygulanan Renal Anomalisi Olan Hastalarda Sonuçlarımız. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31Ekim-4 Kasım 2018, Antalya.
8. **Şimşekoğlu MF**, Demirdağ Ç, Çitgez S, Bülent Ö, Zübeyr T. Yüzeysel Mesane Tümörlerinde İmmunoterapiye Bağlı İmmun Belirteç ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Yanıtı Öngörmedeki Yeri. Disiplinler Arası Üronkoloji Toplantısı, 14-16 Aralık 2018, Antalya.

Ulusal Kongrelerde Poster Bildiriler

1. **Şimşekoğlu MF**, Demirdağ Ç, Öbek C. Vena Kava Trombüslü Transizyonel Epitel Hücreli Böbrek Tümörü Olgusu. 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi, 05-09 Kasım 2014, Antalya.
2. Demirdağ Ç, Çitgez S, Tunç B, **Şimşekoğlu MF**, Önal B. 60 Ml Üzeri Prostat Volümlü Hastalarda Bipolar ve Monopolar Prostat Rezeksiyonunun Klinik Etkisi. 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Derneği Kongresi, 05-09 Kasım 2014, Antalya.

3. Türegün FA, Gökbuket ZM, Demirdağ D, **Şimşekoğlu MF**, Bolayırlı M, Uzun H. Prostat Kanseri Tanısında Timidin Kinaz1 Bir Belirteç Olarak Kullanılabilir Mi? 12. Üronkoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Antalya.
4. Türegün FA, Gökbuket ZM, Demirdağ D, **Şimşekoğlu MF**, Bolayırlı M, Uzun H. Prostat Kanseri Ve Vitamin D İlişkisi. 12. Üronkoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Antalya.
5. Gültekin MH, Çitgez S, **Şimşekoğlu MF**, Erözenci A, Önal B. Kompleks Proksimal Üreter Darlığı Tedavisinde Onlay Prepusyal Greft Kullanımı. 5. Ulusal İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongres, 5-8 Ekim 2017, Antalya.
6. **Şimşekoğlu MF**, Özman O, Çetinel B. Pelvik Travma Sonrası Multipl Operasyona Sekonder İntroital Darlık; Vaka Sunumu. 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31Ekim-4 Kasım 2018, Antalya.

Üyelikler

Avrupa Üroloji Derneği

Ürolojik Cerrahi Derneği

Üronkoloji Derneği

EKLER

Tarih ve Sayı: 08/11/2017-419972



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Muhammed Fatih
ŞİMŞEKOĞLU'nun etik kurul
kararı A-63

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :20.10.2017 tarih, 21263603-806.01.03-400654 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Zübeyr TALAT**'ın danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Muhammed Fatih ŞİMŞEKOĞLU**'nun yürütlücülüğünde "**Orta ve Yüksek Riskli Mesane Tümörlü Hastalarda İntravezikal İmmunoterapiye Bağlı İdrar ve Kan İmmün Belirteç Düzeyi ile Oksidatif Stres Ölçümünün Tedavi Yanıtını Öngörmedeki Yeri**" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazımız ve ekleri **07 Kasım 2017** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK
Başkan V.

e-İmzalı
Prof. Dr. Gökhan İPEK
Bölüm Başkanı

Not: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE3RA0NH8>

Ayrıntılı bilgi için arıbet : Güler SOYDANER Dahili : 21360

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr