



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**SERUM ENDOCAN (ENDOTELYAL SPESİFİK
MOLEKÜL-1) DÜZEYİNİN MESANE TÜMÖRÜ
TANISI, T EVRESİ VE DERECESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Emrah Okucu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**SERUM ENDOCAN (ENDOTELYAL SPESİFİK
MOLEKÜL-1) DÜZEYİNİN MESANE TÜMÖRÜ
TANISI, T EVRESİ VE DERECESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Emrah Okucu

Tez Danışmanı: Op. Dr. Uğur Yücetaş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, bizlere iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmanın önemini de her zaman vurgulayan ve kapısını her çaldığımızda bir ağabey şefkatiyle yaklaşan klinik eğitim ve idari sorumlumuz Op. Dr. Mahmut Gökhan Toktaş'a;

Tezimin her aşamasında bilgisini, yardımını, değerli vaktini esirgemeyen, hastalara yaklaşımıyla tüm asistan arkadaşlarıma ve bana örnek olan ve mesleki anlamda da bizlere çok şey katmış olan sevgili ağabeyim tez danışmanım, başasistanımız Op. Dr. Uğur Yücetaş'a ve tezin biyokimyasal değerlendirme kısmında desteğini eksik etmeyen kıymetli eşi Uzm. Dr. Esma Yücetaş'a;

Hem tezimi hazırlamamda desteği olan hem de en ufak sıkıntımızda değerli zamanını bizlere ayırmaktan hiçbir zaman üşenmeyen, cerrahi tecrübe ve yeteneklerinden çok şey öğrendiğim çok değerli abim Doç. Dr. Erkan Erkan'a;

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşıp mesleki anlamda bana çok şey katan değerli uzman abilerim Op. Dr.Vural Saçak, Op. Dr. Bülent Mansuroğlu, Op. Dr. Arman Çekmen, Op. Dr. Cemalettin Murat, Doç. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Op. Dr. Güven Tidim, Op. Dr. Serdar Ogan, Op. Dr. Tunç Erdil, Op. Dr. Şaban Mimaroğlu ve Op. Dr. Erkan Sönmezay ve Doç. Dr.Hikmet Köseoğlu'na;

Artık aynı çatı altında çalışmıyor olsak da birlikte geçirdiğimiz zaman diliminde şefkatini ve desteğini her zaman hissettiren, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum, mesleki ve insani anlamda çok şey öğrendiğim değerli abim Doç. Dr. Ali Ferruh Akay'a;

Asistanlık yıllarımı anlamlı kılan, çok değerli anılar biriktirdiğimiz ve yollarımızın hiçbir zaman ayrılmayacağına inandığım abilerim Op. Dr. Soner Ulusoy, Op. Dr. Yusuf Şahin, Op. Dr. Hüseyin Aytaç Ateş, Op. Dr. Muhammed Naci Tatar, Op. Dr. Emre Karabay, Op. Dr. Mehmet Gökhan Çulha, Op. Dr. Nejdet Karşıyakalı, Op. Dr. Bahruz Khaligov'a ve kardeşlerim Dr. Barış Doğan, Dr. Cihat Genç, Dr. Semih Aktaş ve Dr. Emre Arı'ya;

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım servis ve ameliyathanedeki bütün hemşire arkadaşlarıma; sekreterlerimiz Uğur Gürses, ve İrfan Civriz'e; servis ve ameliyathanedeki bütün personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde varlıklarıyla bana güç veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama, birlikte büyüüp hayatın tüm yüklerini birlikte omuzladığımız kardeşlerime, bütün arkadaşlarıma ve tez yazım sürecinde kahrımı çeken, desteğini hep yanımda hissettiğim kız arkadaşım, müstakbel eşim Şeyma Pınar'a;

Sonsuz teşekkürler.

Emrah Okucu

İSTANBUL/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MESANENİN NORMAL YAPI VE GELİŞİMİ.....	2
2.1.1. Mesanenin Embriyolojisi	2
2.1.2. Mesanenin Anatomisi ve Fizyolojisi.....	2
2.1.3. Mesanenin Histolojisi	4
2.2. MESANE KANSERİ.....	9
2.2.1. Mesane Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.2.2. Mesane Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi	11
2.2.3. Mesane Kanseri Histopatolojisi	13
2.2.4. Mesane Kanseri Derecelendirilmesi	15
2.2.5. Mesane Kanserinin Evrelendirilmesi	16
2.2.6. Mesane Kanserinde Belirti ve Bulgular	17
2.2.7. Hastalığın Doğal Seyri	18
2.2.8. Mesane Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	18
2.2.9. Mesane Kanserinde Tedavi Yöntemleri.....	22
2.2.10. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar	26
2.3. MESANE TÜMÖRÜ VE İMMÜN SİSTEM	27

2.3.1.	T Lenfositler.....	28
2.3.2.	B Lenfositler	31
2.3.3.	Naturel Killer (Doğal Öldürücü, NK) Hücreler	32
2.3.4.	Akım Sitometri ve Kullanım Alanları.....	32
2.4.	ENDOCAN	33
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1.	Çalışmanın Türü ve Tasarımı.....	36
3.2.	Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri	36
3.3.	Çalışma Dizaynı ve Biyokimyasal Analiz	36
3.4.	İstatistiksel Analiz.....	37
4.	BULGULAR.....	38
5.	TARTIŞMA.....	47
6.	SONUÇLAR.....	58
7.	KAYNAKLAR	59
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	74
9.	EKLER.....	77
	EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	77
	EK 2. ETİK KURUL KARAR FORMU	80

KISALTMALAR

AMFR	: Otokrin motilite faktörü reseptörü
AUM	: Asimetrik birim membran
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Bladder tumor antigen / Mesane tümörü antijeni
DS	: Dermatan sülfat
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESM-1	: Endothelial cell-specific molecule 1
FDA	: Food and Drug Administration / Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GAG	: Glikozaminoglikan
HUVEC	: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
IARC	: International Agency for Research on Cancer / Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
Ig	: İmmünglobulin
IGFBP	: Insulin-like Growth Factor Binding Protein
ISUP	: International Society of Urological Pathology / Uluslararası Ürolojik Patologlar Birliği
IVP	: İntravenöz pyelografi
JECFA	: Joint Expert Committee on Food Additives and Contaminants / Gıda Katkıları ve Kodeksi Komitesi
LAK	: Lymphokine Activated Killer
LFA-1	: Lymphocyte function-associated antigen 1
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NK	: Natural Killer
NMP22	: Nükleer Matriks Proteini
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PG	: Proteoglikan

- PUNLMP** : Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential / Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
- Rb** : Retinoblastom
- ROC** : Receiver Operating Characteristic / Alıcı işlem karakteristikleri
- THR** : T hücre reseptörü
- TNF- α** : Tümör nekroze edici faktör-alfa
- TUR** : Transüretral rezeksiyon
- VEGF** : Vascular endothelial growth factor
- VKI** : Vücut kitle indeksi
- WHO** : World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı (1)	13
Tablo 2. Mesane Kanseri 1973 WHO ve 2004 WHO/ISUP sınıflaması	15
Tablo 3. Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması	16
Tablo 4. Tümör belirteçleri	19
Tablo 5. Grupların Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.	40
Tablo 6. Tümör Evresine Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	41
Tablo 7. Tümör Derecesine Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 8. Tümör Evresi ve Derecesine Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	43
Tablo 9. Tümör Evresi ve Büyüklüğüne Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	44
Tablo 10. Serum Endocan (ESM1) Değerlerinin Mesane Kanseri Öngörmedeki Tanısal Önemi.	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mesanenin şematik görünümü	4
Şekil 2. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2011, Dünya Standart Nüfusu 100.000 Kişide)	12
Şekil 3. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011).....	12
Şekil 4. Mesane tümörünün evrelendirmesi.....	17
Şekil 5. Kasa invaze olmayan mesane tümörünün MR görüntüsü.	20
Şekil 6. İnvaziv mesane tümörü MR görüntüsü.....	21
Şekil 7. Sistoskopi ve açık tümör rezeksiyonu.....	22
Şekil 8. Transüretral rezeksiyon (TUR).....	23
Şekil 9. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine Göre Olguların Dağılımı	38
Şekil 10. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine ve Derecesine Göre Olguların Dağılımı.	39
Şekil 11. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine ve Büyüklüğüne Göre Olguların Dağılımı.	39
Şekil 12. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine ve Görünümüne Göre Olguların Dağılımı.	40
Şekil 13. Yaş İle Serum Endocan (ESM1) Arasındaki İlişki (Spearman korelasyon analizi).....	45
Şekil 14. Serum Endocan (ESM1) Değerinin Mesane Kanseri Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	46

ÖZET

Amaç: Mesane tümörü tanı ve takibine yönelik olarak birçok kan ve idrar belirteci tanımlanmış olmasına rağmen, bunlar henüz sistoskopi ve sitoloji gereksinimini ortadan kaldıramamış ve rutin pratiğe girebilmiş değildir. Endocan (Endotel hücrelerine spesifik molekül-1, ESM1) proteoglikanı (PG) anjiogeneziste ve enflamasyonda önemli bir rol oynar. Çalışmamızda mesane tümörü tanılı hastaların serum endocan/ESM1 düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve ayrıca mesane tümörü evresi ve derecesi ile serum endocan düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde primer mesane tümörü tanısı konan 154 hasta ile sistoskopik değerlendirme sonucu mesane tümörü olmadığı bilinen 52 gönüllünün (kontrol grubu) serum ESM1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Mesane kanserli hasta grubundaki ortalama serum ESM1 düzeyi ($4,10 \pm 2,99$ ng/ml), kontrol grubuna göre ($3,14 \pm 1,23$ ng/ml) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,018$). Yapılan alt grup analizinde; yüksek dereceli ve kasa invazif tümörlerde serum ESM1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Sırasıyla $p=0,029$ ve $p=0,046$). ROC analizi ile yapılan değerlendirmede eşik değer $3,472$ ng/ml olarak belirlendiğinde duyarlılık %59,1, özgüllük ise %57,7 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre artmış serum endocan/ESM1 düzeyinin özellikle yüksek dereceli ve kasa invaziv mesane tümörünü öngörmede tanısız değere sahip olabileceğini saptadık. Bu sonuca göre serum endocan/ESM1'in yeni bir belirteç olarak mesane kanseri tanı ve takibinde sistoskopi ve sitoloji ihtiyacını azaltabileceği kanaatindeyiz. Bu konuda daha fazla hastanın olduğu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, endocan, tümör belirteci

ABSTRACT

Objective: Although many blood and urine markers have been identified for the diagnosis and follow-up of bladder tumor, they have not yet eliminated the need for cystoscopy and cytology and have not been able to used in routine practice. Endocan (endothelial cell-specific molecule-1, ESM1) proteoglycan (PG) plays an important role in angiogenesis and inflammation. In our study, we aimed to compare the serum endocan/ ESM-1 levels of the patients with bladder tumor with the control group and also to determine if there was a significant relationship between bladder tumor stage and degree and serum endocan levels.

Material and Method: Serum ESM1 levels were measured by ELISA method in 154 patients diagnosed as primary bladder tumor in Istanbul Training and Research Hospital, Urology Clinic and 52 volunteers whose serum cystoscopic evaluation revealed no bladder tumor and the results were compared.

Results: The mean serum ESM1 level in patients with bladder cancer (4.10 ± 2.99 ng/mL) was significantly higher than the control group (3.14 ± 1.23 ng/mL) ($p=0.018$). In the sub-group analysis; serum ESM1 levels were significantly higher in patients with high grade and muscle invasive tumors ($p=0.029$ and $p=0.046$, respectively). The sensitivity is %59.1 and the specificity is %57.7 when the threshold value in the ROC analysis was taken 3.472.

Conclusion: According to the results of our study, we found that increased serum endocan/ESM1 level may have a diagnostic value especially in predicting high grade and muscle invasive bladder tumor. According to this result, serum endocan/ESM1 can reduce the need for cystoscopy and cytology in the diagnosis and follow-up of bladder cancer as a new marker. More controlled studies are needed.

Key words: Bladder cancer, endocan, tumor marker.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri dünyada en sık tanı konan 11. kanserdir. Avrupa’da yaşa göre standardize edilmiş insidansı erkeklerde 27/100.000, kadınlarda ise 6/100.000’dir. Dünyada kanser spesifik mortalitesi en yüksek 14. malignitedir. Avrupa’da yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranı erkeklerde 8/100.000, kadınlarda 3/100.000’dir (1).

Mesane kanserinin %90’ı transizyonel epitel kaynaklı olup, bunların da %75’i kasa invaze olmayan pTa ve pT1 tümörlerdir. Kasa invaze olmayan mesane kanserleri, düşük progresyon riskine ve uzun sağ kalım sürelerine sahipken; kasa invaze mesane kanserleri ise yüksek kanser spesifik mortalite oranlarına sahiptir (2,3). Mesane kanseri tanısı ve takibi rutin olarak sistoskopi ve sitoloji ile yapılmaktadır. Sistoskopi girişimsel bir yöntem olmakla birlikte mesane tümörü takibinde altın standart konumundadır. Üriner sitoloji ise özellikle yüksek dereceli mesane kanserlerinde yüksek spesifiteye sahiptir ancak sensitivitesi düşüktür. Düşük dereceli mesane kanserlerinde ise üriner sitolojinin spesifite ve sensitivitesi daha da azalmaktadır (4-8). Mesane tümörü takibinde gereksiz sistoskopik girişimlerin sayısını azaltabilecek, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip tümör belirteçlerine ihtiyaç vardır. Bugüne kadar birçok tümör belirteci araştırılmıştır fakat araştırılan belirteçlerin sensitivite ve spesifite yüksek bulunsalar bile spesifite sitolojiye göre daha düşük bulunmuştur (9-11). Bu konuda serumda yapılan proteomik bir çalışmada; S100A8 ve S100A9 proteinlerinin sentezinden sorumlu genlerin kanser rekürrensiz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise S100A8 ve S100A9 proteinlerinin heterodimerinden oluşan kalprotektin isimli proteinin, mesane kanserinde anlamlı olarak yüksek saptandığı, kanser saptanmasında yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği ve tümör evresiyle ilişki olduğu bulunmuştur (13).

Biz bu çalışmada, mesane tümörü tanılı hastaların serum ESM1 düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı, mesane tümörü olan hastalarda ESM1 düzeyleri açısından alt grup analizleri yapmayı, ESM1 düzeyleri ile kanser saptanması arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ve tümör T evresi, histolojik derecesi, tümör risk grubu ve tümör büyüklüğü ile serum ESM1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANENİN NORMAL YAPI VE GELİŞİMİ

2.1.1. Mesanenin Embriyolojisi

Mesane mukozası endodermden gelişmiştir. Mesanede sadece trigon mezoderm kökenlidir. Embriyonel gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında ürogenital septum kloakal membranı önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye böler. Ürogenital membrandan primitif ürogenital sinüs gelişir. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşmakta olup üstte yer alan en büyük parçası mesanedir. Mesane başlangıçta allantois ile ilişkili olup allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan ve urakus adı verilen fibröz bir kordon kalmaktadır. Erişkinlerde bu ligament medyan umblikal ligament olarak adlandırılır (14).

2.1.2. Mesanenin Anatomisi ve Fizyolojisi

Mesane; rezervuar görevi üstlenen, içi boş, kastan ibaret, retroperitoneal bir organdır. Mesane kapasitesi türler arasında farklılık göstermektedir (15). Mesanenin idrarın depolanması ve boşaltılması şeklinde iki önemli fonksiyonu vardır. İdrarın depolanma aşamasının başlangıcında mesane gevşeme durumundadır ve mesane içi basınç düşüktür. İdrarın boşaltılması mesanenin koordineli bir şekilde kasılmasını ve üretranın gevşemesini gerektirir (16). Mesane istemli olarak kontrol altında tutulabilen otonomik yapıda bir organdır (17).

Boş mesanenin üç yüzeyi vardır:

- 1) Süperior-üst yüzey
- 2) Posterior-arka yüzey
- 3) İnférieur-alt yüzey

Mesanenin kısımları ise şunlardır:

- a) Fundus-alt: Posterosüperiorda yer alır.
- b) Tepe: Anterosüperiorda yer alır.
- c) Gövde: Posteroinferiorda yer alır. Burada iki adet üreteral orifis vardır.

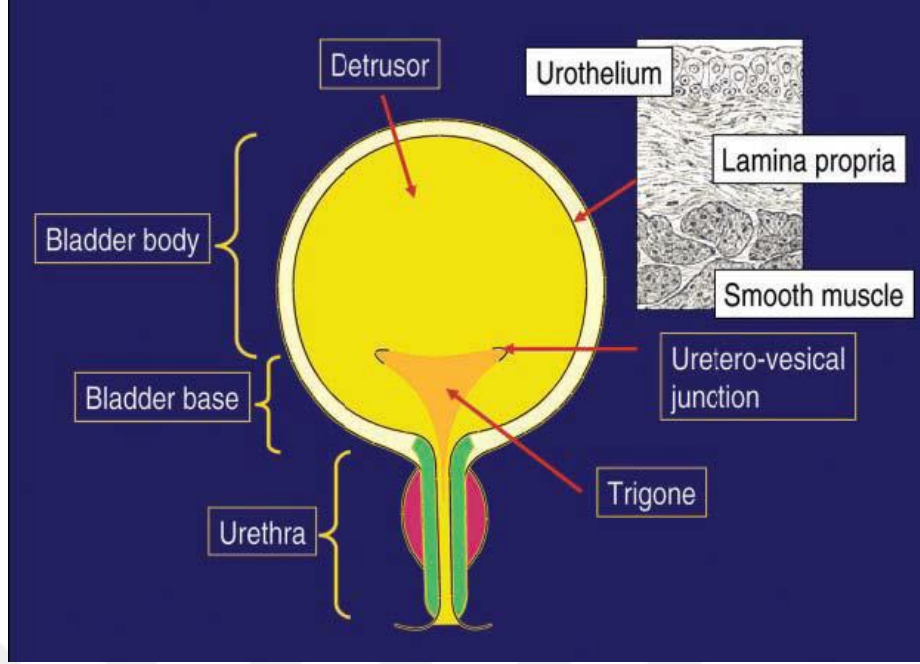
d) Boyun: İneriorda yer alır. İnternal mea bulunur. Boyun kısmından sonrası üretra olarak devam eder.

e) Trigon: Gövde ve boyun kısımlarında bulunan üç açıklık birlikte üçgenimsi bir alan oluştururlar (16,18). (Şekil 1)

Trigon kısmı mesanenin diğer bölümlerinden farklılık göstermektedir. Boş mesanede, mesane duvarı kalındır ve katlanmalara sahiptir. Gerilmiş mesanede ise mesane duvarı ince ve yüzeyi düz olmaktadır. Fakat bu aşamalarda trigon kısmı nispeten düz ve sabit kalmaktadır. Bu farklılık trigon ve mesanenin diğer kısımlarının embriyolojik orijinlerinin aynı olmamasından ileri gelmektedir.

Mesaneyi besleyen ana arterler arteria iliaca interna'nın dalları olan süperior, orta ve inferior vezikal arterlerdir. Mesane otonom sinir sistemine ait hem sempatik hem de parasempatik sinir lifleri ile kontrol edilmektedir. Sempatik sinirler mesane duvarındaki adventisya tabakasında sinir ağı oluştururlar. Bu sinirler muhtemelen duvardaki kan damarları ile bağlantılıdır. Parasempatik sinirler kas liflerinde ve adventisya tabakasında sonlanmaktadır ve idrar yapma refleksinde görevli efferent sinirlerdir. Duyusal sinirler ise mesaneden omuriliğe uzanırlar ve idrar yapma refleksinin afferent kısmını oluştururlar (19).

Mesane dolumu sırasında oluşan doluluk hissi, mesane duvarının kas tabakaları içinde yerleşmiş reseptörler tarafından algılanmakta ve afferent sinirler ile iletilmektedir. Ayrıca mesane, boşalana kadar bir kasılma dalgası başlatma ve sürdürme yeteneği ile organın istemsiz doğasına karşın idrar yapmanın istemli başlatılması ve durdurulması gibi fizyolojik özelliklere sahiptir (20).



Şekil 1. Mesanenin şematik görünümü (16)

2.1.3. Mesanenin Histolojisi

Böbreklerde oluşan idrarın dış ortama aktarılmasında görevli olan kaliksler, renal pelvis, üreter ve mesanenin histolojik yapısı benzerdir. Mesane içten dışa doğru üç tabakadan oluşur;

- A) Tunika mukoza,
 - 1) Çok Katlı Değişici Epitel-Ürotelyum
 - 2) Lamina propriya
- B) Tunika muskularis,
- C) Tunika adventisya.

Tunika Mukoza

Değişici epitel ve lamina propriya'dan oluşur. Mesane mukozası lümene doğru katlanmalar yapmıştır.

Çok Katlı Değişici Epitel (Ürotelyum): Mesane hipertonic özellikteki idrarın depolanması ve bariyer oluşturma görevini özelleşmiş bir epitelyum yapısı ile gerçekleştirir. Mesane iç yüzeyi çok katlı değişici epitel ile döşelidir. Epitele bu ismin verilmesinin nedeni yassı epitel ile prizmatik epitel arasında kalan bir

epitelyum olmasından dolayıdır. Bu organ idrarın biriktirilmesi ve boşaltılması esnasında meydana gelen hacimsel değişikliklere eşsiz bir uyum göstermektedir (21).

Mesane epitelinin idrara karşı bariyer oluşturmaya "impermeabilite" denilmektedir. Eğer epitel tabakası suya geçirgen olsaydı suyun kandan idrara hareketi ile mesanenin içeriği seyrelmiş olurdu. Bu durum gerçekleşmediği için mesane epiteli etkin bir bariyer olarak nitelendirilebilir. Bariyer oluşturma özelliğinin; iki hücre arasındaki birleşme kompleksine, mesanede bulunan iyon pompalarına veya kalın yüzeysel hücre zarına bağlı olduğu düşünülmekteydi (22–25). Parsons'ın çalışmaları bu bulguların kısmen doğru olduğunu fakat mesane yüzey glikozaminoglikanlarının (GAG) mesane duvarı ve idrar arasında majör permeabilite bariyerini oluşturduğunu ortaya koymuştur (26). Hidrofilik özellikteki GAG tabakasının bakteriler, mikrokristaller, proteinler ve kalsiyum gibi maddelerin epitele yapışmasının engelleyen spesifik olmayan bir bariyer görevi yaptığı tespit edilmiştir. Bu tabakanın bazı hastalıklarda ve asit sebebiyle ortadan kalkması durumunda bakteriler ve mikrokristaller hücre yüzeyine daha kolay yapışmakta ve sonuçta enflamasyon ve hassasiyet ortaya çıkmaktadır. GAG'lar negatif yüklü, birbirini takip eden disakkarit birimlerinden (Hyaluronik asit, kondroitin 4-sülfat, dermatan sülfat vb.) oluşmaktadır (26,27).

Mesane epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur. Organ boş iken yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümeneye doğru çıkıntı yapar. Mesane idrarla dolduğu zaman, yani organ gerildiğinde epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırası halinde görülür ve yüzeydeki hücreler yassılaştır (28).

Hicks ve Koss'a göre çok katlı değişici epitel üç ayrı hücre tipinden oluşmaktadır (22,29):

- a) Yüzeyel (Süperfisyal) Hücreler,
- b) Ara Bölgedeki Hücreler,
- c) Bazal Hücreler.

Yüzeyel Hücreler: Bu hücreler geniş, eliptik şekilli olup tarak benzeri görünüşleri vardır. Normal bir sıçan mesanesinde hücreler çift çekirdekli olabilirler ve asidofil karakterde hücre zarına sahiptirler (30). Üriner lümen ile ilişki halinde olan bu zar oldukça düzensizdir ve apikal sitoplazmanın içine doğru derin girintilerle nüfuz etmektedir. Mesaneye özel olan yüzeyel hücrelere ait zar kalın plaklardan

meydana gelir. Bu plaklar daha ince bir zarın yaptığı dar şeritlerle bölünür. Mesane kasıldığında yüzeyel hücrelerin zarı ince bölümlerden katlanır ve kalın plaklar iğ şeklinde içeri çökerek kesecikler oluştururlar. Bu kesecikler; boş mesanenin iç yüzeyinde bulunan hücrelerin sitoplazması içinde, kalın plakların yerleştiği depolar olarak iş görür. Kesecikler mesane dolduğunda genişleyen hücre yüzeyine yayılırlar (31–33). İğ şekilli kesecikler “fusiform kesecikler” olarak adlandırılırlar. Fusiform kesecikler yüzeyel hücrelerin lüminal sınırları boyunca çok sayıda, bazal bölgelerinde ise az sayıda görülmektedir. Keseciklerin birçoğu bazı bölgelerde kümeler oluşturmuşlardır. Yüzeyel hücrelerde genişlemiş kesecikler ve multiveziküler cisimcikler de ayırt edilebilmektedir (22). Gerek multiveziküler cisimcikler gerekse fusiform kesecikler kullanım dışı olduklarında lizozomlar aracılığı ile yok edilmektedir. Lüminal yüzeydeki hücre zarı ile bu sitoplazmik keseciklerin zar yapıları aynıdır, hepsinde asimetrik birim membran (AUM) yapısı tespit edilmiştir (29–34). Hicks ve Ketterer yüzeyel hücre zarını izole edip burada bulunan plakları incelediklerinde, bu bölgelerin altıgen şeklinde düzenlenmiş alt birimlerden oluşan bir yapı gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (35). Her bir alt birimin de yıldız şeklinde düzenlenmiş küçük alt birimlerden meydana gelen bir hegzamer olduğunu gözlemlemişlerdir. Kafes benzeri bu yapının fonksiyonel önemi netlik kazanmamış olsa da plaklardaki bu düzenlenmenin sitoplazmadaki filaman sistemi için dayanak noktası olarak görev yaptığı, böylece mesanenin genişlemesi esnasında özelleşmiş zarın yırtılmasına ve kopmasına engel olduğu düşünülmektedir (32,33).

Yüzeyel hücreler birbirlerine ‘zonula occludens’ denilen sıkı bağlantı bölgeleri ile bağlıdırlar (22). Yüzeyel hücrelerin sitoplazmalarında lümene paralel uzanan, yaklaşık 6 nm çapında sayısız keratin filamanı bulunur. Bunlara “tonofilament” denir. Tonofilamentler, hücre boyunca devam ederler ve belli aralıklarla yer alan dezmozomlarda plazma zarına dayanırlar. Bu durum, organın kasılma gevşeme hareketi sırasında mesanede meydana gelen hacim değişikliklerine uyum sağlanması açısından önemlidir (36,37).

Yüzeyel hücrelerde Golgi kompleksi, sitoplazmanın bazal kısmında çekirdeğin yanında yer alır (29). Bu hücrelerde az sayıda granüllü endoplazmik retikulum vardır. Sitoplazmada küme şeklinde serbest ribonükleoprotein partikülleri,

birkaç mitokondri bulunmaktadır (22,38–40). Ayrıca farklı tiplerde lizozomlar gözlenmiştir (29).

Ara Bölgedeki Hücreler: Bu bölgedeki hücre sayısı organın durumuna göre değişir. Mesane boşken 5-6 hücre kalınlığında iken, gerilmiş mesanede sadece bir hücre kalınlığındadırlar. Çekirdekleri ovaldir. Bazal hücelere göre daha büyüktürler. Sitoplazmalarında tonofilamentler, mitokondri, serbest ribonükleoprotein partikülleri, lizozomlar ve Golgi kompleksi vardır. Bu hücrelerde çok sayıda büyük, heterojen sekonder lizozomlar gözlenmiştir.

İlaveten yüzeyel hücrelerdeki gibi çeşitli kesecikler de görülebilmektedir. Sitoplazmik zarları keskin sınırlıdır ve çok sayıda katlanmalar yapmaktadır. Birbirlerine dezmozomlar ile bağlıdırlar.

Bazal Hücreler: Prizmatik veya kübik hücrelerden oluşurlar ve ince bir bazal zar üzerine oturmuşlardır. Bazal zar sık sık içeri doğru derin katlanmalar yapmaktadır. Yarım dezmozomlar sayesinde plazma zarları sık aralıklarla bazal laminaya bağlanmaktadır. Sitoplazmalarında tonofilamentler, çok sayıda serbest ribonükleoprotein partikülleri, mitokondri, az gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum ve farklı tiplerde kesecikler bulunmaktadır (22,40). Normal koşullarda mesanede epitelyum tabakaları arasında az sayıda mast hücrelerine rastlanmaktadır. Hicks'in in-vivo deneylerinde, çoğalma aktivitesinin bazal hücrelerin olduğu bölgede; metabolik aktivitenin ise çok çekirdekli yüzeysel tabakada gerçekleştiğinin ortaya çıktığı görülmektedir. Bununla birlikte çok katlı değişici epitelde genel olarak hücre bölünmesinin az olduğu belirtilmiştir (41). Sıkı bağlantı bölgeleri ve dezmozomlar normal mesane epitelinin yapısal bileşenleridir. Nexus yapıları epitelyum hücrelerini düzensiz bir şekilde birbirine bağlamaktadır (42).

Lamina Propriya: Epitelin bazal zarı ile tunica muskularis arasında yer alır. Burada bağ doku lifleri, bağ dokusu hücrelerinin yanı sıra yoğun kan damarları ve sinir sonlanmaları bulunur (19). Bağ dokusu liflerinden elastik liflerin bileşimi olan elastin mesanenin kasılma ve gevşemesinde önemli rol oynar. Elastin mesanenin trigon kısmında yoğun olarak bulunur. Trigon embriyonik olarak mezoderm orjinalidir. Mezodermal dokularda elastin ekspresyonu yapılmaktadır (43). Kollajen tip I ve tip III ile elastin mesane duvarının mekanik özelliklerini belirler. Yapısal kollajenler daha çok lamina propriyada epitelin altında, subserozada ve detrüör kası

oluşturan kas lifleri arasında bulunur. Bu kollajenler bazal lamina ile temas halindedir ve hücreler bazal laminaya yüzey reseptörleri (örneğin integrin) ile bağlıdır. Bazal lamina laminin, fibronektin, kollajen tip IV ve nidojenden oluşur ve destek görevi yapar (17).

Tunika Muskularis

Mesanede içte ve dışta uzunlamasına, ortada ise halkasal şekilde uzanan üç düz kas tabakası bulunur. Düz kasın peristaltik kasılmaları ile idrar böbreklerdeki kalikslerden üretere oradan da mesaneye doğru hareket eder (19). Mesane detrusör kası nispeten hızlı hareket eden bir düz kastır ve burada düz kas miyozin izoformlarının hızlı kasılan tiplerinin ekspresyonları yapılmaktadır. İdrarın boşaltılması için kasılma mekanizmasının işlemesi intrasellüler kalsiyum ve miyojenik tonusun artması ile başlar. Kalsiyum miktarında meydana gelen değişiklik, kontraksiyonu; miyozin hafif zincir fosforilasyonu yoluyla aktive eder. Bu süreç kalsiyum, miyozin fosforilasyonu ve kasılma arasındaki ilişkiyi belirleyen bir seri hücrel sinyalizasyon ağı tarafından düzenlenir. Mesane detrusör kası sinirler tarafından salınan ya da lokal olarak mevcut olan çok sayıda transmitter için reseptör bulundurulur. Kasılma için gerekli en önemli reseptörler muskarinik ve pürinerjik (P2X1) reseptörleridir. Düz kas kontraksiyonu pelvik sinirler tarafından salınan asetil kolin aracılığı ile ayarlanır. Asetil kolin mesanedeki muskarinik reseptörlere bağlanan transmitter moleküldür. Normal mesanenin kasılmasına muskarinik reseptörlerin M3 alt tipi öncülük eder. En önemli gevşeme mekanizması ise adenilat siklaz/cAMP yoludur. Bu yol adrenerjik β_3 -reseptörleri tarafından aktive edilir. Çoğunlukla düz kas hücrelerinin oluşturduğu mesane duvarında düz kas olmayan hücreler de vardır. Bunlar hacim sensörü olarak görev yaparak kasılmaları koordine ederler (16,44).

Tunika Adventisya

Mesaneyi dıştan saran bağ dokusudur. Bu tabakadan mesaneyi besleyen kan damarları, sinirsel uyarımını sağlayan sinir lifleri girer ve çıkar (19).

2.2. MESANE KANSERİ

2.2.1. Mesane Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Bugün mesane kanseri etiyolojisine ilişkin birçok konu üzerinde tartışılmaktadır. Mesane kanseri, çevresel faktörlerin kanser oluşumundaki etkisinin anlaşılması yönünden tarihsel bir öneme sahiptir. Çevresel faktörlerin mesane kanserlerinin büyük çoğunluğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (45,46).

Sigara Kullanımı: Tütün kullanımı ile ilişkisi uzun zamandan beri bilinen mesane kanserinde sigara riski arttırmaktadır. Sigara kullanımı erkekler ve kadınlar için mesane kanseri oluşumunda eşit etkiye sahiptir (46–48). Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2–3 kat artırır (2). Sigara, kimyasal karsinogenler ve reaktif oksijen türevlerinden zengin olmakla birlikte, mesane kanserine yol açan özgün karsinogen faktörler tam olarak belirlenememiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler (Arlaminler), N-nitroso bileşikleri ve ansatüre aldehitler sigarada bulunan potansiyel karsinogenlerdir. Ayrıca sigara içenlerde karsinogenik triptofan metabolitlerinin ve nitrozaminlerin idrarla atılımı artmaktadır (2,49). Sigara içmeyi bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır ancak risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmemektedir (2).

Mesleki Ve Çevresel Etkenlere Maruz Kalma: Mesane kanserlerinin yaklaşık beşte biri mesleki kimyasallara maruz kalmayla oluşabilmektedir. Mesane kanseri ile ilişkili meslekler; kumaş boyama, tel kablo tekstili, lastik sanayi, petrol endüstrisinde çalışanlar, deri sanayide çalışanlar, badanaacılar/matbaacılar, ayakkabı imalatçıları ve boyacıları, kuaförler, kamyon sürücüleri, fare zehiri üreticileri, lağım işiyle uğraşanlar şeklinde sıralanabilir (49,50). Bu mesleklerde çalışanlar, 2-naphthlamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4-4-diaminobiphenyl (benzidine) ve 2-amino-1-naphthol gibi mesane kanseri riskini arttıran karsinogenlerle normal insanlara göre daha fazla temas halindedirler (51–54).

Enfeksiyon ve Şistozomiyazis: Şistosomiyazis, “Schistosome” parazitinin kana bulaşması ile oluşan enfeksiyöz bir hastalıktır. İnsanlarda bu parazitin dört türü görülmektedir. Bunlar; S. haematobium, S. mansoni, S. Japonicum ve S. Intercalatum'dur. Bunlardan S. haematobium diye adlandırılan bakteriler üriner

sistem enfeksiyonuna neden olur ve yassı hücreli mesane tümörü insidansını belirgin olarak arttırmaktadır. Bu enfeksiyon yaygın olarak kuzeybatı Afrika, güneybatı Asya ve Madagaskar'da görülür. Şistosomiyazisin endemik olduğu Mısır'da mesane skuamöz hücreli karsinomu erkeklerde en sık görülen kanser türüdür (53). Ayrıca uzun dönem üriner kateter kullanımı %2-10 oranında mesane kanseri riskini arttırmaktadır. Uzun süren taş tedavisinin de mesane kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (49,53).

Onkogenler Ve Tümör Süpresör Genler: Onkolojik araştırmalar karsinojenlerin genom değişimi ile malign tranformasyonu başlattıklarını göstermiştir. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden çıkmasına imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir. Mesane kanserine eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik derece ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir (53,54). Onkogenler daha kolay fark edilse de karsinogenezis sürecinde hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan tümör baskılayıcı genlerdeki inaktivasyon da eşit etkide bir mekanizmadır. Birkaç baskılayıcı gen mesane kanseri ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar; p53 geni, 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p16 ve p19 proteinleri genlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü ve 9q'nun 9q32-33 bölümüdür (54,55).

Diğer Risk Faktörleri: Yapay tatlandırıcılar içinde sakarinin mesane kanseri oluşumuna neden olduğu tartışılmaktadır (52,56). Fareler üzerinde yapılan toksisite testlerinde sakarinle mesane kanseri arasında ilişki bulunması üzerine, 1977 yılında FDA (Food and Drug Administration /Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından sakarinin gıdalara katılımı yasaklandı (51,52). Ancak söz konusu yıllarda sakarinin yerini tutabilecek bir tatlandırıcı bulunmaması sebebiyle JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives and Contaminants/ Gıda Katkıları ve Kodeksi Komitesi) günlük tüketilecek 0-2,5 mg/kg sakarinin insanlarda kanser riskini arttırmayacağını belirterek, gıdalarda kullanılmasına izin vermiştir (57). Yaş ve cinsiyet mesane kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazla görülür ve genellikle 60 yaş üstü bireylerde daha sık rastlandığı

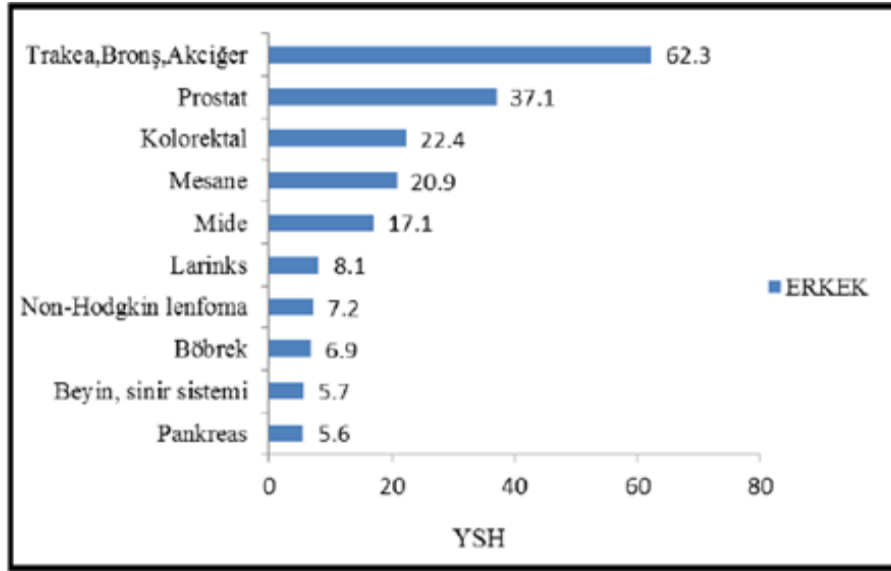
saptanmıştır (58,59). Diyetle yüksek oranda doymuş yağ ve kilo kaybına neden olan formül ilaçların tüketilmesi mesane kanseri için risk faktörüdür. Yine diyetle fazla oranda (günlük 4 bardak) kahve tüketilmesinin mesane kanseri için risk faktörü olduğu varsayılmaktadır. Kahve ile birlikte suni tatlandırıcı kullanmak, sigara içmek riski daha da artırmaktadır (49,53,59,60). Pelvise yapılan yüksek doz radyoterapinin mesane kanseri insidansını 4 kez arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki radyasyon dozu ve süresi ile ilgilidir. Over kanseri olan kadınlarda radyoterapi sonrası mesane kanseri gözlenmiştir (49,52,56). Bir kemoterapik ajan olan siklofosamid de mesane kanseri açısından risk faktörüdür. Bu ajanın mesane tümörü riskini 9 kez artırdığı belirtilmiştir. Bu etki için latent dönem 8–10 yıl gibi uzun bir süredir (56).

2.2.2. Mesane Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi

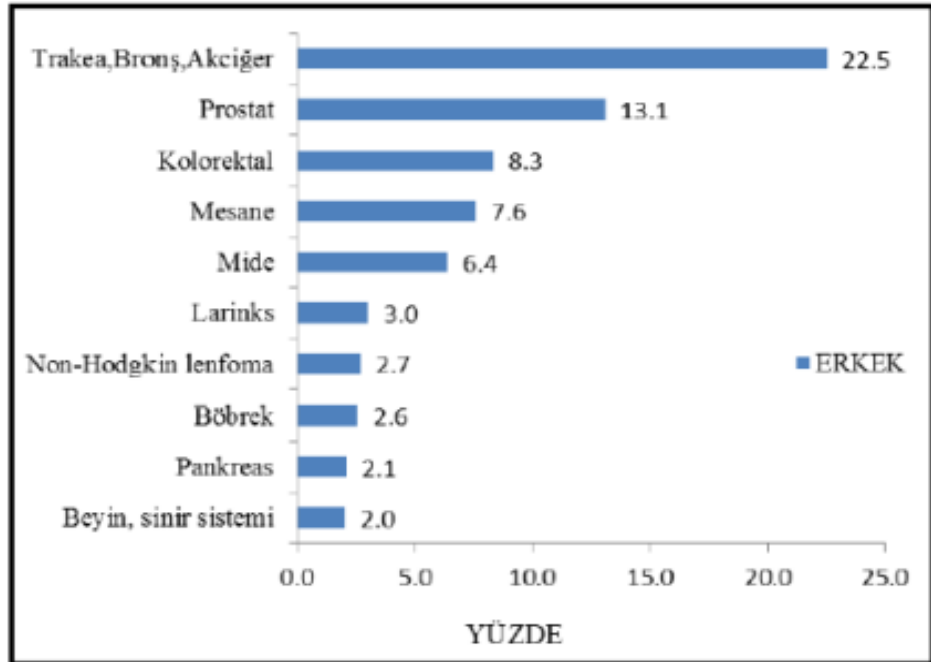
Mesane kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile 4. sırada görülmektedir. Kadınlarda ise %2,5 ile tüm kanserler içinde 8. sıradadır. Mesane kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerinin %2,9'unu; kadınlarda ise %1,5'ini oluşturmaktadır (51,52,61). Amerika'da her yıl yaklaşık 68.000 insana mesane kanseri tanısı konulmaktadır. Bunlardan 50.000'i erkek ve 18.000'i kadın hasta olarak tanımlanmaktadır (59). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılı verilerine göre erkeklerde en çok görülen on kanser türünde mesane kanseri, akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alır (62). Tanıda ortalama yaş 65 ve üstüdür. İnsidans yaşla beraber artmaktadır. Mesane kanseri insidansı endüstrileşmiş ülkelerde Asya ve Afrika ülkeleri gibi az gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Bu farklılıklar herediter ve çevresel faktörlerin etkisine bağlıdır (59,60,63).

Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2011 verilerine göre erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına göre mesane kanseri %20,9 ile dördüncü sıradadır. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin içinde yine mesane kanseri %7,6 ile dördüncü sıradadır (Şekil 2,3) (1).

Uluslararası kanser araştırma ajansı (IARC) tarafından yayımlanan Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türüne bakıldığında mesane kanseri Türkiye'de 4. sırada, IARC'a üye 24 ülkede 5. sıradadır (1). (Tablo 1)



Şekil 2. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2011, Dünya Standart Nüfusu 100.000 Kişide)



Şekil 3. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011) (1)

Tablo 1. Uluslararası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı (1)

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011

2.2.3. Mesane Kanseri Histopatolojisi

Mesane tümörleri yaşamı tehdit etmeyen düşük dereceli yüzeysel papiller lezyonlardan, yüksek dereceli ve yüksek evreli tümörlere kadar çok geniş bir yelpazede bulunabilirler (2,64,65).

Papilloma: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) normal değişici epitel hücrelerinden ibaret epitelyal bir tabakanın ince bir fibrovasküler sapla desteklendiği bir papiller tümör tipi tanımlamıştır. Ürotelyum normal kalınlıktadır. Bu gibi lezyonlar hiçbir zaman invazyon yapmazlar, iyi huyludurlar ve bir kez çıkartıldıklarında tekrarlamazlar (3,66,67).

Değişici Epitel Hücreli Karsinom: Mesane kanserinin %90'ından fazlası değişici epitelyum karsinomudur. Değişici epitel hücreli mesane tümörü, ağrısız pıhtılı hematüri ile karakterize ileri yaş hastalığı olarak bilinmektedir (2,9).

Karsinoma İn-situ (CIS): Düz, papiller yapıda olmayan, neoplazik epitelyum olarak tanınır. CIS, semptom vermeden ya da sık idrara çıkma ve ağrılı idrar yapma şeklinde belirtilere sebep olabilir. CIS'lı hastaların %80-90'ında tümör hücrelerinin yapışkanlığı az olduğu için idrarın sitopatolojik incelenmesinde sonuç pozitif olabilir (3,68). Literatürde farklı karsinoma in-situ tipleri tanımlanmıştır. Histolojik incelemede nispeten daha kolay tanınan tip pleomorfik büyük hücreli karsinomdur. Kötü prognoza sahiptir. Patolojisi CIS olan hastalarda tümörün tekrarlama oranı oldukça yüksektir (2,68).

Skuamöz Hücreli Karsinom: Mesanenin skuamöz hücreli karsinomu Avrupa ve Amerika'da seyrek görülürken (%1-3), şistosomiyazis enfeksiyonunun endemik olduğu dünyanın bazı bölgelerinde (özellikle Mısır'da) çok daha sıktır (2).

Şistosomiyazis zeminindeki skuamöz hücreli karsinom daha genç yaşta görülmektedir ve kronik irritasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Şistosomiyazis ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomların çoğu iyi ve orta diferansiye iken diğerleri çoğunlukla az diferansiyedir. Genel olarak kasa invaze ileri evreli olarak ortaya çıkarlar. Skuamöz hücreli karsinomda acil cerrahi tedavi gerekir (3,68).

Adenokarsinom: Tüm mesane kanserleri içinde yaklaşık %1-2 oranında görülür ve primer adenokarsinom ile urakal karsinomu içerir (3,68). Skuamöz karsinomlarda olduğu gibi mesane adenokarsinomları da tanım gereği tümörün ancak tamamı glandüler morfolojide ise adenokarsinom olarak kabul edilir. Ürotelyal karsinom alanlarının seçilebildiği olgular ise glandüler farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom olarak sınıflanır (2). Adenokarsinomlar kural olarak klinik yönden metastaz veya komşuluk yoluyla yayılım dışlandıktan sonra primer mesane kökenli kabul edilmelidir. Epitelyal belirteçler olan sitokeratin 7 ve 20'nin birlikte pozitifliği ürotelyal karsinom lehinedir. Çoğu ileri evreli olarak ortaya çıkar ve kötü prognoza sahiptir (68). Urakal karsinomlar nadirdir, mesane dışındadır ve genellikle adenokarsinom özelliğine sahiptir. Urakal karsinomlarda göbekten kanlı veya mukuslu bir akıntı olabilir. Urakal karsinomların prognozu primer mesane adenokarsinomlarından daha kötüdür (3,68).

Non-Epitelyal Tümörler: Epitelyum kökenli olmayan tümörler tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Mesanenin non-epitelyal hücreli kanserleri ender ve agresif seyirli tümörlerdir. Epitelyal hücreli kanserlerde glandüler veya skuamöz hücreli diferansiasyon bulunabilir ve bunların non-epitelyal hücreli kanserlerden ayırıcı tanısı; uygun tedavinin seçilmesi ve hastalığın seyri açısından önemlidir (2,69). Mezenkimal tümörler histolojik olarak çoğunlukla iğsi çekirdekli hücrelere sahiptirler. Leiomyomlar üriner sistemde en sık mesanede görülür ve benign mesane tümörlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Diğer non epitelyal tümörler içinde başlıcaları; lenfoplazmositer neoplaziler, malign fibröz histiyositom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör, postoperatif iğsi hücreli nodül, soliter fibröz tümör, paraganglioma, hemanjiom ve anjiosarkomdur (2,9,68).

Sekonder Tümörler: Mesanin sekonder tümörleri, daha çok anatomik olarak komşu organlardan direkt yayılım yoluyla gelişir. Daha seyrek olarak

metastatiktir. Komşuluk yoluyla yayılım daha çok prostat, serviks ve rektosigmoid malignitelerden kaynaklanır (2,51).

2.2.4. Mesane Kanseri Derecelendirilmesi

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Sıklıkla kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak gruplandırılır. Tümörün derecesi ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır (70,71).

Papilloma (Grade 0): Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların 7'den fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler (53,55).

İyi Diferansiye Tümörler (Grade 1): Önce fibrovasküler bir sap ve 7 tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve Uluslararası Ürolojik Patologlar Birliği (ISUP) tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır (53,55).

Orta Derecede Diferansiye Tümörler (Grade 2): Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Bu tümörler WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (Low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır (53,55).

Kötü Diferansiye Tümörler (Grade 3): WHO ve ISUP'un yeni sınıflandırmasında yüksek dereceli (High grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez (53,55).

Tablo 2. Mesane Kanseri 1973 WHO ve 2004 WHO/ISUP sınıflaması

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

Tümörlerin sınıflandırılması 2004 WHO derecelendirmesine göre, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmi (PUNLMP) ve düşük dereceli ve yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar şeklindedir (Tablo 2). Orta diferansiye grup elimine edilmiştir. Bu grup ve PUNLMP, 1973 WHO sınıflandırmasında çelişki konusuydu. Risk potansiyeline göre tümörleri daha iyi sınıflaması ve üniform bir tanı sağlamasından dolayı 2004 WHO sınıflandırmasının kullanımı desteklenmektedir.

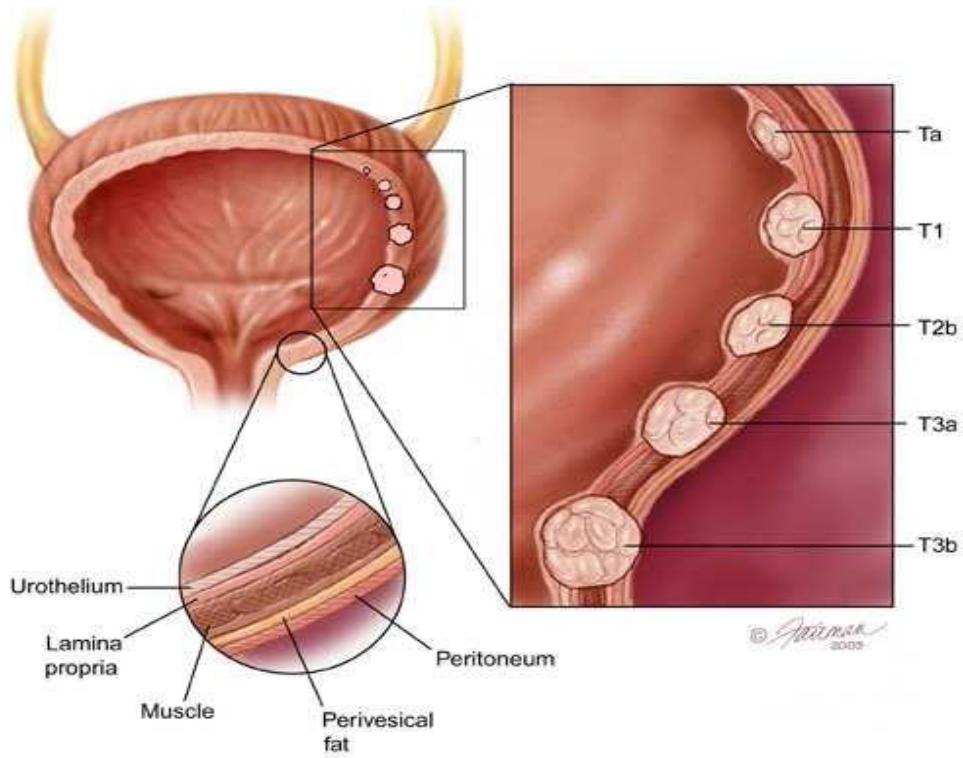
Bununla beraber 2004 WHO sınıflandırması yeni klinik çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, tümörler 1973 ve 2004 WHO sınıflandırmalarının her ikisi de kullanılarak derecelendirilmektedir (53).

2.2.5. Mesane Kanserinin Evrelendirilmesi

Mesane kanserinin tedavisini ve prognozunu tayin edebilmek için evrelendirme önemlidir (Şekil 4). Mesane kanseri evrelemesi mesane duvar tutulumu, bölgesel tutulum ve uzak metastaza göre yapılır (72,73) (Tablo 3).

Tablo 3. Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması

T - Primer Tümör	
TX	Primer tümör tespit edilemeyen
T0	Primer tümör yok
Ta	Non invasiv papiller karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Tümör kası invaze etmiş
	T2a Tümör süperfisyal kası invaze etmiş
	T2b Tümör derin kası invaze etmiş
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
	T3a Mikroskopik olarak
	T3b Makroskopik olarak(ekstrevezikal kitle mevcut)
T4	Tümör bunlardan herhangi birine invaze: Prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
	T4a Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajinayı invaze etmiş
	T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze etmiş
N - Lenf düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri tespit edilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümleri invazyonu yok
N1	Gerçek pelviste 1 adet lenf düğümü metastazi(hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N2	Gerçek pelviste birden çok lenf düğümü metastazi (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N3	Ana iliyak lenf düğümü veya düğümlerine metastaz
M - Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var



Şekil 4. Mesane tümörünün evrelendirmesi (74)

2.2.6. Mesane Kanserinde Belirti ve Bulgular

Mesane kanserinin tipik belirtisi ağrısız makroskopik hematüridir. Hematüri sürekli olabileceği gibi aralıklı da olabilir. Hematüri ile başvuran hastaların %20-30'unda ağrılı idrar, ani idrar yapma hissi ve sık idrara çıkma gibi irritatif semptomlar rapor edilir (3,68). İrritatif semptomları olan hastalarda aktif enfeksiyon gibi bu durumu açıklayacak benign bir patoloji saptanmıyorsa ürotelyal tümör mutlaka düşünülmelidir. Makroskopik hematüriyle başvuran hastaların %15'inde mesane kanseri saptanmaktadır. Mikroskopik hematürilerin ise yaklaşık %6'sında tümör hücrelerine rastlanır (75). Lokal yayılımı ya da uzak metastazları olan hastalarda üst üriner sistem tıkanıklığı ve buna bağlı yan ağrısı görülebilir. Ayrıca pelvik ağrı veya kemik ağrısı ile alt ekstremitelerde ödem ya da yan ağrısı, kaşeksi, iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı görülebilir (5,76). Mesane kanserli hastaların çoğunda hastalığın doğası gereği belirgin fiziksel bulgu olmayabilir. Pelvis kemiğine invaze

olacak kadar büyük bir tümör varsa fizik muayene ile suprapubik bölgede tümör ele gelebilir (3,68).

2.2.7. Hastalığın Doğal Seyri

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin doğal seyrini tahmin etmek tümör heterojenitesi nedeni ile mümkün değildir. Kasa invaze olmayan mesane kanserini karakterize eden iki özellik hastalığın rekürrensi ve progresyonudur. Rekürrens ve progresyon riskleri; histolojik grade, invazyon derinliği, multisentrisite, tümör çapı, vasküler ve lenfatik invazyonun varlığı veya yokluğu, CIS varlığı veya yokluğu gibi birçok histopatolojik faktöre bağlıdır. Her ne kadar bu konvansiyonel değerler bazı prognostik bilgiler verse de, her tümörün malignite potansiyelini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

Tüm mesane tümörlerinin % 80'i tanı anında kasa invaze olmayan mesane kanseridir ve bunların da %70'i pTa'dır. Ta tümörler genel olarak düşük dereceli tümörlerdir. Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin %30'u pT1 tümörlerdir. CIS, yüksek dereceli bir tümördür ve tüm mesane tümörlerinin %10'unu oluşturur (77). Kasa invaze olmayan mesane kanserli hastalar eğer sadece TUR ile tedavi edilirlerse %60 ila 90'ı nüks eder. CIS ile birlikte bulunan pT1 tümörlerde rekürrens %80'den fazla bulunmuştur (77).

2.2.8. Mesane Kanserinde Tanı Yöntemleri

Laboratuvar Bulguları

Rutin Testler: Gözle görülen hematüri olmadığı zaman mikroskopik hematüri tam idrar tetkiki ile gösterilir. Hematüri nedeni ile anemi gelişeceğinden tam kan sayımı yapılır. Tümör üreter orifislerini tutmuşsa böbrek yetmezliği gelişebilir ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır (57,64,68,71,76).

İdrar Sitolojisi: İdrarda bulunan mesane epitel/karsinom hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesidir. İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları; yüksek histolojik dereceli, henüz sistoskopide görünür hale gelmemiş tümörlerin invazyon yapmadan önce saptanması, karsinoma in-situnun belirlenmesi ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastaların takibi olarak bildirilmektedir. Mesane

irrigasyonu ve işeme ile alınan idrardan daha iyi tanımlanabilen hücreler elde edilebilir (3,11,68,77).

Flow Sitometri: Malign epitelyal hücrelerde DNA içeriği artmış olduğu için pek çok merkezde sürüntü ile alınmış epitel hücreleri flow sitometri ile incelenmektedir. Flow sitometri ile mesane kanserlerinin % 80'ine tanı konulabilir. Bu yöntem yüksek dereceli ve invazif tümörleri daha iyi saptar (51,68,72,77).

Hücre Yüzey Antijenleri: ABO kan grubu antijen sistemi, kan hücreleri veya epitel hücreleri üzerindeki glikoprotein veya glikoproteinlerin taşıdığı karbonhidrat antijenleridir. Yapılan çalışmalarda malign ürotelyal transformasyon ile mesane kanser hücrelerinin, ABO kan grubu antijenlerinin salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (45).

Tümör Belirteçleri: Mesane tümörü antijeni (BTA), nükleer matriks proteini (NMP22), otokrin motilite faktörü reseptörü (AMFR) ve hyalüronidaz son zamanlarda geliştirilen yeni tümör belirleyicileridirler (11,68,77,78) (Tablo 4).

Tablo 4. Tümör belirteçleri

Markers (or test specifications)	Overall sensitivity (%)	Overall specificity (%)	Sensitivity for high-grade tumours (%)	Point-of-care test	LE
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70	No	2b
Microsatellite analysis	58-92	73-100	90-92	No	1b
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-79	62-92	No	2a
Nuclear matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92	Yes	2a
BTA stat	29-83	56-86	62-91	Yes	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	No	3
Cytokeratins	12-88	73-95	33-100	No	3

BTA = bladder tumour antigen; LE = level of evidence.

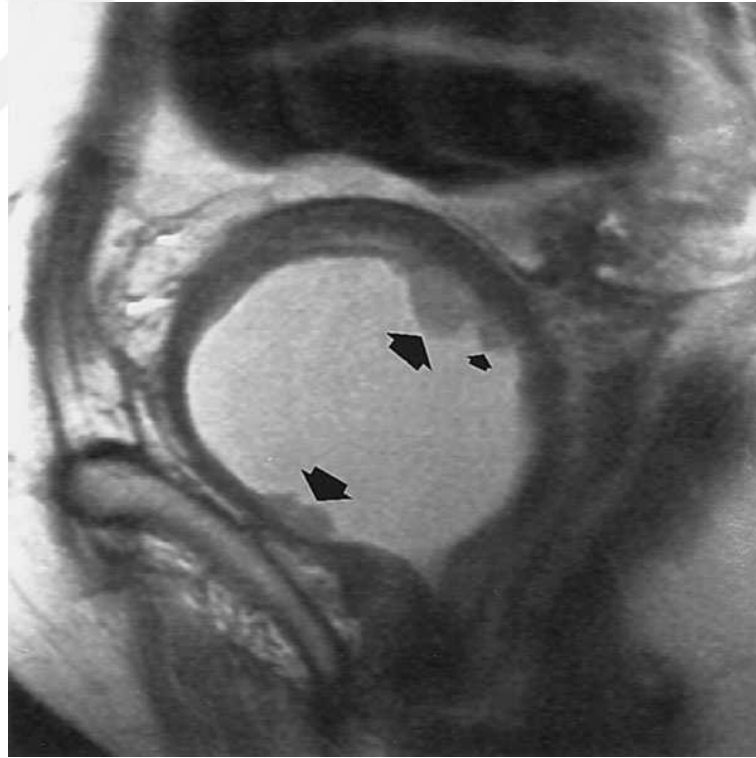
Görüntüleme Yöntemleri

Mesane kanserinde tümörün mesane katlarını tutma derecesi, lokal invazyonu ve uzak metastazlarının belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinin önemli bir rolü vardır.

Ultrasonografi: Mesane kanserinin tanı ve evrelemede çok önemli bir tetkiktir. Ucuz olması ve kontrast madde gerektirmemesi bu yöntemin avantajlarıdır (79,80).

İntravenöz Pyelografi (IVP): Hematürinin değerlendirilmesinde kullanılacak görüntüleme yöntemlerinden biridir. Büyük tümörlerde mesanede dolun defekti, invazif tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir (68,79).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRI): BT ve MRI taraması invazif mesane tümörlerinin pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Şekil 6). Özellikle kasa invaze olmayan tümörlerde lokal evrelemenin daha doğru yapılmasını sağlarlar (Şekil 5). BT lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ama mikroskopik bilgi vermez (79).



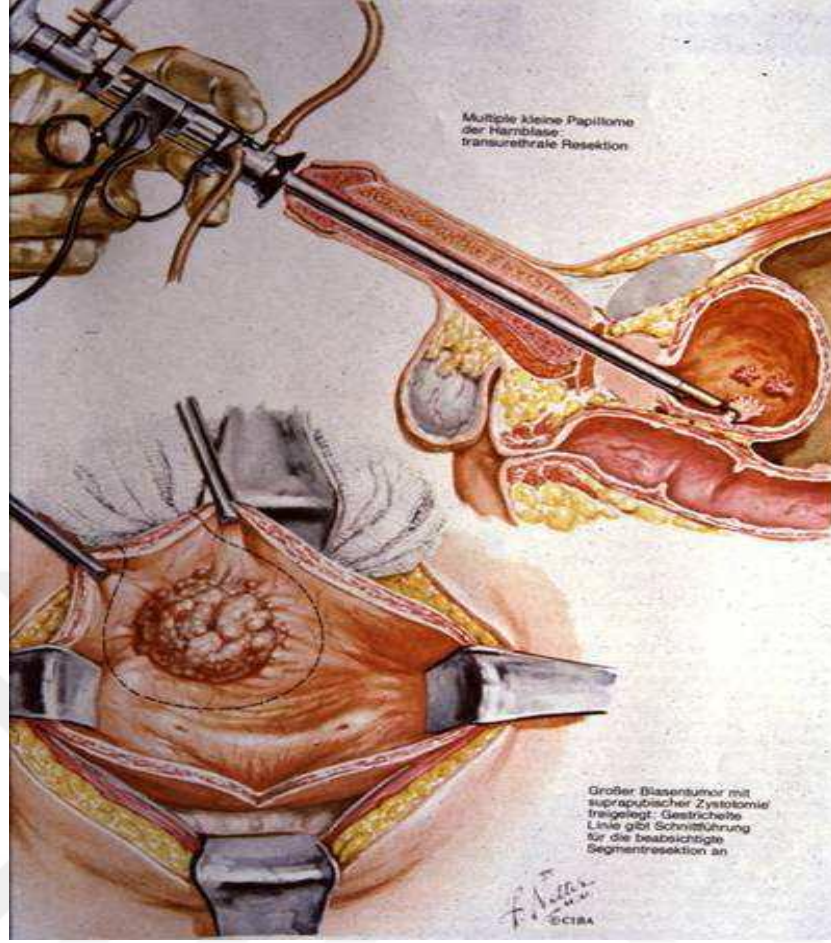
Şekil 5. Kasa invaze olmayan mesane tümörünün MR görüntüsü.



Şekil 6. İnvaziv mesane tümörü MR görüntüsü.

Mesane tümörlerinin metastazlarının değerlendirilmesinde akciğer tomografisi, şüpheli alanlarla ilgili görüntülemeler (beyin tomografisi ve kemik sintigrafisi) gerekli olabilir (3,49,57,68).

Sistoskopi: Mesane tümörlerinin tanısında sistoskopi altın standart ve en güvenilir inceleme yöntemidir (6,8,75,80). Özellikle kasa invaziv olmayan tümörlerde sistoskopi sırasında yapılan biyopsi ve transüretral rezeksiyon işlemleri tümörün patolojik tanısında kullanılmakta ve tümörün sınıflandırılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca anestezi altında yapılan bimanual muayene ile lokal invaziv hastalık hakkında fikir edinilebilir (81–84). Tetkikin invaziv, zaman alıcı ve kısmen pahalı olmasının yanı sıra sedasyon ya da anestezi gerektirmesi en büyük zorluğudur. Ayrıca bazen üretra veya mesanede iyatrojenik zedelenmeye neden olabilmesi, kullanılan sistoskopun görüş açısının sınırlı olması nedeniyle mesane tabanı ve boynunda yerleşen lezyonların değerlendirme gücü, sistoskopi sonrası az da olsa üriner enfeksiyon gelişme riski olması nedeni ile sistoskopiye alternatif yöntemler önerilmiştir. Ancak bugüne kadar sistoskopinin yerini alabilecek bir yöntem ortaya konamamıştır (8,81,83,84).



Şekil 7. Sistoskopi ve açık tümör rezeksiyonu.

Sistoskopi sırasında papiller veya solid bir tümör görülüyorsa biyopsi alınmalı veya transüretal rezeksiyon yapılmalıdır (3,68) (Şekil 7).

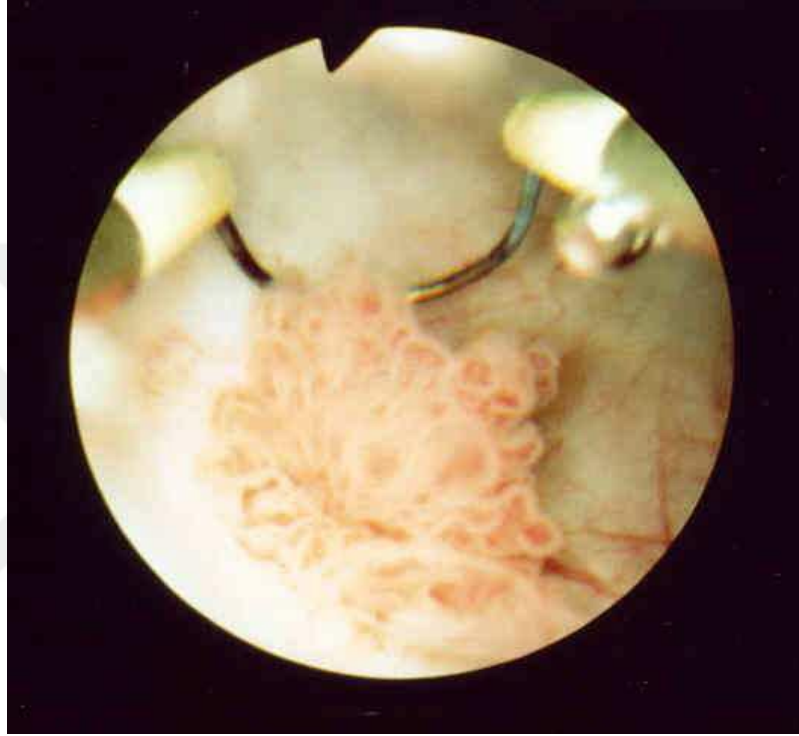
2.2.9. Mesane Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Mesane kanserlerinde tedavi tümörün evresine, derecesine, yayılımına göre çeşitlilik göstermektedir. Mesane kanserlerinde tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve bunların kombine uygulanması şeklinde yapılmaktadır (75).

Cerrahi Tedavi

Transüretal rezeksiyon (TUR): Tüm mesane kanserlerinde başlangıç tedavisi tümörün transüretal (TUR) rezeksiyonudur (Şekil 8). Tümör eğer sistoskopide görülüyorsa tümörün transüretal rezeksiyonu için hasta operasyona

hazırlanmalıdır. TUR tedavi edici rolünün yanında tanı koydurucudur ve uygun evrelemeye izin verir. Böylece kasa invaze olmayan kanserler kontrol altına alınır (52,59,68,72). TUR'un özellikle düşük evre ve kasa invaze olmayan tümörlerin tedavisinde etkinliği yüksektir (3,52,85).



Şekil 8. Transüretal rezeksiyon (TUR).

Kaliteli bir TUR için mesane içindeki tümör hücrelerinin rezeksiyonu yapıldıktan sonra mesane kas dokusundan da örnekler alınarak ayrı olarak patolojiye gönderilmesi gereklidir. Mesane kas dokusundan örnek alınmadan tamamlanan TUR eksik kabul edilir (2,84).

Parsiyel Sistektomi: Parsiyel sistektomi mesanenin bir parçasının, arkasındaki peritonla beraber tam kat geniş olarak eksizyonunun yapılması durumudur. Amaç tümörün tam olarak çıkarılmasını sağlamak ve organın normal fizyolojisini koruyabilmektir (86,87). Ayrıca bu yöntem cerraha lenfadenektomi yapma şansı da sağlar. Parsiyel sistektomi vücut görünümünün bozulmaması ve

üriner sistemin devamlılığının sürdürülmesi gibi mesane koruyucu bir yaklaşım sağladığı için ürologlar tarafından ilgi çekicidir (88,89). Parsiyel sistektomi ancak uygun seçilmiş hastalarda ideal bir tedavi şekli olabilir. Bu tedavinin uygulanacağı hastalar belirlenirken çeşitli yerlerden (Üretra, prostat gibi) biyopsi alınmalıdır. Özellikle karsinoma in-situ varlığı söz konusu ise parsiyel sistektomi yapılmamalıdır (52,88,89).

Radikal Sistektomi: Mesane kanseri bazı hastalarda transüretal rezeksiyon (TUR) ile kontrol edilirken büyük tümör, çoklu odak, yüksek evre ve dereceli hastalarda sıklıkla uygulanacak standart tedavi yöntemi radikal sistektomidir (90–93). Radikal sistektomi erkeklerde lenfadenektomi ile birlikte sistoprostatektomi şeklinde yapılır. Prostatik üretrada tümör yayılımı varsa veya yaygın karsinoma in-situ varsa ürektomi de yapılmalıdır. Kadınlarda mesane, üretra, uterus, fallop tüpleri, overler ve vajen ön duvarı çıkartılır (5,52,68,87,94). Radikal sistektomi sonrası mesane kanserinin durumu, hastanın mental, fiziksel özellikleri ve barsak kullanımını kısıtlayacak bir hastalığı olup olmaması göz önünde bulundurularak üriner diversiyon yöntemlerinden biri uygulanır (95,96). Kontinan olmayan diversiyonlarda barsak segmentinden (genellikle ileum) bir kanal oluşturulur. Üreterler barsak segmentinin proksimaline anastomoz edilir. Distal uç tarafında kutanöz stoma yapılır. Hastalar stomalarına bağlı bir idrar torbası taşımak zorundadırlar (94,96). Kontinan ortotopik üriner diversiyonda ise barsak segmentinden yeni mesane oluşturulup hastanın üretrasına anastomoz yapılır ve bu şekilde idrar kontinansı sağlanmış olur (68). Ortotopik mesane radikal sistektomi uygulanan hastalarda ileal konduite göre çeşitli avantajları olan bir yöntemdir. Hastalara normale yakın bir mesane fonksiyonu sağlayarak kontinan kalmalarını, spontan idrar yapabilmelerini sağlayabildiği gibi, üretral nüks oranını azaltmakta, üretranın takibini kolaylaştırmakta ve daha iyi vücut imajı sağlamaktadır (94,96,97).

İmmünoterapi

İmmünoterapotik stratejiler antitümör etkiyi ya pasif ya da aktif immünite yoluyla sağlamayı hedeflemektedir. Pasif immünitede etkili moleküller veya hücreler direkt olarak alıcıya verilir. Aktif immünite ise alıcının immün sistemi aktive edilerek tümör hücrelerinin tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır. Mesane kanserinde pasif immünite yoluyla immünoterapi yapılmaktadır. En etkili

immünoteropatik ajan intravezikal yol ile uygulanan Bacille Calmette-Guerin (BCG)'dir (52,57,59,95,97).

İntravezikal BCG kuvvetli lokal enflamatuvar yanıtı açar, tümör progresyonunu geciktirir, nükslerin engellenmesinde kullanılır ve sistektomi ihtiyacını azaltır. Aynı zamanda genel sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de hücre döngüsünü artırdığı iddia edilmektedir (49,95,98,99).

BCG uygulamasında en sık görülen yan etkiler mesane irritasyonuna bağlıdır. Mesanede rahatsızlık hissi, hematüri, poliüri, dizüri, ateş, ağrı, sistit ve sistemik BCG enfeksiyonu (BCG sepsisi) gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle hematüri varlığında veya TUR'dan kısa bir süre sonra üretra ve mesanede açık yaralar olabildiğinden intravezikal BCG uygulaması yapılmamalıdır. Tedavi yapılıyorsa da mutlaka ara verilmelidir (49,98,99).

İnterferon, interlökin ve keyhole limpet hemosiyanın hastalık nükslerinin önlenmesinde başarılı sonuç verdiği ve kemoterapötikler kadar aktif olduğu kanıtlanan diğer immünoteropatik ajanlardır (54).

Kemoterapi

Mesane tümörlerinin tedavisinde anti-neoplastik ilaçlar intravezikal ve sistemik olarak uygulanabilmektedir. Sistektomi sonrası lokal ya da uzak nükslere bağlı olarak hastaların kaybedilmesi nedeniyle preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) sistemik kemoterapiler sistektomi ile birlikte kullanılacak tedavi yöntemleridir (100) . Neoadjuvan kemoterapi tümör evresini küçülterek cerrahi sınırları negatifleştirmek ve mikro-metastazları yok etmek amacıyla uygulanır. Adjuvan kemoterapi ise sistektomi sonrası nüksü geciktirmek veya engellemek ve sağ kalımı uzatmak amacıyla kullanılmaktadır. Metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin en çok kullanılan kemoterapötik ajanlardır (3,72,75). Bazı olgularda TUR sonrası immünoteropatik ajanlarda olduğu gibi kemoterapötik ajanlar da verilerek tedavi yapılabilmektedir. Tümörleri tamamen rezeke edilmiş hastalarda tümör tekrarını azaltmak veya mesanede çok yaygın olduğundan TUR'un imkansız olduğu tümörlerin palyatif tedavisinde kullanılmaktadır (3,57). En sık kullanılan intravezikal kemoterapik ajanlar; mitomisin-C (DNA sentezini baskılayan, alkile edici bir ajan), tiyotepa (alkile edici

bir ajan), doksorubisin, Calmette (BCG'nin zayıflatılmış formu), epirubisin şeklinde sıralanabilir (68). Mesane tümörlü hastalara tek ajan ile sağlanan yanıtın oranını yükseltmek ve süresini uzatmak amacıyla birkaç ajanın birlikte kullanıldığı kombine kemoterapi tedavisi de uygulanmaktadır (3,49,68).

Radyoterapi

Radyasyon tedavisi kasa invazif mesane tümörlü hastalarda radikal sistektomiye alternatif olarak uygulanır. Ayrıca kemoterapi ile kombine şekilde de uygulanabilir. İleri evre mesane tümörlerinde hastaların yaşam kalitesini artırmak ve artan semptomların kontrolünde palyatif radyoterapi ve kemoterapinin kullanımı etkilidir (5,68,72).

2.2.10. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar

Sistektomiye Bağlı Komplikasyonlar: Radikal sistektominin en önemli komplikasyonu ameliyat sırasında arter ya da ven yaralanmasına bağlı şiddetli kanamalardır. Ameliyat sırasında fark edilmediği zaman ameliyat sonrası dönemde kanama hasta için sorun olabilir. Radikal sistektominin bir diğer komplikasyonu ise yine ameliyat sırasında rektal perforasyondur. Rektal yaralanmalar hastada pelvik veya abdominal apse gibi septik komplikasyonlara neden olabilir (2,87). Parsiyel sistektomide ise ameliyat sonrası dönemde vajina ve barsak fistülleri komplikasyon olarak görülebilmektedir (87). Sistektomi sırasında sinir koruyucu cerrahi uygulanabilmesine karşın erkek hastalarda erektil disfonksiyon sıkça görülür. Ayrıca bu ameliyatlardan sonra hastalarda atelektazi, pnömoni, emboli gibi pulmoner komplikasyonlar; konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak komplikasyonlar görülebilmektedir (96). Stres ülseri ve kanamaları, yara enfeksiyonu ve evisserasyon, nazogastrik drenajın uzatılmasına bağlı ileus, derin ven trombozu sistektomiye bağlı diğer komplikasyonlar olarak sıralanabilir (2,96).

Üriner Diversiyona Bağlı Komplikasyonlar: Üreter anastomozlarında ayrışmaya bağlı idrar fistülü, ödem veya hematoma nedeniyle obstrüksiyon ve intestinal anastomoz kaçaklarına bağlı peritonit üriner diversiyonlu hastalarda komplikasyon olarak görülebilmektedir (87,96). Ortotopik mesane rekonstrüksiyonunda barsak ile üretra arasına yapılan anastomozda darlık

görülebilmektedir. İdrar retansiyonunun farklı nedenleri olabilmekte ve bazen hastanın yaşam boyu kendini kateterize etmesi gerekebilmektedir. Pyelonefrit genellikle sık görülen bir komplikasyondur. Kısa barsak sendromlu hastalarda ishal, safra tuzlarının malabsorbsiyonu ve vitamin B12 eksikliği ve bazı üriner diversiyon ameliyatları sonrasında geç dönemde sekonder maligniteler görülebilmektedir (8).

2.3. MESANE TÜMÖRÜ VE İMMÜN SİSTEM

Tümör oluşumu ile immün sistem fonksiyonları arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (101–106). Son yıllarda bu ilişkiyi tüm açıklığıyla ortaya koymaya çalışan klinik ve laboratuvar araştırmaların sayıca arttığı görülmektedir. Tümör immünolojisinde yeterli ve tam işlev gören bir immün sistem, genel anlamda iyi bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir. Özellikle mesane kanserli olgularda 1970’lerde uygulanmaya başlayan intravezikal BCG tedavisinden sonra bu çalışmalar çoğalmıştır.

Son 20 yıldır tümör immünolojisi konusunda güncel temel ve klinik araştırma çalışmalarını şekillendiren birçok önemli kavram ortaya çıkmıştır (107). Her ne kadar normal immün sistem tümör büyümesi ve yayılmasına karşı önemli bir bariyer oluşturamasa da, immün sistemin manüplasyonu tümör gelişimine yol açabilir. Tümöre karşı etkin bir immün cevabın indüksiyonu hayvan modellerinde çok belirgin bir şekilde gösterilmektedir, insanlarda da bazı başarılar elde edilmiştir. Birçok kanser hastasında anti-tümör immünitesinin yetersiz gelişiminden, tümöre bağlı değişiklikler sorumlu tutulabilir. Bununla birlikte immün disfonksiyonun nasıl önlenileceğinin daha iyi anlaşılması sağlanarak, kanser tedavisi için daha etkin bir role sahip olacak immün hücrelerin aktivasyonu için yeni stratejilerin geliştirilmesi ümit edilmektedir (108).

Periferik kan lenfositlerinin immünfenotiplendirilmesi; doğuştan veya kazanılmış immünolojik hastalıkların, intrauterin enfeksiyonların, malign hastalıkların ve otoimmün hastalıkların tanısında ve hastaların tedaviye yanıtlarının izlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Monoklonal antikor ve akım sitometri tekniğindeki son gelişmelerle, hücresel immün sistemi daha iyi tanımlamak mümkün olmuş, klinik ve epidemiyolojik çalışmalara ışık tutulmuştur. Lenfoid seri

hücrelerini, biyolojik fonksiyonları ve yüzeylelerinde eksprese olan antijenlere göre üç ana grupta toplamak mümkündür:

- 1) T Lenfositler,
- 2) B Lenfositler,
- 3) Natural Killer (NK) Hücreleri.

2.3.1. T Lenfositler

Periferik kan lökositlerinin % 20-30 kadarını lenfositler, periferik kandaki lenfositlerin de %70-80'ini T lenfositler oluştururlar. T lenfositler, timusta geliştikleri ve timus bağımlı hücreler oldukları için "T hücreleri" adını alırlar. İmmün cevabı başlatan antijene spesifik efektör yanıtı oluştururlar. Çeşitli çözünür maddeler üreterek diğer lökosit aktivitelerini de regüle ederler. Lenfositlerin efektör ve regülatör olmak üzere iki ayrı fonksiyonu vardır;

- 1) Effektör fonksiyonları;
 - a) Hücrel sitotoksikite,
 - b) Hücrel immünite (Geç tip aşırı duyarlılık).
- 2) Regülatör fonksiyonları;
 - a) B ve T hücrelerin, monosit ve makrofajların aktivitesini artırmak,
 - b) İmmün cevabı baskılamak,
 - c) Sitokin salgılamak.

Etkilerini direkt temas veya diğer immün hücrelerin aktivitelerini etkileyerek gösterirler. İmmün sistem tümör rejeksiyonunda kritik bir role sahiptir ve T lenfositler etkili bir tümör immün yanıtının gelişmesinde en önemli hücrelerdir (101–106). Bu nedenle tümörlü olgularda pek çok immün tedavi modeli T hücre cevabının aktivasyonuna odaklanmaktadır (106). T hücrelerinin önemi, reaktif T hücrelerinin fare tümörlerine transferiyle hayvanları daha sonraki uygun canlı tümör hücrelerinden korumaları, hatta bazı durumlarda oluşmuş tümörlerin rejeksiyonunu sağlamaları ile kanıtlanmıştır. Dahası T hücrelerinin CD8 ve bazı olgularda CD4'e karşı antikor kullanarak in-vivo delesyonu, normalde immün tedavinin değişik formları tarafından indüklenen anti-tümör aktiviteyi elimine eder (108).

Yüzeylelerinde CD4 taşıyan lenfosit alt grubu; geç duyarlıktan sorumlu efektör hücrelerle, sitotoksik ve supressör T hücrelerinin olgunlaşmasında yardımcı olan ve B hücrelerinin de antikor yapan plazma hücrelerine dönüşmelerini uyaran T

hücrelerini içermektedir. Bu nedenle CD4 belirteci taşıyan bu lenfositlere “yardımcı/uyarıcı T lenfositler” (T Helper/inducer) denilmektedir. T lenfositlerin %65’i CD4, %35 kadarı CD8 eksprese etmektedir (108).

CD4 T lenfositler, antijeni sınıf II doku grubu antijenleri ile birlikte olduklarında tanınırlar. T Helper lenfositler, antikor yapıcı B hücrelerinin, sitotoksik ve supressör T hücrelerinin aktivitelerini güçlendirir ve düzenlerler. Bu hücreler çeşitli lenfokinler salgılayarak, T ve B hücrelerinin, monosit ve makrofajların ve diğer bazı nonspesifik immün hücrelerin sayıca ve etkinlikçe güçlenmelerini sağlarlar.

Antijen hazırlanması sırasında CD4 T lenfositler ya tip 1 sitokinleri üreten hücrelere (Th1 hücreler) haline ya da tip 2 sitokinler üreten hücrelere (Th2 hücreler) dönüşürler. Tip 1 sitokinler IL-2, IFN-gama ve lenfotoksin de denilen TNF-B’yi içerir. Bu sitokinler intrasellüler parazit ve özellikle tüberkülinin geç tip aşırı duyarlılığı gibi, hücrel immün yanıtın komponentleri için önemlidir. Tip 2 sitokinler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-9 ‘u içerirler ve hücre dışı parazitlere karşı gelişen immün yanıtlar ve allerjik reaksiyonların önemli komponentleridirler. Tip 1 ve tip 2 sitokinler aynı zamanda immün yanıt esnasında B lenfositler tarafından üretilen antikorun izotipini de etkilerler.

Yüzeylerinde CD8 taşıyan lenfosit alt grubu ise; geç duyarlık reaksiyonlarını, antikor yapımını engelleyen T supresör (baskılayıcı) hücreler ile sitotoksik aktivite gösteren efektör T hücrelerini içermektedir. Ancak bu hücrelerin optimal etkinliklerini gösterebilmeleri için CD4 hücrelerin yardımına ihtiyaçları vardır. CD8 sitotoksik T lenfositler virüs, parazit ve bakteri ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere doğrudan saldırırlar. Bu hücreler, antijen sunan hücrenin hücre dışından aldığı antijeni tanımada CD4 hücreler kadar başarılı değildir. Ancak; virüs proteinleri gibi hücre içinde sentezlenen antijenlerin sitoplazmada işlem görmesinden sonra MHC sınıf I molekülleriyle kombine olup yüzeye taşınmalarıyla tanıyabilirler. Tanınmanın ardından sitotoksik hücreler hedef hücre ile direkt temas sağlayarak hücrenin ozmotik dengesini bozarak onu lizise uğratar. Aktive olmuş T lenfositler periferde bölünerek hafıza ve efektör hücreleri meydana getirirler. Hücrel immün yanıtın sorumlu T lenfositlerin yabancı bir proteini tanınması için bu proteinin öncelikle antijenik peptidlerine ayrılması ve "antijen sunan hücreler" adı verilen konak

hücrelerin yüzeylerine yerleşmesi gerekir. Bütün konak hücreler gerektiğinde antijen sunabilir. Ancak bazı hücreler bu amaç için uyum sağlamışlardır ve T hücre aktivitesinin kontrolünde önemli rol oynarlar.

Monositler, dendritik hücreler ve B lenfositler antijen sunan hücreler arasında sayılabilir. Antijen, antijen sunan hücreler üzerindeki MHC (Major Histocompatibility Complex) proteinlerinin üzerine bağlanır ve bu kombinasyon T hücre reseptörü (THR) tarafından tanınır. Özet olarak; T lenfositlerin immünolojik fonksiyonlarını gerçekleştirebilmeleri için başka hücrelerin yüzeylerinde bulunan antijenlerle temas etmeleri gerekir. Lenfosit fonksiyonları ile ilgili bilgilerimiz son 20 yıl içinde T ve B lenfositlerin, ardından da Th ve Ts lenfositlerin tanımlanması ile birlikte belirgin olarak artmıştır. Lenfosit alt gruplarının neoplazilerde immünregülatuar role sahip oldukları bilinmektedir. İyi işlev gören bir immün sistem tümörlere karşı konakçı savunma mekanizmalarının işletilmesinde gereklidir. Yine iyi görev yapan bir immün sistem sadece terapötik anlamda değil prognostik anlamda da (lenfosit aberrasyonlarının kötü prognoz kriteri olabileceği gibi) bir kriter kabul edilebilir. T lenfosit alt gruplarının aktivitesi stres, operasyon, tedavi, sistemik kemoterapi ve radyasyon gibi birçok faktöre bağlıdır (109). NK hücreleri ise değişik grup tümör hücrelerine ve viral enfekte hücrelere karşı spontan sitolitik aktiviteye sahip olmakla birlikte, aktiviteleri interferon ile hızlı bir şekilde artabilmektedir (110). Farelerde yapılan in-vitro çalışmalarda farklı çeşit tümör hücrelerini öldürme kabiliyeti bulunan NK hücrelerinin aktivitesi insanlarda periferal kanda, değişik metotlar kullanılarak araştırılmış ve çeşitli kanser hastalarında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (111–113).

Kanserin varlığı ve derecesi lenfosit alt gruplarının dağılımından anlaşıldığı üzere immün cevabı tetikler gibi görünmektedir. İmmün sistemin bu terapötik süreçte aktif bir rol mü aldığı yoksa sadece basit olarak pasif bir yanıt mı verdiği halen sorulan bir sorudur. Hücre aracılı immünitinin kanserli hastalarda tümör immünolojisinde anahtar rol oynadığına dair artan oranda kanıtlar mevcuttur. İnsan kanser dokusunda ve özellikle intravezikal BCG instilasyonunu takiben T lenfosit infiltrasyonunun önemine ilgi gittikçe artmaktadır (114,115). Bubenik ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmalarda mesane kanserli hastalarda hastalığa bağlı lenfosit sitotoksitesi gösterilmiştir (116).

Son immünohistolojik gelişmeler, monoklonal antikorların gelişmesi ile birlikte, lenfosit subgruplarının periferik kanda ve dokularda çalışılmasına ve tanımlanmasına imkan vermiştir (117). Bazı çalışmada ürolojik kanserli hastalardan alınan periferik kandan çalışılan T lenfositlerinin re-aktivitesi ve fenotipik dağılımı analiz edilmiş ve hastalığın evresi ile ilişkilendirilmiştir. Değişik malign hastalıklarda bozulmuş selüler ve hümorale immün yanıtlar tanımlanmıştır (111,118,119). Ürolojik kanser hastalarında lenfosit aktivitesi ve T lenfosit alt grupları arasındaki ilişki bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (111). Çalışma sonuçları Ts hücrelerin tümörde hücre aracılı immün cevabın modülasyonunda rol aldığı yönündedir. Yapılan çalışmalarda intravezikal olarak uygulanan BCG'yi takiben mesane mukozasında primer olarak Th hücrelerin intravezikal birikimlerinin olduğu gösterilmiştir (120). Ratliff ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda ise, gerek CD4 gerekse CD8 T lenfositlerin mesane kanserinin BCG ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için mutlaka gerekli olduğu gösterilmiştir (121). Artmış Th hücreleri aynı zamanda idrarda eş zamanlı olarak artmış IL-2 (Th hücrelerinden salınan bir lenfokin) seviyeleri ile birlikte bulunmuştur (122). Bu çalışmalar Th lenfositlerin rekürren mesane tümörlerinde önleyici olarak önemli rol alabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

2.3.2. B Lenfositler

B lenfositler kemik iliği kaynaklı hücrelerdir. Olgun B lenfositler membranlarında bulunan ve antijen bağlamaya yarayan immünglobulin yapısındaki yüzey molekülleri ile diğer lenfositlerden ayrılırlar. B lenfositler periferik kandaki lenfositlerin %5-15 kadarını oluştururlar. Vücuda giren yabancı antijenlere karşı antikor salgılayıp "hümorale immün yanıtı" oluştururlar. B seri hücreler vücutta immünglobulin (Ig) sentezleyebilen tek hücre grubudur. İstirahat halindeki lenfositlerde, sadece Ig'ler mevcuttur ve spesifik antijenler için reseptör görevi üstlenirler. B serisinin efektör hücresi olan plazma hücreleri ise, büyük miktarlarda Ig proteini salgırlar. Salgılanan immünglobulinler "antikor" adını alır ve toplam serum proteininin % 25'ini oluştururlar. Aktive olmuş B lenfositler bir yandan bölünerek, bir yandan da değişime uğrayarak memory B lenfositleri ve plazma hücrelerini oluştururlar.

B hücreleri, humoral immün cevabı oluşturmanın yanında iki önemli göreve daha sahiptir: Bunlardan birincisi T hücreleri için antijen sunan hücre görevini üstlenmek, ikincisi ise diğer immün sistem hücre fonksiyonlarını etkileyen bazı lenfokinleri salgılamaktır.

2.3.3. Naturel Killer (Doğal Öldürücü, NK) Hücreler

1970'li yıllarda Rosenberg ve arkadaşları lösemili ikizlerde özgün hücresel anti-tümör yanıtı araştırırken "background lytic" aktivite adını verdikleri endojen spontan sitotoksik aktivitenin varlığını ortaya çıkarmışlardır. Daha sonraları monoklonal antikolar kullanılarak; tümör hücrelerine karşı aktivasyon, viral infeksiyonlara karşı direnç ve hematopoezis regülasyonu gibi birçok aktivitesi olan ayrı bir lenfosit alt grubunun olduğu anlaşılmıştır (110). Fenotipik ve hedefe olan spesifite bakımından NK hücreleri heterojen bir alt gruptur. Kemik iliğinden kök alan NK hücreleri periferik dolaşıma girer ve belirli dokularda yerleşirler. NK hücreleri kandaki lenfoid seri hücrelerinin % 15'ini oluşturmaktadırlar. İstirahat halindeki NK hücreleri, IL-2 uyarımı ile aktive olarak LAK hücrelerini (Lymphokine Activated Killer) oluştururlar. Bunlar tümör hücrelerini nonspesifik sitotoksik etkiyle öldürebilme yeteneğine sahip olan hücrelerdir. Lenfositler konakta tümöre karşı immünolojik yanıtı temsil ettiklerinden, mesane kanserli hastalarda T lenfosit alt gruplarının çalışılması hastaların immün durumları ile ilgili faydalı bilgiler sağlayacaktır. T hücreleri ve NK hücreleri ile elde ettiğimiz bilgiler mesane kanserli hastalarda bu tümörün davranışının belirlenmesinde faydalı olabilir. T hücre veya NK lenfosit sayısında anlamlı değişiklikler saptanan mesane kanserli hastalar daha yakından takip edilebilir hatta bu hastalarda daha erken dönemde daha agresif tedaviler planlanabilir.

2.3.4. Akım Sitometri ve Kullanım Alanları

Akım sitometri, süspanse hücrelerin bir akış kanalı boyunca geçerken tek tek deteksiyonu ve/veya ayrışımını sağlayan bir cihazdır. 1934 yılında Moldaven isimli araştırmacının "akım boyunca kan hücrelerinin sayımı" tekniğini pekiştirmesi ile başlayan tarihi süreç hızlı adımlarla gelişmiş ve günümüzde hücrelerin tek tek araştırılması aşamalarına kadar geliştirilmiştir. Akım sitometri bu hızlı gelişim sonrasında ışık mikroskopuna bile üstünlük sağlamıştır. Işık mikroskopunda bir

defada 100-1.000 hücre yaklaşık 5 dakikada incelenebilirken, akım sitometride 1.000 - 1.000.000 hücre bir dakika gibi kısa bir sürede incelenebilmektedir. Bu yüzden günümüzde akım sitometri pek çok araştırmada kullanılmaktadır. Akım sitometrinin kullanım alanları arasında immünfenotipleme, DNA analizi, hücre proliferasyonu ve ölümünün incelenmesi, RNA ve protein içerik analizi, membran permeabilite ve potansiyellerinin değerlendirilmesi sayılabilir. Bunlardan başka akım sitometri ile ilaç alım ölçümleri ve mikroorganizma tayini yapılabilmektedir. Ayrıca intrasellüler açıdan kalsiyum iyon tetkikleri, pH ölçümleri, glutasyon analizi ve virüs ile viral ürün tayinleri de son yıllarda akım sitometrinin önem kazandığı başlıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (108).

İmmünfenotipleme: Eksprese ettikleri antijenlere karşı geliştirilmiş, immünfloresan işaretli monoklonal antikorlar kullanılarak hücrelerin identifiye edilmesi akım sitometrinin en kapsamlı alanlarından birisidir. Hücrelerin özellikle birbirleri arasında etkileşimi; adezyon ve metabolizmalarını düzenleyen fonksiyonel membran proteinleri olan antijenlerle bu antijenlere bağlanma özelliği gösteren epitoplara arasındaki bağlanmaya dayanır. Bu özellik genel anlamda akım sitometrinin kullanımında önemli bir yere sahiptir. İmmünfenotipleme yapılarak heterojen bir hücre popülasyonunda belli tür hücrelerin belirlenmesi ve ayrıştırılmasında rol almaktadır. Özellikle periferik kanda lenfositlerin alt gruplarının tayini ve kemik iliğinde lösemi ve lenfoma tiplendirilmesi akım sitometrinin bu ana kullanım alanı kapsamına girmektedir (108).

2.4. ENDOCAN

Endotelial hücreye spesifik molekül-1 (ESM1) olarak da adlandırılan endocan, 1996 yılında Lassalle ve ark. (122) tarafından insan umbilikal ven endotelial hücre (HUVEC) cDNA kütüphanesinden elde edilmiştir. Protein kısmı tek gen tarafından üretilen ve GAG olarak DS içeren bir PG'dir (122). Yapıda DS, tek bir zincir halinde aminoasit olan serin rezidüsüne kovalent olarak bağlıdır. Posttranslasyonel modifikasyon sonrası oluşan matür ESM1 molekülü 50 kDa ağırlığındadır (123,124). Protein kısmı 165 aminoasit uzunluğunda bir polipeptit zincirinden oluşur (125). Amino terminal bölgesinde 19 aminoasit uzunluğunda, hidrofobik rezidülerce zengin tipik bir sinyal peptid sekansı içermektedir (122).

ESM1 sisteince zengin olup protein kısmının yaklaşık % 10'unu sistein rezidüleri oluşturur (122). Bu sistein rezidülerinin 18 tanesi N-terminal ucuna doğru yoğunlaşmıştır. ESM1'in proanjiogenik büyüme faktörlerine ve proinflamatuvar sitokinlere cevaben tümör endotel hücrelerinden, böbrek ve akciğer endotelinden salgılandığı belirlenmiştir (122,125,126).

ESM1 insülin benzeri büyüme faktörü-bağlayıcı protein (IGFBP) ailesine, protein yapısı bakımından % 15-28 oranında benzerlik göstermektedir. Bu yüzden ESM1 molekülü IGFBP ile ilişkili protein 6 (IGFBPrP6) olarak da isimlendirilmiştir (122,127). Cyr61/CTGF/Nov (CCN) proteinler, gene ekstraselüler matrikste yer alan proteinlerden olup hücre göçü ve adezyonu, karsinogenez, apoptozis inhibisyonu ve anjiyogenez gibi birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli fonksiyonları yerine getirirler (128). ESM1 molekülü CCN proteinlerine de yapı olarak % 13-20 oranında benzerlik göstermektedir (127,129).

Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler, HUVEC kültüründe ESM1 sentez ve sekresyonunu artırmaktadır. İnterlökin-4'ün ESM1 üzerine bir etkisi olmamasına karşılık, interferon-gama (IFN- γ) 'nın ESM1 sekresyonunu baskılayıcı etkisi vardır (124). Sağlıklı insan serumunda ESM1 PG'inin düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (125). Yapısal ve işlevsel olarak ESM1'in kanser ve inflamasyonda potansiyel bir rolünün olduğu fikri son zamanlarda ortaya çıkmıştır. ESM1 hücre adezyonunun düzenlenmesinde, tümör yayılımında ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynar (123). ESM1'in inflamatuvar olaylarla ilgili rolü hakkında literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Endotel hücresinden salınan ESM1 endotelial aktivasyonun bir belirteçidir. ESM1'in inflamatuvar reaksiyonlardaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, akut ve şiddetli sepsis olgularında dolaşımında ESM1 düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca sepsis hastalarında kan ESM1 düzeylerinin sepsis şiddeti ve iyileşme süreci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (124,130). Diğer taraftan TNF- α tarafından sekresyonu artan ESM-1 molekülleri (124), lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) aracılığıyla lökositlere bağlanarak, LFA-1 ile intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) 'in etkileşimini inhibe eder (123,131). Böylelikle lökositlerin aktivasyon ve adezyonunu önlediği için ESM-1'in anti-inflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada ESM1 düzeylerinin anti-inflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-10 ile korelasyonunun

olması bu düşünceyi desteklemektedir (132). Bu nedenle yazarlar sepsiste dolaşımdaki ESM1 artışının endotel aktivasyonunun şiddetini göstermesinin yanı sıra, vücudun doğal anti-inflamatuar etkisine katkıda bulunabileceğini de ifade etmişlerdir (130).

Piyojenik enfeksiyon etkenlerinin başlattığı inflamasyonun baskılanması halinde mikroorganizmalar buldukları odakta kolayca etkisizleştirilemezler ve buradan yakın ve uzak çevreye yayılarak bazen ölümle sonuçlanabilen sepsis gibi tablolara neden olabilirler (133). Bu nedenle sepsis nedeniyle oluşan başlangıçtaki inflamasyonun üstesinden gelebilecek şekilde yüksek anti-inflamatuar cevap hastalığın şiddetlenmesine ve yaşam süresinin kısalmasına neden olabilir (132). Ancak pro-inflamatuar etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ESM1'in bazı hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (134). Bu adezyon moleküllerinin inflamasyonun olduğu endotel bölgesine lökositlerin göçünü ve adezyonunu artırdığı bilinmektedir (135,136). Bu bilgiler ışığında ESM1'in pro-inflamatuar bir molekül olduğu ileri sürülmüştür.

Serum ESM1 düzeyleri; glioblastoma (137), hipofiz adenomu (138), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (130), mide kanseri (139), kolorektal kanser (140), böbrek kanseri (141), mesane kanseri (142), over kanseri (143), hepatoselüler kanser (144-146) gibi çeşitli organ/doku tümör varlığında ölçülmüş ve sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Üstelik yüksek ESM1 mRNA düzeylerinin bu kanser tiplerinde kötü prognoz ve metastaz ile korelasyonu gösterilmiş olup (147) meme kanserli hastalarda ESM1'in yüksek düzeylerinin 5 yıl içinde ölüm ve yüksek metastaz riski ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır (148).

Ayrıca ESM1 ve VEGF arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Anjiogenez, lenfanjiogenez ve kanser ilerlemesinde rol alan VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenik moleküllerin varlığında ESM1'in ekspresyonu artmaktadır (149). VEGF reseptör-2 aracılığıyla VEGF-A'nın in vivo ve in vitro ESM-1 ekspresyonunu indüklediği belirlenmiştir. Bu nedenle ESM1'in VEGF-A-VEGFR-2 aracılığıyla indüklenen tümör anjiogenezinde önemli bir mediatör olduğu öne sürülmüştür (142).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SUAM) Yerel Etik Kurulu'nca onaylanan (25.11.2016/Karar No: 884) bu çalışma, mesane tümörü tanılı hastaların serum endocan/ESM1 (Endotelial spesifik molekül-1) düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçlayan prospektif gözlemsel tasarımlı tanısal bir araştırmadır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde Ocak 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında histopatolojik olarak primer mesane tümörü tanısı konulan 154 hasta ve mesane tümörü öyküsü olmayan, radyolojik ve sistoskopik değerlendirme sonucu mesane tümörü olmadığı gösterilmiş 52 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen rutin tanı ve tedavi protokolündeki tüm hastalar/gönüllüler yürütülecek olan çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Okuma-yazması olmayan ve çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmayan hastalar ile akut böbrek yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonu, nüks mesane tümörü tanısı olan, intrakaviter BCG tedavisi almış ve son bir ay içerisinde herhangi bir ürolojik girişim yapılmış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Çalışma Dizaynı ve Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik sonuçları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin periferik venöz sistemden jelli biyokimya tüplerine 5 cc kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşmanın tamamlanması için yaklaşık 20-30 dakika kadar bekletildikten sonra 15 dakika süre ile 3000 rpm'de santrifüj edildi ve serumları 1 cc hacmindeki polipropilen ependorf tüp içerisine alınarak analiz edilmek üzere -80°C'de saklandı.

Çalışma sonunda serum örnekleri -80°C'den çıkartılıp, aşamalı olarak oda sıcaklığına getirilerek çözündürüldü. Serum endocan/ESM1 düzeyleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile BioTek ELX800 (BioTek Instruments Inc. USA) microplate okuyucu cihazında ölçüldü. Serum endocan/ESM1 düzeyi ölçümü için "Human Endothelial Cell Spesific Molecule 1 (ESM1/Endocan) ELISA Kit" (SinoGeneClon Biotech Co. Ltd, Hangzhou/China) kullanıldı. Ölçüm sonuçları ng/ml olarak ifade edildi.

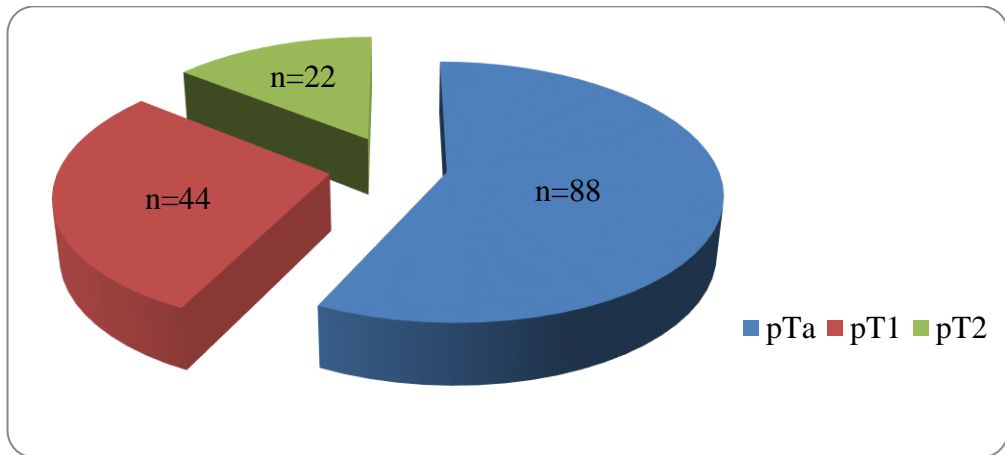
3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi SPSS versiyon 18 istatistik programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri* ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma ve normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız iki sayısal değişkenin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U testi* kullanıldı. Aynı şekilde normal dağılım koşulunun sağlanamadığı durumlarda ikiden çok bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar için *Kruskal-Wallis testi* ve normal dağılım gösterenlerde ise *one-way ANOVA testi* kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı *Ki-kare testi* veya Ki-kare koşulları sağlanmadığında *Fischer's exact testi* ile analiz edildi. En az biri normal dağılmayan sayısal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar *Spearman korelasyon testi* ile ölçüldü. Serum endocan/ESM1 değerlerinin tanısal karar verdirici özellikleri *Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi* ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak kabul edildi.

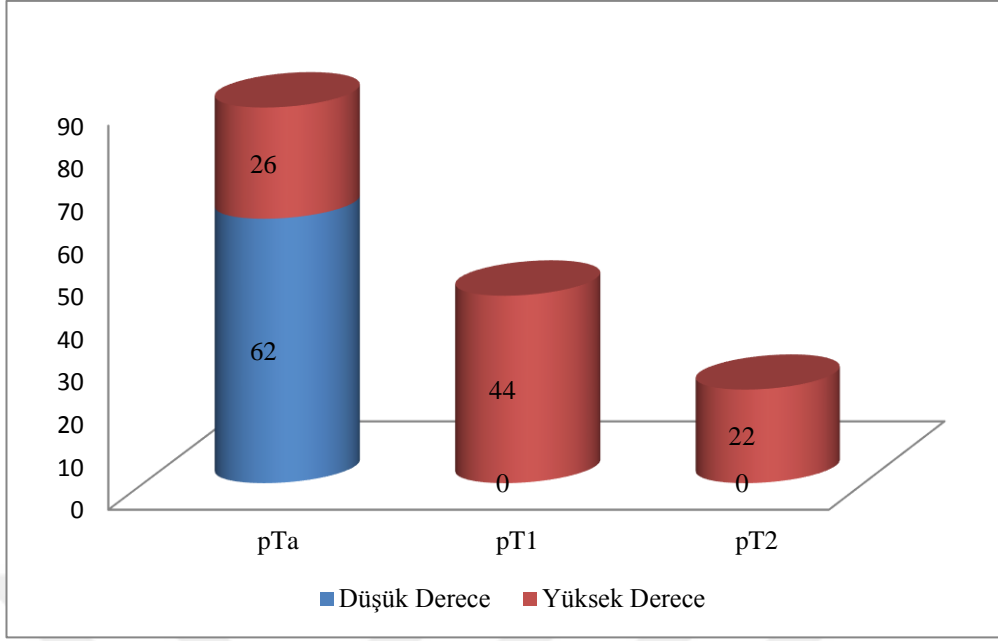
4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları $65,8 \pm 9,5$ (35-89) yıl olan 154 (140 erkek, 14 kadın) mesane tümörü tanısı konmuş hasta ve yaş ortalamaları $62,1 \pm 11,8$ (39-85) yıl olan ve mesane tümörü olmadığı bilinen 52 (30 erkek, 22 kadın) gönüllü dahil edildi. Yaş, vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Mesane tümörü olan grupta erkek hasta sayısının ($p < 0,0001$) ve sigara öyküsünün ($p < 0,0001$) anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca mesane tümörü grubu ve kontrol grubu serum endocan/ESM1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum ESM-1 düzeylerinin ($p = 0,018$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 5).

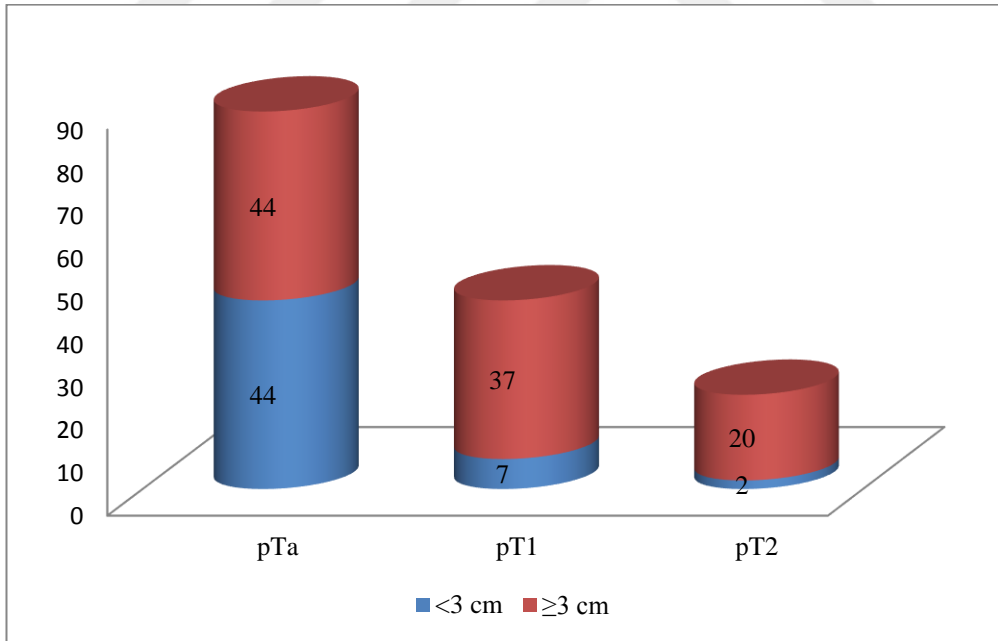
Mesane tümörü olan hastalar histopatolojik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde hastaların %57,2'sinde (88 hasta) pTa, %28,5'inde (44 hasta) pT1 ve %14,3'ünde (22 hasta) pT2 tümör (Şekil 9) ve hastaların %40,3'ünde (62 hasta) düşük dereceli ve %59,7'sinde (92 hasta) yüksek dereceli tümör mevcuttu (Şekil 10). Ayrıca mesane tümörü olan hastaların tümör özelliklerine bakıldığında hastaların %34,4'ünde (53 hasta) 3 cm'den küçük ve %65,6'sında ise (101 hasta) 3 cm'den büyük tümör (Şekil 11) ve hastaların %53,9'unda (83 hasta) papiller, %35,7'sinde (55 hasta) papillo-solid ve %10,4'ünde (16 hasta) solid görünümde tümör mevcuttu (Şekil 12).



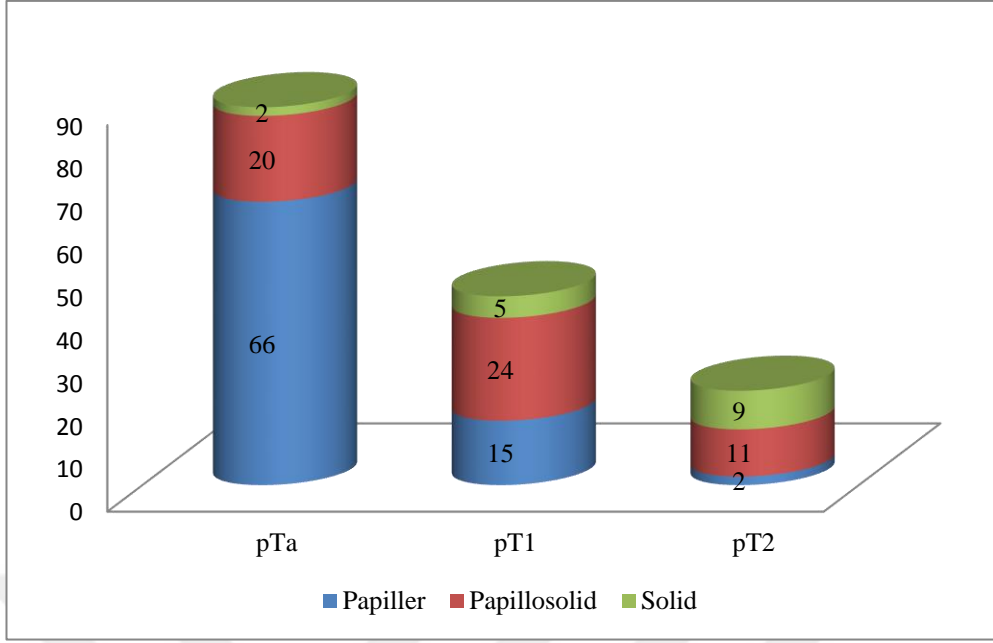
Şekil 9. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine Göre Olguların Dağılımı



Şekil 10. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine ve Derecesine Göre Olguların Dağılımı.



Şekil 11. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine ve Büyüklüğüne Göre Olguların Dağılımı.



Şekil 12. Mesane Tümörü Olan Hastalarda Tümörün Evresine ve Görünümüne Göre Olguların Dağılımı.

Tablo 5. Grupların Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.

	Benign (n=52)	Mesane Kanseri (n=154)	p
Yaş [yıl, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	62,1±11,8 [63(22)] (39-85)	65,8±9,5 [66(11)] (35-89)	0,051 ^m
Cinsiyet (E/K) [n(%)]	30(57,7)/22(42,3)	140(90,9)/14(9,1)	<0,0001 ^k
VKİ [ort±SD, median(IQR), (min-max)]	26,8±6,2 [26(7)] (17-48)	26,4±3,9 [25(5)] (19-41)	0,735 ^m
Sigara Öyküsü [n(%)]	25(48,1)	120(77,9)	<0,0001 ^k
Hipertansiyon [n(%)]	16(30,8)	57(37)	0,416 ^k
Diyabet [n(%)]	8(15,4)	24(15,6)	0,973 ^k
İKH [n(%)]	12(23,1)	44(28,6)	0,441 ^k
KOAH [n(%)]	3(5,8)	15(9,7)	0,381 ^k
Hiperlipidemi [n(%)]	3(5,8)	9(5,8)	0,984 ^k
SVO [n(%)]	0(0)	6(3,9)	0,341 ^f
Hipotiroidi [n(%)]	1(1,9)	3(1,9)	1,000 ^f
Hipertiroidi [n(%)]	2(3,8)	1(0,6)	0,158 ^f
KBY [n(%)]	2(3,8)	3(1,9)	0,602 ^f
Eşlik Eden Malignite [n(%)]	1(1,9)	7(4,5)	0,397 ^k
Endocan/ESM1 [ng/ml, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	3,14±1,23 [3,18(2,2)] (0,9-5,3)	4,10±2,99 [3,85(2,4)] (1,3-29,5)	0,018 ^m

^mMann-Whitney U test, ^kKi-Kare test, ^fFisher exact test; VKİ: Vücut kitle indeksi, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ESM1: Endotelial spesifik molekül-1.

Tümör evresine göre hastalar kategorize edildiğinde; yaş, vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Erkek hasta sayısının ($p<0,0001$) ve sigara öyküsünün ($p=0,001$) kontrol grubuna kıyasla mesane tümörlü hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca gruplar arasında endocan/ESM1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,046$), gruplar arası ikili analiz yapıldığında kontrol ve mesane kanseri/pT2 grubu arasında serum endocan/ESM1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu ($p=0,010$) saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Tümör Evresine Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.

	Benign (n=52)	Mesane Kanseri pTa (n=88)	Mesane Kanseri pT1 (n=44)	Mesane Kanseri pT2 (n=22)	p
Yaş [yıl, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	62,1±11,8 [63(22)] (39-85)	64,8±9,5 [66(12)] (35-83)	66,0±9,6 [66(13)] (44-89)	69,4±8,9 [68(12)] (50-85)	0,056 ^w
Cinsiyet (E/K) [n(%)]	30(57,7)/22(42,3)	77(87,5)/11(12,5)	42(95,5)/2(4,5)	21(95,5)/1(4,5)	<0,0001 ^k
VKİ [ort±SD, median(IQR), (min-max)]	26,8±6,2 [26(7)] (17-48)	26,7±4,0 [26(6)] (19-41)	26,7±3,7 [26(4)] (20-40)	25,0±4,0 [25(3)] (20-38)	0,229 ^w
Sigara Öyküsü [n(%)]	25(48,1)	70(79,5)	34(77,3)	16(72,7)	0,001 ^k
Hipertansiyon [n(%)]	16(30,8)	35(39,8)	16(36,4)	6(27,3)	0,599 ^k
Diyabet [n(%)]	8(15,4)	13(14,8)	8(18,2)	3(13,6)	0,953 ^k
İKH [n(%)]	12(23,1)	26(29,5)	11(25)	7(31,8)	0,793 ^k
KOAH [n(%)]	3(5,8)	11(12,5)	3(6,8)	1(4,5)	0,419 ^k
Hiperlipidemi [n(%)]	3(5,8)	6(6,8)	2(4,5)	1(4,5)	0,949 ^k
SVO [n(%)]	0(0)	4(4,5)	1(2,3)	1(4,5)	0,447 ^k
Hipotiroidi [n(%)]	1(1,9)	3(3,4)	0(0)	0(0)	0,512 ^k
Hipertiroidi [n(%)]	2(3,8)	1(1,1)	0(0)	0(0)	0,375 ^k
KBY [n(%)]	2(3,8)	2(2,3)	0(0)	1(4,5)	0,580 ^k
Eşlik Eden Malignite [n(%)]	1(1,9)	4(4,5)	2(4,5)	1(4,5)	0,869 ^k
Endocan/ESM1 [ng/ml, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	3,14±1,23 [3,18(2,2)] (0,9-5,3)	3,76±2,05 [3,85(2,5)] (1,3-15,9)	4,06±2,30 [3,81(2,6)] (1,6-13,6)	5,54±5,86 [3,94(2,2)] (2-29,5)	0,046 ^w

^wKruskal Wallis test, ^kKi-Kare test; VKİ: Vücut kitle indeksi, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ESM1: Endotelyal spesifik molekül-1.

Tümör derecesine göre hastalar kategorize edildiğinde; vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Yaş ortalamasının ($p=0,04$), erkek hasta sayısının ($p<0,0001$) ve sigara öyküsünün ($p<0,0001$) kontrol grubuna kıyasla mesane tümörlü hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca gruplar arasında endocan/ESM1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,029$), gruplar arası ikili analiz yapıldığında kontrol ve mesane kanseri/yüksek derece grubu arasında serum endocan/ESM1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu ($p=0,008$) saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Tümör Derecesine Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.

	Benign (n=52)	Mesane Kanseri Düşük Derece (n=62)	Mesane Kanseri Yüksek Derece (n=92)	p
Yaş [yıl, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	62,1±11,8 [63(22)] (39-85)	63,3±10,4 [64(15)] (35-83)	67,5±8,5 [67(11)] (44-89)	0,004^a
Cinsiyet (E/K) [n(%)]	30(57,7)/22(42,3)	53(85,5)/9(14,5)	87(94,6)/5(5,4)	<0,0001^k
VKİ [ort±SD, median(IQR), (min-max)]	26,8±6,2 [26(7)] (17-48)	26,1±4,0 [25(5)] (19-41)	26,6±3,9 [26(5)] (20-40)	0,579 ^v
Sigara Öyküsü [n(%)]	25(48,1)	49(79)	71(77,2)	<0,0001^k
Hipertansiyon [n(%)]	16(30,8)	21(33,9)	36(39,1)	0,574 ^k
Diyabet [n(%)]	8(15,4)	10(16,1)	14(15,2)	0,988 ^k
İKH [n(%)]	12(23,1)	17(27,4)	27(29,3)	0,718 ^k
KOAH [n(%)]	3(5,8)	6(9,7)	9(9,8)	0,681 ^k
Hiperlipidemi [n(%)]	3(5,8)	5(8,1)	4(4,3)	0,627 ^k
SVO [n(%)]	0(0)	2(3,2)	4(4,3)	0,324 ^k
Hipotiroidi [n(%)]	1(1,9)	2(3,2)	1(1,1)	0,641 ^k
Hipertiroidi [n(%)]	2(3,8)	1(1,6)	0(0)	0,179 ^k
KBY [n(%)]	2(3,8)	1(1,6)	2(2,2)	0,726 ^k
Eşlik Eden Malignite [n(%)]	1(1,9)	2(3,2)	5(5,4)	0,549 ^k
Endocan/ESM1 [ng/ml, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	3,14±1,23 [3,18(2,2)] (0,9-5,3)	3,79±2,30 [3,73(2,5)] (1,3-15,9)	4,31±3,38 [3,85(2,2)] (1,4-29,5)	0,029^w

^aANOVA test, ^kKi-Kare test, ^wKruskal Wallis test; VKİ: Vücut kitle indeksi, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ESM1: Endotelial spesifik molekül-1.

Tümör evre ve derecesine göre hastalar kategorize edildiğinde; vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Yaş ortalamasının ($p=0,06$), erkek hasta sayısının ($p<0,0001$) ve sigara öyküsünün ($p=0,001$) kontrol grubuna kıyasla mesane tümürlü hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca gruplar arasında endocan/ESM1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,039$); gruplar arası ikili analiz yapıldığında kontrol ile mesane kanseri/KIMK grubu arasında ($p=0,010$) ve kontrol ile mesane kanseri/yüksek riskli KIOMK grubu arasında ($p=0,029$) serum endocan/ESM1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Tümör Evresi ve Derecesine Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.

	Benign (n=52)	Mesane Kanseri Düşük Riskli KIOMK (n=62)	Mesane Kanseri Yüksek Riskli KIOMK (n=70)	Mesane Kanseri KIMK (n=22)	p
Yaş [yıl, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	62,1±11,8 [63(22)] (39-85)	63,3±10,4 [64(15)] (35-83)	66,8±8,4 [67(10)] (44-89)	69,4±8,9 [68(12)] (50-85)	0,006^a
Cinsiyet (E/K) [n(%)]	30(57,7)/22(42,3)	53(85,5)/9(14,5)	66(94,3)/4(5,7)	21(95,5)/1(4,5)	<0,0001^k
VKİ [ort±SD, median(IQR), (min-max)]	26,8±6,2 [26(7)] (17-48)	26,1±4,0 [25(5)] (19-41)	27,2±3,7 [27(5)] (20-40)	25,0±4,0 [25(3)] (20-38)	0,060 ^w
Sigara Öyküsü [n(%)]	25(48,1)	49(79)	55(78,6)	16(72,7)	0,001^k
Hipertansiyon [n(%)]	16(30,8)	21(33,9)	30(42,9)	6(27,3)	0,409 ^k
Diyabet [n(%)]	8(15,4)	10(16,1)	11(15,7)	3(13,6)	0,994 ^k
İKH [n(%)]	12(23,1)	17(27,4)	20(28,6)	7(31,8)	0,861 ^k
KOAH [n(%)]	3(5,8)	6(9,7)	8(11,4)	1(4,5)	0,623 ^k
Hiperlipidemi [n(%)]	3(5,8)	5(8,1)	3(4,3)	1(4,5)	0,817 ^k
SVO [n(%)]	0(0)	2(3,2)	3(4,3)	1(4,5)	0,521 ^k
Hipotiroidi [n(%)]	1(1,9)	2(3,2)	1(1,4)	0(0)	0,784 ^k
Hipertiroidi [n(%)]	2(3,8)	1(1,6)	0(0)	0(0)	0,329 ^k
KBY [n(%)]	2(3,8)	1(1,6)	1(1,4)	1(4,5)	0,723 ^k
Eşlik Eden Malignite [n(%)]	1(1,9)	2(3,2)	4(5,7)	1(4,5)	0,738 ^k
Endocan/ESM1 [ng/ml, ort±SD, median(IQR), (min-max)]	3,14±1,23 [3,18(2,2)] (0,9-5,3)	3,79±2,30 [3,73(2,5)] (1,3-15,9)	3,92±1,99 [3,84(2,5)] (1,4-13,6)	5,54±5,86 [3,94(2,2)] (2-29,5)	0,039^w

^aANOVA test, ^kKi-Kare test, ^wKruskal Wallis test; KIOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri, KIMK: Kasa invaze mesane kanseri, VKİ: Vücut kitle indeksi, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ESM1: Endotelial spesifik molekül-1.

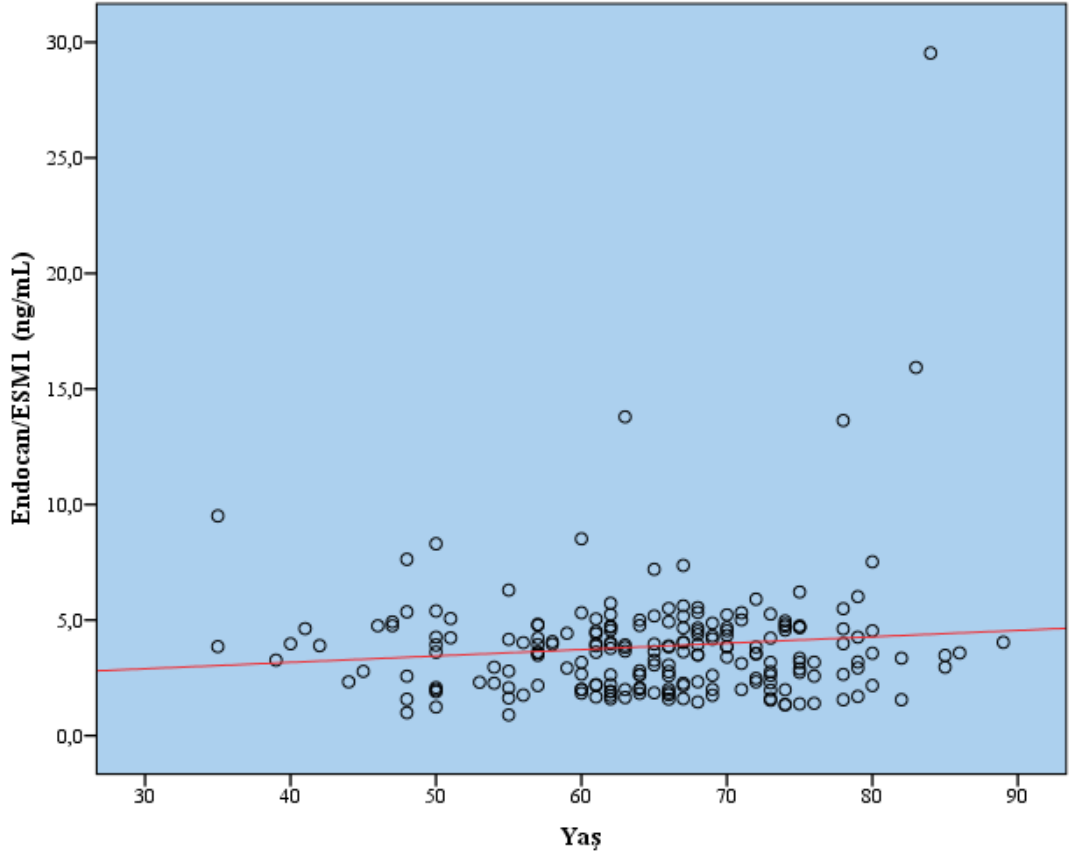
Tümör evresi ve büyüklüğüne göre hastalar kategorize edildiğinde; yaş, vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Erkek hasta sayısının ($p<0,0001$) ve sigara öyküsünün ($p=0,001$) kontrol grubuna kıyasla mesane tümörlü hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca gruplar arasında endocan/ESM1 düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu ($p=0,010$); post-hoc analizde (Bonferroni testi) mesane kanseri/pT2/ ≥ 3 cm grubu ile kontrol ($p=0,004$) ve mesane kanseri/ <3 cm grubu arasında ($p=0,044$) anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Tümör Evresi ve Büyüklüğüne Göre Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikler ve Endocan (ESM1) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.

	Benign (n=52)	Mesane Kanseri <3 cm (n=53)	Mesane Kanseri ≥ 3 cm, pTa (n=44)	MesaneKanseri ≥ 3 cm, pT1 (n=37)	MesaneKanseri ≥ 3 cm, pT2 (n=20)	p
Yaş [yıl, ort \pm SD, median(IQR), (min-max)]	62,1 \pm 11,8 [63(22)] (39-85)	64,7 \pm 10,5 [66(13)] (35-80)	65,3 \pm 8,0 [66(12)] (48-83)	66,2 \pm 9,8 [66(11)] (44-89)	69,1 \pm 9,1 [68(12)] (50-85)	0,099 ^a
Cinsiyet (E/K) [n(%)]	30(57,7)/ 22(42,3)	48(90,6)/ 5(9,4)	38(86,4)/6(13,6)	35(94,6)/2(5,4)	19(95)/1(5)	<0,0001 ^k
VKİ [ort \pm SD, median(IQR), (min-max)]	26,8 \pm 6,2 [26(7)] (17-48)	26,8 \pm 4,3 [26(5)] (19-40)	26,9 \pm 4,2 [27(6)] (20-41)	25,9 \pm 2,9 [25(3)] (20-37)	25,3 \pm 4,0 [25(3)] (21-38)	0,495 ^w
Sigara Öyküsü [n(%)]	25(48,1)	41(77,4)	37(84,1)	28(75,7)	14(70)	0,001 ^k
Hipertansiyon [n(%)]	16(30,8)	20(37,7)	19(43,2)	14(37,8)	4(20)	0,413 ^k
Diyabet [n(%)]	8(15,4)	8(15,1)	8(18,2)	7(18,9)	1(5)	0,688 ^k
İKH [n(%)]	12(23,1)	16(30,2)	12(27,3)	10(27)	6(30)	0,943 ^k
KOAH [n(%)]	3(5,8)	5(9,4)	6(13,6)	3(8,1)	1(5)	0,681 ^k
Hiperlipidemi [n(%)]	3(5,8)	5(9,4)	1(2,3)	2(5,4)	1(5)	0,679 ^k
SVO [n(%)]	0(0)	3(5,7)	1(2,3)	1(2,7)	1(5)	0,501 ^k
Hipotiroidi [n(%)]	1(1,9)	3(5,7)	0(0)	0(0)	0(0)	0,211 ^k
Hipertiroidi [n(%)]	2(3,8)	0(0)	1(2,3)	0(0)	0(0)	0,420 ^k
KBY [n(%)]	2(3,8)	2(3,8)	1(2,3)	0(0)	0(0)	0,686 ^k
Eşlik Eden Malignite [n(%)]	1(1,9)	4(7,5)	1(2,3)	1(2,7)	1(5)	0,566 ^k
Endocan/ESM1 [ng/ml, ort \pm SD, median(IQR), (min-max)]	3,14 \pm 1,23 [3,18(2,2)] (0,9-5,3)	3,66 \pm 1,76 [3,85(2,6)] (1,3-9,5)	3,99 \pm 2,33 [3,88(2,4)] (1,4-15,9)	4,03 \pm 2,36 [3,78(2,7)] (1,6-13,6)	5,65 \pm 6,14 [3,94(2,1)] (2-29,5)	0,010 ^a

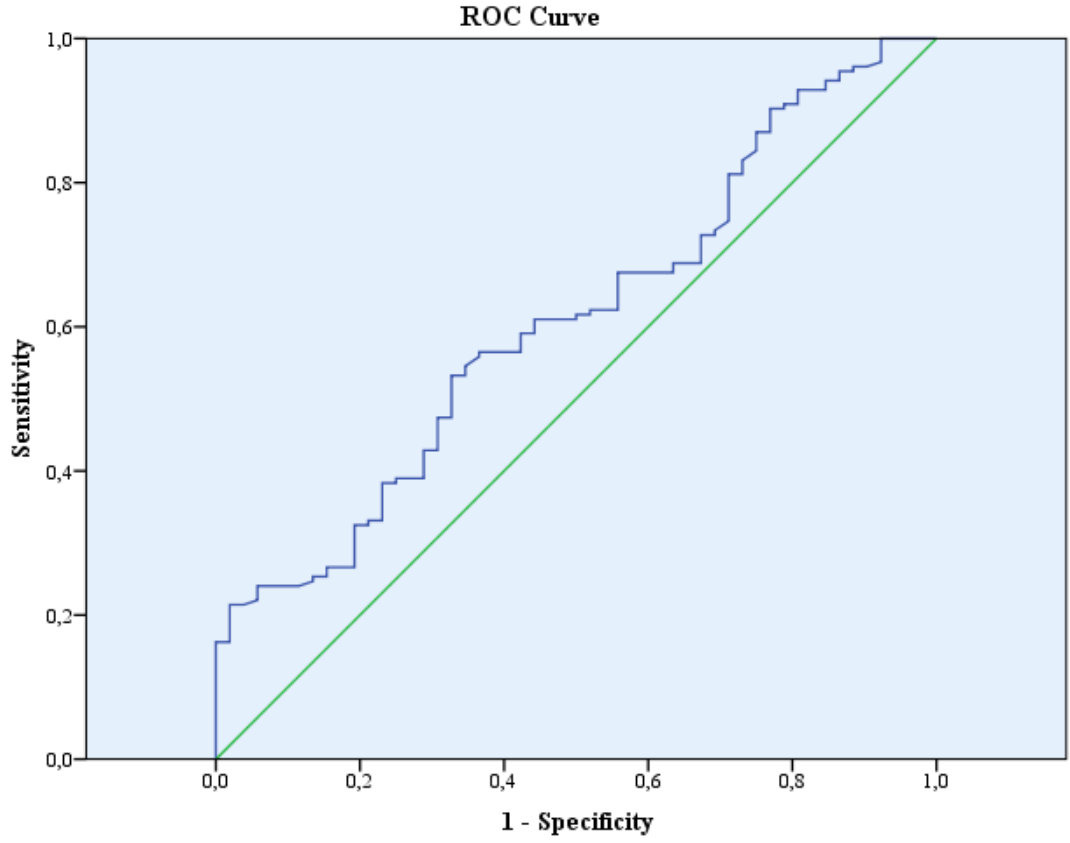
^aANOVA test, ^kKi-Kare test, ^wKruskal Wallis test; VKİ: Vücut kitle indeksi, İKH: İskemik kalp hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ESM1: Endotelial spesifik molekül-1.

Yaş ile serum endocan/ESM1 düzeyleri birbirleri ile kıyaslandığında aralarında bir ilişki olmadığı ($r=0,017$ $p=0,803$) tespit edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Yaş İle Serum Endocan ESM1) Arasındaki İlişki (Spearman korelasyon analizi)

ROC Analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda serum endocan/ESM1 değerlerinin mesane kanserini öngörmeye tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,609 95%CI: 0,524-0,694 $p=0,018$) (Şekil 14) (Tablo 10).



Şekil 14. Serum Endocan (ESM1) Değerinin Mesane Kanserini Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).

Tablo 10. Serum Endocan (ESM1) Değerlerinin Mesane Kanserini Öngörmedeki Tanısal Önemi.

Endocan/ESM1 (ng/ml)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
2,575	72,7	32,7	76,2	28,8
3,175	61,7	50	78,5	30,6
3,472	59,1	57,7	80,5	32,3
3,578	56,5	63,5	82,1	33
3,910	47,4	69,2	82	30,8

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir kanser türüdür. Mesane tümörlerinin sık nüks etmesi ve invazif tümör haline gelme olasılığının yüksek olması hastalığın erken teşhisini, yakın takibini ve gerektiğinde tedavi modalitesinin değiştirilmesini gerektirmektedir. Hastaların yakın aralıklarla takibinin gerekmesi, araştırmacıları invazif ve morbiditesi yüksek girişimlerin yerine non-invazif biyokimyasal belirteçler bulmaya yönlendirmiştir. Ancak mesane kanserinde erken tanı, nüks varlığı ve invazyon durumunu belirlemede sitoloji ve tümör belirteci gibi non- invazif tetkiklerin tanı değeri hala istenilen düzeylerde değildir. Tümör ve nüks varlığını göstermede NMP-22 gibi belirteçlerin kullanımının ümit vermesi bu konudaki araştırmaların artarak devam etmesini sağlamıştır (150).

Yeni damarlanmanın meydana gelmesi olarak tanımlanan anjiogenezis, tümörün hem büyümesinde hem de metastazda önemli bir faktördür. Damar yoğunluğundaki artış anjiogenetik aktivitenin bir indeksi olup, bu indeks özellikle solid kanserlerde anjiogenezi değerlendirmek için kullanılmaktadır (143). Ayrıca anjiogeneziste rol alan endotelial belirteçlerin tümör dokuları, kan dolaşımı ve idrardaki düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar vardır (149,151).

Damar endotelinde çeşitli sebeplerle ekspresyonu artan moleküllerin genel dolaşımdaki düzeylerinde de artış görülecektir. Aynı zamanda mesane duvarında bulunan damar endotelinden ekspresyonu artan moleküllerin idrara sızması da söz konusudur. Üstelik mesane duvarı hücrelerinin idrara dökülmesi de bu moleküllerin idrarda artmasının bir sebebini oluşturur. Bu nedenle mesane kanser olgularında, kan dolaşımının yanı sıra idrarda da potansiyel belirteçlerin düzeyleri araştırılmaktadır (152,153).

Lokeshwar ve ark.'ları (154) mesane kanserli hastaların idrarında, tümör anjiogenezinde ve metastazında rol alan GAG'lerden HA ve onu parçalayan enzim olan hiyalüronidaz konsantrasyonunu ELISA metodu ile ölçmüşlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında mesane kanserli hastalarda HA ve hiyalüronidaz düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. İdrar HA düzeylerinin mesane kanserini teşhis etmede duyarlılığını %83,1 ve özgüllüğünü %90,1; hiyalüronidaz testinin duyarlılığını ise %81,5, özgüllüğünü %83,8 olarak bulmuşlardır. Bu bilgiler ışığında, idrar

HA ve hiyaluronidaz ölçümlerinin mesane kanserinin tanısında ve derecesinin belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testler olduğunu öne sürmüşlerdir (154). Bizim çalışmamızda serum düzeylerini ölçtüğümüz ESM1 molekülü, HA gibi hem tümör anjiogenezinde hem de enflamatuar cevapta rolü olan bir belirteç olup GAG ailesi üyesi DS içeren bir PG'dir. Çalışmamızda bu belirteci mesane kanserli hastalar ve sağlıklı bireylerin serum örneklerinde ölçerek sonuçların gruplar arası karşılaştırmasını yaptık. Mesane kanseri grubunda serum ESM1 düzeyleri sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulundu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık. Ayrıca mesane kanseri alt grup analizlerinde de tümörün boyutu (3 cm ve daha büyük), T evresi, histolojik derecesi arttıkça ESM1 düzeyinin artmış olduğunu da saptadık. Özellikle yüksek dereceli ve kasa invaze tümörlerde serum ESM1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

Literatürde mesane kanseri ve serum endocan/ESM1 ilişkisini gösteren çalışmaların ilki olan Roudnický ve ark.'ları (155) tarafından yapılan çalışmada sağlıklı gönüllüler ve invazif mesane kanseri olan hastaların mesane doku örnekleri alınmış ve bu dokulardaki damar endotelinde ESM1 varlığı ve düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Real Time PCR ile ESM1 ekspresyonunun kanserli dokularda 1.000 ila 100.000 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca invazif mesane kanser olgularının plazma ESM1 düzeylerinin sağlıklı kişilerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Plazma ESM1 konsantrasyonlarının artması nedeni ile invazif mesane kanser olgularında prognozu belirlemede bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Eşik değeri 0,63 ng/mL olarak alındığında plazma ESM1 düzeylerinin invazif mesane kanseri ile sağlıklı kişileri ayırmada duyarlılığı %64 ve özgüllüğü %80 olarak hesaplanmıştır (155). Laloğlu ve ark.'ları (156) ise yaptıkları çalışmada mesane kanseri, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastalar ve sağlıklı bireyleri serum ve idrar ESM1 düzeyi açısından karşılaştırmışlardır. Mesane kanseri grubunda serum ESM1 düzeyleri sağlıklı kişilere göre yüksek bulunurken, İYE olanlarla aralarında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ayrıca İYE olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında da serum ESM1 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bunun yanı sıra, kanser hastalarında idrar ESM1 düzeyleri İYE grubundan istatistiksel olarak farklı değilken, sağlıklı

gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İYE olanlarda idrar ESM1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada mesane kanseri olgularını sağlıklı kişilerden ayırmada serum ESM1 düzeylerinin duyarlılığı %50 ve özgüllüğü ise %77 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki duyarlılık ve özgüllük sonuçları Roudnicky ve ark.'larının saptadığı değerlerden daha düşüktür. Bu çalışmadaki kanser hastalarının 20'sinde kasa invazif, 30'unda ise kasa invaze olmayan mesane kanseri mevcuttu. Roudnicky ve ark.'larının çalışmasındaki olguların invazif kanser sayısı ve oranı daha fazlaydı. Bu iki çalışma arasında farklılığın Laloğlu ve ark.'larının çalışma grubundaki yüzeysel mesane tümörü tanımlı hastalardan kaynaklanmaktadır. Roudnicky ve ark.'larının çalışmasında tümör doku örneklerinde immün boyamada tümörün olduğu bölgedeki damarlarda ESM1 proteininin varlığı gösterilirken, normal mesane dokusunun bulunduğu bölgelerdeki damarlarda gösterilememiştir. Ayrıca invazif olmayan 70 mesane kanser olgusunun 53'ünde ESM1 boyamasının hücrelerde ya hiç olmadığı ya da tek tük olduğu belirlenmiştir. 46 invazif mesane kanser dokusunun 23'ünde yoğun, diğerlerinde ise nadiren boyanma olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte gruplar arasındaki boyanma açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak mesane kanserinin invaze olmasının ESM1 ekspresyonunu arttırdığı öne sürülmüştür (155).

ESM1'in artış sebebinin irdelendiği aynı çalışmada, anjiogenezde rol alan bir büyüme faktörü olan VEGF-A proteininin in vivo ve in vitro olarak ESM1 ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (155). ESM1 molekülünün sentezinden sorumlu genin inhibe edilmesi durumunda ise yeni damarlanmanın meydana gelmediği belirlenmiştir. Bu sonuca göre ESM1'in tümör nedeniyle artan VEGF'ye bağlı olarak sentezinin arttığı ve artan ESM1 moleküllerinin damar oluşumunu stimüle ettiği yargısı oluşmuştur. Yani ESM1 molekülleri anjiogenezi artırarak tümörün yayılımında rol oynayabilmektedir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mesane kanseri grubunda serum ESM1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık. Çalışmamız bu anlamda literatürü desteklemekle birlikte literatürde bulunmayan mesane tümörü alt grup analiz

sonuçlarıyla ilk makale olmaya aday konumdadır. Mesane kanserli hastalar, T evresine, histolojik derecesine, risk gruplarına ve tümör büyüklüğüne göre serum ESM1 düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında; pT2, yüksek dereceli ve 3 cm ve daha büyük tümörlerde serum ESM1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Hastalar tümör evresi ve büyüklüğüne göre kategorize edildiğinde, 3 cm ve daha büyük pT2 mesane kanserli olguların serum endocan/ESM1 düzeylerinin hem kontrol grubuna ($p=0,004$) hem de 3 cm'den küçük mesane kanserli olgulara ($p=0,044$) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Yine hastalar tümör evre ve derecesine göre kategorize edildiğinde, hem kas invazif ($p=0,010$) hem de yüksek dereceli kasa invaze olmayan mesane kanserli ($p=0,029$) olguların serum endocan/ESM1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık olmasına rağmen yaş ile serum endocan/ESM1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki ($r=0,017$ $p=0,803$) tespit edilmedi.

ESM1 hem enflamasyon hem de maligniteyle ilişkilendirilen bir molekül olduğundan; enflamatuvar hastalıklar, sepsis, hipertansiyon, ateroskleroz ve genitoüriner sistem ve diğer sisten malignitelerinde serum düzeyi araştırılmış ve yüksekliğinin klinik tablo veya malignitenin agresivitesiyle ilgili olup olmadığıyla alakalı birçok makale yayımlanmıştır; ESM-1 yapısındaki üronik asid, karboksil ve sülfat grupları nedeniyle fizyolojik pH'da negatif yüklüdür ve bu bölgeler sinyal iletiminde görevli olan pozitif yüklü sitokin ve büyüme faktörleri için birer bağlanma noktasıdır. Hücre yüzeyinde bulunan GAG'lar ile sinyal molekülleri arasındaki bu etkileşim yani bağlanmanın olması, sinyal moleküllerini proteolitik yıkımdan koruyarak yarılanma ömürlerini uzatır ve bu moleküllerin reseptörlerine bağlanmalarını kolaylaştırır (158). Roudnicky ve ark.'ları büyüme faktörlerinden olan VEGF-A tarafından sentezi uyarılan ESM1 molekülünün, hücre yüzeyindeki VEGF-A ile etkileşiminin VEGFR-2'ye bağlanmasını kolaylaştırdığını ve bu nedenle VEGF-A'nın sinyal üretme gücünü artırdığını bulmuşlardır. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında da ESM1'in hepatosit büyüme faktörüne (HGF) bağlanarak aynı mekanizma ile HGF'nin mitojenik aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (152,159).

Radyofrekans ablasyon tedavisi yapılan hepatoselüler kanserli hastalarda prognoz tümör nüksü ile ilişkili olduğu için Ziolo ve ark.'ları (160) radyofrekans ablasyon tedavisi sonrası 150 hepatoselüler kanserli hastanın tümör biyopsi örneklerinde endotel hücrelerindeki ESM1 ekspresyonunu araştırmışlardır. 58 hastada ESM1 ekspresyonu olduğu gözlenirken ESM1 ekspresyonunun, yüksek serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri ve tümör büyüklüğü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaptıkları bu çalışmanın sonuçlarına göre AFP ve ESM1 düzeylerinin nüksü gösteren 2 bağımsız belirteç olduğunu saptamışlardır (160).

Chen ve ark.'ları (161) hepatoselüler kanserli hastaların tümör dokuları ile kanser olmayan komşu karaciğer dokusundaki ESM1 ekspresyon düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kanser dokusunda ESM1 ekspresyonunu daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca kanserli dokuda artan ESM1 mRNA düzeylerinin serum AFP düzeyi, VEGF mRNA ekspresyonu ve kanserin vasküler invazyonu ile ilişkili olduğunu da belirlemişlerdir. Tümör endotel hücresinden ESM1'in aşırı ekspresyonunun hepatoselüler kanserin invazyonu ve anjiogenez potansiyeliyle ilişkisi olduğu için, kanserin ilerlemesini göstermede kullanışlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (161).

Nault ve ark.'ları (162), erken ve ileri evre hepatoselüler kanserli hastalarda VEGF ile PG'lerden olan ESM1, syndecan-1 ve glypican-3 moleküllerinin serum düzeylerinin ölçümünü yaptıkları çalışmalarında, serum ESM1 düzeyini kanser vakalarında kanser olmayan alkolik sirozlu hastalara göre yüksek bulmuşlardır. Kanser hastalarında serum ESM1 düzeyinin sağ kalım süresi ve invazyonla ilişkili olduğunu, tümör endotel hücrelerinden sentezlendiği için iyi bir tümör anjiogenez belirteci olabileceğini hatta anti-anjiogenik tedavide potansiyel bir hedef olabileceğini belirtmişlerdir (162).

Leroy ve ark.'ları (163) renal berrak hücreli tümör olgularında serum ESM1 düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında ESM1 düzeylerini renal papiller kanserli hastalarda sağlıklı bireylere göre 3-10 kat daha yüksek bulmuşlardır. Dolayısıyla ESM1'in anti-anjiogenik tedavilere tümör cevabını değerlendirmede kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (163).

Kim ve ark.'ları RCC nedeniyle parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanan hastalar ve böbrek donörü olan sağlıklı gönüllülerin serum ESM1 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında RCC nedeniyle opere edilen gruptaki hastaların serum ESM1 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca RCC nedeniyle opere edilen grupta post op 1. ve 3. aydaki ölçümlerde de serum ESM1 düzeyinin azalmış olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak serum ESM1 düzeyinin RCC tanı ve takibinde yararlı bir biyokimyasal belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (164).

Grigoriu ve ark.'ları (130) küçük hücre dışı akciğer kanserinde serum VEGF-A ve ESM1 düzeylerini yüksek bulmanın yanı sıra bu iki test sonuçları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu da belirlemişlerdir. ESM1'in anjiyogenezde rol alması nedeniyle tümör büyümesi, metastaz, kötü prognoz ve kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (130).

Matano ve ark.'ları (165) hipofiz adenomlu hastalarda tümörün invazyonu ile ESM1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve artan ESM1'in tümör anjiogenezinde rol aldığını ve hipofiz adenomlarının komşuluğundaki kavernoöz sinüse invazyonunu gösterebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada ESM1 ekspresyonunun yaş, cinsiyet, tümör morfolojisi ile ilişkisinin olmadığı belirlenmiş ve bu nedenle hipofiz adenomlarının invazyon ve anjiogenez durumunu belirlemede yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca yapılan bir çalışmada ESM1 ekspresyonunun over kanserli hastaların doku örneklerinde de arttığı belirlenmiştir (143).

Kanser hücrelerinde diferansiyasyon derecesi, bu hücrelerin hem morfolojik hem fonksiyonel açıdan köken aldıkları hücrelere benzemesini ifade eder. İyi diferansiye tümörlerde hücreler köken aldığı dokuya benzerken, kötü veya az diferansiye tümörlerde hücreler köken aldığı hücreye benzemez (166). Zhang ve ark.'ları (167) mide kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada kanserli dokuda ESM1 ekspresyonunun yüksek olduğunu bulmakla kalmamış, aynı zamanda ESM1 ekspresyon düzeyi ile kanserin diferansiyasyon derecesi arasında bir ilişkinin varlığını da ortaya koymuşlardır (167). Zuo ve ark.'ları da (140) kolorektal kanserli

hastalarda ESM1 ekspresyonu ile kanserin diferansiyasyon derecesi arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır.

Huang ve ark.'nın yayımladıkları endocan ekspresyonunun malignitelerdeki prognostik önemiyle ilgili meta analizde PubMed, Embase, and China National Knowledge Infrastructure veritabanları taranmış ve meta analize uygun bulunan toplam 15 çalışmadan 1464 hastanın verileri incelenmiştir. Meta analiz sonucunda yüksek endocan ekspresyonunun düşük sağ kalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu ilişkinin sadece gastrointestinal ve hepatoselüler kanserlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (161).

Ekspresyonu çeşitli enflamatuar sitokinler tarafından artan ESM1'in serum konsantrasyonları tedavi edilmemiş akut myeloid lösemili hastalarda da yükselmektedir (168). Bir çalışmada hastalara yapılan kemoterapi sonrası ESM1'in serum düzeyleri düşmüştür. ESM1'in bakteriyel enfeksiyonlara bağlı komplikasyon gelişen kişilerde ve kemik iliği rejenerasyonu olması durumunda tedavi görmüş olan myeloid lösemi olgularında tekrar arttığı belirlenmiştir. Ayrıca antibiyotik tedavisi, serum ESM-1 düzeylerinde düşüşe sebep olmuştur. Bu yüzden serum ESM1 akut myeloid lösemide hastalığı göstermede bir belirteç olabileceği gibi, serum düzeylerinin enfeksiyon ve kemik iliği rejenerasyonundan da etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Lassalle ve ark.'ları (122) tarafından yapılan ve ESM1'in enflamasyon ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada HUVEC kültür ortamına TNF- α , interlökin-4, IFN- γ , interlökin-1 β sitokinleri ilave edilmiş ve ESM1 mRNA ekspresyonundaki değişim incelenmiştir. Deney ortamına TNF- α ilave ettikten sonraki 2. saatte ESM1 mRNA düzeyinin artmaya başladığı ve 18. saatte pik yaptığı belirlenmiştir. IL-1 β ilavesinde de TNF- α ile benzer bulgular elde edilmiştir. Aynı çalışmada TNF- α ve IFN- γ ortama beraber eklendiğinde interlökin-6, interlökin-8 ve adezyon molekülleri gibi çeşitli pro-enflamatuar faktörlerin ekspresyonunun uyarılması üzerine sinerjik etki yaptıkları belirlenmiştir. Ancak beklenmedik bir şekilde deney ortamına eklenen IFN- γ 'nın, TNF- α aracılı ESM1 mRNA ekspresyonundaki artışı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bütün bu sonuçların ışığında ESM1 ekspresyonunun sitokinlerle düzenlendiği ortaya konmuştur (122).

Sepsiste serum ESM1 konsantrasyonunun arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (126,134,169). Üstelik şiddetli sepsis olgularında hafif olgularla karşılaştırıldığında ESM1 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle ESM1'in sepsisin teşhisinde ve şiddetini belirlemede tanı belirteci olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (134). Lipopolisakkarit (LPS) sepsisin patogeneğinde rol alan ve enflamatuar cevabı stimüle eden bir molekül olup çeşitli bakteriler tarafından üretilmektedir (170). Lee ve ark.'ları (200) LPS'nin ESM1 sentez ve salınımını hem in-vivo hemde in-vitro olarak indükleyip indüklenmediğini tespit amacıyla yaptıkları bir çalışmada, farelere LPS uygulaması ile sepsis ve HUVEC ortamına LPS ilavesi ile enflamatuar yanıt oluşturmuşlardır (134). Bu çalışmada uygulanan LPS'ye bağlı gelişen sepsiste salınan enflamatuar mediatörlerin ESM1 konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki lökositlerin enflamasyon bölgesine göçü enflamatuar hastalıkların patogeneindeki en önemli adımdır (170). Bu nedenle çalışmanın devamında farelere önce Evans mavisi boyası daha sonra ESM1 enjeksiyonu yapılmış ve 6 saat sonra öldürülen farelerde Evans mavisi boyasının plazmadan periton boşluğuna geçişinin arttığı görülmüştür. Bu sonuçla ESM1'in endotel geçirgenliğini arttırdığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada başka bir grup fareye enjekte edilen ESM1 moleküllerinin lökosit göçüne de neden olduğu gösterilmiştir (134). ESM1, VEGF-A'nın reseptörü olan VEGFR-2'ye bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (155,171). VEGF ise hem anjiogeneşte hem de enflamasyon sırasında damar geçirgenliğinin artmasında rolü olan bir moleküldür. ESM1 molekülü enflamasyonda damar geçirgenliğini artırmadaki etkisini VEGF-A üzerinden gerçekleştirmektedir.

Scherpereel ve ark.'ları (172) yaptıkları bir çalışmada sepsisli hastaları hastalığın şiddetine göre gruplandırmışlar ve ESM1 düzeyini hastalığın şiddeti ile korele olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca endotel hücrelerinin hasarını gösteren bir belirteç olan von Willebrand faktör (vWF) ile ESM1 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda septik şok ve şoka bağlı ölüm riskini tahminde ESM1'in vWF'den daha kullanışlı bir belirteç olduğunu ve bundan dolayı ESM1'in sepsisin şiddeti ve prognozunu göstermede daha yararlı bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (172).

Yine yapılan çalışmalarda ESM1'in organa spesifik enflamasyonlarda ve damar endoteliliyle ilgili patolojilerde rol aldığı ve endotel hücre disfonksiyonunu gösteren yeni bir belirteç olarak sunulabileceği iddia edilmiştir (124,173).

Behçet hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik olarak eğilimli bireylerde enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun enflamatuvar yanıtı bağlı olarak ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir. Behçet hastalığının patofizyolojisinde hücrel immun cevap ve sitokin üreten hücrelerin fonksiyon bozukluğu önemli bir rol oynamaktadır (174-175). Balta ve ark.'ları (176) yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarında serum ESM1 düzeylerinde önemli yükselmenin olduğunu tespit etmişler ve ESM1 düzeyleri ile hsCRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalığın aktivitesi arasında pozitif korelasyon varlığını tespit etmişlerdir.

Psöriyazis vulgarisin immünopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda artmış T hücre otreaktivitesi gösterilmiş ve psöriatik lezyonlarda yoğun bir inflamasyon ile buna bağlı olarak IFN- γ , TNF- α , interlökin-2 gibi sitokinlerde artış saptanmıştır (177). Psöriyazis vulgarisli hastalarda yaptıkları çalışmalarında ise yine Balta ve ark.'ları (178) serum ESM1 düzeylerini önemli ölçüde yüksek bulmuşlar ve ESM1 ile hastalığın aktivitesi ve kardiyovasküler risk arasında korelasyon varlığını tespit etmişlerdir.

Enflamasyon aynı zamanda hipertansiyonun patofizyolojisi ve komplikasyonlarında da önemli rol oynamaktadır (179). Balta ve ark.'ları (173) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında esansiyel hipertansiyonu olan hastalardaki serum ESM1 düzeylerini sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulmuşlardır. Yine hipertansiyon grubunda yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) düzeyi ile ESM1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (173). ESM1 artışının damar hasarına bir cevap olduğunu ve aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde ESM1'in hsCRP gibi non spesifik belirteçlerden daha yararlı bilgiler verebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hastalarda artmış ESM1 düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinin habercisi olabileceğini ve bu nedenle riskli hastaların belirlenmesinde yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini de ileri sürmüşlerdir (173). Çünkü anjiyogenez

hem aterosklerozun hem de hipertansiyonun patofizyolojisinde olan bir süreçtir ve lenfanjiogenez, anjiogenez ve kanserin ilerlemesinde rol alan VEGF-A ve VEGF-C gibi proanjiogenik faktörler tarafından ESM1'in sentezinin indüklendiği gösterilmiştir (180).

Enflamatuvar cevapta rol aldığı ileri sürülen yukarıdaki çalışmaların aksine ESM1'in anti-enflamatuvar özelliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (123,180). Be'chard ve ark.'ları (123) hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada ESM1'in lenfosit ve monosit hücre yüzeyinde bulunan ve hücrelerin birbirini tanımada rol oynayan bir glikoprotein olan LFA-1'e Ca^{+2} , Mg^{+2} ve Mn^{+2} iyonlarının varlığında direk bağlandığını belirlemişlerdir. ESM1'in LFA-1'e bağlanmasının, LFA-1 aracılı lökositlerin aktivasyonunu ve/veya adezyonunu önlediğini göstermişlerdir (123). Tissier ve ark.'ları (180), ratlara endotoksin vererek enflamasyon modeli oluşturmuşlar ve dolaşımında artan ESM1 düzeylerinin lökositlerin damar endoteline adezyonunu önlediğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalar ESM1'in LFA-1 aracılı lökosit adezyonunu inhibe ederek enflamatuvar cevabı önlediğini göstermektedirler.

Ancak literatürde ESM1'in hem enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar özellikte bir belirteç olarak sunulması nedeniyle bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılarak bu konudaki çelişkili bilgiler aydınlatılmalıdır. Laloğlu ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da İYE olan hastalarda serum ve idrar ESM-1 düzeyinin artmış olması, ESM-1'in enflamatuvar bir belirteç olduğu fikrini desteklemektedir (156).

Çalışmamızda kasa invazif mesane kanserli olgularda anlamlı olarak serum ESM1 düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen pT2 hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Aynı şekilde yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılmış olsaydı sadece kontrol grubuna göre değil aynı zamanda kas invazif ile kasa invaze olmayan gruplar arasında da serum endocan/ESM1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanabileceği kanaatindeyiz.

Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda ortaya konduğu üzere mesane duvarında bulunan damar endotelinden ekspresyonu artan moleküllerin hem idrara sızması hem de mesane duvarı hücrelerinin idrara dökülmesi de bu moleküllerin düzeyini idrarda

arttırabileceğinden (152,157) hem idrarda hem de dokuda ESM1 düzeyi bakmamız yine çalışmamızın gücünü arttırabilirdi.



6. SONUÇLAR

Mesane kanserinin tanı ve takibinde altın standard bir yöntem olarak kullanılan sistoskopi invazif bir işlemdir. Yıllar boyunca bu işlemin yerini alacak ya da sıklığını azaltacak non invazif yöntemler bulmaya yönelik olarak birçok araştırma yapılmıştır. Tüm bu uğraşlara karşın, kullanımdaki belirteç ve yöntemler bu konvansiyonel aracın yerini henüz alamamıştır. Bu amaca yönelik olarak yaptığımız çalışmada, primer mesane tümörü tanısı konmuş hastalarda sağlıklı bireylere göre serum ESM1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca mesane kanseri alt grup analizlerinde de tümörün boyutu (>3 cm olması), T evresi, histolojik derecesi ve risk grubu arttıkça ESM düzeyinin artmış olduğunu ortaya koyduk.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre artmış serum endocan/ESM1 düzeyinin özellikle yüksek dereceli ve kasa invaze mesane tümörünü öngörmede tanısal değere sahip olabileceğini saptadık. Bu sonuca göre serum endocan/ESM1'in yeni bir belirteç olarak mesane kanseri tanı ve takibinde sistoskopi ve sitoloji ihtiyacını azaltabileceği kanaatindeyiz. Bu konuda daha fazla hastanın olduğu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara, 2015. [Internet]. 2015 [kaynak 28 Nisan 2019]. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
2. Özen H TL. Üroonkoloji Kitabı Cilt 1. Ankara: Ertem Basın Yayın. 2007. 128–299 s.
3. Tanoyho EA MJ (Çeviri: KG. Smith Genel Üroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004. 37–324 s.
4. Yafi FA, Brimo F, Auger M, Aprikian A, Tanguay S, Kassouf W. Is the performance of urinary cytology as high as reported historically? A contemporary analysis in the detection and surveillance of bladder cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. Ocak 2014 [kaynak 29 Nisan 2019];32(1):27.e1-27.e6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410943>
5. Trinkaus KM, Miller JP, Papageorgio C, Mcleod HL, Bradley JD, Perez CA, vd. The Washington Manual of Oncology. 2002;
6. Gülyalçın K. www.anh.gov.tr/index. www.anh.gov.tr/index.
7. Oto A, Akhan O, Besim A. Mesane kanserlerinin BT ve MRG ile evrelendirilmesi. 2003;63–9.
8. Mutlu N, Türkeri L EK. Mesane Kanseri Tanı ve İzleminde Yeni Bir Tümör Belirteci “Mesane Kanseri Fibronektin” (BTF)’in Analitik ve Klinik Değerlendirilmesi. Türk Üroloji Derg. 2002;28(4):7–390.
9. Ayd S, Yüksel Y, Özen S, Erdal Ş. 20 Ya ş ında Görülen De ğ i ş i ci Epitel Hücreli Mesane Tümörü Olgusu. 2001;8(3):102–4.
10. Soygür T, Bedük Y, Yaman O, Yılmaz E, Tokgöz G, Göğüş O. Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma. Urology [Internet]. Ocak 1999 [kaynak 30 Nisan 2019];53(1):88–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886594>
11. Chairperson MPL, Klepp O, Horwich A, Algaba F, Bokemeyer C, Pizzocaro G, vd. Guidelines on Cancer. 2004;(March).
12. Minami S, Sato Y, Matsumoto T, Kageyama T, Kawashima Y, Yoshio K, vd. Proteomic study of sera from patients with bladder cancer: usefulness of S100A8 and S100A9 proteins. Cancer Genomics Proteomics [Internet]. [kaynak 30 Nisan 2019];7(4):181–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656984>
13. Ebbing J, Mathia S, Seibert FS, Pagonas N, Bauer F, Erber B, vd. Urinary calprotectin: a new

- diagnostic marker in urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* [Internet]. 31 Aralık 2014 [kaynak 30 Nisan 2019];32(6):1485–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378824>
14. TW Sadler: *Langman's Medikal Embriyoloji*. 9. baskı Ankara Palme Yayıncılık. Çeviri Editörü: Doç. Dr. Can Başaklar. 2005. 156–58 s.
 15. Martini FH, Ober WC, Garrison CW WK and HR. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. 4th Ed. Prentice Hall Inc. International. USA. 1998. 995–7 s.
 16. Andersson K-E, Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* [Internet]. Temmuz 2004 [kaynak 30 Nisan 2019];84(3):935–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269341>
 17. McCarthy LSL, Smeulders N, Wilcox DT. Cell Biology of Bladder Development and the Role of the Extracellular Matrix. *Nephron Exp Nephrol* [Internet]. 17 Kasım 2004 [kaynak 30 Nisan 2019];95(4):e129–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694266>
 18. Netter F. Kidneys, ureters and urinary bladder. (Ed: Shapter, R. and Yonkman,F.) CIBA Press. USA. 1987. 6–20 s.
 19. Ross MH RL and KG. *Histology*. Edition, Williams and Wilkins Publishing. USA. 1995. 579 s.
 20. Smith R. No Title Üroloji. (Çeviri Ed: Y.Doç.Dr. Gürkan Kazancı), 14.baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 298–496 s.
 21. Bloom W and Fawcett WD. *A Textbook of Histology*. 12 th Ed, Chapman and Hall Publish, USA. 1994. 62 s.
 22. Hicks RM. The fine structure of the transitional epithelium of rat ureter. *J Cell Biol* [Internet]. Temmuz 1965 [kaynak 30 Nisan 2019];26(1):25–48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5859020>
 23. Hicks RM. The permeability of rat transitional epithelium. Kertinization and the barrier to water. *J Cell Biol* [Internet]. Ocak 1966 [kaynak 30 Nisan 2019];28(1):21–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5901498>
 24. Hicks RM. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol Rev Camb Philos Soc* [Internet]. Mayıs 1975 [kaynak 30 Nisan 2019];50(2):215–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1100129>
 25. ELDRUP J, THORUP J, NIELSEN SL, HALD T, HAINAU B. Permeability and Ultrastructure of Human Bladder Epithelium. *Br J Urol* [Internet]. 01 Ekim 1983 [kaynak 30 Nisan 2019];55(5):488–92. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1983.tb03354.x>

26. Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycan: efficient mechanism of environmental adaptation. *Urology* [Internet]. Şubat 1986 [kaynak 30 Nisan 2019];27(2 Suppl):9–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3946050>
27. Parsons CL LJ and SP. Epithelial dysfunction in nonbacterialcystitis. *J Urol*. 1991;145(732):5.
28. Junqueira C CJ and KR. *NoTemel Histoloji*.(Çeviri Ed: Prof. Dr.Yener Aytekin), 8. Edition. Barış Kitapevi, İstanbul. 1998. 375 s.
29. Koss LG. The asymmetric unit membranes of the epithelium of the urinary bladder of the rat. An electron microscopic study of a mechanism of epithelial maturation and function. *Lab Invest* [Internet]. Ağustos 1969 [kaynak 30 Nisan 2019];21(2):154–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5804627>
30. Eroschenko VP. *Atlas of Histology*. 8 th Ed. Williams and Wilkins Publish, USA. 1996. 256 s.
31. Noack W, Jacobson M, Schweichel JU, Jayyousi A. The superficial cells of the transitional epithelium in the expanded and unexpanded rat urinary bladder. Transmission and scanning electron-microscopic study. *Acta Anat (Basel)* [Internet]. 1975 [kaynak 30 Nisan 2019];93(2):171–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1211079>
32. Minsky BD, Chlapowski FJ. Morphometric analysis of the translocation of luminal membrane between cytoplasm and cell surface of transitional epithelial cells during the expansion-contraction cycles of mammalian urinary bladder. *J Cell Biol* [Internet]. Haziran 1978 [kaynak 30 Nisan 2019];77(3):685–97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/681453>
33. Chlapowski FJ, Bonneville MA, Staehelin LA. Luminal plasma membrane of the urinary bladder. II. Isolation and structure of membrane components. *J Cell Biol* [Internet]. Nisan 1972 [kaynak 30 Nisan 2019];53(1):92–104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4111147>
34. Amano O, Kataoka S, Yamamoto TY. Turnover of asymmetric unit membranes in the transitional epithelial superficial cells of the rat urinary bladder. *Anat Rec* [Internet]. 01 Ocak 1991 [kaynak 30 Nisan 2019];229(1):9–15. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ar.1092290103>
35. Hicks RM, Ketterer B. Isolation of the plasma membrane of the luminal surface of rat bladder epithelium, and the occurrence of a hexagonal lattice of subunits both in negatively stained whole mounts and in sectioned membranes. *J Cell Biol* [Internet]. Haziran 1970 [kaynak 30 Nisan 2019];45(3):542–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5459940>
36. Cross PC and Mercer KL. *Cell and tissue ultrastructure: A functional perspective*. 3rd Ed. Freeman and Company, USA. 1998. 76-78:300 p s.

37. Woldemeskel M, Drommer W, Wendt M. Histology and ultrastructure of the urothelium lining the ureter and the renal pelvis in sows. *Anat Histol Embryol* [Internet]. Şubat 1998 [kaynak 30 Nisan 2019];27(1):51–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9505446>
38. Johannes AG and Rhodin MD. *An Atlas of Ultrastructure*. Saunders Company Press, USA. 1963. 102 s.
39. Porter KR and Bonneville MA. *Fine structures of cells and tissues*. 2nd Ed. Lea and Febiger Press. Plate, USA. 1964. 10 s.
40. Haynes M, Trott PA, Islam AK, Hirst G. An ultrastructural study of the urinary bladder in children correlated with histological, bacteriological, and clinical findings. *J Clin Pathol* [Internet]. Mart 1975 [kaynak 30 Nisan 2019];28(3):176–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1123444>
41. Ercan F. Deneysel stres koşullarında sıçan mesanesine yapısal ve sitokimyasal yaklaşım. Doktora Tezi, Marmara Üniv. Sağlık Bilimleri Ens. İstanbul. 1996.
42. Peter S. The junctional connections between the cells of the urinary bladder in the rat. *Cell Tissue Res* [Internet]. Mart 1978 [kaynak 30 Nisan 2019];187(3):439–48. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF00229608>
43. Ji P, Karim OM, Boyd CD, Mostwin JL, Ward WS. Elastin morphology in normal and obstructed guinea-pig bladders. Localization of elastin to the trigone. *World J Urol* [Internet]. 1995 [kaynak 30 Nisan 2019];13(3):191–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7550394>
44. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson K-E, Christ GJ. Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* [Internet]. Nisan 2005 [kaynak 30 Nisan 2019];95(6):733–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794773>
45. Zorlu F, Eser SY FC. İzmir İlinde Ürogenital Kanserlerin İnsidans Hızları. *Üroonkoloji Bülteni*. Üroonkoloji Bülteni. 2004;1:2–9.
46. Bilir N. *Sigara ve Kanser*. Ankara: Klasmat Matbaacılık. 2008.
47. Senel F ÇB. *Kanserle Savaş. Bilim ve Teknik Yeni Ufuklara*. Ankara: Tübitak Yayınları. 2003.
48. Aslan D, Bilir N. Çevresel Sigara Dumanından Etkilenim ve Çocuklar. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg*. 2006;15(5):75–8.
49. İnci O. *Ürogenital Tümörler*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1995. 51–82 s.
50. Nargund VH, Rayhavun D SH. *Sperficcal Blader Cancer*. In: Griffiths IRL, Mellon K (Eds).

- Urological Oncology. 1th ed. London: Springer. 2008. 317–334 s.
51. Macfarlane MT. (Çeviri: İnci O). Üroloji. İstanbul: Güneş Kitabevi. 2006. 148–57 s.
 52. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y AN. Temel Üroloji. 1.Basım. Ankara: Güneş Kitabevi. 1998. 707–26 s.
 53. LOPEZBELTRAN A, Montironi R. Non-Invasive Urothelial Neoplasms: According to the Most Recent WHO Classification. Eur Urol [Internet]. Ağustos 2004 [kaynak 30 Nisan 2019];46(2):170–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245809>
 54. Walsh Pc. Urothelial Tumors of The Urinary Tract. In; Messing EM, Campbells Urology Vol. 4, 8th Ed. Philadelphia: Saunders (An Imprint Of elsevier Science). 2002. 76:2732-73.
 55. Hatipoğlu NK. pT1 Mesane Tümörlerinde Tekrarlanan Transüretal Rezeksiyonun Değeri (Tez). İstanbul: S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2007.
 56. Çakır H. Yüzeysel Mesane Kanseriinde Tekrarlanan Transüretal Rezeksiyonun Değeri (Tez). İstanbul: İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2006.
 57. Jarrell BE (Çeviri: Oto Ö ÇH ve ark). Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1999. 462–5 s.
 58. Altu T, Gezgin E, Komitesi AB. G ı da katk ı maddeleri hakk ı nda bilmemiz gerekenler ...
 59. Creel P. Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. Seminars IN Oncology Nursing. 2007. 23(4):3-10.
 60. NCI Report on Cancer Incidence in Middle East.
 61. Atmaca AF ŞE ve ark. Üroloji Polikliniğine Başvuran Hastalar Sigaranın Mesane Kanseri İçin Risk Etkeni Olduğunu Biliyorlar mı? Türk Üroloji Derg. 2008;34(1):15–21.
 62. Hamzaoğlu O ÖU. Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları. 2006. 53–62 s.
 63. Yar F, Sabuncu HH. Mesane Kanseriinde Etiyolojik Faktörler. 2002;6(2):63–8.
 64. Kefeli M, Yıldız L, Aydın O, Barış S KB. Mesane Ürotelyal Tümörlerinin Tıp ve Derecelendirmesinde Nükleer Morfometri. Turk Patoloji Derg. 2007;23(1):16–20.
 65. Kaya C, Koca O, Keles MO, Yılmaz G, Öztürk M KH ve ark. 6 Yıllık Radikal Sistektomi Deneyimimiz. Marmara Med J. 2009;22(1):1–7.
 66. Yörükoğlu K. Mesane Tümörü Patolojisi. Üroonkoloji Bülteni. 2006;3:3–9.
 67. Kumar V, Abbas Ak, Fausta N MR (Çeviri: ÇU. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri. 2007. 575–7 s.
 68. Güner H, Yardım T, Mesane Kanseri. Biri H TL (Ed. . Jinekolojik Onkoloji'de. 3. Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal-Kitabevi. 2002. 363–79 s.

69. Günlüsoy B, Arslan M, Değirmenci T, Nergis N, Minareci S AA. Mesanenin Non-Transisyonel Hücreli Kanseri. Türk Üroloji Derg. 2005;31(4):469-73.
70. Şahin C. Mesane Kavitesini Tama Yakın Dolduran Grade II Yüzeysel Mesane Tümörlerinde İki Seanslı TUR ve İntravezikal İmmünoterapinin Tümör Rekkürrensi, Progresyonu ve Hasta Uyum Üzerine Etkisi. AUTD Derg. 2002;34:31-4.
71. Erchenuver RH VH. Mesane Tümörleri. Diren Murat (Editör). Klinik ve Pratik Üroloji. 1. Baskı. İstanbul: Yüce Yayınları. 1995. 274-84 s.
72. Popodakis MA MS (Çeviri: EY. Dahiliye: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2006. 650-1 s.
73. Elagöz S, Aker H, Düzcen E ÇZ. Mesanenin Değişici Epitelyum Hücreli Papillom ve Karsinomlarında Agnor ve Mitotik İndeks Yöntemlerinin Tümör Grade'i ile İlişkisi. Turk Patoloji Derg. 2000;16(1-2):39-43.
74. Özdemir U. www.umutozdemir.org/mynet_resimlerim/anatomy_bladdercancer.
75. Sözen S MT. Mesane Tümörü. Üroonkoloji Bülteni. 2006;2:21-2.
76. Ekici S EI. Mesane Tümörü Belirleyicileri ve Sitolojisinin Yeri. Üroonkoloji Bülteni. 2005;3:15-8.
77. Öztürk A, Koşar A, Serel TA, Keçelioğlu M, Tahoğlu M DK ve ark. Bta Stat Test ve İdrar Sitolojisinin mesane Kanseri Tanısındaki Yeri. SDÜ Tıp Fakültesi Derg. 1998;5(2):51-3.
78. Satınlı S, Göğüs Ç GO. Mesane Tümörlerinde Tümör Belirleyiciler. Ank Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2003;56(3):171-8.
79. İnci O (Editör). Ürolojide Tanı Yöntemleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1996. 55-75 s.
80. Yılmaz N, Erdoğan T, Kılıç S, Kocabıyık AF BM. Mesane Kanseri Tansında BTA Stat Testinin Güvenirliliği. Türk Üroloji Derg. 2000;26(1):28-35.
81. Kıvrak AS KD ve ark. Mesane Tümörlerinin Tanısında Sanal BT Sistoskopi Ve Konvansiyonel Sistoskopi Bulgularının Karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg. 2007;23:47-56.
82. Özkardeş H (Editör). Üroloji El Kitabı. Ankara: MedicoGraphics Ofset. 1999.
83. Jinzaki M, Tanimoto A, Shinmoto H, Horiguchi Y, Sato K, Kuribayashi S, vd. Detection of Bladder Tumors with Dynamic Contrast-Enhanced MDCT. Am J Roentgenol [Internet]. Nisan 2007 [kaynak 30 Nisan 2019];188(4):913-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17377023>
84. Ekici S. Mesane kanseri takibinde sistoskopi aralıkları nasıl veya kimlerde uzatılabilir? 2009;3-8.
85. Baykara.M..www.akdeniz.edu.tr/tip/web/ders_form/UROLOJI/baykara_mesane_dosyalar/image005.

86. Bilen C TZ. Mesane Tümörü. Üroonkoloji Bülteni. 2006;2:18–20.
87. Graham SD (Çeviri Arıkan N). Ürolojik Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi. 2006. 133–77 s.
88. Ate F, Soydan H, Baykal K. Kasa invaze mesane kanserinin tedavisinde mesane koruyucu yaklaşımlar ve hasta seçimi. :24–30.
89. Holzbeierlein JM, Lopez-corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, vd. Parsiyel sistektomi : Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi deneyiminin güncel değerlendirmesi ve olgu seçimi konusunda öneriler. 2004;(1):24–5.
90. Urooncology Üİ, Mesane İNİ V, Tedav Kİ, Rad İSİNDE, Stektom İKALSİ, Le Kİİ, vd. TREATMENT RESULTS OF RADICAL CYSTECTOMY + CHEMOTHERAPY AND TRANSURETHRAL RESECTION + CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CARCINOMAS. 2006;3(4):453–7.
91. Elgin Y, Küçükplakçı B, Sanrı E, Özgen A, Mısırcıoğlu C DT ve ark. Radyoterapi Uygulanan Evre 2 (T2a-bN0M0) Mesane Kanserli Olgularımızdaki Tedavi Sonuçlarımız. Uluslar Arası Hemotoloji-Onkoloji Derg. 2007;4(17):215–20.
92. Ermete M, Çall A, Girgin C, Atatürk İ, Klini İÜ. Ürotelyal Karsinomlu 191 Olgunun Radikal Sistektomi Materyalinde Histopatolojik İnceleme. 2007;14(2):75–80.
93. Zippe CD, Raina R, Shah AD, Massanyi EZ, Agarwal A, Ulchaker J, vd. Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. Urology [Internet]. Haziran 2004 [kaynak 30 Nisan 2019];63(6):1153–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183970>
94. Ataus S. Mesane Kanseri. Klin Gelişim. 2008;21(3):130–5.
95. Ayd N. Yüzeysel mesane tümörü tedavisinde yeni yaklaşımlar. 2006;1–2.
96. Leaper DJ, Peel ALG (Çeviri: Erbil Y DÜ. Poostoperatif Komplikasyonlar. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2005. 269–73 s.
97. Mesane BY, Hastalarda T, İmi YŞ. Bcg-refrakter yüzeysel mesane tümörlü hastalarda tedav i yakla ş imi. 2005;31(4):465–8.
98. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, Maier H, Bartsch G, Hörtl L RP. Yüzeysel Mesane Kanseriinde İnvaziv İnterveyikal Bacille Calmette-Guerin Tedavisi Sonrası Geç Dönemde Görülen Bilateral Tüberküloz Benzeri Epididimo-Orsit. Urol Türkçe Baskı Derg. 2005;1(1):59–62.
99. Tes V, Fak P. Hamit Ersoy * M . Abdurrahim İmamoğlu * Ahmet Kiper * Can Tuygun *. 2002;
100. Dal A. Mesane tümörlerinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi. 2007;3–8.
101. Wang R-F. Functional control of regulatory T cells and cancer immunotherapy. Semin Cancer Biol [Internet]. Nisan 2006 [kaynak 30 Nisan 2019];16(2):106–14. Available at:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X0500074X>

102. Ostrand-Rosenberg S. CD4+ T lymphocytes: a critical component of antitumor immunity. *Cancer Invest* [Internet]. 2005 [kaynak 30 Nisan 2019];23(5):413–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16193641>
103. Gerloni M, Zanetti M. CD4 T cells in tumor immunity. *Springer Semin Immunopathol* [Internet]. 15 Haziran 2005 [kaynak 30 Nisan 2019];27(1):37–48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15965712>
104. Knutson KL, Disis ML. Augmenting T helper cell immunity in cancer. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* [Internet]. Aralık 2005 [kaynak 30 Nisan 2019];5(4):365–71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375690>
105. Fehérvari Z, Sakaguchi S. CD4+ regulatory cells as a potential immunotherapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 29 Eylül 2005 [kaynak 30 Nisan 2019];360(1461):1647–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16147529>
106. López M, Aguilera R, Pérez C, Mendoza-Naranjo A, Pereda C, Ramirez M, vd. The role of regulatory T lymphocytes in the induced immune response mediated by biological vaccines. *Immunobiology* [Internet]. Şubat 2006 [kaynak 30 Nisan 2019];211(1–2):127–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446177>
107. Sogn JA. Tumor immunology: the glass is half full. *Immunity* [Internet]. Aralık 1998 [kaynak 30 Nisan 2019];9(6):757–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881966>
108. Deniz G, Yılmaz T YG. *Flow Sitometri ve Tıpta Kullanımı. Özlem grafik matbaacılık, İstanbul. 2004.*
109. Nordman E, Lehto I, Toivanen A. Immune functions and the prognosis of patients with solid tumours. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. Ağustos 1985 [kaynak 30 Nisan 2019];20(1):38–42. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF00199771>
110. Suttman H, Jacobsen M, Reiss K, Jocham D, Böhle A, Brandau S. Mechanisms of bacillus Calmette-Guerin mediated natural killer cell activation. *J Urol* [Internet]. Ekim 2004 [kaynak 30 Nisan 2019];172(4 Pt 1):1490–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371877>
111. Kaver I, Pecht M, Trainin N, Greenstein A, Braf Z. T Lymphocyte Subsets and Function in the Peripheral Blood of Patients with Urological Cancer. *Oncology* [Internet]. 1992 [kaynak 30 Nisan 2019];49(2):108–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574245>
112. Mitropoulos D, Alamanis C, Deliveliotis C, Zervas A, Tzirakis A, Dimopoulos C. T-lymphocyte subsets in the peripheral blood of patients with renal cell carcinoma. *Acta Urol Belg* [Internet]. Eylül 1995 [kaynak 30 Nisan 2019];63(3):21–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7484518>

113. Kobayashi Y, Yuzawa M, Sugaya Y, Kikuchi T, Morita T, Tokue A. [Changes of lymphocyte subpopulation in advanced renal cell carcinoma patients with marked response to alpha-interferon therapy]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* [Internet]. Eylül 1994 [kaynak 30 Nisan 2019];85(9):1380–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7967301>
114. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. - PubMed - NCBI [Internet]. [kaynak 01 Mayıs 2019]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593713>
115. Shapiro A, Lijovetzky G, Pode D. Changes of the mucosal architecture and of urine cytology during BCG treatment. *World J Urol* [Internet]. Mart 1988 [kaynak 01 Mayıs 2019];6(1):61–4. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF00326845>
116. Bubenik J, Perlmann P, Helmstein K, Moberger G. Immune response to urinary bladder tumours in man. *Int J Cancer* [Internet]. 15 Ocak 1970 [kaynak 01 Mayıs 2019];5(1):39–46. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910050106>
117. Agarwal A, Verma S, Burra U, Murthy NS, Mohanty NK, Saxena S. Flow Cytometric analysis of Th1 and Th2 cytokines in PBMCs as a parameter of immunological dysfunction in patients of Superficial Transitional cell carcinoma of bladder. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 10 Haziran 2006 [kaynak 01 Mayıs 2019];55(6):734–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283306>
118. Tursz T, Dokhelar MC, Lipinski M, Amiel JL. Low natural killer cell activity in patients with malignant lymphoma. *Cancer* [Internet]. 01 Aralık 1982 [kaynak 01 Mayıs 2019];50(11):2333–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6958348>
119. White D, Jones DB, Cooke T, Kirkham N. Natural killer (NK) activity in peripheral blood lymphocytes of patients with benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* [Internet]. Ekim 1982 [kaynak 01 Mayıs 2019];46(4):611–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7138766>
120. Thanhäuser A, Böhle A, Schneider B, Reiling N, Mattern T, Ernst M, vd. The induction of bacillus-Calmette-Guérin-activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. Şubat 1995 [kaynak 01 Mayıs 2019];40(2):103–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7882379>
121. Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJ, Andriole GL, Catalona WJ. T-cell subsets required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* [Internet]. Eylül 1993 [kaynak 01 Mayıs 2019];150(3):1018–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102183>
122. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden J V, Tavernier J, Fiers W, vd. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* [Internet]. 23 Ağustos 1996 [kaynak 01 Mayıs 2019];271(34):20458–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8702785>

123. B chard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, vd. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* [Internet]. 15 Eyl l 2001 [kaynak 01 Mayıs 2019];167(6):3099–106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11544294>
124. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, vd. Characterization of the Secreted Form of Endothelial-Cell-Specific Molecule 1 by Specific Monoclonal Antibodies. *J Vasc Res* [Internet]. 2000 [kaynak 01 Mayıs 2019];37(5):417–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025405>
125. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M, vd. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology* [Internet]. 01 Kasım 2010 [kaynak 01 Mayıs 2019];20(11):1380–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581009>
126. Palmiere C, Augsburg M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. *Leg Med* [Internet]. Ocak 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];16(1):1–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262651>
127. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP) Superfamily ¹. *Endocr Rev* [Internet]. Aralık 1999 [kaynak 01 Mayıs 2019];20(6):761–87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605625>
128. Lau LF. CCN1/CYR61: the very model of a modern matricellular protein. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 31 Ekim 2011 [kaynak 01 Mayıs 2019];68(19):3149–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21805345>
129. Desnoyers L. Structural basis and therapeutic implication of the interaction of CCN proteins with glycoconjugates. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2004 [kaynak 01 Mayıs 2019];10(31):3913–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15579080>
130. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, vd. Endocan Expression and Relationship with Survival in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 01 Aġustos 2006 [kaynak 01 Mayıs 2019];12(15):4575–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899604>
131. Zhang S, Zuo L, Zhou Q, Gui S, Shi R, Wu Q, vd. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* [Internet]. 28 Nisan 2012 [kaynak 01 Mayıs 2019];87(3):172–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21526908>
132. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Fr lich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* [Internet]. 28 Mart 1998 [kaynak 01 Mayıs 2019];351(9107):950–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734942>

133. Kılıçturgay K. İmmünoloji 2003, Bursa: Nobel & Güneş Yayınevi. 2003. 224–235 s.
134. Lee W, Ku S-K, Kim S-W, Bae J-S. Endocan Elicits Severe Vascular Inflammatory Responses In Vitro and In Vivo. *J Cell Physiol* [Internet]. Mayıs 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];229(5):620–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446198>
135. Kirkpatrick CJ, Wagner M, Hermanns I, Klein CL, Köhler H, Otto M, vd. Physiology and cell biology of the endothelium: a dynamic interface for cell communication. *Int J Microcirc Clin Exp* [Internet]. Ekim 1997 [kaynak 01 Mayıs 2019];17(5):231–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9370123>
136. Panés J, Perry M, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* [Internet]. Şubat 1999 [kaynak 01 Mayıs 2019];126(3):537–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188959>
137. Maurage C-A, Adam E, Minéo J-F, Sarrazin S, Debunne M, Siminski R-M, vd. Endocan Expression and Localization in Human Glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. Haziran 2009 [kaynak 01 Mayıs 2019];68(6):633–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458546>
138. Cornelius A, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Kerdraon O, Gevaert M-H, Prévot V, vd. Endothelial Expression of Endocan Is Strongly Associated with Tumor Progression in Pituitary Adenoma. *Brain Pathol* [Internet]. Kasım 2012 [kaynak 01 Mayıs 2019];22(6):757–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353248>
139. Liu N, Zhang L, Du H, Hu Y, Zhang G, Wang X, vd. Overexpression of Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1) in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 10 Ekim 2010 [kaynak 01 Mayıs 2019];17(10):2628–39. Available at: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-010-1037-9>
140. Zuo L, Zhang S-M, Hu R-L, Zhu H-Q, Zhou Q, Gui S-Y, vd. Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 28 Temmuz 2008 [kaynak 01 Mayıs 2019];14(28):4562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680240>
141. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, Petersson L, Botling J, Ameer A, vd. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res* [Internet]. 15 Nisan 2007 [kaynak 01 Mayıs 2019];313(7):1285–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362927>
142. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, vd. Endocan Is Upregulated on Tumor Vessels in Invasive Bladder Cancer Where It Mediates VEGF-A-Induced Angiogenesis. *Cancer Res* [Internet]. 01 Şubat 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];73(3):1097–106. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-12-1855>

143. El Behery MM, Seksaka MA, Ibrahiem MA, Saleh HS, El Alfay Y. Clinicopathological correlation of endocan expression and survival in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 25 Aralık 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];288(6):1371–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23708323>
144. Chen L-Y, Liu X, Wang S-L, Qin C-Y. Over-Expression of the *Endocan* Gene in Endothelial Cells from Hepatocellular Carcinoma is Associated with Angiogenesis and Tumour Invasion. *J Int Med Res* [Internet]. Nisan 2010 [kaynak 01 Mayıs 2019];38(2):498–510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515564>
145. Huang G-W, Tao Y-M, Ding X. Endocan Expression Correlated with Poor Survival in Human Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* [Internet]. 01 Şubat 2009 [kaynak 01 Mayıs 2019];54(2):389–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592377>
146. Kang YH, Ji NY, Lee C II, Lee HG, Kim JW, Yeom Y IL, vd. ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma. *Amino Acids* [Internet]. 07 Mart 2011 [kaynak 01 Mayıs 2019];40(3):1003–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821239>
147. Ozaki K, Toshikuni N, George J, Minato T, Matsue Y, Arisawa T, vd. Serum Endocan as a Novel Prognostic Biomarker in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer* [Internet]. 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];5(3):221–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665346>
148. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, vd. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* [Internet]. 31 Ocak 2002 [kaynak 01 Mayıs 2019];415(6871):530–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823860>
149. Nakanishi R, Oka N, Nakatsuji H, Koizumi T, Sakaki M, Takahashi M, vd. Effect of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor Inhibitor on Proliferation and Invasion in Bladder Cancer. *Urol Int* [Internet]. 2009 [kaynak 01 Mayıs 2019];83(1):98–106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641368>
150. Lotan Y, Roehrborn CG. Cost-effectiveness of a modified care protocol substituting bladder tumor markers for cystoscopy for the followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a decision analytical approach. *J Urol* [Internet]. Ocak 2002 [kaynak 24 Nisan 2019];167(1):75–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743279>
151. Kopparapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, Downes M, Gudas LJ, Mongan NP, vd. Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer. *Anticancer Res* [Internet]. Haziran 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];33(6):2381–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749886>
152. Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M, Nagel D, Holdenrieder S, Hofmann K, vd. Measurements

- of Complement Factor H-Related Protein (BTA-TRAK™ Assay) and Nuclear Matrix Protein (NMP22 Assay) – Useful Diagnostic Tools in the Diagnosis of Urinary Bladder Cancer? Clin Chem Lab Med [Internet]. 27 Ocak 2003 [kaynak 01 Mayıs 2019];41(1):104–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636058>
153. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths T, vd. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technol Assess (Rockv) [Internet]. Ocak 2010 [kaynak 01 Mayıs 2019];14(4):1–331, iii–iv. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082749>
154. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, Wei D, Young MJ, Duncan RC, vd. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. J Urol [Internet]. Ocak 2000 [kaynak 01 Mayıs 2019];163(1):348–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604388>
155. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, vd. Endocan Is Upregulated on Tumor Vessels in Invasive Bladder Cancer Where It Mediates VEGF-A-Induced Angiogenesis. Cancer Res [Internet]. 01 Şubat 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];73(3):1097–106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243026>
156. Laloglu E, Aksoy H, Aksoy Y, Ozkaya F, Akcay F. The determination of serum and urinary endocan concentrations in patients with bladder cancer. 2016;53(6):647–53.
157. Zhang L. Glycosaminoglycan (GAG) Biosynthesis and GAG-Binding Proteins. İçinde 2010 [kaynak 01 Mayıs 2019]. s. 1–17. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117310930019>
158. Bécharde D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, vd. Endocan Is a Novel Chondroitin Sulfate/Dermatan Sulfate Proteoglycan That Promotes Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Mitogenic Activity. J Biol Chem [Internet]. 21 Aralık 2001 [kaynak 01 Mayıs 2019];276(51):48341–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590178>
159. Zioli M, Sutton A, Calderaro J, Barget N, Aout M, Leroy V, vd. ESM-1 expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. Aralık 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];59(6):1264–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23928407>
160. Huang X, Chen C, Wang X, Zhang J-Y, Ren B-H, Ma D-W, vd. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. Onco Targets Ther [Internet]. Ekim 2016 [kaynak 25 Nisan 2019];9:6297–304. Available at: <https://www.dovepress.com/prognostic-value-of-endocan-expression-in-cancers-evidence-from-meta-a-peer-reviewed-article-OTT>
161. Nault J-C, Guyot E, Laguillier C, Chevret S, Ganne-Carrie N, N’Kontchou G, vd. Serum Proteoglycans as Prognostic Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma in Patients with

- Alcoholic Cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 01 Ağustos 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];22(8):1343–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780836>
162. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, vd. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology* [Internet]. Ocak 2010 [kaynak 01 Mayıs 2019];56(2):180–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102396>
163. Kim KH, Lee HH, Yoon YE, Na JC, Kim SY, Cho YI, vd. Clinical validation of serum endocan (ESM-1) as a potential biomarker in patients with renal cell carcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 02 Ocak 2018 [kaynak 25 Nisan 2019];9(1):662–7. Available at: <http://www.oncotarget.com/fulltext/23087>
164. Matano F, Yoshida D, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary adenomas. *J Neurooncol* [Internet]. 07 Mayıs 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];117(3):485–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504498>
165. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. Çeviri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M ÇU. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2013. 67–68 s.
166. Zhang S, Zuo L, Gui S, Zhou Q, Wei W, Wang Y. Induction of cell differentiation and promotion of endocan gene expression in stomach cancer by melatonin. *Mol Biol Rep* [Internet]. 17 Mart 2012 [kaynak 01 Mayıs 2019];39(3):2843–9. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-011-1043-4>
167. Hatfield KJ, Lassalle P, Leiva RA, Lindås R, Wendelboe Ø, Bruserud Ø. Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Hematology* [Internet]. 12 Kasım 2011 [kaynak 01 Mayıs 2019];16(6):351–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183069>
168. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic S V., Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, vd. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res* [Internet]. Mayıs 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];93:92–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24769132>
169. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* [Internet]. 15 Ekim 2003 [kaynak 01 Mayıs 2019];60(1):49–57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522406>
170. Yano K, Liaw PC, Mullington JM, Shih S-C, Okada H, Bodyak N, vd. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J Exp Med* [Internet]. 12 Haziran 2006 [kaynak 01 Mayıs 2019];203(6):1447–58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702604>
171. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, vd. Endocan,

- a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. Şubat 2006 [kaynak 01 Mayıs 2019];34(2):532–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424738>
172. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, vd. Endocan—A Novel Inflammatory Indicator in Newly Diagnosed Patients With Hypertension. *Angiology* [Internet]. 08 Ekim 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];65(9):773–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402320>
173. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH BO. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 1985. 393–98 s.
174. Odom RB, James WD BT. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. Philadelphia: WB Saunders. 2000. 1008–10 s.
175. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, vd. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Şubat 2014 [kaynak 01 Mayıs 2019];70(2):291–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176522>
176. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* [Internet]. 01 Temmuz 1994 [kaynak 01 Mayıs 2019];94(1):202–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040262>
177. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, vd. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol* [Internet]. Kasım 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];169(5):1066–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889284>
178. Unlu M, Karaman M, Ay SA, Balta S, Cakar M, Demirkol S, vd. The Comparative Effects of Valsartan and Amlodipine on Vascular Microinflammation in Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 13 Ekim 2013 [kaynak 01 Mayıs 2019];35(6):418–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23148500>
179. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* [Internet]. 15 Eylül 2008 [kaynak 01 Mayıs 2019];112(6):2318–26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614759>
180. Tissier S, Lancel S, Marechal X, Mordon S, Depontieu F, Scherpereel A, vd. Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock* [Internet]. Nisan 2004 [kaynak 01 Mayıs 2019];21(4):352–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179136>

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Emrah Okucu

Doğum Yeri ve Tarihi: Diyarbakır-13.07.1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekar

Askerlik Durumu: Yapıldı (Bedelli)

İletişim Adresi: Kocamustafapaşa Mah. İzci Türk Sok. 5/3 Fatih İSTANBUL

Telefonu: 05057188098

Yabancı Dili: İngilizce ,Rusça

II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-2013

Diyarbakır Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi 2003-2006

Mustafa Kemal İlköğretim Okulu (Diyarbakır) 2001-2003

Yunus Emre İlköğretim Okulu (Diyarbakır) 1996-2001

III- Ünvanları

İstanbul SUAM Üroloji Kliniği - Araştırma Görevlisi (2014-2019)

IV- Mesleki Deneyim

Diyarbakır Çüngüş Toplum Sağlığı Merkezi

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Üroloji Derneği

Ürolojik Cerrahi Derneği

European Association of Urology

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Üroonkoloji

Üriner Sistem Taş Hastalıkları

Endoüroloji

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Yayımları:

- 1) Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Yapılan Hastalarda İşlem Öncesi Bilgilendirmenin Ağrı ve Anksiyete Düzeyleri Üzerine Etkisi. (Sözlü Bildiri) 23. Ulusal Üroloji Kongresi, Antalya, 2014.
- 2) Retroperitoneal Hemanjioperisitoma, Olgu Sunumu. 12. Üroonkoloji Kongresi, Antalya, 2015.
- 3) Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRS) Deneyimlerimiz. 4. İstanbul Ürolitiazis Günleri, İstanbul, 2015.
- 4) Laparoskopik Pyeloplasti Deneyimlerimiz 4. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, 2016.
- 5) Prostat Kanserinde Aktif İzlem Sonuçlarımız. 25. Ulusal Üroloji Kongres, Girne, 2016.
- 6) Böbrekte Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom: Olgu Sunumu 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, 2016.
- 7) Prostatın Soliter Fibröz Tümörü: Olgu Sunumu. 13. Üroonkoloji Kongresi (8-12 Kasım 2017, Antalya.
- 8) Total histerektomi sırasında gelişen üreter ligasyonu tedavisinde laparoskopik transperitoneal üreteral reimplantasyon. (Video Sunum) 27. Ulusal Üroloji Kongresi, KKTC, 2018.
- 9) Laparoskopik Nefrektomi Komplikasyonu: Plevral Yaralanma ve Laparoskopik Onarım. (Video Sunum) 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, 2018.

10) Testis Tümöründe Kemoterapi Sonrası Laparoskopik Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu. (Video Sunum) 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, 2018.

11) The Success of ESWL in Kidney Stones. (Sözlü Bildiri) 7th IAU Annual Conference, Istanbul, 2018.

12) The Success of ESWL in Ureteral Stones. (Sözlü Bildiri) 7th IAU Annual Conference, Istanbul, 2018.

VII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı katıldığı eğitim seminerleri ve kurslar:

- 1) 23. Ulusal Üroloji Kongresi (16-19 Ekim 2014 Antalya)
- 2) 24. Ulusal Üroloji Kongresi ve 26. Dünya Video Üroloji Kongresi (20-24 Ekim 2015 İzmir)
- 3) TÜAK Videolarla İnkontinans Cerrahileri Kursu (16 Nisan 2016, Gaziantep)
- 4) 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi (2-6 Kasım 2016, Antalya)
- 5) 13. Üroonkoloji Kongresi (8-12 Kasım 2017, Antalya)
- 6) Üroonkoloji Okulu (8 Kasım 2017, Antalya)
- 7) 27. Ulusal Üroloji Kongresi (26-29 Ekim 2018 KKTC)
- 8) 7th IAU Annual Conference (15-17 November 2018 Istanbul, Turkey)

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Emrah OKUCU
Telefon:	5057188098
E-Posta:	dremrahokucu@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Üroloji
Eğitim Kurumu:	T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	22.01.2014
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	22.01.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Op. Dr. Uğur YÜCETAŞ (Başasistan)
Telefon:	0505 622 19 38
E-Posta:	dryucetas@yahoo.com

1-Tez Başlığı/Konusu:
Serum ve üriner endocan düzeyinin mesane tümörü tanı ve tedavisindeki rolü.
2-Araştırma sorusu:
Üriner ve serum endocan düzeyi mesane tümörü tanısında belirteç olarak kullanılabilir mi ve hastalığa özgü prognozu öngörmeye rol oynayabilir mi?
3-Araştırmanın amacı:
Mesane tümörü tanı hastaların idrar ve serum Endocan (Endothelial Cell-Specific Molecule-1, ESM-1) düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve ayrıca mesane tümörü risk grupları (Düşük, yüksek ve çok yüksek) arasında serum ve idrar endocan düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:
Çalışmaya histopatolojik olarak primer mesane tümörü tanısı olan 150 hasta dahil edilecek. Ayrıca herhangi bir ürolojik girişimde bulunulmayan benzer demografik özelliklere sahip üroloji polikliniğine başvuran 150 gönüllü dahil edilecek.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:
Çalışmaya histopatolojik olarak primer mesane tümörü tanısı olan hastalar dahil edilecek. Akut böbrek yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonu, nüks mesane tümörü tanısı olan hastalar ile intrakaviter BCG tedavisi almış ve son bir ay içerisinde herhangi bir ürolojik girişim yapılmış hastalar dışlanacak.
Kontrol grubu olarak herhangi bir kanseri olmayan, akut böbrek rahatsızlığı ve üriner sistem enfeksiyonu bulunmayan ve son bir ay içerisinde herhangi bir ürolojik girişimde bulunulmayan benzer demografik özelliklere sahip üroloji polikliniğine başvuran gönüllüler dahil edilecek.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

<p>Serum ve idrar endocan düzeyleri.</p> <p>Çalışma sonunda serum ve idrar örneklerinde Endocan ELISA kit kullanılarak ölçümler gerçekleştirilecek ve endocan düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırılacak.</p>
<p>7-Araştırmanın türü ve tasarımı:</p> <p>Prospektif gözlemsel tanısal (Diagnostik) çalışma.</p> <p>Çalışmaya histopatolojik olarak primer mesane tümörü tanısı olan 150 hasta dahil edilecek. Akut böbrek yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonu, nüks mesane tümörü tanısı olan hastalar ile intrakaviter BCG tedavisi almış ve son bir ay içerisinde herhangi bir ürolojik girişim yapılmış hastalar dışlanacak. Kontrol grubu olarak herhangi bir kanseri olmayan, akut böbrek rahatsızlığı ve üriner sistem enfeksiyonu bulunmayan ve son bir ay içerisinde herhangi bir ürolojik girişimde bulunulmayan benzer demografik özelliklere sahip üroloji polikliniğine başvuran 150 gönüllü dahil edilecek.</p> <p>Çalışmaya dahil edilen kontrol ve primer mesane tümörü tanılı hastalardan 10 ml, orta akımlı idrar örneği ve 5 cc periferik kan örneği alınacak. Ayrıca primer mesane tümörü tanısı ile transüretal rezeksiyon (TUR) operasyonu yapılan ve yüksek riskli olan (pT1, high grade, karsinoma in-situ) ve rutin olarak re-TUR planlanan aynı hastalardan ikinci operasyon öncesi tekrar aynı şekilde 10 ml, orta akımlı idrar örneği alınacak. Alınan idrar ve kan örnekleri 3000-5000 rpm'de 10-15 dk santrifüje edilecek ve süpernatant kısımlar polipropilen tüp içerisine konularak -80°C'de saklanacak. Çalışma sonunda serum ve idrar örneklerinde Endocan ELISA kit kullanılarak ölçümler gerçekleştirilecek ve endocan düzeyleri kaydedilecek.</p>
<p>8- Araştırma hipotezi:</p> <p>Üriner ve serum endocan, mesane tümörü tanısında belirteç olarak kullanılabilir ve hastalığa özgü prognozu öngörmede rol oynar.</p>
<p>9-Örnekleme sayısı ve belirleme yöntemi:</p> <p>Çalışmaya primer mesane tümörü tanısı olan 150 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip üroloji polikliniğine başvuran 150 gönüllü dahil edilecek. Prospektif, tanısal değerlendirme tasarımı bu çalışmada her bir hastanın istatistiksel sonucu etkileme yüzdesini 0,5 puanın altında tutabilmek için toplam 300 gönüllünün çalışmaya dahil edilmesine karar verilmiştir.</p>
<p>10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:</p> <p>Çalışma sonunda verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için GraphPad Prism 5 programı kullanılacak. Parametrik test koşullarını sağlayan bağımsız değişkenlerin (Yaş, vücut kitle indeksi gibi) analizinde student t-testi ve Pearson korelasyon analizi, sağlamayan koşullarda ise Mann Whitney U Testi ve Spearman korelasyon analizi; kategorik değişkenlerin (Cinsiyet, sigara öyküsü gibi) analizinde Ki-Kare Testi; serum ve üriner endocan değerlerinin tanısal karar verdirici özellikleri için ROC (Receiver Operating Characterisitics) eğrisi analizi kullanılacaktır.</p>
<p>11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:</p> <p>Mesane kanseri sık görülen kanserler arasında olup, tanı ve takibi girişimsel bir işlem olan sistoskopi ve düşük hassasiyete sahip olan sitoloji ile yapılmaktadır. Bu alanda yüksek hassasiyete ve duyarlılığa sahip ve gereksiz sistoskopik girişimleri azaltabilecek üriner belirteçlere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar birçok belirteç araştırılmıştır ve bu belirteçlerin birçoğunda yüksek hassasiyet olsa da sitolojiye göre daha düşük duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Bizim çalışmanın sonuçları, serum ve üriner endocan değerinin mesane tümörü tanısında ve takibinde hedeflenen yüksek hassasiyet ve duyarlılıkta kullanılacak bir belirteç olup olamayacağına dair bilgi verecektir ve rutin pratiğin değişmesi açısından öncül rol</p>

oynayacaktır.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Bu çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya gönüllü alımı başlamıştır.

**Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve uygundur.**

İmza
Op.Dr. Uğur YÜCETAS
Üroloji Uzmanı
Dip. Tescil No: 116400

*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alındaki uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

EK 2. ETİK KURUL KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Serum ve Üriner Endocan Düzeyinin Mesane Tümörü Tanı ve Tedavisindeki Rolü"
YARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADL SOYADI	Op.Dr.Mahmut Gökhan TOKTAŞ													
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji Kliniği													
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İ.E.A.H. Üroloji Kliniği													
	DESTEKLEYİCİ														
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI ADI SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)														
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	<table border="1"> <tr><td>FAZ 1</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>FAZ 2</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>FAZ 3</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>FAZ 4</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Gözlemsel ilaç çalışması</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>İlaç dışı klinik araştırma</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td colspan="2">Diğer ise belirtiniz:Tetik ile yapılan çalışma.</td></tr> </table>	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:Tetik ile yapılan çalışma.
FAZ 1	<input type="checkbox"/>														
FAZ 2	<input type="checkbox"/>														
FAZ 3	<input type="checkbox"/>														
FAZ 4	<input type="checkbox"/>														
Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>														
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>														
Diğer ise belirtiniz:Tetik ile yapılan çalışma.															
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<table border="1"> <tr><th>TEK MERKEZ</th><th>ÇOK MERKEZLİ</th><th>ULUSAL</th><th>ULUSLARARASI</th></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </table>	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI												
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		VI	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİTİ GİLTİNDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

"Serum ve ÜrinerEndocan Düzeyinin Mesane Tümörü Tanı ve Tedavisindeki Rolü"

ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

KARAR
BİLGİLERİ

Karar No: 884

Tarih:25/11/2016

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Üz.Dr.Muzaffer FİNCANCI	Enf. Hast. Ve Kln. Mik.	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Üz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Yefa Aşlı ERDEMİR	Dermatoloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yardı.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst.Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Dr.Verda TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Müh.Ömer Candaş DİLAN	Biyomedikal	İl Sağlık Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Av.Şahin ÇARŞANBALI	Avukat	İstanbul Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü
S.B.O. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Müşavir Mustafa ÇELEBİ
Müşavir Yardımcısı

ASLI BAKİYE GÖRÜLMÜŞTÜR

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI