

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MESANE KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
ENDOCAN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Esra LALOĞLU

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hülya AKSOY

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2014

İÇİNDEKİLER

ONAY	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mesanenin Gelişimi ve Anatomisi.....	4
2.2. Histoloji.....	5
2.3. Mesane Tümörleri.....	7
2.3.1. Epidemiyolojisi.....	7
2.3.2. Etiyoloji.....	8
2.3.2.1. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık.....	8
2.3.2.2. Mesleki ve Çevresel Karsinojenler.....	8
2.3.2.3. Sigara.....	9
2.3.2.4. Mesane Enfeksiyonları Taş ve Yabancı Cisimler.....	9
2.3.2.5. Pelvik Radyasyon.....	10
2.3.2.6. Sitotoksik Kemoterapi.....	10
2.3.2.7. İlaçlar.....	10
2.3.2.8. Beslenme ile İlişkili Faktörler.....	10
2.3.2.9. Sıvı Alımı ve İçme Suyu Kaynakları.....	11
2.4. Histopatoloji.....	11
2.5. Tümör Yayılımı.....	14
2.5.1. Direkt Yayılım.....	14
2.5.2. Metastatik Yayılım.....	15
2.5.3. İmplantasyon ile Yayılım.....	15
2.6. Klinik Evreleme.....	15
2.7. Klinik Bulgular.....	16
2.8. Tarama ve Tanı Yöntemleri.....	17

2.8.1. Laboratuvar İncelemeleri.....	17
2.8.1.1. İdrarın Sitolojik Analizi	17
2.8.1.2. Flow Sitometri	18
2.8.1.3. Kantitatif Floresans Görüntü Analizi.....	18
2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.8.2.1. İntravenöz Pyelografi.....	18
2.8.2.2. Ultrasonografi (USG)	19
2.8.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	19
2.8.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	19
2.8.2.5. Pozitron Emisyon Tomografisi	19
2.8.2.6. Sistoskopi.....	20
2.9. Tedavi.....	20
2.9.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi.....	20
2.9.1.1. Transüretral Rezeksiyon (TUR).....	20
2.9.1.2. İntrakaviter Adjuvan Tedavi.....	20
2.9.2. Lokal İnfiltratif Mesane Kanserlerinde Tedavi	21
2.9.3. Metastatik Hastalığın Tedavisi ve Palyatif Tedavi.....	21
2.10. Biyolojik Belirteçler	21
2.10.1. Tanısal Belirteçler	22
2.10.1.1. Bladder Tumor Antigen (BTA)-Stat ve BTA-Trak Testleri.....	22
2.10.1.2. Telomeraz	22
2.10.1.3. İmmünoisit	22
2.10.1.4. Hiyaluronik Asit (HA)-Hiyaluronidaz testi	23
2.10.1.5. Nükleer Matriks Protein 22 (NMP22)	23
2.10.1.6. B Lymphocyte/Carcinoma Antigen-1 (BLCA-1) ve BLCA-4	24
2.10.1.7. Sitokeratinler.....	24
2.10.1.8. Survivin.....	25
2.10.1.9. Lewis-X Antijeni	25
2.10.1.10. Kuantisit.....	26
2.10.2. Prognostik Belirteçler	26
2.10.2.1. Mikrosatellit ile İlişkili Belirteçler	27
2.10.2.1.1. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)	27

2.10.2.1.2. Mikrosatellit Analiz (MSA)	27
2.10.2.2. Protoonkogenler/Onkogenler	28
2.10.2.2.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	28
2.10.2.2.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü β 1 (TGF- β 1)	28
2.10.2.2.3. C-erb-B2	29
2.10.2.2.4. Trombosit Kökenli Endotelyal Büyüme Faktörü (PDEGF)	29
2.10.2.2.5. Ras geni	30
2.10.2.2.6. C-myc	30
2.10.2.2.7. Bcl-2	30
2.10.2.2.8. Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü-3 (FGFR-3)	31
2.10.2.3. Tümör Baskılayıcı Genler	31
2.10.2.3.1. p53	31
2.10.2.3.2. Retinoblastom Geni (Rb)	32
2.10.2.4. Hücre Siklus Düzenleyicileri	32
2.10.2.5. Anjiogenez Faktörleri	33
2.10.2.6. Ekstraselüler Matris ve Hücre Adezyon Molekülleri	34
2.11. Proteoglikanlar	35
2.11.1. Hiyaluronik Asit	38
2.11.2. Keratan Sülfat	39
2.11.3. Heparin ve Heparan Sülfat	39
2.11.4. Kondroitin Sülfat ve Dermatan sülfat (DS)	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Kan Örnekleri	44
3.2. İdrar Örnekleri	45
3.3. Analitlerin Tayin Yöntemleri	45
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Kurulu'nun 24.01.2014 tarih ve 1 no'lu kararı ile; "Mesane Kanseri Hastalarda Serum ve İdrar Endocan Düzeylerinin Belirlenmesi" başlıklı konunun Dr. Esra LALOĞLU'na uzmanlık tezi olarak verilmesine ve tez yönetiminin Prof. Dr. Hülya AKSOY tarafından yürütülmesine karar verildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.02.2014 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/22 sayılı 3 no'lu kararı ile ilgili tezin etik kurul onayı alındı ve Temel Tıp Bilimleri Bölümünün 31.01.2014 tarih ve 1/1 no'lu kararı ile tez konusu olarak kabul edilmesine karar verildi.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinin yanında hekimlik ve insanlık adına çok şey öğrendiğim, tezimin hazırlanmasında beni yalnız bırakmayan, kıymetli zamanını, hoşgörüsünü, desteğini ve sabrını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, ihtisas eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Zuhâl UMUDUM'a, Prof. Dr. M. Sait Keleş'e, Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a ve Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e,

Tezimin ilk aşamasından itibaren bana her türlü desteği veren kıymetli hocam Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a ve hastaların toplanmasında yardımcı olan Dr. Fatih ÖZKAYA'ya,

Bu çalışmama maddi yönden Bilimsel Araştırma Projesi ile destek sağlayan Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü'ne,

İhtisasım süresince beraber çalıştığım ve pek çok şeyi paylaştığım asistan ve personel arkadaşlarıma, çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar teknisyenlerine,

Bugünlere gelmemde maddi manevi her türlü desteği sağlayan annem ve babama, hayatımı güzelleştiren ve kolaylaştıran değerli eşim Fuat LALOĞLU'na, kayınvalidem ve kayınpederime, varlığıyla hayatıma anlam katan biricik oğlum Bilal'e teşekkür ederim.

Dr. Esra LALOĞLU

ÖZET**Mesane Kanserli Hastalarda Serum ve İdrar Endocan Düzeylerinin Belirlenmesi**

Mesane kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden birisidir. Endocan (Endotel hücrelerine spesifik molekül-1, ESM-1) proteoglikanı (PG) anjiogeneziste ve inflamasyonda önemli bir rol oynar. Bu çalışmanın amacı mesane kanserinde ESM-1'in serum ve idrar düzeylerinin tanısal değerini araştırmaktır. Çalışma kapsamına 50 mesane kanserli, 50 idrar yolu enfeksiyonlu (İYE) ve 51 sağlıklı gönüllü alındı. Serum ve idrar ESM-1 düzeyleri enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Mesane kanseri grubunda, serum ve idrar ESM-1 düzeyleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$ ve $p<0,0001$). İYE olan grupta idrar ESM-1 düzeyleri de sağlıklı gönüllülerinkinden daha yüksekti ($p=0,002$). Mesane kanseri ve İYE grupları arasında, serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonları bakımından anlamlı bir fark yoktu.

Her üç grupta, olguların idrar ESM-1 konsantrasyonları serum ESM-1 konsantrasyonlarından daha yüksek bulundu (mesane kanseri ve İYE grupları için $p<0,0001$, sağlıklı grup için $p=0,002$). Mesane kanseri grubunda, serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon vardı ($r=0,32$, $p=0,002$). Serum ESM-1 düzeylerinin mesane kanseri ve sağlıklı olguları birbirinden ayırabilmede 'cut off' değeri 630 pg/mL olarak alındığında sensitivitesi %50 ve özgüllüğü %77 olarak belirlendi. Aynı şekilde 'cut off' değeri 1100 pg/mL olarak alındığında idrar ESM-1'in duyarlılığı % 62, özgüllüğü ise % 71 olarak belirlendi.

Mesane kanserli hastalar patolojik 'stage'lerine göre ayrıldığında, invaziv mesane kanserli hastalar ile noninvaziv mesane kanserli hastalar arasında serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonları bakımından önemli bir farklılık yoktu.

Sonuç olarak, mesane kanserinde serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonları artmaktadır. Fakat İYE'de serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonları artabilmektedir. Tüm gruplarda, mesane duvarından direkt dökülme nedeni ile idrar ESM-1 düzeyleri serum düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. Mesane kanserli hastalar ESM-1'e göre değerlendirildiğinde bu durumlar dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, endocan, serum, idrar,

ABSTRACT**The determination of serum and urinary endocan levels in patients with bladder cancer.**

Bladder cancer is one of the most common malignancies in men. Endocan (Endothelial cell-specific molecule-1, ESM-1) is a proteoglycan and plays an important role in angiogenesis and inflammation. The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of serum and urinary levels of ESM-1 in bladder cancer. The study included 50 bladder cancer patients, 50 with urinary tract infection (UTI) and 51 healthy volunteers. Serum and urinary ESM-1 levels were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

In bladder cancer group, serum and urinary ESM-1 levels were significantly higher than in the healthy subjects ($p=0.003$ and $p<0.0001$). Urinary ESM-1 levels in cases with UTI were also higher than in healthy volunteers ($p=0.002$). There were no significant differences between bladder cancer and UTI groups in terms of serum and urinary ESM-1 concentrations.

In the three groups, urinary ESM-1 concentrations were higher than those of corresponding serum ESM-1 concentrations ($p<0.0001$ for bladder cancer and UTI groups, $p=0.002$ for healthy subjects). In bladder cancer group, there was a statistically positive correlation between serum ESM-1 and urinary ESM-1 concentrations ($r=0.32$, $p=0.002$). We determined the ability of serum ESM-1 levels to differentiate between bladder cancer patients and healthy subjects. The sensitivity and specificity were 50%, and 77%, respectively, with a 'cut off' point of 630 pg/mL. The sensitivity and specificity of urinary ESM-1 levels were 62%, and 71%, respectively, with a 'cut off' point of 1100 pg/mL.

When bladder cancer cases were divided according to pathological stages, there was no significant difference between invasive bladder cancer and noninvasive bladder cancer groups in terms of serum and urinary ESM-1 concentrations.

As a conclusion, serum and urinary ESM-1 concentrations increase in bladder cancer. This parameter also increases in serum and urine of cases with UTI. That urinary ESM-1 values were higher than serum ESM-1 values in all groups may be attributed to direct exfoliation of epithelial cells in bladder to urine. These conditions must be taken into consideration when evaluating ESM-1 in bladder cancer.

Key words: Bladder cancer, endocan, serum, urine,

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Mesane Tumorlerinde WHO 2004 Sınıflaması	13
Tablo 2. Mesanenin Ürotelyal Neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) Sınıflaması	14
Tablo 3. Mesane Kanserinin 2009 TNM Sınıflandırması	16
Tablo 4. GAG'ların Spesifik Fonksiyonları	36
Tablo 5. Serum ve İdrar ESM-1 Düzeyleri	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GAG'ların Proteine Bağlanması	35
Şekil 2. Kondroitin Sülfatın Sentezi	37
Şekil 3. Hiyalüronik Asitin Yapısı	38
Şekil 4. Keratan Sülfatın Yapısı	39
Şekil 5. Heparinin Yapısı.....	40
Şekil 6. Kondroitin Sülfat A, Kondroitin Sülfat B ve Kondroitin Sülfat C'nin Yapısı..	40
Şekil 7. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı	47

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfa Fetoprotein
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
Bcl-2	: B-Cell Lymphoma 2
BLCA-1	: B Lymphocyte/Carcinoma Antigen-1
BLCA-4	: B Lymphocyte/Carcinoma Antigen-4
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bladder Tumor Antigen
CCN	: Cyr61/CTGF/Nov
CYFRA21-1	: Sitokeratin Fragman 21-1
DS	: Dermatan Sülfat
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESM-1	: Endotel Hücrelerine Spesifik Molekül-1
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
GAG	: Glikozaminoglikan
HA	: Hiyaluronik Asit
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörüne
hsCRP	: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
HUVEC	: İnsan Umbilical Ven Endotelyal Hücre
IAP	: Apoptozis İnhibitör Protein
ICAM-1	: İntraselüler Adezyon Molekülü-1
IFN-γ	: İnterferon-Gama
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-Bağlayıcı Protein
ISUP	: Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
LFA-1	: Lökosit Fonksiyon İlişkili Antijen-1
LPS	: Lipopolisakkarit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSA	: Mikrosatellit Analiz
NMP22	: Nükleer Matriks Protein 22

PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDEGF	: Trombosit Kökenli Endotelyal Büyüme Faktörü
PG	: Proteoglikan
Rb	: Retinoblastom
TGF-β1	: Transforme Edici Büyüme Faktörü beta-1
TNF-α	: Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa
TRAP	: Telomeric Repeat Amplification Protocol
TUR	: Transüretral Rezeksiyon
UBC	: Urinary Bladder cancer
UDP	: Üridin Difosfat
UICC	: International Union Against Cancer
USG	: Ultrasonografi
UTI	: Urinary Tract Infection
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vWF	: Von Willebrand Faktör
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, prognozu tipine göre değişen ve genitoüriner sistemin en sık görülen ikinci kanseridir (1). Olguların çoğu 50 yaş üzerinde olup ortalama 70'li yaşlarda görölmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla 4 kat daha fazla görölür (2). Etiyolojisinde, genetik ve kanserojen birçok faktörün birbirleriyle etkileşime girmesinin önemli bir etken olduğu düşünölmektedir. Genetik polimorfizmin, kanser gelişimi ve progresyonunda da önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur (3).

Mesane kanserleri çoğunlukla hematürkiye neden olduğundan, tanı sırasında noninvaziv yüzeysel kanser olma olasılıkları yüksektir. Mesane kanserli hastaların % 90'dan fazlasında histopatolojik tanı transizyonel hücreli karsinomdur. Noninvaziv hastaların sistoskopi ile uzun süreli izleminde, olguların % 50-70'inde tümör nüksü, % 10-25'inde ise invazyon olduğu gösterilmiştir (4, 5, 6). Yeni tanı konmuş hastaların yaklaşık % 25'i kasa invaze olmuş mesane kanseri olmakla birlikte, bu hastaların da yaklaşık % 50'sinde tanı sırasında uzak metastaz varlığı bildirilmiştir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen, radikal sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı % 55- 65 arasında değişmektedir (7, 8).

Mesane kanseri tanısı için altın standart yöntem sistoskopik transüretal rezeksiyondur (TUR). TUR tanıyı koydurmakta, yüzeysel mesane kanserlerinde ise hem patolojik evrelemeye olanak sağlamakta hem de tedavi olanağı sunmaktadır. Elde edilen dokuların histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile mesane kanserinin patolojik evrelemesi, derecelendirilmesi, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognoz tahmin edilebilmesi mümkün olabilmektedir (9). Ancak sistoskopi, tümör takibinde hastalar için rahatsız edici, morbiditesi yüksek, pahalı ve invaziv bir yöntemdir. Mesane kanserinin tanı ve takibi için, basit ve maliyeti düşük non-invaziv yöntem ya da testlerin bulunması bu nedenle önemlidir (4-6).

Hastalık evresi aynı olmasına ve aynı tedavi rejimi ile tedavi edilmelerine rağmen, mesane tümörleri farklı klinik seyir gösterebilirler (10). Hastalığın heterojen karakteri klinik ve patolojik prognostik parametreleri anlamsız kılabilir. Bu nedenle mesane kanserinin tanısında ve prognozunu belirlemede, yeni moleküler belirteçlere gereksinim duyulmaktadır (11-13). Bu nedenle tümörün morfolojik özellikleri ve yayılma durumunu öngörmeye kullanılmak üzere yeni tümör belirteçleri

tespit etmek için biyokimyasal çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar mesane tümörlerinde tümörün doğal davranışının anlaşılmasına katkıda bulunmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla çalışılan moleküllerden bir tanesi de ESM1'dir.

ESM-1 dermatan sülfat (DS) içeren bir PG olup (14) primer olarak böbrek, akciğer ve gasrointestinal sistem endotel hücreleri tarafından üretilir (14-16). Kansere olgularında tümör büyüklüğü ve tümör anjiogenezinde rol oynar. Tümör anjiogenez ise, kötü prognoz göstergesi olan progresyon ve nükste önemli bir faktördür (17,18). ESM-1 ekspresyonu ile anjiogenik bir marker olan 'vasküler endotelial büyüme faktörü' (VEGF) ve tümör vaskülarite derecesi arasında kuvvetli bir korelasyon varlığı gösterilmiştir (19).

ESM-1 mRNA seviyelerinin artışının, meme (18) , böbrek (20) ve akciğer (21, 22) gibi çeşitli organ kanserlerinde metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca hepatoselüler kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada; ESM-1 mRNA'sının kanser içeren endotel hücrelerinden yüksek düzeyde eksprese edildiği, dolayısıyla ESM-1 mRNA seviyeleri ile kanser arasında bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur (23, 24).

Mesane kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise plazma ESM-1 ve VEGF-A seviyelerinin invaziv mesane kanseri olan hastalarda, sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle invaziv mesane kanserli hastalarda artan plazma ESM-1 seviyelerinin bu hastaların prognozunu değerlendirmede yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (19).

Bu çalışmanın amacı mesane kanseri olgularında serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonlarını ölçmek ve bu sonuçları İYE olan hastalar ve sağlıklı kişilerin serum ve idrar ESM-1 düzeyleri ile karşılaştırmak idi. Ayrıca bu çalışmada serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonunun mesane kanserinde patolojik evreleme yukarıda stage demişsin ile ilişkisinin olup olmadığı da araştırıldı. Bu amaçla çalışma kapsamına alınan olgular üç gruba ayrıldı: Grup 1. Mesane kanseri grubu, Grup 2. İYE grubu, Grup 3. Sağlıklı kontrol grubu. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine başvuran ve mesane kanseri tanısı alarak tedavi edilen hastalar 1. grubu oluştururken, mesane kanseri olmayan ve aktif İYE tanısı alan olgular grup 2 ve polikliniğe 'check up' amacı ile başvuran ve daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış, fizik muayene bulguları

ve rutin tetkikleri normal olan sağlıklı kişiler 3. grubu oluşturdu. Sağlıklı kişilerden ve tüm tümörlü hastalarda transüretral tümör rezeksiyonundan önce rutin analizler için kan ve idrar örneklerinin alımı sırasında bir miktar örnek, çalışma için ayrıldı. ESM-1 ile ilgili şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda mesane kanserinde idrar ESM-1 düzeylerine bakılmamış olması nedeniyle bizim çalışmamız bu konuda bir ilk olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Gelişimi ve Anatomisi

Mesane; idrar depolama ve boşaltma görevi yapan pelvik yerleşimli, içi boş musküler bir organdır. Mesane kapasitesi yaşa göre değişmekle beraber erişkinde ortalama 350-400 ml hacimde olup retroperitonda pelvis dōşemesinin üzerinde bulunur (25).

İntrauterin gelişimin dōrt ve yedinci haftaları arasında ‘kloaka’ olarak isimlendirilen embriyonun kaudal ucu, ürorektal septum tarafından arkada anorektal kanal, önde primitif ürogenital sinüs olmak üzere ikiye ayrılır. Üç parçaya ayrılan primitif ürogenital sinüsün en üstteki ve en büyük parçası ise mesanedir. Erişkin mesanesi boşken pelvis minörde os pubisin hafifçe üst ve arka tarafında yer alır. Yenidoğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır (25).

Mesane içinde üreterlerin açıldığı iki adet orifis vardır. İki orifis ve mesane boynu arasında üçgen şeklinde ‘trigon’ adı verilen bölge bulunur. Boş bir mesanede bir apeks, bir süperior yüz, iki anterolateral yüz, bir taban veya arka yüz ve bir de boyun mevcuttur. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibröz bir bantla göbeğe bağlanır. Erkeklerde mesane üst yüzü tamamen peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince barsak ile komşuluğu vardır. Kadınlarda ise arka tarafta kalan az bir kısmı peritonsuzdur. Uterus ve ince barsak ile komşuluğu vardır. Mesanenin yan ve alt yüzleri biraz daha ön tarafa bakar ve burası periton ile kaplı değildir. Mesanenin peritonla kaplı olmayan alt-yan yüzeyleri simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubisle aralarında ‘Retzius aralığı’ denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta yağ dokusu ve gevşek bağ dokusu ile ‘Santorini’ ven pleksusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu prostatın tabanına oturur ve içinde internal sfinkter yer alır (25, 26).

Mesane tabanı erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fasya rektovezikalis (Denonviller fasyası), veziküla seminalisler ve vas deferensin ampullaları bulunur. Kadınlarda mesane tabanı vajen ön duvarı ve uterus ile komşudur, aralarında gevşek bağ dokusu yer alır (25).

Arteriyel Sistem: Mesane, büyük oranda süperior ve inferior vezikal arter ile beslenir. Kanlanması iyi bir organ olup damarlar arasında zengin anastomozlar vardır (25).

Venöz Sistem: Mesanenin çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bunlardan bir kısmı arterlere paralel seyreder, bazıları bağımsızdır. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp vena iliaka internaya açılırlar (25).

Lenfatik Sistem: Mesanenin lenfatikleri, kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları; eksternal iliak, alt kısımdan çıkanlar; internal iliak, boynundan çıkanlar; sakral veya iliak kommunis lenf bezlerine açılırlar (25).

İnnervasyon: Sempatik lifler, torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir ve sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur. Parasempatik lifler sakral 2-4. segmentlerden gelir. Afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Endoderm kaynaklı detrüsör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik pleksustan kaynaklanırken, mezoderm kaynaklı trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik kaynaklıdır. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik sinirlerle taşınırken ağrı, dokunma ve sıcaklık hissi sempatik sinirlerle taşınır (25).

2.2. Histoloji

Mesane histolojik olarak mukoza, submukoza, müsküler tabaka ve seröz tabaka olmak üzere dört tabakadan oluşur (25).

Mukoza Tabakası: Mesanenin iç yüzünü örten mukaza çok katlı değişici epitelden oluşmuştur (25). Çok katlı değişici epitelin kalınlığı anatomik lokalizasyonuna ve distansiyon derecesine göre değişir. Minör kalikslerde iki veya üç sıralıdır. Kasılmış mesanede 6-7 sıralı iken dolu mesanede üç sıralı görülebilir. Çok katlı değişici epitel üç katmandan oluşmuştur; bunlar süperfisial hücreler, intermedier hücreler ve bazal hücrelerdir. Süperfisial hücreler; üriner yüzeyi örten, büyük, eliptik, eozinofilik

sitoplazmalı bazen iki nükleuslu olabilen, şemsiye hücresi olarak da bilinen hücrelerdir. İntermedier hücreler; bol vakuollü sitoplazmalı, nükleusu oval ince kromatinli, nükleolusu küçük ya da olmayan hücrelerdir. Sitoplazmaları belirgin bu hücreler birbirlerine desmozomlar ile bağlıdır. Dolu mesanede bu tabaka belirsiz olabilir ya da tek sıralı görülebilir (27).

Bazal hücre tabakası; sadece kontrakte mesanede belirgindir ve tek sıralı kübik hücrelerden oluşur (27). Boş mesanedeki oval ve kübik epitelyum hücreleri mesane dolduğunda yassı epitelyum şekline dönüşür (25).

Submukoza Tabakası: Lamina propria olarak isimlendirilen ve mukoza altında yer alan submukoza tabakasında, her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer alır. Mesane mukozası, kas tabakasına trigon dışında gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Bu nedenle boş mesanenin iç yüzü plikalı ve buruşuk bir görünümündedir. Dolu mesanede duvarın genişlemesiyle bu kıvrımlar kaybolur ve mukoza düz olarak görülür. Trigon bölgesinde submukozanın bulunmaması ve mukozanın kas tabakasına sıkıca tutunması nedeniyle trigon her zaman düz olarak görülür (25).

Müsküler Tabaka: Kas yapısı belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan kas liflerinden oluşmuştur. Detrüsör olarak adlandırılan bu yapı mesane boynunda belirgin üç tabaka oluşturur. Mesane boynuna yaklaştıkça iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler bir tabaka oluşmaya başlar. İç longitudinal tabaka longitudinal olarak, dış longitudinal tabaka ise sirküler ve spiral şekle dönüşerek kadında uretranın eksternal meatusuna, erkekte prostatik uretranın distaline kadar uzanır ve kısmen prostatın yapısına katılır. Orta sirküler tabaka mesane boynunda ve özellikle önde yoğunlaşır ve uretraya uzanmaz. Bu lifler yelpaze şeklinde açılarak önce yanlara ve sonra arkaya dönerler, derin trigonun dorsal ve lateral bölümüne katılırlar (25).

Seroza Tabakası: Mesaneyi kısmen kaplayan peritondur. Kollajen ve az miktarda elastik liflerden oluşur. İçinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur (25). Mesanenin peritonsuz kısımlarını da fibröz stroma örter. Erkekte mesanenin üst yüzünün tamamı ve arka yüzün üst bölümü, kadınlarda ise mesane üst yüzü periton ile kaplıdır (26).

2.3. Mesane Tümörleri

Mesane kanserleri özellikle erkeklerde sık görülen, nüks eğilimi yüksek, yakın ve düzenli takibi gereken malign tümörlerdir (28).

2.3.1. Epidemiyolojisi

Organizmanın en sık kanserlerinden olan mesane tümörleri, ABD ve Avrupa'da tüm kanserlerin % 5-10'unu oluşturmaktadır (28). Mesane kanseri, dünya genelinde yüksek insidansa sahip olması, gelişiminde çevresel faktörlerin önemli ölçüde rol oynaması, tanı ve tedavisine yönelik harcamaların giderek artması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (29). Avrupa ve ABD'de mesane kanseri her yıl yaklaşık 100.000 kişiden 20'sinde yeni vaka olarak teşhis edilmekte ve 5/100.000 kişi her yıl bu hastalıktan ölmektedir (30). Erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülen mesane kanseri, batı dünyasında erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserlerini takiben 4. sıklıkta, kadınlarda ise 9. sırada görülmektedir (31, 32). Ülkemize ait ilk nüfus tabanlı veriler, mesane kanserlerinin tüm kanserler içinde en yaygın kanserlerden biri olduğunu göstermektedir. Nüfus tabanlı verilere dayanarak 2006 yılında yapılan bir çalışmada mesane kanseri 'yaşa göre standardize edilmiş insidansı' erkeklerde yüz binde 19,6 iken kadınlarda 2,5 olarak tahmin edilmiştir. Aynı çalışmaya göre, mesane kanseri erkeklerde en sık görülen 3. kanser türü olup, tüm kanserler içindeki payı % 8,5'tir. Kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (33).

Mesane tümörlerinin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişmektedir. Ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de; son yıllardaki istatistiklerde İç Anadolu ve Ege Bölgesi'nde de görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (28).

Mesane kanseri çocukluk çağı da dahil her yaşta görülebilmesine rağmen, genel olarak orta ve ileri yaşın hastalığıdır. İnsidansının direkt olarak yaşla artması ile birlikte transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. 65-69 yaşlarında erkeklerde 100.000'de 33'ten, 85 yaşın üstündeki erkeklerde 100.000'de 75'e çıkar. Skuamoz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır. Mesane kanseri adolesanlarda ve 30-40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye

histolojilidir ve daha iyi seyreder. Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü genç yaştaki hastalarda, daha çok yüzeysel tümörler görülür; bununla birlikte hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır (34).

2.3.2. Etiyoloji

Mesane kanseri etiolojisinde, genetik ve genetik olmayan birçok faktörün birbirleriyle etkileşime girmesinin önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Genetik dışındaki diğer etiyojik faktörler arasında, mesleki karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesanede taş veya yabancı cisimler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi (özellikle siklofosfamid tedavisi) , bazı analjezikler ve gıdalar sayılabilir (28).

2.3.2.1. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık

Mesane kanserli hastaların birinci derece akrabalarında mesane kanseri gelişme riski, ailede bu hastalığa yakalanmış kişi bulunmayanlarla karşılaştırıldığında iki kat fazladır. Ailedeki olgular genç yaşta olduğu zaman riskin daha da arttığı bildirilmektedir (35). Mesane kanseri hastalarının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. Mesane kanserinin gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, çok sayıda onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin mutasyonlarının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (36).

2.3.2.2. Mesleki ve Çevresel Karsinojenler

Mesleki karsinojenlere bağlı mesane kanserleri, insidans açısından ikinci sıradadır. Tüm mesane kanserlerinin % 20'si bu tür karsinojenlerin etkisi ile gelişmektedir (28). Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslek çalışanları; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şoförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, kağıt sanayi çalışanları, halat ve sicim yapım işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (37). Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen mesleklerde çalışanların maruz kaldığı anilin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidin) ve 2-amino-1-

naftol, yanıcı gazlar ve kömür tozu, klorlanmış alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal boyalar ile lastik ve tekstil sanayiinde kullanılan akroleyn gibi aldehitler mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen kimyasallardır (38).

2.3.2.3. Sigara

Sigara ürotelyal kanserlerin % 40'ı ile ilişkili bulunmuştur ve en iyi dökümanite edilmiş risk faktörüdür (39). Mesane kanseri, sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat fazla görülmektedir. Risk; içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanının inhalasyon miktarıyla ilişkilidir. Üstelik, riskin sigarayı bıraktıktan sonra normal seviyeye inmesi 20 yılı bulur (28). Sigara içinde bulunan ve mesane tümörü oluşumundan sorumlu karsinojenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte nitrozaminler, beta-naftilamin ve özellikle de 4-aminobifenil bilinen önemli moleküllerdir (38, 40).

2.3.2.4. Mesane Enfeksiyonları Taş ve Yabancı Cisimler

Üriner sistem enfeksiyonları ve taşları ile kalıcı katater uygulanması, mesane epitelinde irritasyona neden olabileceği için özellikle skuamöz hücreli mesane kanseri riskini arttırabileceği bildirilmektedir. ABD'de, İYE öyküsü olan kişilerde, özellikle üç ve daha fazla enfeksiyon durumunda mesane kanseri riskinin iki kat arttığı belirlenmiştir (41).

“*Schistosomia Haematobium*”un neden olduğu schistosomiazis, epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamöz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir (42). Bakterilerden ‘*Proteus spp.*’ ve ‘*E.coli*’nin mesane kanseri oluşumunda etkili olduğu öne sürülürken, genitoüriner tüberkülozda da mesane kanseri olma riskinin arttığı bildirilmiştir (28). ‘*Human Papilloma Virüs*’ün mesane kanseri üzerindeki rolü ile ilgili yapılan bir çalışmada ‘*Human Papilloma Virüs*’ ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiği gösterilmiştir (38). Bu virüsün sağlıklı insanlardan ziyade immün sistemi baskılanmış olgularda ürotelyal karsinom gelişiminde rol oynadığı görülmüştür (43).

Uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda % 2-tirelerin bazıları uzun bazıları kısa lütfen hepsi kısa olsun10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunlarında % 80'inin skuamöz hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir (28, 38).

2.3.2.5. Pelvik Radyasyon

Pelvisde yapılan yüksek doz radyoterapinin mesane kanseri insidansını 4 kez arttırdığı gösterilmiştir. Radyoterapinin kemoterapi ile birlikte verilmesi bu riski arttırmaktadır (28). Over kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda cerrahiye göre mesane kanseri riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (44). Prostat kanseri sonrası radyoterapi alan hastalarda uzun dönemde mesane kanseri gelişme riskinin, cerrahi ile kıyaslandığında % 50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (45).

2.3.2.6. Sitotoksik Kemoterapi

Malignitelerde kullanılan ve bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid mesane kanseri riskini arttırmaktadır. Siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik bir çalışmada aralarındaki ilişki gösterilememiştir (34). Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akroleynin hem hemorajik sistitte hem de mesane kanseri gelişiminde asıl rolü oynadığı düşünülmektedir. Bununla beraber hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (46).

2.3.2.7. İlaçlar

Anilin boyalarıyla kimyasal açıdan benzerlik gösteren bir analjezik ajan olan fenasetinin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımının (10 yıllık sürede 5-15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücreli karsinom riskini arttırdığı gösterilmiştir (34).

2.3.2.8. Beslenme ile İlişkili Faktörler

Bazı besin maddelerinin tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (47, 48). Sebze ve meyveden zengin diyetin mesane kanseri için koruyucu bir faktör olduğu bildirilmekle beraber aynı çalışmada et, retinol ve beta-karoten tüketimi ile mesane kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır (47). Kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki de tam olarak açıklanamamıştır (48). Bir meta analizde kahve içen erkeklerde içmeyenlere göre risk 1,26 kat artarken, kadınlarda kahve tüketiminin risk ile ilişkili olmadığı bildirilmiş, kadın ve erkekler için kombine risk ise 1,18 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, çay ve alkol tüketimi ile mesane kanseri riski arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (49). Türkiye’de

yapılan bir çalışmada ise tüketilen miktarla orantılı olarak kahve ve alkolün riski arttırdığı belirlenmiştir (50). Yine hayvanlarda yapılan başka deneysel bir araştırmada sakkarin ve siklamat gibi yapay tatlandırıcıların da yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane kanserine neden olabilecekleri gösterilmiştir (51). Bununla beraber insanlarda yapılan çalışmalarda yapay tatlandırıcıların kullanımının mesane kanseri riskinde anlamlı artış oluşturmadığı rapor edilmiştir (52). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da mesane kanseri ile yapay tatlandırıcılar arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (50).

2.3.2.9. Sıvı Alımı ve İçme Suyu Kaynakları

Fazla miktarda sıvı alımının idrardaki metabolitleri sulandırdığı ve idrara çıkma sıklığını artırdığı için mesane epitelinin karsinojenlerle temasını önlediği ve böylelikle kansere karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (53, 54). Mesane kanserinin etiyolojisinde içme suyunun niteliği de önemlidir. İçme suyunun dezenfeksiyon amacıyla klorlanmasının, riski artırdığına ilişkin bulgular elde edilmiştir (55, 56). Arsenik ve mesane kanseri ilişkisini destekleyen epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (57, 58).

2.4. Histopatoloji

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasındır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Burada değişici epitelyumun matür glandüler, tübüler veya skuamoz epitele dönüşmesi söz konusudur. Genelde mesane tümörlerinin gelişimi böyle bir sıra izlemekle birlikte bazen normal veya hiperplazik epitelden direk olarak da tümör gelişebilir. Bu aşamadan sonra kanser kasa invaze olmadan kalabileceği gibi invaziv veya metastatik hastalığa doğru ilerleme de gösterebilir. İnvazyon olması için tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması gereklidir. Bir hücre reseptörü olan laminin reseptörü, bazal membranda bulunan glikoprotein yapısındaki laminine bağlanır. İnvazif tümör hücrelerinde laminin reseptörleri daha fazladır. Kanser hücrelerinin adezyon yeteneklerinin azalması nedeniyle aralarındaki temasın gevşemesi sonucu, tümör hücreleri bazal membranı ve

interstisyel matriksi parçalayan proteolitik enzimler salgırlar. Bu sırada hücrelerden salınan sitokinlerle hücre motilitesi artar ve invazyon gerçekleşir (28).

Mesane kanserlerinin yaklaşık % 90-95'i ürotelyal epitel kaynaklıdır (59). Yüksek grade'li ürotelyal kanserlerde mikroskobik olarak glandüler veya skuamöz metaplazi görülebilir, fakat bunlara mikst hücreli karsinom denilebilmesi için iki veya daha çok histolojik tipin belirgin oranlarda bulunması gerekir. Az oranda görülen skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli kanserler ancak saf olarak buldukları zaman anlamlıdır. Bu tümörlerin prognozu genellikle değişici epitel karsinomundan daha kötüdür. Bunun nedenleri bu tümörlerin genellikle lokal invaziv olma eğiliminde olmaları ve kemoterapi ve radyoterapiye değişici epitel karsinomları gibi duyarlı olmamalarıdır (28).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiş histopatolojik mesane kanseri sınıflaması Tablo1'de gösterilmiştir (59). Günümüzde mesanenin ürotelyal neoplazileri için Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği (ISUP) tarafından önerilen (60) ve WHO tarafından revize edilmiş (61) ve kabul edilmiş (59) sınıflama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 1. Mesane Tümörlerinde WHO 2004 Sınıflaması

Ürotelyal Tümörler	Glandüler Neoplaziler
<ul style="list-style-type: none"> * İnfiltratif * Skuamöz differansiyasyonlu * Glandüler differansiyasyonlu * Trofoblastik differansiyasyonlu * Nested * Mikrokistik * Mikropapiller * Lenfoepitelyoma benzeri * Lenfoma benzeri * Plazmositoid * Sarkomatoid * Dev hücreli * Andifferansiye * Noninvaziv ürotelyal karsinom * Ürotelyal karsinoma in-situ * Noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek grade'li * Noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük grade'li * Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli * Ürotelyal papillom * İverted ürotelyal papillom 	<ul style="list-style-type: none"> * Adenokarsinom * Enterik * Müsinöz * Taşlı yüzük hücreli * Berrak hücreli * Villöz adenom
	Nöroendokrin Tümörler
	<ul style="list-style-type: none"> * Küçük hücreli karsinom * Karsinoid * Paraganglioma
	Melanositik Tümörler
	<ul style="list-style-type: none"> * Malign melanom * Nevüs
	Mezenkimal Tümörler
	<ul style="list-style-type: none"> * Rabdomyosarkom * Leyomyosarkom * Anjiosarkom * Osteosarkom * Malign fibröz histiositom * Leyomyom * Hemanjiom * Diğerleri
Skuamöz Neoplaziler	Hematopoietik ve Lenfoid Tümörler
<ul style="list-style-type: none"> * Skuamöz hücreli karsinom * Verrüköz karsinom * Skuamöz hücreli papillom 	<ul style="list-style-type: none"> * Lenfoma * Plazmositom
	Değişik tümörler
	<ul style="list-style-type: none"> * Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu * Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları

Tablo 2. Mesanenin Ürotelyal Neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) Sınıflaması

Hiperplazi
Flat hiperplazi Papiller hiperplazi
Atipili düz lezyonlar
Reaktif (enflamatuvar) atipi Önemi öngörülemez atipi Displazi (Düşük dereceli intraürotelyal neoplazi) Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraürotelyal neoplazi)
Papiller neoplaziler
Papillom İnverted papillom Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
İnvaziv neoplaziler
Lamina propria invazyonu Muskularis propria invazyonu

2.5. Tümör Yayılımı

2.5.1. Direkt Yayılım

Mesane kanserinin lokal invazyonu üç yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık % 60'ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yüzeye yayılmış kanser hücreleri ile karakterize kitlesel yayılımdır. Tümörlerin yaklaşık % 25'inde dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca % 10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür (34). Tümör hücreleri tarafından sentezlenen enzimler bazal membranda dejenerasyona neden olur ve tümör öncelikle bu bazal membran bölgesini aşip müsküler dokuya ve serozaya

yayılır. Lokal yayılım ile tümör mesane içinde orifislere ve trigona, mesane dışında ise üreter, uterus, vajina, üretra, prostat ve rektuma yayılabilir (38).

Lamina propriaya ve daha sıklıkla mükölaris propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (34).

2.5.2. Metastatik Yayılım

İyi diferansiye ya da orta derecede diferansiye yüzeysel papiller tümörü olan hastaların % 5'inde, yüksek dereceli olan hastaların ise yaklaşık % 20'sinde vasküler ya da lenfatik yayılım görülür (62). Lenfatik yayılım, mesanenin kas dokusuna invaze olmuş tümör hücrelerinin lenfatik dolaşıma katılmasıyla meydana gelir. Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık % 78'inde görülür. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar ise; % 38 karaciğer, % 36 akciğer, % 27 kemik (vertebra) , % 21 adrenal bez ve % 13 barsaklardır (34).

2.5.3. İmplantasyon ile Yayılım

Mesane kanserlerinin bir yayılım şekli de abdominal yaralar, hasarlanmış ürotelyum, rezeke edilmiş prostatik fossa ya da travmatize olmuş üretra yolu ile gerçekleşen implantasyondur. İmplantasyon en sık yüksek 'grade'li tümörlerde görülür (34).

2.6. Klinik Evreleme

Mesane karsinomlarında evrelendirme tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde önemlidir (63). Evrelendirme ürotelyal karsinomun stromal invazyon yapıp yapmamasına ve bu invazyonun derinliğine göre yapılmaktadır (64). Temel evreleme sistemi, 'International Union Against Cancer' (UICC) tarafından onaylanmış 2009 yılında kabul edilmiş 'TNM' (T tümörün boyutunu, N lenf bezlerinin durumunu, M ise kanserin metastaz yapıp yapmadığını belirtir) sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 3) (65).

Tablo 3. Mesane Kanserinin 2009 TNM Sınıflandırması

T	Primer Tümör
Ta	Noninvaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör kasa invaze
	T2a Tümör yüzeysel kasa invaze (iç yarı) T2b Tümör derin kasa invaze (dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuya invaze
	T3a mikroskopik olarak T3b makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4	Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
	T4a Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar
N	Lenf Nodları
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı
N2	Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı
N3	Yaygın iliak lenf nodu metastazı
M	Uzak Metastazlar
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

2.7. Klinik Bulgular

Erken semptom veren mesane tümörlerinin diğer tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (66). Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi ağrısız hematüridir. Hematüri makroskopik veya mikroskopik düzeyde olabilir. İleri yaş erkek hastada ağrısız hematüri öncelikle akla mesane tümörünü getirmelidir. Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüri ikinci en sık görülen semptomlar dizisidir ve bunların varlığı yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da

hastalar ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (34).

Mesane tümörlü hastalarda genelde tipik bir muayene bulgusu yoktur. Eğer çok büyük invaziv bir tümör varsa suprapubik bölgede palpe edilebilir. Şüpheli hastalarda rektal muayene mutlaka yapılmalıdır. Özellikle infiltratif hastalarda prostatın endürasyonu, mesane ile prostat arası sınırın silinmesi, hatta dikkatli bir muayene ile mesane tabanındaki sertleşme ve fiksasyon palpe edilebilir. Tüm kanser hastalarında olduğu gibi hastaların sistemik bir hastalığı olabileceği ve metastatik hastalık riski düşünülerek genel fizik muayene de yapılmalıdır (28).

2.8. Tarama ve Tanı Yöntemleri

Taramanın amacı mesane kanserini erken evrede yakalayıp sağkalımı arttırmaktır. Gerek aile hikayesi olanlar ve gerekse uzun yıllar sigara içenler gibi risk gruplarında tarama yapılabilir. Bunun için en faydalı ve non invaziv testler idrarın kimyasal ve mikroskobik sitolojik analizidir (28).

2.8.1. Laboratuvar İncelemeleri

Makroskopik hematüri, tanı için önemli bir kriterdir. Kanama taze parlak renkli, pıhtı varsa amorf yapıdadır. Hastaların hemen tümünde mikroskopik hematüri bulunur. Bu nedenle idrar mikroskobisine bakılmalıdır. Bu aynı zamanda piyüriyi göstermesi açısından da önemlidir. Tam kan ve rutin biyokimya analizlerinde anemi ve diğer sistemlerin etkilendiğini gösteren üre, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz artışı gibi nonspesifik bulgular görülebilir (28).

2.8.1.1. İdrarın Sitolojik Analizi

İdrar sitolojisi mesane yüzeyinden dökülmüş hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. Dökülen hücreler arasında normal ve neoplazik hücreler olabilir. Yüksek 'grade'li malignite veya karsinoma in situ varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır. Üst üriner sistemin veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesinde pozitif bulgu olmasa bile; idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük grade'li bir

tümörün varlığını ekarte ettirmez (40). Bununla birlikte yüksek grade'li tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi % 20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların % 1-12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal hücrelerde atipi, inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı olarak meydana gelen hücresel değişikliklerdir. Bunlar, üriner sistem malignitelerinin araştırılması için idrarda daha değerli olabilecek testlerin araştırılmasına neden olmuştur (34).

2.8.1.2. Flow Sitometri

Nükleusları, DNA'ya bağlanan floresan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöplid hücre popülasyonunu ve siklusun 'S' fazındaki hücrelerin yüzdesi olan proliferatif aktiviteyi hesaplayabilir. DNA'sı diploid tümörler daha düşük grade ve evrede olmaya meyillidirler ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve bu hastaların prognozu kötüdür (34).

2.8.1.3. Kantitatif Floresans Görüntü Analizi

Bu teknik, mikroskopik bir lam üzerine yayılmış olan hücrelerin her birindeki DNA miktarını kantitatif olarak ölçen otomatik sitolojik bir tekniktir. Bu yönüyle flow sitometriye üstünlüğü bulunmaktadır. Çünkü burada hücreler tek tek incelenirken flow sitometride hücre popülasyonları genel olarak değerlendirilmektedir (34).

2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.8.2.1. İntravenöz Pyelografi

İntravenöz pyelografi; radyoopakt molekülün periferik venden enjekte edilmesinden sonra direkt görüntülerinin alınması esasına dayanmaktadır. Bu yöntem, duyarlılığı yüksek olmamasına rağmen üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Büyük tümörler kendini sistogram fazında mesanede dolma defekti şeklinde gösterir ve invaziv tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir (67).

2.8.2.2. Ultrasonografi (USG)

Günümüzde mesane tümörlerinin tanısında primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Bu yöntem; transabdominal, transüretal veya transrektal olarak yapılabilir. Bu sadece kontrast maddelerin kullanımını ve radyasyona maruz kalmayı önlemez, aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Transabdominal USG renal kitlelerin karakteristikleri, hidronefrozun belirlenmesi ve mesanedeki dolum defeklerinin görülmesine izin verir. Ayrıca tümörün ekstrevezikal uzanımı hakkında da bilgi verebilir (65).

2.8.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu artırır. BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross ekstrevezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesidir. BT, nodal metastazı olanların % 40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır (34).

2.8.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG ile pelvik ve abdominal anatominin görüntülenmesinin, BT'den daha iyi olmadığı bildirilmiştir. Metastazı değerlendirmede de BT veya MRG'den birisi kullanılmalıdır. Bunların lenf nodlarını değerlendirmedeki duyarlılıkları % 70-98'dir (28, 34).

2.8.2.5. Pozitron Emisyon Tomografisi

Görüntüleme için kullanılan florodeoksiglukozun normal üriner sistemden yüksek oranda atılması ve buna bağlı olarak mesane düzeyinde oluşturduğu görüntüleme kirliliği nedeniyle mesane kanserlerinin tanı ve evrelemede sınırlı role sahiptir. Ancak bu tümörlerdeki yüksek florodeoksiglukoz tutulumu nedeniyle rejyonel lenf nodu tutulumunu ve uzak metastazı göstermede yararlıdır (28).

2.8.2.6. Sistoskopi

Hem makroskopik olarak tümör varlığını göstermek için, hem de mesane kanserlerinin en kesin tanı yöntemi olan patolojik incelemede kullanılacak örneğin elde edilmesi için mutlaka gerekli olan bir işlemdir. Mesane tavanında papiller veya solid bir tümör görülüyorsa ‘punch’ biyopsi alınmalı veya rezeke edilmelidir. Yüzeysel tümörlerde bu rezeksiyon, tedavi olmasını da sağlar (28).

2.9. Tedavi

Mesane kanserlerinde tümörün evresi ve davranışı farklılık gösterdiği için yapılacak tedaviler de çok çeşitlidir. Tümörün klinik ve histopatolojik evresi genelde paralellik gösterdiği için tedavi planı çizilirken hastalığın klinik evresi göz önüne alınır. Hastaları bu anlamda kasa invaze olmayan (Ta, T1, Tis) , invaziv (T2, T3a, T3b, T4a) ve metastatik (T4b, N+, M+) olmak üzere 3 ayrı grupta değerlendirmek doğru olur (28).

Yüzeysel mesane kanseri terimi Ta, T1 ve Tis lezyonları için kullanılır. Yüzeysel mesane lezyonlarının tanı ve tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, genellikle sistoskopi ve TUR ile yapılmaktadır. İntravezikal tedaviler rezidüel hastalıkta ya da hastalık profilaksisinde tamamlayıcı tedavi olarak faydalı olmaktadır (34).

2.9.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi

2.9.1.1. Transüretal Rezeksiyon (TUR)

Mesane tümörlerinde genelde ilk tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemle çıkarılan mesane tümörlerinin histopatolojik değerlendirme ve evrelemesi yapılabildiği gibi, yüzeysel tümörlerde de tedavi olanağı sağlar (28).

2.9.1.2. İntrakaviter Adjuvan Tedavi

Başarılı transüretal tedavilere rağmen yüzeysel tümörler ortalama % 60-70 düzeyinde nüks eder. Bunların % 15’i evre ve ‘grade’ açısından progresyon da gösterebilir. Bu nüksler veya progresyon, mesaneye TUR sonrası immun stimulan veya sitotoksik ilaçlar verilerek azaltılabilir (28). İntrakaviter kemoterapötik olarak mitomisin-C, doksorubisin, epirubisin kullanılmaktadır. İmmünterapötik olarak sıklıkla Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ve BCG kullanılmayan olgularda ya da BCG’ye yanıt

alınamayan olgularda İnterferon kullanılmaktadır (34). BCG, '*Mycobacterium bovis*'in zayıflatılmış bir suşudur. İmmün cevabı artırıcı bir etkisi vardır. BCG'nin yüzeysel etkili bir imünstimulatör olduğu bilinmekle beraber bu etkiyi nasıl yaptığı tam anlaşılammıştır. BCG'nin etkisinin sistemikten çok lokal olduğu ve bunda hem tümör hem de normal epitel hücrelerinin katkısının olduğu belirtilmiştir. Bugün kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde bilinen ajanların yanında birçok yeni kemoterapötikler, immünoterapötikler ve etkinliği arttırmaya yönelik uygulamalar üzerinde çalışılmaktadır (28).

2.9.2. Lokal İnfiltratif Mesane Kanserlerinde Tedavi

Kasa infiltrasyon yapmış tümörlerin tedavisinde temel amaç kür sağlamak olmalıdır. Bu amaçla yapılacak tedaviler; radikal sistoprostektomi ile ileal loop ya da uygun olgularda ortotopik mesane girişimleridir (28).

2.9.3. Metastatik Hastalığın Tedavisi ve Palyatif Tedavi

Mesane tümörleri bazen küratif tedavi şansını kaybederler. Bazende küratif bir cerrahiden yarar görebilecekleri halde yaş, genel durum bozukluğu ve hastanın istememesi gibi çeşitli nedenlerle operasyon yapılamaz. Bu durumlarda cerrahi dışı tedavileri devreye sokmak gereklidir. Bu hastalara radyoterapi veya sistemik kemoterapi uygulanabilir.

Metastaz yapmış mesane tümörünün küratif tedavisinin hemen hemen imkansız olduğu gerçeğinden hareketle metastaz sınırındaki hastalarda elde olan bütün tedaviler uygulanmalıdır (28).

2.10. Biyolojik Belirteçler

Mesane tümörlerinin tanı ve prognoz tayininde kullanılan birçok biyolojik belirteç vardır. Sitolojinin ve sistoskopinin bazı dezavantajlarının olması, mesane kanserinin tanı ve takibinde kullanılabilecek noninvaziv, daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte ve makul maliyetlerde yeni tümör belirteçlerinin araştırılmasını gerekli kılmıştır.

2.10.1. Tanısal Belirteçler

2.10.1.1. Bladder Tumor Antigen (BTA)-Stat ve BTA-Trak Testleri

Bu testler idrarda mesane tümör hücreleri tarafından üretilen bir tümör antijenini tespit etmek için geliştirilmiştir. Bu antijen, kompleman sisteminde düzenleyici rolü olan ‘faktör H’ye benzeyen, ‘kompleman faktör-H’ ile ilişkili proteindir. BTA-Stat testi kalitatif bir immunoassay yöntemidir (28). Sağlıklı kişileri mesane kanserinden ayırmada özgüllüğü yüksektir (% 97). Fakat hematüri, benign prostat hiperplazisi, üriner taş, nefrit ve sistit gibi benign genitoüriner hastalıklarda özgüllüğünün % 46’ya kadar düştüğü gösterilmiştir (68). İdrarda eritrosit olması halinde BTA-Stat testi pozitif sonuç verir. BTA-Trak testi ise kompleman faktörlerini kantitatif olarak ölçen bir ELISA testidir ve duyarlılığı % 66, özgüllüğü % 69’dur (69).

2.10.1.2. Telomeraz

Günümüzde sık kullanılan hücre bazlı belirteçlerdendir. Telomerler, insan kromozomunun sonunda yer alan tekrarlayan TTAGGG nükleotid dizinlerinden oluşmaktadır. Görevi kromozomu stabilize etmek ve korumaktır (70). Telomerazlar kromozomların ucuna telomer ekleyerek hücreyi ölümsüz hale getirirler. Somatik hücrelerde her hücre bölünmesinde belirli bir telomer kaybı olur. Telomeraz normalde insan epitelinde aktif değildir ancak neoplazik hücrelerde aktif hale gelmektedir (28, 71).

‘Telomeric Repeat Amplification Protocol’ (TRAP) yöntemi ile telomerazın enzimatik aktivitesi ölçülebilir. Telomerik tekrarlar in vitro koşullarda sentezlenir, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılır ve farklı metodlarla görüntülenir (70). Mesane tümörü doku örneklerinin % 86’sında telomeraz pozitif bulunurken, normal mesane doku örneklerinde tesbit edilememiştir (72). Bu testin duyarlılığının % 70-86, özgüllüğünün % 60-70 arasında olduğu gösterilmiştir (73, 74).

2.10.1.3. İmmünosit

Sitoloji ile bir immünofloresan testin birleşimi olan bir immünositokimya testidir. Mesane tümör hücresi ile ilişkili musin ve karsinoembriyonik antijenin yüksek molekül ağırlıklı bir formuna karşı gelişen florasan monoklonal antikolar kullanarak idrara dökülen ürotelyal hücrelerin içerisinde mesane tümörü hücrelerini tespit eder. Üç

monoklonal antikor, mesane tümörü için spesifik olan M344, LDQ10 ve 19A211 antijenlerini hedef alır. Kırmızı veya yeşil bir floresan tümör hücresinin varlığı pozitif anlamına gelir (75). Duyarlılığı % 50-86 arasında, özgüllüğü ise % 69-79 arasında değişir (76, 77). Mesane kanseri dışında benign prostat hiperplazisi ve sistit gibi benign üriner sistem hastalıklarında da testin pozitif çıkması söz konusu olabilir (76).

2.10.1.4. Hiyaluronik Asit (HA)-Hiyaluronidaz testi

İdrarda bulunan HA ve hiyaluronidaz düzeylerini ölçen testlerdir. HA seviyesinin mesane tümörlü hastaların idrarında tümör derecesine bağlı olmaksızın 3-6 kat arttığı gösterilmiştir (78). Hiyaluronidazın tümör dokusu tarafından salgılandığı ve hiyaluronidaz seviyesinin tümörün invazyon potansiyeli ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (79). Mesane tümörlü hastaların idrarlarında hem HA hem de HA fragmanlarının bulunması, HA ve hiyaluronidazın birlikte değerlendirilmesinin mesane tümörü tanısında daha etkili olacağı yönünde ipuçları vermiştir. Kombine HA-hiyaluronidaz testleri, mesane tümörü tanısında tümörün derecesine bakmaksızın, %92 duyarlılık ve %84 özgüllük oranlarına sahiptir (80).

2.10.1.5. Nükleer Matriks Protein 22 (NMP22)

Nükleer matriks proteini (NMP) hücre çekirdeğinin yapısı içerisinde yer alan proteindir. DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve gen ekspresyonunda önemli rol oynar (81). Tümör hücrelerinde artan mitozla NMP22 tespit edilebilir seviyelere ulaşacak kadar hücrelerden hücrelerde sentezi artar. Sağlıklı bireylerde NMP-22 düzeyleri düşüktür. Mesane kanserlilerde ise 25 kata kadar yükselebilir. Ancak vücudun her hücresi içinde yer alan bir protein olduğundan apoptozisin artması durumunda da vücut sıvılarındaki düzeyi yükselebilir. Mesane kanseri tanısında idrar NMP22 düzeyi ölçümü bugün en yaygın kullanılan tanısal testlerden bir tanesidir (28). NMP-22'nin duyarlılığı tümör çapı, derecesi ve evresi arttıkça yükselmektedir. Ayrıca primer tümörlerde, rekürrenslere göre daha yüksek bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda duyarlılığı % 47-100 arasında iken özgüllüğü ise % 60-90 arasında tespit edilmiştir (82, 83).

2.10.1.6. B Lymphocyte/Carcinoma Antigen-1 (BLCA-1) ve BLCA-4

BLCA-1 ve BLCA-4 mesane tümöründe ortaya çıkan nükleer transkripsiyon faktörleridir. BLCA-1 normal ürotelyumdan salınmaz. BLCA-4 ise hem tümör hem de tümöre komşu alanlardan salınan ancak normal mesane dokusundan salgılanmayan bir faktördür (84). İdrar BLCA-4 ölçümünün duyarlılığının % 89-96 özgüllüğünün % 100'e ulaştığı rapor edilmiştir (85, 86). Bu protein; interlökin-1 α , trombomodülün ve interlökin-8 sentezini artırarak mesane tümörü ilerlemesini etkilemektedir (87).

Üriner sistem enfeksiyon hikayesi, sigara kullanımı, kateterizasyon veya sistitin BLCA-4 idrar düzeyini etkilememesi nedeniyle tümör belirteci olarak BLCA-4'ün önemi artmıştır (88). Benzer şekilde idrar BLCA-1 ölçümü, % 80 duyarlılık ve % 87 özgüllüğe sahiptir (89). Her iki belirteç de tümör derecesinden etkilenmemektedir.

2.10.1.7. Sitokeratinler

Hücre içinde hücre iskeletini oluşturan ve sitoskeleton olarak isimlendirilen proteinler bulunur. Bunlar; mikroflament, ara flament ve mikrotübül olmak üzere üç grupta incelenir. Ara flamentleri oluşturan proteinler heterojen bir grubu oluştururlar ve bunlardan biri de sitokeratinlerdir. Sitokeratinlerin görevi hücrelerin mekanik strese karşı koyabilmelerini sağlamak yani hücrenin yapısını korumaktır. İnsanlarda farklı genler tarafından sentezlenen sitokeratinin 20 farklı izotipi bulunmaktadır. Sitokeratinlerin sentezi bazı tümör olgularında artmakta olup mesane kanseriyle ilişkili olan sitokeratinler; sitokeratin 8, 18, 19 ve 20'dir (89).

'Urinary bladder cancer' (UBC) testi olarak bilinen sitokeratin 8 ve 18'in kalitatif olarak idrarda varlığına bakılabilir ve kantitatif olarak ölçümleri yapılabilir (90, 91). Yapılan bir çalışmada UBC testinin duyarlılığı % 66, özgüllüğü % 90 olarak bulunmuştur (92).

Sitokeratin proteinlerinin proteazlar aracılığı ile kısmi olarak yıkılması sonucu onlara ait fragmanlar oluşur. Sitokeratin fragman 21-1 (CYFRA 21-1) sitokeratin 19'un yıkım ürünüdür ve idrarda ya da serumda ELISA metodu ile kantitatif ölçümü yapılabilmektedir. Mesane kanseri dışında diğer kanserlerde de biyolojik sıvılardaki konsantrasyonu arttığı için sonuçlar değerlendirilirken dikkat edilmelidir (93).

2.10.1.8. Survivin

Survivin, apoptozisi inhibe eden bir protein (IAP) 'dır (94). Apoptozis mekanizması oldukça kompleks ve karmaşık enerji bağımlı moleküler kaskat olaylarını içermektedir. Yapılan araştırmalar ekstrensek ve intrinsek olarak iki ana apoptotik yolun olduğunu ve IAP ailesinin hem intrinsek hem de ekstrinsek yolu kontrol eden apoptozisin en önemli düzenleyicileri olduğunu göstermiştir (95, 96). IAP direkt ya da indirekt olarak hücre ölümünde görevli protezlar olan kaspazları inhibe eder (97). Bir IAP aile üyesi olan survivin de aynı zamanda hücre bölünmesi safhalarından G2/M kontrol noktasında direkt olarak kaspazları inhibe ederek apoptozisi önler ve birçok kanser türünde kontrolsüz hücre bölünmesine yol açar (98). Hücre bölünmesi, apoptozun inhibisyonu, anjiogenez gibi düzenleyici fonksiyonlarının yanı sıra, kanserin ilerlemesinde de önemli rolü vardır (99). Fetal büyüme ve gelişme esnasında üretilmekteyken, normal erişkin dokuda sentezi söz konusu değildir, ancak çeşitli kanser hücreleri tarafından sentezlenebilmektedir (91). Mesane kanseri hücreleri tarafından survivin sentezlenir ve biyolojik sıvılara geçer. Bu proteinin varlığı mesane kanserinin nüks, evre, progresyon ve mortalite oranları ile yakından ilişkilidir (100, 101). İdrar survivin düzeyleri ELISA metodu ile ölçülebildiği gibi, proteinin mRNA düzeyleri PCR ile tespit edilebilmektedir. Literatürde idrar survivin ölçümünün duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 93 olarak belirtilmiştir (102).

Meme ve kolorektal kanserlerde serum survivin düzeylerinin ölçümü yapılmış olmakla beraber (98, 103), mesane kanserinde sadece bir çalışmada serum survivin düzeyleri ölçülmüştür (104).

2.10.1.9. Lewis-X Antijeni

Lewis grubu antijenler, kan ya da epitel hücreleri üzerinde bulunan ve karbonhidrat içeren antijenler olup hücreler arası iletişimden sorumludurlar (105). İnflamasyon sırasında lökositlerden sentezlenen Lewis-X antijeni, damar endotel yüzeyinde yer alan hücre adezyon moleküllerinden E-selektin ve P-selektine bağlanarak, lökositlerin damar endoteline yapışmasında, damar boyunca yavaşlayarak 'rolling'inde ve inflamasyon bölgesine gitmek üzere damar dışına çıkmasında rol alır (106). Ayrıca kanser hücrelerinin de damar dışına çıkmasını kolaylaştırarak, kanser metastazında kritik bir rol oynar (107). Lewis antijenlerinin 4 alt grubu mevcut olup, bunlardan sadece Lewis-X antijeni mesane kanseriyle ilişkilidir. Yetişkin ürotelyum hücrelerinde normal olarak bulunan Lewis-X

antijeninin, tümörün derecesinden ve evresinden bağımsız olarak mesane kanseri hücrelerinden artmış sentezi bildirilmiştir. Serum ve idrar Lewis-X antijeni ölçümü ELISA metodu ile yapılmakta olup (108, 109) testin mesane kanserinde idrarda duyarlılığı % 80, özgüllüğü ise % 86 bulunmuştur (110).

2.10.1.10. Kuantisit

Bir nükleer karyometri testidir. Mesane yıkama sıvısına dökülmüş hücrelerin, ışık mikroskopisi altında elde edilen görüntülerinin bilgisayarla analizi yoluyla sonuçlar elde edilmektedir (111). Mesane yıkama sıvıları, hücre ayrıntılarının daha iyi korunması, daha fazla hücre içermesi ve belirli bölgelerden örnek elde edilebilmesi nedeniyle direkt idrar sitolojisine göre bazı avantajlara sahiptir. Bununla birlikte mesane yıkama sıvılarının elde edilmesinde kateterizasyon gerekmesi, yalnızca mesane yüzeyini örnekleme, materyalin hücre içeriğinin girişimi yapan üroloğun deneyimine bağlı olması ve duyarlılığının düşük olması gibi dezavantajları da vardır (112, 113).

Mesane kanseri için düşük, orta ve yüksek risk skorları belirleyebilmektedir. Testin duyarlılığı %65, özgüllüğü ise %80 olarak tespit edilmiştir (114). Mesane yıkama sıvılarında, direkt idrar örneklerinin sitolojik incelemesine göre yanlış pozitif sonuçlarla daha sık karşılaşmaktadır. Bu durumun en önemli nedeni kateterizasyon sırasında epitel hücrelerinin yalancı papiller yapılar oluşturmasıdır (113).

2.10.2. Prognostik Belirteçler

Bu gruptaki belirteçler tümörün tanısından çok nüks, progresyon, metastaz gelişimi, tedaviye cevap ve hasta sağ kalımı, kısacası prognozu tahmin etmede kullanılır.

‘Mesane Tümörü Uluslararası Prognostik Marker Paneli’ sitoloji ve mesane tümör belirteçleri ile ilgili bir panel olup tümörün invazyonu, metastaz yapması, nüks etmesi, tedaviye yanıtı ve hastanın sağkalım süresini tahminde kullanılacak belirteçleri değerlendirmiştir. Panel, mesane kanserinin çeşitli prognostik belirteçleri ile ilgili olan ve ‘PubMed’ de yer alan makaleleri tekrar gözden geçirerek bu belirteçleri altı alt grupta toplamıştır (115).

2.10.2.1. Mikrosatellit ile İlişkili Belirteçler

2.10.2.1.1. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)

Birçok kanser türünde olduğu gibi mesane kanserinde de bazı kromozomal anomaliler görülmektedir. FISH tekniği ile idrarın içine dökülmüş olan mesane hücrelerindeki anormal bir kromozomun varlığını hızla saptamak amacıyla kromozomlar/genler için spesifik DNA probları kullanılmaktadır. Bu testte mesane tümöründen eksfoliyeye olan hücreler fikse edildikten sonra, kromozom 3, 7, 17 ve 9 p21 lokusları sırasıyla kırmızı, yeşil, mavi ve sarı renkli DNA probları ile boyanır. Floresan işaretli prop hibridize olduğu zaman kromozomlar floresan boyadan yayılan ışık nedeni ile görünür hale gelirler. Bu hibridizasyon sinyalinin ve bu prob ile hibridize olan DNA segmentinin lokalizasyonu daha sonra floresan mikroskop altında incelenir. FISH yöntemi, nüksün izlenilmesine yönelik olarak FDA onayı almıştır ve duyarlılığı % 81-84 arasında değişmektedir. Fakat düşük evreli tümörler için duyarlılığı %36'ya kadar inmektedir (116). FISH'in özgüllüğü ise % 92-96 arasında değişmektedir. En önemli avantajı üretrosistoskopide görülemeyen gizli hastalığın da yakalanabilmesidir (117). Fakat henüz hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve mesane tümörü tanısı konulması için ne kadar hücrenin kromozom anomalisi göstermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (116).

2.10.2.1.2. Mikrosatellit Analiz (MSA)

Mesane kanserinin tanı ve takibinde ayrıca hücre bazlı belirleyiciler de son yıllarda sık kullanılmaktadır. MSA bunların en önemlilerinden birisidir. Mikrosatellitler insan genomunda bulunan; ileri derecede polimorfik yapıya sahip olan kısa DNA tekrarlarıdır. Birçok kanserde mikrosatellit değişikliği gözlenir. İdrara dökülmüş olan mesane hücrelerindeki mikrosatellitlik değişiklikler, DNA primerleri kullanılarak PCR ile tespit edilir (118). MSA'nın mesane tümörü nüksünü belirlemede duyarlılığı % 72-97 olup özgüllüğü ise % 95'in üzerindedir (119, 120). Konvansiyonel sitolojinin aksine, MSA düşük 'grade' ve evre tümörleri, yüksek 'grade' ve evre tümörlerden ayırmada yetersizdir (121). Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen, pahalı alt yapı ve deneyimli personel gerektirmesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (28).

2.10.2.2. Protoonkogenler/Onkogenler

Protoonkogenler, mutasyonlar veya artmış gen ekspresyonu nedeniyle onkogene dönüşebilen normal genlerdir ve hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen proteinleri kodlarlar. Birçok tümörde büyüme faktörü reseptörlerinin gen mutasyonu ve patolojik aşırı yapımı gösterilmiştir. Mutant reseptör proteinleri, bağlanan büyüme faktörü olmadığı zaman bile, hücreye devamlı mitojenik sinyal iletirler. Büyüme faktörü reseptörlerinin aşırı sentezi, mutasyonlardan daha sık görülür. Bu aşırı artmış olan sentez, normalde proliferasyonu tetiklemeyecek seviyedeki normal büyüme faktörü düzeyine aşırı cevap verilmesi sonucunu doğurur. Aşırı sentezin en iyi örneği epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) 'ndeki artıştır (122).

2.10.2.2.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

EGFR, EGF ile aktive edilen ve tip 1 tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörü olan bir transmembran glikoproteindir. EGFR'ye EGF bağlanması ile reseptörün hücre içi kısmında bulunan ve enzim aktivitesi gösteren tirozin kinazın fosforile olarak aktivasyonu sonucu hücrede proliferasyon, transformasyon ve bölünme gerçekleşir. Normalde ürotelyumun bazalinde yerleşmesine rağmen değişici epitelyal karsinomda tüm tabakalarda EGFR ekspresyonunda artış bulunur (123).

EGFR1 gen amplifikasyonu ürotelyal karsinomların % 4,6'sında, proteinin sentezinin artması ise tümörlerin % 23'ünde rapor edilmiştir. EGFR1 amplifikasyonu ve sonuçta protein sentezinin artışı, ürotelyal karsinomlarda tümör proliferasyonu, agressif tümör davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (124).

2.10.2.2.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü β 1 (TGF- β 1)

Hücre bölünmesinde önemli yeri olan bir sitokindir. TGF- β 'nın, TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere 3 farklı tipi vardır. Birçok değişik fonksiyonları olan bu sitokin en önemli rolü hücre tipine bağlı olarak hücre bölünmesini pozitif veya negatif yönde etkilemesidir. Örneğin, TGF- β epitelyal, endotelyal ve hematopoetik hücrelerin bölünmesini engellerken, mezenşim ve kas hücrelerinin bölünmesini ise stimüle etmektedir (125).

TGF- β , normal hücrelerde hücre bölünmesini G1 safhasında durdururken bu bilginin doğruluğu teyit edilmeli, kanser hücresinde bu kontrol mekanizması bozulur ve hücreler aşırı çoğalırlar (126).

TGF- β 1 ekspresyonunun ürotelyal karsinomlarda normal ürotelyuma göre arttığı bulunmuştur (127, 128). Güçlü anjiogenik aktivitesi olduğu bilinen TGF- β 1'in, yapılan bir çalışmada ileri evre mesane kanserlerinde serum konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (129).

2.10.2.2.3. C-erb-B2

Diğer adı HER-2/neu olan transmembran bir glikoprotein olup, EGFR'ye benzer ve hücre büyümesini stimüle etme kabiliyetine sahip bir protoonkogendir (130). Geniş kapsamlı çalışmalarda meme, prostat ve mesane kanserlerinde c-erb-B2 gen amplifikasyonu ve protein ekspresyon artışının olduğu belirlenmiştir (131-133). Literatürde c-erb-B2 ekspresyonu ile artmış tümör progresyonu, artmış metastaz insidansı ve azalmış yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (134-136). Bu genin ekspresyonunun, prognozu göstermeden çok hastalığın tespit edilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (137). Ayrıca, c-erb-B2 ekspresyonu görülen mesane kanserlerinin kemoterapiye en iyi cevabı verdiği belirtilmektedir (138).

2.10.2.2.4. Trombosit Kökenli Endotelial Büyüme Faktörü (PDGF)

İki farklı polipeptid zincirinden oluşan güçlü bir anjiogenik faktör olup, reseptörü tirozin kinaz aktivitesi göstermektedir. PDGF'nin reseptörüne bağlanması ile PDGF-reseptör kompleksinin hücre içi bölgesi aktive olarak otofosforilasyon meydana gelmektedir. Aktive olan tirozin kinazlar bir dizi proteini fosforilleyerek onların aktiflenmesini sağlar ve hücre içi sinyal iletimini başlatır. PDGF, fibroblast proliferasyonuna sebep olur. Yara iyileşmesinde, doku hasarı olması durumunda salgınmakta ve makrofajların hasarlı bölgeye göçünü artırmaktadır. PDGF; Fos, Myc ve Jun gibi çekirdek protoonkogenlerinin ekspresyonunu da uyarmaktadır (139). Bu faktörün tümör dokularındaki konsantrasyonunun tümör evresi ile doğrudan ilişkisi olduğu bildirilmiştir (140).

2.10.2.2.5. Ras geni

Farelerde kansere neden olan '*Harvey Sarcoma Virüs*' ile ilgili bir çalışmada tanımlanmıştır (141). Ras familyasında H, K ve N ras olmak üzere 3 gen bulunur. Bu genlerin kodladığı ras proteinleri küçük G proteinleridir. Bu proteinler hücre yüzeyi reseptörleri aracılığı ile sinyali hücre içine gönderir. Bu proteinlere GTP bağlı iken aktifler ancak GTP nin GDP ye hidrolizi ile inaktive olurlar. Gende bir mutasyon olması halinde ras'ın GTPaz aktivitesi kaybolur. Böylece mutasyona uğramış olan ras proteinleri sürekli olarak aktif kalır ve bunun sonucunda sürekli sinyal iletimi olur. Sonuçta bu mutasyon kontrolsüz hücre bölünmesine neden olur (142). İnsan tümörlerinin % 30'unda ras iletim yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur. Ras gen mutasyonu ise akciğer, kolon ve mesane kanserlerinde tesbit edilmiştir. Hatta mesane kanserlerinin % 20'den fazlasında H ras geninde mutasyon olduğu belirlenmiştir (130).

2.10.2.2.6. C-myc

C-myc proteini DNA'ya bağlanarak siklin bağımlı kinaz gibi hücre siklusundan sorumlu genlerin aktivasyonuna sebep olur. Böylece hücre siklusunu ilerletir (122). Mesane kanseri; c-myc onkogeninin ekspresyonunun arttığı birkaç kanser türünden biridir. Mesane kanserlerinde c-myc geni aşırı ekspresyonun genetik mekanizması bilinmemekle beraber, ekspresyon artışı ile yüksek grade'li mesane kanserleri arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir (130, 143).

2.10.2.2.7. Bcl-2

"B-cell lymphoma 2" nin kısaltılmış şeklidir. Üretiminden sorumlu gen 18. kromozom üzerinde yerleşmiş olup apoptozisi önler ve bu nedenle bir protoonkogendir. Mitokondri dışı membranında yerleşik olan bcl-2, mitokondriden sitokrom c salınmasını ve buna bağlı olarak bir sistein proteaz olan kaspazların aktivasyonunu önleyerek etki etmektedir. Dolayısıyla artmış bcl-2 ekspresyonu, hücre döngüsünü etkileyerek apoptozisi engellemektedir (144). Normal mesane mukozasının epitel hücrelerinin bazalinde bcl-2 ekspresyonu tespit edilebilir. Ancak; bazal tabaka dışında bcl-2 birikimi özellikle yüksek grade'li, ilerlemiş mesane kanserlerinde gösterilmiştir (145). Bcl-2'nin yüksek evreli lenfomalarda, lösemilerde, nöroblastomda ve prostat karsinomlarında artmış olması kötü prognozun göstergesi iken, akciğer ve meme kanserlerinde iyi

prognozun göstergesidir (146). Sistektomi uygulanan hastalarda bcl-2 ekspresyonu ve genel yaşam süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır (143). Yapılan bir çalışmada doku bcl-2 düzeyleri agresif mesane kanserlerinde yüksek bulunmuş, ancak bcl-2'nin ekspresyonunun tedavinin seyri üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (147).

2.10.2.2.8. Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü-3 (FGFR-3)

Farklılaşma, anjiogenez gibi farklı hücresel süreçleri düzenleyen bir tirozin kinaz enzim aktivitesi olan bu reseptörün geninde oluşan mutasyonlar, mesane kanserlerinin yaklaşık % 60'ında mevcuttur ve papiller, kasa invaze olmayan mesane kanserinin bir özelliğidir (148). Genelde FGFR-3 yukarıda bir protein reseptörünün sayısı – ile yazılmamıştı mutasyonu olan kişilerde tümör daha yavaş ilerlemektedir ve bu nedenle iyi prognozu olan, düşük evreli tümörlerde bu mutasyon görülebilmektedir (149, 150).

2.10.2.3. Tümör Baskılayıcı Genler

Tümör gelişiminde, hücre büyümesinin kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan tümör baskılayıcı genlerinin inaktivasyonuna yol açan mutasyonlar da kontrolsüz hücre büyümesine yol açabilir. Bu genlerin inaktivasyonu veya delesyonu, kontrolsüz büyümeye ve hasarlı DNA içeren hücrelerin apoptozisinde bir azalmaya neden olabilir. Meydana gelen genetik hasar sonucu, farklılaşmış hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile hücrelerde hatalı DNA kopyaları oluşur ve bu durum ile birlikte genetik instabilite ortaya çıkar (151).

2.10.2.3.1. p53

DNA'nın herhangi bir nedenle hasarlanması durumunda p53 aktive olarak bir dizi mekanizmayı başlatır. Bu mekanizmalar ile hasarlı hücre G1 fazında durur ve S fazına giremez. DNA hasarı olan hücrede ya onarım sağlanır ya da hücre apoptozise gider. Böylece hasarlı DNA'nın yeni hücrelere aktarılması önlenir (152). p53'ün homozigot mutasyonunda hücre siklusunun durması ve DNA hasarının onarılması söz konusu olmaz ve hücre siklusu kontrolsüz devam eder. Bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer. p53 gen mutasyonu, mesane tümörleri de dahil olmak üzere tümörlerde en sık görülen defektir.

p53'ün DNA hasarına yanıt olarak apoptozisi kontrol etmesi, tedavi yaklaşımları açısından da büyük önem taşır. Çünkü kanser tedavisinde en sık kullanılan yöntem olan radyoterapi ve kemoterapi; etkilerini DNA hasarını uyararak ve takiben apoptozisi uyararak gösterir (153). Bu gendeki mutasyon mesanenin ürotelyal karsinomunun lokal infiltrasyon evresi, hücresel diferansiyasyon derecesi, nüks ve tümör progresyonu ile ilgilidir (154, 155). Yüzeysel ürotelyal mesane kanserinde p53 ekspresyonuna bakılmış ve aşırı p53 gen ekspresyonunu tümör grade'i ve patolojik evre ile ilişkili olduğu bulunmuştur (156). Ayrıca p53 mutasyonu pozitif olan invaziv tümörlerin kemoterapiye cevabı daha düşük olmaktadır (28).

2.10.2.3.2. Retinoblastom Geni (Rb)

Her hücrede bulunan, kromozom 13 üzerinde yer alan Rb geninin ürünü, elongasyon faktör 2'yi bağlayan bir proteindir. Rb proteini defosforile halde iken aktif, fosforile olduğunda inaktive olan bir moleküldür. Aktif durumdaki Rb proteini, hücre siklusunda hücrenin G1'den S fazına ilerlemesinde fren görevi yapar. Hücre, büyüme faktörleri ile uyarıldığı zaman, siklin bağımlı kinazların sentezi artar. Bu enzimler Rb proteinini fosforilleyerek inaktive eder. Böylece hücre G1 den S fazına geçer. Ayrıca Rb geninin mutasyonu durumunda hücre proliferasyonu olur (122, 157).

Rb gen mutasyonu mesane kanserlerinin yaklaşık % 30'unda görülmektedir (158). Yapılan bir çalışmada invaziv mesane kanserlerinde Rb geni normal olan hastalarda sağkalımın, Rb gen mutasyonu olanlara göre evreden bağımsız olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (28). Başka bir çalışmada ise immünohistokimyasal olarak incelenen mesane kanseri dokularında Rb gen ekspresyonunu ile tümör 'grade' ve kas invazyonu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (158).

2.10.2.4. Hücre Siklus Düzenleyicileri

Hücre siklusunun ilerlemesini sağlayan siklin bağımlı kinazların inhibitörleri olan p15, p16, p21 ve p27 gibi proteinlerin hücre siklusunu kontrol görevleri vardır. Bu proteinleri ya da Rb'yi kodlayan genlerde çeşitli mutasyonların meydana gelmesi durumunda; inhibe edilemeyen proliferasyon, malign transformasyon ve tümör oluşumu görülebilir (157). Yapılan çalışmalarda mesane kanserli hastalarda sistektomi öncesi incelenen hücre siklüs düzenleyicilerinin postoperatif dönemde evrelemeye yardımcı bir

belirteç olabileceği gösterilmiştir (159). Aksine çalışmalar olmakla birlikte p21 negatif olan tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmektedir (160). Yine çalışmalar p27 düzeylerinin, düşük 'grade'li, yüzeysel ve papiller tümörlerde daha yüksek olduğunu, p27 ekspresyonu ile sağkalım arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (28, 161).

Hücre siklüs düzenleyicilerinden bir diğeri Ki-67'dir. Bu protein hücre siklusunda G1, G2, M ve S fazında eksprese edilen ve geni kromozom 10'da lokalize nonhiston bir nükleer proteindir. Hücrelerin proliferasyonunda ve ribozomal RNA transkripsiyonunda rol almaktadır (162-164). Genel olarak Ki-67 boyanması ile mitoz arasında iyi bir korelasyon vardır. Geniş serili çalışmalarda yapılan analizlerde Ki-67'nin nüks ve histolojik 'grade' ile ilişkili olduğu belirlenmiş (165) ve mesane kanserinin ilerleyişi ve nüksünde bağımsız bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır (166, 167).

Hücre siklüsünü kontrol eden özelleşmiş proteinlerin diğeri bir grubu da siklinlerdir. Bu moleküller kinazlara bağlanarak onları aktive eder ve A dan F'ye kadar isimlendirilen farklı siklinler vardır. Her hücre döngüsünde bu proteinler siklik olarak sentezlenir ve yıkılırlar. Önemli hücre siklüs düzenleyicilerinden birisi olan siklin D1'in sentezlenmesinde meydana gelen defektler çeşitli kanser türlerinin ilerlemesine sebep olur. Siklin D1 genindeki mutasyonlar, ürotelyal mesane kanserlerinde lenf nodu metastazı ve nüks ile ilişkilidir (168). İmmünohistokimyasal olarak saptanan artmış siklin D1 seviyesinin, mesane kanserli hastalarda uzun dönem sağkalım üzerinde iyi bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (169).

Düşük molekül ağırlıklı siklin E'in mesane kanseri için yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (170, 171).

2.10.2.5. Anjiogenez Faktörleri

Yeni kan damarı oluşumu süreci anjiogenez olarak isimlendirilir. Anjiogenezis, çeşitli kanserlerin büyümesi, ilerlemesi ve metastazında önemli bir rol oynar. Normal gelişim ve fizyolojik tamir sürecinde sıkı bir kontrolle gerçekleşen anjiogenez, malign dönüşümün yaşandığı dokularda tümör dokusunun büyümesi ve metastatik özelliğin

oluşturulması için de gereklidir. Mesane tümörü dokusunda anjiogenezin artması yüksek nüks ve daha kısa yaşam süresiyle ilişkili olarak bulunmuştur (143).

Anjiogeneze bağlı faktörlerin başında VEGF gelmektedir. Bu protein endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu artırır. Ayrıca ‘ürokinaz plazminojen aktivatörü’ ve diğer enzimleri aktive ederek ekstrasellüler matriksin yıkımına neden olur. (172). VEGF polimorfizmi birçok kanser ile ilişkilidir. Yapılan farklı çalışmalarda VEGF ve VEGF reseptörlerinin genlerinde meydana gelen mutasyonlar ile mesane kanserinin evresi ve nüksü arasında ilişki olduğu bulunmuştur (173, 174). Mesane kanserinde VEGF’nin prognostik rolünün araştırıldığı bir çalışmada, kanda yüksek VEGF düzeyinin mesane kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). VEGF dışında thrombospondin-1’in azalmasının da mesane kanserinin belirlenmesinde bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu bildirilmiştir (176).

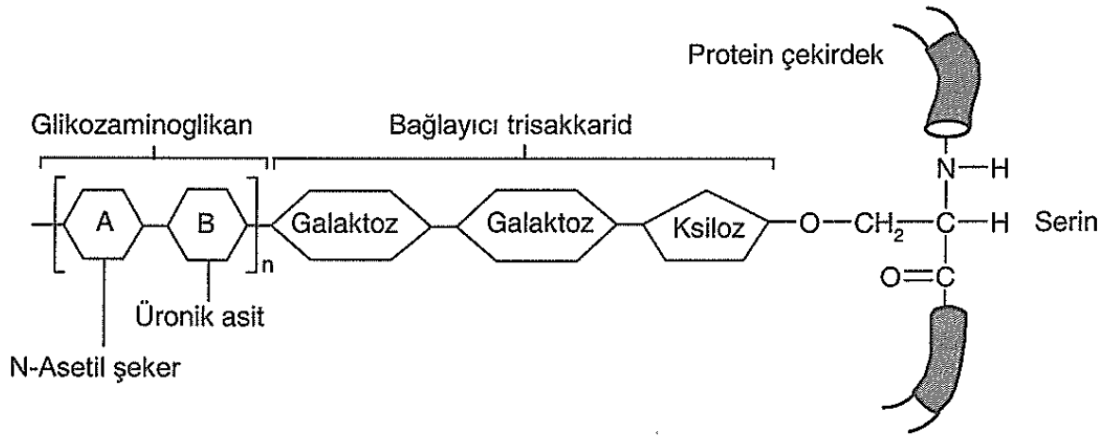
2.10.2.6. Ekstrasellüler Matriks ve Hücre Adezyon Molekülleri

Kanser invazyonu ve metastaz; hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonlarının kaybı, proteoliz ve anjiyogenez indüksiyonu ile ilgili bir dizi süreç sonucu gelişir (177). Mesanenin ekstrasellüler matriksinin bir bileşeni olan fibronektin; primer olarak bazal membran ve submukozada bulunurken ürotelyal hücrelerin lümen bakan yüzlerinde bulunmaz (178). Yapılan çalışmalar fibronektinin embriyonik hücreler ile tümör hücrelerinin in vitro ve in vivo olarak göçünü ve proliferasyonunu başlattığı, hücre farklılaşmasını, hücrenin şekli ile hareketini ve hücre iskeletinin organizasyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesi, metastaz ve doku ile organ gelişiminin kontrolünde rol oynamaktadır (179). Fibronektinin; mesane tümörünün erken tanısı için umut verici bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (180). İdrar fibronektin düzeyi, mesane kanseri tanısında kullanılan belirteçlerden biri olmasının yanı sıra, mesanenin transizyonel hücreli kanserinde TUR sonrası kalan tümör yükünün varlığını saptamak için de kullanılabilir (181). İdrar fibronektin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, yüzeysel mesane tümörlerinde az miktarda atılım görülmesine karşın, invazyon gösteren olgularda atılım oranının çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (182).

Laminin, bazal membran üzerindeki epitel ve endotel hücreleri tarafından sentez edilen ve bazal membranın bütünlüğünün sağlanmasında fonksiyon gören bir glikoproteindir. İnvazyon olması için tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması gereklidir. Bir hücre reseptörü olan laminin reseptörü, bazal membranda glikoprotein yapısındaki laminine bağlanır. İnvaziv tümör hücrelerinde laminin reseptörlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (183).

2.11. Proteoglikanlar

Farklı yapılarda yüksek molekül ağırlıklı kompleks bileşikler olan ve en az bir glikozaminoglikanın (GAG) kovalent olarak bağlandığı bir çekirdek proteini taşıyan polianyonik bileşiklerdir (Şekil 1) (184).



Şekil 1. GAG'ların Proteine Bağlanması

PG'ler mukopolisakkarit olarak da adlandırılmaktadırlar. Tamamı heteropolisakkarit olan ve tekrarlayan disakkarid birimlerinden oluşan GAG'lar, üzerlerinde çok fazla negatif yük taşıyan uzun dallanmamış yapılardır. Negatif yükleri yapılarındaki üronik asitlerin karbonil grubundan ve sülfat gruplarından kaynaklanır (185). PG'lerin yapısındaki iki monosakkaritten biri her zaman ya N-asetil glukozamin ya da N-asetil galaktozamindir; diğeri ise çoğunlukla bir üronik asittir. Bu üronik asit, genellikle D-glukuronik asit veya L-iduronik asittir. GAG kısmı, PG'nin kütlece en büyük parçasını oluşturur (186). GAG'lar negatif yükleri nedeni ile sıvı ortamda birbirlerini iterler ve büyük miktarlarda su molekülleri ile hidrojen bağı yaparak jelimsi kıvamda bir matriks oluştururlar. Zaten mukus sekresyonların visköz, kaygan özelliği

GAG'ların negatif yüklerinin su ile hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklanmaktadır (185). Ayrıca GAG içeren sıvı basıya uğradığı zaman su ayrılır ve daha küçük hacim işgal eder. Bası kalkınca eski haline gelir. Bu özellik aköz humör ve sinovyal sıvı gibi PG içeriği fazla olan sıvıların buldukları yerlerde esneklik sağlar.

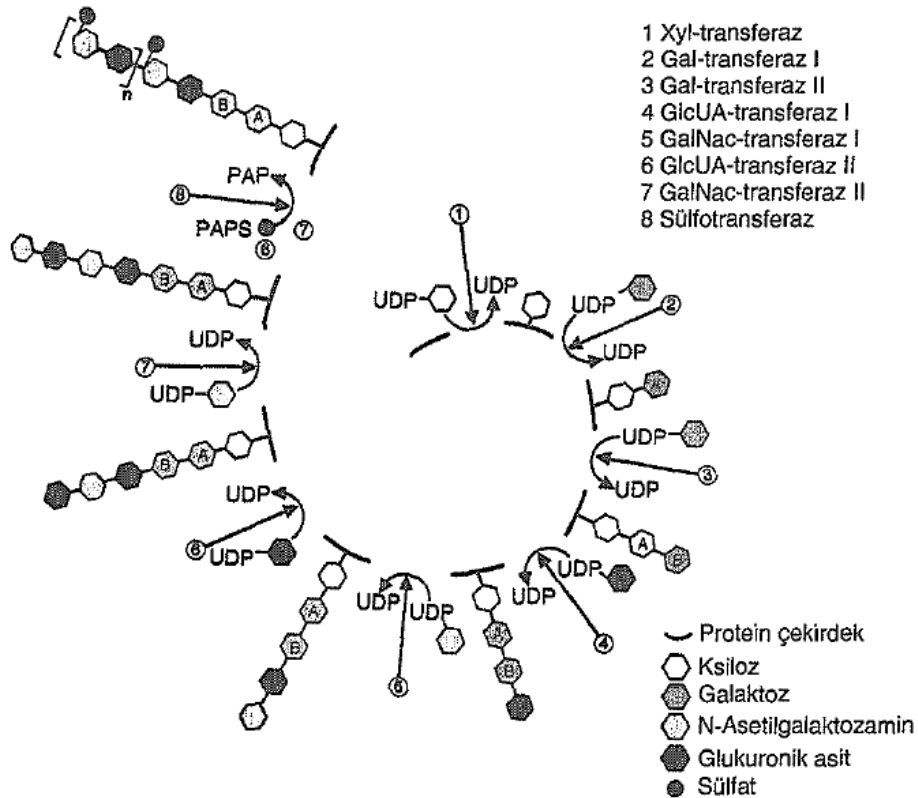
Hücreler arasında ağ şeklinde bir yapı oluşturan jelatinöz ekstraselüler matriksin başlıca bileşenlerinden olan PG'ler eklemlerin sinovyal ve gözün vitröz sıvısında, kemik ile kıkırdakta bulunmaktadır. PG'ler matrikste yapısal rolleri bulunan kollajen ve elastin, hücre adezyonu ve migrasyonu ile ilgili fibronektin ve renal glomerüllerin bazal laminasında bulunan laminin gibi proteinlerle etkileşim içindedir (185). Dolayısıyla embriyogenezde, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinde, adezyonda, sinyal ileti yolağında ve inflamatuvar cevapta rol alırlar. Ayrıca PG sentezi farklı kanserlerde sıklıkla değişime uğramaktadır (187). PG'leri oluşturan GAG'ların spesifik fonksiyonları ise tablo 4'de verilmiştir

Tablo 4. GAG'ların Spesifik Fonksiyonları

FONKSİYON	GAG
Embriyogenez, morfogenez ve yara iyileşmesinde hücre migrasyonu	Hyaluronik asit (HA)
Kemik, kıkırdak, korneanın oluşumu	Kondroitin sülfat
Korneanın şeffaflığı	Keratan sülfat
Korneanın şeffaflığı, plazma membranına LDL bağlanması	Dermatan sülfat
Antikoagülan (antitrombin III ile bağlanma) , Kapiller duvarlardan lipoprotein lipaz salınması	Heparin
Deri fibroblastlarının ve aortik duvarın bileşeni, hücre yüzey bileşeni	Heparan sülfat

GAG'lar endoplazmik retikulum ve golgide, çekirdek protein kısmı ise endoplazmik retikulum üzerindeki ribozomlarda sentezlenir ve endoplazmik retikuluma girerken zara bağımlı transferazlar tarafından glikozillenir. Proteinin serin veya treonin kalıntısına bir monosakkaritin bağlanmasıyla başlayan PG'lerin sentezinde diğer

monosakkaritler, üridin difosfat şekerler (UDP-şekerler) aracılığıyla indirgen olmayan uçtan eklenmektedirler. UDP-şekerler monosakkarit vericileri olarak görev yapmaktadırlar (185). Proteine her defasında bir tane monosakkarit eklenmektedir. İlk olarak bir ksiloz kalıntısı protein yapısındaki bir serin aminoasidinin OH grubu ile O-glikozidik bağ ile bağlanmaktadır. Daha sonra iki galaktoz, ardından sırası ile bir glukuronik asit ve bir N-asetil galaktozamin eklenmektedir. Bundan sonra yapılan ilaveler için tekrarlanan disakkarit birimlerini oluşturan enzimler dönüşümlü olarak etki etmektedir. Zincir uzarken, aktif sülfat olarak bilinen ve sülfat grubu vericisi olarak görev yapan 3'-fosfoadenozin 5'-fosfosülfat tarafından sülfat grupları eklenmektedir (Şekil 2). Sentezlendikten sonra hücreden salgılanan PG'ler hücre dışında işlev görmektedirler (185).



Şekil 2. Kondroitin Sülfatın Sentezi

Her molekül gibi ömrünü tamamlayan PG'ler hücre içine endositoz ile alınır ve lizozomal enzimlerle yıkılırlar. Endositik veziküllerle birleşen lizozomlarda bulunan

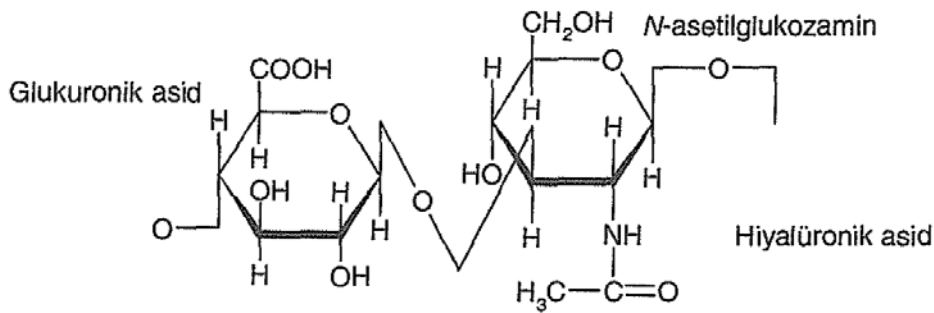
lizozomal proteinazlar, vezikül içeriğinin protein bileşenini parçalarken, karbonhidrat bileşeni, lizozomal glikozidazlar tarafından yıkılmaktadır. Endoglikozidazlar zincirleri daha kısa oligosakkaritlere parçalamaktadır. Daha sonra her bir bağın tipine spesifik olan ekzoglikozidazlar, monosakkarit kalıntılarını indirgen olmayan uçtan tek tek uzaklaştırmaktadır (185).

Lizozomal glikozidazların eksikliğinde PG'lerin karbonhidrat kısımları kısmi olarak yıkılmakta olup, yıkılmayan bileşenler hücre içinde membranla kaplı veziküllerde birikmektedir. Biriken bileşenler organın genişlemesine ve fonksiyonunun azalmasına yol açmaktadır. Mukopolisakkaridozlarda görülen iskelet deformitelerine sıklıkla zeka geriliği eşlik etmektedir (185).

PG'leri oluşturan GAG'lar, tekrarlayan disakkarit birimlerindeki monosakkarit türüne göre beş grupta incelenebilir:

2.11.1. Hiyaluronik Asit

Glukuronik asit ve N-asetil glukozaminden meydana gelen disakkaridlerin çok sayıda tekrarlanması ile HA yapısı oluşmaktadır (Şekil 3). Bağ dokusu, kıkırdak, sinoviyal sıvı, göz içi sıvısı ve deride yaygın olarak serbest veya proteinlere bağlı bulunmaktadır. Çok fazla su tutma özelliğinden dolayı eklem yüzeylerinde kayganlığı sağlamaktadır (184).



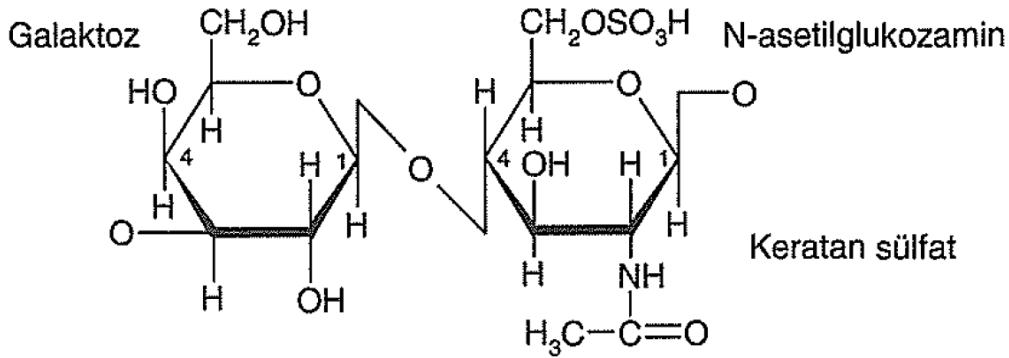
Şekil 3. Hiyalüronik Asitin Yapısı

CD 44 ligandı olan HA, tümör hücresinin migrasyonunda, adhezyonunda ve anjiogenezinde rol alır. HA'in bir endoglikosidaz olan hiyaluronidaz tarafından parçalanması sonucu anjiogenik özelliğe sahip küçük fragmanlar ortaya çıkmaktadır. Üç

adet hiyaluronidaz gen tarif edilmiştir ve bunlardan tip 1'in mesane kanserinde arttığı belirlenmiştir (188). HA hidrate edilince genişler ve tümör hücrelerinin migrasyonu için boşluklar oluşmasını sağlar. HA'dan zengin tümör matriksi içinde tümör hücresi, CD44 gibi hücre yüzey reseptörlerini kullanarak göç eder. Ayrıca tümör hücrelerini çevreleyerek immün sistemden izole eder ve kemorezistan hale gelmelerini sağlar (80).

2.11.2. Keratan Sülfat

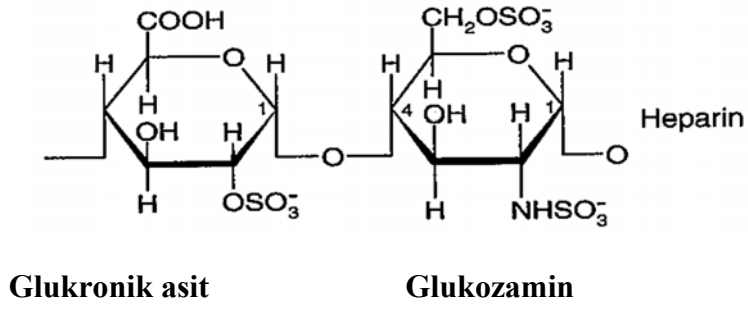
N-asetilglukozamin ve galaktozdan meydana gelen bir GAG olan keratan sülfatın yapısında yer yer sülfat grupları yer almaktadır (Şekil 4). Kartilaj, kornea ve intervertebral disklerde yaygın olarak bulunmaktadır (184).



Şekil 4. Keratan Sülfatın Yapısı

2.11.3. Heparin ve Heparan Sülfat

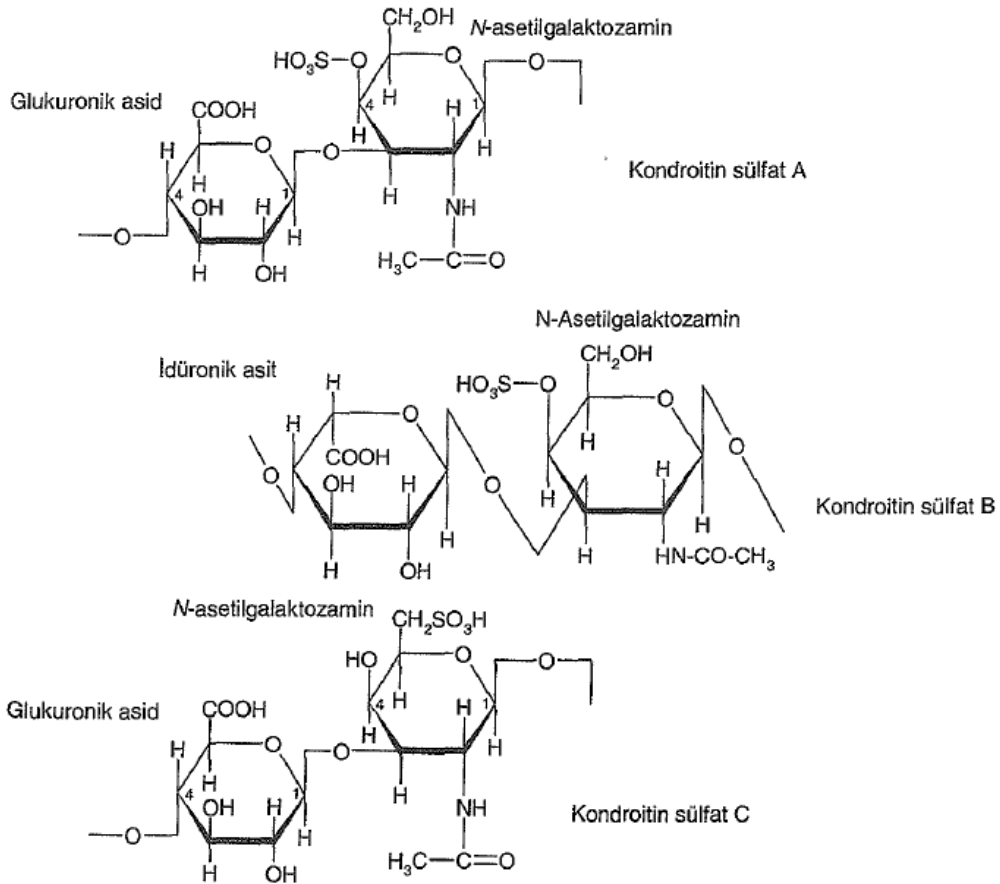
Heparan sülfat; akciğer, karaciğer, deri ve intestinal mukozada mast hücrelerinde sentez edilen bir polisakkarittir. Heparan sülfat ve onun parçalanma ürünü olan heparin, glukozamin ile idüronik asit veya glukuronattan meydana gelmektedir (Şekil 5). İdüronik asidin 2. pozisyonunda ve glukozaminin 6. pozisyonunda yer yer sülfat grupları yer almaktadır. Doğal bir antikoagulan olan heparin, antitrombin III'ü aktive ederek protrombinin trombine ve fibrinojenin fibrine dönüşümünü engellemektedir (184).



Şekil 5. Heparinin Yapısı

2.11.4. Kondroitin Sülfat ve Dermatan sülfat (DS)

Organizmada A, B ve C olmak üzere üç türü bulunmaktadır. Temel disakkarit birimleri aynı olan kondroitin sülfat A ve C yapısında glukuronik asit ve N-asetil galaktozamin ile yer yer tekrarlanan sülfat grupları yer almaktadır. DS adı verilen kondroitin sülfat B yapısında ise glukuronik asit yerine idüronik asit bulunmaktadır (Şekil 6) (184).



Şekil 6. Kondroitin Sülfat A, Kondroitin Sülfat B ve Kondroitin Sülfat C'nin Yapısı

Kondroitin sülfat A ve C; kırıldak, kemik, deri, kornea ve kan damarında, DS ise deri, kalp kapağı, tendon ve damar çeperlerinde bulunmaktadır. Bağ dokusunda bulunan kondroitin sülfatlar, çok fazla su tuttıkları için bağ dokusunun basınca karşı dayanıklı olmasını sağlamaktadırlar (184).

Endotelyal hücreye spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak da adlandırılan endocan, 1996 yılında Lassalle ve ark. (14) tarafından insan umbilikal ven endotelyal hücre (HUVEC) cDNA kütüphanesinden elde edilmiştir ve protein kısmı tek gen tarafından üretilen ve GAG olarak DS içeren bir PG'dir (14). Yapıda DS, tek bir zincir halinde 137. aminoasit olan serin rezidüsüne kovalent olarak bağlıdır. Posttranslasyonel modifikasyon sonrası oluşan matür ESM-1 molekülü 50 kDa ağırlığındadır (189-191). Protein kısmı 165 aminoasit uzunluğunda bir polipeptit zincirinden oluşur (15). Amino terminal bölgesinde 19 aminoasit uzunluğunda, hidrofobik rezidülerce zengin tipik bir sinyal peptid sekansı içermektedir (14). ESM-1, sisteince zengin olup protein kısmının yaklaşık % 10'unu sistein rezidüleri oluşturur (14). Bu sistein rezidülerinin 18 tanesi N-terminal ucuna doğru yoğunlaşmıştır. ESM-1'in proanjiojenik büyüme faktörlerine ve proinflamatuvar sitokinlere cevaben tümör endotel hücrelerinden, böbrek ve akciğer endotelinden sekrete edildiği belirlenmiştir (14, 15, 192).

ESM-1, insülin benzeri büyüme faktörü-bağlayıcı protein (IGFBP) ailesine, protein yapısı bakımından % 15-28 benzerlik göstermektedir. Bu yüzden ESM-1 molekülü IGFBP ile ilişkili protein 6 (IGFBPrP6) olarak da isimlendirilmiştir (14, 193). 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 (194). ESM-1 molekülü CCN proteinlerine de yapı olarak % 13-20 benzerlik göstermektedir (193, 195).

Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler, HUVEC kültüründe ESM-1 sentez ve sekresyonunu artırmaktadır. İnterlökin-4'ün ESM-1 üzerine bir etkisi olmamasına karşılık, interferon-gama (IFN- γ) 'nın ESM-1 sekresyonunu baskılayıcı etkisi vardır (191).

Sağlıklı insan serumunda ESM-1 PG'inin düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (15). Yapısal ve işlevsel olarak ESM-1'in kanser ve inflamasyonda

potansiyel bir rolünün olduğu fikri son zamanlarda ortaya çıkmıştır. ESM-1 hücre adezyonunun düzenlenmesinde, tümör yayılımında ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynar (189). ESM-1'in inflamatuvar olaylarla ilgili rolü hakkında literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Endotel hücresinden salınan ESM-1, endotelyal aktivasyonun bir belirteçidir. ESM-1'in inflamatuvar reaksiyonlardaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, akut ve şiddetli sepsis olgularında dolaşımda ESM-1 düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca sepsis hastalarında kan ESM-1 düzeylerinin sepsis şiddeti ve iyileşme süreci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (191, 196). Diğer taraftan TNF- α tarafından sentezinin arttığı ESM-1 molekülleri (191) , lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) aracılığıyla lökositlere bağlanarak, LFA-1 ile intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) 'in etkileşimini inhibe eder (189, 197). Böylelikle lökositlerin aktivasyon ve adezyonunu önlediği için ESM-1'in antiinflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada ESM-1 düzeylerinin, antiinflamatuvar sitokinlerden İnterlökin-10 ile korelasyonunun olması bu düşüncüyü desteklemektedir (198). Bu nedenle yazarlar sepsiste dolaşımdaki ESM-1 artışının endotel aktivasyonunun şiddetini göstermesinin yanı sıra, vücudun doğal antiinflamatuvar etkisine katkıda bulunabileceğini de ifade etmişlerdir (196).

Piyojenik enfeksiyon etkenlerinin başlattığı inflamasyonun baskılanması halinde mikroorganizmalar buldukları odakta kolayca etkisizleştirilemezler ve buradan yakın ve uzak çevreye yayılarak bazen ölümlü sonuçlanabilen sepsis gibi tablolara neden olabilirler (199). Bu nedenle sepsis nedeniyle oluşan başlangıçtaki inflamasyonun üstesinden gelebilecek şekilde yüksek antiinflamatuvar cevap hastalığın şiddetlenmesine ve yaşam süresinin kısılmasına neden olabilir (198).

Ancak proinflamatuvar etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ESM-1'in bazı hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (200). Bu adezyon moleküllerinin, inflamasyonun olduğu endotel bölgesine lökositlerin göçünü ve adezyonunu artırdığı bilinmektedir (201, 202). Bu bilgiler ışığında ESM-1'in proinflamatuvar bir molekül olduğu ileri sürülmüştür.

Serum ESM-1 düzeyleri, glioblastoma (203) , hipofiz adenomu (204) , küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (21) , mide kanseri (205) , kolorektal kanser (206) , böbrek kanseri (20) , mesane kanseri (19) , over kanseri (207) , hepatoselüler kanser

(23, 208, 209) gibi çeşitli organ/doku tümör varlığında ölçülmüş ve sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Üstelik yüksek ESM-1 mRNA düzeylerinin bu kanser tiplerinde kötü prognoz ve metastaz ile korelasyonu gösterilmiş olup (17) meme kanserli hastalarda ESM-1'in yüksek düzeylerinin 5 yıl içinde ölüm ve yüksek metastaz riski ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır (210).

Ayrıca ESM-1 ve VEGF arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Anjiogenez, lenfanjiogenez ve kanser ilerlemesinde rol alan VEGF-A ve VEGF-C gibi proanjiogenik moleküllerin varlığında ESM-1'in ekspresyonu artmaktadır (211). VEGF reseptör-2 (VEGFönceki sayfalarda VEGFR diye kısaltılmamış dikkat etR-2) aracılığıyla VEGF-A'nın in vivo ve in vitro ESM-1 ekspresyonunu indüklediği belirlenmiştir. Bu nedenle ESM-1'in VEGF-A-VEGFR-2 aracılığıyla indüklenen tümör anjiogenezinde önemli bir mediatör olduğu öne sürülmüştür (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan B.30.2.ATA.0.01.00/22 numarası ile onay alındıktan sonra başlandı. Üroloji Kliniğine Haziran 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında, makroskopik hematüri şikayeti ile başvuran, yapılan sistoskopi ve doku rezeksiyonu sonrası alınan örneklerin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle mesane kanseri tanısı alan 50 hasta 1. grup olarak çalışma kapsamına alındı. Hastalar ile aynı demografik özelliklere sahip, yeni aktif İYE tanısı alan 50 hasta 2. grubu oluştururken, daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış, fizik muayene bulguları ve rutin tetkikleri normal olan 50 sağlıklı birey ise 3. grup olan kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma gruplarındaki tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilip, imzalı onay formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 30-85 yaş arası, yeni mesane kanseri tanısı alan veya İYE olan hastalar ile 30-85 yaş arası sağlıklı bireyler olarak belirlendi. İYE varlığı için kriterler; idrarın mikroskopik analizinde 5'den fazla lökosit bulunması, kimyasal analizinde lökosit esteraz varlığının 25'ten fazla olması ve idrar kültürünün pozitif olması idi.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri; mesane kanseri dışında herhangi bir malignite varlığı, aktif kemoterapi, immünoterapi veya radyasyon tedavisi almak, son üç ay içinde üriner sisteme yönelik endoskopik girişim ya da cerrahi geçirmek olarak belirlendi.

3.1. Kan Örnekleri

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da cerrahi müdahale yapılmadan önce rutin biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

3.2. İdrar Örnekleri

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da cerrahi müdahale yapılmadan önce rutin idrar tahlili için alınan örnekler +4°C’de, 2000 rpm ‘de 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant kısım otomatik pipet yardımıyla alınarak alikotlama yapıldı. Numuneler -80°C’de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

3.3. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum ve idrar ESM-1 düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum ve idrar örneklerinde ESM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle, “Human ESM-1 ELISA Kit” (Lunginnov, Lot: LIK-1205-006, Fransa) kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı 300-10000 pg/mL arasında idi. Tespit etme sınırı olan 300 pg/ml’nin altında bulunan değerler ‘0’ olarak kabul edildi.

Ölçüm öncesi serum örneklerinde herhangi bir dilüsyon yapılmazken, idrar örneklerine pH’ı ayarlamak için 1/2 oranında yıkama tamponu ilave edildi. 50 µL idrar örneği ile 50 µL yıkama tamponu karıştırılarak bu işlem yapıldı.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan ESM-1’e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikropate’lere serum, idrar örnekleri ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan ESM-1 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. ESM-1 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3’ 5,5’-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki ESM-1 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbands değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. 156 pg/mL, 312 pg/mL, 625 pg/mL, 1250 pg/mL, 2500 pg/mL, 5000 pg/mL ve 10000 pg/mL konsantrasyonlarında hazırlanan standartlar

kullanılarak absorban-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki ESM-1 konsantrasyonu pg/mL cinsinden hesaplandı. İdrar örnekleri 1/2 oranında seyreltildiği için sonuçlar 2 ile çarpıldı. Elde edilen idrar ESM-1 düzeyleri, gün içerisindeki dilüsyonal etkilerden kaçınmak için aynı idrar örneğinde ölçülen kreatinin değerlerine bölünerek pg/mg kreatinin cinsinden ifade edildi. İdrar kreatinin düzeyleri Beckman Coulter AU5811 cihazında (Japonya) kolorimetrik ‘modiye Jaffe’ yöntemi ile ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dL cinsinden bulundu.

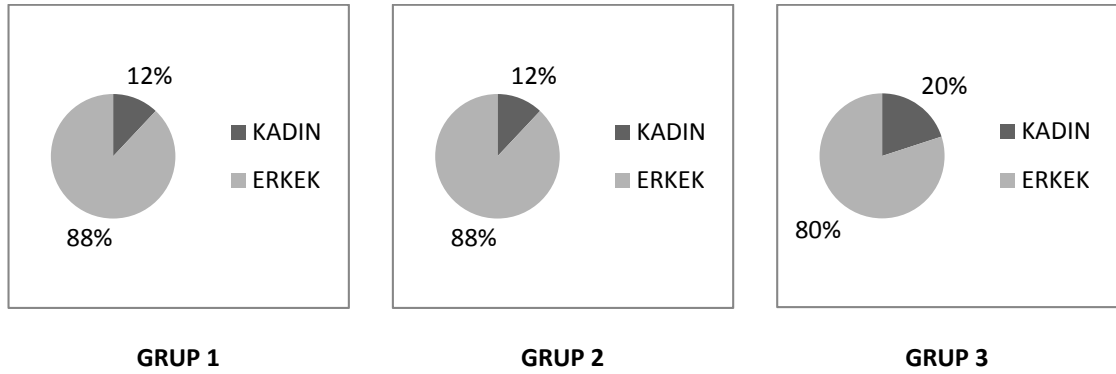
3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS 20.0 for Windows” (SPSS Inc., IL, ABD) programından yararlanıldı. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve %, numerik değişkenler için medyan (minimum, maksimum) veya ortalama±standart sapma olarak verildi. Yaş, serum ve idrar ESM-1 sonuçlarının normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş sonuçları normal dağılıma uyduğu için yaşın gruplar arasındaki karşılaştırılması parametrik test olan one- way ANOVA testi ile yapıldı, gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesi ise post hoc Tukey testi ile belirlendi. Serum ve idrar ESM-1 sonuçları normal dağılıma uymadıkları için sonuçların gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili karşılaştırmalar ise Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Sonuçlar arasındaki ilişkiler ise “Spearman’s Rank Correlation” analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından farkın istatistiksel analizi Ki-kare (X^2) testi ile yapıldı. Olguların serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonunu birbiriyle karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı. Serum ve idrar ESM-1’in duyarlılık özgüllük ve ‘cut off’ değerini hesaplamak için belli bir yöntemin öngörü gücünün ifadesi olan ‘ROC’eğrisi kullanıldı. $P<0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda mesane kanserli 50 olgunun yaşlarının ortalama değerleri $67,0 \pm 8,9$ yıl iken İYE olan 50 olgunun $64,1 \pm 10,9$ yıl ve 51 sağlıklı kişinin $64,1 \pm 11,1$ yıl idi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında yaş bakımından bir farklılığın olmadığı bulundu (ANOVA $p=0,26$).

Gruplardaki olguların cinsiyet dağılımı Şekil 7’de verilmiştir. Buna göre mesane kanseri olgularının 4 (% 8) ’ü kadın, 46 (% 92) ’sı erkek, İYE olanların 6 (% 12) ’sı kadın, 44 (% 88) ’ü erkek ve kontrol grubunun 10 (% 20) ’u kadın, 41 (% 80) ’i erkek idi. Gruplar birbirleri ile cinsiyet dağılımı bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli farklılık göstermediği bulundu (X^2 test, $p=0,21$).



Şekil 7. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Serum ESM-1 düzeyleri mesane kanser olgularının 4 tanesinde, İYE olan olguların 11 tanesinde ve sağlıklı kişilerin 15 tanesinde tespit etme sınırının altında idi. Grupların tümünde serum ESM-1 düzeylerinin, medyan (minimum-maksimum) değerleri Tablo 5’de verilmiştir. Mesane kanseri grubunda serum ESM-1 düzeyleri $630,60$ ($0-2879,49$) pg/mL iken, İYE olan olgularda $487,20$ ($0-2047,59$) pg/mL ve sağlıklı bireylerde $472,17$ ($0-1378,87$) pg/mL idi. Gruplar arasında serum ESM-1 düzeyleri açısından önemli farklılık vardı (Kruskall Wallis test $p=0,015$). Grupların ikili olarak karşılaştırılmasında, mesane kanseri grubunda serum ESM-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,003$). Mesane kanseri grubu ile İYE grubu arasında serum ESM-1 düzeyleri

açısından önemli bir farklılık yoktu ($p=0,18$). Ayrıca İYE grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da serum ESM-1 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,16$). ‘Cut off’ değeri 630 pg/mL olarak alındığında serum ESM-1 düzeylerinin kanser olgularını sağlıklı kişilerden ayırmadaki duyarlılığı % 50, özgüllüğü ise % 77 olarak bulundu.

İdrar ESM-1 düzeyleri değerlendirildiğinde, sadece sağlıklı kontrol grubunda 9 kişide tespit sınırının altında olduğu belirlendi. İdrar ESM-1 sonuçları idrar kreatinin değerlerine oranlanarak pg/mg kreatinin cinsinden elde edildi ve bu sonuçlar istatistiksel değerlendirilmede kullanıldı. İdrar ESM-1 düzeylerinin her grupta medyan (minimum-maksimum) değerleri Tablo 5’de verilmiştir. Mesane kanseri grubunda, idrar ESM-1 düzeyleri 1513,48 (463,03-12839,53) pg/mg kreatinin iken bu değerler İYE grubunda 1281,22 (211,03-4039,82) pg/mg kreatinin ve sağlıklı kontrol grubunda 627,31 (0-6216,53) pg/mg kreatinin idi. Buna göre idrar ESM-1 sonuçları açısından 3 grup arasında önemli farklılık vardı (Kruskall Wallis test, $p=0,0001$). Grupların ikili karşılaştırılmasında mesane kanseri grubunda idrar ESM-1 düzeyleri İYE grubundan istatistiksel olarak farklı değilken ($p=0,10$) , sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$). İYE olanlarda idrar ESM-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli idi ($p=0,002$). İdrar ESM-1 düzeylerinin kanser vakalarını sağlıklı kişilerden ayırmadaki duyarlılığı % 62, özgüllüğü % 71 olarak bulundu. ‘Cut off’ değeri 1100 pg/mL olarak alındı.

Gruplar total olarak değerlendirildiğinde idrar ESM-1 düzeyleri serum değerlerinden daha yüksekti ($p<0,0001$). Ayrıca grupların ayrı ayrı değerlendirilmesinde de idrar ESM-1 düzeylerinin serum değerlerinden daha yüksek olduğu bulundu (mesane kanseri ve İYE için $p<0,0001$, sağlıklı grup için $p=0,002$).

Tablo 5. Serum ve İdrar ESM-1 Düzeyleri

Gruplar	Serum ESM-1 (pg/mL)	İdrar ESM-1 (pg/mg kreatinin)
Grup 1	630,60 (0-2879,49)	1513,48 (463,03-12839,53)
Grup 2	487,20 (0-2047,59)	1281,22 (211,03-4039,82)
Grup 3	472,17 (0-1378,87)	627,31 (0-6216,53)

*Sonuçlar medyan (minimum, maksimum) olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde, serum ile idrar ESM-1 düzeyleri arasında bir ilişki tesbit edilemedi ($p=0,22$). Sadece mesane kanseri olan olgular değerlendirildiğinde serum ve idrar ESM-1 düzeyleri arasında pozitif anlamlı ve orta derecede bir korelasyon tespit edildi ($r=0,32$, $p=0,002$).

Mesane kanseri olan hastaların patoloji sonuçlarına göre evrelemeleri yapıldı. Mesane kanseri olan hastalar patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 20 hastada invaziv mesane kanseri varken, 30 olguda mesane kanseri yüzeyleydi. İnvaziv mesane kanseri olgularınının 9'u T2a, 5'i T2b, 3'ü T3a iken, T3b, T4a ve T4b'de de birer kişi vardı. Bu iki grubun idrar ve serum ESM-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmasında gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Mesane kanseri olan hastaların 20'sinde düşük 'grade'li tümör varken, 30 hastada yüksek 'grade'li tümör olduğu tesbit edildi. Tümör 'grade'lerine göre hastalar gruplandırıldı ve bu gruplar arasında serum ve idrar ESM-1 düzeylerinde farklılığın olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı. Düşük grade grubunda serum ESM-1 düzeylerinin medyan (minimum-maksimum) değerleri 575,39 (0-2287,69) pg/mL iken yüksek grade grubunda 676,27 (0-2879,49) pg/mL idi. Buna göre serum ESM-1 düzeyleri, yüksek grade grubunda düşük grade grubuna göre istatistiksel olarak önemli farklılık göstermedi.

İdrar ESM-1 düzeyleri düşük grade grubunda 1301,82 (469,37-12839,53) pg/mg kreatinin iken yüksek grade grubunda bu değerler 1549,35 (463,03-7493,72) pg/mg kreatinin idi. Bu iki grupta idrar ESM-1 düzeyleri bakımından istatistiksel bir farklılığın olmadığı belirlendi.

Mesane kanseri olan olgular bireysel olarak incelendiğinde serum ESM-1 düzeyleri '0' olarak tespit edilmiş olan hastalarda tümör düşük grade'li idi.

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. Ancak mesane kanserinde erken tanı, nüks varlığı ve invazyon durumunu belirlemede sitoloji ve tümör belirteci gibi non-invaziv tetkiklerin tanı değeri hala istenilen düzeylerde değildir. Hastaların yakın aralıklarla takibinin gerekmesi, araştırmacıları invaziv ve morbiditesi yüksek girişimlerin yerine noninvaziv biyokimyasal belirteçleri bulmaya yönlendirmiştir. Tümör ve nüks varlığını göstermede NMP-22 gibi belirteçlerin kullanımının ümit vermesi bu konudaki araştırmaların artarak devam etmesine yol açmıştır.

Yeni damarlanmanın meydana gelmesi olarak tanımlanan anjiogenez, tümörün hem büyümesinde hem de yayılım ve metastazında önemli bir faktördür. Damar yoğunluğundaki artış, anjiogenik aktivitenin bir indeksi olup, bu indeks özellikle solid kanserlerde anjiogenezi değerlendirmek için kullanılmaktadır (207). Ayrıca anjiogenezde rol alan endotelial belirteçlerin, tümör dokuları, kan dolaşımı ve idrardaki düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar vardır (212-214).

Damar endotelinde çeşitli sebeplerle ekspresyonu artan moleküllerin genel dolaşımdaki düzeylerinde de artış görülecektir. Aynı zamanda mesane duvarında bulunan damar endotelinden, ekspresyonu artan moleküllerin idrara da sızması söz konusudur. Üstelik mesane duvarı hücrelerinin idrara dökülmesi de bu moleküllerin idrarda artmasının bir sebebini oluşturur. Bu nedenle mesane kanser olgularında, dolaşımın yanı sıra idrarda da potansiyel belirteçlerin düzeyleri araştırılmaktadır (215-217).

Lokeshwar ve ark. (78) mesane kanserli hastaların idrarında, tümör anjiogenezinde ve metastazında rol alan GAG'lardan 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

hiyalüronidaz ölçümlerinin mesane kanserinin tanısında ve 'grade'inin belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testler olduğunu öne sürmüşlerdir (78). Bizim çalışmamızda idrar ve serum düzeylerini ölçtüğümüz ESM-1 molekülü, HA gibi hem tümör anjiogenezinde hem de inflamatuvar cevapta rolü olan bir belirteç olup GAG ailesi üyesi DS içeren bir PG'dir. Çalışmamızda bu belirteci, mesane kanserli hastalar, İYE olanlar ve sağlıklı bireylerin idrar ve serum örneklerinde ölçerek sonuçların gruplar arası karşılaştırmasını yaptık. Mesane kanseri grubunda serum ESM-1 düzeyleri sağlıklı kişilere göre yüksek iken, İYE olanlarla aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca İYE olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında da serum ESM-1 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Başka bir deyişle, serum ESM-1 konsantrasyonları mesane kanserinde sağlıklı kişilere göre artmaktadır. Ancak, İYE'de ESM-1 artışına sebep olabilmektedir. Ayrıca, kanser hastalarında idrar ESM-1 düzeyleri İYE grubundan istatistiksel olarak farklı değilken, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İYE olanlarda idrar ESM-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli idi.

Literatür taramasında şimdiye kadar idrar ESM-1 düzeylerinin ölçüldüğü herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan literatür taramasında mesane kanserli olgularda kan ESM-1 düzeylerinin çalışıldığı bir çalışma mevcuttur. Roudnicky ve ark. (19) tarafından yapılan bu çalışmada normal ve invaziv mesane kanseri olan mesane örnekleri alınmış, bu dokulardaki damar endotelinde ESM-1 varlığı ve düzeyinin tesbit edilmesi amaçlanmıştır. Real Time PCR ile ESM-1 ekspresyonunun kanserli dokularda 1000-100.000 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca invaziv mesane kanser olgularının plazma ESM-1 düzeylerinin sağlıklı kişilerinkinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Plazma ESM-1 konsantrasyonlarının artması nedeni ile invaziv mesane kanser olgularında prognozu belirlemede bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. 0,63 ng/mL 'cut off' olarak alındığında plazma ESM-1 düzeylerinin invaziv mesane kanseri ile sağlıklı kişileri ayırmada duyarlılığı %64 ve özgüllüğü %80 olarak hesap edilmiştir (19). Bizim mesane kanseri olgularımızı sağlıklı kişilerden ayırmada serum ESM-1 düzeylerinin duyarlılığı % 50 ve özgüllüğü ise % 77 olarak bulundu. Çalışmamızda bulduğumuz duyarlılık ve özgüllük sonuçları Roudnicky ve ark.'nın buldukları değerlerden daha düşüktü. Çalışmamızda kanser hastalarının 20'sinde invaziv mesane kanseri varken, 30 olguda mesane kanseri yüzeyeldi. Oysa

yukarıdaki çalışmada, kanser olgularının hepsi invaze kanser grubunda idi. Sonuçlardaki bu farklılığın çalışma grubunda bulunan invazyon göstermeyen hastalardan kaynaklanabileceği düşünüldü. Zaten Roudnicky ve ark.'nın çalışmasında tümör doku örneklerinde immün boyamada, tümörün olduğu bölgedeki damarlarda ESM-1 proteininin varlığı gösterilirken, normal mesane dokusunun bulunduğu bölgelerdeki damarlarda gösterilememiştir. Ayrıca invaziv olmayan 70 mesane kanser olgusunun 53'ünde ESM-1 boyamasının hücrelerde ya hiç olmadığı ya da tek tük boyanmanın olduğu belirlenmiştir. 46 invaziv mesane kanser dokusunun 23'ünde hücrelerde yoğun, diğerlerinde ise tek tük boyanma olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte gruplar arasında boyanma açısından farkın önemli olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak mesane kanserinin invaze olmasının ESM-1 ekspresyonunu artırdığı öne sürülmüştür.

ESM-1'in artış sebebinin irdelendiği aynı çalışmada, anjiogeneze rol alan bir büyüme faktörü olan VEGF-A proteininin in vivo ve in vitro olarak ESM-1 ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir (19). ESM-1 molekülünün sentezinden sorumlu genin inhibe edilmesi durumunda ise yeni damarlanmanın meydana gelmediği belirlenmiştir. Bu sonuca göre ESM-1'in tümör nedeniyle artan VEGF'ye bağlı olarak sentezinin arttığı ve artan ESM-1 moleküllerinin damar oluşumunu stimüle ettiği yargısı oluşmuştur. Yani ESM-1 molekülleri anjiogenezi artırarak tümörün yayılımında rol oynayabilmektedir.

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 (218). Zaten Roudnicky ve ark. büyüme faktörlerinden olan VEGF-A tarafından sentezi uyarılan ESM-1 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 ESM-1'in hepatosit büyüme faktörüne (HGF) bağlanarak aynı mekanizma ile HGF'nin mitojenik aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (190, 219).

Radyofrekans ablasyon tedavisi yapılan hepatoselüler kanserli hastalarda prognoz, tümör nüksü ile ilişkili olduğu için Ziol ve ark. (220) radyofrekans ablasyon tedavisi sonrası 150 hepatoselüler kanserli hastanın tümör biyopsi örneklerinde endotel hücrelerindeki ESM-1 ekspresyonunu araştırmışlardır. 58 hastada ESM-1 ekspresyonu olduğu gözlenirken, ESM-1 ekspresyonunun, yüksek serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri ve tümör büyüklüğü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaptıkları bu çalışmanın sonuçlarına göre AFP ve ESM-1 düzeylerinin nüksü gösteren 2 bağımsız markır olduğunu belirtmişlerdir (220).

Chen ve ark. (23) hepatoselüler kanserli hastaların tümör dokuları ile kanser olmayan komşu karaciğer dokusundaki ESM-1 ekspresyon düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, kanser dokusunda ESM-1 ekspresyonunu daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca kanserli dokuda artan ESM-1 mRNA düzeylerinin serum AFP düzeyi, VEGF mRNA ekspresyonu ve kanserin vasküler invazyonu ile ilişkili olduğunu da belirlemişlerdir. Tümör endotel hücresinden ESM-1'in aşırı ekspresyonunun hepatoselüler kanserin invazyonu ve anjiogenez potansiyeliyle ilişkisi olduğu için, kanserin ilerlemesini göstermede kullanışlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (23).

Charles ve ark. (221) , erken ve ileri evre hepatoselüler kanserli hastalarda VEGF ile PG'lerden olan ESM-1, syndecan-1 ve glypican-3 moleküllerinin serum düzeylerinin ölçümünü yaptıkları çalışmalarında, serum ESM-1 düzeyini kanser vakalarında kanser olmayan alkolik sirozlu hastalara göre yüksek bulmuşlardır. Kanser hastalarında serum ESM-1 düzeyinin, sağ kalım süresi ve invazyonla ilişkili olduğunu, tümör endotel hücrelerinden sentezlendiği için iyi bir tümör anjiogenez belirteci olabileceğini, hatta antianjiogenik tedavide potansiyel bir hedef olabileceğini belirtmişlerdir (221).

Leroy ve ark. (222) renal 'clear cell' tümör olgularında serum ESM-1 düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında ESM-1 düzeylerini renal papiller kanserli hastalarda sağlıklı bireylere göre 3-10 kat daha yüksek bulmuşlardır. Dolayısıyla ESM-1'in antianjiogenik tedavilere tümörün cevabını değerlendirmede kullanılabilir potansiyel bir test olabileceğini ileri sürmüşlerdir (222).

Grigoriu ve ark. (21) 'non small cell' akciğer kanserinde serum VEGF-A ve ESM-1 düzeylerini yüksek bulmanın yanı sıra bu iki test sonuçları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu da belirlemişlerdir. ESM-1'in anjiogenezde rol alması nedeniyle,

tümör büyümesi, metastaz, kötü prognoz ve kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (21).

Matano ve ark. (223) hipofiz adenomlu hastalarda tümörün invazyonu ile ESM-1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve artan ESM-1'in tümör anjiogenezinde rol aldığını ve hipofiz adenomlarının komşuluğundaki kavernöz sinüse invazyonunu gösterebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada ESM-1 ekspresyonunun; yaş, cinsiyet, tümör morfolojisi ile ilişkisinin olmadığı belirlenmiş ve bu nedenle hipofiz adenomlarının invazyon ve anjiogenez durumunu belirlemede yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (223). Ayrıca yapılan bir çalışmada ESM-1 ekspresyonunun over kanserli hastaların doku örneklerinde de arttığı belirlenmiştir (207).

Kanser hücrelerinde diferansiasyon; bu hücrelerin hem morfolojik hem fonksiyonel açıdan normal hücrelere benzemesidir. İyi diferansiye tümörlerde hücreler köken aldığı dokuya benzerken; kötü veya az diferansiye tümörlerde, hücreler köken aldığı hücreye benzemez (224). Zhang ve ark.'nın (225) mide kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada kanserli dokuda ESM-1 ekspresyonunun yüksek olduğunu bulmakla kalmamış, aynı zamanda ESM-1 ekspresyon düzeyi ile kanserin diferansiyasyon derecesi arasında bir ilişkinin varlığını da ortaya koymuşlardır (225). Zuo ve ark. da (226) kolorektal kanserli hastalarda ESM-1 ekspresyonu ile kanserin diferansiyasyonu arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır.

Ekspresyonu çeşitli inflamatuvar sitokinler tarafından artan ESM-1'in serum konsantrasyonları tedavi edilmemiş akut myeloid lösemili hastalarda da yükselmektedir (227). Bu çalışmada hastalara yapılan kemoterapi sonrası ESM-1'in serum düzeyleri düşmüştür. ESM-1'in bakteriyel enfeksiyonlara bağlı komplikasyon gelişen kişilerde ve kemik iliği rejenarasyonu olması durumunda tedavi görmüş olan myeloid lösemi olgularında tekrar arttığı belirlenmiştir. Ayrıca antibiyotik tedavisi, serum ESM-1 düzeylerinde düşüşe sebep olmuştur. Bu yüzden serum ESM-1 akut myeloid lösemide hastalığı göstermede bir belirteç olabileceği gibi, serum düzeylerinin enfeksiyon ve kemik iliği rejenarasyonundan da etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda da idrar ESM-1 düzeyleri İYE olanlarda sağlıklı kişilere göre yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. Bulduğumuz bu sonuç enfeksiyon varlığının da ESM-1 artışından sorumlu olabileceği fikrini desteklemektedir. Ayrıca her bir grupta idrar ESM-1 düzeyleri aynı hastaların serum ESM-1 düzeylerinden daha

yüksekti. Bu sonuç ESM-1'in mesane duvarından idrara direkt geçişinin, bu molekülün genel dolaşıma geçişinden daha fazla olduğunu gösterebilir.

Lassalle ve ark. (228) tarafından yapılan ve ESM-1'in inflamasyon ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarında HUVEC kültür ortamına TNF- α , interlökin-4, IFN- γ , interlökin-1 β sitokinler ilave edilmiş ve ESM-1 mRNA ekspresyonundaki değişim incelenmiştir. Deney ortamına TNF- α ilave ettikten sonraki 2. saatte ESM-1 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 proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonunun uyarılması üzerine sinerjik etki yaptıkları belirlenmiştir. Ancak beklenmedik bir şekilde deney ortamına eklenen IFN- γ 'nın, TNF- α aracılı ESM-1 mRNA ekspresyonundaki artışı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bütün bu sonuçların ışığında ESM-1 ekspresyonunun sitokinlerle düzenlendiği belirtilmiştir (228).

Lipopolisakkarit (LPS); sepsisin patogenezinde rol alan ve inflamatuvar cevabı stimüle eden bir molekül olup, çeşitli bakteriler tarafından üretilmektedir (229). Lee ve ark. (200) LPS'nin ESM-1 sentez ve salınımını hem *in vivo* hemde *in vitro* olarak indükleyip indüklemediğini tespit amacıyla yaptıkları bir çalışmada, farelere LPS uygulaması ile sepsis ve HUVEC ortamına LPS ilavesi ile inflamatuvar yanıt oluşturmuşlardır (200). Bu çalışmada uygulanan LPS'ye bağlı gelişen sepsiste salınan inflamatuvar mediatörlerin ESM-1 konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Dolaşımdaki lökositlerin inflamasyon bölgesine göçü, inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki en önemli adımdır (230). Bu nedenle çalışmanın devamında farelere önce Evans mavisi boyası daha sonra ESM-1 enjeksiyonu yapılmış ve 6 saat sonra öldürülen farelerde Evans mavisi boyasının plazmadan periton boşluğuna geçişinin arttığı, yani ESM-1'in endotel geçirgenliğini artırdığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada başka bir grup fareye enjekte edilen ESM-1 moleküllerinin lökosit göçüne de neden olduğu gösterilmiştir (200). ESM-1, VEGF-A'nın reseptörü olan VEGFR-2'ye bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (19, 231). VEGF ise hem anjiogenezde hem de enflamasyon sırasında damar geçirgenliğinin artmasında rolü olan bir moleküldür. ESM-1 molekülü enflamasyonda damar geçirgenliğini artırmadaki etkisini VEGF-A üzerinden gerçekleştirmektedir (200).

Sepsiste serum ESM-1 konsantrasyonunun arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (200, 232, 233). Üstelik şiddetli sepsis olgularında hafif olgularla karşılaştırıldığında ESM-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle ESM-1'in, sepsisin teşhis ve şiddetini belirlemede tanı belirteci olarak kullanılabilmesi de öne sürülmüştür (200).

Scherpereel ve ark. (196) yaptıkları bir çalışmada sepsisli hastaları hastalığın şiddetine göre gruplandırmışlar ve ESM-1 düzeyini hastalığın şiddeti ile korele olacak şekilde yüksek bulmuşlardır. Ayrıca endotel hücrelerinin hasarını gösteren bir markır olan von Willebrand faktör (vWF) ile ESM-1 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda septik şok ve şoka bağlı ölüm riskini tahminde ESM-1'in vWF'den daha kullanışlı bir markır olduğunu ve bundan dolayı da ESM-1'in sepsisin şiddeti ve prognozunu göstermede daha yararlı bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (196).

Yine yapılan çalışmalarda ESM-1'in organa spesifik inflamasyonlarda ve damar endoteliyle ilgili patolojilerde de rol aldığı ve endotel hücre disfonksiyonunu gösteren yeni bir belirteç olarak sunulabileceği iddia edilmiştir (191, 234).

İnflamasyon aynı zamanda hipertansiyonun patofizyolojisi ve komplikasyonlarında da önemli rol oynamaktadır (235). Balta ve ark.'nın (234) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında, esansiyel hipertansiyonu olan hastalardaki serum ESM-1 düzeylerini sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulmuşlardır. Yine hipertansiyon grubunda yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) düzeyi ile ESM-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (234). ESM-1 artışının damar hasarına bir cevap olduğunu ve aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde ESM-1'in hsCRP gibi nonspesifik belirteçlerden daha yararlı bilgiler verebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hastalarda artmış ESM-1 düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinin habercisi olabileceğini ve bu nedenle riskli hastaların belirlenmesinde yararlı bir belirteç olarak kullanılabilmesi ileri sürmüşlerdir (234). Çünkü, anjiogenez hem aterosklerozun hem de hipertansiyonun ortak bir özelliğidir ve lenfanjiogenez, anjiogenez ve kanserin ilerlemesinde rol alan VEGF-A ve VEGF-C gibi proanjiogenik faktörler tarafından ESM-1'in sentezinin indüklendiği gösterilmiştir (211).

Behçet hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (236). Ancak genetik olarak eğilimli bireylerde enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtı bağı olarak ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir. Behçet hastalığının patofizyolojisinde hücrel immun cevap ve sitokin üreten hücrelerin fonksiyon bozukluğu önemli bir rol oynamaktadır (237). Balta ve ark.'nın (238) yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarında serum ESM-1 düzeylerinde önemli yükselmenin olduğunu tespit etmişler ve ESM-1 düzeyleri ile hsCRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalığın aktivitesi arasında pozitif korelasyon varlığını tespit etmişlerdir.

Psöriyazis vulgarisin immünopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda, artmış T hücre otreaktivitesi gösterilmiş ve psöriatik lezyonlarda yoğun bir inflamasyon ile buna bağı olarak IFN- γ , TNF- α , interlökin-2 gibi sitokinlerde artış saptanmıştır (239). Psöriyazis vulgarisli hastalarda yaptıkları çalışmalarında ise gene Balta ve ark (240) serum ESM-1 düzeylerini önemli ölçüde yüksek bulmuşlar ve ESM-1 ile hastalığın aktivitesi ve kardiovasküler risk arasında korelasyon varlığını tespit etmişlerdir.

İnflamatuvar cevapta rol aldığı ileri sürülen yukarıdaki çalışmaların aksine ESM-1'in antiinflamatuvar özelliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (189, 241). Be'chard ve ark. (189) hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada ESM-1'in lenfosit ve monosit hücre yüzeyinde bulunan ve hücrelerin birbirini tanimasında rol oynayan bir glikoprotein olan LFA-1'e Ca⁺², Mg⁺² ve Mn⁺² iyonlarının varlığında direk bağlandığını belirlemişlerdir. ESM-1'in LFA-1'e bağlanmasının, LFA-1 aracılı lökositlerin aktivasyonunu ve/veya adezyonunu önlediğini göstermişlerdir (189). Stephanie ve ark. (241), ratlara endotoksin vererek inflamasyon modeli oluşturmuşlar ve dolaşımda artan ESM-1 düzeylerinin lökositlerin damar endoteline adezyonunu önlediğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalar ESM-1'in LFA-1 aracılı lökosit adezyonunu inhibe ederek inflamatuvar cevabı önlediğini göstermektedir.

Ancak literatürdeki ESM-1'in hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar özellikte bir belirteç olarak sunulması nedeniyle bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılarak bu konudaki çelişkili bilgiler aydınlatılmalıdır. Çalışmamızda İYE olan hastalarda ESM-1'in artmış olması, ESM-1'in inflamatuvar bir belirteç olduğu fikrini desteklemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada mesane kanseri grubunda serum ESM-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p=0,003$).

Mesane kanseri grubu ile İYE grubu arasında serum ESM-1 düzeyleri açısından önemli bir farklılık yoktu ($p=0,18$). Ayrıca İYE grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da serum ESM-1 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,16$).

İdrar ESM-1 düzeyleri değerlendirildiğinde, sadece sağlıklı kontrol grubunda 9 kişide tesbit sınırının altında olduğu belirlendi. Mesane kanseri grubunda idrar ESM-1 düzeyleri İYE grubundan istatistiksel olarak farklı değilken ($p=0,10$) sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$).

İYE olanlarda idrar ESM-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli idi ($p=0,002$).

Mesane kanser olgularını sağlıklı kişilerden ayırmada serum ESM-1 düzeylerinin duyarlılığı %50, özgüllüğü %77 iken; İdrar ESM-1 düzeyinin duyarlılığı %62, özgüllüğü ise %71 olarak bulundu.

Gruplar total olarak değerlendirildiğinde idrar ESM-1 düzeyleri serum değerlerinden daha yüksekti ($p<0,0001$). Ayrıca grupların ayrı ayrı değerlendirilmesinde de idrar ESM-1 düzeylerinin serum değerlerinden daha yüksek olduğu bulundu (mesane kanseri ve İYE grupları için $p<0,0001$, sağlıklı grup için $p=0,002$).

İnvazyon gösteren hasta grubu ile noninvaziv grup serum ve idrar ESM-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (her ikisi için $p>0.05$).

Sonuçta mesane kanseri serum ve idrar ESM-1 konsantrasyonlarında artışa sebep olmaktadır. Ayrıca özellikle idrar ESM-1 düzeyi İYE varlığında da artmaktadır. Bu nedenle mesane kanseri olgularında ESM-1 değişimi araştırılırken bu durum dikkate alınmalıdır. İYE'nin ekarte edilmesi şartı ile mesane kanserini ayırmada ESM-1 düzeylerinin ölçümü faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277-300.
2. Sexton JW, Wiegand RL, Correa J J, Politis C, Dickinson IS, Kang CL. Bladder Cancer: A Review of Non-Muscle Invasive Disease. *Cancer Control.* 2010; 17: 256-68.
3. Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene polymorphisms in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2008; 26: 1-8.
4. Falke J, Witjes JA. Contemporary management of low-risk bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2011; 8: 42-9.
5. Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term follow-up of noninvasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int.* 2000; 85: 824-8.
6. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol.* 2000; 163: 60-1.
7. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol.* 2008; 180: 121-7.
8. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006; 176: 2414-22.
9. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol.* 2009; 22: 70-95.
10. Als AB, Dyrskjöt L, von der Maase H, et al. Emmprin and survivin predict response and survival following cisplatin-containing chemotherapy in patients with advanced bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 4407-14.
11. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology.* 2005; 66: 64-74.
12. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2008; 18: 1-8.
13. Bryan RT, Zeegers MP, James ND, et al. Biomarkers in bladder cancer. *BJU Int.* 2010; 105: 608-13.

14. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *JBiol Chem.* 1996; 271: 20458-64.
15. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1765: 25-37.
16. Palmiere C, Augsburg M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis *Leg Med (Tokyo).* 2014; 16: 1-7.
17. Ozaki K, Toshikuni N, George J, et al. Serum Endocan as a Novel Prognostic Biomarker in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer.* 2014; 5: 221-30.
18. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002; 415: 530-6.
19. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res.* 2013; 73: 1097-106.
20. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res.* 2007; 313: 1285-94.
21. Grigoriu B D, Depontieu F, Scherpereel, A et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4575-82.
22. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res.* 2003; 63: 6084-89.
23. Chen LY, Liu X, Wang SL, Qin CY. Over-Expression of the Endocan Gene in Endothelial Cells from Hepatocellular Carcinoma is Associated with Angiogenesis and Tumour Invasion. *J Int Med Res.* 2010; 38: 498-510.
24. Huang GW, Tao YM, Ding X. Endocan expression correlated with poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 389-94.
25. Baykara M. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı: Mesane. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji.* Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011: 7-13.
26. Arıncı K, Elhan H. *Anatomi Cilt I.* Ankara: Güneş Kitabevi, 1997: 400-6.

27. Stacey EM. *Histopathology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2007: 910-21.
28. Bedük Y. Ürogenital Tümörler: Mesane Tümörleri. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011. 774-92.
29. Malats N. Genetic epidemiology of bladder cancer: scaling up in the identification of low-penetrance genetic markers of bladder cancer risk and progression. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008; 42: 131-40.
30. Schrier BP, Vriesema JL, Witjes JA, Kiemeny LA, Schalken JA. The predictive value of p53, p27(kip1), and alpha-catenin for progression in superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*. 2006; 50: 76-82.
31. Schned RA, Andrew A, Marsit JC, Kelsey TK, Zens SM, Karagas RM. Histological classification and stage of newly diagnosed bladder cancer in a population-based study from the Northeastern United States. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42: 237-42.
32. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005; 66: 4-34.
33. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11: 1731-39.
34. Wood DP. Urothelial tumors of the bladder. In McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell Walsh Urology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 540-64.
35. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 7-14.
36. Toruner GA, Akyerli C, Ucar A, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population. *Arch Toxicol*. 2001; 75: 459-64.
37. Silverman DT, Levin LL, Hoover RN, et al. Occupational risks of bladder cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81: 1472-80.
38. Messing EM, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell Urology*. Çeviri: Baltacı S, Zümrütbaş AE, Akand M, Gülpınar Ö. Üriner traktın ürotelyal tümörleri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 2732-65.

39. Lindemann-Docter K, Knüchel R. Update on urothelial carcinoma histopathology. *Pathologe*. 2008; 29: 331-8.
40. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 151-257.
41. Arlene F, Kantor AF, Hartge P, et al. Urinary track infection and risk of bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 119: 510-15.
42. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*. 1998; 77: 1186-9.
43. Griffiths TRI, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *BJU Int*. 2000; 85: 211-7.
44. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*. 1995; 63: 1-6.
45. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000; 88: 398-406.
46. Cohen SM, Garland EM, John M, et al. Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res*. 1992; 52: 3577-81.
47. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 693-702.
48. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2007; 4: 205-17.
49. Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1586-93.
50. Akdaş A, Kirkali Z, Bilir N. Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. *Eur Urol*. 1990; 17: 23-6.
51. Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, et al. Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res*. 1991; 51: 1766-77.
52. Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am*. 1984; 11: 557-66.

53. Zhou J, Smith S, Giovannucci E, Michaud DS. Reexamination of total fluid intake and bladder cancer in the Health Professionals Follow-Up Study Cohort. *Am J Epidemiol.* 2012; 175: 696-705.
54. Jiang X, Castela JE, Groshen S, et al. Water intake and bladder cancer risk in Los Angeles County. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1649-56.
55. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, et al. Drinking water source and chlorination by products. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology.* 1998; 9: 21-8.
56. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, et al. Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection By-Products through Ingestion, Bathing, Showering, and Swimming in Pools *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165: 148-56.
57. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 381-9.
58. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, et al. The incidence of bladder cancer in the blackfoot disease endemic area in Taiwan. *B J Urol.* 1993; 71: 274-278.
59. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (eds). *World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARCC Pres, 2004: 223-30.
60. Epstein JI, Amin MB, Reuter V, Mostofi FK. The World Health Organization /International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22: 1435-48.
61. Mostofi FK, Davis CJ (eds). *Histological typing of urinary bladder tumours (World Health Organization. International classification of tumours),* Geneva: Springer, 1997: 50-8.
62. Freeman JA, Esrig DE, Stein JP, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer.* 1995; 76: 833-9.
63. Bostwick GD, Cheng L (eds). *Urologic Surgical Pathology,* China: Mosby Elsevier, 2008: 216-96.
64. Rosai J. Bladder in Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology,* China: Mosby Elsevier, 2004: 1317-59.

65. Makro B, Willien O, Richen S, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update. *Eur Urol.* 2011; 59: 997-1008.
66. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C. Non-muscle invasive bladder cancer. *EAU Guidelines 2009:* 1-20.
67. Yoshida K, Sugino T, Tahara H, et al. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer.* 1997; 79: 362-9.
68. Tsihlias J, Grossman HB. The utility of fibrin/fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 39-46.
69. Thomas L, Leyh H, Marberger M et al. Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder cancer. *Clin Chem.* 1999; 45: 472-77.
70. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* 1994; 266: 2011-5.
71. Bravaccini S, Sanchini M, Granato A, et al. Urine telomerase activity for the detection of bladder cancer in females. *J Urol.* 2007; 178: 57-61.
72. Shariat SF, Casella R, Khoddami, et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Urol.* 2004; 171: 626-30.
73. Wu XX, Kakehi Y, Takahashi T, Habuchi T, Ogawa O. Telomerase activity in urine after transurethral resection of superficial bladder cancer and early recurrence. *Int J Urol.* 2000; 7: 210-7.
74. Yokota K, Kanda K, Inoue Y, Kanayama H, Kagawa S. Semi-quantitative analysis of telomerase activity in exfoliated human urothelial cells and bladder transitional cell carcinoma. *Br J Urol.* 1998; 82: 727-32.
75. Mian C, Maier K, Comploj E, et al. uCyt+/ImmunoCyt in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer.* 2006; 108: 60-5.
76. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol.* 1999; 161: 1486-89.
77. Vriesema JLJ, Atsma F, Kiemeny LA, Peelen WP, Witjes JA, Schalken JA. Diagnostic efficacy of the ImmunoCyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology.* 2001; 58: 367-1.

78. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol.* 2000; 163: 348-56.
79. Lokeshwar VB, Young MJ, Goudarzi G, et al. Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to HYAL1. *Cancer Res.* 1999; 59: 4464-70.
80. Knudson W. Tumor associated hyaluronan: providing an extracellular matrix that facilitates invasion. *Am J Pathol.* 1996; 148: 1721-26.
81. Getzenberg RH. The nuclear matrix and the regulation of gene expression: tissue specificity. *J. Cell Biochem.* 1994; 55: 22-31.
82. Grocela JA, McDougal WS. Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 47-51.
83. Grossman H, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2006; 295: 299-305.
84. Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 2618-25.
85. Van Le TS, Miller R, Barder T, Babjuk M, Potter DM, Getzenberg RH. Highly specific urine-based marker of bladder cancer. *Urology.* 2005; 66: 1256-60.
86. Van Le TS, Myers J, Konety BR, Barder T, Getzenberg RH. Functional characterization of the bladder cancer marker, BLCA-4. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 1384-91.
87. Myers-Irvin JM, Van Le TS, Getzenberg RH. Mechanistic analysis of the role of BLCA-4 in bladder cancer pathobiology. *Cancer Res.* 2005; 65: 7145-50.
88. Konety BR, Nguyen TS, Brenes G, et al. Clinical usefulness of the novel marker BLCA-4 for the detection of bladder cancer. *J Urol.* 2000; 164: 634-39.
89. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK. Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: A review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol.* 1999; 14: 657-64.
90. May M, Hakenberg OW, Gunia S, et al. Comparative diagnostic value of urine cytology, UBC-ELISA, and fluorescence in situ hybridization for detection of transitional cell carcinoma of urinary bladder in routine clinical practice. *Urology.* 2007; 70: 449-53.

91. Peter CB, Gordon AB, Colin PD. Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 35: 5528-34.
92. Mian C, Lodde M, Haitel A, Egarter Vigl E, Marberger M, Pycha A. Comparison of two qualitative assays, the UBC rapid test and the BTA stat test, in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 2000; 56: 228-31.
93. Fernandez-Gomez J, Rodríguez-Martínez JJ, Barmadah SE, et al. Urinary CYFRA 21.1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2007; 51: 1267-74.
94. Omar M, Abol-Eneinf H, Nabil KB, Thomas K, Mohamed AG, Dennis KW. Evaluation of survivin reverse transcriptase-polymerase chain reaction for noninvasive detection of bladder cancer. *J Urol.* 2006; 175: 2312-6.
95. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 277-88.
96. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins suppressors of apoptosis. *Genes Dev.* 1999; 13: 239-52.
97. LaCasse E, Baird S, Korneluk R, MacKenzie A. The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene.* 1998; 17: 3247-59.
98. Khan S, Bennit HF, Turay D, et al. Early diagnostic value of survivin and its alternative splice variants in breast cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14: 176
99. Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. Targeting survivin in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2008; 12: 463-76.
100. Jeon C, Kim M, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Prognostic role of survivin in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e76719.
101. Shariat S, Ashfaq R, Karakiewicz P, Saeedi O, Sagalowsky A, Lotan Y. Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression and mortality. *Cancer.* 2007; 109: 1106-13.
102. Shariat SF, Casella R, Khoddami SM, et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Urol.* 2004; 171: 626-30.
103. Wang YQ, Zhang HH, Liu CL, et al. Correlation between auto-antibodies to survivin and MUC1 variable number tandem repeats in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13: 5557-62.

104. Kitamura H, Torigoe T, Honma I, et al. Expression and antigenicity of survivin, an inhibitor of apoptosis family member, in bladder cancer: implications for specific immunotherapy. *Urology*. 2006; 67: 955-59.
105. Oktay G. Proteoglikan, Glikoprotein ve Glikolipit Metabolizması. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 298-307.
106. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994; 76: 301-14.
107. Fukuda M, Hiraoka N, Yeh JC. C-Type Lectins and Sialyl Lewis X Oligosaccharides Versatile Roles in Cell-Cell Interaction. *J Cell Biol*. 1999; 147: 467-70.
108. Takubo T, Shibata H, Terada Y, et al. Serum sialyl Lewis(x) levels in patients with various haematologic malignancies. *Haematologia (Budap)*. 2002; 32: 147-9.
109. Friedrich MG, Hellstern A, Hautmann SH, Noldus I, Huland H. Non-invasive urine tests in diagnosis and as prognostic markers for urinary bladder carcinoma. Comparison of the BTAstat and NMP 22 tests with immunocytology using monoclonal antibodies against Lewis X and 486p3/12. *Urologe A*. 2003; 42: 523-30.
110. Pode D, Golijanin D, Sherman Y, Lebensart P, Shapiro A. Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology, and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol*. 1998; 159: 389-92.
111. Alkibay T, Gürocak S. Tümör İmmünolojisi ve Tümör Belirleyiciler. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011: 735-47.
112. Kern W. Urinary tract. In Bibbo M (ed). *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1997: 445-92.
113. Kandemir NO, Bektaş S, Barut F ve ark. Üriner sistem malignitelerinde sitolojinin tanısal önemi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2010; 25: 49-56.
114. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem*. 2010; 56: e1-48.
115. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic Markers for Bladder Cancer: International Consensus Panel on Bladder Tumor Markers. *Urology*. 2005; 66: 64-74.

116. Halling KC, King W, Sokolova IA, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol.* 2000; 164: 1768-75.
117. Marek S, Mona F, Jennifer A, et al. Multitarget luorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients ith bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol.* 2003; 169: 2101-5.
118. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, et al. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science.* 1996; 271: 59-62.
119. Sengelov L, Christensen M, von der Maase HD, et al. Loss of heterozygosity at 1p, 10p, 13q and 17p in advanced urothelial cancer and lack of relation to chemotherapy response and outcome. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000; 123: 109-13.
120. Utting M, Werner W, Dahse R, Schubert J, Junker K. Microsatellite analysis of free tumor DNA in urine, serum and plasma of patients: a minimally invasive method for the detection of bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 35-40.
121. Little B, Hughes A, Young MR, O'Brien A. Use of polymerase chain reaction analysis of urine DNA to detect bladder carcinoma. *Urol Oncol.* 2005; 23: 102-7.
122. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Çeviri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2003: 166-210.
123. Tekin A. Mesane Kanserlerinde Etyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ürotelyal Karsinomlar. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Ankara: HÜ Hastaneleri Basımevi, 2007: 149-57.
124. Mellon JK, Lunec C, Wright C, et al. C-erb B2 in bladder cancer: Molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol.* 1996; 155: 321-6.
125. Massague J, Cheifetz S, Laiho M, Ralph DA, Weis FMB, Zentella A. Transforming growth factor β . *Cancer Sur.* 1992; 12: 81-103.
126. Gunes H. Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. *Tr J Biology.* 1999; 23: 283-92.
127. Coombs LM, Pigott DA, Eydman DA, et al. Reduced expression of TGF β is associated with advanced disease in transitional cell carcinoma. *Br J Cancer.* 1993; 67: 578-84.

128. Miyato H, Kubota Y, Shuin T, et al. Expression of transforming growth factor β 1 in human bladder cancer. *Cancer*. 1995; 75: 2565-70.
129. Eder UE, Stenzl A, Hobisch A, et al. Transforming growth factors- β 1 and β 2 in serum and urine from patients with bladder carcinoma. *J Urol*. 1996; 156: 953-7.
130. Williams SG, Stein JP. Molecular Pathways in Bladder Cancer. *Urol Res*. 2004; 32: 373-426.
131. Sasaki Y, Sasaki T, Kawai T, et al. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma an analysis of 171 patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 699-708.
132. Montironi R, Mazzucchelli R, Barbisan F, et al. HER2 expression and gene amplification in pT2a Gleason score 6 prostate cancer incidentally detected in cystoprostatectomies: comparison with clinically detected androgen-dependent and androgen-independent cancer. *Hum Pathol*. 2006; 37: 1137-44.
133. Saracchini S, Foltran L, Tuccia F, et al. Phase II study of liposome-encapsulated doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by sequential trastuzumab plus docetaxel as primary systemic therapy for breast cancer patients with HER2 over expression or amplification. *Breast*. 2013; 22: 1101-7.
134. Nigawara K, Funyu T, Kogawa T, et al. Expression of c-H-ras, c-erb B1 and c-erb B2 gene products in human bladder cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1992; 83: 1212-9.
135. Trașcă E, Buzulică R, Nicolescu I, Trașcă ET. Immunohistochemical determinations in evaluating the prognostic in patient with urinary bladder tumors. *Rom J Morphol Embryol*. 2006; 47: 175-9.
136. Lönn U, Lönn S, Friberg S, Nilsson B, Silfverswärd C, Stenkvis B. Prognostic value of amplification of c-erb-B2 in bladder carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1995; 1: 1189-94.
137. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al. C-erbB2 gene amplification: A molecular marker of recurrent bladder tumors? *Cancer Res*. 1995; 55: 2422-30.
138. Gandour-Edwards R, Lara Jr PN, Folkins AK, et al. Does HER2/neu expression provide prognostic information in patients with advanced urothelial carcinoma? *Cancer*. 2002; 95: 1009-15.

139. Aslan D. Hücre Büyümesi, Farklılaşması ve Kanser. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 691-700.
140. Mizutani Y, Okada Y, Yoshida O. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in bladder carcinoma. *Cancer*. 1997; 79: 1190-4.
141. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 459-65.
142. Tural Ş, Güneş S, Büyükalpelli R, Bağcı H. Mesane Kanserli Olgularda H-Ras Proto Onkojen Polimorfizmi. *Turkish J Urology*. 2006; 32: 14-18.
143. Çal Ç. Mesane Kanserlerinin Doğal Seyrinin Moleküler Mekanizmaları. Ürotelyal Karsinomlar. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji Kitabı. Ankara: HÜ Hastaneleri Basımevi, 2007: 159-172.
144. Yıldırım S.E. Apoptoz. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 700-1.
145. Atug F, Turkeri L, Ozyurek M, Akdas A. Bcl-2 and p53 overexpression as associated risk factors in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 1998; 30: 455-6.
146. Kong G, Shin KY, Oh YH, et al. Bcl-2 and p53 expressions in invasive bladder cancers. *Acta Oncol*. 1998; 37: 715-20.
147. King ED, Matteson J, Jacobs SC, Kyprianou N. Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: Association with tumor progression. *J Urol*. 1996; 155: 316-20.
148. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary noninvasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol*. 2001; 158:1955-99.
149. Wan Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res*. 2001; 61: 1265-8.
150. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3664-71.
151. Hoque MO, Lee GCR, Cairns P, et al. Genome-wide genetic characteristics of bladder cancer: High-density single-nucleotide polymorphism arrays and PCR-based microsatellite analysis. *Cancer Res*. 2003; 63: 2216-22.

152. Popov Z, Hoznek A, Colombel M, et al. The prognostic value of p53 nuclear over expression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1997; 80: 1472-81.
153. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1318-27.
154. Lorenzo Romero JG, Salinas Sanchez AS, Giménez Bachs JM, et al. p53 Gene mutations in superficial bladder cancer. *Urol Int*. 2004; 73: 212-8.
155. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000; 408: 307-10.
156. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M, et al. The p53 pathway and outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 6029-36.
157. Cordon-Cardo C. Mutation of cell cycle regulators biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol*. 1995; 147: 545-60.
158. Jung I, Messing E. Molecular Mechanisms and Pathways in Bladder Cancer Development and Progression. *Cancer Control*. 2000; 7: 325-34.
159. Shariat SF, Passoni N, Bagrodia A, et al. Prospective evaluation of a preoperative biomarker panel for prediction of upstaging at radical cystectomy. *BJU Int*. 2014; 113: 70-6.
160. Yazıcı C, Türker P, Türkeri L. Ürogenital Tümörlerde Biyoloji ve Karsinogenez. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011: 721-31.
161. Shariat SF, Chromecki TF, Cha EK, et al. Risk stratification of organ confined bladder cancer after radical cystectomy using cell cycle related biomarkers. *J Urol*. 2012; 187: 457-62.
162. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Smeets AW, Pauwels RP. MIB-1 as a Proliferative Marker in Transitional cell Carcinoma of the Bladder. Clinical Significance and Comparison with other Prognostic Factors. *Cancer*. 2000; 88: 2598-2605.
163. Volmar K, Chan T, De Marzo A, Epstein J. Florid von Brunn nests mimicking urothelial Carcinoma a morphologic and immunohistochemical comparison to the nesthed variant of urothelial carcinoma. *Am J. Surg Path*. 2003; 23: 1243-52.

164. Compérat E, Camparo P, Haus R, et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch.* 2006; 448: 319-24.
165. Ogata DC, Marcondes CA, Tuon FF, Busato WF Jr, Cavalli G, Czezczko LE. Superficial papillary urothelial neoplasms of the bladder (PTA E PT1): correlation of expression of P53, KI-67 and CK20 with histologic grade, recurrence and tumor progression. *Rev Col Bras Cir.* 2012; 39: 394-400.
166. Santos L, Amaro T, Costa C, et al. Ki-67 index enhances the prognostic accuracy of the urothelial superficial bladder carcinoma risk group classification. *Int J Cancer.* 2003; 105: 267-72.
167. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz IP, et al. Multi-Institutional Validation of the Predictive Value of Ki-67 Labeling Index in Patients With Urinary Bladder Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 114-9.
168. Kopparapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, et al. Expression of cyclin d1 and its association with disease characteristics in bladder cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33: 5235-42.
169. Ren B, Li W, Yang Y, Wu S. The impact of cyclin D1 overexpression on the prognosis of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 55.
170. Akli S, Zhang XQ, Bondaruk J, et al. Low molecular weight cyclin E is associated with p27-resistant, high grade, high-stage and invasive bladder cancer. *Cell Cycle.* 2012; 11: 1468-76.
171. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y. Association of cyclin D1 and E1 expression with disease progression and biomarkers in patients with nonmuscle invasive urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* 2007; 25: 468-75.
172. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989; 246: 1306-9.
173. Kopparapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, et al. Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33: 2381-90.

174. Sun YW, Xuan Q, Shu QA, et al. Correlation of tumor relapse and elevated expression of survivin and vascular endothelial growth factor in superficial bladder transitional cell carcinoma. *Genet Mol Res.* 2013; 12: 1045-53.
175. Huang YJ, Qi WX, He AN, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Prognostic value of tissue vascular endothelial growth factor expression in bladder cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 645-9.
176. Shariat SF, Youssef RF, Gupta A, et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol.* 2010; 183: 1744-50.
177. Gontero P, Banisadr S, Frea B, Brausi M. Metastasis markers in bladder cancer: a review of the literature and clinical considerations. *Eur Urol.* 2004; 46: 296-311.
178. Ratliff TL, Ritchey JK, Brandhorst J, et al. Time-dependent aggregation of reconstituted BCG vaccine. *J Urol.* 1994; 152: 2147-50.
179. Güner G. Extraselüler Matrix Yapısı ve Metabolizma Bozuklukları. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 616-24.
180. Yang X, Huang H, Zeng Z, et al. Diagnostic value of bladder tumor fibronectin in patients with bladder tumor: a systematic review with meta-analysis. *Clin Biochem.* 2013; 46: 1377-82.
181. Li LY, Yang M, Zhang HB, et al. Urinary fibronectin as a predictor of a residual tumour load after transurethral resection of bladder transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2008 5; 102: 566-71.
182. Malmstrom PU, Larssen A, Johansson S. Urinary fibronectin in diagnosis and follow-up of patients with urinary bladder cancer. *Br J Urol.* 1993; 72: 307-10.
183. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998: 725-40.
184. Bakan N. Disakkaritler, Oligosakkaritler ve Polisakkaritler. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 290-98.
185. Oktay G. Proteoglikan, Glikoprotein ve Glikolipid Metabolizması. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 298-307.
186. Nelson D.L, Cox M.M. Lehninger. Çeviri: Kılıç N. Biyokimyanın İlkeleri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 293-324.

187. Iozzo RV, Sanderson RD. Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment, and angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2011; 15: 1013-31.
188. Lokeshwar V, Cerwinka W, Lokeshwar B. HYAL1 hyaluronidase: a molecular determinant of bladder tumor growth and invasion. *Cancer Res.* 2005; 65: 2243-50.
189. Bechara D, Scherpereel A, Hammad H, et al. 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.* 2001; 167: 3099-106.
190. Bechara D, Gentina T, Delehede M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem.* 2001; 276: 48341-49.
191. Bechara D, Meignin V, Scherpereel A, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res.* 2000; 37: 417-25.
192. Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. *Leg Med (Tokyo).* 2014; 16: 1-7.
193. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev.* 1999; 20: 761-87.
194. Lau LF. CCN1\CYR61: the very model of a modern matricellular protein. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68: 3149-63.
195. Desnoyers L. Structural basis and therapeutic implication of the interaction of CCN proteins with glycoconjugates. *Curr Pharm Des.* 2004; 10: 3913-28.
196. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34: 532-7.
197. Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem.* 2012; 87: 172-8.
198. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* 1998; 351: 950-3.
199. Kılıçturgay K. *İmmünoloji 2003*, Bursa: Nobel & Güneş Yayınevi, 2003: 224-235.
200. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan Elicits Severe Vascular Inflammatory Responses In Vitro and In Vivo. *J Cell Physiol.* 2014; 229: 620-30.

201. Kirkpatrick CJ, Wagner M, Hermanns I, et al. Physiology and cell biology of the endothelium: a dynamic interface for cell communication. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1997; 17: 231-40.
202. Panés J, Perry M, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol.* 1999; 126: 537-50.
203. Maurage CA, Adam E, Mineo JF, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68: 633-41.
204. Cornelius A, Cortet-Rudelli C, Assaker R, et al. Endothelial expression of endocan is strongly associated with tumor progression in pituitary adenoma. *Brain Pathol.* 2012; 22: 757-64.
205. Liu N, Zhang LH, Du H, et al. Overexpression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2628-39.
206. Ji NY, Kim YH, Jang YJ, et al. Identification of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential serum marker for colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2010; 101: 2248-53.
207. El Behery MM, Seksaka MA, Ibrahiem MA, Saleh HS, El Alfy Y. Clinicopathological correlation of endocan expression and survival in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 288: 1371-6.
208. Huang GW, Tao YM, Ding X. Endocan expression correlated with poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 389-94.
209. Kang YH, Ji NY, Lee CI, et al. ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma. *Amino Acids.* 2011; 40: 1003-13.
210. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002; 415: 530-6.
211. 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.* 2008; 112: 2318-26.
212. Nakanishi R, Oka N, Nakatsuji H, et al. Effect of vascular endothelial growth factor and its receptor inhibitor on proliferation and invasion in bladder cancer. *Urol Int.* 2009; 83: 98-106.

213. Cheng D, Liang B, Li Y. Clinical value of vascular endothelial growth factor and endostatin in urine for diagnosis of bladder cancer. *Tumori*. 2012; 98: 762-7.
214. Koppurapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, et al. Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33: 2381-90.
215. Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M, et al. 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*. 2003; 41: 104-10.
216. Mungan NA, Atan A, Tekdoğan UY, Gurbuz Y, Kiemeneş LA, Witjes JA. Mesane kanserinin tespitinde BTA Stat testi ile idrar sitolojisini tanısal değerinin karşılaştırılması. *Turkish J Urology*. 2002; 28: 276-80.
217. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, et al. 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*. 2010; 14: 1-331.
218. Zhang L. Glycosaminoglycan (GAG) biosynthesis and GAG-binding proteins. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010; 93: 1-17.
219. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010; 20: 1380-8.
220. Ziol M, Sutton A, Calderaro J, et al. ESM-1 expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013; 59: 1264-70.
221. Nault JC, Guyot E, Laguillier C, et al. Serum proteoglycans as prognostic biomarkers of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22: 1343-1352.
222. Leroy X, Aubert S, Zini L, et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2010; 56: 180-87.
223. Matano F, Yoshida D, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014; 117: 485-91.

224. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Çeviri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2013: 67-68.
225. 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.* 2012; 39: 2843-9.
226. Zuo L, Zhang SM, Hu RL, et al. Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 4562-68.
227. 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.* 2011; 16: 351-6.
228. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996; 271: 20458-64.
229. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res.* 2003; 60: 49-57.
230. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J.* 1994; 8: 504-12.
231. Yano K, Liaw PC, Mullington JM, et al. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J Exp Med.* 2006; 203: 1447-58.
232. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* 2014; 93: 92-7.
233. Palmiere C, Augsburg M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. *Leg Med (Tokyo).* 2014; 16: 1-7.
234. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan-A Novel Inflammatory Indicator in Newly Diagnosed Patients With Hypertension: A Pilot Study. *Angiology.* 2014: 1066-70
235. Unlu M, Karaman M, Ay SA, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vascular microinflammation in newly diagnosed hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2013; 35: 418-23.

236. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransu O. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1985; 393-98.
237. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' diseases of the skin clinical dermatology. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1008-10.
238. Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 291-6.
239. 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.* 1994; 94: 202-9.
240. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 1066-70.
241. Tissier S, Lancel S, Marechal X, et al. Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock.* 2004; 21: 352-7.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MESANE KANSERLİ HASTALARDA SERUM ve İDRAR ENDOCAN
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Esra LALOĞLU

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 11.11.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.05.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 14.05.2014


Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hülya AKSOY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Fatih AKÇAY

Jüri üyesi : Doç. Dr. Rahşan YILDIRIM

Jüri üyesi : Doç. Dr. Bedri SEVEN


Prof. Dr. Ebubekir BAKAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS-2014
ERZURUM