

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA TUR ÖNCESİ VE**  
**SONRASI MPV DEĞERLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLER,**  
**NÜKS VE PROGRESYONLA OLAN İLİŞKİSİ**

**Dr. Okan YAVUZALP**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Adem TOK**

**ZONGULDAK**

**2015**

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA TUR ÖNCESİ VE**  
**SONRASI MPV DEĞERLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLER,**  
**NÜKS VE PROGRESYONLA OLAN İLİŞKİSİ**

**Dr. Okan YAVUZALP**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Adem TOK**

**ZONGULDAK**

**2015**

## TEZ ONAY TUTANAĐI

Tezin Teslim EdildiĐi Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

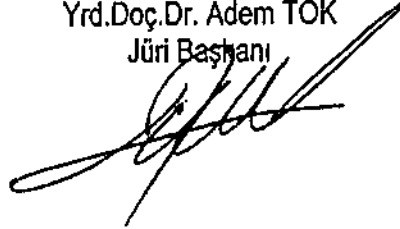
Tez Başığı : "Mesane Tümörlü Hastalarda TUR Öncesi ve Sonrası MPV Değerlerinin Patolojik Özellikler, Nüks ve Progresyonla İlişkisi"

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Okan YAVUZALP

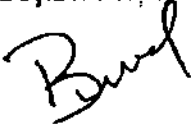
Tez Savunma Tarihi : 09/07/2015

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Adem TOK

Yrd.Doç.Dr. Adem TOK  
Jüri Başkanı



Doç.Dr. Bülent EROL



Yrd.Doç.Dr. Tamer ALIŞKAN



UYGUNDUR  
2015  
Prof.Dr. Tamer BAYBARTAROĐLU  
Dekan



## ÖNSÖZ

Üroloji uzmanlık eğitimimin her aşamasında çok değerli yardımlarını ve desteklerini gördüğüm, iyi bir insan, iyi bir hekim ve iyi bir cerrah olarak en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım bundan sonraki meslek hayatımda da değerli fikirlerinden destek bulacağım başta çok saygıdeğer hocalarım sayın Prof. Dr. Necmettin Aydın MUNGAN ve sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN 'a, Üroloji Anabilim Dalı ailesine katıldıkları günden buyana hiçbir zaman destek, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, mesleki yönden gelişmemde çok büyük katkıları olan değerleri hocalarım Üroloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Yrd.Doç. Dr. Adem TOK' a, sayın Yrd.Doç.Dr. Tamer ALIŞKAN'a ve sayın Yrd.Doç.Dr. İzzet ÇİÇEKBİLEK'e, eğitim sürecimin ilk üç yılında birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalanabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim hocalarım sayın Doç.Dr. Bülent EROL ve sayın Doç.Dr. Hüsnü TOKGÖZ'e, tezimin istatistik çalışmaları boyunca yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi sayın Çağtay BÜYÜKUYSAL'a, cerrah duruş ve disiplinini, hastaya ve dokuya saygıyı öğrendiğim, bana her zaman örnek olan sevgili kıdemlim, abim Dr. Tuğrul TÜRKER'e, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Dr.İbrahim DÖNMEZ, Dr. Ersöz AKYÜREK, Dr. Ali Rıza ŞİMŞEK, Dr.Reha GİRGİN, Dr.Buğra KARAKAŞ ve Dr. E.Denizhan DEMİRKİRAN'a sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimimin her anında bana bir aile ortamında çalışmanın keyfini, güvenini ve gururunu yaşattıkları için tüm Bülent Ecevit Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı hemşire ve klinik çalışanlarına çok teşekkürler.

Bu çalışma, asistanlık eğitimim ve yaşamımdaki her zorlukta yanımda olan, büyük bir sabır ve özveri ile bana destek olan can yoldaşım eşim Merve YAVUZALP'e ve biricik oğlum Emir Kağan'a sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim ve yaşamım boyunca her türlü zorluğa rağmen büyük fedakarlıklarla arkamda duran, bana inanıp güvenen annem, babam ve kardeşime sevgi ve saygılarımı sunarım.

## ÖZET

**Yavuzalp O., Mesane Tümörlü Hastalarda TUR Öncesi ve Sonrası MPV Değerlerinin Patolojik Özellikler, Nüks ve Progresyonla Olan İlişkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak 2015.**

**Amaç:** Mesane tümörlü hastalarda TUR öncesi ve sonrası MPV değerlerinin patolojik özellikler, nüks ve progresyonla olan ilişkisini değerlendirmek.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamızda bölümümüzde 2003-2013 yılları arasında mesane tümörü nedeni ile TUR-TM uygulanan 220 hasta retrospektif olarak incelendi. 18 yaş altı hastalar ve hematolojik parametreleri etkileyen hastalığa sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların, TUR-TM öncesi MPV değerleri, tümör boyutları, tümör sayıları, tümörün morfolojik özellikleri, patolojik özellikleri, TUR-TM sonrasındaki birinci kontrol sistoskopi öncesi MPV değerleri, takip süreleri, intrakaviter tedavi alıp almama durumları, nüks ve progresyon durumları, ek tedavi gereksinimleri ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Toplam 220 hastanın 195'i erkek, 25'i ise kadındı. Hastaların ortalama yaş  $70 \pm 11.9$  (25-90) yıl idi. Tümör çapı  $<3$  cm lik hasta grubunda ve  $>3$  cm lik hasta grubunda TUR-TM öncesi bakılan MPV ile TUR-TM sonrası 3. ayda 1. kontrol sistoskopi öncesi bakılan MPV değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ,  $p=0.000$ ). Tümör sayısı ile preop MPV değerleri arasında ilişki bulunmadı ( $p=0.155$ ). TUR-TM öncesi tümörün morfolojik yapısı (papiller, solid, mixt) ile MPV değerleri arasında fark gözlenmedi ( $p=0.166$ ). Hastaların patolojik evreleri karşılaştırıldığında, preoperatif bakılan MPV değerleri arasında fark izlenmedi ( $p=0.054$ ). Hastaların tümör gradeleri göz önüne alındığında preoperatif MPV değerleri benzer bulundu ( $p=0.109$ ). Tüm hastaların 59'unda (%26.9) unda nüks belirlendi. Nüks olan ve olmayan hastalarda preoperatif ve postoperatif 3. aydaki kontrol sistoskopi öncesi bakılan MPV değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Hastaların 16'sında (%7,3) progresyon gözlemlendi. Progresyon saptanmayan hastaların preop ve postop MPV değerleri arasındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.000$ ). Progrese olan hasta sayısı yetersiz olduğundan bu gruptaki MPV değişikliği değerlendirilmedi. İntrakaviter tedavi almayan 164 hastanın MPV düşüşü intrakaviter tedavi alan 56 hastaki MPV düşüşüne göre anlamlı olarak daha az idi ( $p=0.31$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda mesane kanserinde MPV değerinin tümör boyutu ile doğrudan ilişkili olduğu saptandı. Fakat MPV değişikliklerinin, prognostik bir belirteç olması için, hasta sayısının daha çok olduğu, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** mesane tümörü, ortalama trombosit hacmi, MPV

## ABSTRACT

**Yavuzalp O., Relationship of MPV values before and after TUR among pathological specifications, recurrence and progression for patients with bladder tumor, Bulent Ecevit University, Medical Faculty, Urology Department Thesis, Zonguldak 2015.**

**Aim:** To evaluate the relationships among MPV values, before and after TUR, among pathological specifications, recurrence and progression for the patients with bladder tumors,

**Patients and Method:** 220 patients with bladder tumor who had TUR-TM procedure retrospectively studied between years 2003-2013. Patients who were under 18 years old and patients with other diseases which can affect hematological parameters were excluded from the study. Patients', pre-TUR-TM MPV values, their tumor sizes and numbers, morphological specifications of tumors, post-TUR-TM, pre-first control cystoscopy MPV values, follow-up periods, whether they took intra-cavitary treatment or not, recurrence and progression conditions, additional treatment needs of patients were separately studied. Statistical analyses of the study were completed by using SPSS 19.0 package.

**Results:** There were 195 male and 25 female of total 220 patients. Their average age was  $70 \pm 11.9$  (25-90) years old. The change of MPV values between pre-TUR-TM and post-TUR-TM pre-first control cystoscopy were found statistically significant ( $p= 0.009$ ,  $p= 0.000$ ) in patients who were with tumor size below 3 cm and over 3 cm. No relationship was found between tumor numbers and pre-operation MPV values ( $p= 0.155$ ). There was no difference between morphological structure of pre-TUR-TM tumors (papillary, solid, mixt) and MPV values ( $p=0.166$ ). When we compared the pathological stages of patients, pre-operation MPV values had no difference ( $p=0.054$ ). When the patients' tumor grades were compared preoperative MPV values were found similar ( $p=0.109$ ). The recurrence was determined at 59 patients (26.0 %). When MPV values were compared between patients with recurrence and the others, preoperative and before post-operative 3<sup>rd</sup> month control cystoscopy were statistically significant ( $p= 0.000$ ,  $p= 0.000$ ). 16 of the all patients (7.3 %) were determined with progression. The decline of pre-operative and post-operative MPV values , at the patients' without progression was found statistically significant ( $p= 0.000$ ). The change of MPV values of the patients with progression were not evaluated because of the lacking number. The MPV decline of the 164 patients who did not have intra-cavitary treatment were found to be less, compared to the 56 patients who received the treatment. This was found statistically significant ( $p=0.31$ ).

**Conclusion:** In this study, in bladder cancer, MPV values found to be directly related to the tumor sizes. However, taking the change in MPV values as a prognostic marker, prospective and controlled studies which have a larger number of patients are needed.

**Keywords:** bladder tumor, mean platelet volume, MPV

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ .....	ix
ŞEKİL DİZİNİ .....	x
GRAFİK DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Mesane tümörü .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji ve risk Faktörleri .....	2
2.1.2.1. Sigara .....	2
2.1.2.2. Mesleki ve Çevresel risk faktörleri .....	3
2.1.2.3. Genetik yatkınlık.....	3
2.1.2.4. Pelvik radyasyon.....	3
2.1.2.5. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar.....	4
2.1.2.6. Siklofosfamid .....	4
2.1.2.7. Fenasetin içeren analjezikler.....	5
2.1.2.8. Diğer risk faktörleri .....	5
2.1.3 Semptom ve bulgular .....	5
2.1.4. Tanı yöntemleri.....	6
2.1.5. Evreleme .....	7
2.1.6. Derecelendirme .....	10
2.1.6.1. Ürotelyal papillom.....	10
2.1.6.2. İyi farklılaşmış ürotelyal karsinom (derece I, low grade) .....	10
2.1.6.3. Orta derecede farklılaşmış ürotelyal karsinom (derece II).....	11
2.1.6.4. Yetersiz şekilde farklılaşmış ürotelyal karsinom (derece III, high grade) ..	11
2.1.7. Patoloji .....	11

2.1.8. Mesane tümörlerinde yayılım .....	13
2.1.8.1. Lokal yayılım .....	13
2.1.8.2. Metastatik yayılım .....	14
2.1.8.3. İmplantasyon yoluyla yayılım .....	14
2.1.9. Mesane tümörlerinde prognoz .....	15
2.1.10. Tedavi .....	18
2.1.10.1. Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-Tm) .....	18
2.1.10.2. Yinelen TUR-Tm (Re-TUR) .....	19
2.1.10.3. İntravezikal tedaviler .....	20
2.1.10.4. Yüzeysel mesane tümörlerinde erken sistektomi.....	22
2.1.10.5. İnvaziv mesane tümörlerinde tedavi.....	23
2.1.10.6. Metastatik tümörlerde tedavi.....	23
2.2. Trombositler ve Ortalama trombosit hacmi (MPV) .....	24
2.2.1. Trombositler.....	24
2.2.2. MPV .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇLAR .....	41
7. KAYNAKLAR .....	43
8. EKLER.....	58
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	58



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guerin
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CIS</b>	: Karsinoma insitu
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>İVP</b>	: İntravenöz pyelografi
<b>ISUP</b>	: Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>MPV</b>	: Ortalama trombosit hacmi
<b>MRG</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>PUNLMP</b>	: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Üretelyal Krasinom
<b>PTE</b>	: Pulmoner tromboemboli
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>TNM</b>	: Tümör-Nod-Metastaz
<b>TUR</b>	: Transüretral rezeksiyon
<b>TUR-TM</b>	: Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu
<b>TXA2</b>	: Tromboxan A2
<b>Re-TUR-TM</b>	: Yinelenen transüretral mesane tümörü rezeksiyonu

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1: Mesane tümörlerinde TNM Evrelendirme sistemi .....	7
Tablo 2: Anatomik evreleme.....	9
Tablo 3: Mesane Tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Derecelendirmesi .....	10
Tablo 4: Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.....	12
Tablo 5: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması.....	13
Tablo 6: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanması .....	16
Tablo 7: Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı.....	17
Tablo 8: Tümör boyutu ile preoperatif MPV değeri ilişkisi .....	31
Tablo 9: Tümör boyutu ile TUR-TM öncesi ve ilk kontrol sistoskopi öncesi bakılan MPV değeri değişimi ilişkisi .....	31
Tablo 10: Tümörün morfolojik ve patolojik özelliklerinin preoperatif MPV değeri ilişkisi .....	32
Tablo 11: Nüks ve progresyon durumlarına göre MPV değerlerindeki değişimler.....	33
Tablo 12: Evre ve grade birlikte incelendiğinde MPV değerlerindeki düşüş .....	34
Tablo 13: İntrakaviter tedavi alan ve almayan gruplardaki MPV düşüşleri .....	34
Tablo 14: İntrakaviter tedavi alan ve almayan hastaların nüks ve progresyon durumlarına göre MPV düşüşü ilişkisi .....	35
Tablo 15: İntrakaviter BCG, epirubicin, mitomycin- c tedavisi alan hastalardaki MPV düşüşü ilişkisi.....	36

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Mesane tümörlerinin evrelemesi (1:Epitel, 2:Subepitelyal konnektif doku, 3:Kas, 4:Perivezikal yağ.....	8
Şekil 2: Mesane tümörlerinde lenfatik yayılım .....	8

## GRAFİK DİZİNİ

<b><u>Garfik</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Grafik 1: Mesane tümörlerinde cinsiyet dağılımı .....	30
Grafik 2: Mesane tümörlerinde sigara içme durumu .....	30

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, her yıl tahmini 350.000 yeni olgu ve her yıl görülen yaklaşık 150.000 ölümlle, dünyada dokuzuncu en sık tanı konan kanserdir (1). En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, mesane kanseri insidansı coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermektedir (1). Batı dünyasında mesane kanseri sıklığı; erkekler arasında prostat, akciğer ve kolon kanserlerinin ardından 4. sıradadır. Avrupa ve Amerika'da tüm erkek malignitelerinin %5-10'unu mesane kanserleri oluşturmaktadır (2). 75 yaş altında mesane kanseri gelişme ihtimali erkekler için %2-4, kadınlar için %0.5-1'dir. Hastalar, ortalama 65-70 yaşları arasında tanı almaktadırlar (2). Mesane tümörlerinin ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de; son yıllardaki istatistiklerle bunu İç Anadolu ve Ege Bölgesi ile paylaşmaktadır. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (3).

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2003-2013 yılları arasında mesane tümörü nedeni ile TUR-TM uygulanan 220 hasta, preoperatif MPV değerleri, tümör boyutları (<3 cm, > 3 cm), tümör sayıları, tümörün morfolojik özellikleri (papiller, solid, mixt), patolojik özellikleri evre Ta-T1-T2 (TNM evreleme sistemi, 2002), grade 1-3 (WHO sınıflaması, 1974), ilkTUR-TM sonrasındaki birinci kontrol sistoskopi öncesi MPV değerleri, takip süreleri, intrakaviter tedavi alıp almama durumları, nüks ve progresyon durumları, ek tedavi gereksinimleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmanın amacı, Hastaların TUR-TM ve birinci kontrol sistoskopi öncesi MPV değerleri, tümörün morfolojik ve patolojik özellikleri ile nüks ve progresyon ile olan ilişkisini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mesane tümörü

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri, her yıl tahmini 350.000 yeni olgu ve her yıl görülen yaklaşık 150.000 ölümlle, dünyada dokuzuncu en sık tanı konan kanserdir (1). En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, mesane kanseri insidansı coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermektedir (1). Batı dünyasında mesane kanseri sıklığı; erkekler arasında prostat, akciğer ve kolon kanserlerinin ardından 4. sıradadır. Avrupa ve Amerika'da tüm erkek malignitelerinin %5-10'unu mesane kanserleri oluşturmaktadır (2). 75 yaş altında mesane kanseri gelişme ihtimali erkekler için %2-4, kadınlar için %0.5-1'dir. Hastalar, ortalama 65-70 yaşları arasında tanı almaktadırlar (2). Mesane tümörlerinin ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de; son yıllardaki istatistiklerle bunu İç Anadolu ve Ege Bölgesi ile paylaşmaktadır. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (3).

#### 2.1.2. Etyoloji ve risk Faktörleri

##### 2.1.2.1. Sigara

Epidemiyolojik çalışmalar tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır (4). Sigara içerisinde mesane tümörü gelişiminden sorumlu karsinojenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler (arilaminler) N-nitroso bileşkerler ve ansature aldehitler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (5).

Sigara kullanan ve kullanmayan mesane tümörlü hastalar incelendiğinde p 53 gen mutasyonlarının sigara kullananlarda daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (6).

### **2.1.2.2. Mesleki ve Çevresel risk faktörleri**

Mesane tümörü için ikinci önemli risk faktörüdür. Tüm mesane kanserli vakaların %20'sinin mesleki kanserojen maruziyetine bağlı olduğu düşünülmektedir (7).

Anilin boyaları ürotelyal karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4-4-diaminobiphenyl (benzidine) ve 2-amino-1-naphthol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetel nitrit ve nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır. Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şöförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (8).

### **2.1.2.3. Genetik yatkınlık**

Mesane tümörünün gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak bilinmemekle beraber, onkojenlerin aktivasyonu veya kanser baskılayıcı genlerin kaybıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Bunlar p53 (kromozom 17 p'de); 13 q'daki retinoblastom 13(Rb)geni; p19 ve p16 proteinlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü; ve 9q'nun 9q32-33 bölümüdür(9).

### **2.1.2.4. Pelvik radyasyon**

Genital kanserler nedeniyle radyoterapi almış kadınlarda yalnızca cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane tümörü gelişme oranı 2-4 kat fazla bulunmuştur. Radyoterapiye kemoterapi eklendiğinde (siklofosfamidli ya da siklofosfamidsiz) ya da tek başına kemoterapi verildiğinde, insidans daha da artmaktadır. Tüm gruplarda

on yıl sonunda risk artmaya devam etmektedir. Bu tümörler karakteristik olarak yüksek gradelidir ve tanı anında genellikle lokal invaziv olarak yakalanırlar (8).

Prostat kanseri sonrası radyoterapi alan hastalarda uzun dönemde mesane kanseri gelişme riski cerrahiyle kıyaslandığında %50 daha fazla olduğu bildirilmiş (10).

#### **2.1.2.5. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar**

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i squamoz karsinomlardır. Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesane squamoz hücreli karsinomu en sık görülen malignensidir. Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır. Araştırmalar HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (4).

#### **2.1.2.6. Siklofosfamid**

Siklofosfamid belirli bir doz cevap eğrisi biçiminde mesane kanseri riskinde artışa yol açar. Bu risk artışı yaklaşık olarak 9 kattır (11). Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır; bununla birlikte hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (12). Deneysel hayvan çalışmaları 2- mercaptoethanesulfonic (Mesna) kullanımının mesane tümörü gelişime riskini azaltabildiğini göstermiştir (13).



### **2.1.2.7. Fenasetin içeren analjezikler**

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5–10 yıllık bir periyot içinde 5–15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (8).

### **2.1.2.8. Diğer risk faktörleri**

Kahve tüketiminin mesane kanserine yol açıp açmadığı uzun zamandan beri araştırılan ancak hala çözülmemiş bir konudur. Kahve tüketimini sigara tüketiminden ayıklamak zor olduğu için epidemiyolojik veriler çelişkilidir ancak aşırı miktarda kahve tüketiminin (günlük 10 fincan üzerinde), hafif bir risk artışına yol açtığını göstermektedir (14). Arsenik maruziyetinin mesane kanseri oluşturma mekanizmasının, kromozomal değişiklikler ve Deoksiribonükleik asit (DNA) tamir mekanizmalarındaki aksama olduğun düşünülmüştür. Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (15).

Bunların dışında, yapay tatlandırıcılar, özellikle sakarin ve siklamat deneysel çalışmalar sonucunda potansiyel kanserojen olarak değerlendirilmiştir (11).

Böbrek nakli alıcısı olanların (16), yetersiz sıvı alımı olanların (17) da mesane tümörü geliştirme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

### **2.1.3 Semptom ve bulgular**

Mesane kanserli hastaların %85-90'ında ilk göze çarpan semptom hematüridir. Mikroskopik hematüri devamlıdır, makroskopik hematüri aralıklı olabilir(18) Elli yaşın üzerinde asemptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda malignansi insidansı %5 iken; semptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda bu insidans %10 civarındadır (19, 20).

Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında

üretoral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremite ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (4).

#### **2.1.4. Tanı yöntemleri**

Mesane tümörlerinin tanısı için günümüzde halen en duyarlı yöntem sistoskopidir. Sistoskopi, rijit yada fleksible sistoskoplara yapılabilir. Fleksible sistoskopinin, ofis şartlarında uygulanabilmesi, minimal anestezi gerekliliği, daha kolay tolere edilebilir olması, işlemin supin pozisyonda kolayca yapılabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (21).

Rezeksiyon mesane tümörlerinin tanısında mutlak gereklidir. Bu sayede kesin tanı, evre, histopatoloji ortaya konulabilir (22).

Tümör hücrelerine yüksek seçicilik gösteren florokrom ile buna uygun dalga boyundaki kullanılması esasına dayanan floresan sistoskopide ise, 5- aminolevilunik asit kullanılarak mesanedeki tümör hücreleri farklı renkteki tümör hücrelerini % 97 duyarlılık , % 65 özgülükle ortaya koyar (23).

Üst üriner sistem ürotelyal karsinomları ile mesane tümörü birlikteliği nadir olduğundan (%0.3-2.3) intravenöz ürografi (IVP), bir çok araştırmacı tarafından önerilmemektedir (24,25). Mesane tümörünün görünümü, derecesi veya evresi üst üriner sistem ürotelyal karsinom riski ile ilişkili değildir. IVP, mesane tümörü evrelemesi için uygun bir tetkik değildir (26).

Üretoral obstrüksiyona sebep olan tümörlerin çoğu müsküler invazif tümörlerdir. Üst üriner sistemdeki dilatasyonu göstermek açısından güvenilir, aynı zamanda ucuz ve kolay uygulanabilir bir tetkik olan Ultrasonografi'nin mesane çevresini değerlendirmedeki kısıtlılığı evrelemeye katkısını sınırlandırmakta ve bu yüzden evrelemede kullanılmamaktadır (27,28).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) perivezikal dokuyu iyi ortaya koyar; fakat evrelemedeki doğruluğu %40-98 gibi geniş bir aralıktadır (29). MRG evreleme için BT'den bir adım öndedir (28). Pelvik görüntüleme mesane tümörünün transüretral cerrahi ile rezeksiyonu (TUR-MT) sonrası yapılırsa, postoperatif inflamasyon dokusu tümör görünümünü taklit

edebileceğinden; evrelemedeki doğruluk şansı %32-55 düşmektedir (27-28). Dinamik MRG tetkiki postoperatif inflamasyon ile rezidü tümör dokusunu ayırmada daha duyarlıdır (30). Günümüzde BT ve MRG, mesane tümörü için, evrelemeden ziyade, öncelikle metastaz araştırılması için kullanılmaktadır (28,30).

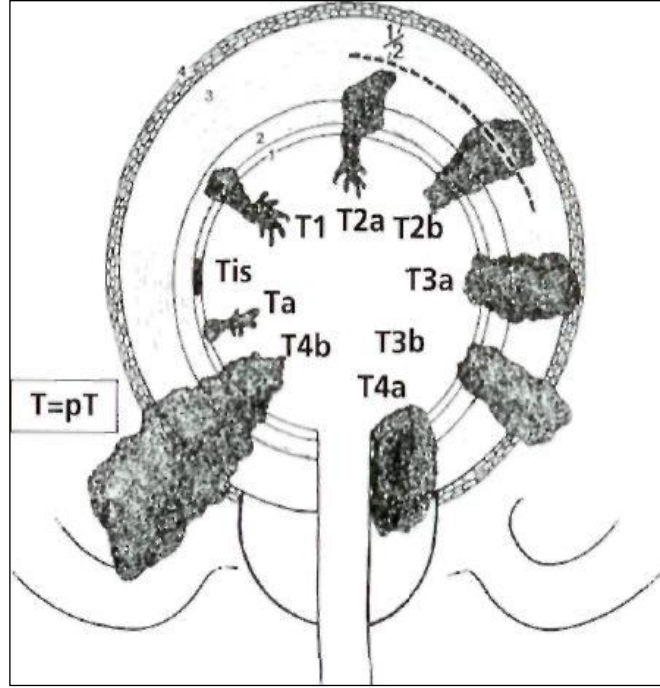
### 2.1.5. Evreleme

Günümüzde mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission (AJC) tarafından ortaklaşa oluşturulmuş ve daha sonra güncellenmiş olan Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi kabul görmektedir. Birincil tümörün invazyonu (T), bölgesel lenf nodlarında metastaz varlığı ve bunun seviyesi (N), uzak organ ve metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (M) olarak değerlendirilir (TNM evreleme sistemi, Tablo 1) (31).

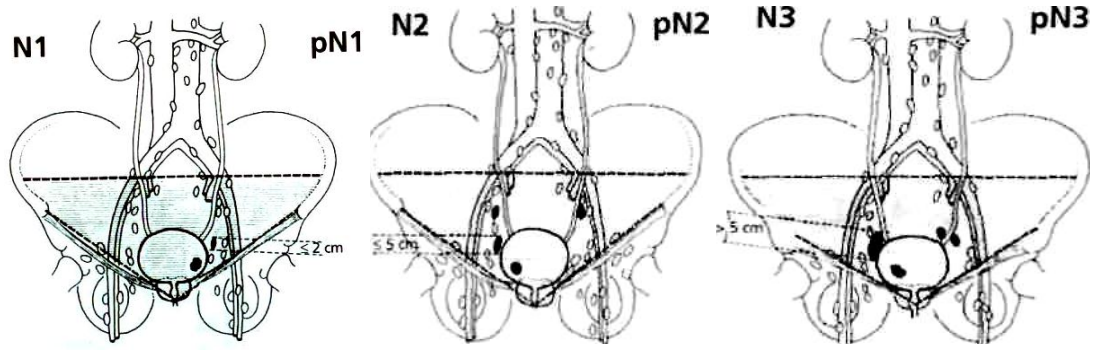
**Tablo 1: Mesane tümörlerinde TNM Evrelendirme sistemi (32)**

<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor.
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ.
<b>Ta</b>	Noninvaziv papiller karsinom
<b>T1</b>	Tümör subepitelyal bağ dokusu invazyonu yapıyor
<b>T2</b>	
T2a	Tümör yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu yapıyor
T2b	Tümör derin kas (dış yarı) invazyonu yapıyor.
<b>T3</b>	
T3a	Tümör mikroskopik perivezikal doku invazyonu yapıyor.
T3b	Tümör makroskopik perivezikal doku invazyonu yapıyor.
<b>T4</b>	
T4a	Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor.
T4b	Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor.
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
<b>N1</b>	Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çapı <2 cm
<b>N2</b>	Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çap >2 cm, <5 cm veya 5 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümüne metastaz var.
<b>N3</b>	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf düğüm metastazı var.
<b>Mx</b>	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
<b>M1</b>	Uzak metastaz yok.
<b>M2</b>	Uzak metastaz var.

Şekil 1: Mesane tümörlerinin evrelemesi (1:Epitel, 2:Subepitelyal konnektif doku, 3:Kas, 4:Perivezikal yağ) (32)



Şekil 2: Mesane tümörlerinde lenfatik yayılım (32)



**Tablo 2: Anatomik evreleme (33)**

Grup	T	N	M
<b>Evre 0a</b>	Ta	N0	M0
<b>Evre 0is</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1</b>	T1	N0	M0
<b>Evre 2</b>	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
<b>Evre 3</b>	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Evre 4</b>	T4b	N0	M0
	Herhangibir T	N1-3	M0
	Herhangibir T	Herhangibir N	M1

Yüzeysel mesane tümörlerinin % 70'i mukozaya sınırlı Ta tümörler iken, % 30'u submukozal invazyon gösteren T1 tümörlerdir (11). T1 tümörlerde 5 yıl içinde % 95 oranında nüks gözlenmekte olup, Ta tümörlere oranla daha fazla nüks etme olasılığına sahiptir (34). Bunun yanısıra T1 tümörlerde progresyon gelişme olasılığı daha yüksek olup, % 15–20 oranında evre progresyonu izlenebilmektedir (35).

Bazı çalışmalarda yüzeysel mesane tümörlerinde, ilk 1 yılda nüks gelişme olasılığı % 33–56,9 (36), ilk 2 yılda % 15–70 (34), ilk 3 yılda % 55 olarak bildirilmiştir (37). İki yıldan sonraki nüksler daha çok medikal öyküsü olan hastalarda (ağır sigara içiciliği gibi) ortaya çıkmaktadır (38). Üç yıl içinde T1 tümörlerde % 60 nüks meydana gelirken, Ta tümörlerde bu oran % 48 olarak bulunmuştur (34).

Ta Grade 1 tümörlerde % 55 oranında nüks görülürken, nükslerin % 46'sı ilk 12 ay içinde, % 13'ü 12–24. aylar arasında, % 27'si 24–60. aylar arasında gelişmektedir. Yüzeysel tümörlerde 4 yıldan sonraki dönemde de nüks görülebilmesi bu tümörlerin nüks potansiyeli hakkında bize fikir vermektedir (39). Beş yıldan sonra da nüks gelişme olasılığı mevcut olup, bu oran % 14'tür. Bu nedenle bu gruptaki hastaların 5 yıldan sonra da takibine devam edilmesinde fayda vardır. Az sayıda çalışmada ise, evre ve derecenin nüks açısından önemli bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (40-41).

### 2.1.6. Derecelendirme

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Sıklıkla kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Buna göre karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak gruplandırılır. Tümörün grade'i ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır.

Tümör hücresinde anaplazinin kriterleri; epitelyal hücre tabakası sayısının artması, anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, çekirdek/sitoplazma oranında artma, çekirdekçiğin belirginleşmesi, kromatin kümeleşmesi, hücre polaritesinin kaybı, mitotik bölünme sayısının artmasıdır.

**Tablo 3: Mesane Tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Derecelendirmesi (42)**

1973 DSÖ Derecelendirmesi: Ürotelyal papillom Derece 1: İyi farklılaşmış ürotelyal karsinom Derece 2: Orta derecede farklılaşmış ürotelyal karsinom Derece 3: Yetersiz şekilde farklılaşmış ürotelyal karsinom
2004 DSÖ Derecelendirmesi: Ürotelyal papillom Düşük malignite potansiyeline sahip papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP) Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

#### 2.1.6.1. Ürotelyal papillom

Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların 7'den fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler (43).

#### 2.1.6.2. İyi farklılaşmış ürotelyal karsinom (derece I, low grade)

Önce fibrovasküler bir sap ve 7 tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Hücreler sadece belirgin anaplazi ve pleomorfizm gösterirler. Çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Nükleer membran belirgindir. Nadir mitotik şekillere rastlanır. Mukoza

tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır (43).

#### **2.1.6.3. Orta derecede farklılaşmış ürotelyal karsinom (derece II)**

Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek/sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha sık rastlanır (43).

#### **2.1.6.4. Yetersiz şekilde farklılaşmış ürotelyal karsinom (derece III, high grade)**

Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek/sitoplazma oranıyla birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (43).

WHO/ISUP sistemindeki PUNLMP lezyonlarda malignensinin sitolojik özellikleri yoktur, normal ürotelial hücreler papiller bir yapı oluşturur. Bunları ilerleme olasılığı ihmal edilebilir ancak nüks eğilimleri vardır. Bu sistemde ürotelial karsinomlar yüksek ve düşük grade olarak ikiye ayrılmıştır ve eski sistemdeki orta diferansiye grup kaldırılmıştır (44). WHO/ISUP sistemi risk potansiyellerini daha iyi belirleyerek tümörlerin daha doğru tanımlamalarına olanak sağlar ve günümüzde kullanılması önerilen dereceleme sistemidir (45).

#### **2.1.7. Patoloji**

Mesane kanserlerin yaklaşık %90'ı ürotelyal epitel kaynaklıdır. Geriye kalan kısmı nonürotelyal (%5–10) kanserlerdir(46). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiş mesane kanseri sınıflanması Tablo4'de gösterilmiştir (46). Günümüzde mesanenin ürotelyal neoplazileri için Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği'nin (İSUP) tarafından önerilen (47) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından revize edilmiş (48) ve kabul edilmiş (46) sınıflanma sistemi yaygınlık kazanmaktadır (Tablo 5).

**Tablo 4: Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.**

<b>Ürotelyal tümörler</b> İnfiltratif ürotelyal karsinom Squamoz diferansiyasyonlu Glandüler diferansiyasyonlu Trobloblastik diferansiyasyonlu Nested Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyoma benzeri Lenfoma benzeri Plazmostoid Sarkomatoid Dev hücreli Andiferansiye Noninvaziv ürotelyal karsinom Ürotelyal karsinoma in situ Noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece Noninvaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli Ürotelyal papillom İnverted ürotelyal papillom <b>Squamoz neoplaziler</b> Squamoz hücreli karsinom Verrüköz karsinom Squamoz hücreli papillom	<b>Glandüler neoplaziler</b> Adenokarsinom Enterik Müsinöz Taşlı yüzük hücreli Berrak hücreli Villöz adenom <b>Nöroendokrin tümörler</b> Küçük hücreli karsinom Karsinoid Paraganglioma <b>Melanositik tümörler</b> Malign melanoma Nevus <b>Mezenkimal tümörler</b> Rabdomyosarkom Leiomyosarkoma  Osteosarkom  Anjiosarkom  Malign fibröz histiositom Leiomyom Hemanjiom Diğerleri <b>Hematopoetik ve lenfoid tümörler</b> Lenfoma Plazmositom <b>Değişik tümörler</b> Skene, cowper ve litre bezleri karsinomu Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları
---	---



**Tablo 5: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması**

<b>Normal</b>
<b>Hiperplazi</b>
Düz (flat)
Papiller
<b>Atipili düz lezyonlar</b>
Reaktif (enflamatuvar atipi)
Anlamı bilinmeyen atipi
Displazi (düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
Karsinoma in situ(yükük dereceli intraepitelyal neoplazi)
<b>Papiller neoplazmlar</b>
Papillom
İnverted papillom
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
<b>İnvaziv neoplaziler</b>
Lamina propria invazyonu
Müskularis mpropria invazyonu

### **2.1.8. Mesane tümörlerinde yayılım**

Mesane kanseri; lokal, metastatik ve implantasyon yayılımı vardır.

#### **2.1.8.1. Lokal yayılım**

Malign transizyonel epitel hücrelerinin bazal laminayı aşarak alttaki lamina proprianın bağ dokusuna erişmeleri ve sonrasında muskularis propria ve perivezikal yağ dokusuna kadar ulaşmalarını içeren tümör invazyonu süreci, aralarında damar oluşumunun uyarılması (anjiogenez), kollojenazların devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücre hareketlilik, çoğalma ve bölgesel denetim mekanizmaları özellikle de immün sistemden kaçma gibi birçok biyolojik olayı içermektedir. 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 (tentacle-like) dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca % 10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propriya ve daha sıklıkla muskularis propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (4).

### **2.1.8.2. Metastatik yayılım**

Tümörün lamina propriayı aşması ile invazyon süreci hızlanır, lenfatik ve vasküler kanallara ulaşılmasıyla metastaz meydana gelir. Kasa invaze olmayan papiller mesane tümörlü olguların yaklaşık %5'inde lenfatik veya vasküler invazyon vardır. Lenfatik yayılım, mesanenin kas dokusuna invaze olmuş tümör hücrelerinin lenfatik dolaşıma katılmasıyla meydana gelir. Bazı olgularda hematojen metastazdan bağımsız olarak erken lenfatik metastaz meydana gelir. Mesane kanserinden ölen olgularda yapılmış otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık dörtte birinde pelvik lenf bezi metastazı olmadığını göstermiştir. Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık %78'inde görülür. Bunların içinde; %16 paravezikal lenf bezleri, %74 obturator lenf bezleri, %65 eksternal iliak lenf bezleri tutulumu vardır. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bez ve %13 barsaklardır. Bunun dışında literatürde mesane tümörünün deri, santral sinir sistemi, penis, kalp, tiroid, gluteal bölge, deltoid kası gibi ender görülen metastazları da mevcuttur (11, 49, 50, 51, 52, 53).

### **2.1.8.3. İmplantasyon yoluyla yayılım**

Mesane kanserleri implantasyon yoluyla abdominal duvar, travmatize olmuş ürotelyum, rezeke prostatik fossa ve travmatize üretraya yayılabilirler. Bu tür yayılım genelde yüksek grade'li tümörlerde görülür. Renal pelvis ve üreter de mesane gibi çok katlı değişici epitel hücreleri (ürotelyum) ile örtülü olduğundan mesane tümörü olgularında ileride pelvis renalis ve üreter tümörü oluşabileceği gibi, aynı şekilde mesanede de pelvis renalis ve üreter tümörü sonrası implantasyon yolu ile tümör görülebilir (43).

### 2.1.9. Mesane tümörlerinde prognoz

Yeni tanı alan tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %55-60'ı iyi veya orta dereceli diferansiye yüzeyel papiller değişici epitel hücreli kanserlerdir. Bu olguların büyük çoğunluğunda transüretal rezeksiyondan sonra nüks gelişmektedir. Ayrıca kasa invaze olmayan papiller tümörlerin yaklaşık %10'u sonradan invaziv veya metastatik hale gelir. Yeni tanı konulmuş mesane kanserli olguların %40-45'i yüksek derecelidir ve %25'inde kas invazyonu mevcuttur. Yüksek dereceli kanserlerin çoğunda (%85-92) tanı anında kas invazyonu vardır. Kas invazyonlu mesane kanserli olguların %50'sinde ise mikroskopik olarak uzak metastazlar saptanmıştır. Bu invaziv tümörlerde tedavilerin etkinliğini sınırlandırır. Gizli metastazlı olguların çoğunda 1 yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir. Metastatik olguların tamamına yakını 2 yıl içinde kaybedilir. Ancak bu olguların ortalama %5'i beklenmedik bir şekilde yavaş bir seyir gösterip, 5 yıl ve/veya daha fazla yaşayabilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastazı olmayan olguların 5 yıllık yaşam süreleri %15-35 arasındadır. Sınırlı pelvik lenf nodu tutulumu olan olguların bazılarında sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile şifa sağlanabilir. Primer tümörlü ciddi lokal semptomlar gelişen mesane kanserli olguların pek çoğunda TUR-Tm, radyoterapi ve kemoterapi gibi konservatif yaklaşımlar uygulanır (11). Sonuç olarak, metastazın sınırlı ve nodal olması, visseral veya osseoz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir. Dolayısıyla sınırlı nodal metastazlı olgular lokal veya bölgesel eksizyonel terapi ile tedavi edilebilirler. İleri derece nodal metastazlı olgularda ise kür şansı zayıftır (11).

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC skora sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (Tablo 6).

Skorlama sistemi en anlamlı altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır.

- Tümör sayısı
- Tümör büyüklüğü
- Önceki rekürrens hızı
- T evresi
- CIS varlığı
- Tümör derecesi

**Tablo 6: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanması (54)**

<b>Faktör</b>	<b>Nüks</b>	<b>Progresyon</b>
<b>Tümörün sayısı</b>		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
<b>Tümörün boyutu</b>		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
<b>T evresi</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>Önceki rekürrens oranı</b>		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
<b>Cis</b>		
yok	0	0
var	1	6
<b>Derece (G)</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Toplam skor</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

Bu çalışmadaki 1. yıldaki nüks ve progresyon olasılığı sırasıyla %15-61 arasında değişmekte olup, progresyon ise %1-17 arasında bulunmuştur. Beşinci yıldaki nüks ve progresyon olasılığı ise sırasıyla %31-78 ve %1-45 arasında değişmektedir. Olgulara analiz sonucunda nüks açısından 0'dan(en iyi pronoz) 17'ye (en kötü prognoz) kadar puan verilmiştir. Progresyon içinde 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır. Tablo 7'de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası nüks ve progresyon oranlar verilmektedir.

**Tablo 7: Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı (54)**

<b>Nüks skoru</b>	<b>1. yılda nüks olasılığı (%95 CI)</b>	<b>5. yılda nüks olasılığı (%95 CI)</b>
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)
<b>Progresyon skoru</b>	<b>1. yılda progresyon olasılığı (%95 CI)</b>	<b>5. yılda progresyon olasılığı (%95 CI)</b>
0	%0.2 (%0,0 %0.7)	%0.8 (%0, %1.7)
2-6	%1 (%0.4, %1.6)	%6 (%5, %8.0)
7-13	%5 (%4.0, %7.0)	%17 (%14, %20)
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)

### **Tümör büyüklüğü**

Farklı çalışmaların ortak sonucu olarak, tümör çapındaki artışın genellikle nüks riskini arttırdığı bildirilmiştir (40-55). Tümör çapı 2 cm' den küçük tek odaklı tümörlerde % 46 nüks izlenirken; tek odaklı ancak 2 cm' den büyük çaplı tümörlerde bu oran % 61' e çıkmaktadır (36).

### **Tümör sayısı**

Tek bir odakta Ta tümörlü hastalarda nüks oranı % 51 iken, Ta multipl tümörlerde bu oranın % 91'e çıktığı görülmüştür. Tek tümörlerde ilk nükse kadar geçen süre multipl tümörlere oranla daha uzundur (36).

Tümör sayısı nüks riskinin yanı sıra, hastalısız süre hakkında da bilgiler verebilmektedir. Multipl tümörlerde hastalısız süre daha kısa olup, daha erken nüks gelişmektedir (41). Özellikle ilk üç yıl içinde olmak üzere, nüks gelişmesinde tümör sayısı önemli bir prognostik faktördür (35).

### **Tümör morfolojisi**

Mesane tümörleri papiller, solid, infiltratif, mikst veya intraepitelyal gelişim paterni gösterebilmektedir. Yeni tanı konulmuş tümörlerin % 75-80'i papiller, % 10-15'i solid, kalanı ise mikst yapıdadır. Solid görünümlü tümörlerde nüks olasılığı daha fazladır. Loening ve ark. (56) ilk tümörü papiller olanlarda, solid olanlara göre daha uzun yaşam süresi olduğunu saptamışlardır.

## **Tümör yerleşimi**

Mesane içerisinde tümörün yerleşimi farklılıklar gösterir ve mesanenin herhangi bir yerinde gelişebilir. TCC; % 37 yan duvarlardan, % 18 posterior duvardan, % 12 trigondan, % 11 mesane boynundan, % 10 üreter orifislerinden, % 8 kubbeden ve % 4 anterior duvardan gelişir (57). Genellikle kubbedeki tümörler yüksek dereceli, yan duvarlar ve üreter orifisinde lokalize tümörler ise düşük derecelidir. Mesane boynundaki tümörler ise mesanenin diğer bölgelerindeki tümörlere göre daha kötü prognoz gösterirler. Tümörün prostatik üretra, posterior duvar veya mesane boynunda lokalize olması;bu tümörlerin hastaliksız sürelerinin kısa olmasına sebep olmaktadır. Bu bölgelerdeki tümörler nüks açısından da yüksek risklidir (41).

## **2.1.10. Tedavi**

### **2.1.10.1. Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-Tm)**

TUR-Tm mesane tümörlerinin tanı ve tedavisinde gold standarttır ve ilk uygulanması gereken yöntemdir. Başlangıçta yapılacak olan tümör rezeksiyonunun üç temel hedefi vardır; 1. mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek patolojik materyal elde edilmesi, 2. tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi ve 3. görülebilir tüm yüzeysel ve invaziv tümörlerin çıkarılmasıdır. Sonuçta elde edilecek veriler hem ek tedaviyi hem de sonrasında uygulanacak takip şemasını belirleyecek ve prognozun öngörülmesini sağlayacaktır (58).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde ilk ve en önemli kural tümörün tam ve doğru rezeksiyonudur. Bu işlem ile doğru evrelemenin yanısı sıra nüks ve progresyonu geciktirme ve önlemede son derece önemli katkılar sağlayacaktır. Uygun rezeksiyon yapıldığını söyleyebilmek için, makroskopik olarak saptanan tüm tümörleri, tümör tabanını ve tümör ile komşu sağlam sınır dokuları ayrı parçalar halinde rezeke etmek, kas dokusunun alındığından emin olmak gerekmektedir. Farklı bölgelerden alınan parçalar ayrı patoloji kaplarında ve nereden alındıklarını belirtilerek patologa yollanmalıdır. Rezeksiyon sırasında dokunun zedelenmesini önlemek için gereksiz koter kullanımından kaçınmak önemlidir. Patoloji raporunda

lezyonun derecesi, mesane duvarında tümör invazyonunun derinliği ve lamina propria veya kas tabakasının bulunup bulunmadığına dair bilgiler mutlaka bulunmalıdır (59).

#### **2.1.10.2. Yinelen TUR-Tm (Re-TUR)**

Yeni, gelişmeler göstermiştir ki, yapılan ilk rezeksiyondan sonra önemli ölçüde rezidü tümör dokusu kalmaktadır. Bu oran T1 tümörler için %33–78 civarındadır. (60,61). Yapılan çalışmalarda ilk TUR-Tm’de değişen oranlarda evreleme hataları olduğu gösterilmiştir. Genel olarak tumor evresinde %9–49 oranında düşük evreleme yapılmaktadır (61,62). Yapılan ilk TUR’un evreleme yetersizliği konusuna ilk dikkati çeken çalışmada ki önemli sonuçlardan birisi, evreleme hatasının rezeksiyon materyalinde kas dokusu bulunmadığı zaman en yüksek olduğudur. (62)Bu çalışmada hatalı evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49’dur. Günümüzde artık ilk TUR-Tm’de kas tabakası bulunmayan, T1 ve yüksek dereceli tümörlerde ilk girişimden 2–6 hafta sonra ikinci bir TUR-Tm yapılarak hem rezidü tümörlerin rezeke edilmesi, hem de doğru evrelendirme yapılması amaçlanmaktadır. İlk TUR-Tm sonucu oluşabilen evreleme hataları, ilk TUR- Tm’de kas tabakası olup olmaması, tümörün evresi, sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır. T1 tümörlerde rezidü tümör kalma olasılığı Ta tümörlere göre oldukça fazladır (62). TUR- Tm tekrarı ile hastaliksız sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir (60). Yine re-TUR’un BCG’ye cevap oranını arttırıcı ve tümörün erken progresyonunu önleyici etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir (63). Re-TUR’un T1 mesane kanserli hastalar içersinde erken sistektomi gerekebilecek olanları ayırt etmede kullanılabileceği Herr ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (61). Re -TUR 2–6 hafta sonra, tüm T1 tümörler, multiple Ta yüksek dereceli tümörlere ve karsinoma insitu (cis) varlığı için ve inkomplet TUR öyküsü olanlarda önerilmektedir.

### 2.1.10.3. İntravezikal tedaviler

Mesane tümör tedavisinde rezeksiyona ek olarak, nüks ve progresyonu önlemek amacı ile intrakaviter tedaviler verilmektedir. BCG; tümör nüksünü önlemede veya geciktirmede, progresyonu engellemede, orta ve yüksek riskli tümör tedavilerinde kullanılmaktadır (64). BCG uygulamasında optimal bir tedavi protokolunun bulunmamasına rağmen 6 haftalık süreyle 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerinden söz edilmektedir (65,66,67). TUR-Tm den 2 hafta sonra 6 hafta haftada 1 kez intrakaviter olarak uygulanır. 3. ay sistoskopi kontrolünde odak saptanmaz ise ya haftada bir toplam 3 uygulama ya da 36 ay süreyle 6 ayda bir uygulama yapılır (68).

İntrakaviter uygulanan BCG'nin etkisi, mesane yüzeyindeki ekstrasellüler protein olan fibronektine bağlanmasıyla başlar. Bunu yoğun hücre infiltrasyonu takip eder. Mesane mukozasındaki bu lokal inflamatuvar tepki, hem CD4 hem de CD8 olmak üzere, çok sayıda T hücresi ve makrofajla karakterizedir. Bunların önemi yine Ratliff ve arkadaşlarının yaptığı, farelerde T hücre gruplarının yok edilmesinin BCG'nin aracı olduğu tepkiyi azalttığını gösteren çalışmada kanıtlanmıştır (69). İnstilasyonu takiben ilk birkaç saat içerisinde önce nötrofiller, daha sonra monositler, makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler idrara atılırlar. Bazıları granülom şeklinde submukozada geçici olarak yerleşir. Tekrarlayan instilasyonlarda bu etki daha da belirginleşir ve tümör nekroz faktörü, interlökin-2 ve interferon-gama gibi, yüksek miktarda idrar sitokinleri ile karakterize lokal tip-1 hücresel immun yanıt oluşur. Bu sırada immun yanıt gibi idrarda irritatif şikayetler de en üst seviyededir ve bu etki 12-24 saatte çözülür. Bu enflamatuvar sürece yanıt olarak ürotelyal kanser hücreleri adezyon molekülü, major histokompatibilite antijeni ve ölüm reseptörleri gibi önemli yüzey proteinlerinin etkinliğini artırırlar. Bu etki 3-6 ay sürer. Değişici epitel hücre karsinomunun yok edilmesinden sorumlu immun hücre tipi bilinmemekte ancak araştırmalar nötrofil, makrofaj, T ve doğal öldürücü hücrelerin de içinde bulunduğu çok sayıda hücrenin sorumlu olabileceğini desteklemektedir. BCG'nin antitümör etkisi sadece BCG'nin doğrudan temas ettiği dokularda gösterilebilmiştir (69).



İntrakaviter kemoterapide günümüzde intravezikal kemoterapi için en çok kullanılan ajanlar mitomisin-C, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusid 'dir (11). Etkinlik göz önüne alındığında biri diğerine daha üstün bir ilaç yoktur (70). TUR-Tm den sonraki 6 saat içinde tek doz intravezikal epirubisin veya mitomisin-C uygulanması nüks oranını %50 azaltmaktadır ve bu nedenle mesane perforasyonu beklenmeyen tüm kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır. Mesanedeki açık yaralara bağlı olarak oluşabilecek sistemik yan etki tehlikesi nedeniyle BCG tedavisinin bu şekilde kullanımı kontrendikedir (43).

Mitomisin C çapraz bağlanan bir ajandır, kısmen DNA sentezini inhibe eder. En çok hücre siklusunun geç G1 fazına etkili olmasına rağmen hücre siklusuna spesifik değildir. Mitomisin C genelde 6–8 hafta boyunca 20 ile 60 mg doz aralığında haftalık olarak uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır ve %19 ile %42 arasında rekürrenste azalma vardır. (8) Mitomisin C kullanılarak biyoadeziv ve katyonik özellikte nanopartikül formülasyonları geliştirilmiştir. Elde edilen bilgiler ışığında Mitomisin C 'nin nanopartiküllerle düşük dozda verilerek rezervuar bir sistem oluşturabileceği ve böylece kateterizasyon sıklığının azaltılarak intravezikal kemoterapinin etkinliğinin artırılabilceği sonucuna varılmıştır (71).

Doksorubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomeraz II'yi ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. En büyük etkisi hücre siklusunun S fazındadır ama hücre siklusuna spesifik değildir. Sistemik yan etkileri sık değildir. Başlıca yan etkisi kimyasal sistittir (8).

Epirubisin ise Doksorubisin'in bir derivesidir ve benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. 8 haftadan daha uzun sürelerle 50–80 mg/dl'lik dozlarda uygulanmaktadır. Yalnızca TUR yapılan hastalarda epirubisinin rekürrensi azaltmadaki başarısı %12-%15 kadardır (8).

Tiotepa, papiller mesane kanserinin intravezikal tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek ajandır. Bu alkilleyici bir ajandır ve hücre siklusuna spesifik değildir. İyi tolere edilmesine karşın 189 kD'luk düşük molekül ağırlığına bağlı olarak sistemik yan etkileri görülebilir. Tedavi verilen hastaların %8 ile %55'inde lökopeni, %3 ile %31'inde rombositopeni gelişir. Birçok hastada irritatif işeme semptomları görülebilir (8).

Valrubisin N-trifloroasetil adriamisin-14-valerat, doksorubisin'in yarı sentetik bir analogudur. Lipofiliktir ve kanser hücrelerine hızlı bir alımı vardır. Valrubisin G2 fazında hücre siklusunun durmasına sebep olur ve topoizomeraz II'yi inhibe eder (8).

Etoglusid, Trietilenglikol diglisidil eter (262 kD) podofilin derivativesidir. Alkilleyici ajan olarak davranır ve %1'lik solüsyonda uygulanır. Uygulama 4 ile 10 hafta ve haftada bir defadır. Acil işeme hissi ve sık idrar hissi hastalarda değişik sıklıkta görülmektedir. Hastaların %4'ünde alerjik deri reaksiyonları gözlenmektedir (8).

#### **2.1.10.4. Yüzeysel mesane tümörlerinde erken sistektomi**

Erken sistektomi daha iyi klinik sonuçlar sağladığından yüksek evre kasa invaziv olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi uygulama zamanı bu hastaların prognozu ve genel sağkalımı için çok önemlidir çünkü zaman kaybına neden olan BCG ve kemoterapi döngüleri, tedavide gecikmeye yol açacak ve hastanın hayatını tehdit edecektir (72-73 Kasa invaze olmayan mesane tümörlü seçilmiş hastalarda erken sistektomi yapmak için ciddi nedenler bulunmaktadır:

- T1 tümörü olan ve radikal sistektomi uygulanan T1 tümörlü hastaların %27-51'inde kas invazyonu saptanmıştır.
- Yüzeysel mesane tümörü olan hastaların bir kısmında progresyon saptanarak kas invazyonu görülmektedir.
- Tümör nüksü saptanan yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlü hastalar, retrospektif olarak tarandığında erken sistektomi uygulanan grupta TUR Tm ve BCG tedavisi alan gruba göre daha iyi bir sağkalım oranı saptanmıştır.

Bu hastalarda radikal sistektomi kararı alınırken operasyonun riskleri, morbiditesi ve hastaların yaşam kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek ilerleme riski olan hastalara erken radikal sistektomi seçenek olarak sunulmalıdır. Bu hastalar:

- T1 yüksek dereceli, multipl ve/veya >3 cm olanlar
- T1 yüksek dereceli + cis olanlar
- Tekrarlayan T1 yüksek dereceliler
- Prostatik üretrada T1 yüksek dereceli ve cis olanlar
- Mikropapiller varyantlı ürotelyal karsinomu olanlardır.

### **2.1.10.5. İnvaziv mesane tümörlerinde tedavi**

Kas invaziv tümörlerin tedavisinde altın standart yöntem radikal sistektomidir. Bununla birlikte yaşam kalitesini konu alan güncel yayınlarla, mesane koruyucu tedavilere ilgi artmaktadır. Amerika ve Almanya gibi bazı ülkelerde erken sistektomi favori iken, İngiltere gibi diğer ülkelerde radyoterapi ve/veya kemoterapi ilk seçenek olarak uygulanmakta ve kurtarıcı tedavi için sistektomi ertelenmektedir. Performans durumu ve yaş da tedavi seçimini etkilemekte ve sistektomi; eşlik eden hastalığı olmayan daha genç hastalarda tercih edilmektedir. Mesane koruyucu cerrahiyle birlikte neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi; radikal sistektomiye uygun bir alternatif olabilir.

Sistektomi için birincil endikasyon; kas invaziv mesane kanseri T2-T4a, N0-NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli kasa invaze olmayan tümörler (T1 G3 ve BCG dirençli Cis) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller tümörlerdir. Cerrahi dışı tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde veya mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda; ilave olarak değişik epitelium hücreli kanser dışı tümörlerde kurtarma sistektomisi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir. Bölgesel lenf nodu metastazı T evresine bağlıdır, T1 evresinde %10'dan az, T3-T4 evresinde ise neredeyse %33 oranındadır (43).

### **2.1.10.6. Metastatik tümörlerde tedavi**

Çevre dokulara ve karın duvarına infiltre tümörde sistektomi olanaksızdır. Bunlara radyoterapi veya sistemik kemoterapi uygulanabilir (49).

## 2.2. Trombositler ve Ortalama trombosit hacmi (MPV)

### 2.2.1. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli rol oynar. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (74).

İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır (75).

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10<sup>9</sup>/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarından fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (76). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve tromboxan A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α- granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β- tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit oluşturulur (77).

### 2.2.2. MPV

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (78). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (79). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülür (80). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL)(80).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler (81,82,83). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir (78). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel siklusedan etkilenmez (78,79,80).

Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler (82). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır (78,83). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (83). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (79,84).

MPV, platelet boyutlarını en doğru gösteren belirteçtir ve platelet fonksiyonunun markırı olarak düşünülmektedir. MPV yüksekliği, tromboz eğiliminde artan, protrombotik faktör trombosan a2'nin fazlalığına tepki olarak trombosit fonksiyonları ve dolayısıyla MPV artar (85,86). Platelet fonksiyonunda MPV, platelet sayısından daha değerlidir (87).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) kandaki trombositlerin hacimlerinin ortalamasının içerir ve rutin kan testleri içerisinde yer alır. Trombosit üretiminde artış olduğunda, MPV de artmaktadır. Trombosit hacminin 10 femtolitre (fl) üzerinde olması büyüklüğü, 6 fl altında olması küçüklüğü ifade eder . Trombositlerin hacim parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal öneme sahip olabilir (88).

Büyük trombositler enzimatik ve metabolik olarak küçük trombositlerden daha aktiftir ve daha fazla tromboksan A2 üretirler (89) Ortalama trombosit hacmi hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Akut miyokard infarktüsü, akut serebral iskemi ve geçici iskemik ataklarda trombosit hacminde artış olduğu bildirilmiştir (90).

Trombosit fonksiyonlarındaki bozuklukların KYA (koroner yavaş akım) 'ın gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (91). KYA hastalarında bu anlamda antiplatelet tedavinin yararının olabileceği düşünülebilir (92). Ortalama trombosit hacminin (MPV) yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir; bu da miyokard infarktüsü için bir risk faktörü olabilir (93).

Trombosit hacmi ne kadar büyükse trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir (94). Büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir (95). Büyük trombositler adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. Büyük trombosit hacmini gösteren artmış MPV, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (96-97). Artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonun kardiyovasküler hastalıklar için risk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98).

MPV ile hipertansiyon (99) ve dislipidemi (100) arasında ilişki olduğunu bildiren birkaç vaka kontrollü çalışma mevcuttur.

Yaşlı sağlıklı sigara içen bireylerde MPV'nin arttığını (101) ama genç sağlıklı bireylerde sigara içiciliği ile MPV arasında bağ olup olmadığı bilinmemektedir.

Kanser hücreleri ile trombositler arasındaki etkileşim uzun süredir bilinmektedir. Kanser hastalarında trombosit aktivasyonu ve tromboembolik olaylar sık sık meydana gelmektedir.(102-103) Akciğer kanseri de dahil olmak üzere kanser hastalarında trombositoz da sık görülmekte ve artmış trombosit sayısı kötü survi ile ilişkilidir (104-105). Pedersen LM ve ark.'ı 1115 akciğer kanseri hastasında trombositozu araştırmışlar ve bu hastalardaki trombositoz prevalansını %32 olarak bulmuşlar (104).

MPV artışı kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) (101) ve sigara içimi (106) gibi göğüs hastalıklarını ilgilendiren patolojilerde gösterilmiştir.

MPV ile inme prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda MPV ve inme prognozu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (107-108). Geç dönem prognoza yönelik yapılmış, çok sayıda hastadan oluşan prospektif çok merkezli bir çalışmada iskemik inme geçirmiş olan hastalarda MPV büyüklüğünün tekrarlayan inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada MPV ile iskemik inme arasında anlamlı ilişki bulunduğu halde hemorajik inme arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (109). İskemik inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada MPV ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine aynı çalışmada MPV ile sepsis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (110).

MPV ile kanser ilişkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Mide kanserli hastaların ameliyat öncesi MPV değerlerinin incelendiği bir çalışmada tümör boyutu büyük olan hastalardaki MPV değerlerinin tümör boyutu küçük olan hastalardaki değerlere göre daha yüksek olduğu bulunmuş. (111). Tiroid kanserli hastalarda ve sağlıklı hastalardaki MPV değerlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, tiroid kanserli hastalardaki MPV değerlerinin normal hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuş(112). Endometrium kanseri ile MPV ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada endometrium kanserli hastalarda MPV'nin sağlıklı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş ayrıca ileri evre endometrium kanserli hastalardaki MPV değerleri tüm drublara göre daha yüksek saptanmış(113). Pankreas kitlelerinde yapılan bir başka MPV ile ilgili bir çalışmada ise, rezeksiyon sonrası patolojileri malign olan hastalardaki MPV değerleri, benign olanlara göre daha yüksek bulunmuş (114).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2003-2013 yılları arasında mesane tümörü nedeni ile TUR-TM uygulanan 220 hasta Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan araştırma başvurusu onayı (Ek 1) alınarak retrospektif olarak incelendi. 18 yaş altı hastalar, bilinen hematolojik hastalığı olan veya tedavi gören hastalar, aktif sistemik veya lokal enfeksiyonu olan hastalar, bilinen başka malignitesi olan hastalar, herhangi bir malignite nedeniyle kemoterapi almış ve alıyor olan hastalar ve TUR-TM sonrası benign patolojiye sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların, preoperatif MPV değerleri, tümör boyutları (<3 cm, > 3 cm), tümör sayıları, tümörün morfolojik özellikleri (papiller, solid, mixt), patolojik özellikleri evre Ta-T1-T2 (TNM evreleme sistemi, 2002), grade 1-3 (WHO sınıflaması, 1974), ilk TUR-TM sonrasındaki birinci kontrol sistoskopi öncesi MPV değerleri, takip süreleri, intrakaviter tedavi alıp almama durumları, nüks ve progresyon durumları, ek tedavi gereksinimleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Tüm hastalar TUR-TM ve birinci kontrol sistoskopi öncesi anestezi tarafından değerlendirildi. Hastalar genel anestezi altında litotomi pozisyonunda uygun saha temizliği ve örtümü yapılarak operasyona alındı. Hastalara 26 Fr rezektoskop ve 24 Fr loop (Karl Storz W118) kullanılarak, endovizyon sistem ile standart transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-TM) uygulandı.

TUR-TM ve kontrol sistoskopi uygulaması için rutin olarak alınan ve çalışmamız için gerekli olan, MPV'ye içeren hemogram kanı, oda sıcaklığında antekubital venden alındı ve EDTA'lı tüpe konulduktan sonra hemogram tayini, Becman Coulter LH 780, USA analizöründe elektriksel impedans metodu kullanılarak yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi

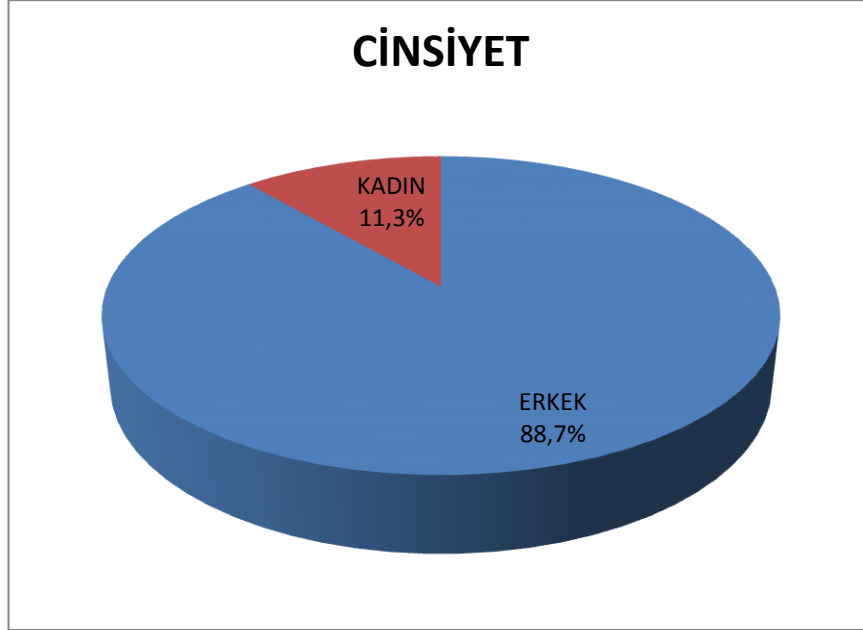


kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin bağımsız 3+ grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi ve Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi; bağımlı grup karşılaştırmalarında Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

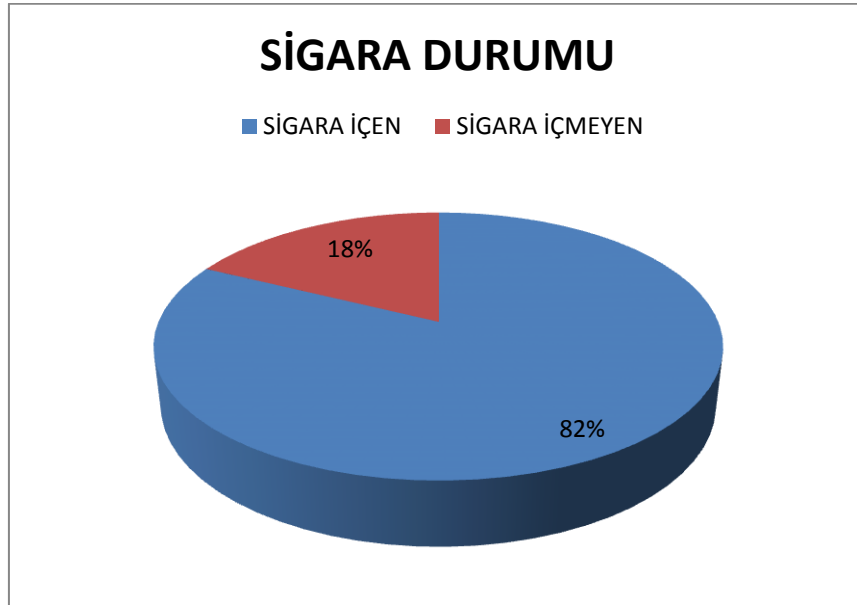
Hastaların TUR-TM ve birinci kontrol sistoskopi öncesi MPV değerleri, tümörün morfolojik ve patolojik özellikleri ile nüks ve progresyon ile olan ilişkisi incelendi.

#### 4. BULGULAR

Hastaların yaşı 25 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama yaş 70 ±11,9 idi. 220 hastanın 195'i erkek, 25'i ise kadın cinsiyetteydi. (Grafik 1) Erkek kadın oranı 7,8/1 idi. 181 Ohastada sigara öyküsü mevcutken, 39 hastada sigara öyküsü yoktu. (Grafik 2).



**Grafik 1: Mesane tümörlerinde cinsiyet dağılımı**



**Grafik 2: Mesane tümörlerinde sigara içme durumu**

Çalışmamızdaki 220 hastanın 59' unun (%26,8) tümör boyutu < 3 cm iken 161'inin (%73,2) tümör boyutu > 3 cm idi. Preoperatif dönemde bakılan MPV değerinin <3 cm lik ve > 3 cm lik hasta grubunda farklı olmadığı bulundu. (p= 0,342 ) (Tablo 8).

**Tablo 8: Tümör boyutu ile preoperatif MPV değeri ilişkisi**

	n	Ortalama ± Std. Sapma	Medyan (Min-Maks)	p
<3cm	59	1,09154	8,40 (6,90-11,20)	0,342
>3cm	161	1,11029	8,30 (6,50-11,90)	

Tümör çapı < 3 cm lik hasta grubunda, TUR-TM öncesi bakılan MPV ile TUR-TM sonrası 3.aydaki kontrol sistoskopi öncesinde bakılan MPV değerleri ve bu değerlerin farkı hesaplandı. Bu grupta bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. (p= 0,009) Aynı işlem tümör çapı > 3 cm lik hasta grubunda uygulandı ve MPV değişiminin bu grupta anlamlı olduğu bulundu. (p= 0,000) (Tablo 9).

**Tablo 9: Tümör boyutu ile TUR-TM öncesi ve ilk kontrol sistoskopi öncesi bakılan MPV değeri değişimi ilişkisi**

	Sayı	TUR-TM öncesi MPV Medyan (Min-Maks)	İlk kontrol sistoskopi öncesi MPV Medyan (Min-Maks)	MPV' deki düşme (%)	P
<3 cm	59	8,4 (6,9-11,2)	8,1 (6,5-10,9)	2,63	0,009
>3 cm	161	8,3 (6,5-11,9)	7,8 (5,7-11,1)	7,18	0,000

Tümör sayısı ile preop MPV değerleri arasındaki ilişki incelendi. Hastaların tümör sayıları tek, iki, üç, dört, beş ve beşin üzeri olarak ayrı ayrı gruplandırıldı. Tümör sayısı ile preop MPV değerleri arasında ilişki bulunmadı (p=0,155). Tümör sayısı ile MPV değeri ilişkisi, tümör çapı < 3 cm ve > 3 cm lik grupta değerlendirildi. Tümör sayısının tek yada multiple olmasının her iki grupta anlamlı olmadığı bulundu. (< 3 cm lik grup için p değeri =0,527, > 3 cm lik grup için p değeri=0,134).

TUR-TM öncesi tümörün morfolojik yapısı ile MPV değerleri değerleri arasındaki ilişki incelendi. 220 hastanın 152' si (%69) papiller, 59' u (%26,9) solid, 9' u (%4,1) ise mixt tip tümöral morfolojiye sahipti. Tümör morfolojisi ile preoperatif MPV değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p=0,166) (Tablo 10).

Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 68 hastanın (%30,9) Ta, 93 hastanın (%42,2) T1, 59 hastanın (%26,9) ise T2 evresinde olduğu görüldü. Preoperatif bakılan MPV değerlerinin tümör evresi ile olan ilişkisi incelendiğinde, patolojik evre ile preoperatif MPV değerleri arasında ilişki bulunmadı (p=0,054) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan 220 hastanın 15' i (%6,8) grade 1, 94' ü (42,1) grade 2, 111' i ise (%51,1)grade 3 histopatolojiye sahipti. Tümör grade'i ile preoperatif MPV ilişkisi incelendiğinde, grade ile preoperatif MPV değerleri arasında ilişki bulunmadı. (p=0,109) (Tablo 10).

**Tablo 10: Tümörün morfolojik ve patolojik özelliklerinin preoperatif MPV değeri ilişkisi**

	n	Ortalama ± Std. Sapma	Medyan (Min-Maks)	p
Papiller	152	1,0825	8,4 (6,5-11,9)	0,166
Solid	59	1,2002	8,1 (6,5-11,8)	
Mixt	9	0,7160	8,4 (7,4-9,4)	
Ta	68	1,1074	8,55 (6,7-11,9)	0,054
T1	93	0,9891	8,4 (6,5-11,2)	
T2	59	1,2417	7,9 (6,5-11,8)	
Grade 1	15	0,9107	8,3 (6,7-10,1)	0,109
Grade 2	94	1,0599	8,6 (6,5-11,2)	
Grade 3	111	1,1571	8,2 (6,5-11,9)	

Mesane tümörü nedeni ile TUR-TM uygulanan hastalara, risk gruplarına göre düzenli aralıklarla kontrol sistoskopiler uygulandı. Hastaların takip sistoskopilerinde yeni tümöral oluşumların saptanması nüks, patolojik bulgularında evre yada grade de yükselme olması progresyon olarak kabul edildi. Hastalar nüks olup olmaması ve

progresyon olup olmaması durumlarına göre gruplandırıldı ve TUR-TM öncesi bakılan MPV değerleri ile nüks olanlarda nüks öncesi, progresyon olarda ise progresyon öncesindeki MPV değerlerinin değişimi hesaplanarak MPV değerindeki düşüş için istatistiksel anlamlılık arandı. Nüks yada progresyon saptanmayan hastalarda ilk TUR-TM uygulamasını takiben 3.aydaki MPV değeri hesaplanarak değişimler kaydedildi. Buna göre;

Çalışmaya alınan 220 hastanın 161'inde (% 73,1) nüks gözlenmezken, 59 (%26,9) hastada nüks saptandı. Nüks saptanmayan hastaların preop ve postop MPV değerleri arasındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.(p=0,000). Nüks olan 59 hastadaki değişimler incelendiğinde ise MPV değerlerindeki düşüşün bu grupta anlamlı olduğu bulundu.(p=0,000) (Tablo 11).

Hastaların 204'ünde (%92,7) progresyon gözlenmezken, 16'sında (%7,3) ise progresyon gözlemlendi. Progresyon saptanmayan hastaların preop ve postop MPV değerleri arasındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.(p=0,000). Progresyon olan hastalardaki değişimler incelendiğinde ise MPV değerlerindeki düşüş, hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı istatistiksel olarak hesaplanamadı. (Tablo 11).

**Tablo 11: Nüks ve progresyon durumlarına göre MPV değerlerindeki değişimler**

	Sayı	TUR-TM öncesi MPV Medyan (Min-Maks)	İlk kontrol sistoskopi öncesi MPV Medyan (Min-Maks)	MPV' deki düşme (%)	P
<b>Nüks yok</b>	161	8,3 (6,5-11,9)	8,0 (5,9-10,9)	6,7	0,000
<b>Nüks var</b>	59	8,4 (6,5-11,0)	7,8 (5,7-11,1)	3,5	0,000
<b>Progresyon yok</b>	204	8,3 (6,5-11,9)	8,0 (5,7-11,1)	7,1	0,000
<b>Progresyon var</b>	16	*	*	*	*

\*hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı

Ayrıca nüks olan ve olmayan hastaların preop dönemdeki MPV değerleri kendi içinde analiz edildi. Aynı işlem progresyon olan ve olmayan hastalarda yapıldı. Nüks olan ve olmayan hastaların preop dönemdeki MPV değerleri arasında fark

bulunmadı.(p=0,858). Progresyon olan hasta sayısının yetersizliği nedeni ile progresyon olan ve olmayan hastaların preop dönemdeki MPV değerlerinin ilişkisi analiz edilemedi.

Hastaların patolojik verileri incelendi. Evre ve grade durumlarına göre ayrı ayrı incelenen hastalar, bu kez birlikte incelendi. Hastalar TaG1, TaG2, T1G2, T1G3 ve T2G3 olarak ayrı ayrı gruplandırıldı. Gruplar arası preop ve postop MPV değerlerindeki değişimler incelendiğinde, MPV düşüşünün her grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu ancak gruplar arasında anlamlı olmadığı bulundu.(p=0,109)(Tablo 12).

**Tablo 12: Evre ve grade birlikte incelendiğinde MPV değerlerindeki düşüş**

	n	MPV' deki düşme (%)	p
<b>TaG1</b>	14	6,9	0,109
<b>TaG2</b>	47	7,7	
<b>T1G2</b>	46	6,1	
<b>T1G3</b>	46	5,6	
<b>T2G3</b>	58	5,4	

Mesane tümörü nedeni ile TUR-TM uygulanan hastalar, patoloji sonuçları ve tümörün sistoskopik özellikleri incelenerek risk gruplarına ayrıldı. Kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalara risk gruplarına göre izlem, intrakaviter kemoterapi, intrakaviter immünoterapi protokolleri uygulandı. Hastalar intrakaviter tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. İntrakaviter tedavi almayan 164 hastaki MPV düşüşü intrakaviter tedavi alan 56 hastaki MPV düşüşüne göre anlamlı olarak daha düşük idi. (p=0,31) (Tablo 13).

**Tablo 13: İntrakaviter tedavi alan ve almayan gruplardaki MPV düşüşleri**

	n	MPV' deki düşme (%)	p
<b>İntrakaviter tedavi alan</b>	56	3	0,31
<b>İntrakaviter tedavi almayan</b>	164	5,3	

Alt grup analizlerinde ise nüks olmayan 161 hastanın 35 'inin (%21,7) intrakaviter tedavi aldığı, 126'sının (%78,3) ise intrakaviter tedavi almadığı görüldü. Nüks olmayan hasta grubunda, intrakaviter tedavi almayan hastalardaki MPV düşüşü, intrakaviter tedavi alan hastalardaki düşüşe göre anlamlı olarak daha düşük idi. (p=0,29). Nüks olan 59 hastanın ise, 21'inde (%35,5) intrakaviter tedavi alma öyküsü varken, 38'inde (%64,5) yoktu. Nüks olan grupta, intrakaviter tedavi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında MPV düşüşü açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=0,419). Progresyon olmayan 204 hastanın 54'ünün (%26,4) intrakaviter tedavi aldığı 150'sinin (%73,6) ise intrakaviter tedavi almadığı görüldü. Progresyon olmayan hasta grubunda, intrakaviter tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, MPV düşüşü açısından anlamlı fark saptanmadı. (0,052) Progresyon olan 16 kişilik hasta grubunda ise 2 hastanın (%12,5) intrakaviter tedavi aldığı, 14 hastanın (%87,5) intrakaviter tedavi almadığı görüldü. Bu grupta hasta sayısı yetersizliği nedeni MPV düşüşü açısından istatistiksel analiz yapılamadı. (Tablo 14).

**Tablo 14: İtrakaviter tedavi alan ve almayan hastaların nüks ve progresyon durumlarına göre MPV düşüşü ilişkisi**

		n	MPV' deki düşme (%)	p
Nüks olmayan	İtrakaviter tedavi alan	35	2,4	0,029
	İtrakaviter tedavi almayan	126	5	
Nüks olan	İtrakaviter tedavi alan	21	5	0,419
	İtrakaviter tedavi almayan	38	5,5	
Progresyon olmayan	İtrakaviter tedavi alan	54	3	0,052
	İtrakaviter tedavi almayan	150	5	
Progresyon olan	İtrakaviter tedavi alan	2	6	*
	İtrakaviter tedavi almayan	14	9	

\*hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı

Hastalar aldıkları intrakaviter tedavilere göre gruplandırıldı. İntrakaviter tedavi alan 56 hastanın 32 tanesinin BCG immünoterapisi, 14 tanesinin epirubicin kemoterapisi, 10 tanesinin ise mitomycin- c kemoterapisi aldığı görüldü. Gruplar arasında MPV düşüşü açısından analiz yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,155$ )(Tablo 15).

**Tablo 15: İntrakaviter BCG, epirubicin, mitomycin- c tedavisi alan hastalardaki MPV düşüşü ilişkisi**

	n	MPV' deki düşme (%)	p
<b>BCG</b>	32	5,1	0,155
<b>Epirubicin</b>	14	4,8	
<b>Mitomycin- c</b>	10	6,4	



## 5. TARTIŞMA

Mesane kanseri; ürener sistemin en sık görülen malignitesidir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın Ocak 2014 de yayınladığı Türkiye Kanser istatistikleri Raporu'na göre, mesane kanseri tum yaş gruplarındaki erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (115). Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında mesane mukozasına (Ta, karsinoma in situ (CIS)) veya submukozasına (T1) sınırlı olarak gorulmektedir (116). Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin sağaltımında en ciddi sorunlardan biri tümörün %50-70 gibi bir oranda nüks etmesidir; yine bu tümörlerin %10-15'lik bir bölümünün evre açısından progresyon göstereceği bilinmektedir (117).

Nüks tümörün zamanını ve patolojik özelliklerini öngörebilmek mesane tümörlerine yaklaşımda oldukça önemlidir

Çalışmamızda TUR-TM öncesi ve sonrası MPV değerlerinin, morfolojik ve patolojik özellikler, nüks ve progresyonla olan ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Mide kanseri nedeni ile gastrektomi operasyonu yapılmış 50 hastada yapılan bir çalışmada, preoperatif tümör boyutları ile MPV değerleri arasındaki ilişki incelenmiş ve tümör boyutu arttıkça MPV nin de buna paralel olarak arttığı sonucu bulunmuş. (111). 152 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelendiği güncel bir çalışmada, total tiroidektomi uygulanan papiller tiroid kanserli hastalarda preoperatif MPV değerleri, normal hastalara göre yüksek bulunmuş, cerrahi rezeksiyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı MPV düşüşü olduğu sonucuna varmışlar.(112). Non-İnvaziv düşük dereceli mesane tümörlerinde, tümör boyutunun ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı ile ilişkisinin değerlendirildiği 85 hastalık retrospektif bir çalışmada sadece  $\geq 3$ cm mesane tümörlerinde ameliyat öncesi ve sonrasındaki MPV ve PLT değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmış ve yazarlar tümör boyutu artışının trombositler üzerinde uyarısı etkisi sonucuna varmışlardır. (118). Bizim çalışmamızda TUR-TM öncesi bakılan MPV ile TUR-TM sonrası 3.aydaki birinci kontrol sistoskopi öncesinde bakılan MPV değerleri ve bu değerlerin farkı hesaplandı ve MPV değerlerindeki düşüş, tümör boyutu hem 3 cm'den küçük olan grupta hemde 3cm' den büyük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0,009) Tümör boyutu 3cm'den büyük mesane tümörüne sahip

hastalardaki MPV düşüşünde, 3 cm' den küçük mesane tümörlü hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. (p=0,000). Bu bilgilere dayanarak, tümör boyutunun cerrahi olarak azalması ile trombosit fonksiyonları üzerindeki uyarıcı etkinin azaldığı söylenebilir.

Çalışmamızda tümör boyutunun yanı sıra, tümör sayısı ile MPV değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Tümörün tek yada multiple olmasının preoperatif bakılan MPV değerleri ile istatistiksel bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varıldı.(p=0,155). Bu bilgilerden yola çıkılarak, trombosit fonksiyonları üzerinde tümör sayısının değil tümör boyutunun daha önemli bir etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Endometrium kanseri ile MPV ilişkisinin incelendiği 291 endometrium kanserli, 250 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 541 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada MPV, bütün endometrium kanserli hastalarda, kontrol grubuna göre bir miktar yüksek bulunmuş, ayrıca geç dönem endometrium kanserli hastalarda, erken dönem ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ve sonuç olarak, MPV nin ileri evre endometrium kanserlerini öngörmede bir marker olabileceği bildirilmiştir (113). Osada ve arkadaşlarının mide kanseri nedeni ile opere ettikleri 40 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, ileri evre mide kanserlerinde MPV değerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.(119). Başka bir çalışmada mide kanserlerinde cerrahi tümör rezeksiyonu sonrası MPV değerlerinin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ek olarak mide kanserinde MPV değerleri ile TNM evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada etyolojisinde enflamasyonun ve trombosit aktivitesinin önemli olduğu mide kanseri tanı ve takibinde, MPV nin umut verici ve kolay kullanılabilir bir biyomarker olabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır (120). Benzer ilişkilerin irdelendiği bir başka çalışmada ise, epitelyal over kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif MPV değerlerinin sağlıklı popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, MPV değerleri ile TNM evresi, grade ve cerrahi başarı arasındaki ilişkiler incelenmiş ancak MPV değerleri ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (121). Can ve arkadaşlarının, mesane tümörü nedeni ile opere ettikleri 267 hastanın

verilerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, MPV ve PLT'nin mesane kanserlerinde invazyonu öngörmeye önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (122).

Bizim çalışmamızda bütün evre ve grade lerde preoperatif bakılan MPV değerlerinde istatistiksel bir fark saptanmazken, bütün evre ve grade lerde TUR-TM sonrası birinci kontrol sistoskopi öncesi bakılan MPV düşüşü istatistiksel olarak anlamlı saptandı, fakat yapılan alt grup analizlerinde ileri evrede MPV düşüşünün düşük evreye göre, yada yüksek gradeli bir tümördeki düşüşün düşük grade li bir tümöre göre daha fazla olduğu sonucuna varılamadı.(p=0,109).

MPV nin pankreas kitleleri ile ilişkisinin 92 hastanın verilerine dayanarak incelendiği bir çalışmada, pankreatik solid tümöre sahip hastalardaki MPV değerlerinin, fonksiyonel olmayan pankreatik nöroendokrin tümöre sahip hastalara göre daha yüksek değerlerde olduğu bulunmuş. Pankreatik adenokarsinomları, non-fonksiyone pankreatik nöroendokrin tümörlerden ayırmada MPV'nin anlamlı bir prediktif değeri olduğunu saptanmış ve bu açıdan bakıldığında MPV'nin sadece bir tümör belirteci veya invazyonu gösterme aracı olma yanında ayırıcı tanıda da kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (114).

Bizim çalışmamızda tümörün morfolojik özellikleri papiller, solid ve mixt tip olarak üç grupta değerlendirildi. Sonuç olarak her üç grupta da, TUR-TM öncesi MPV değerleri ile birinci kontrol sistoskopi öncesi MPV değerleri değişimi açısından anlamlı fark bulunmadı.(p=0,166) Benign sahip hastalar çalışmamızın dışlama kriterlerinden birisi olduğundan benign ve malign mesane tümörlerindeki MPV değerleri ilişkisi incelenemedi.

Mesane tümörlerinin en belirgin özelliklerinden birisi nüks olasılığının çok yüksek olmasıdır. Çalışmamızda yaklaşık % 30 hastada nüks gözlemlendi. Nüks olan ve olmayan hastalarda ki MPV değişimleri izlendiğinde, hem nüks olanlarda hemde nüks olmayanlarda MPV düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0,000) Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasada nüks olan hastalardaki MPV nin yüzde olarak kantitatif düşüşü nüks olmayanlara göre daha azdı. (% 6,7 ye % 3,5) Çalışmamızdaki hastaların progresyon oranı % 7 olarak bulundu ve hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile MPV değerleri ile progresyon arasında istatistiki ilişki olup olmadığı incelenemedi.

Mesane tümörlü hastalarda nüks ve progresyonu önlemek için tümörün kliniko-patolojik özellikleri göz önüne alınarak hastalara ya intrakaviter immünoöterapi yada intrakaviter kemoterapi verilmektedir (123). Çalışmamızda intrakaviter tedavi alan ve almayan hastalardaki MPV düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,31$ ). Ancak intrakaviter tedavi almayan gruptaki MPV düşüşü, alan gruptaki düşüşüye göre daha anlamlı idi. Yapılan alt grup analizlerinde hastaların bca immünoöterapisi, mitomisin-c veya epirubicin kemoterapisi almaları ile MPV düşüşü arasında farkta saptanmadı ( $p=0,155$ ). Bca immünoöterapisinin kemoterapötik ajanlara, kemoterapötik ajanların ise birbirlerine MPV düşüşü açısından üstünlüğünde saptanmadı. Buradan yola çıkarak, daha düşük riskli, intrakaviter tedavi gereksinimi olmayan, nüks ve progresyon olasılığı daha düşük hastalarda MPV düşüşünün daha anlamlı olduğu, intrakaviter tedavi alan nüks ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ise intrakaviter tedaviye cevaben gelişen enflamasyonun, trombosit fonksiyonlarını uyarıcı etkisi nedeni ile bu gruptaki MPV düşüşünün daha az olduğu sonucuna varılabilir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda primer mesane tümörü nedeni ile opere edilen 220 hastanın TUR-TM öncesi ve sonrası MPV değerlerinin, morfolojik ve patolojik özellikler, nüks ve progresyonla olan ilişkisini inceledik.

1. TUR-TM öncesi ve sonrası bakılan MPV değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır, tümörün daha büyük boyutlu olduğu hastalarda ki MPV düşüşü daha fazla olmaktadır. Tümör boyutunun direk olarak trombosit fonksiyonlarını uyarıcı etkisi olduğu ve tümör boyutunun azalması ile bu uyarıcı etkinin ortadan kalkması sonucu trombosit fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kabul edilen MPV ninde düştüğü söylenebilir.
2. Çalışma sonuçlarımızın verilerine bakıldığında, tümör sayısının, patolojik evre ve grade'in, tümörün morfolojik özelliklerinin hem preoperatif MPV değerleri ile hemde birinci kontrol sistoskopi öncesi bakılan MPV değişimi ile doğrudan bir ilişkisi bulunmamaktadır.
3. Çalışmamızda nüks olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı MPV düşüşü saptandı. Ancak nüks olan hastalardaki MPV düşüşü nüks olmayan hastalarinkine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşüktü. Nüks yüzdemizin literatürden az olması nedeni ile nüks olan hasta sayısının az olması, bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların desteğine ihtiyaç duymaktadır.
4. Çalışmamızda, TUR-TM sonrası hangi ajan olduğuna bakılmaksızın intrakaviter tedavi alan ve almayan hastalardaki MPV düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak intrakaviter tedavi almayan gruptaki MPV düşüşü, alan gruptaki düşüşe göre daha anlamlı idi. Buradan yola çıkarak, daha düşük riskli, intrakaviter tedavi gereksinimi olmayan, nüks ve progresyon olasılığı daha düşük hastalarda MPV düşüşünün daha anlamlı olduğu, intrakaviter tedavi alan nüks ve progresyon olasılığı yüksek hastalarda ise intrakaviter tedaviye cevaben gelişen enflamasyonun, trombosit fonksiyonlarını uyarıcı etkisi nedeni ile bu gruptaki MPV düşüşünün daha az olduğu sonucuna varılabilir.

Günümüzde MPV birçok kanser tanısında ve takibinde bir belirteç olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Mesane tümörlerinde belirgin nüks ve progresyon riski olması nedeni ile daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir. Mesane kanserinde MPV değişikliklerinin, hastalığın takibinde nüks ve progresyonu öngörmeye daha değerli bilgilere ulaşılabilmesi için, hasta sayısının daha çok olduğu, prospektif olarak planlanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289–293.
2. Parkin DM, Whelan SL, Felay J, et al: *Cancer Incidence in Five Continents, Volume VIII (No. 155)*. Lyon, France, IARC Publications, 2002.
3. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1998: p.725-740.
4. David P. Wood, Jr, MD. Urothelial tumors of the bladder chapter 80. *Campbell Walsh Urology* 10th. Edition 2012
5. Hoffmann D, Masuda Y, Wynder EL Alpha-naphthylamine and betanaphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:255–256
6. Spruck 3rd CH, Rideout 3rd WM, Olumi AF, Ohneseit PF, Yang AS, Tsai YC, et al. Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: Relationship to tobacco usage. *Cancer Res*. 1993;53,1162–1166.
7. Vineis P, and Simonato L: Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach. *Arch Environ Health* 46: 6–15, 1991.
8. Edward M. Üriner Traktın Ürotelyal Tümörleri, *Campbell Üroloji* 8. Baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2005.s.2732–2843.
9. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66: 4–34.

10. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000;88:398–406.
11. Messing EM (çeviri: Baltacı S, Zümrütbağ AE, Akand M, Gülpınar Ö). Üriner traktın ürotelyal tümörleri. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Editörler). *Campbell Urology*. 8. Baskı. 4.Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.2732-65.
12. Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL, et al: Carcinoma of the bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl Med* 1988;318:1028
13. Bahs MR, Scimahl D: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamidetreated rats by additional medication with mesna and dimesna. *Cancer* 1983; 51:606-46. Bates M.N,
14. Tekin A. Mesane kanserlerinde etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Özen H, Türkeri L. (Editörler). *Üroonkoloji kitabı*. Ankara: Ertem Basım Yayın 2007:151-7.
15. Moore LE, Smith AH, Clarence E, et al. Arsenic related chromosomal alterations in bladder tumors. *JNCI* 94(22):1688-96, 2002
16. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM: Bladder cancer and renal transplant recipients: *Urology* 1997;50:525
17. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men: *N Engl J Med* 1999;346:1390
18. Tanagho EA, Mcaninch JW. Smith Genel Üroloji. Kazancı G. (Çeviri Editörü) İstanbul: Nobel tıp kitabevleri: 2009.s.308-28.
19. Özen H, Türkeri L. *Üroonkoloji kitabı*. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 151-257.



20. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström U, Stöckle M, Sternberg C. Non-muscle invasive bladder cancer. EAU Guidelines 2002. s.1-45.
21. Young MJ, Soloway MS. Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin North Am* 1998 25: 603-611
22. Brausi M, Collette LI, Kurth K, ve ark. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder; a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31
23. Filbeck T, Roesler W, Knuchel R ve ark. 5 ALA induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology*, 53:77-81.1999.
24. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, et al: Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol* 36: 221–224, 1999.
25. Hatch TR, and Barry JM: The value of excretory urography in staging of bladder cancer [abstract]. *J Urol* 135: 49, 1986.
26. Yousem DM, Gatewood OM, Goldman SM, et al: Synchronous and metachronous transitional cell carcinoma of the urinary tract: prevalence, incidence, and radiographic detection. *Radiology* 167: 613–618, 1988.
27. Nurmi M, Katevuo K, and Puntala P: Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 22: 125–128, 1988.
28. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 163: 1693–1696, 2000.

29. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, et al: Computerized tomography: an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 142:972–974, 1989.
30. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al: Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 201: 185–193, 1996.
31. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 151-257.
32. Dillioğlugil Ö. Genitoüriner kanserlerde evrelendirme prensipleri. İstanbul: Deomed.Medikal Yayıncılık, 2001: 70-5.
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010.
34. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Prout GR Jr, Newall JB, Griffin PP, Perrone TL, Szyfelbein WA. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *Br J Urol*. 1982; 54(2): 152-157.
35. Özen HA, Akdaş A, Alkibay T, Altuğ U, Remzi D. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 1986; 18(4): 417-420.
36. Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP, Friedell GH. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol*. 1992; 148(5): 1413-1419.
- 37- Kiemeney LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL, Debruyne FM. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 1993; 150(1): 60-64.

38. Thompson RA Jr, Campbell EW Jr, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1993; 149(5): 1010-1011.
39. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol.* 1995; 153(6): 1823-1827.
40. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000; 163(1): 73-78.
41. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol.* 1994; 73(4): 403-408.
42. Van der Meijden, A. Böhle, B.Lobel, W. Osterlinck, E. Rintala, E. Solsona, et al. Kas invaziv olmayan mesane kanseri klavuzu. *Eur Urol.* Şimşek F.(çeviri editörü) CSA Global Publishing; 2007; 5-13.
43. Meijden A, Böhle A, Oosterlinck W, Lobel B, Rintala E, Solsona E et al. Non-muscle invasive bladder cancer. *EAU Guidelines 2005.* s.1-50.
44. Üroonkoloji Derneği (Türkiye). Mesane tümörlerinde tanı ve tedavi. İstanbul: Dernek;2003.
45. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46:170-176.

46. 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.
47. Epstein JI; Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1435-1448.
48. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, no. 10, 2nd ed. Geneva. 1999
49. İnci O, Aydın S. Mesane tümörlerinde ender metastazlar. Türk Üroloji Dergisi 1990;16(4):461-3.
50. Qasho R, Tommaso V, Rocchi G, Simi U, Deflini R. Choroid plexus metastasis from carcinoma of the bladder: case report and review of the literature. Journal of Neuro-Oncology 1999;45:237-40.
51. Morgan K, Srinivas S, Freiha FS. Synchronous solitary metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder to the testis. Urology 2004;64(4):808-9.
52. Zennami K, Yamada Y, Nakamura K, Aoki S, Taki T. Solitary brain metastasis from pT1, G3 bladder cancer. International Journal of Urology 2008;15:96-8.
53. Akman Y, Cam K, Kavak A, Alper M. Extensive cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. International Journal of Urology 2003;10:103-4.
54. Eissa S, Kassim SK, Labib RA, et al. Detection of bladder carcinoma by combined testing of urine for hyaluronidase and cytokeratin 20 RNAs. Cancer 2005; 103:1356-62.

55. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G. Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol*. 1983; 129(4): 730-733.
56. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Penick G, Culp D. Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology*. 1980; 16(2): 137-141.
57. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Gerald KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer*. 1990; 66(7): 1630-1635.
58. Herr HW and Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9 Pt B):1242-6.
59. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):303-14.
60. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol*. 2005; 174: 2134-37
61. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*. 2005; 174: 433- 37
62. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to Bacillus-Calmette- Guerin therapy. *J Urol*. 2005; 174: 2134 -37
63. Hendricksen K, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17:352–357

64. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-687.
65. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB, Dalal AV. Intravesical bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: experience with Danish 1331 strain. *J Urol* 1994;152(5):1424-8.
66. Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R, Wozniak P, Lorenz J. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guérin therapy: preliminary results. *BJU International* 2002;89:620-2.
67. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Arasody MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
68. Atakan ĞH, Kaplan M. Yüzeyel mesane tümörlerinde tedavi prensipleri. Erözenci NA, Ataus S (Editörler). *Üroloji* 2004. Ğstanbul:Ayhan Matbaası;2004. s.75-83
69. Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJ, et al. T-cell subset required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol*. 1993;150:1018-23.
70. Sylvester R, Oosterlinck W, Van der Meijden aP, A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190

71. Erdoğar N, İskit AB, Mungan AN. Prolonged retention and in vivo evaluation of cationic nanoparticles loaded with Mitomycin C designed for intravesical chemotherapy of bladder tumors. *J Microencapsul* 2012;29:576-582.
72. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:254–260.
73. Stockle M, Alken P, Engelmann U, et al. Radical cystectomy – often too late? *Eur Urol* 2006; 50:1132–1138.
74. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The platelet as a sponge :A review. *Blood* 1961;17:767-774.
75. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology; 9. Baski, 1993-Philadelphia-London.
76. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. 1991 W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
77. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 Apr;39(2):110-27.
78. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
79. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.

80. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387
81. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-213.
82. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
83. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
84. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-334. 141. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
85. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J: the biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B<sub>2</sub> production and megakaryocyte nuclear DNA concentration *Thromb Res* 1983;1:443-460
86. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Pinto CR: acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1337-1342
87. Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV: Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *S Afr Med J* 1988;73:36-39
88. Van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 109-23.



89. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987; 58: 714-7
90. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 253-7.
91. Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005;28:145-8.
92. Kurtođlu N, Akçay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87:777-9.
93. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404.
94. Cihan G, Yılmaz MB, et al. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003; 10: 529
95. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *Br Med J* 1984;289: 1576-8.
96. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
97. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.

98. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol* 1999;101:140-4.
99. West R, Mc Neill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-99
100. Chandler MA, Rennard SI. Smoking cessation. *Chest*, 2010. 137(2): p. 428-35.
101. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean thrombocyte volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 281-7.
102. Sun NC, McAfee WM, Hum GJ, Weiner JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies. *Am J Clin Pathol* 1979; 71:10-6.
103. Miller SP, Sanchez-Avalos J, Stefanski T, Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. *Cancer* 1967; 20:1452-65.
104. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9:1826-30.
105. Schwarz RE. Platelet counts and prognosis of pancreatic cancer. *Lancet* 1999; 353:2158-9.
106. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax*. 1988;43(1):61-4.
107. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26(6):995-9. 16. Sikka P, Jaafar WM, Bozkanat E, El-Solh AA. A comparison of severity of illness scoring systems for elderly patients with severe pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26(12):1803-10.

108. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Mean Platelet Volume and Peripheral Blood Count Response in Acute Ischemic Stroke. *Trakya Univ Tip Fak Derg* 2008;25(2):130-5
109. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35(3):622-6.
110. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is Elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35(7):1688-91.
111. Hindawi Publishing Corporation *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2013, Article ID 401623 Clinical Study Platelets and Inflammatory Markers in Patients with Gastric Cancer Joanna Matowicka-Karna, Zbigniew Kamocki<sup>2</sup> Beata Polińska, Joanna Osada, and Halina Kemonia
112. Mean Platelet Volume Could be a Possible Biomarker for Papillary Thyroid Carcinomas Suleyman Baldane, Suleyman H Ipekci, Mehmet Sozen, Levent Kebapcilar *Asian Pac J Cancer Prev* 2015, 16 (7), 2671-2674
113. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer; T. Oge, O. T. Yalcin, S. S. Ozalp & T. Isikci *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, April 2013; 33: 301–304
114. Kerem Karaman, Erdal Birol Bostanci, Erol Aksoy, Mevlut Kurt, Bahadır Celep, Murat Ulas, Tahsin Dalgic, Ali Surmelioglu, Mutlu Hayran, Musa Akoglu, The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011) e95–e98

115. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı web sayfası. [www.kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2009kanseraporu.pdf](http://www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf). Accessed 12.12.2014.

116. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.

117. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials Richard J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden, Willem Oosterlinck, J. Alfred Witjes, Christian Bouffoux, Louis Denis, Donald W.W. Newling, Karlheinz Kurth *Eur Urol* 2006;49 466–477

118. The Evaluation of The Association of Tumor Size with Platelet Count and Mean Platelet Volume in Low-grade Non-Invasive Bladder Cancer Mehmet Bilgehan Yüksel, Osman Köse, Ayhan Karaköse, Mehmet Kaba, Bilal Gümüş, Yusuf Ziya Ateşci, *thecystoscope* 2013; 2148-1547

119. Osada J, Rusak M, Kamocki Z ve ark. Platelet activation in patients with advanced gastric cancer. *Neoplasma*. 2010;57(2):145-50.

120. Kılınçalp S, Ekiz F, Basar O ve ark. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2013 Mart 28. [Epub ahead of print] <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/09537104.2013.783689>

121. Y. Kemal, G. Demirağ, K. Ekiz ve İ. Yücel, Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2014; Early Online: 1–4 © 2014 Informa UK, Ltd.

122. Can C, Baseskioglu B, Yilmaz M ve ark. Pretreatment parameters obtained from peripheral blood sample predicts invasiveness of bladder carcinoma. Urol Int. 012;89(4):468-72.

123. M. Babjuk (Chair), A. Böhle, M.Burger, et al. Guidelines on Non-Muscle invasive (Ta, T1 and CIS) Bladder cancer Uroweb 2015

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 16/09/2014  
TOPLANTI NO : 2014/17

#### KARARLAR :

- 6- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-154-16/09 Protokol no'lu olan "Mesane Tümörlü Hastalarda TUR Öncesi ve Sonrası MPV Değerlerinin, Patolojik Özellikler, Nüks ve Progresyonla Olan İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günayr ÖZBAKIŞ DENGİZ  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı