



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**MESANE TÜMÖRÜNDE KULLANILAN MESANE İÇİ
KEMATERAPÖTİK İLAÇLARIN MESANE FONKSİYONU ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN SIÇANLAR ÜZERİNDE DENENEREK İN VİTRO
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sebahattin ALBAYRAK
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2011



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**MESANE TÜMÖRÜNDE KULLANILAN MESANE İÇİ
KEMATERAPÖTİK İLAÇLARIN MESANE FONKSİYONU ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN SIÇANLAR ÜZERİNDE DENENEREK İN VİTRO
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sebahattin ALBAYRAK
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd.Doç. Dr. Esat KORĞALI

SİVAS
2011

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye

Üye

Üye

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2002/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe girmiş olan Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazılmıştır.

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği olan, beni yetiőtiren, bundan sonraki meslek hayatımda da desteklerini hep yanımda hissedeceğime inandığım sayın hocalarım; Prof. Dr. E. Yener GÖLTEKİN'e, Prof. Dr. Semih AYAN'a, Prof. Dr. Gökhan GÖKÇE'ye, Yrd. Doç. Dr. Esat KORĐALI'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aőamada bana destek olan, tez danıőmanım Yrd. Doç. Dr. Esat KORĐALI'ya ayrıca teşekkür ederim.

**MESANE TÜMÖRÜNDE KULLANILAN MESANE İÇİ KEMATERAPÖTİK
İLAÇLARIN MESANE FONKSİYONU ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN SIÇANLAR
ÜZERİNDE DENENEREK İN VİTRO OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sebahattin ALBAYRAK
Tıpta uzmanlık tezi
Sivas-2010

ÖZET

Yüzeysel mesane üroepitelyal tümörleri tedavisinde transüretral rezeksiyon altın standarttır. Transüretral rezeksiyon sonrası gelişebilecek nüks ve ilerlemenin önlenmesi amacıyla yüzeysel mesane tümörlerinin evresine, derecesine, tek veya çok odaklı olmasına, boyutuna ve ilk ya da ikincil tedavi edilmesi gibi ölçütlere bağlı olarak intravezikal kemo/immunoterapi uygulanmaktadır. İntravezikal kemo/immunoterapi alan hastalarda alt üriner sistem semptomları sık olarak görülmektedir. Bu semptomların ortaya çıkmasının sebebi ve mekanizması bilinmemektedir.

Bu çalışmadaki amacımız Mitomycin C ve Epirubicin gibi intravezikal kemoterapötik ilaçların sıçan mesane kası şeritlerinin kolinerjik ve pürinerjik ajanlara verdiği in vitro yanıtları nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Bu çalışmada 30 adet Wistar Albino dişi sıçan ; 10 adet Mitomycin C grubu, 10 adet Epirubicin ve 10 adet kontrol grubu olmak üzere üçe ayrıldı. Mitomycin C grubuna 8 hafta 1 mg/mL (0.1 mL) intravezikal haftada 1 kez 8 hafta , Epirubicin grubuna 8 hafta 1 mg/mL (0.1 mL) intravezikal haftada 1 kez 8 hafta kontrol grubuna 8 hafta 0.1 cc % 0.9 NaCl intravezikal haftada 1 kez 8 hafta uygulandı. Tedavinin bitiminden 1 hafta sonra tüm gruplardan alınan mesane şeritleri in vitro olarak değerlendirildi. Karbakol, KCL, ATP, ADP ve elektriksel alan uyarısı ile oluşan kasılma yanıtlarına bakıldı.

Çalışma sonucunda mesane şeritlerinde in vitro olarak yapılan değerlendirmelerde kontrol grubu ile Mitomycin C ve Epirubicin grubunda KCL kasılma yanıtlarında anlamlı fark bulunmazken; Karbakol, ATP ve ADP kasılma yanıtlarında kontrole göre Mitomycin C ve Epirubicin grubunda anlamlı olarak

azalmış bulundu. Elektriksel alan uyarısı ile elde edilen kasılma yanıtlarında kontrol ve Epirubicin grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Mitomycin C grubunda ise kontrole göre elektriksel alan uyarısı ile elde edilen kasılma yanıtlarında anlamlı artış saptandı. Kolinerjik ve pürinerjik ajanlara yanıt azalmış iken elektriksel alan uyarısı ile elde edilen kasılma yanıtlarında beklenebilecek azalmanın olmaması, Mitomycin C grubunda artış olması ve Epirubicin grubunda ise değişiklik olmaması, farklı mekanizmaların bu olayda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili ileri araştırmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, Mesane Tümörü, Kolinerjik, Pürinerjik, Mitomycin C, Epirubicin

**EVALUATING IN VITRO EFFECTS OF INTRAVESICAL CHEMOTHERAPEUTIC
ON BLADDER FUNCTIONS IN RATS**

**Sebahattin ALBAYRAK,
Sivas-2010**

SUMMARY

Transurethral resection is the gold standart method in superficial bladder uroepithelial tumor treatment. Intravesical chemo/immunotherapy is performed in order to prevent recurrence after transurethral resection regarding tumor level and grade, multiplicity, size and first or second time treatment. Lower urinary tract symptoms are seen in patients received intravesical chemo/immunotherapy. Mechanism and causes of these symptoms are unknown.

The aim of this study is to investigate if Mitomycin C and Epirubicin, two intravesical chemotherapeutic agents, change in vitro cholinergic and purinergic responses of rat bladder smooth muscle.

In this study 30 wistar albino rats were separated in three groups each consisting of 10 rats as Mitomycin C group, Epirubicin group and control group. Mitomycin C group received 1 mg/mL (0.1mL) intravesical Mitomycin C once a week for 8 weeks, Epirubicin group received 1 mg/mL (0.1mL) intravesical Epirubicin once a week for 8 weeks, control group received 0.1 cc % 0.9 NaCl intravesical once a week for 8 weeks. One week after therapy bladder shreds were examined in vitro. Carbachole, KCL, ATP, ADP and electrical field stimulation responses were evaluated.

There was no significant difference between Mitomycin C and Epirubicin groups with KCL, whereas Carbachole, ATP and ADP contraction responses were significantly decreased in Mitomycin C and Epirubicin groups as compred to control group. Electrical field stimulation contraction responses were not significantly different between Epirubicin and control groups. Contraction responses showed significant increase in Mitomycin C group with respect to control groups. While the decreased response to cholinergic agent and purinergic , expected from the lack of decrease to response at contraction alert that is obtained by the electric field warning .Increase the Mitomycin C group and

the lack of change in the epirubicin group suggests that different mechanisms may play a role in this case. Further research is required on this object.

Key words: Rat, Bladder Tumor, Cholinergic, Purinergic, Mitomycin C, Epirubicin.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane fiziyołjisi	3
2.1.1. Mesanenin Histolojik Yapısı	3
2.1.2. Mesane'nin İnervasyonları	4
2.1.2.1. Sakral Parasempatik Sinirler (Pelvik Sinirler).....	5
2.1.2.2. Torakolumbar Sempatik Sinirler (Hipogastrik Sinirler).....	7
2.1.2.3. Somatik yollar	8
2.1.2.4. Afferent Yolaklar (Duyu innervasyonu).....	8
2.1.3. Mesanenin Merkezi Sinir Sistemi İle Nöromödülasyonu	9
2.1.4. Mesanenin Nöral Kontrolünde Rol Oynayan Mekanizmalar	10
2.1.4.1. Kolinerjik Mekanizmalar	11
2.1.4.2. Adrenerjik Mekanizmalar	12
2.1.4.3. Purinerjik Mekanizmalar	12
2.1.4.4. NO (Nitrik Oksit)	14
2.2. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi	14
2.2.1. İnsidans ve Prevalans	14
2.3. Mesane Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	19
2.4. Mesane Kanseri Histopatolojisi	20
2.4.1 Pre-neoplastik lezyonlar	21
2.4.1.1.Sistitis glandularis	21
2.4.1.2.İnverted Papillom	21
2.4.1.3.Squamöz metaplazi	21

2.4.1.4. Displazi.....	22
2.4.1.5. Lökoplaki.....	22
2.4.2 Karsinoma in situ.....	22
2.4.3. Ürotelyal Karsinom.....	23
2.4.4 Skuamöz Hücreli Karsinom.....	25
2.4.5 Adenokarsinom.....	25
2.5. Mesane Kanserinde Tanı.....	26
2.5.1. Semptomlar.....	26
2.5.2. Tanı Yöntemleri.....	27
2.5.2.1. Laboratuvar.....	27
2.5.2.1.1. Rutin Testler.....	27
2.5.2.1.2. İdrar sitolojisi.....	27
2.5.2.2 Sistoskopi ve Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu.....	28
2.5.2.3 Radyolojik Görüntüleme.....	28
2.5.2.3.1. İntravenöz pyelografi (İVP).....	28
2.5.2.3.2. Ultrasonografi.....	28
2.5.2.3.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	28
2.6. Mesane Kanseri Evrelemesi.....	29
2.7. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Takip ve Tedavi Yaklaşımı....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Kontrol Grubu.....	35
3.2. Mitomycin C Grubu.....	35
3.3. Epirubicin Grubu.....	36
3.4. İzole Mesane Şeritlerinin İn Vitro deneylere Hazırlanışı:.....	36
3.5. Kasılma Yanıtları.....	37
3.5.1. Karbakol Kasılma Yanıtları.....	37
3.5.2. ADP ve ATP Kasılma Yanıtları.....	37
3.5.3 KCl Kasılma Yanıtları.....	37
3.5.4. Elektriksel Alan Uyarısının (EFS) Oluşturduğu Kasılma Yanıtları.....	37
3.6. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar.....	37
3.7. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler.....	38

4. BULGULAR.....	39
4.1. Kasılma Yanıtları	39
4.1.1. Karbakol Kasılma yanıtları:.....	39
4.1.2. ADP ve ATP Kasılma Yanıtları.....	39
4.1.3. KCL Kasılma Yanıtları.....	39
4.1.4. Elektriksel Alan Uyarısının (EFS) Oluşturduğu Kasılma Yanıtları.....	39
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIS	: Carcinoma İn Situ
DNA	: Deoksiribo-Nükleik Asit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
TCC	: Transitional Cell Carcinoma (Değişici Epitel Hücreli Karsinom)
İP3	:İnositol Trifosfat
NO	: Nitrik Oksit
ATP	: Adenozin Trifosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
EFS	: Elektriksel Alan Uyarısı
KCl	: Potasyum Klorür
i.m.	: İntramuskuler
Ach	:Asetilkolin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mesane inervasyonlarının sematik olarak gösterilmesi	5
Şekil 2. M3 ve P2X reseptörlerin uyarılması sonucu detrusor kasının kasılma mekanizması(30).	7
Şekil 3. A delta ve C lifleri (40)	9
Şekil 4: İntavezikal Mitomycin C tedavi protokolü(113).....	32
Şekil 5: İzole mesane şeritlerinde Karbakol ile alınan kasılma yanıtları	40
Şekil 6 : İzole mesane şeritlerinde ADP konsantrasyon yanıt eğrileri	41
Şekil 7: İzole mesane şeritlerinde ATP konsantrasyon yanıt eğrileri	41
Şekil 8. İzole mesane şeritlerinde KCL konsantrasyon yanıt grafiği	42
Şekil 9. İzole mesane şeritlerinde EFS(Elektriksel Alan Uyarısı) ile oluşan yanıt eğrileri.....	42

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.1: Türkiye ve 8 İl Nüfus Karşılaştırması	15
Tablo 1.2: 8 İlin İnsidans Karşılaştırması (1999-2004)	16
Tablo 1.3: Türkiye’de görülen ilk 10 kanser türü (2004).....	17
Tablo 1.4: Türkiye’de erkeklerde görülen ilk 10 kanser türü (2004)	17
Tablo 1.5: Türkiye’de kadınlarda görülen ilk 10 kanser türü (2004)	18
Tablo 1.6 : Türkiye’de ürogenital kanserlerin görülme sıklığı (2003)	18
Tablo 2.1: WHO/ISUP’a göre ürotelyal karsinomların sınıflanması	24
Tablo 2.2: Ürotelyal karsinomlarda 1997 ve 2004 WHO sınıflamalarının karşılaştırılması.....	25
Tablo 3 : Mitomycin C Yan Etkileri	32

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane tümörü, erkeklerde 4. sıklıkta kadınlarda 8. sırada izlenen yaygın Tümörlerdendir (1). Ortalama tanı yaşı 65-70'tir. Vakaların 2/3'ü 65 yaş ve üzerinde görülür. Otuzbeş yaşından önce nadir görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Farklı ırklarda ve etnik gruplarda erkeklerde neredeyse 4 kat daha fazladır (2).

Mesane tümörlerinin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Çevresel ve herediter faktörlere bağlı olarak bazı ülkelerde daha fazla görülmektedir (1). Mesane tümörlerinin % 95'i mesane epitelinden köken alır. Bunların % 90'ını üroepitelyal karsinom oluşturur (1-3).

Mesane tümörü olan hastaların, yaklaşık % 70'inde tanı anında mesane tümörü yüzeyledir. Bu hastalar transüretal endoskopik tümör rezeksiyonu ile tedavi edilirler. Rezeksiyona ek olarak intravezikal kemo/immünoterapi uygulanabilir. Bunların %10-20'si progresyon gösterip kas invaziv hale gelir(3).

EAU, FICBT, NCCN, ve AUA rehberleri mesane duvarı perforasyonu ya da şüphesi olmayan yüzeysel mesane tümörlü hastaların hepsinde post-operatif erken tek doz intravezikal kemoterapi önermektedirler (4-6). TUR-MT sonrası verilen erken tek doz intravezikal kemoterapinin hastalığa bağlı sağkalımı belirgin derecede uzattığı ve tümör nüksünde %12'lik bir azalma sağladığı bildirilmiştir (7,8).

Yüzeysel mesane tümöründe kullanılan kemoterapötik ajanlar Triethylenethiophosphoramide (Thiotepa), Doxorubicin, Epirubicin ve Mitomycin C'dir. Bu ajanların etkinliği birbirine çok benzemekle beraber toksisiteleri farklıdır. Thiotepa myelosüpresyon yaptığı için ABD'de çok ender kullanılmaktadır (9). Doxorubicin'in yan etkileri ise sistit, azalmış mesane kapasitesi ve hematüri olarak sayılabilir (10). Epirubicin ; Doksorubisin'in bir derivativesidir ve benzer bir etki mekanizmasına sahiptir ve yan etkileri benzerdir (11). Mitomycin C'nin yan etkileri; kimyasal sistit, mesane kapasitesinin azalması, ciltte döküntü, palmar deskuamasyon olarak sayılabilir (12).

Michielsen ve arkadaşları ile Post ve arkadaşları tarafından intravezikal tedaviler sıçanlar üzerinde kullanılarak denenmiş ve ürodinamik olarak mesane kapasitesinde ve kompliansında azalma, miksiyon sıklığında artış olduğu saptanmıştır (13,14).

Bizim çalışmamızda ise intravezikal olarak Mitomycin C ve Epirubicin uygulanan sıçanlardan elde edilen mesane kası şeritlerinin kolinerjik ve pürinerjik ajanlara verdiği in vitro yanıtlar araştırılmıştır.

Çalışmadaki amacımız mesane tümörlü hastaların tedavisinde sık olarak kullanılan Mitomycin C ve Epirubicin gibi intravezikal uygulanan kemoterapötik ilaçların tedavi sonrasında mesane kası şeritlerindeki pürinerjik ve kolinerjik yanıtları değiştirip değiştirmediğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane fizyolojisi

Genel Bilgiler

Embriyoloji: Mesane primitif ürogenital sinüsün büyük kranial veziküler kısmından gelişir. Önceleri allantois ile devam eder. 15. haftada allantois umbilikus düzeyinde oblitere olur. Ancak allantoisin silinmesi ve mesanenin 18. haftada kaudale inmesi ile mesanenin apeksi gerilerek incelik ve kalın fibröz bir kordon olan urakusu oluşturur. Urakus mesane apeksini göbeğe bağlar (15).

2.1.1. Mesanenin Histolojik Yapısı

Mesane duvarı, üriner sistem boyunca prensipte hep aynı kalan 3 tabakadan oluşur.

Tunika Mukoza: Organın iç yüzünü örten tabakadır ve plikalar oluşturur. Ancak bu plikalar trigon kısmında bulunmaz.

Tunika Muskularis: Musculus detrüsör vesicae olarak da adlandırılır. Mesanenin düz kaslarını oluşturan bu tabaka, **Detrüsör** ve **Trigon** olmak üzere iki bölümde incelenir.

Detrüsör: Üreterovezikal bileşke (UVB) planının üstünde bulunan kas demetleri, bu planın altında yer alan ve mesane tabanını oluşturan kas demetlerinden nöromorfolojik ve nörofarmakolojik açıdan ayrılırlar (16).

Mesanenin muskuler tabakası, sadece boyun bölgesinde üç tabakalı düz kas tabakası içerir. İçte ince longitudinal tabaka, ortada kalın sirküler tabaka ve dışta ince longitudinal tabaka bulunur. Mesane gövdesinde ise bu kaslar longitudinal ve sirküler dağılımı temelde korumakla birlikte dağınık olarak dizilmiş olup, herhangi bir kas lifi, seyri boyunca oryantasyonunu değiştirerek, dallanıp içice geçmiş longitudinal ve sirküler kas lifleri oluşturup, her üç tabakada da yer alabilir. Detrüsör liflerinin oluşturduğu bu “ağ örgüsü”, kontraksiyon anında, mesanenin boşaltılabilmesi için ideal olarak düzenlenmiştir (17).

Trigon: Trigonun sınırladığı bölgede, detrüör kası üzerinde iki ayrı musküler tabaka bulunur. Derin tabaka, distal üreterin fibromusküler dış tabakasının (Waldeyer kılıfı) devamıdır ve detrüöre benzer özellikler taşır. İşeme sırasında mesane boynu ve proksimal uretranın açık kalmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Yüzeysel trigon ise üreterin direkt olarak devamı şeklindedir. Mesane boynuna benzer özellikler taşır (18).

Tunika Serosa: Organın üst yüzünü örten peritonun oluşturduğu tabakadır.

2.1.2. Mesane'nin İnervasyonları

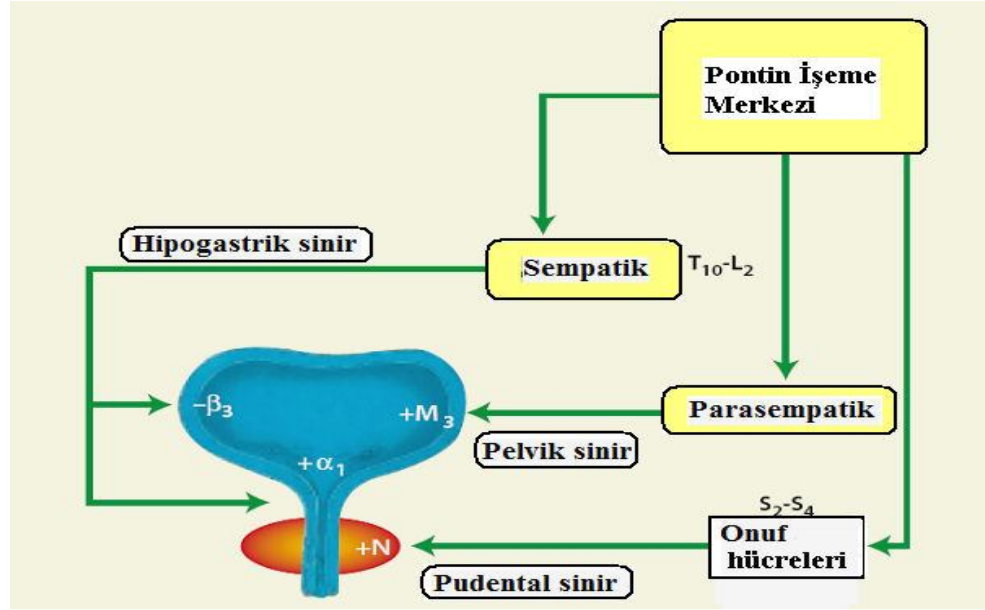
İdrarın depolanması ve belli aralıklarla atılması; rezervuar görevi üstlenen mesane ile mesane boynu, uretra ve uretranın çizgili kas yapısındaki sfinkterini de kapsayan idrarın atılmasında rol oynayan iki fonksiyonel yapının birlikte etkinlik göstermesi sonucu gerçekleşir. İdrarın depolanması esnasında, mesane çıkışı kapanır ve mesane düz kası durgundur. Mesane çeperindeki gerim eşik değeri üstüne çıkıncaya kadar mesane dolar. Mesanenin bu doluluk ve gerimi pelvik sinirler içerisinde aferent yolaklar ile sakral spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır (19-21).

İdrar yapma esnasında ise mesane çıkışındaki kaslar gevşer ve mesane düz kası kasılır, mesane içi basınç (intravezikal basınç) artar (19).

Bu değişimler 3 çeşit periferel sinirler (eferent yolaklar) tarafından kontrol edilir (Şekil 1). Bunlar:

- 1- Sakral parasempatik sinirler (pelvik sinirler)
- 2- Torakolumbar sempatik sinirler (hipogastrik sinirler ve sempatik zincir)
- 3- Sakral somatik sinirler (pudental sinirler) (19).

Bu periferel sinirler, eferent motor aksonlarının yanı sıra aferent (duysal) yolakları da içerirler.



Şekil 1. Mesane inervasyonlarının sematik olarak gösterilmesi

2.1.2.1. Sakral Parasempatik Sinirler (Pelvik Sinirler)

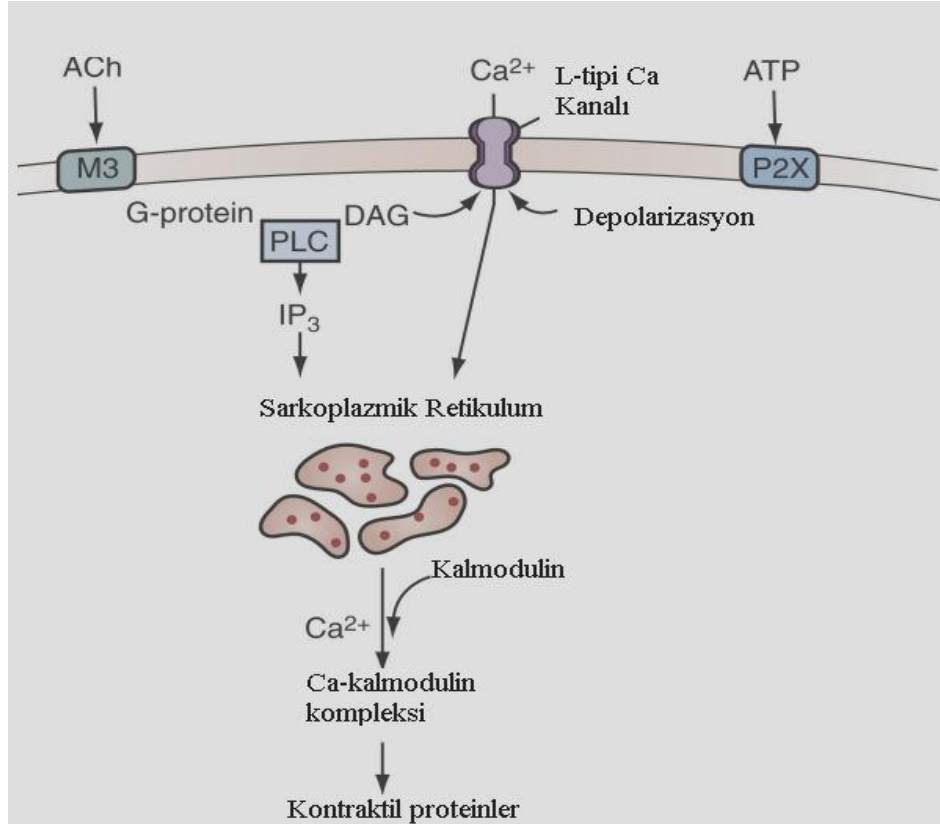
Sakral parasempatik sinirler, mesanede başlıca en önemli eksitator yolaklardandır. Kolinerjik pregangliyonik sinirler, sakral spinal kordun intermedyolateral bölgesinde lokalize olmuşlardır (22). Bu sinirler pelvik sinirler yolu ile aksonlarını, pelvik pleksus ve mesane duvarının içindeki gangliyon hücrelerine gönderirler. Mesane gangliyonundaki iletim, nikotinik kolinerjik mekanizma aracılığı ile olur. Bu nikotinik kolinerjik mekanizma, muskarinik, adrenerjik, purinerjik ve peptiderjik türdeki çeşitli reseptörlerin aktivasyonu tarafından modüle edilebilir (23).

Parasempatik gangliyon hücrelerinden, kolinerjik (asetilkolin) ve non adrenerjik non kolinerjik transmitterlerin salınması ile mesane düz kası uyarılır. Kolinerjik eksitator ileti, mesanede atropin ile bloke edilebilen muskarinik reseptörler aracılığı ile olur (24,25). Postgangliyonik sinirlerden asetilkolin'in salınması sonucu oluşan parasempatik sistem aktivasyonu çeşitli muskarinik reseptörleri uyarır. Bu muskarinik reseptörlerin M1, M2, M3, M4 ve M5 olmak üzere 5 alt tipi vardır (26). Reseptör bağlama ve moleküler biyolojik tekniklerin

kullanıldığı çalışmada, insan mesanesinde özellikle M2 ve M3 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Muskarinik reseptörlerin silindiği çalışmada farelerde selektif alt tip muskarinik reseptör antagonistleri uygulanmış ve M3 reseptörlerinin eksitator iletimde esas reseptör olduğunu gösterilmiştir (27). Kedi detrusor kasında yapılan bir çalışmada, M3 reseptörlerinin asetilkolin aracılığı ile uyarılması, Gq/11, fosfolipaz C ve inositoltrifosfat – bağımlı Ca²⁺ salınımına ve bunun sonucunda da mesanede kasılmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Şekil 2) (28).

M2 reseptörleri ise indirek olarak çalışırlar, ya M3 aracılı kasılmaları potansiyalize ederler ya da β adrenerjik reseptör aracılı gevşemeleri etkisiz hale getirirler. Bu reseptörler, Gi (inhibitör G proteini) proteinini aktive ederek, adenosin trifosfatı, siklik adenosin monofosfata (sAMP) dönüştüren adenil siklaz enzimini inhibe ederler ve kasılmaya sebep olurlar (29).

Kolinerjik eksitator ileti, muskarinik reseptörler aracılığı ile oluşurken non kolinerjik eksitator ileti ise adenosin trifosfat (ATP) aracılığı ile P2X purinerjik reseptörleri uyarılması sonucu oluşur. Üretral düz kastaki inhibitör ileti ise parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksid aracılığı ile olur (24,25).



Şekil 2. M3 ve P2X reseptörlerin uyarılması sonucu detrusor kasının kasılma mekanizması (28).

2.1.2.2. Torakolumbar Sempatik Sinirler (Hipogastrik Sinirler)

Pregangliyonik sempatik nöronlar, torakolumbar spinal kord (T10 – L2) içinde intermedyolateral hücre sütunlarından yükselir. Bu lifler, farklı seviyelerde spinal kordu terk ederler. Sempatik yolağın gangliyonik sinir iletiminden asetilkolin sorumludur. Postgangliyonik terminallerde ise norepinefrin salınır ve bu madde mesane tabanının ve üretranın kasılmasını sağlar. Spinal ve gangliyonik seviyede parasempatik yolların inhibisyonu, detrusor kasının gevşemesine sebep olur ve adrenerjik uyarı direkt olarak detrusorun kasılabilirliğini azaltır (30,31). Sempatik eferent yolların uyarılması sonucu;

1- β adrenoseptör yolu ile detrusor kasının inhibisyonu (25)

2- $\alpha 1$ adrenoseptörler vasıtasıyla üretra ve mesane tabanının eksitasyonu(25)

3- $\alpha 2$ ve $\alpha 1$ adrenoseptörlerin aracılığı ile mesane parasempatik gangliyonlarında sırası ile inhibisyon ve fasilasyon meydana gelebilir (23).

Bu nedenle, bütün bu bulgular, mesanede idrar depolama sırasında parasempatik sinir etkinliği azaldığında adrenerjik inhibitör yolağın daha etkin olduğunu, fakat idrar yapma esnasında ise parasempatik sinir aktivitesinin artması sonucu, adrenerjik yolağın etkinliğinin azaldığını gösterir (32,33).

2.1.2.3. Somatik yollar

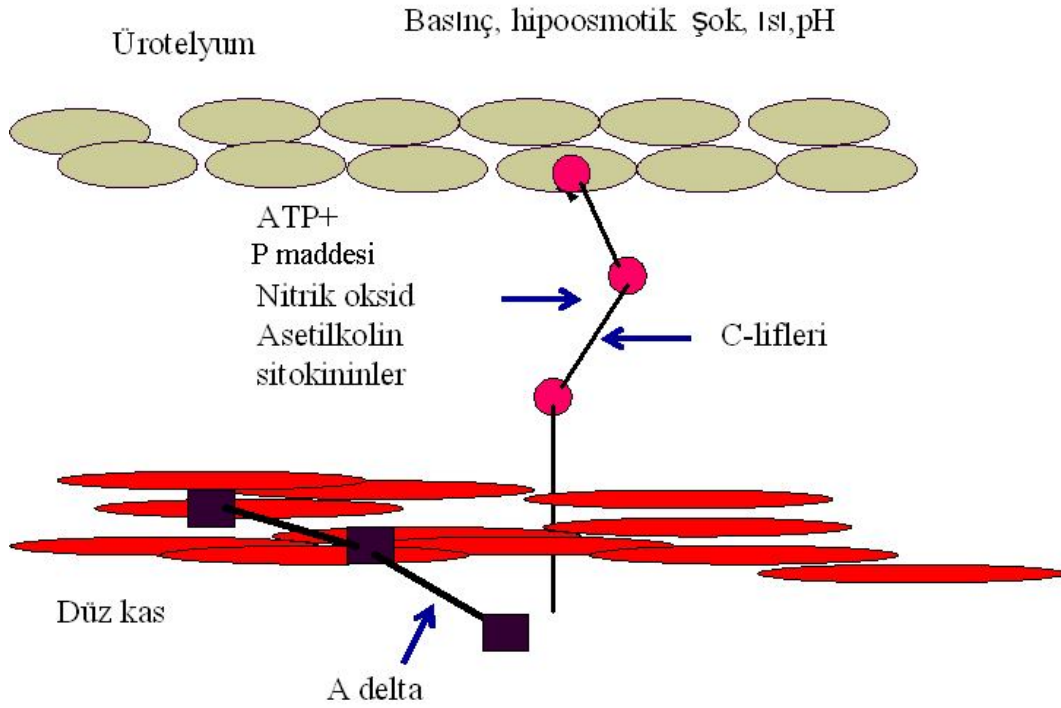
Mesanenin somatik inervasyonu sakral 1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX da yerleşik Onufrowicz çekirdeği ve sakral 2-4 lamina VII de yerleşik pudental çekirdekten başlar. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kaslarını ve dış sfinkteri kasar (34).

Eksternal üretral sfinkter motor nöronlar, Onuf'un çekirdeği olarak bilinen ventral boynuzun lateralinde yerleşmiştir. Sfinkter motor nöronlar ayrıca lateral funikulusların lateralinde, ara gri maddenin dorsalinde ve merkezi kanalın dorsomedialinde transvers olarak yerleşmiş dentritik paketlerde de bulunur (35).

2.1.2.4. Afferent Yolaklar (Duyu innervasyonu)

En önemli afferent yolaklar, miyelinli A δ -lifleri ve miyelinsiz C lifleridir (Şekil 3). Kedi ve sıçanlarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, normal idrar yapma refleksinin küçük miyelinli A δ -lifleri aracılığı ile olduğunu göstermektedir. A δ -lifleri mesanenin pasif gerimine duyarlıdır ve mesane doluluğu hakkındaki bilgileri en yüksek merkezlere iletirler. A δ -liflerinin uyarılması için mesane içi basınç, insanda mesane doluluğundaki duyarlılığın algılandığı eşik değer olan 5-15 cm H₂O'ya ulaşmalıdır (23,36). C lifleri ise yüksek eşik değerine sahiptir ve mesane gerilimine duyarlı değildir. Bu nedenle C liflerine "sessiz C- lifleri" adı da verilir. Bu lifler, kimyasallar, toksik maddeler veya soğuk uyaranlara yanıt verirler (37,38). Ayrıca bu lifler, mesanede, enflamatuar hücreler, ürotelyal hücreler ve

afferent sinirler tarafından salınan taşikinin, NO, ATP, prostaglandinler, endotelinler ve nörotropik faktörleri içeren birçok diğer maddelerin yanısıra, nörotoksinlere, kapsaisin ve resiniferatoksinlere de duyarlıdır (39). Bu nedenle C lifleri, normal idrar yapma döngüsünde görev yapmazlar.



Sekil 3. A delta ve C lifleri (40)

2.1.3. Mesanenin Merkezi Sinir Sistemi İle Nöromodülasyonu

Beyin: İşeme merkezi beyinde frontal lobda ve anterior cingulat gyrusda yer alır ve idrarın boşaltılması için uygun zaman ve ortam oluncaya kadar genel olarak detrüsr kasına inhibitör sinyaller gönderir.

Beyin Sapı: Pons beyin ve mesane arasındaki temel aracı merkezdir. Serebellum, bazal ganglion, talamus ve hipotalamustan uyarı alır. Üriner sfinkterlerin ve mesanenin aktivitesini koordine ederek bir sinerji içinde çalışmalarını sağlar. Ponsun ön bölgesinde bulunan ve Pontin İşeme Merkezi - PİM olarak adlandırılan bölge mesaneye impulslar gönderir. PİM eksitator

etkilidir. PİM'nin stimülasyonu üretral sfinkterin açılmasına detrüörün kasılmasına neden olur.

Spinal Kord ve Sakral Spinal Kord: Spinal kordla beyin sapı arasında uzun bir iletişim yolağı vardır;

Mesane (duysal bilgi) → Sakral kord → Pons → Beyin → Pons → Spinal kord → Sakral kord → mesane

Spinal işeme merkezi sakral S2 - 4 segmentlerinde bulunur. Mesane motor innervasyonu bu seviyede yapılır. Infantlarda ve küçük çocuklarda beyin mesaneyi yönetecek olgunluğa erişmemiş durumdadır, bu nedenle bu görevi sakral kord üstlenmiş durumdadır.

Serebellum: MSS'nin diğer bölgelerinden aldığı uyarılarla modulatör etki yapar. Mesane ve pelvis tabanından uyarı alır. Eferent impulsları detrüör ve dış sfinkterin koordine çalışmasında ve pelvis tabanı tonusunun sürdürülmesinde önemlidir. Serebellum, diğer nörotransmitterler yanında çoğunlukla GABA (gamaaminobutirik asit) aracılığıyla kas tonusunu ve hareketini düzenler.

Bazal ganglionlar: Spontan detrüör kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkili oldukları düşünülmektedir.

Serebral korteks: Frontal lobun superomedial bölümü ve korpus kallosumun kuyruk kısmı mesane fonksiyonlarında görev alır. Bu bölgeler detrüör üzerinde inhibitör etkilidir .

2.1.4. Mesanenin Nöral Kontrolünde Rol Oynayan Mekanizmalar

A. Kolinerjik Mekanizmalar

Muskarinik Reseptörler

B. Adrenerjik Mekanizmalar

Alfa-Adrenoseptörler

Beta-Adrenoseptörler

C. Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik (NANK) Mekanizmalar

ATP (Purinerjik)

Nitrik Oksit (NO)

Prostanoidler

Nöropeptidler

2.1.4.1. Kolinerjik Mekanizmalar

Sağlıklı insanlardan elde edilen detrusor stripleri ile yapılan deneysel bir çalışmada, kolinerjik muskarinik reseptör agonistler ve intrinsik kolinerjik sinirlerin elektriksel olarak uyarılması ile detrusor kasının kasıldığı ve bu cevabın muskarinik reseptör antagonisti olan atropin tarafından tamamen ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir. Daha öncede belirtildiği gibi muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi vardır. Mesanede bulunan muskarinik reseptör tipleri M1, M2 ve M3'tür. M2 reseptörleri ağırlıklı olarak bulunsada M3 reseptörleri, kolinerjik kasımlara aracılık eder. M3 reseptörlerinin asetilkolin ile uyarımı IP3 (inositoltrifosfat) hidrolizini, intraselüler kalsiyumun serbest kalmasını ve düz kas kasılmasını idare eder (42,43). M2 reseptörlerinin birlikte aktivasyonunun, M3 stimülasyonuna verilen cevabın artmasını 3 yolla sağladığı iddia edilir:

1- Adenilat siklaz inhibe eder ve bu sebeple detrusör kasının sempatik olarak uyarılmasını baskılar.

2- Potasyum kanallarını inaktive eder.

3- Özelleşmiş katyon kanallarını aktive eder.

Muskarinik reseptörler aynı zamanda mesanedeki kolinerjik sinir uçlarında presinaptik olarak da yerleşmiştir (44-46). İnhibitör M2 ve M4 reseptörleri idrar depolaması süresinde kolinerjik iletiyi baskılar. Buna karşın M1 reseptörleri, boşaltım esnasında ortaya çıkan uzun süreli, yüksek frekanslı sinir uyarılarını süresince aktive olurlar ve bu nedenle mesanenin tamamen boşalmasını sağlayan genişletme mekanizmasına katılırlar (44).

Presinaptik M1 reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin salınımını kolaylaştırırken, M2/M4 reseptörlerinin aktivasyonu ise asetilkolin salınımını inhibe

eder (19). Matsui ve arkadaşları M3 reseptörünü yok ederek mutant fareler oluşturmuşlar ve bu alt türün salgı sekresyonunda, gözbebeği küçülmesinde ve detrusor kasılmalarında anahtar rol oynadığını göstermişlerdir. Sindirim ve üreme organlarında M3 ile düzenlenen sinyallerin rolleri, muhtemelen diğer muskarinik asetilkolin reseptörlerinin alt grupları ya da diğer aracı mekanizmalardan dolayı belirsizdir. Ek olarak belirgin cinsiyet farklılığı gösterecek şekilde, erkeklerde idrar retansiyonu daha sık görülür (47).

2.1.4.2. Adrenerjik Mekanizmalar

α -Adrenerjik Reseptörler

Alfa adrenerjik uyarı, herhangi patolojik durumu olmayan sağlam bir mesanede önemli bir role sahip olmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, patolojik durumlarda, α adrenerjik reseptör yoğunluğunun arttığı ve deneysel olarak mesanede norepinefrin ile oluşan cevapların gevşemeden kasılmaya dönüştüğü gösterilmiştir (48).

β -Adrenerjik Reseptörler

Mesane düz kasında, β_1 ve β_2 olmak üzere 2 alt tip β adrenoseptör tespit edilmiştir. β_2 adrenoseptörlerinin, adenilat siklazı aktive etmesi sonucu düz kasın gevşemesinde önemli bir role sahip olduğu bilinmekle birlikte son zamanlarda yapılan çalışmada, insan mesane dokusunda β_3 adrenoseptör messenger RNA'nın ekspresyonu ile β_3 reseptör alt tipinde detrusor kasının gevşemesine aracılık edebileceğini gösterilmiştir. β adrenerjik uyarı ile oluşan gevşeme, adenilat siklazın uyarılması ve sAMP miktarının artması sonucu meydana gelmektedir (49).

2.1.4.3. Purinerjik Mekanizmalar

Sıçan, tavşan ve kobayların kullanıldığı bir çalışmada in vivo parasempatetik uyarıya ya da in vitro bölgesel uyarıya pürinerjik cevabın alındığı kanıtlanmıştır (50). Bununla beraber, en azından uyaranlara normal tepkiler göz

önüne alındığında; pürinerjik nörotransmisyonun insanda var olduğuna dair kanıtlar vardır ancak bunlar stabil olmayan mesane gibi patolojik durumlarda rol oynayabilir(51). ATP, pürinerjik reseptörlerin 2 alt ailesini etkiler. Bunlardan ilki iyon kanalı ailesinden olan P2X, ikincisi ise G-proteini ile kenetli reseptör ailesinden olan P2Y dir. P2X'in 7 alt tipi, P2Y'nin ise 8 alt tipi olduğu gösterilmiştir (52). Farklı P2X reseptörleri için spesifik antikörlerle yapılan immunohistokimyasal deneyler, P2X1 reseptörlerinin, sıçan mesanesindeki vasküler düz kasların ve detrusor kasların membranlarında baskın olan alt tür olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak ATP, aynı zamanda kolinerjik ve pürinerjik kasılmaları bastırmak için düz kastaki P2Y reseptörlerini harekete geçirmektedir (53). Purinerjik sinyal, mesanede aferent yolaklarda da rol oynar. ATP, mesane gerildiği zaman ürotelyal hücrelerden salınır. Mesane gerilmesi sonucu oluşan sinirsel cevaplara P2X3 reseptörlerinin aracılık ettiği duysal sinir kayıtları ile gösterilmiştir (54).

P2X3 reseptörlerini etkileyen purinerjik agonistler, mesane aferent sinirlerini duyarlı hale getirirler ve bu etkileri ile siklofosfamid tarafından oluşturulan sistitin etkisini taklit ederler (55). Bu nedenle P2X3 reseptörleri, hem ağrı hem de detrusor kası hiperaktivite tedavisinde, farmakolojik çalışmalar için olası hedef olabilir (56). ATP aynı zamanda afferent sinirler tarafından salınır ve afferent uyarılabilirliği düzenleme amacıyla otofeedback olarak görev yapabilir. Yapılan bir çalışmada ATP'nin mesanenin afferent sinir uçlarına pürinerjik hassasiyetini arttırdığı kanıtlanmıştır (57). ATP'nin intra-arteriel enjeksiyonu mesane afferent sinirlerini aktive ederken, ATP'nin birçok çeşidi için antagonist olan suraminin intravezikal olarak verilmesi, mesane gerilmesiyle uyarılan mesane mekanoreseptörlerinin tetiklenmesini yarı yarıya azaltır (58).

ATP'nin metaboliti olan adenozinin, parasempatetik sinir uyarılmasıyla oluşan mesane kasılmalarını, parasempatetik gangliadaki post ganglionik sinir terminalleri ve mesane kaslarındaki P1 inhibitör reseptörlerini aktive ederek baskıladığı gösterilmiştir (59).

2.1.4.4. NO (Nitrik Oksit)

Deney hayvanları ve insanların alt üriner sistem (mesane ve üretra) düz kaslarında NOS enziminin varlığı gösterilmiştir. iNOS stimüle edilmemiş detrusör hücrelerinde bulunmamaktadır ancak üriner sistem enfeksiyonlarına ve lipopolisakkarit ya da sitokinlerle uyarı sonucu bu enzim eksprese edilmektedir. NO alt üriner sistemin inhibitör NANK yanıtlarının büyük kısmından sorumludur. NO'in detrusördeki fonksiyonel rolünün henüz tam olarak anlaşılabilmesi ile birlikte dolun sırasında mesanenin gevşemesinde önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Diğer taraftan NO donörleri ve dibütil-cGMP'nin izole insan detrusör kasında ön-kasılma sonrası gevşeme, kasılma ya da bifazik kompleks bir yanı oluşturduğu bildirilmiştir (60-63).

2.2. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi

2.2.1. İnsidans ve Prevalans

Kanser insidans oranı, bir yılda 100.000 insanda yeni tanı almış olgu sayısı olarak tanımlanır. İki bin beş yılında Birleşik Devletlerde 68.810 yeni mesane kanseri teşhis edileceği tahmin edilmektedir. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan yaklaşık 4 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra % 7 ile kanserler içinde en sık 4. kanserdir. Kadınlarda % 2,4 ile tüm kanser olgularında 9. sırada görülen kanserdir. 1985 ve 2005 yılları arasında Birleşik Devletlerde her yıl teşhis edilen mesane kanseri sayısı, erkeklerde kadınlardan % 25 daha fazla olmak üzere, yılda ortalama % 0,8 artmıştır (64,65).

Ülkemizde kanserler bildirilmesi zorunlu hastalıklar kapsamında olup kayıtlar 2000 yılından itibaren kanser kayıt merkezleri aracılığıyla yapılmaktadır. 05.01.2006 tarihinde toplanan T.C. Sağlık Bakanlığı'na bağlı "Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın "Epidemiyoloji ve Kanser Kayıt Alt Danışma Kurulu"nda alınan karar ile "Aktif Kanser Kayıtçılığı" yapan 14 ilden (Adana-Ankara-Antalya-Bursa-Edirne-Erzurum-Eskişehir-İstanbul-İzmir-Kayseri-Samsun-Şanlıurfa-Trabzon-Van) 8'ine öncelik ve önem verilmesi kararlaştırılmıştır. Kanser kayıtçılığında, bir ülkenin

kanser verisinin yansıtılması için ülkeyi temsil edecek toplam ülke nüfusunun %20'sinin kanser verisini toplamak yeterlidir (66; Tablo 1.1). Bu nedenle ülkemizin %20 nüfusunu temsil eden Ankara, İzmir, Antalya, Samsun, Trabzon, Erzurum, Eskişehir ve Edirne illerine ait (8 il) veri toplamları ülke geneli olarak kabul edilmiştir. Burada nüfus yoğunluğu ve hızlı göç sirkülasyonuna bağlı olarak veri güvenilirliğinin tartışmalı olması nedeniyle İstanbul listeye alınmamıştır. Tablo 1.2'de 8 ilin 1999-2004 yılları arasındaki insidans karşılaştırmaları gösterilmiştir (66).

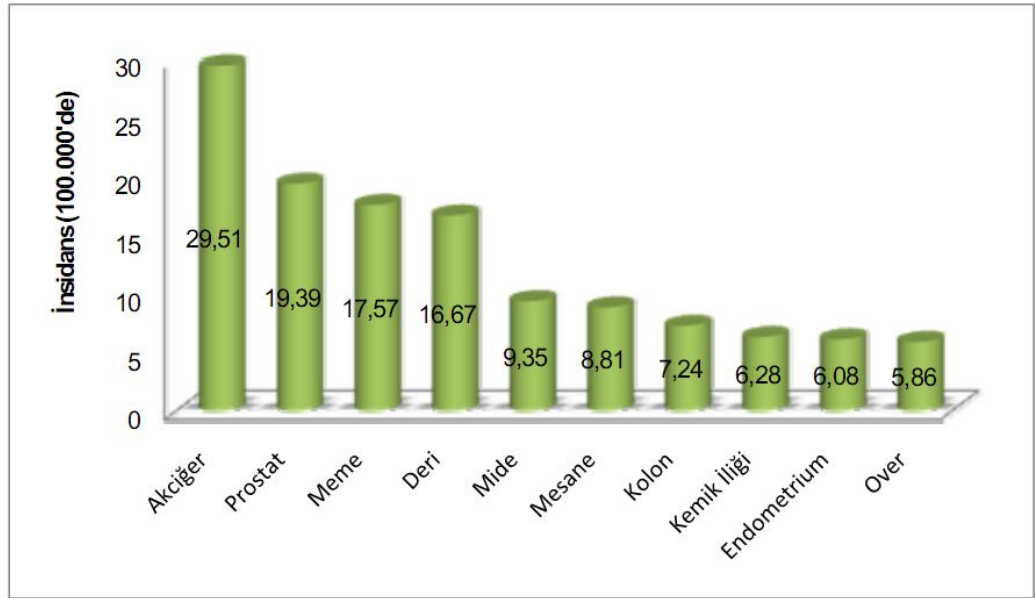
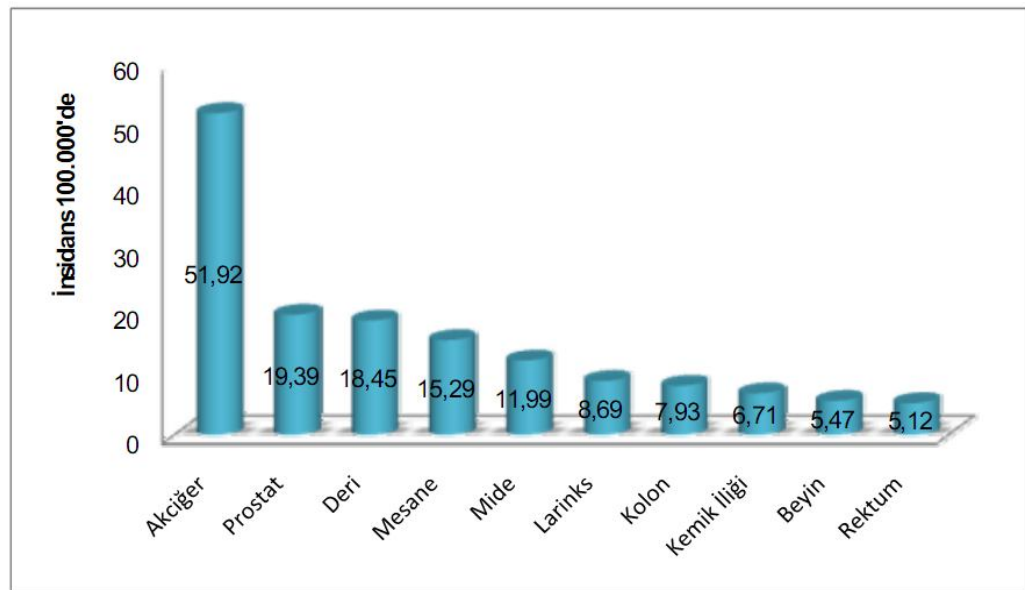
Tablo 1.1 : Türkiye ve 8 İl Nüfus Karşılaştırması

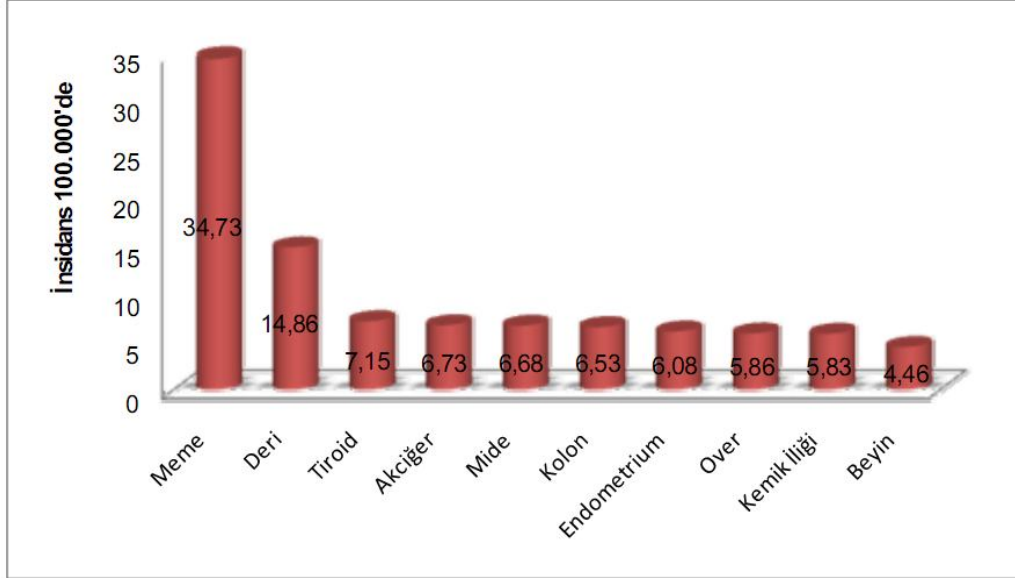
	2002	2003	2004
TÜRKİYE	69.302.000	70.231.000	71.150.000
8 İL	13.660.528	13.865.920	14.070.234
Yüzde (%)	%19,71	% 19,74	%19,77

Tablo 1.2. 8 İlin İnsidans Karşılaştırması (1999-2004)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004
ANKARA	63,65	87,85	86,60	117,66	134,06	138,43
ANTALYA	123,09	83,27	126,01	135,01	135,11	149,66
EDİRNE	56,16	38,75	98,86	112,06	74,41	182,73
ERZURUM	65,43	40,11	58,14	80,40	52,20	68,90
ESKİŞEHİR	35,98	67,14	37,82	148,77	145,37	211,47
İZMİR	39,69	116,77	151,89	193,03	210,76	238,71
SAMSUN	45,04	52,85	23,90	131,34	160,91	184,48
TRABZON	35,98	28,71	54,15	43,70	122,33	111,10
8 İL İNSİDANSI	58,13	64,43	79,67	131,18	148,48	167,72

Ülkemizde mesane kanseri insidansının dünya ortalamasının üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın bildirilen kanser olguları ile yapmış olduğu istatistiklere göre; 2004 yılında mesane kanseri sıklık sıralamasında akciğer, prostat, meme, deri ve mideden sonra 6. sırada yer almıştır (67; Tablo 1.3). Yine aynı yılın istatistiklerine göre erkeklerde akciğer, prostat ve deriden sonra 4. sırada yer almaktadır (67; Tablo 1.4). Mesane kanseri kadınlarda 2004 yılı verilerine göre en sık görülen ilk 10 kanser içine girmemiştir (67; Tablo 1.5).

Tablo 1.3: Türkiye’de görülen ilk 10 kanser türü (2004)**Tablo 1.4:** Türkiye’de erkeklerde görülen ilk 10 kanser türü (2004)

Tablo 1.5: Türkiye’de kadınlarda görülen ilk 10 kanser türü (2004)

2003 yılı kanser istatistiklerine göre mesane kanserinde erkek/kadın oranı 7 olup dünya ortalamasının oldukça üstündedir (68; Tablo 1.6).

Tablo 1.6 : Türkiye’de ürogenital kanserlerin görülme sıklığı (2003)

Kanser Tipi	Kod	Erkek		Kadın		TOPLAM	
		Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans	Sayı	İnsidans
Prostat	C61	2122	5,97	-----	-----	-----	-----
Testis	C62,0-62,9	475	1,34	-----	-----	-----	-----
Böbrek	C64	531	1,49	337	0,97	868	1,24
Renal Pelvis	C65	11	0,03	7	0,02	18	0,03
Üreter	C66	14	0,04	4	0,01	18	0,03
Mesane	C67,0-67,9	2109	5,93	291	0,84	2400	3,42

Mesane kanseri ırklar arasında da farklı oranda görülmektedir. Örneğin Amerika'lı beyaz erkeklerde Amerika'lı zenci erkeklerden 2 kat, ve Amerikalı beyaz kadınlarda Amerika'lı zenci kadınlardan kabaca 1,5 kat daha sık mesane kanseri görülmektedir. Amerikalı beyaz bir erkeğin hayatı boyunca mesane kanseri tanısı alma olasılığı Amerikalı zenci bir erkeğin 3 katı, Amerikalı zenci bir kadının ise yaklaşık 4,5 katıdır (69).

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilmekle beraber genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Ürotelyal karsinomun ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. Bununla birlikte mesane kanseri insidansı direkt olarak yaşla artmaktadır (70).

2.3. Mesane Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Mesane tümörü etyolojisinde, kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı olarak güçlü rolü olduğu bilinse de, birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan da ortaya çıkmaktadır. Etyolojik faktörler arasında genetik yatkınlığın dışında mesleki karsinojenler, sigara, parazitik, bakteriyel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşı ve yabancı cisimler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi, aneljezikler ve bazı gıdalar sayılabilir. Veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojenle indüklenmiş olduğunu gösterir (71).

Sigara, mesane tümörünün en önemli etyolojik faktörlerinden birisidir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre riskin 2 ile 10 kat arasında arttığı görülmüştür. Sigara kullananlarda, etyolojik ajanın idrarla atılan alfa veya beta naftilamin olduğu düşünülmektedir. Mesleki karsinojenlere erkekler daha çok maruz kalır. Kimyasallar, boya, kauçuk, petrol, deri ve basım işlerinde çalışanlar yüksek risk altındadır. Spesifik mesleki karsinojenler benzidin, beta naftilamin ve 4-aminobifenildir. Kemoterapotik ajan olarak siklofosfamid kullanan hastalar da risk altındadır. Yapay tatlandırıcıların da bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür ancak kanıtlanmış bir bilgi yoktur (71-73).

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 (3). Hem düşük patolojik derece ve düşük evreli, hem de yüksek derece ve yüksek evreli hastalığı olanlarda 9.uncu kromozomun uzun kolu üzerindeki genetik materyalin kaybı sürekli saptanan bir bulgu olması bu değişikliğin belki de mesane tümörü gelişiminin erken evresinde meydana gelen bir fenomen olduğunu düşündürmektedir. Tüm invaziv mesane tümörlerinin %60'ından fazlasında 17p kromozomlarında silinmeler saptanmış olmasına rağmen yüzeysel tümörlerde bu silinmeler saptanmamıştır. p53 tümör baskılayıcı geni, 17p kromozomu üzerinde lokalize olduğundan bu bulgu kayda değer bulunmuştur. p53 değişimleri insan kanserlerinde en çok tanımlanmış genetik anormalliği temsil etmektedir. Bu kromozomun silinmesi, kas tabakasını tutan invaziv mesane tümörlerini önemli hale getirmektedir (71).

İmmünohistokimyasal olarak tesbit edilen pRb'nin anormal ekspresyonu (delesyon ya da overekspresyon) özellikle agresif transizyonel hücreli kanserlerin oluşumunda primer rol oynar. Benzer şekilde, p21 delesyonu da daha agresif mesane kanserleriyle koreledir. p53 ile birlikte, p21 yada pRb'nin anormal ekspresyonu en kötü prognostik etkiyi oluşturur (74,75).

2.4. Mesane Kanseri Histopatolojisi

Normal ürotelyum, ekstraselüler matriksten ibaret bazal membran üzerine oturan 3-7 katman değişici epitel hücreli epitelyumdan oluşmuştur. Epitel hücrelerinin görünümü değişkendir. Aktif olarak çoğalan bazal membran üzerindeki bazal hücreler, luminal hücreler ve belki de normal mesane epitelinin en önemli özelliği olan büyük şemsiyeye benzer sıkı bileşiklerle birbirlerine sıkıca bağlı hücreler görülür. Bazal membranın ötesinde bazen düz kas liflerini içeren gevşek bağ dokusu yapısındaki lamina propria bulunur. Bu lifler daha derindeki gerçek muskularis propriayı belirleyen daha yaygın adele

elemanlarından ayırtedilmelidir. Mesanenin musküler duvarı farklı yönlerle giden adele demetlerinden ibarettir. Bunlar mesane boynu düzeyinde birbirlerine yaklaştığında içte ve dışta uzunlamasına ve ortada dairesel olmak üzere 3 kat şeklindedir (71).

Tüm mesane tümörlerinin %95'i epitelyal kaynaklıdır. Bunların %90'ı transizyonel hücreli karsinomu (TCC), %5-7 'si squamöz hücreli kanser (SHK) ve %1-2'si de adenokanser türündedir(1,3). Ancak bunların öncesinde çoğu tümörlerde epitelyal displazi gelişir (72).

2.4.1 Pre-neoplastik lezyonlar

Ürotelyumda kronik enflamasyon, irritasyon ve karsinojen etkisiyle proliferatif ve metaplazik değişiklikler olur. Bunlar zamanla hücrelerdeki atipi ile kendini gösterir (72).

2.4.1.1.Sistitis glandularis

Sistitis sistikaya benzemekle beraber, transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğramıştır. Sistoskopik olarak papiller lezyon gibi görünen bu lezyonlar adenokarsinom preküsörü olabilirler (72).

2.4.1.2.İnverted Papillom

Trigon ve mesane boynunu tutan benign proliferatif bir lezyondur.Papiller yapılar, lümen yerine mesanenin fibrovasküler stromasına projekte olurlar. Bunların glandüler tipi sistitis glandularis gibidir ve potansiyel olarak preneoplastiktir (71).

2.4.1.3.Squamöz metaplazi

Ürotelyumun matür, non-keratinize squamoz epitele dönmesi halidir. Selüler atipi ve belirgin keratinizasyon olmadığı sürece squamoz metaplazi benign bir lezyon olarak kabul edilir (72).

2.4.1.4.Displazi

Normal epitelle karsinoma in situ arasındaki epitelyal değişiklikleri ifade eder. Hafif, orta veya ileri derecede olabilirler. Displastik hücrelerin büyük, yuvarlak ve bazale yerleşmiş nükleusları vardır ve normal epitelyal polariteyi göstermezler. Ancak hücre tabaka sayısı ve mitotik figürler artmamıştır. Şiddetli displazi ile karsinoma in situ'yu ayırdetmek her zaman mümkün olmayabilir (72).

2.4.1.5.Lökoplaki

Premalign bir lezyondur. Membranın kornifasyonu ile karakterizedir. Histopatolojik olarak belirgin keratinizasyon gösteren squamoz metaplazi, akantozis, selüler atipi ve displazi vardır. %20 olguda, squamöz hücreli karsinoma yol açar. Preneoplastik lezyonların en önemlisidir (71,72).

2.4.2 Karsinoma in situ

Mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünsede, sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. Histolojik olarak az diferensiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir yada sık idrara çıkma, sıkışma ve dizüri gibi alt üriner sistem semptomlarına neden olabilir (76,77).

Karsinoma in situ olan hastaların %80 ile % 90'ında idrar sitopatolojisi pozitifdir. Yüksek grade'li yüzeysel tümörü olan hastaların % 25 ya da daha fazlasında karsinoma insitu mevcuttur ve bunların % 40 ile % 83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür (78,79). Yüksek grade'li kasa invaziv kanserlerin %20 ile % 75'inde karsinoma in situ vardır (71).

Yüksek oranda karsinoma in situsu olan ve derin kas invazyonu olanların her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu özellik, karsinoma in situnun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı destelemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük grade'li papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (80,81).

2.4.3. Ürotelyal Karsinom

Mesane kanserlerinin % 90'dan fazlası ürotelyal karsinomdur. Ürotelyal karsinomlar normal ürotelyumdan mukozada papiller katlantılara yol açan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre matürasyonu, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, çekirdekte belirgin kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar ürotelyumun metaplaziye uğraması sonucunda iç hücreli, skuamoz ya da adenokarsinomatöz elemanlar içerebilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık % 70'i papiller, % 10'u nodüler ve % 20'si de mikst tiptedir (82).

1973'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) adına yapılan sınıflamada ürotelyal karsinomlar derecelerine göre G1, G2 ve G3'e ayrılırken, benign bir lezyon olarak düşünülen papillomlar ayrı bir sınıfa konulmuştur(83). 1998'de "International Society of Urologic Pathologists" (ISUP) ve WHO patologlarının bulunduğu toplantıda, mesane kanserinin terminolojisi, neoplastik ve preneoplastik lezyonların ayrımında fikir birliğine varılmıştır. Yeni yapılan sınıflama 2004 yılında WHO klasifikasyonu olarak literatüre geçmiştir. Bu sisteme göre ürotelyal karsinomlar, normalden papiller neoplazmalara kadar giden bir spektrum içinde sınıflandırılmıştır (84; Tablo 2.1).

Tablo 2.1: WHO/ISUP'a göre ürotelyal karsinomların sınıflanması

• NORMAL ÜROTELYUM
• NON-İNVAZİF ÜROTELYAL NEOPLAZİ
<p>A-FLAT(DÜZ) ÜROTELYAL LEZYONLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Düz (flat) ürotelyal hiperplazi</i> • <i>Reaktif ürotelyal hiperplazi</i> • <i>Önemi kestirilemeyen ürotelyal atipi</i> • <i>Displazi</i> • <i>Carcinoma in situ (CIS)</i>
<p>B-PAPİLLER ÜROTELYAL LEZYONLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Papiller hiperplazi</i> • <i>Ürotelyal papillom</i> • <i>Ürotelyal papillom (inverted type)</i> • <i>Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (DMPPÜN)</i> • <i>Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom</i> • <i>Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom</i>
• İNVAZİF ÜROTELYAL NEOPLAZİ
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lamina propria invazyonu</i> • <i>Muskularis propria invazyonu</i>

2004 yılı WHO klasifikasyonunda evrelemede belirgin değişiklikler yapılmıştır. ISUP/WHO tarafından yapılan yeni sınıflandırma sitoloji ve histopatoloji arasında ortak bir terminoloji birlikteliği sağlaması ve ürologlar, patoloğlar ve medikal onkologlar arasında dil ve kavram birlikteliği yaratması açısından geniş kabul görmüştür. Ancak bu sistemin 1973 sınıflaması ile bire bir karşılaştırılmasında bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. "Papillom" kavramı her iki sistemde de aynıdır. Yeni sistemdeki yüksek dereceli karsinomlar eski sistemdeki G3 yerine geçmiştir. Ancak WHO(1973)'deki G1 ve G2'nin direkt bir karşılığı yoktur. Örneğin G1 lezyonlar yeni sistemde bazen düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazma (DMPPÜN) bazen de düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma karşılık gelmektedir. Eski sistemdeki G2 lezyonlar da geniş

bir spektruma yayılır. Bunlar yeni sistemde bazen düşük dereceli papiller karsinoma, bazen de yüksek dereceli papiller karsinoma denk düşmektedirler(84).

Tablo 2.2: Ürotelyal karsinomlarda 1997 ve 2004 WHO sınıflamalarının karşılaştırılması

WHO (1997)	WHO (2004)
Papillom	Papillom
Derece 1	DMPPÜN
Derece 2	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Derece 3	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.4.4 Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomun prevalansı değişiklik göstermektedir. İngilterede mesane kanserlerinin %1'ini, ADB' de %3 ile %7'sini, Mısır da ise %75'ini oluşturmaktadır. Mısır'daki karsinomların çoğu kronik S.haematobium enfeksiyonu ile ilişkilidir. Daha genç kişilerde izlenir. S.haematobiuma bağlı olanlar daha iyi diferansiyedirler (85,86).

S.haematobiuma bağlı olmayanlar genellikle üriner taşların yada uzun süreli kataterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara yada mesane divertikülüne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genelde prognozu kötüdür. Histolojik olarak skuamöz hücreli karsinoma, karakteristik olarak skuamöz inciler adı verilen birbirinden ayrık hücre topluluklarından oluşan keratinize adalar şeklindedir. En sık p16 ve p53 anormallikleri görülür (87).

2.4.5 Adenokarsinom

Primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur (88). Primer vezikal, urakal, metastatik olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Adenokarsinomlar ayrıca barsaklardaki üriner kalıntılarda, ogmentasyonlarda, poşlarda ve

üretersigmoidostomilerde görülebilirler (71). Primer vezikal adenokarsinomlar, genellikle mesane tabanında yada kubbede görülürler. Ekstrofik mesanede en sık görülen kanser türüdür. Bu tümörler kronik enfeksiyon ve irritasyona bağlı gelişirler (89,90).

Enterik adenokarsinomların tüm histolojik tipleri mesanede görülebilirler. Çoğu musin üretir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar karakteristik olarak mesanede linitis plastika oluşturur. Çoğu kötü diferansiye ve invazivdirler. Adenokarsinomların çoğu kötü diferansiye ve invazivdirler (3). Urakal karsinomlar son derece nadir görülen, mesanenin dışından gelişen, genellikle adenokarsinoma olmakla birlikte, primer olarak transizyonel hücreli yada skuamöz kanser, hatta nadiren sarkoma kökenli olabilen kanserlerdir. Histolojik olarak bu tümörler, mesane duvarına beklenenden daha derin ve geniş invazyon gösterirler (91,92).

Mesane adenokarsinomlarının en sık rastlanılan türlerinden bir tanesinde metastatik adeno karsinomlardır. Bu tümörlerin primerleri arasında rektum, mide, endometrium, meme, prostat ve overler yer almaktadır (93).

2.5. Mesane Kanseri Tanı

2.5.1. Semptomlar

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu intermittant ağrısız hematüridir. Hastaların % 85'inde görülür. Mikroskobik veya makroskobik hematüri aralıklı görülür. Hastaların küçük bir yüzdesinde mesane irritabilitesi, urge ve dizüri görülür. Yaygın CIS' li hastalarda irritatif işeme semptomları daha siktir. İlerlemiş hastalığa bağlı olarak kemik metastazlarından dolayı kemik ağrısı, retroperitoneal metastazlar veya üriner obstrüksiyon ile birlikte yan ağrılar görülebilir (71,72).

2.5.2.Tanı Yöntemleri

2.5.2.1. Laboratuvar

2.5.2.1.1. Rutin Testler

En sık görülen laboratuvar bulgusu hematüridir. Gross hematüri olması tanı için önemli bir kriterdir. Gross hematüri olmayan durumlarda daima mikroskobik hematüri görülür. Bu nedenle tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Bazen, eşlik eden üriner enfeksiyona bağlı olarak piyüri de görülebilir. Üriner obstrüksiyonlu hastalarda azotemi saptanabilir. Kronik kan kaybı veya metastatik hastalığa bağlı anemi belirgin bir semptom olabilir. Bu nedenle tam kan ve rutin biyokimya bakılmalıdır (72).

2.5.2.1.2. İdrar sitolojisi

İdrarda hem normal hemde neoplazik ürotelyumdan dökülen hücreler kolaylıkla tanımlanabilir. Klasik olarak tümör hücreleri büyük nukleuslu, düzensiz ve yoğun bir kromatin ağı içeren yapıdadırlar. Mesaneyi nazik bir yöntemle katater yerleştirerek veya sistoskop yardımıyla izotonik salinle yıkayarak bol miktarda hücre elde edilebilir. Yıkantı suyu hücrelerinin sitolojik incelemesi özellikle yüksek riskli popülasyonları tarama ve tedaviye yanıtı değerlendirme açısından yararlı olabilir. İyi diferansiye tümör hücrelerini normal hücrelerden her zaman ayırt edemez. Mikroskobik sitoloji, yüksek grade'li tümörü ve karsinoma in situsu olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte, yüksek grade'li tümürlü olan hastalarda bile duyarlılığı % 80 civarındadır (71,72).

Eksfoliye hücreler fikse edilip, lam üzerinde boyanarak sitolojik preparatlar hazırlanır. Klasik olarak kullanılan papanicolaou boyalarının yanında floresan boyalar da vardır. Floresan yöntemiyle daha kaliteli bir görüntü elde edilir. Genellikle yüksek dereceli ve infiltran tümörler saptanabilmesine karşın düşük dereceli veya yüzeysel karsinomlar gözden kaçabilir (72).

2.5.2.2 Sistoskopi ve Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörü olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve yapılmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukoza biyopsileri ve sitoloji de alınabilir. Mesane kanserlerinin tanı ve başlangıç evrelendirmesi sistoskopi ve transüretal rezeksiyonla yapılır (71,94).

2.5.2.3 Radyolojik Görüntüleme

2.5.2.3.1. İntravenöz pyelografi (İVP)

Mesane tümörünü düşündüren semptom ve bulguları olan hastalara yapılabilir. Küçük tümörleri tanımada sensitif bir yöntem değildir. Ancak, üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek üretelyal tümörleri değerlendirmek için yapılır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede kendini dolma defekti şeklinde gösterirler. Mesane tümörüne bağlı olarak gelişmiş ureter obstrüksiyonu genellikle kas invaziv kanserin bir bulgusudur (71).

2.5.2.3.2. Ultrasonografi

Mesane tümörü tanısı ve evrelemesinde önemlidir. Abdominal, transüretal, transrektal yapılabilir. Abdominal USG lokal evreleme ve üst üriner sistemin gösterilmesi bakımından rutin yapılması gereken testtir (71).

2.5.2.3.3. Bilgisayarlı Tomografi

BT, primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu artırır. BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross extravezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine bağlıdır. Evrelendirmedeki genel doğruluk derecesi %40 ile %85 arasındadır. BT, nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır (95-97).

2.6. Mesane Kanseri Evrelemesi

Mesane kanserinin temel evrelemesi, "International Union Against Cancer"(UICC) ve American Joint Committee on Cancer(AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş TNM sistemidir. TNM sınıflandırması ;T-primer tümörün yaygınlığını, N-uzak veya bölgesel lenf nodu tutulumu olup olmadığını, M-uzak veya yaygın metastaz varlığını göstermektedir. 2002 klasifikasyonuna göre TNM sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir. AJCC-UICC sisteminde, mesane kanseri için bölgesel lenf nodları ana iliak bifurkasyonunun altında kalan lenf nodlarıdır. Hangi tarafta olduğu sınıflamayı etkilemez (98).

MESANE KANSERİNİN 2002 TNM SINIFLAMASI	
T-Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Non-invazif papiller karsinoma
Tis	CIS: "Düz tümör"
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu tutar
T2	Tümör kası tutar
T2a	Tümör yüzeysel kas tabakasını tutar (dış yarısı)
T2b	Tümör derin kas tabakasını tutar (iç yarısı)
T3	Tümör perivesikal dokuyu tutar
T3a	Mikroskopik tutulum
T3b	Makroskopik tutulum (mesane dışı kitle)
T4	Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar: prostat, uterus, vajen, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar
T4b	Tümör pelvik duvar ve abdominal duvarı tutar
N-Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük boyutu 2cm veya altında tek bir lenf nodu metastazı
N2	En büyük boyutu 2cm'den büyük ama 5cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı veya hiçbiri 5cm'den büyük olmayan çok sayıda lenf nodu metastazı
N3	En büyük boyutu 5cm'den fazla olan lenf nodu metastazı
M-Uzak Metastazlar	
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

2.7. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Takip ve Tedavi Yaklaşımı

Uluslararası Mesane Kanseri Grubu (IBCG) olarak bilinen topluluk, Mart 2008’de, KİOMK’li hastalara ortak bir takip ve tedavi yaklaşımı sağlayabilmek için bir algoritma geliştirmiştir. Bu algoritma oluşturulurken European Association of Urology (EAU)), First International Consultation on Bladder Tumours (FICB) , National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve American Urological Association (AUA)’de KİOMK ile ilgili yayınlar ve rehberlerden faydalanılmıştır (99-103). IBCG; EAU, FICBT, NCCN ve AUA’in KİOMK için belirledikleri risk grubu değerlendirmelerini inceledikten sonra aşağıdaki pratik tanımlamaları önermektedir:

Düşük risk grubu: soliter, primer, düşük dereceli, Ta

Orta risk grubu: multiple veya rekürren, düşük dereceli tümörler

Yüksek risk grubu: T1 ve/veya G3 ve/veya CIS

Hasta takibiyle ilgili henüz ortak fikir birliği olmamakla beraber IBCG EAU’nun takip protokolünü benimsemektedir (99).

Buna göre:

Düşük riskli hastalık:

3. ayda izlem sistoskopisi

Eğer negatifse, bir sonraki sistoskopi 9. ayda ve daha sonra en az 5 sene boyunca senelik takip yapılmalı

Üst üriner sistemin değerlendirilmesine gerek yoktur

Yüksek riskli hastalık:

3. ayda sistoskopi ve sitoloji

Eğer negatifse sonraki sistoskopi ve sitolojiler 2 sene boyunca 3 ayda bir; 3. sene 4 ayda bir ve 5. yıla kadar 6 ayda bir ve daha sonra da senede bir kez tekrarlanmalı

Senelik üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalı

Orta riskli hastalar:

Takip şeması düşük ve yüksek risk grubu arasında olmalı ve hastanın durumuna göre düzenlenmelidir

EAU, FICBT, NCCN ve AUA, KİOMK'nin ilk tanısı ve tedavisinde altın standart olarak TUR-MT önermektedirler. TUR-MT sonrası 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım Ta tümörler için %85 ve T1 tümörler için %70'tir (99-105).

İlk TUR'dan 2-6 hafta sonra yapılacak olan re-TUR'un tanısız ve prognostik faydası olacağı belirtilmekte ve özellikle yüksek dereceli T1 tümörlerde ilk TUR inkomplet ise veya patoloji uzmanı spesimende yeterli kas dokusu rapor etmemişse yapılması önerilmektedir (106).

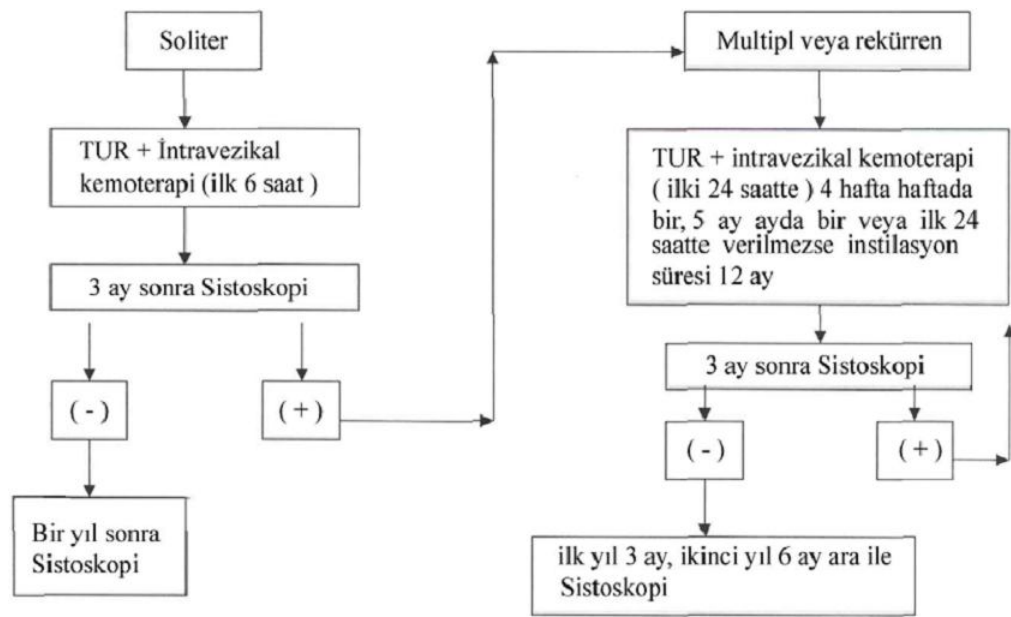
EAU, FICBT, NCCN, ve AUA rehberleri mesane duvarı perforasyonu ya da şüphesi olmayan KİOMK'li hastaların hepsinde post-operatif erken tek doz intravesikal kemoterapi önermektedirler (99-104). TUR-MT sonrası verilerden tek doz intravesikal kemoterapinin hastalığa bağlı sağkalımı belirgin derecede uzattığı ve tümör nüksünde %12'lik bir azalma sağladığı bildirilmiştir (107-112).

KİOMK kullanılan kemoterapötik ajanlar triethylenethiophosphoramide (thiotepa), Doxorubicin, Epirubicin ve Mitomycin C'dir. Bu ajanların etkinliği birbirine çok benzemekle beraber toksisiteleri farklıdır. Thiotepa myelosüpresyon yaptığı için ABD'de çok ender kullanılmaktadır. Doxorubicin'in yan etkileri ise sistit, azalmış mesane kapasitesi ve hematüri olarak sayılabilir (9,10).

Epirubicin: Doksorubisin'in bu derivativesi benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. 50-80 mg dozlarında 8 hafta süre ile haftada bir intravezikal uygulanır. Yalnızca TUR uygulanan hastalarda nüksü azaltma oranı %12-15 kadardır (11).

Mitomycin C: DNA'ya çarpaz bağlanarak kısmen DNA sentezini inhibe ederek ve diğer daha az anlaşılmış mekanizmalarla etkisini gösterir. Genelde 20-

60 mg doz aralığında, 6 hafta süre ile haftada bir daha sonra ayda bir olmak üzere 1 yıl süre ile intravezikal uygulanır . Ortalama yanıt oranı %36'dır ve %19-42 arasında nükste azalmayı sağlar. İlerleme üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Mitomisin C'nin yan etkileri, kimyasal sistit, mesane kapasitesinin azalması, ciltte döküntü, palmar deskuamasyon olarak sayılabilir (12).



Şekil 4: İntavezikal Mitomycin C tedavi protokolü (113)

Tablo 3 : Mitomycin C Yan Etkileri

	≥ %5	%5 ≥ %0.1	İnsidans Bilinmiyor
Renal		Albuminüri	Hematüri, ödem, hipertansiyon
Hepatik			Hepatik bozukluk
Gastrointestinal	İştahsızlık Bulanti/kusma	Stomatit	Diyare
Hipersensitivite		Döküntü	
Uriner (intravezikal insitilasyon ile)	Sistit, hematüri		Mesane atrofisi
Diğerleri	Halsizlik	Alopesi	

Yeni kemoterapötik ajanlarla ilgili çalışmaların sonuçları da açıklanmaktadır. Gemcitabine ve Docetaxel'in intravesikal uygulamalarında düşük toksisite bildirilmiş olup, orta risk grubundaki KİOMK hastalarında, özellikle de sistektomiye reddeden ve BCG tedavisine dirençli hastalarda kullanımı önerilmektedir (114,115).

Orta risk grubundaki KİOMK hastalarında birincil endişe tümör nüksüdür. Uzun takip süreleri olan çalışmalarda orta riskli hastaların %80'den fazlasında tümör nüksü geliştiği bildirilirken, tek bir TaG1 tümörün uzun takip süresindeki nüks oranı %67'dir (116). Bununla birlikte orta riskli hastaların sadece %1,8'i kasa invaziv hastalığa ilerlerler. Orta riskli hastalarda TUR-MT ve erken tek doz kemoterapiyi takiben idame intravesikal kemoterapi veya BCG uygulanması önerilmektedir (99-104).

EAU, FICBT, NCCN, ve AUA rehberleri yüksek riskli hastalarda TUR-MT ve tek doz kemoterapi sonrasında BCG idame tedavisi uygulanmasında hemfikirdir(99-104). Altı haftalık intravesikal BCG idame tedavisinin yüksek riskli hastalarda tümör nüksünü uzun süreli engellediği ve hastalığın progresyonunu düşürdüğü bildirilmiştir. CIS ve Ta/T1 hastalığı olanlarda intravesikal tedaviye sırasıyla %84,4 ve %71,8 oranında tam cevap sağlandığı belirtilmiştir (117-119).

EORTC'nin 4863 hastayı kapsayan ve 24 klinik çalışmadan oluşan meta-analizinde BCG idame tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. 4 çalışmada progresyonda azalma görülmezken geriye kalan 20 çalışmada BCG idame tedavisinin progresyonda %37 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. Southwestern Oncology Group (SWOG) tarafından yapılan randomize bir çalışmada BCG idame tedavisinin standart indüksiyon tedavisinden çok daha yarar sağladığı belirtilmiştir. BCG idame tedavisi alan hastalarda median hayatta kalım süreleri, almayanlara göre 2 kat uzamıştır (120).

EAU ve AUA'e göre multipl rekürren tümörlerde, yüksek dereceli T1 tümörlerde ve CIS'in eşlik ettiği yüksek dereceli tümörlerde alternatif tedavi olarak erken radikal sistektominin tercih edilebileceği belirtilmiştir (99). Bunun

nedeni bu hastalarda ilk tanıda kasa invaze olan tümörlerde düşük evreleme yapılabilme riski ve kasa invaze hastalığa daha hızlı progresyon gösterebilmeleridir (102,103).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulundan onay alınarak (B. 30. 2. CUM. 0. 01. 00. 00-50 /59 nolu kararı ile); Temmuz 2010 - Ekim 2010 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyle Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından sağlanan 30 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar kontrol, Mitomycin C ve Epirubicin grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen sıçanların yaş ve ağırlıklarının birbirlerine yakın olmasına dikkat edildi. Kontrol grubu sıçanların ortalama ağırlığı 200 ± 15 gr, Mitomycin C grubu sıçanların ortalama ağırlığı 180 ± 15 gr ve Epirubicin grubu sıçanların ortalama ağırlığı 190 ± 15 gr olarak ölçüldü. Deneyleler tamamlandıktan 1 hafta sonra kontrol grubu sıçanların ortalama ağırlığı 200 ± 15 gr, Mitomycin C grubu sıçanların ortalama ağırlığı 175 ± 15 gr, ve Epirubicin grubu sıçanların ortalama ağırlığı 185 ± 15 gr olarak ölçüldü.

3.1. Kontrol Grubu

Sıçanlara 100 mg/kg ketamin s.c. girişim öncesi sedasyon amaçlı verilerek sonrasında kateter üretral yoldan mesaneye yerleştirilerek kateter içerisinden 8 hafta haftada 1 kez intravesikal 0.1mL %0.9 NaCl instillasyonu yapıldı(13-14). Sekiz haftalık tedavileri tamamlandıktan 1 hafta sonra sıçanlara 200 mg/kg pentotal sodyum verilerek batın orta hattan 4 cmlik vertikal insizyon açıldı ve mesane etraf dokulardan serbestleştirilerek zarar vermemeye özen gösterilerek çıkarıldı, mesane dokuları izole edildi, mukoza ve kas dokularına ek bir girişim yapılmadı. Sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldü. İzole edilen mesane dokuları Farmakoloji Anabilim dalındaki organ banyosuna asılarak kasılma cevapları ve kolinerjik-purinerjik sistemlerin nasıl etkilendiği araştırıldı.

3.2.Mitomycin C Grubu

Sıçanlara 100 mg/kg ketamin s.c. girişim öncesi sedasyon amaçlı verilerek sonrasında kateter üretral yoldan mesaneye yerleştirilerek kateter içerisinden 8 hafta haftada 1 kez intravezikal 1mg/mL (0.1mL) Mitomycin C instillasyonu yapıldı(13-14). Sekiz haftalık tedavileri tamamlandıktan 1 hafta sonra 200 mg/kg

pentotal sodyum verilerek batın orta hattan 4 cmlik vertikal insizyon açıldı ve mesane etraf dokulardan serbestleştirilerek zarar vermemeye özen gösterilerek çıkarıldı, mesane dokuları izole edildi, mukoza ve kas dokularına ek bir girişim yapılmadı. Sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldü. İzole edilen mesane dokuları Farmakoloji Anabilim dalındaki organ banyosuna asılarak kasılma cevapları ve kolinerjik-purinerjik sistemlerin nasıl etkilendiği araştırıldı.

3.3. Epirubicin Grubu

Sıçanlara 100 mg/kg ketamin s.c. girişim öncesi sedasyon amaçlı verilerek sonrasında kateter üretral yoldan mesaneye yerleştirilerek kateter içerisinden 8 hafta haftada 1 kez intravezikal 1mg/mL (0.1mL) Epirubicin instillasyonu yapıldı(13-14). Sekiz haftalık tedavileri tamamlandıktan 1 hafta sonra 200 mg/kg pentotal sodyum verilerek batın orta hattan 4 cmlik vertikal insizyon açıldı ve mesane etraf dokulardan serbestleştirilerek zarar vermemeye özen gösterilerek çıkarıldı, mesane dokuları izole edildi, mukoza ve kas dokularına ek bir girişim yapılmadı. Sıçanlar servikal dislokasyon ile öldürüldü. İzole edilen mesane dokuları Farmakoloji Anabilim dalındaki organ banyosuna asılarak kasılma cevapları ve kolinerjik-purinerjik sistemlerin nasıl etkilendiği araştırıldı.

3.4. İzole Mesane Şeritlerinin İn Vitro deneylere Hazırlanışı:

Sıçanlardan alınan mesane dokuları her biri 2mm genişliğinde ve 10 mm uzunluğunda şeritler halinde kesildi. 37 °C'de ısıtılan Krebs-Bikarbonat solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna, bir ucu organ askısına diğer ucu Grass – FT 03 Force Displacement dönüştürücüsüne bağlanarak yerleştirildi. Mesane şeritleri 2 gramlık ön gerilim altında her 15 dakikada bir kez yıkanarak 1 saat dengelenmeye bırakıldı. Bu dengelenme süresi sonunda şeritler 80 mM KCl solüsyonu ile kasıldılar. KCl uygulaması ile kontraktıl yanıtlar alındı. Daha sonra yıkanan dokular, agonist ve antagonist maddelerin uygulanması için dinlenmeye bırakıldı.

3.5. Kasılma Yanıtları

3.5.1. Karbakol Kasılma Yanıtları

Kontrol ve Deney gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde Karbakol ile kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-6} – 10^{-4} M) kasılma yanıtları oluşturuldu.

3.5.2. ADP ve ATP Kasılma Yanıtları

Kontrol ve Deney gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde; ATP (10^{-6} - 3×10^{-4} M), ADP (10^{-6} - 3×10^{-4} M) doz bağımlı kasılma oluşturdular.

3.5.3 KCl Kasılma Yanıtları

Kontrol ve Deney gruplarından alınan izole mesane şeritleri ilaçlar verilmeden önce 80 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. KCl ile alınan yanıtlar mg olarak grafiklendi.

3.5.4. Elektriksel Alan Uyarısının (EFS) Oluşturduğu Kasılma Yanıtları

Her üç grupta sıçanlardan elde edilen izole mesane şeritleri dengeye ulaştıktan sonra 50 V, 1 ms; 1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz 'lik frekanslarda toplam 10 sn süre ile uyarılar verilerek kasılma yanıtları alındı.

3.6. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar

Deneylerde kullanılan besleyici Krebs-Bikarbonat solüsyonunun içeriği mM/L olarak NaCl 118; KCl 4. 7; CaCl₂ 2. 5; NaHCO₃ 25; MgSO₄ 1. 2; KH₂PO₄ 1. 2 ;Glukoz 11 'dir

Deneylerde kullanılan ilaçlar

Ketamin Hidroklorür (Ketalar) (Parke Davis)

Karbakol, ATP, Adenozin, ADP (Sigma)

Mitomycin C (Onko)

Epirubicin (Liba)

3.7. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. Gruplar arasında fark olup olmadığı student- T testi ile test edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Scheffe F testi ile araştırıldı ve p değerinin 0.05'den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın % 50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon (EC_{50}) her bir deneyim log-konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edildi ve aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi.

pD₂ değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$pD_2 = \log A - \log (E_{\max} / E_A - 1)$$

A=Agonist ilacın molar konsantrasyonu

E_{\max} =Agonist ilacın oluşturduğu maksimum etki

E_A =Agonist ilacın belirli bir konsantrasyon da oluşturduğu etki

Ayrıca ilaçların oluşturdukları maksimum etkileri her bir deneyden elde edilen verilerin Scatchard denkleminde uygulanması ile çizilen grafiklerden saptandı.

4. BULGULAR

4.1. Kasılma Yanıtları

4.1.1. Karbakol Kasılma yanıtları:

Mitomycin C, Epirubicin ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde Karbakol ile kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-6} – 10^{-4} M) kasılma yanıtları oluşturuldu. Mitomycin C ve Epirubicin gruplarında dışarıdan verilen Karbakol ile kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-6} – 10^{-4} M) kasılma yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış olarak izlendi. (Şekil 5).

4.1.2. ADP ve ATP Kasılma Yanıtları

Mitomycin C, Epirubicin ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde; ATP (10^{-6} - 3×10^{-4} M) ve ADP (10^{-6} - 3×10^{-4} M) doz bağımlı kasılma oluşturdular.

Mitomycin C, Epirubicin grubunda dışarıdan verilen ATP ve ADP ile elde edilen (10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 3×10^{-5}) kasılma yanıtları, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış olarak izlendi (Şekil 6, Şekil 7).

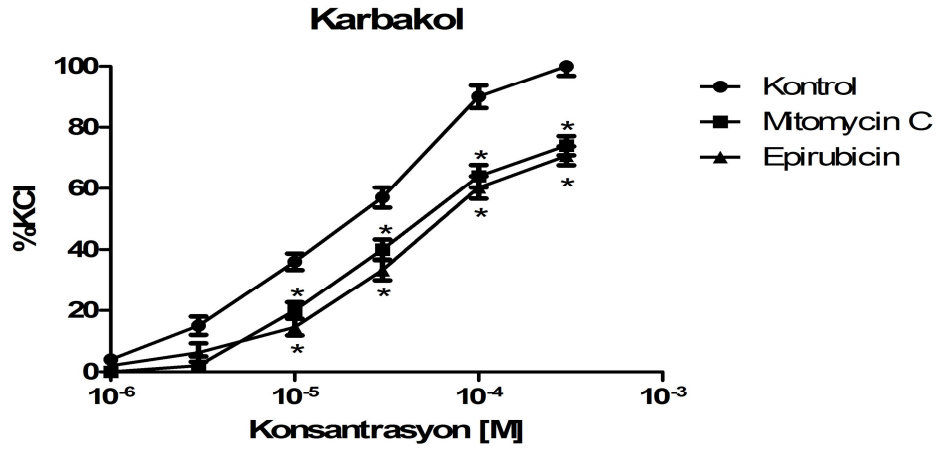
4.1.3. KCL Kasılma Yanıtları

Kontrol ve Mitomycin C, Epirubicin gruplarından alınan izole mesane şeritleri ilaçlar verilmeden önce 80 mM KCL ile organ banyosunda muamele edildi. KCL ile alınan yanıtlar mg olarak grafiklendi. Deney ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı (Şekil 8).

4.1.4. Elektriksel Alan Uyarısının (EFS) Oluşturduğu Kasılma Yanıtları

Her üç grupta sıçanlardan elde edilen izole mesane şeritleri dengeye ulaştıktan sonra 50 V, 1 msn; 2, 4, 8, 16, 32 Hz 'lik frekanslarda toplam 10 sn süre ile uyarılar verilerek kasılma yanıtları alındı.

EFS kasılma yanıtlarında, kontrol grubu yanıtlarına göre Mitomycin C grubunda anlamlı şekilde artmış olarak izlendi, Epirubicin grubunda anlamlı fark izlenmedi.(Şekil 9).

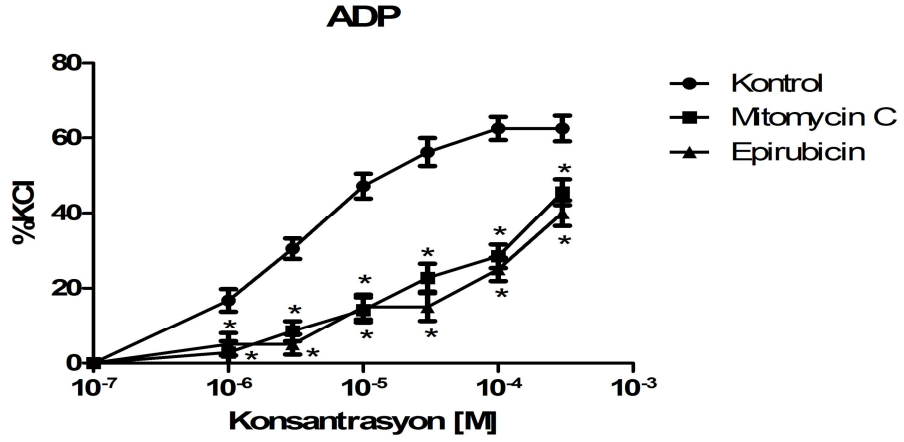


Şekil 5: İzole mesane şeritlerinde Karbakol ile alınan kasılma yanıtları
* Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$

Kontrol (n= 10)

Mitomycin C (n= 10)

Epürubicin (n= 10)



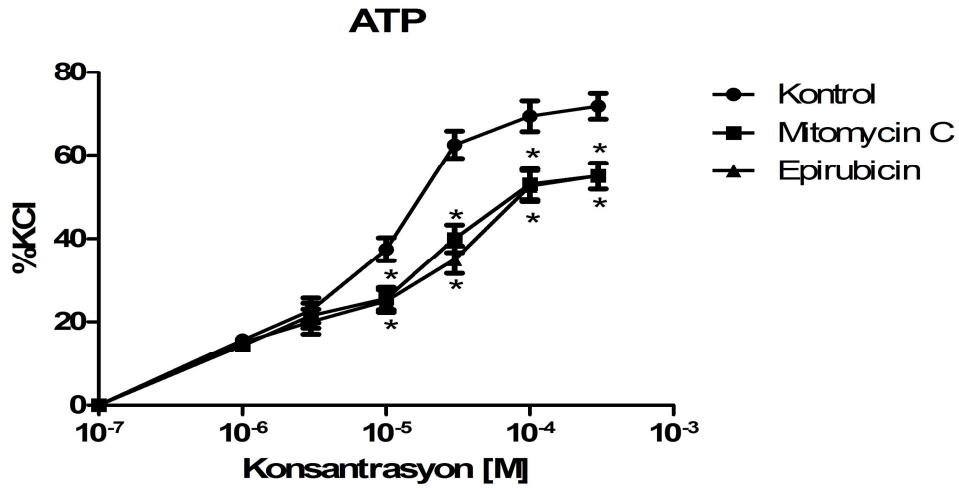
Şekil 6 : İzole mesane şeritlerinde ADP konsantrasyon yanıt eğrileri

* Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$

Kontrol (n= 10)

Mitomycin C (n= 10)

Epürubicin (n= 10)



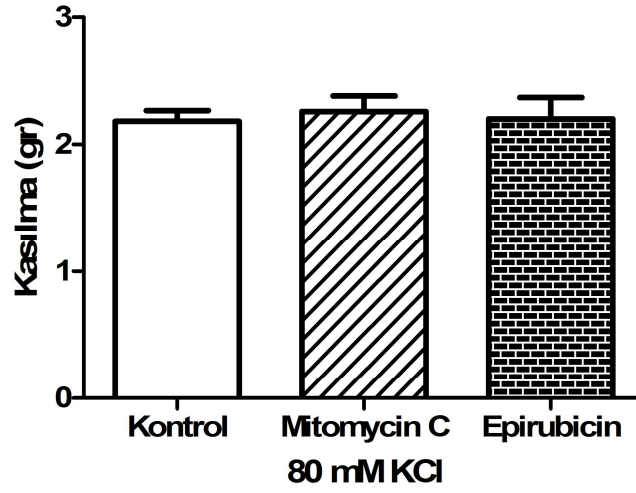
Şekil 7. İzole mesane şeritlerinde ATP konsantrasyon yanıt eğrileri

* Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$

Kontrol (n= 10)

Mitomycin C (n= 10)

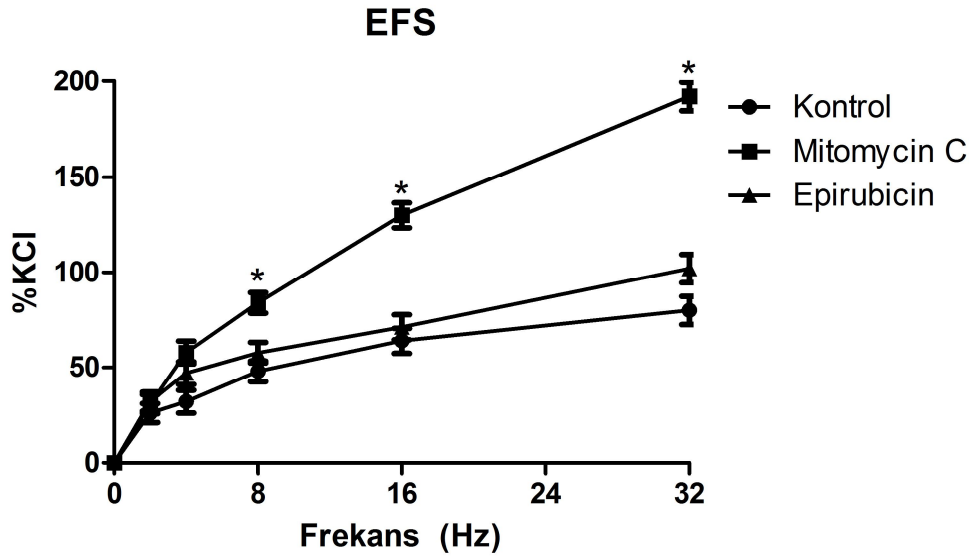
Epürubicin (n= 10)



Şekil 8. İzole mesane şeritlerinde KCL konsantrasyon yanıt grafiği
Kontrol (n= 10)

Mitomycin C (n= 10)

Epüribicin (n= 10)



Şekil 9. İzole mesane şeritlerinde EFS(Elektriksel Alan Uyarısı) ile oluşan yanıt eğrileri

* Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$

Kontrol (n= 10)

Mitomycin C (n= 10)

Epüribicin (n= 10)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada intravezikal olarak 8 hafta Mitomycin C ve Epirubicin verilen ratlardan elde edilen izole mesane şeritlerinin in vitro olarak kolinerjik ve pürinerjik yanıtları değerlendirildi.

Yapılan detaylı literatür taraması sonucunda intravezikal olarak 8 hafta Mitomycin C ve Epirubicin verilen deney hayvanlarında mesane şeritleri alınıp in vitro olarak mesanenin kolinerjik ve pürinerjik yanıtları incelenmiş olan çalışmamız bu şekilde yapılan ilk çalışmadır. Michielsen ve arkadaşları ile Post ve arkadaşları tarafından intravezikal tedaviler sıçanlar üzerinde kullanılarak denenmiş ve ürodinamik olarak mesane kapasitesinde ve kompliansında azalma, miksiyon sıklığında artış olduğu saptanmıştır (13,14). Bu tedaviler sonrası sıklıkla oluşan alt üriner sistem semptomlarının mesanenin kolinerjik ya da pürinerjik sistemindeki değişikliklerle uyumlu olup olmadığını değerlendirmeye çalıştık.

Michielsen ve arkadaşları tarafından yapılan sıçanlar üzerindeki bir çalışmada 3 hafta haftada 1 kez 1 mg/mL dozda 0.1 mL Mitomycin C ve 1 mg/mL dozda 0.1 mL Epirubicin intravezikal olarak uygulanmıştır. Çalışmada uygulanan ilaçların mesane fonksiyonu üzerine etkileri ürodinamik olarak incelenmiş ve Mitomycin C alan grupta mesane kapasitesi ve kompliansında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmış, Epirubicin alan grupta sadece mesane kompliansında anlamlı azalma meydana geldiği saptanmıştır (13).

Post ve arkadaşları tarafından yapılan sıçanlar üzerindeki bir çalışmada ise 3 hafta haftada 1 kez 1 mg/mL dozda 0.1 mL Mitomycin C ve haftada 1 kez 6 mg/mL dozda 0.1 mL Doxorubicin intravezikal olarak uygulanmış, sonrasında günlük miksiyon sıklığına ve mesanedeki histopatolojik değişikliklere bakılmıştır. Miksiyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış ve histopatolojik olarak ise submukoza ve müsküler tabakada değişiklik saptanmamış, mukozada ödem ve mukozanın yüzeyel tabakasında incelleme tespit edilmiştir (14).

Çalışmamızda kontrol grubu ile Mitomycin C ve Epirubicin grupları arasında mesane şeritlerindeki Karbakol kasılma yanıtlarında anlamlı olarak azalma olduğu tespit edildi.

ATP ve ADP pürinerjik sistem mediatörleri olup P2X reseptörleri üzerinden kasılmaya aracılık ederler. Pürinerjik ileti, idrarın depolanması ve boşaltılmasını kontrol eden hem afferent hem de efferent sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (62). ATP mesane düz kas hücresinden, parasempatik postganglionik sinir uçlarından ve ürotelyumdan salgılanır (121,122).

Yu ve De Groat tarafından yapılan bir çalışmada pürinerjik agonistlerin, mesane ürotelyumundaki afferent sinir uçlarını sensoriyal uyarılara karşı daha duyarlı hale getirdiği, bununda aynı siklofosfamid tarafından oluşturulan sistitteki gibi semptomlar yarattığı belirtilmiştir. Bu nedenle pürinerjik sistem reseptörlerinin, hem ağrı hem de hiperaktif detrusör tedavisinde, farmakolojik çalışmalar için olası hedef olabileceği belirtilmiştir (123). Patrik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sıçan mesanesinde pürinerjik uyarılma sonrası mesanede kontraksiyon olduğu izlenmiştir (125).

Çalışmamızda kontrol grubu ile Mitomycin C ve Epirubicin grupları arasında mesane şeritlerindeki ATP ve ADP kasılma yanıtlarında anlamlı olarak azalma olduğu tespit edildi.

Sıçan mesanesine uygulanan elektriksel stimülasyon sonucu, parasempatik sinir uçlarından salgılanan asetilkolin ve ATP mesane kontraksiyonu ile sonuçlanan M3 muskarinik ve P2X1 pürinerjik reseptör aktivasyonuna neden olur. Atropin gibi muskarinik antagonistler mesane kasılmalarını tam olarak bloke edemezler çünkü mesane kasılmasında asetilkolin yanında non-kolinerjik non-adrenerjik komponentde mevcuttur (126,127).

Çalışmamızda kontrol ve Epirubicin gruplarında mesane şeritlerindeki EFS kasılma yanıtlarında anlamlı fark saptanmadı. Mitomycin C grubunda ise kontrole göre EFS kasılma yanıtlarında anlamlı artış saptandı.

KCl ile hem Mitomycin C ve Epirubicin gruplarında hem de kontrol grubunda birbirinden farklı olmayan kasılma yanıtları alınmıştır. Bu da kontrol ve deney gruplarında kullanılan mesane şeritlerindeki kas yoğunluğunun birbirine eşit olduğunu göstermektedir. Mesane düz kas tonusunun sağlanması için voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine sürekli kalsiyum girişi ve potasyum kanallarından potasyum çıkışı ile hiperpolarize olması gerekmektedir (130).

Sonuç olarak çalışmamızda mesane içi uygulanan kemoteropetik ilaçlardan Mitomycin C ve Epirubicin tedavisi sonrası Karbakol, ATP ve ADP kasılma yanıtlarında anlamlı azalma izlenmiştir. Epirubicin grubunda mesane şeritlerindeki EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Mitomycin C grubunda ise EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında anlamlı artış saptanmıştır. Kolinerjik ve pürinerjik ajanlara yanıt azalmış iken EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında beklenebilecek azalmanın olmaması, Mitomycin C grubunda EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında artış olması ve Epirubicin grubunda ise EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında değişiklik olmaması, farklı mekanizmaların bu olayda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili ileri araştırmalara gerek vardır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda intravezikal kemoterapi sonrası Karbakol, ATP ve ADP kasılma yanıtlarında azalma tespit edilmiştir. Epirubicin grubunda mesane şeritlerindeki EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Mitomycin C grubunda ise EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında anlamlı artış saptanmıştır. Kolinerjik ve pürinerjik ajanlara yanıt azalmış iken EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarında da azalma olması beklenebilir, fakat Mitomycin C grubunun EFS ile elde edilen kasılma yanıtlarındaki artış bu konu ile ilgili ileri araştırmalarla aydınlatılabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin C, Menck HR. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78: 1505–13.
- 2- World Health Organization. World cancer report, 2003. Lyon, France: IARC Press; 2003, p. 229-31.
- 3- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66: 4–34.
- 4- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J. European Association of Urology guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Update 210. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 2010. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/TaT1%20Bladder%20Cancer.pdf
- 5- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer including upper tract tumours and urothelial carcinoma of the prostate. Version 1. Jenkintown, PA: NCCN; 2007.
- 6- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90–107.
- 7- Pawinski A, Sylvester R, Bouffieux C, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996;156:1934–40.
- 8- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate post-operative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in

- patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186–90.
- 9- Heney NM, Koontz WW, Barton B, et al. Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patients with Ta, T1 and T1S transitional cell carcinoma of the bladder: a phase III prospective randomized study. *J Urol* 1988;140:1390–3.
 - 10- Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:529–39.
 - 11- Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumours (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997;158:68–73.
 - 12- Nemoto R, Uchida K, Hattori K, et al: S-phase fraction of human bladder tumor measured in situ with bromodeoxyuridine labeling. *J Urol* 1988; 139:286-9.
 - 13- Michielsen D, Amy JJ, Coomans D, Storme G, Wyndaele JJ, Mitomycin C and epirubicin: functional bladder damage in rats after repeat intravesical instillations. *J. Urol.* 2005 ;173:2166-70.
 - 14- Post JG, te Poele JA, Oussoren Y, Stewart FA, Bladder damage in mice after single and repeated intravesical instillations of mitomycin C or doxorubicin. *J Urol.* 1993;150:1965-9.
 - 15- Lewis Warren H, The Urinary Bladder. In: Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH. *Anatomy of the human body by Henry Gray (37 ed.)*. Churchill Livingstone London 1989, 1416-21.
 - 16- Milsom, I., Ekelund, P., Molander, U., The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol*, 1993.149:1459-62.
 - 17- Hampel, C., Wienhold D., Benkan, N., Eggersmann, C. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology*, 1997.50:4-14.

- 18- Speakman, M. J., Walmsley, D., Brading A. F. An vitro pharmacological study of the human trigone-a site of non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission *British Journal of Urology*.1988. 61, 304-309
- 19- De Groat CW and Yoshimura . Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 2001; 41: 691-721.
- 20- Barentsz JO, Witjes JA, Ruijs JH. What is new in bladder cancer imaging. *Urol Clin North Am*. 1997;24:583–602.
- 21- Morrison JBF. Sensation arising from the lower urinary tract. In. M. Torrens and J. F:B Morrison (Eds), *the physiologyof the lower urinary tract.*, Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1987; 89- 131.
- 22- Morgan CW, De Groat WC, Felkins LA and Zhang SJ. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasymphathetic nucleus of the cat. *J. Urol*. 1993; 331:161-82.
- 23- De Groat WC, Booth AM. Synaptic transmission in pelvic ganglia. In: *The Autonomic –Nervous System, Vol. 3 -Nervous Control of the Urogenital System*, ed. Maggi CA,. London, Harwood Academic Publisher, 1993. 227-347.
- 24- Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erection tissues. *Pharmacol. Rev*, 1993; 45: 253-308.
- 25- Andersson KE and Arner A. Urinary Bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev*, 2004 ; 84: 935-86.
- 26- Hedge SS and Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*, 1999 ; 64: 419-28.
- 27- Matsui M, Motomura D, Fujikawa T, Jiang J, Takahashi S, Manabe T and Taketo MM. Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but stil viable. *J. Neurosci*. 2002; 22: 10627-32.

- 28- An JY, Yun HS, Lee YP, Yang SJ, Shim JO, Jeong JH, Shin CY, Kim JH, Kim DS and Sohn UD. The intracellular pathways of the acetylcholine-induced contraction in cat detrusor muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 137: 1001-10.
- 29- Hudec M, Jakubesová M, Urdzik J, Mokry J, Švihra J. The influence of aminophylline on the contractility of urinary bladder smooth muscle in rabbits. *Acta Med. Mart*, 2003; 3: 9-15.
- 30- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation [cited; Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm.
- 31- Hoyle CHV, and Burnstock G. Postganglionic efferent transmission in the bladder and uretra. In: *The Autonomic -Nervous System. Vol . 6, chapter10 nervous control of the urogenital system* edited by Maggi CA, Harwood Academic Publisher, london, UK, 1993.
- 32- Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, et al: Expression of muscarinic Mrreceptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. *J UroI*1995;154:1241-4.
- 33- De Groat WC. Integrative control of the lower uriray tract: preclinical perspective. *Br. J. Pharmacol*, 2006; 147: 25- 40.
- 34- Konçuy Sivrioğlu, Mesane anatomisi ve işeme fizyolojisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Dergisi* 2005; 51: 16-8.
- 35- Thor KB. Morgan C, Nadelhaft I, et al: Organization of afferent and efferent pathways in the pudental nerve of the female cat. *J Comp NeuroI*1989;288:263-70.
- 36- Mallory B, Steers WD and De Groat WC. Electrophysiological study of micturation reflexes in the rats. *Am. J. Physiol*, 1989; 257: 410-21.

- 37- Vaughan CW, Satchell PM. urine storage mechanism. *Neurobiology*. 1995. 215-37.
- 38- Fall M, Lindstrom S, Maziers L. A bladder to bladder cooling reflex in the cat. *J. Physiol*. 1990; 427: 281-300.
- 39- Chuang Y, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, De Groat WC. The role of bladder afferent pathways in the bladder hyperactivity induced by intravesical administration of nerve growth factor. *J. Urol*. 2001; 165: 975-79.
- 40- Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology*, 2002; 59: 43-50.
- 41- Scarpero, H. M., Dmochowski, M. D. Muscarinic receptors: What we know. *Current Urology Reports* 2003 (4): 421-28.
- 42- Christopher Fry, The physiology of micturition ;*Women's Health Medicine*, 2005 (volume2) issue 6 :53-55.
- 43- Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, et al: Expression of muscarinic M₂ receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. *J Urol* 1995;154:1241-8.
- 44- Somogyi GT, de Groat WC: Evidence for inhibitory nicotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1992;37:89-92.
- 45- Somogyi GT, Tanowitz M, Zernova G, de Groat WC: M₁ muscarinic receptor facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat urinary bladder is mediated by protein kinase C. *J Physiol* 1996;496:245-50.
- 46- Braverman AS, Kohn IJ, Luthin GR, Ruggieri MR: Prejunctional M₁ facilitatory and M₂ inhibitory muscarinic receptors mediate rat bladder contractility. *Am J Physiol Reg Int Comp Physiol* 1998;43:517-25.
- 47- Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al: Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M₃ subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 15;97:9579-84.

- 48- Yoshimura, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Reviews in Urology*, 2003; 5: 3-10.
- 49- Yamaguchi O. β 3- adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*, 2002; 59 : 25-9.
- 50- Burnstock G, Dumsday B, SymtheA : Atropine resistant excitation of the urinary bladder: the possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide. *Br J Pharmacol*. 1972;44:451-61.
- 51- Palea S, Artibani W, Ostardo E et al : Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. *J. Urol*. 1993 ;150:2007-12.
- 52- Ford APDW, Gever JR, Nunn PA, Zhong Y, Joseph SC, Dillon MP, Cockayne DA. Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction, *Br. J. Pharmacol* 2006; 147: 132- 43.
- 53- Lee HY, Bardinii M, Burnstock G: Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat. *J Urol*. 2000 ;163:2002-7.
- 54- Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W, Bodin P, Cockayne DA, Ford APDW and Burnstock G. P2x3 knockout mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J Neurosci.*, 2001; 21: 5670-7.
- 55- Yu Y and De Groat WC. Sensitization of pelvic afferent nerves in the in vitro urinary bladder pelvic nerve preparation of the rat by purinergic agonists or by cyclophosphamide (CYP)pretreatment. *Abstract Viewer / Itinerary Planner*; Program no: 541. 3, Society for Neuroscience, Washington DC, 2004.
- 56- Burnstock G. Pathophysiology and Therapeutic Potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev*, 2006; 58: 58-86.
- 57- Dmitrieva N, Burnstock G, McMahon S: ATP and 2-methylthioATP activate bladder reflexes and induce discharge of bladder sensory neurones. *Soc. Neurosci* 1998;24:2088-102.

- 58- Morrison JFB, Namasivayam S, Eardley I:ATP maybe a natural modulator of the sensitivity of bladder mechanoreceptors during slow distensions. Presented before the first International Consultation on Incontinence, June 28-July 1, Monaco, p 84
- 59- Burnstock G:Handbook of Experimental Pharmacology on 'Purinergic and Pyrimidinergic Signalling. 'Abbracchio MP, Williams W(eds). Berlin, Springer Verlag, 2000.
- 60- Andersson, K. E. Ve Wein, A. J. Pharmalogocy of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev*, 2004. 56, 581-631.
- 61- James, M. J., Birmingham, A. T. Ve Hill, S. J. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. *Br J Pharmacol*,1993. 35 , 366-72.
- 62- Theobald, R. J., Jr. The effect of NG-monomethyl-L-arginine on bladder function. *Eur. J. Pharmacol*, 1996 . 311, 73-78.
- 63-Moon, A. Influence of nitric oxide signalling pathways on precontracted human detrusor smooth muscle in vitro. *BJU Int*, 2002. 89, 942-49.
- 64- American Cancer Society, Statistics for 2008, Cancer Facts and Figures 2008, <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>
- 65- Jemal A, Murray T, Ward E, et al: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
- 66- Mollahalilođlu S, Hülür Ü, Yardım N, Özbay H, Çaylan AK, Ünüvar N, Aydın S: Türkiye'de Sağlığa Bakış 2007, Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüđu, 2007: 59-67.
- 67- Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı; Kanser İstatistikleri; <http://www.saglik.gov.tr/KSDB/BelgeGoster.aspx?F6E10F889243CFF6407999D5EC50F896A5A2497543C96C6>

- 68- Aydın S: Türkiye’de Üriner Sistem Kanserlerin Görülme Sıklığı, Türk Üroloji Dergisi 2007; 33 : 392-7.
- 69- Statistics, Epidemiology, and End Results Program [SEER], 1973-1997
- 70- Lynch CF, Cohen MB: Urinary system. Cancer 1995; 75:316-9.
- 71- Walsh P C, Retik A B, Vaughan E D, Wein A J. Campell Üroloji 2005; 2732-73.
- 72- Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y ve ark. Temel Üroloji. Güneş Kitapevi 1998; 707-17.
- 73- Dinçel Ç, Balbay M D, Girgin C, Taşçı A İ, Albayrak S. Üroonkoloji. İzmir, 2007: 259-68.
- 74- Cairns P, Proctor AJ, Knowes MA. Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder cancer. Oncogene 1991; 6:2305-8.
- 75- Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. Cancer Res 1998; 58:1090-9.
- 76- Utz DC, Hanash KA, Farrow GM: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1970; 103:160.
- 77- Utz DC, Farrow GM: Carcinoma in situ of the urinary tract. Urol Clin North Am 1984; 11:735-41.
- 78- Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA. Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. JAMA 1974; 227- 281.
- 79- Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ . J Urol 1976; 116:575-9.

- 80- Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, et al. Allelic loss of chromosome 17p in urothelial cancer. Strong association with invasive phenotype. *J Urol* 1992;148:1595-9.
- 81- Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54:784-8.
- 82- Koss LG: Tumors of the urinary bladder. *Atlas of Tumor Pathology*, second series, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975:1-9.
- 83- Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of Tumors, No. 10), Geneva, World Health Organization, 1973.
- 84- Mazzucchelli R, Montironi R, Beltran A.L, Bono A.V. The 2004 WHO classification of non-invasive papillary neoplasms of the urinary bladder *Urologia / Vol. 72 no. 2, 2005 / pp. 224-8.*
- 85- Knowless MA, Elder PA, Williamson M, et al. Allelotype of human bladder cancer *Res 1994; 54:531-8.*
- 86- El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981; 48:2643-7.
- 87- Cote RJ, Chatterjee SJ: Molecular determinants of outcome in bladder cancer. *Cancer J Sci Am* 1999;5:1-7.
- 88- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988; 48:3853-9.
- 89- Nielsen K, Nielsen KK. Adenocarcinoma in exstrophy of the bladder-the last case in Scandinavia. A case report and review of the literature. *J Urol* 1983; 130:1180-8.
- 90- Bennett JK, Wheatley JK, Walton KN. 10-year experience with adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 131:262-8.

- 91- Kakizoe T, Matsumoto K, Audoh M, et al. Adenocarcinoma of the urachus: Report of 7 cases and review of the literature. *Urology* 1983; 21:360-7.
- 92- Sheldon CA, Dayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol*. 1984;131:1-8.
- 93- Klinger ME: Secondary tumors of the genitourinary tract. *J Urol* 1951; 65:144-9.
- 94- Schmidbauer, Joerg Lindenau, Gabriele. Follow-up of nonmuscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: how and how often? Lippincott Williams & Wilkins, Inc 2008; 18(5): 504–7.
- 95- Sager EM, Talle K, Fossa SD, et al. Contrast enhanced computed tomography to show perivesical extension in bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1987; 28:307-12.
- 96- 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* 1989; 142:972-84.
- 97- Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693-1710.
- 98- Sobin LH and Wittekind C (eds). Union Internationale Contre le Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002. 199-202.
- 99- Mostofi FK: Potentialities of bladder epithelium. *J Urol* 1954; 71:715.
- 100- Soloway MS, editor. International consultation on bladder tumours. *Urology* 2005;66(Suppl 1):1–125.
- 101- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer including upper tract tumours and urothelial carcinoma of the prostate. Version 1. Jenkintown, PA: NCCN; 2007.

- 102-American Urological Association. Guidelines for the management of non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. Linthicum, MD: AUA; 2007. <http://www.auanet.org/guidelines/bladcan07.cfm>.
- 103-Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guidelines for the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007;178: 2314–30.
- 104- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. High grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90–107.
- 105- Herr HW. High-risk superficial bladder cancer: transurethral resection alone in selected patients with T1 tumour. *Semin Urol Oncol* 1997;15:142–6.
- 106- Nieder A.M, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, Jewett M.A.S Management Of Stage T1 Tumors Of The Bladder: International Consensus Panel *Urology* 66 (Suppl 6A): 2005: 108–25.
- 107- Pawinski A, Sylvester R, Bouffieux C, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996;156:1934–40.
- 108- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate post-operative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: ameta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186–90.
- 109- Heney NM, Koontz WW, Barton B, et al. Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patients with Ta, T1 and TIS transitional cell carcinoma of the bladder: a phase III prospective randomized study. *J Urol* 1988;140:1390–3.

- 110- Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:529–39.
- 111- Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumours (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997;158:68–73.
- 112- Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP, Fair WR, Whitmore WF Jr. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989;141:22–9.
- 113- Miyake H, Nelson C, Rennie PS and Gleave ME Testosterone-repressed prostate message-2 is an antiapoptotic gene involved in progression to androgen independence in prostate cancer. *Cancer Res.* 2000.60: 170–76.
- 114- Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol* 2008;53:45–52.
- 115- McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3075–80.
- 116- LammDL, Riggs DR, Traynelis CL, et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995;153:1444–80.
- 117- Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D, et al. Intravesical administration of bacillus Calmette-Gue´rin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomized trial. *Cancer Treat Rep* 1985;69:47–53.
- 118- Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, Kakizoe T, Koiso K. Bacillus Calmette-Gue´rin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the

- bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer* 1995;75:552–9.
- 119- Akaza H, Koiso K, Ozono S, et al. A clinical study of PMCI-9 (bacillus Calmette-Gue´rin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Jap J Clin Oncol* 2003;33:382–90.
- 120- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Gue´rin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124–9.
- 121- Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, Wang E, Ruiz G, De Groat WC, Apodaca G, Watkins S, Caterina MJ. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002, 5:856-60.
- 122- Nitahara K, Vizi ES, Shono S, Iihoshi M, Higuchi H, Higa K. Reversal of neuromuscular effects of adenosine by specific adenosine A1-receptor antagonist in live rats. *Int. J Neurosci* 2005, 115: 405-410
- 123- Yu Y and De Groat WC. Sensitization of pelvic afferent nerves in the in vitro urinary bladder pelvic nerve preparation of the rat by purinergic agonists or by cyclophosphamide(CYP) pretreatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 {294}: 1146–56.
- 124- Andersson KE. Treatment-resistant detrusor overactivity-underlying pharmacology and potential mechanisms. *Int J Clin Pract Suppl.* 2006 151:8-16.
- 125- Patrik Aronsson, Michael Andersson, Therese Ericsson and Daniel Giglio, Assessment and Characterization of Purinergic Contractions and Relaxations in the Rat Urinary Bladder. 2010 The Authors Journal compilation 2010 Nordic Pharmacological Society. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107, 603–13.

- 126- Ambache N, Zar MA. Non-cholinergic transmission by post-ganglionic motor neurones in the mammalian bladder. *J Physiol* 1970;210:761–83. [PubMed: 5499824]
- 127- Wibberley A, Chen Z, Hu E, Hieble PJ, Westfal TD. Expression and functional role of α_1 -kinase in rat urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2003;138:757–66. [PubMed: 12642376]
- 128- Darblade B, Behr-Rousel D, Oger S, Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology*, 2006;68: 442-8.