

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE KANSERİNDE
PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
AKTİVİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Mazhar UTANĞAÇ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ercan YENİ**

**ŞANLIURFA
2012**

Mehmet Mazhar UTANĞAÇ

ÜROLOJİ

UZMANLIK

ŞANLIURFA - 2012

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE KANSERİNDE
PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
AKTİVİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Mazhar UTANĞAÇ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ercan YENİ**

**ŞANLIURFA
2012**

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ercan YENİ, Prof. Dr. Ayhan VERİT, Yrd. Doç. Dr. Murat SAVAŐ, Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜLÜM; Anabilim dalında birlikte çalıştđđım meslektaşlarım Dr. Halil Ferat ÖNCEL, Dr. Adem ALTUNKOL, Dr. Bülent ÇELEPKOLU, Dr. İsmail YAđMUR, Dr. Kemal GÜMÜŞ ve Dr. Mehmet DEMİR'e; tezimin seçilme aşamasında ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan tez hocam Prof. Dr. Ercan YENİ'ye; tezimle ilgili biyokimyasal ölçüm ve değerlendirmelere katkı sağlayan biyokimya anabilim dalından Yrd. Doç. Dr. Şahbettin SELEK ve ekibine yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme, eşim Hatice'ye ve biricik oğlum Furkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Mazhar UTANđAÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Tümörü	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans	3
2.1.1.2. Mortalite	4
2.1.1.3. Yaş	4
2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar	5
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.1.3. Semptom ve Bulgular	9
2.1.4. Tanı Yöntemleri	10
2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji	10
2.1.4.2. Flow Sitometri	10
2.1.4.3. Görüntü Analizleri	10
2.1.4.4. Ekstratuar Ürografi	11
2.1.4.5. Sistoskopi	11
2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu	11
2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri	12
2.1.5. Evreleme Tanı Araçları	12
2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	12
2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
2.1.5.3. Ultrasonografi	13

2.1.5.4. Lenfadenektomi	13
2.1.5.5. Kemik Sintigrafisi	13
2.1.6. Evreleme	14
2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi	15
2.1.6.2. WHO/ISUP Derecelendirilmesi	15
2.1.7. Patoloji	16
2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu	16
2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi	16
2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler	16
2.1.7.4. Displazi	16
2.1.7.5. İverted Papilloma	17
2.1.7.6. Nefrojenik Adenom	17
2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki	17
2.1.7.8. Psödosarkom	17
2.1.8. Ürotelyal Karsinom	18
2.1.8.1. Karsinoma İnsitu	18
2.1.8.2. Transizyonel Hücreli Karsinom	18
2.1.8.3. Skuamoz Hücreli Karsinom	19
2.1.8.4. Adenokarsinoma	20
2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri	20
2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom	20
2.1.9.2. Karsinosarkom	20
2.1.9.3. Metastatik Karsinom	21
2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri	21
2.1.9.5. Primer Lenfoma	21
2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü	22
2.1.9.7. Sarkom	22
2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomanın Yayılma Şekilleri	23
2.1.10.1. Direk Yayılım	23
2.1.10.2. Metastatik Yayılım	23
2.1.11. Tedavi	24
2.1.11.1. Yüzeyel Mesane Kanserinde Tedavi	24
2.1.11.2. İnvaziv Mesane Kanserinin Tedavi	32

2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi	36
2.2. Paraoksonaz / Arilesterz	37
2.2.1. Kimyasal yapısı	37
2.2.2. Paraoksonazın Fonksiyonu	38
2.2.3. Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu	39
2.2.4. Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi	40
2.2.5. Genetik Polimorfizm	41
2.2.6. Çeşitli Hastalıklarda Paraoksonaz	41
2.2.7. Kanser ve Paraoksonaz	42
3. Gereç ve Yöntem	44
4. Bulgular	47
5. Tartışma	58
6. Sonuç	60
7. Kaynaklar	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABP	Aminobiphenyl
ALA	5-Aminolevülinik asid
Apo AI	Apolipoprotein AI
ARE	Ariesteraz
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BMI	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIS	Karsinoma İnsitu
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
CYP-450	Cytochrome P450
CYP1A1	Cytochrome P 450 Family 1 Subfamily A Polipeid 1
DFMO	Diflorometilornitin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörleri
GdDTPA	Gadolinium-Diethylenetriamine-Penta-Acetic Acid Kompleksi
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoproteine
HPV	Human Papilloma Virus
ISUP	International Society of Urological Pathology
KLH	Keyhole-Limpet Hemocyanin
KTP	Potasyum Titanyl Fosfat
LDL	Düşük Dansiteli Lipoproteini
LOOH	Lipid Hidroksiperoksidaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Nd: YAG	Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Lazer
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PON-1	Paraoksonaz 1
PON-2	Paraoksonaz 2
PON-3	Paraoksonaz 3

PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (Düşük Malign Potansiyeli Olan Papiller Ürotelyal Neoplazm)
Rb	Retinoblastom
SERULOP	Seruloplazmin
SH	Sülfidril Grupları
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TCC	Transitional Cell Carcinoma (Transizyonel Hücreli Karsinom)
TG	Trigliserid
Th1	T-Helper Hücre-1
TIMP	Tissue İnhibitor of Metalloproteinase
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TOS	Total Oksidan Kapasite
TSP-1	Trombospondin-1
TUR	Transüretral Rezeksiyon
UICC	İnternational Union Against Cancer
USG	Ultrasonografi
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarında paraoksonaz düzeyleri.	49
Şekil 2. Kontrol ve hasta gruplarında arilesteraz düzeyleri	49
Şekil 3. Kontrol ve hasta gruplarında total antioksidan kapasite düzeyleri	50
Şekil 4. Kontrol ve hasta gruplarında total oksidan kapasite düzeyleri	50
Şekil 5. Kontrol ve hasta gruplarında oksidatif stres indeks düzeyleri	51
Şekil 6. Paraoksonaz ile TKOL ilişkisi	52
Şekil 7. Paraoksonaz ile HDL ilişkisi	53
Şekil 8. Paraoksonaz ile LDL ilişkisi	53
Şekil 9. Arilesteraz ile TKOL ilişkisi	54
Şekil 10. Arilesteraz ile LDL ilişkisi	54
Şekil 11. Arilesteraz ile VLDL ilişkisi	55
Şekil 12. Arilesteraz ile TG ilişkisi	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması	14
Tablo 2: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi	15
Tablo 3: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler	31
Tablo 4: Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı	32
Tablo 5: Hasta ve kontrollerde yaş, cinsiyet ve BMİ	47
Tablo 6: Hasta ve kontrollerde serum PON, ARE, lipid profili ve oksidatif durumla ilgili parametreler	48
Tablo 7. Grupların diyabet, hipertansiyon ve sigara içme durumları	51
Tablo 8. PON ve Arilesteraz düzeylerinin lipid parametreleriyle korelasyonu	52
Tablo 9. Hasta grubunda tümöre ait özellikler	56
Tablo 10. Hasta grubunda tümöre ait özelliklerin PON1 ve ARE düzeyleri ile ilişkisi	56
Tablo 11. Hasta grubunda tümöre ait özellikler ile sigara, diyabet ve hipertansiyonun ilişkisi	57

ÖZET

Mesane Tümöründe Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesi

Mehmet Mazhar Utanğaç, Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi

Mesane kanseri üriner traktın en sık görülen tümörü olup yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir patolojidir. Mesane kanseri etyolojisinde çeşitli faktörler suçlanmakta olup, bunların birçoğu oksidatif stres ortak paydasında buluşmaktadırlar. Paraoksonaz ve arilesteraz enzimleri LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki göstermektedirler. Bu özellikleri ile kanser dahil patogenezinde oksidatif stres olan birçok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Biz bu çalışmada mesane kanseri ile paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitesi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık

Çalışmaya mesane kanseri tanısı alan 56 hasta ve 57 sağlıklı kontrol alındı. Mesane kanserli hastalar ve kontrollerin serum örneklerinde paraoksonaz (PON1), arilesteraz (ARE), lipid parametreleri ve oksidatif durumla ilgili parametreler saptanarak iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı. Enzim aktivitelerinin kanser varlığı, tümör boyutu, kas invazyonu, grade ve evre ile ilişkisi değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde One-Sample Kolmogorov Smirnov, Independent-T testi, Fisher's Exact test, Pearson Korelasyon Analizi, Anova, Post Hoc Bonferroni ve Chi-Square testleri kullanıldı.

Serum PON1 ve ARE düzeyleri sırasıyla kontrol grubunda $137,63 \pm 53,37$ ve $168,82 \pm 37,34$; hasta grubunda $103,35 \pm 41,44$ ve $131,83 \pm 39,94$ olarak belirlendi. Hasta grubunda, kontrollere kıyasla enzim düzeyleri anlamlı şekilde düşüktü. Serum lipid profili incelendiğinde sadece total kolesterolün hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu, diğer parametrelerin ise her iki grupta benzer olduğu gözlemlendi. Lipid parametreleri ile PON1 ve ARE enzim düzeylerinin korelasyonu incelendiğinde; PON1 enzim düzeyi ile Total kolesterol, HDL ve LDL arasında istatistiksel anlamlı, VLDL ve TG arasında ise anlamsız pozitif korelasyon varlığı belirlendi. ARE enzim düzeyi ile HDL hariç diğer lipid parametreleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Bu çalışma ulaşılabildiğimiz literatüre göre mesane kanseri ile serum PON1 ve ARE enzim aktiviteleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, serum PON1 ve ARE enzim aktivite azalmasının tümör yükü ve rekürrens varlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar ile PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin mesane kanseri tanı ve prognozu öngörüsünde önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: mesane kanseri, paraoksonaz, arilesteraz.

ABSTRACT

Paraoksonase and Arilesterase Activity in Bladder Cancer

Mehmet Mazhar Utanğaç, Department of Urology Medical Specialization Thesis

Bladder cancer has high morbidity and mortality rates and it is the most frequent tumor of the urinary tract. Oxidative stress is the main pathogenetic mechanism of bladder cancer among many other causes. Paraoksonase and arilesterase enzymes exhibit antioxidant effect by inhibiting LDL oxidation. Thus it was considered that these enzymes are related with several disorders that are associated with oxidative stress including cancer. We aimed to evaluate whether there is a relation between bladder cancer and activities of paraoksonase and arilesterase enzymes.

Fifty six patients with bladder cancer and 57 healthy individuals were enrolled to the study. Blood samples were collected to determine the levels of paraoksonase (PON1), arilesterase (ARE) enzyme activity, lipid profile and parameters related with oxidative stress. The relation of enzyme activity and grade, stage, muscular invasion and size of tumor were evaluated. One-Sample Kolmogorov Smirnov, Independent-T test, Fisher's Exact test, Pearson correlation analysis, Anova, Post Hoc Bonferroni and Chi-Square tests were used to evaluate the variables.

The serum PON1 and ARE levels were $137,63\pm 53,37$ and $168,82\pm 37,34$ in the control group; $103,35\pm 41,44$ and $131,83\pm 39,94$ in the patients group respectively. The serum levels of both enzymes were significantly lower in the patients group. The total cholesterol levels were significantly lower in patient group and other lipid parameters were similar between patient and control group. The PON1 enzyme levels were significantly correlated with total cholesterol, HDL and LDL cholesterol levels and nonsignificantly correlated with VLDL-cholesterol and TG levels. The ARE enzyme levels were positively correlated with lipid parameters except HDL-cholesterol.

To the best of our knowledge, this is the first report mentioning to the relation of bladder cancer and the serum levels of PON1 and ARE enzymes. Our results determined that decrease in the activities of serum PON1 and ARE enzymes is related with tumor load and recurrence. Further studies with large number of participants would confirm that the PON1 and ARE enzyme activity may play predictive role on the diagnosis and prognosis of bladder cancer.

Key words : bladder cancer, paraoksonase, arilesterase.

1. GİRİŞ

Mesane kanseri, batı ülkelerinde erkekler arasında görülen en yaygın dördüncü, kadınlar arasında ise sekizinci kanserdir (1). Türkiye’de erkekler arasında onuncu, kadınlar arasında 19. en sık ölüm nedenidir (2).

Mesane kanseri etyolojisinde, genetik ve kanserojen birçok faktörün birbirleriyle etkileşime girmesinin önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Biyotransformasyon yolunda rol oynayan enzim aktivitelerindeki değişikliklerin neden olduğu genetik polimorfizmin, kanser gelişimi ve progresyonunda önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur (3). Endojen ve eksojen ksenobiyotikler, faz I ve faz II enzimler tarafından oluşturulan 2 metabolik basamakta aktive ya da de-aktive edilirler. İnsan P450 enzimleri, birçok prekarsinojenin metabolik aktivasyonda ve antikanser ajanların aktive ve de-aktive edilmesinde rolü olan oksidatif enzimlerdir.

Mesane kanseri etiolojisinde suçlanan en önemli faktör sigaradır. Mesane kanseri ve sigara ilişkisi birçok epidemiyolojik araştırma ile ortaya konulmuştur (4,5). Sigara hem erkek hem de kadınlarda mesane kanseri için ana risk faktörüdür ve erkek mesane kanserlerinin 1/3’ünden, kadınlarda ise 1/4’ünden sorumlu tutulmaktadır. Sigaranın içinde, benzoapiren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve 2-naftilamin ile 4-aminobifenil gibi aromatik aminlerden oluşan 60’ın üzerinde kanserojen madde tespit edilmiştir (6,7). Bu metabolik bileşiklerin zararlı etkilerinin ortaya çıkması metabolik aktivasyonlarının ortaya çıkmasına bağlıdır (8). Özellikle PAH’ların karsinojenik etkileri, bu ajanların epoksidasyonu ve hidrolizi sonucu metabolik aktivitesinin stimülasyonu ile ortaya çıkar (7). PAH’ların ve aromatik aminlerin metabolik aktivasyonu ve takiben bunların reaktif metabolitlerinin DNA yapısına bağlanması ana tümorojenik etkilerini ortaya çıkarır (6,9).

Vücutta çeşitli metabolik ve fizyolojik olaylar sonrasında reaktif oksijen radikalleri oluşmaktadır ve organizma için zararlı olan bu radikaller çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidatif mekanizmalarla uzaklaştırılmaktadır. Oksidan düzeyinde artış ve antioksidan düzeyinde azalma önlenemediğinde oksidatif etkiler çeşitli bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan yağda çözünür karsinojenik radikallerin, vücuttaki endojen serbest radikal temizleyici antioksidan sistemlerden biri olan paraoksonaz (PON1) tarafından elimine edildiği çeşitli çalışmalarda açıklanmıştır (10-12).

Paraoksonaz (PON1), yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı karaciğerde ve serumda bulunan lipofilik bir antioksidandır (13). PON1'in bu antioksidan rolü düşük dansiteli lipoproteini (LDL) oksidasyondan koruyucu etkisine bağlanmaktadır (14).

İnsan serumunda PON1 geninin ürünü olan paraoksonaz LDL-lipoproteinini oksidatif hasara karşı koruyan, yağ asitlerinin aromatik karboksilik asit esterlerini, fosforlu organik insektisitleri ve sinir gazlarını hidroliz eden, antioksidan ve antiatherojenik işleve sahip, karaciğer tarafından sentezlenen, HDL-lipoproteinine sıkıca bağlı ve kalsiyum bağımlı bir serum arilesteraz enzimidir. Paroksonaz enzim aktivitesinin hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, anemi, peptik ülser, talesemi, hepatit, siroz, prostat kanseri, hipertroidi, gibi pek çok hastalıkta ve enflamasyonda düştüğü gösterilmiştir. Sigaranın da paraoksonaz aktivitesini düşürdüğü bildirilmektedir (15,16). Serumdaki PON1 düzeyi ve aktivitesi bireyler arasında farklılıklar göstermektedir.

Arilesteraz (ARE), PON1 ile aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubu bir enzimidir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir (17). ARE, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (18).

Literatürde endometrium, mide, pankreas, over, özefagus ve akciğer kanserleri ile serum Paraoksonaz ve Arilesteraz enzim düzeyleri arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalar mevcuttur. Bizde bu çalışmada serum Paraoksonaz ve Arilesteraz enzim aktivitesi ile mesane kanseri gelişimi, grade ve metastaz varlığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik (19-23).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Tümörü

Mesane kanseri etyolojisinde kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı güçlü rolü olduğu bilinse de, birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan ortaya çıkmaktadır. Orta ve ileri yaşta ortaya çıkan mesane kanseri gibi birçok insan malignitesi, DNA'daki edinilmiş değişikliklerin ortaya çıkardığı hem onkogenlerin indüksiyonu, hem de tümör süpresör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücrelere dönüşmesiyle oluşur. Virüsler kimyasal karsinojenler ya da diğer fiziksel / kimyasal uyaranlar (UV ışık ya da radyasyon) gibi indükleyici ajanların etkileri, sıklıkla hücrelerin bu ajanlara direk maruz kalmasıyla oluşur. Ek olarak mutant ya da yanlış kopyalanmış DNA'ları tamir eden ya da değişik DNA içeren hücreleri öldürecek tamir mekanizmaları her hücrede vardır. Bu hayat kurtarıcı mekanizmalardan kaçış hepsinde olmasa da malignitelerin çoğunda olur. Mesane kanseri renal pelvisten üretraya tüm ürotelyumun değişik alanlarını tutabilecek malign transformasyona yatkın alan değişikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Lokal rezeksiyonla tedavi edilmiş tümörlerin birçok yerden kaynaklanması ve nüks etmesi bu eğilimi doğrulamıştır. Bununla beraber transizyonel hücreleri kanser ayrıca implante olabilir ve ürotelyumun diğer bölümlerine göç edebilir. Bu da nükseden tümörün yetersiz tedavi edilmiş ilk tümöre mi ait olduğunu, tümör implantasyonu / migrasyonu mu ya da multifokal karsinogenezis etkileri mi olduğunu ayırmayı zorlaştırır (24).

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans

İnsidans, bir yılda 100.000 kişide yeni tanı almış olgu sayısını; prevalans, bir yılda 100.000 kişide görülen toplam olgu sayısını ifade eder. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında 8. sırada görülen kanserdir. 1985–2000 yılları arasında Birleşik Devletlerde her yıl teşhis edilen mesane kanser sayısı her iki cinste de eşit oranda, %33 artmıştır. Mesane kanseri nadir olarak otopside insidental olarak bulunur.

Mesane kanseri insidansı yaşla beraber her iki cinstede artmaktadır. Kadın ve erkeklerdeki insidansda ki eşit artış, kadınların beklenen yaşam sürelerinin daha uzun olduğu (kabaca 5 yıl) düşünülürse, beklenene zıt görülmektedir. Yeni olgulardaki benzer yükseklik sürpriz olarak kalmıştır, çünkü 1960'dan beri dışarıda çalışan kadınlar, yaşam ortamlarını değiştirmiş daha önceleri etkilenmedikleri endüstriyel ve çevresel karsinojenlere (sigara dumanı gibi) maruz kalmaya başlamışlardır (24).

Mesane kanseri Amerikalı beyaz erkeklerde Amerikalı siyah erkeklerden kabaca iki kez daha sık ve Amerikalı beyaz kadınlarda Amerikalı siyah kadınlardan kabaca 1,5 kat daha sık görülür. Mesane kanserli birçok hasta nüks deneyimi yaşarlarsa da hastalığa yenilmezler. Mesane kanseri Amerikalı erkeklerdeki kanser insidansında sadece dördüncü sıradayken, orta yaş ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra, prevalansı en sık ikinci malignitedir (24).

2.1.1.2. Mortalite

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100.000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,9'unu ve kadınlardakinin %1,5'unu oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha anlamlıdır. (Beyaz erkekler %84; Afrikalı-Amerikalı erkekler %71; Beyaz kadınlar %76; Afrikalı-Amerikalı kadınlar %51). Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir. Bu sadece tanı anında evrelere göre daha ileri ve agresif hastalıklar olduğunu yansıtmaz, ayrıca Afrikalı-Amerikan toplumun daha az geçerli ya da daha az kabul görmüş tedavi aldığını yansıtır. Sonuç olarak mesane kanserinin çok büyük çoğunluğunu her iki cinstede transizyonel hücreli kanser oluştursa da, transizyonel hücreli kanser dışındaki (primer skuamoz hücreli kanser ve adenokanser) kanserlerin çoğu Afrikalı-Amerikanlarda ve kadınlarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin kötü sonuçları mesane kanserinin mortalitesindeki ırk ve cinsiyet farkını açıklayabilir (24).

2.1.1.3. Yaş

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. Ayrıca mesane kanseri insidansı direk olarak yaşla artar. 65-69

yaşlarında erkeklerde 100.000’de 33’ten, 85 yaşın üstündeki erkelerde 100.000’de 75’e çıkar. Skuamoz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır. Mesane kanseri adolesanlarda ve 30–40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye histolojilidir ve daha sessiz biçimde davranır. Bu popülasyondaki mesane tümörlerindeki genetik ve moleküler değişiklikler, orta ve ileri yaş insanlarda görülen mesane tümörlerinin klinik davranış ve histoloji gradeleri ile uygunluk göstermez. Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel dereceli tümörler olarak görülür; bununla birlikte grade-grade karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır (24).

2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar

Mesane kanserinin insidansı Birleşik Devletlerin kuzeyinde güneye göre daha yüksek oranda rapor edilse de, yaşlı insanların güneye göçünden dolayı, bu insidans oranları çok daha karmaşık hale gelmektedir. İnsidans oranları çeşitli ülkelerdeki farklıdır. İngiltere ve Birleşik Devletlerde, Japonya ve Finlandiya’dan daha yüksektir. Bu farklılıklar muhtemelen çevresel ve herediter faktörlerin kombinasyonlarının yansımasıdır (24).

2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler: mesleki kimyasallara maruziyet; sigara; kahve; analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı; parazitik, bakteriyel, mantar veya viral enfeksiyonlar; mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar olarak söylenebilir. Veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojenle indüklenmiş olduğunu gösterir. Karsinojenler hedef hücre DNA’sında lezyonlar oluştururlar ve tümöröenezisi hem başlatır hem de devam ettirirler (24).

2.1.2.1. Onkogenler

Bu kadar karışıklığa karşı onkolojik araştırmalar malign dönüşüm olması için mutlaka genetik değişikliğin ortaya çıkması gerekliliğini belirlemiş. Bu genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden kaçmaya imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir (24).

2.1.2.2. Tümör Süpresör Genler

Her ne kadar pozitif dominant etkilerinden dolayı onkogenler daha kolay fark edilse de, karsinogenez sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerinin inaktivasyonu da buna eşit etkide bir mekanizmadır. Tümör süpresör genler olarak adlandırılan bu genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olabilir ve sonunda genetik olarak değişik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır. Bu, genetik instabiliteye yol açar ve tüm etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA hücreleri oluşur. Tümör süpresör genlerdeki değişikliğin tümörle sonuçlanması için, bu gen tarafından kodlanan proteinin (gen ürünü) fraksiyonel olmaması gerekir. Mesane kanserinde delesyona uğradığı bilinen birçok kromozomal bölgede süpresör gen lokalize edilmiştir ve kalan gen kopyalarının yapılan moleküler analizlerinde ürünü ya hiç olmayan ya da nonfonksiyone olan bir ya da birkaç mutasyon belirlenmiştir. Birkaç süpresör gen mesane kanseriyle yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 (kromozom 17p'de); 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 paternlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü ve 9q'nun 9q32–33 bölümüdür (19). p53 Geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir. p53 anormallikli mesane kanserlerinin daha agresif davranışlı görünmesi sürpriz değildir (24).

2.1.2.3. Mesleki Risk Faktörleri

1800 yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları ürotelyal karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4–4-diaminobiphenyl(benzidine) ve 2-amino–1-naphthol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir. ABD'deki mesane kanserlerinin %20'sinin mesleki maruz kalmaya bağlı olarak uzun latent periyotları takiben (30 ile 50 yıl) ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu muhtemelen kümülatif dozlarla ilişkilidir ve daha yoğun maruz kalmayla, latent periyot kısalabilir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetel nitrit ve nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır. Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şöförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar

içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (24).

2.1.2.4. Sigara İçimi

Epidemiyolojik çalışmalar tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Birleşik devletlerde ve diğer pek çok batı ülkelerinde erkeklerin hemen hemen yarısında tütün kullanımı olduğu düşünülüyor (25). Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır (24). Ağır sigara içicileri arasında, kadınlarda mesane kanseri riski erkeklerdekine oranla yaklaşık olarak iki kattır. Tütünde yaklaşık olarak 3800 kimyasal vardır, pek çok önemli karsinojenler içerir; benzo(a)piren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler (2-naftilamin [2-NA] ve 4-ABP) ve N-nitroz bileşikler. Ancak, sigara içiminin mesane kanserini artırma mekanizması açık değildir.

2.1.2.5. Kahve ve Çay Tüketimi

Mesane kanseri ile ilgili bazı etyolojik araştırmalarda kahve ve çay tüketimi sorumlu tutulmuşsa da sigara tiryakiliği ile birlikte ele alındığında bu tüketim paterniyle risk artışı ilişkilendirilememiştir (24).

2.1.2.6. Analjezik Suistimali

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5–10 yıllık bir periyot içinde 5–15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (24).

2.1.2.7. Yapay Tatlandırıcılar

Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinojeni oldukları gösterilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları tartışmalıdır; çünkü tatlandırıcılar aşırı yüksek dozlarda verilmiştir, kanser olguları yalnızca inutero ya da neonatal dönemde maruziyetin olduğu hayvanlarda görülmüştür ve verilen sakarin dozlarıyla hem üriner pH hem de elektrolit

bileşimi belirgin biçimde değişmiştir ki bu durum karsinogenez için yatkınlığı artırmaktadır. Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu-kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (24).

2.1.2.8. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i squamoz karsinomlardır. Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesane squamoz hücreli karsinomu en sık görülen malignensidir. Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır. Araştırmalar HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (24).

2.1.2.9. Pelvik Işınlama

Serviks ya da over karsinomu nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri geliştirme oranı 2-4 kat artmıştır. Protokole kemoterapi eklendiğinde (siklofosfamidli yada siklofosfamidsiz) yada tek başına kemoterapi kullanıldığında, insidans daha da artmaktadır. Tüm gruplarda on yıl sonunda risk artmaya devam etmektedir. Bu tümörler karakteristik olarak yüksek gradelidir ve tanı anında lokal olarak ilerlemiştir (24).

2.1.2.10. Siklofosfamid

Siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda formal olarak bir ilişki gösterilememiştir. Bu tümörlerin çoğu tanı anında müsküler tabakaya infiltre olmuş yüksek gradeli tümörler olup, olgular sporadik transizyonel hücre karsinomalı hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde dağılımları eşittir. Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan

akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (24).

2.1.2.11. Kalıtım

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. İzlanda da 1983 ve 1992 yılları arasında TCC tanısı almış 190 hastanın 12000 den fazla akrabasının kayıtları tutulmuştur ve TCC gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu direk bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir (24).

2.1.2.12. Diğer Risk Faktörleri

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan'da endemiktir. TCC'nin aralarında olduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir. Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir.

Aristolochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belçika tarafından imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (24).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüridir ve hastaların yaklaşık %85'inde görülür. Gerçekte sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikrohematüri görülür. Mesane kanseri riski açısından uygun yaş aralığında olan bir hastada bir kez alınan idrar örneğinde açıklanamayan hematüri (mikroskopik ya da makroskopik) varsa doğrulamak için alınan ikinci bir idrar örneğinde hematüri yoksa sistoskopik muayene yapmak daha garantili olacaktır. Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (24).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji

Malign ürotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesane yıkanmasının mikroskopik incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji yüksek gradeli tümörü ve karsinoma in situ olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte yüksek gradeli tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal atipi, inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişikliklerdir (24).

2.1.4.2. Flow Sitometri

Flow sitometri nükleusları DNA'ya bağlanan floresan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöploid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stagede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür. Tetraploid tümörü olan hastaların prognozu triploiden tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür. Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker'ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (24).

2.1.4.3. Görüntü Analizleri

Kantitatif floresan görüntü analizi, mikroskopik bir lam üzerine yayılmış olan hücrelerin her birindeki DNA miktarını kantitatif olarak ölçen otomatik bir sitolojik tekniktir. Bu teknik bilgisayar tarafından kontrol edilen ve slayt üzerindeki her bir hücrenin çekirdeğini tarayarak görüntüleyen floresan bir mikroskop kullanır. Görüntü analizleri ile her hücre incelenebildiğinden, bu teknik çok sayıda hücreye gereksinim duyan akım sitometrisine göre daha kolayca elde edilen miksiyonel alınan idrar örneklerini kullanabilir (24).

2.1.4.4. Ekskretuar Ürografi

Ekskretuar ürografi mesane kanserini düşündüren semptom ve bulguları olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Ürografi mesane kanseri tanısında, özellikle de küçük olanları tanımada, sensitif bir yöntem değildir. Ancak üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede dolma defekti şeklinde kendini gösterir. Mesane tümörüne bağı olarak gelişmiş üreter obstruksiyonu genellikle kas invaziv kanserin ilk bulgusudur (24).

2.1.4.5. Sistoskopi

Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve bimanuel muayene yapılmalıdır. Anormal olanlardan biyopsi alınmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukoza biyopsileri de alınabilir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA)'in intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülmeyen lezyonların görülmelerini ve tanınmasını sağlar. Eğer intravenöz pyelografide üst üriner sistem yeterince görüntülenemedi ise retrograd pyelografi yapılmalıdır (24).

2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra derin kısmı, altındaki bir miktar kas dokusuyla birlikte rezeke edilir ve her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi grade ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir. Üreter orifislerine uzanan tümörler orifis kaygısı yaşamadan rezeke edilmelidir; ancak tümörü rezeke ettikten sonra orifisi koterize etmemek önemlidir. Üreter orifisi rezeke edildiğinde birkaç gün stent koyarak orifisin ödem nedeniyle obstruksiyona uğraması önlenir. Lateral mesane duvarındaki tümörlerin rezeksiyonu sırasında obturator sinir stümlasyonu olup, uyluk adduktor kasında şiddetli kontraksiyona yol açabilir. Bu tür tümörlerin rezeksiyonu genel anestezi altında yapılmalı, aynı zamanda hastayı iyice paralizi etmek için İ.V pancuronium uygulanarak adduktor kas spazmı ile olabilecek istenmeyen mesane perforasyonu riski en aza indirilmelidir. Mesane divertikülü içindeki tümörlerde rezeksiyondan ziyade biyopsi işlemi yapılmalıdır. Bunun nedeni, sadece bu tümörlerin transüretral rezeksiyonunun tartışılır olması

değil, ayrıca buradaki tümörlerde mesane perforasyon riskinin yüksekliğidir. Divertikül içindeki tümörü olan hastalar ya parsiyel ya da total sistektomi ile tedavi edilmelidir (24).

2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri

Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin primer tümörün rezeksiyonu sırasında tümöre komşu alanlardan, karşı duvardan, mesane kubbesinden, trigondan ve prostatik üretradan alınması önerilmektedir. Bu biyopsilerin %20-25'inde displazi veya karsinoma in situ bulunur ve bu biyopsiler tümör nüksü açısından önemli prognostik bilgi verir. Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin örnekleme işlemine bağlı olarak premalign ya da malign alanları atlama riski olabileceği açıktır. Çoğu mesane tümöründe seçilmiş alan ürotelyal biyopsilerin alınmasının akılcılığı tartışılırsa da, eğer parsiyel sistektomi yapılması düşünülüyorsa ya da idrar sitolojisinde yüksek gradeli kanser varlığı olup, sistoskopik olarak tümör görülüyorsa ya da tüm lezyonlar düşük gradeli yüzeysel papiller tümör şeklinde görülüyorsa bu biyopsileri almak gereklidir (24).

2.1.5. Evreleme Tanı Araçları

2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Penetrasyonun derinliğini doğru tayin etmek için BT'nin TUR'dan önce yapılması gerekirse de, bu pek pratik değildir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu arttırır. BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross ekstrevezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine dayanmaktadır. BT nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır. BT'nin rejyonel ve metastatik hastalığın değerlendirilmesinde fizik muayeneden çok daha duyarlı olduğu açıktır. Mesane kanserli hastalarda akciğer metastazlarını ekarte etmek için BT'den ziyade rutin akciğer grafileri kullanılır (24).

2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, BT'den daha fazla yardımcı değildir. Bazı istisnalar varsa da, MRG ile pelvik ve abdominal anatominin rezolüsyonun, BT'den daha iyi olmadığı bildirilmiştir. MRG ile çok

planlı görüntü alma olanağı, teorik olarak anatominin daha iyi görüntülenmesini sağlar. GdDTPA (Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic acid kompleksi) ve demir içeren materyaller gibi paramagnetik kontrast ajanların kullanılması ile yumuşak doku kontrastı arttırılabilir. Bu ajanları kullanarak küçük bir seride, sonunda cerrahi evrelemeye giden invaziv mesane tümörlü hastalarda, nodal metastazları tanımada üç boyutlu MRG'nin % 75 duyarlılık ve % 96 özgüllük sağladığı bildirilmiştir. Kemik metastazlarının varlığına karar vermede MRG, BT'den ve radyonüklid kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğu için klinik yaklaşımda bu açıdan kullanılır olmuştur (24).

2.1.5.3. Ultrasonografi

Üriner sistemin değerlendirmesinde ilk araç olarak artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sadece kontrast maddelerin kullanımını önlemez aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin iyi görüntülenmesini sağlar. Transabdominal USG renal kitlelerin karakteristikleri, hidronefrozun belirlenmesi ve mesanedeki dolum defeklerinin görülmesine izin verir (26).

2.1.5.4. Lenfadenektomi

Pelvik lenfadenektomi, bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermede en kesin yöntemdir. Mesane kanserinde standart evreleme lenfadenektomi, iliak bifurkasyondan femoral kanala ve genitofemoral sinirden mesane pediküllerine kadar olan lenf bezlerinin çıkarılmasını içerir (24).

2.1.5.5. Kemik Sintigrafisi

Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de alkalin fosfataz düzeyi normal olan hastalarda, kemik sintigrafisinde nadiren metastatik hastalığa rastlanır. Başlangıçta yapılan kemik sintigrafisi takipler için bir temel teşkil eder. Bu nedenle invaziv mesane kanserli hastalarda önerilen metastaz araştırması akciğer grafisini, ekskretuar ürografiyi, abdominopelvik BT'yi, kemik sintigrafisini ve karaciğer fonksiyon testlerini içerir (24).

2.1.6. Evreleme

Mesane kanserinde temel evreleme sistemi, International Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanmış TNM 2009 yaygın kabul görmüştür. TNM 2009 tablo 1'de gösterilmiştir (26).

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması (26).

T-Primer tümör

Ta Non-invaziv papiller karsinom

Tis karsinoma in situ “düz tümör”

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze

T2 Tümör kasa invaze

T2a Tümör yüzeysel kasa invaze (iç yarı)

T2b Tümör derin kasa invaze (dış yarı)

T3 Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a mikroskopik olarak

T3b makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

T4 Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar

T4a Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar

T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar

N-Lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı

N2 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı

N3 Kommon iliak lenf nodu metastazı

M-Uzak metastazlar

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

Yaklaşık olarak mesane tümörlerinin %70-85'i yüzeysel şekilde presente olur. Bunların %70'i evre Ta olarak, %20'si T1 olarak ve %10'u CIS olarak presente olur.

2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

1998'de WHO ve ISUP tarafından yeni non-invaziv ürotelyal tümör sınıflaması teklif edildi ve 2004'te WHO tarafından yayınlandı (Tablo 2).

2.1.6.2 WHO / ISUP Derecelendirmesi

PUNLMP (düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar), malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değildir ve tekrarlama eğilimleri vardır (26).

Tablo 2. 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi (26).

1973 WHO derecelendirmesi

Ürotelyal papillom

Grade 1: İyi diferansiye

Grade 2: Orta diferansiye

Grade 3: Kötü diferansiye

2004 WHO derecelendirmesi

Ürotelyal papillom

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar

Düşük derece papiller ürotelyal karsinom

Yüksek derece papiller ürotelyal karsinom

2.1.7. Patoloji

2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu

Normal mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeysel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propriya bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir (24).

2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (squamos metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücrel atipiden yoksun squamos metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's nests lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestslerinde, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (24).

2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve International Society of Urological Pathology (ISUP) düz interepitelyal lezyonları da içeren ürotelyal neoplazmlar için bir sınıflama getirmişlerdir (24).

2.1.7.4. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma in-situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede

saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Displastik epitelyum artmış ve mitotik resimler içermez.

2.1.7.5. İnverted Papilloma

İnverted papilloma kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstruksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İnverted papillomalar sistitis sistika ya da squamoz metaplazi alanları içerebilir. İnverted papillomaların malign transformasyonu nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (24).

2.1.7.6. Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom histolojik olarak primitif renal kolektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotik aktivite azdır (24).

2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize squamoz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde squamoz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (24).

2.1.7.8. Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leimyosarkom ile karıştırılırlar (24).

2.1.8. Ürotelyal Karsinom

2.1.8.1. Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünürse de sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir ya da pollaküri, urgency ve dizüri gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir. Karsinoma in situ olan hastaların %80 ile %90'ında idrar sitolojisi pozitifdir. Yüksek gradeli yüzeyel tümörü olan hastaların %25 ya da daha fazlasında karsinoma in situ mevcuttur ve bunların %40'ı ile %83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür. Yaygın karsinoma in situ nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %20'sinde mikroskopik kas tutulumu olan kanser görülmektedir. Yüksek oranda karsinoma in situ ve derin invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu karsinoma in situnun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük gradeli papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (24).

2.1.8.2. Transizyonel Hücreli Karsinom

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlası transizyonel hücreli karsinomdur. Bu fikir birliği konferansında WHO ve ISUP patologları bunları ürotelyal kanserler olarak isimlendirmeye karar vermişlerse de bu terim squamoz kanserler ve adenokanserler gibi diğer kanser tiplerinde ürotelyumda bulunabilmesinden dolayı patoloğ olmayanlarda bir miktar kavram kargaşası yaratabilir. İsimden bağımsız olarak ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserler normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı, epitelyum içine doğru büyüyen (karsinoma in situ) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i papiller, %10'u nodüler ve %20'si mikst tiptedir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise

tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır. Tümör derecesi (grade) ve evresi (stage) arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna göre iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken az diferansiye olan daha çok kas invazive tiptedir. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derece diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde birbirinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıtı, günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır.

İyi diferansiye (grade 1) tümörler ince bir fibromüsküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az miktarda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır ve az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve ISUP tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte tek başına saptandıklarında bile genellikle nüks ederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik grade ve evrede olabilir. Bu görünümde olan lezyonlar aynı mesanede ve de çoğunlukla aynı tek tümör de daha yüksek dereceli kanser olarak bulunabilmektedir.

Orta derece diferansiye (grade 2) tümörler daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek stoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha fazla rastlanır. Bu tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır.

Kötü diferansiye (grade 3) tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek ve stoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (24).

2.1.8.3. Squamoz Hücreli Karsinom

İngiltere’de mesane kanserlerinin %1’ini oluşturmakta iken Amerika Birleşik Devletleri’nde bu oran %3 ile %7 arasında değişmekte, Mısır’da ise oran %75’e kadar çıkmaktadır. Mısır’daki squamoz kanserlerin çoğu S.haematobium (şistozoma haematobium) enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tür kanserler transizyonel hücreli kanserlere yakalanmış kişilere oranla ortalama 10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. S. haematobium enfeksiyonuna

bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi diferansiyedir. Lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür. Uzak metastaz oranının düşük olma nedeninin kronik şistozoma enfeksiyonuna bağlı kapiller ve lenfatik fibrozise mi yoksa bu tümörlerin göreceli olarak daha düşük histolojik grade olmasına mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. S. Haematobium enfeksiyonuna bağlı olmayan squamoz hücreli kanserler genellikle üriner taşların ya da uzun süreli kateterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara ya da mesane divertikülüne bağlı ortaya çıkmaktadır (24).

2.1.8.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinomalar primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. Primer vezikal, urakal ve metastatik diye üç gruba ayrılır. Adenokarsinomalar aynı zamanda barsaklardaki üriner kalıntılarda, ögumentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilir (24).

2.1.9. Mesanenin Üretelyal Olmayan Tümörleri

2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitel hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Nöroendokrin belirleyiciler gösterirler, örneğin spesifik enolaz pozitif boyanabilirler. Genellikle agresif tümörler olup erken vasküler ve kas invazyonu gösterirler (24).

2.1.9.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom ve ya da osteosarkomdur. Epitelyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür (24).

2.1.9.3. Metastatik karsinom

Mesane sekonder olarak başka bir yerin primer kanseri tarafından tutulabilir. En sık primer yerleri prostat, over, uterus, akciğer, mesane, böbrek ve mide olup primer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (24).

2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri

Mesane tümörlerinin %1-5'i nonepitelyal kökenlidir. En sık görülen nonepitelyal mesane tümörleri aşağıdaki bölümlerde anlatılmıştır (24).

Nörofibrom

Nörofibrom, sinir kılıfının benign tümörü olup, Schwann hücrelerinin aşırı büyümesi ile olur. Multipl nörofibromlar, değişken penetrans özellikli kalıtsal otozomal-dominant geçişli olabilir (Nörofibromatozis). Mesanede nörofibromlar mesane duvarındaki ganglionlardan gelişir (24).

Feokromasitoma

Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını ve tüm feokromasitomaların %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır. Cinsiyet yaşı yoktur ve pik insidans yaşı ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Mesanedeki feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri, hastaların sadece yarısında gelişir.

Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu, mesane feokromasitomalı hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. TUR hipertansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (24).

2.1.9.5. Primer Lenfoma

Primer mesane lenfoması submukozal lenf foliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerinin en sık ikinci tipidir. Pik yaşı 40 ile 60'tır ve kadınlar erkeklerden daha çok

etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (24).

2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü

Bu nadir primer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörler ile aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (24).

2.1.9.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında Anjiosarkom ve Leimyosarkom bulunur (24).

a) Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom

Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematüri görülür. Hemanjiosarkomlar anjiosarkomlardan daha sık olsa da yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematüriye neden olmaları ile tanı alırlar (24).

b) Leimyosarkom

Leimyosarkom erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha siktir. Gross olarak submukozal nodül ya da ülsere kitle olarak görülür (24).

c) Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomlar herhangi bir yaşta görülebilirse de çocuklarda daha siktir. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları üç hücre tipi içerir: İğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre. Bu agresif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür (24).

d) Diğer Sarkomlar

Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir (24).

2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomunun Yayılma Şekilleri

2.1.10.1. Direk Yayılım

Malign transizyonel epitel hücrelerinin bazal laminayı aşarak alttaki lamina proprianın bağ dokusuna erişmeleri ve sonrasında muskularis propria ve perivezikal yağ dokusuna kadar ulaşmalarını içeren tümör invazyonu süreci, aralarında damar oluşumunun uyarılması (anjiogenez), kollojenazların devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücre hareketlilik, çoğalma ve bölgesel denetim mekanizmaları özellikle de immün sistemden kaçma gibi birçok biyolojik olayı içermektedir. Mesane kanserli hastaların idrarlarında anjiogenik faktörler bulunmakta ve bu tür aktiviteden sorumlu maddeler arasında otokrin motilite faktörü, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) yer almaktadır. FGF'lerin ürotelyal hücreler tarafından üretildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Sonuçta; bazik FGF'nin kısmen mesanenin bazal membranı ve detrusörün yıkımı sonucu salgılandığı ve buradan tümörün mikro çevresine ulaşarak komşu damarların endoteline bağlandığı söylenebilir. Otokrin motilite faktörü hem yeni damar oluşumu hemde normal ürotelyal hücrelerin hareketliliğinde rol oynamaktadır. Mesane kanserinin lokal invazyonu üç yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık % 60'ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yüzeye yayılmış kanser hücreleri ile karakterize kitlesel yayılımdır. Tümörlerin yaklaşık %25'inde (tentacle-like) dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca % 10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propriya ve daha sıklıkla muskularis propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (24).

2.1.10.2. Metastatik Yayılım

Kabaca iyi ya da orta derecede diferansiye yüzeyel papiller tümörü olan hastaların %5'inde, yüksek gradeli yüzeyel kanseri (karsinoma in situ da dahil olmak üzere) olan hastaların da

yaklaşık %20'sinde en sonunda vasküler ya da lenfatik yayılım görülür. Vasküler metastazlar en sık karaciğere (%38), akciğere (%36), kemiğe (%27), adrenal bezlere (%21) ve bağırsaklara (%13) olur. Bunların dışındaki herhangi bir organa da metastaz olur. S. Haematobium'a bağlı mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görünür. Bazı hastalarda lenfatik yayılım hematojen metastazlardan bağımsız ve daha erken görünür. Buna kanıt olarak da radikal sistektomi ve pelvik lenf adenektomi ile kür sağlanmış olan ve sınırlı lenf nodu metastazı olan hastalar gösterilebilir. Mesane kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları yerler pelvik lenf nodlarıdır. Bunlar arasında paravezikal nodlara yayılım %16, obturator nodlara %74 eksternal iliak nodlara yayılım %65 ve presakral nodlara yayılım da kabaca %25 civarındadır. Mesane kanserlerinin bir yayılım şekli de abdominal yaralar, soyulmuş ürotelyum, rezeke edilmiş prostatik fossa ya da travmatize olmuş üretra yolu ile gerçekleşen implantasyondur. İmplantasyon en sık yüksek gradeli tümörlerde görülür. Benzer şekilde endoskopik rezeksiyon sırasında mesanenin yanlışlıkla ya da kazara perfore edilmesi tümör ekini ya da metastazına yol açabilirse de bu çok da sık görülen bir durum değildir (24).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1.Yüzeyel Mesane Kanserinde Tedavi

Yüzeyel mesane kanseri terimi Ta, T1 ve Tis lezyonlarını içerir. Yüzeyel mesane lezyonlarının tanı ve tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, genellikle sistoskopi ve TUR ile yapılmaktadır. İntravezikal tedaviler rezidüel hastalıkta ya da hastalık profilaksisinde tamamlayıcı tedavi olarak faydalı olmaktadır (24).

a) Yüzeyel Mesane Kanserinde Endoskopik Tedavi

Sistoskopi yüzeyel hastalığın tanısını doğru koymada ve tedavide oldukça önemlidir. Üretra, prostatik fossa ve tüm ürotelyum incelenmelidir. Kanser tanısında sistoskopi altın standarttır. 5-aminolevulinik asit'in (5-ALA) sitoskopide kullanımı ile ürotelyal anormalliklerin tanısında daha sensitif (%72,7'ye karşın %96,9) sonuçlar elde edilmiştir. Bu işlemde mesane içine sistoskopiden 2-3 saat önce %3'lük 5-ALA solüsyonu verilir ve 375-445 nm aralığındaki ışık kaynağı ile aydınlatılır. Ürotelyumun değerlendirilmesi 30 ve 70 derecelik rijid ya da fleksibl sistoskop kullanılarak yapılır. Şüpheli lezyondan cold-cup biyopsi alınır (24).

Mesane tümörü TUR'u genellikle kesici lup ve elektrokoter aparatları içeren 24–26 F rezekteskop yardımıyla yapılır. Lezyonların büyük çoğunluğunda kesme ve koterizasyon işlemi birlikte uygulanırken, üreteral darlık riskini azaltmak için üreteral orifise yakın lezyonlarda sadece kesici kullanılmalıdır. Mesane divertikülü durumlarında, divertikülün boynunu rezeke etmeli ve bu yapıda derin TUR'dan kaçınılmalıdır. Cold-cup biyopsi ve koterizasyon bu durumda yeterli olabilir. Ortotopik mesane yapılması düşünüldüğünde ya da karsinoma in situ varlığında, mesane biyopsilerine ilaveten, üretra ve prostat biyopsilerinin alınması faydalı olabilir. Standart bazı durumlara rağmen TUR'un etkinliği beklenenden az olabilir (24).

TUR orijinal işlemde birkaç gün ya da birkaç haftalık süre içinde tekrarlandığında olguların %40-75'inde rezidüel tümör izlenebilir. Pek çok olguda orijinal rezeksiyon alanında persistan hastalık mevcuttur. Özellikle T1 tümörler değerlendirildiğinde olguların %25'i kadarında tekrarlayan TUR ile kötü prognostik bulgular gösterilebilir (birlikte karsinoma in situ, yaygın T1, grade III hastalık; ya da evre T2'den daha yüksek hastalık gibi). İlk patolojik incelemede kas görülmemiş ise tekrar TUR yapılması uygun olacaktır (24).

TUR'un Yan Etkileri

Başlıca yan etkilerinden biri mesane perforasyonudur. Perforasyonun ekstrapéritoneal mi yoksa intrapéritoneal mi olduğunun ayırımı yapılması gerekir. Ekstrapéritoneal perforasyon kateter drenajı ile tedavi edilebilirken, intrapéritoneal perforasyonlar tek başına drenaja yanıt vermezler ve primer cerrahi onarım gerekir. Perforasyon insidansı mesanenin aşırı doldurulmasından kaçınmak, yan duvar lezyonlarının rezeksiyonunda obturator sinir refleksi cevabını azaltmak için anestezik paralizasyonu uygulamak gibi teknik detaylarla azaltılabilir. Yüzeysel lezyonların metastatik yayılımı mesane perforasyonu sonucu olabilir. Üreteral orifis TUR sonrası kısmen ya da tamamen daralabilir. Şayet orifiste hasar şüphesi varsa, üst traktın ultrasonografik görüntülenmesi ve erken dönemde tekrar sistoskopi yapılmalıdır (24).

Komşu Üretelyumdan Doku Biyopsisi

Ana lezyon dışındaki mesane üretelyumunun durumu tedaviye cevap ve hastalığın sonucu hakkında farklı tanısal bilgiler sağlayabilir. Cold-cup biopsiler genel olarak kas invazyonu hakkında bilgi sağlamaz, fakat yaygın yapılmış koterizasyonunun yanıtıcı etkileri olmadığından çevreleyen mukozanın doğru değerlendirilmesini sağlar (24).

Lazer Tedavisi

Yüzeyel mesane kanserinde lazer tedavisinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Neodymium: Yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer sıvı ortamlardaki optimal özelliklerinden dolayı diğer cihazlardan çok daha fazla kullanılmıştır. Non-kontakt türünde, 3 saniye içinde 35W optimal güçle koagülasyon yapabilir. Çok az kanama olur ve obturator refleksi ortaya çıkmaz. Maliyetin yanı sıra bu teknolojinin temel eksikliği patolojik analiz için doku alınmamasıdır. Bu tür bir tedavi için rekkürren, düşük grade'li hastalar uygundur. Nd:YAG lazer'e ilaveten, Holmium: YAG ve potasyum titanyl fosfat (KTP) lazerler de yüzeyel mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Lazer tedavisinin en önemli komplikasyonu, lazer enerjisinin komşu dokulara dağılması ve enerjinin yoğun olduğu zamanlarda ise perforasyonla sonuçlanmasıdır (24).

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi 1,5-2 mg/kg dozda fotosensitize edici bir ajanın, genellikle porfimer sodyum (photofrin), sistemik olarak verilmesiyle yapılmaktadır. İki üç gün sonra madde normal dokudan temizlenir, hastaya intravezikal tedavi olarak kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12–20 dakika süreyle uygulanır. İntravezikal olarak intralipid kullanımıyla lazer ışığının çok daha uniform olarak dağılması sağlanır. Hastalarda irritatif mesane semptomları meydana gelir ve 6–8 hafta boyunca direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır (24).

b) Yüzeyel Hastalıkta Sistektomi

İntravezikal tedavinin başarısız olduğu persistant ya da rekürren, yüksek riskli yüzeyel hastalığı olan sağlıklı hastalarda tekrar tekrar intravezikal tedaviyi denemek hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından sistektomi yapmak uygun olacaktır. Yüzeyel hastalıkta sistektomi mesaneyi non-fonksiyone hale getiren çok sayıda düşük ve orta gradeli hastalıkta ya da erken intravezikal tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda uygundur. Erken sistektomi özellikle multifokal yerleşimli ise yüksek grade'li T1 hastalıkta bir seçenektir, fakat genellikle bir kür intravezikal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinden sonra tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (24).

c) Alternatif Tedaviler

Eksternal Radyoterapi

Yüzeyel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır ve genellikle major bir cerrahi girişime uygun olmayan ya da intravezikal tedaviye cevapsızlık durumunda sistektomiye kabul etmeyen hastalarla sınırlıdır. İnterstisyel ya da eksternal tedaviler seçilmiş bir hasta grubunda orta düzeyde bir başarıyla kullanılmıştır. Radyoterapi ve TUR'a tam yanıt hastaların yaklaşık %75'inde elde edilmektedir. Ancak radyoterapinin tek başına etkisini değerlendirmek zordur. Eksternal radyoterapi ile 4 yıllık cevap oranları %44 ile %60 arasındadır. Rekürrens genellikle progresyon ve hastalık nedeni ölümle ilişkilidir. Radyasyon tedavisinin TUR ya da kurtarma sistektomiyle kombinasyonu 5 yıllık yaşamı %77'den %90'a çıkarmaktadır. Günümüzde yüzeyel mesane tümörü tedavisinde radyoterapinin rolü minimaldir (24).

Kemopreventasyon

Mesane kanserinde kemopreventasyon stratejileri, genellikle mesane kanseri hastaları popülasyonunda mesane tümörü rekürrens oranını azaltacak bir ajanın kullanımını içerir. Fazla su alımı mesane kanseri gelişim riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır. Günde 2530 ml'den fazla su alan bireyler ile 1290 ml' den az su alan bireyler arasında farklılık izlenmiştir (24).

Vitaminler

Mesane kanserinde en detaylı çalışılan ajan multivitaminlerdir. Rekürrens oranı çok yüksek doz vitamin verilen grupta %40 iken, RDA (önerilen günlük miktar) grubunda %80 olarak bulunmuştur. Yüksek doz vitaminler en çok düşük grade Ta lezyonlarda etkilidir. Bu bilgiye rağmen mesane kanserinden korunmada tek bir vitaminin rolünü destekleyen çok az kanıt vardır (24).

d) İntravezikal Kemoterapi

İntravezikal kemoterapi ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanıldığı 1990'larda tanımlanmıştır. Kemoterapötik ajanlarla intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek ve TUR sonrası rezidüel hastalığı ekarte etmektir. İdeal ajan; pahalı olmamalı, lokal ya da sistemik verildiğinde minimal toksisitesi olmalı ve tek doz verilebilmelidir (24).

Bacille Calmette-Guerin (BCG)

Attenu Mikobakterium olup tüberküloz aşısı olarak kullanılmaktadır ve pek çok kanserde anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiştir. BCG halen yüzeysel mesane kanserinin tedavi ve profilaksisi için en etkili intravezikal tedavi şeklidir. Rezidüel hastalığın tedavisi gibi karsinoma in situ'nun tedavisinde de etkilidir ve rekürren yüzeysel hastalıkta profilaktik ajan olarak da kullanılır (24).

BCG'nin kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Bununla beraber bir ilişkiyi başlatabilmek için BCG'nin tümör hücreleri ile fibronektin bağlanma proteini yoluyla temasa geçtiği gösterilmiştir. Bu bağlanmayı BCG'nin tümör hücrelerinin içine girmesi izler (24).

Tedavi genellikle tümör rezeksiyonundan 2-4 hafta sonra başlar. Gros hematüri ve muhtemel bakteriyel enfeksiyonlarda kullanımı intravasküler inokülasyona bağlı toksisiteye neden olduğundan kontrendikedir. Benzer şekilde kateterizasyon atravmatik olmalı ve ilaç yerçekimi etkisiyle sağlanan akış hızında verilmelidir. İdeal olanı, hastanın solüsyonu mesanesinde 2 saat tutmasıdır (24).

-BCG Endikasyonları

-Karsinoma İn Situ

-Rezidüel Tümör

-Tümör Profilaksisi

BCG'nin karsinoma in situ tedavisinde temel tedavi formu olarak tartışılmaz yeri vardır ve bu endikasyon Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi tarafından da onaylanmıştır. İlk tedavi yöntemi olarak karsinoma in situda BCG tedavisi sistektominin yerine kullanılmasına rağmen, 6 haftalık tedaviye cevapsızlıkta ya da erken rekürrens gösteren yüksek riskli hastalıkta eğer hastada klinik olarak uygunsu daha agresif tedavi endikedir (24).

İntravezikal BCG rezidüel tümörleri efektif olarak tedavi edebilir ancak cerrahi rezeksiyon yapılabilecek olgularda kullanımı uygun değildir. Çeşitli araştırmacılar tek başına BCG tedavisiyle rezidüel tümörde cevabın %60 olduğunu göstermiştir (24).

T1 lezyonlar ve yüksek grade'li Ta lezyonlar genellikle komplet bir TUR'dan sonra BCG ile profilaktik olarak tedavi edilirler. Çeşitli büyük serilerde ise, BCG ve TUR yalnız başına TUR ile kıyaslandığında rekürrensteki azalma sırasıyla %65 ve %20 olup ortalama %40'lık bir avantaj söz konusudur (24).

BCG tedavisi immünsüprese ve immünkompromize hastalarda kontrendikedir. Genel performans düşüklüğü ve ileri yaş rölatif kontrendikasyonlardandır ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi olan hastalarda yan etkilerin görülme insidansı yüksektir (24).

Hastaların çoğunda dizüri, pollaküri ve ani idrara sıkışma hissi gelişir. Yan etkiler antikolinergikler, asetaminofen ya da fenazopridin ile semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Hematüri de hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Eğer ateş 24 saatten uzun bir süre 38,5 derecenin üzerinde devam ederse ya da ateş 39,5 derecenin üzerinde ölçülürse izoniazid tedavisi (3 ay boyunca günlük 300 mg) gereklidir. BCG sepsisi nadir (%0 ile %4) ama hayatı tehdit eden bir durumdur ve üçlü ilaç tedavisinin yanı sıra standart yaşam desteği ile tedavi edilmelidir (24).

Mitomisin C

Mitomisin C çapraz bağlanan bir ajandır, kısmen DNA sentezini inhibe eder. En çok hücre siklusunun geç G1 fazına etkili olmasına rağmen hücre siklusuna spesifik olmadığı düşünülmektedir. Mitomisin C genelde 6–8 hafta boyunca 20 ile 60 mg doz aralığında haftalık olarak uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır ve %19 ile %42 arasında rekürrenste azalma vardır. Mitomisin C'nin belirgin yan etkileri, mesane kapasitesinde azalma, palmar deskuamasyon ve citte raş'ın yanı sıra hastaların %40'ında meydana gelebilen kimyasal sistiti içerir. Cilde temasından kaçınılmalıdır. Lökopeni ve mesane kontraksiyonu (%0,05) gibi diğer etkileri nadirdir (24).

Doksorubisin

Doksorubisin antirasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomerez II'yi ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. Sistemik yan etkileri sık değildir. Başlıca yan etkisi kimyasal sistittir (24).

e) İntrevezikal İmmünoterapi Yöntemleri

İnterferon

İnterferonlar birkaç hücre tipi tarafından üretilen antijen uyarılmasında görevli glikoproteinlerdir. İnterferonların nükleotid sentezi inhibe etme; antianjiogenez özellikleri; T ve B hücre aktivasyonunu arttıran sitokin salınımı gibi birçok antitümör aktiviteleri vardır. İnterferon %20 ile %43 tam yanıt oranıyla rezidüel hastalığın eradikasyonunda etkili olabilir (24).

Keyhole-Limpet Hemocyanin

Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH); bakır içeren antijenik proteinidir. Nonspesifik immünstimulandır ve transizyonel hücreli karsinomada potansiyel etkisi ilk olarak 1974'te gösterilmiştir. İntradermal, intralezyonel ve intravezikal olarak uygulanmaktadır (24).

Bropirimine

Bropirimine oral olarak emilen ve idrarda atılan bir arilpridinondur. İnterferon uyarıcısıdır, doğal öldürücü hücreleri ve tümör nekrozis faktör aktivasyonunu uyardığı ve doğrudan antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (24).

f) İzlem

Sistoskopik İzlem

Düşük rekürrens ve progresyonlu tümörü olan hastalara 3 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatifse 9 ayda bir yapılmalı ve sonraki 5 yıllık süre için yıllık yapılmalıdır. Yüksek progresyonlu tümörü olan hastalarda 3 ayda bir sistoskopi ve idrar sitoloji yapılmalıdır. Eğer negatifse sistoskopi ve idrar sitolojisi iki yıllık periyotta her üç ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yıllık tekrarlanmalıdır. Üst üriner sistemin yıllık araştırılması önerilir. Orta risk faktörlerine sahip hastalar (tüm hastaların yaklaşık üçte biri) her iki takip şemasının arasında bir takiple izlenmeli ve takip şeması kişisel faktörlere göre ayarlanmalıdır (26).

Ta - T1 Tümörlerde Rekürrens ve Progresyonun Öngörülmesi

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (Tablo 3). Skorlama sistemi en anlamlı altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır.

Tümör sayısı

Tümör büyüklüğü

Önceki rekürrens hızı

T evresi

CIS varlığı

Tümör derecesi

Tablo 3. Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanması (26).

		Rekürrens	Progresyon
Tümör odak sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	>8	6	3
Tümör çapı	<3 cm	0	0
	>3 cm	3	3
Önceki rekürrens hızı	Primer	0	0
	<1 rekürrens/yıl	2	2
	>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Yok	0	0
	Var	1	6
Grade (1973 WHO)	1	0	0
	2	1	0
	3	2	5
Toplam skor		0-17	0-23

Tablo 4. Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı (26).

Rekürrens Skoru	1 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)	5 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)	Rekürrens risk grubu
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük risk
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)	Orta risk
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)	Orta risk
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)	Yüksek risk

Progresyon Skoru	1 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)	5 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)	Progresyon risk grubu
0	%0,2 (%0, %0.7)	%0.8 (%0, %1,7)	Düşük risk
2-6	%1 (%0.4, %1,6)	%6 (%5, %8.0)	Orta risk
7-13	%5 (%4.0, % 7.0)	%17 (%14, %20)	Yüksek risk
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)	Yüksek risk

2.1.11.2. İnvaziv Mesane Kanserinin Tedavisi

a) Radikal Sistektomi

Endikasyon

Erkek hastada radikal sistoprostatektomi, kadın hastada anterior egzenterasyon en-blok pelvik lenfadenektomiyle birleştirildiğinde, metastatik hastalığın olmadığı kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi yaklaşımlar olarak durmaktadır (24).

Cerrahi Teknik

Standart radikal sistektomi bilateral pelvik lenfadenektomi ve erkek hastada prostat ve mesanenin blok olarak çıkarılmasını içerir. Kadın hastada anterior egzenterasyon; uterus, fallop tüpleri, overler, mesane, üretra ve vajinanın ön duvarının bir kısmının çıkarılmasını gerektirir. Bazı yazarlar erkek hastada standart radikal sistektomiye sinir koruyucu

modifikasyonlar önermişlerdir. Penis korpus kavernozumlarının otonom innervasyonunun korunması sonucunda erektil fonksiyonun geri dönmesi, özellikle genç hastalarda onkolojik ilkeleri tehlikeye atma ya da lokal nüks insidansında artma anlamına gelmez. Anterior egzenterasyon sırasında üretranın korunması kadın mesane kanserli hastalarda ortotopik rekonstrüksiyon için fırsat sunmaktadır. Teknik ve bu modifikasyonların sonuçları, standart tedaviye göre gözden geçirilmiştir. Lokal nüks nadirdir ve ortotopik rekonstrüksiyonlu kadın hastalarda kontinans kusursuzdur ve benzer şekilde tedavi edilmiş erkek hastalarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilir durumdadır (24).

Erkek Üretrası

Sistoprostektomi sonrası anterior üretra rekürrensini ve uzak ya da lokal metastazları etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemeye yönelik sonraki girişimler, erkek hastada kanser açısından prostatik üretra tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sistoprostektomi örneklerinin dikkatli bir şekilde analizi transizyonel hücreli kanserde prostatik üretra invazyonunun %43 insidansı olduğunu ortaya koydu (24).

Kadın Üretrası

Mesane boynu ve üretrada belirgin kanseri, difüz karsinoma in situ ya da cerrahide pozitif bir sınırı olan kadın hastalar, ortotopik rekonstrüksiyon için uygun olmayan hastalardır ve radikal sistektomiye üretraktomi ilavesi ile tedavi edilebilirler (24).

Üreteral Frozen Kesit Analizi

Üriner traktus rekonstrüksiyonundan önce sistektomi sırasında üreteral sınırın analizi standart bir uygulamadır. Bu prosedürün mantığı karsinomun ya da kısmen karsinoma in situnun distal üreteral sınırı tutabilmesidir. Bu nedenle hastalık kontrolünü sağlayabilmek için pozitif sınırlar rezeke edilir (24).

Sistektominin Verimliliği

Çeşitli seriler, preoperatif ve postoperatif hasta bakımındaki gelişmelerle, cerrahi teknikteki yeniliklerle, üriner traktus rekonstrüksiyonunun uzun dönem metabolik sonuçlarının da daha

iyi tahmin edilebilmesiyle organa sınırlı hastalarda uzun dönem hastalığa spesifik sağ kalım beklenebileceğini göstermiştir. Uluslararası serilerden de cerrahi olarak tedavi edilen hastalar için benzer sonuçlar elde edilmiştir (24).

Lenfadenektominin Rolü

Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan umulmadık yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Pelvik lenf nodu metastazı riski tümörün evresiyle artar (24).

Radikal Sistektominin Komplikasyonları

Radikal sistektominin potansiyel komplikasyonları minör ve major morbiditenin yanı sıra mortaliteyi de içerir. Radikal sistektomide mortalite oranı %1 ile %2 dir. Eş zamanlı serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahi ile ilgili komplikasyonlar üç temel kategoriye ayrılır:

- (1) Daha önceden varolan ya da komorbid durumlarla ilgili komplikasyonlar.
- (2) Mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar.
- (3) Radikal sistektomi sonrasında üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerin kullanımı ile oluşan komplikasyonlar.

Postoperatif pulmoner embolizm nadirdir (%2). Sistoprostatektomi yapılan hastaların %1'inden azında rektal yaralanma gelişir. Major vasküler yaralanma nadirdir. Hastaların postoperatif olarak %4 ile %10 unda barsak obstrüksiyonu gelişir. Bununla beraber %10'dan azında bu problemi düzeltmek için cerrahi girişim gerekir. Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalıkları çeşitli derecelerde meydana gelir. Depresyon yaygın bir sorundur (24).

Radikal Sistektomi Sonrasında İzlem

Cerrahi sonrası hastalar iki spesifik problem sebebiyle uzun dönem gözetime ihtiyaç duyarlar: (1) tümör rekürensisi ve (2) barsağın üriner traktustaki interpozisyonuna bağlı komplikasyonlar. Tümör rekürensisi en kolay periyodik aksiyel görüntüleme ile aranabilir.

Evre pT1 hastalar için yıllık fizik muayene, kan biyokimyası ve akciğer filmi ile yıllık değerlendirme, pT2 hastalar için 6 aylık değerlendirme, evre pT3 hastalar için her üç aylık değerlendirme önerilir. Son grup için altı aylık BT taraması da tavsiye edilir (24).

b) Standart Cerrahi Tedaviye Ekler

Preoperatif Radyoterapi
Neoadjuvan Kemoterapi
Perioperatif Kemoterapi
Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Adjuvan uygulamanın dezavantajları, metastatik hastalığı kanıtlanmış hastalarda sistemik tedavi verilmesinde gecikme, radyografik olarak gösterilebilir rezidüel hastalık yokluğunda tedaviye tümör cevabını değerlendirme zorluğu, adjuvan protokolün tamamlanmasını etkileyen postoperatif komplikasyonları ve major cerrahi sonrasında hastanın adjuvan terapiye uyumda azalmış isteğini içerir (24).

c) Standart Tedaviye Alternatifler

Radyoterapi

Radyoterapiyi tek başına radikal sistektomiyle kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Konvansiyonel eksternal ışın terapisi hastaların %30-%50'sinde lokal invaziv tümörleri kontrol eder (24).

TUR ve Parsiyel Sistektomi

İyi tanımlanmış, küçük, yüzeysel invaziv mesane kanseri yıllardır TUR ya da parsiyel sistektomiyle tedavi edilmiştir. Bu deneyimlerin sonuçları küçük, düşük evre (T2) lezyonlu iyi seçilmiş hastalarda konservatif cerrahi monoterapinin mükemmel lokal ve uzak kontrol sağlayabileceğini göstermiştir (24).

2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi

Sistemik Kemoterapi

Metastatik mesane kanserli hastalar özellikle rezeke edilemeyen, yaygın metastatik hastalık durumlarında rutin olarak sistemik kemoterapi uygulanır. En sık başvuru ajanlar metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin'dir. Bu ilaçları içeren rejimlerde hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt görülmekle birlikte uzun dönem hastalısız sağ kalım nadirdir. MVAC, tek ajanlı tedaviye üstün olmasına rağmen belirgin toksisiteyle birlikte (%20'sinden fazlasında nötropenik ateş görülür) (24).

Yeni Ajanlar

Gemstabin (gemzar) sitozin arabinozid analogu olan yeni bir antimetabolit kemoterapötik ajandır. Taksoitler mikrotübül ayrılması inhibitörleridir ve kanser kemoterapisinde yeni bir ajan sınıfını temsil ederler. Paklitaksel ve yarı sentetik bir taksan olan dozetaksel kombinasyon rejimlerinde % 25 ile % 83 arasında değişen yanıt oranlarıyla ilerlemiş mesane kanserli hastaların klinik çalışmalarında kullanılmaktadır (24).

Lokal Kurtarma ve Palyatif Tedavi

Kurtarma Sistektomisi

İnvaziv ya da bölgesel olarak ilerlemiş mesane kanserleri için konservatif ya da primer olarak cerrahi dışı tedavi seçen hastalarda konservatif tedavide kısmi yanıt gelişirse ve kalan hastalık klinik olarak mesaneye sınırlı ise tamamlayıcı cerrahi girişim gerektirebilir. Rezeksiyon sistemik tedavide tam yanıt elde edilen hastalarda yardımcı oluyor görünmekte, fakat rezüdüel

ekstravezikal hastalık için cerrahi uzun dönem sağ kalım avantajı vaad etmemektedir ve genelde cesaret kırıcı olabilir (24).

2.2. Paraoksonaz / Arilesteraz

Paraoksonaz1 (PON1), karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazdır. Arildialkil fosfataz, kalsiyum bağımlı organofosfataz isimleri de eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokunun endotelial tabakasında ve serumda bulunur (27). Enzim, paration dışında birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. Bununla birlikte, PON1'in doğal substratı kesin olarak belli değildir (28,29).

Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir (30). PON1'den bahsederken aslında PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinden bahsedeceğiz.

Organofosfatlar, asetilkolinesterazları inhibe etme etkisinden dolayı sinir gazları ve insektisit amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Paraoksonaz önceleri organofosfat bileşiklerini hidrolize etme yeteneği nedeniyle daha çok toksikoloji alanında çalışılmıştır. Ancak son yıllarda antioksidan etkileri nedeniyle güncellik kazanmıştır.

2.2.1 Kimyasal yapısı

İnsan serum PON1'i, 43 kDa molekül ağırlığında, 354 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir (31). Her bir molekül 3 şeker bağı içerir ve molekülün toplam ağırlığının yaklaşık %15.8'ini oluşturan üç karbonhidrat zinciri içerir. İzoelektrik noktası 5.1'dir. Aminoasit içeriği, yüksek miktarda bulunan lösin dışında bir özellik göstermez. Üç PON proteininin aminoasit dizileri arasında yaklaşık %53 oranında homoloji bulunmaktadır ve dokulardaki ekspresyonları ile dağılımları birbirinden farklılık gösterir. PON1 ve PON3'ün karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON-2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı gösterilmiştir (32).

Protein yapısında 3 sistein rezidüsü bulunur ve bu sistein rezidüleri paraoksonaz aktivitesi için gerekli bileşenlerdir. Yapısında bulunan üç sistein aminoasidinden 284.

pozisyonundaki serbest iken, diğ er ikisi (Cys 42-352) arasında disü lfit bağı bulunur. Serbest sistein, substrat tanınması ve bağı lanması için gereklidir (33).

PON1'de 2 aminoasit polimorfizmi vardır. PON1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur. Popülasyonlardaki polimorfik dağı lım bireyler arasında farklılı ğ a neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki de ğ işikliklerden bağı msız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Yani PON1 aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (34).

Maksimum PON1 aktivitesi için kalsiyum gereklidir. Ü ç boyutlu yapıda enzimin merkezinde iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır (35). Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. PON1'in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyuma bağı mlı iken, lipid peroksitlerin birikimini önlemede kalsiyumun gerekli olmadığı bildirilmektedir (36).

2.2.2 Paraoksonazın Fonksiyonu

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu, organofosfat nörotoksinleri, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etme yetene ğ idir. Toksik organik molekülleri hidroliz etmesi, PON1'in tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonudur (37).

PON1'in belirlenen ikinci biyolojik fonksiyonu antioksidan aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü bulunmaktadır. Peroksidasyona uğ ramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğ inden, lipid peroksitlerinin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelli ğ i nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (14,38). PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterol'ün ters kolesterol taşı ma fonksiyonunun devamını sa ğ lar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluş umunu ve ateroskleroz geliş imini yavaş latmaktadır. PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. PON-1'in okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidad benzeri aktivitesi olduğu düşün ülmektedir. Ayrıca, lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sa ğ lamaktadır (39).

Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler de ğ il hücrenin yapısındaki lipidlerde peroksidasyona uğ ramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize

eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (40, 41).

İnsan serum arilesteraz (ARE) ve PON1 aktivitesi bazı aromatik asit esterleri ve organofosfatların büyük bir kısmını hidrolize etme özelliği olan tek bir enzim tarafından katalizlenmektedir (29). Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır.

PON1'in fenilasetatı substrat olarak kullandığı arilesteraz aktivitesi de bulunmaktadır. PON1'in arilesteraz aktivitesi fenilasetatı hidroliz etme aktivitesi ölçülerek bulunan aktivitedir. Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır.

PON2 serumda bulunmaz, çeşitli doku ve hücrelerde bulunmaktadır. Atardamar makrofaj hücreleri içinde de bulunmaktadır (42,43). PON2, hücreleri oksidatif stresten korur ve hücrel antioksidan olarak görev yapar. Bununla birlikte PON2'nin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (29).

PON1'in aksine PON3 paraoksonaz aktivitesi değil, arilesteraz aktivitesi göstermektedir. PON1 ve PON2 ye benzer bir şekilde PON3'ün antioksidan özellikleri bulunmaktadır (44).

2.2.3. Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu

Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmekte ve stabilizasyonunda rol oynamaktadır. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, apolipoprotein AI (Apo AI) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo AI ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (45).

Serum PON1 aktivitesi, yenidoğan ve prematüre infantlarda erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır, ancak yapılan çalışmaların çoğunda ileri yaşta PON1 aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. Erişkinlerde hayat boyu değişmeden aynı düzeyde kaldığını öne süren çalışmalarla birlikte (46) yaşla düzeylerinin

azaldığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (47). Serumdaki PON1 düzeyi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir. Bunun bir nedeni PON geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir. Bir diğer faktör ise beslenme şekli ve çevresel faktörlerdir.

Serum PON1 düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir (45,48).

Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında bariz bir fark olmasına karşın insan serum PON1 aktivitesi cinse bağlı değişkenlik göstermez (46,49). Hem serum PON1 konsantrasyonu hem de bireysel genotipler plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonuna bağlıdır. Serum düzeyleri zaman içinde stabil iken, enzimatik aktivite 55 ve 192 polimorfizmlerinden bağımsız olarak bireyler arasında değişiklikler göstermektedir. Bunun nedeni olarak HDL lipid oluşumunda rol oynayan kazanılmış faktörler olabileceği ileri sürülmekle beraber PON1 geninin promotor alanındaki değişiklikler ya da henüz belirlenmemiş nedenler olabilir (37).

2.2.4 Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

PON1 aktivitesi çevresel ve nütrisyonel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin yüksek serum kolesterol düzeyi ve insülin rezistansı PON1 aktivitesini azaltmaktadır (16). Ayrıca aterosklerotik diyetinde PON1 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (50).

Organofosfatlara veya diğer toksinlere kronik olarak mesleki veya çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak organofosfatlara akut maruziyet durumlarında da PON1 aktivitesi azalmaktadır (51).

Yapılan bir çalışmada fazla miktarda diyetle alınan sebzeler içerdikleri C ve E vitamin miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, yüksek dozlarda vitamin E verilen bireylerde bile PON1 aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir. Muhtemelen PON1 aktivitesi E vitaminine ihtiyaç göstermemektedir (52).

Apo E eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kuersetin, katesin) PON1 aktivitesini artırdığı, sigaranın ise doz ve zamana bağımlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kullanılmış yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/ARE aktivitesini azalttığı, kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir. Lipid düşürücü ilaçlarında PON1 aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir (53).

2.2.5 Genetik Polimorfizm

Paraoksonaz gen ailesi; PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere bilinen üç üyeye sahiptir. Bu genler büyük yapısal benzerlikler göstermektedir ve ortak evrimsel öncülden gen dublikasyonlarının meydana gelmesiyle oluşur. Memeli türleri içerisinde PON1, PON2 ve PON3 aminoasit düzeyinde % 60, nükleotid düzeyinde % 70 benzerlik gösterir.

In situ hibridizasyon çalışmalarında paraoksonaz geninin insanlarda 7. kromozomun uzun kolu q21–q22 lokusunda lokalize olduğu gösterilmiştir (54). İnsanlarda birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON-1, PON-2, PON-3) bulunmaktadır. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemez ve plazmada bulunmazlar (15).

Serum PON1 düzeyi ve aktivitesinin bireyler arasında çok değişkenlik göstermesinin nedenlerinden birisi de PON1 geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çeşitli polimorfizmler göstermesidir (55). PON1 polimorfizmleri ilk olarak 1973'te Mallinckrodt ve ark. tarafından saptanmış ve enzimin genetik polimorfizm sergilediği, enzim aktivitesinin trimodal dağılım gösterdiği bildirilmiştir (37). Bu polimorfizmlerin en önemlilerinden ikisi 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. Pozisyondaki glutaminin (A veya Q alleli) arginin (B veya R alleli) ile yer değiştirmesiyle birinci polimorfizm; 55. pozisyondaki metioninin (M alleli) lösin (L alleli) ile yer değiştirmesiyle 2. polimorfizm oluşur. Bunlardan PON1 Q192R polimorfizmi en sık görülen polimorfizmdir. 192. pozisyonda glutamin aminoasitinin bulunduğu A veya Q izoenzimi olarak adlandırılan izoenzimin paraoksona affinitesi 192. pozisyonda arjinin aminoasitini bulunduran B veya R izoenzimi olarak adlandırılan izoenzime göre 6 kata kadar daha düşük bulunmuştur (56). Her iki enzim izoformunun frekansları Hardy-Weinberg dengesindedir. Böylece 3 fenotip ve trimodal dağılım oluşmaktadır. Bunlardan en yaygın olanı düşük aktiviteli homozigot-AA (QQ), ikinci yaygın olanı orta aktiviteli heterozigot-AB (QR) ve en az yaygın olanı yüksek aktiviteli homozigot-BB (RR)'dir (57).

2.2.6 Çeşitli Hastalıklarda Paraoksonaz

Paraoksonaz enziminin LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterdiğinin gösterilmesi ile patogenezinde oksidatif stres olan birçok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yüksek dansiteli lipoprotein yapısında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan PON1 enziminin LDL'i oksidasyondan koruyarak ateroskleroza önlediği kesin olarak ortaya konmuştur. Patogenezinde ateroskleroz olan koroner arter hastalığında paraoksonaz enzim

aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (58). Benzer şekilde iskemik stroke geçiren hastalarda enzim aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (59). Son yıllardaki çalışmalara göre farklı PON1 genotiplerinin ateroskleroza önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipine sahip bireylerin ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu giderek daha çok kabul görmektedir (53).

Familyal hiperkolesterolemili ve insülin bağımlı diabetes mellituslu hasta gruplarında serum PON1 aktivitesi, genetik değişiklikten bağımsız olarak sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (16).

İnsülin bağımsız diabetes mellituslu hastalarda serum PON1 aktivitesi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Azalmış PON1 aktivitesi diabetik vasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır (60).

Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda artmış lipoprotein oksidasyonuna bağlı olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Üremik ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda PON1 enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (61).

Antikardiolipin antikoru pozitif olan bir grup hastada PON1 aktivitesinin belirgin olarak azaldığı, LDL'e karşı otoantikoru arttığı ve arteriyel tromboz gelişmiş hastalarda enzimin RR genotipin prevalansının artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PON1 değişikliğinin, antifosfolipid sendromunda rol oynadığını göstermektedir (62).

Eretil disfonksiyonu olan hastalarda paraoksonaz enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Antiaterojenik etki gösteren paraoksonazın azalması damar yapısının bozulmasına ve buna bağlı olarak erektil disfonksiyon gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (63).

Serum PON1 enzimini taşıyan HDL kolesterolün yokluğuna bağlı olarak lipid metabolizma bozukluğu olan Fish-eye ve Tangier hastalığı olanlarda serum PON1 aktivitesi çok düşük veya dolaşımda hiç saptanamayacak düzeyde tespit edilmiştir (53,64).

2.2.7 Kanser ve Paraoksonaz

Birçok hastalıkta serum PON1 seviyesi değişmektedir. PON1, LDL oksidasyonu üzerinden HDL ile antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca lipid peroksidasyonu sonucu oluşan karsinojenik soluble lipid radikallerinin detoksifikasyonuna katkısı olmaktadır (46). Bununla birlikte serum PON1 seviyesi ile kanser arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak Akçay ve arkadaşları yaptıkları iki farklı çalışmada pankreas ve mide

kanserli hastalarda PON1 ile plazma lipoproteinleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. İlk çalışmada 20 pankreas kanseri tanısını alan hastalar ile aynı yaş ve cinsiyette 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve pankreas kanserli hastalarda HDL ve PON-1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmada mide kanseri tanısını alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışmanın sonucuna göre pankreas ve mide kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (20,21).

Akciğer kanserli hastalarda PON1 enzim aktivitesi araştırılmış ve akciğer kanserli hastalarda enzim aktivitesinin önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir (23).

Yüksek gradeli meningioma ve glioma da yapılan çalışma da enzim aktivitesinde azalma tespit edilmiş fakat genetik polimorfizm açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (11).

Prostat kanserinde yapılan polimorfizm çalışmasında PON192/QR ve PON55LM/MM genotiplerinin artmış prostat kanseri riskiyle birlikte olduğu gösterilmiştir (65).

Ancak kolorektal kanserde yapılan bir çalışma da PON-1 Q192R ve L55M polimorfizmleri değerlendirilmiş ve herhangi bir farklılık gösterilememiştir (66).

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışma konusu ve belirlenen hipotez Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Kurulu'nda tez konusu olarak belirlendikten sonra çalışma için Harran Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alındı. Kliniğimize, Mayıs 2011-Kasım 2011 tarihleri içinde makroskopik hematüri şikayeti ile başvuran, yapılan sistoskopi ve doku rezeksiyonu sonrası alınan örneklerin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle mesane kanseri tanısı alan 56 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ile aynı demografik özelliklere sahip, daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış 57 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Çalışma gruplarındaki tüm hastalar detaylı anamnez alındıktan sonra çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma dışında bırakılma kriterleri; herhangi bir malignite varlığı ve kolesterol düşürücü ilaç kullanılması olarak belirlendi.

Kan Örnekleri

Mesane kanseri tanısı alan hastalar ile kontrol grubundaki bireylerden antekübital venden 2'şer ml tam kan alındı. Alınan kan örneklerinden total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol düzeyleri çalışıldı. Daha sonra geriye kalan kan örneğinin serumu ayrılarak paraoksonaz ve arilesteraz ölçümleri için -20°C'de saklandı. Enzim düzeyleri, toplanan kan örneklerinde toplu olarak Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Kullanılan Araç Gereç ve Kimyasallar

- Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c4000, USA®)
- Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c16000, USA®)
- Derin Dondurucu (Uğur, Türkiye®)
- Buzdolabı (Profilo, Germany)
- Santrifüj (Hettich, Universal 30 RF, Germany)
- Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)

Lipit Düzeylerinin Ölçümü

Serum lipit düzeyleri biyokimya kitleri kullanılarak Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c16000, USA®) ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin paraoksonaz düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. HDL-kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılı antioksidan bir enzim olan paraoksonaz; paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (67).

Arilesteraz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Örneklerin arilesteraz düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (68). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

İstatistiksel yöntem

Verilerin analizinde SPSS 11.5 (SPSS inc., Software Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Parametreler ortalama \pm SD şeklinde sunuldu. Gruplarda parametrelerin dağılımı One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Gruplar Independent Samples T-Test kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik parametreler Fisher Exact Testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyonlar her iki grupta ayrı ayrı Pearson Korelasyon Analizi ile incelendi. Hasta grubu kendi içerisinde grade açısından low yada high grade olarak; kas invazyonu açısından var yada yok şeklinde; rekürrens açısından var yada yok şeklinde; tümör odak sayısı açısından tek odak, 2-7 odak ve >8 odak şeklinde; tümör büyüklüğü açısından

<3cm ve >3cm olacak şekilde gruplara ayrıldı. İki gruplu incelemelerde dağılım Kolmogrow Smirnov testi ile normal çıktığı için Independent T-Test, üç gruplu karşılaştırmalarda Anova testi kullanıldı. Gruplar arasında hangi grubun anlamlı fark oluşturduğu Post Hoc Bonferroni Testi ile değerlendirildi. Yeniden oluşturulan gruplarda sigara, diyabet ve hipertansiyon arasındaki ilişki Chi-Square testi ile değerlendirildi (alt grup sayıları yeterli olduğunda Pearson testi, alt grup sayıları yetersiz olduğunda ise Fisher's Exact Testi kullanıldı). İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 56 hastanın yaş dağılımı 33-86, yaş ortalaması 61,10±11,80 idi. Hastaların 7'si (%12,5) kadın ve 49'u (%87,5) erkekti. Kontrol grubunu oluşturan 57 kişinin yaş dağılımı 37-95, yaş ortalaması 57,10±14,50 olarak hesaplandı. Kontrollerin 11'i (%19,3) kadın, 46'sı (%80,7) erkekti. Hasta grubunun ortalama BMI'si 25,81±3,90, kontrol grubunun ise 26,29±3,30 olarak hesaplandı. Yaş, cinsiyet dağılımı ve BMI değerleri bakımından gruplar benzerdi. Sonuçlar Tablo 5'te gösterildi.

Hasta ve kontrollerin serumlarında PON1, ARE, TKOL, HDL, LDL, VLDL, TG, SERULOP, SH, LOOH, TAS, TOS ve OSI düzeyleri çalışıldı ve gruplar arası farklar karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 5. Hasta ve kontrollerde yaş, cinsiyet ve BMI.

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
Bireyler (n)	57	56	
Cinsiyet (E/K)	46/11	49/7	0,323
Yaş (yıllar)	57,10±14,50	61,10±11,80	0,119
BMI (kg/m ²)	26,29±3,30	25,81±3,90	0,481

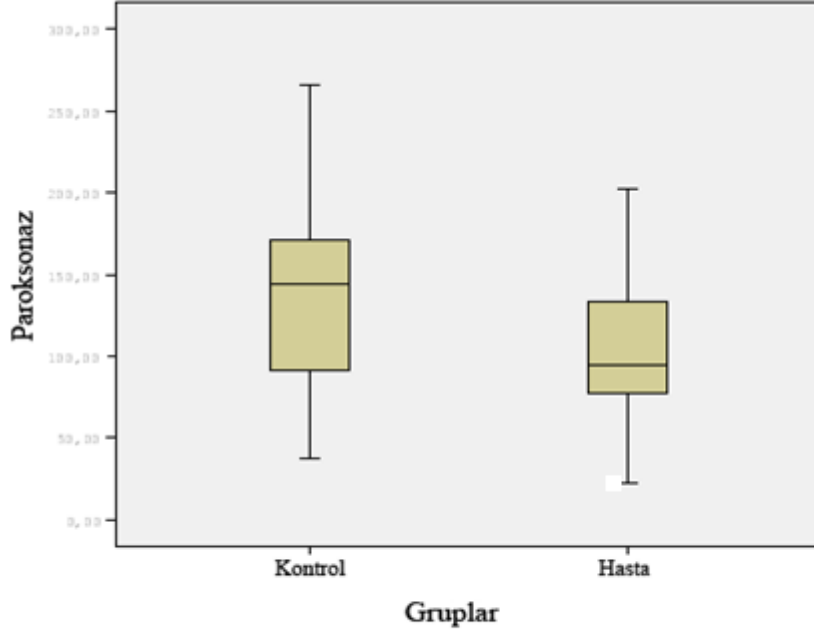
Değerler: Ortalama ± standart sapma, E: erkek, K: kadın, BMI: Body Mass Index

Tablo 6. Hasta ve kontrollerde serum PON1, ARE, lipid profili ve oksidatif durumla ilgili parametreler

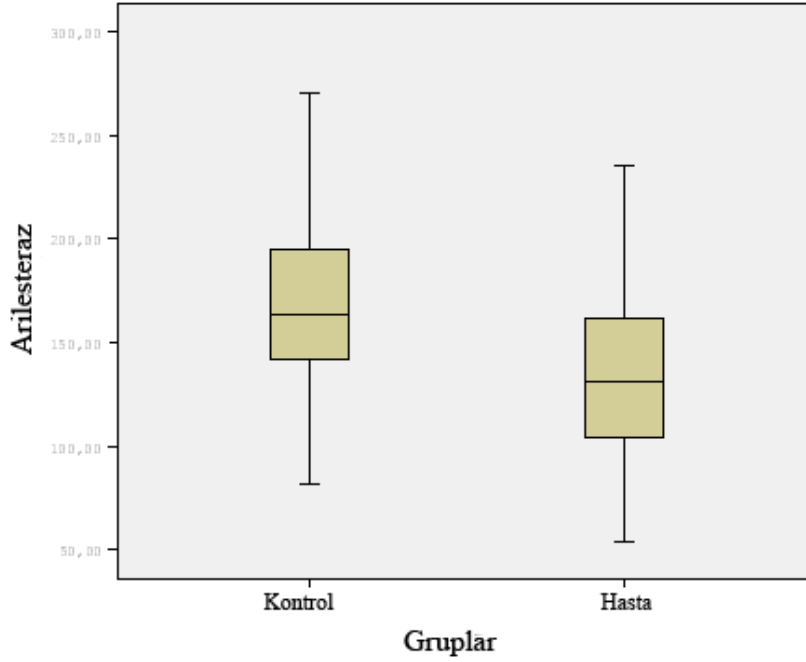
	Kontrol (n=57) ortalama±SD	Hasta (n=56) ortalama±SD	P
PON1	137,63±53,37	103,35±41,44	0,000
ARE	168,82±37,34	131,83±39,94	0,000
TKOL	195,95±42,50	175,13±46,63	0,015
HDL	40,07±11,34	38,19±14,46	0,445
LDL	113,01±32,83	103,98±34,93	0,159
VLDL	38,91±23,50	31,96±19,30	0,089
TG	197,78±117,59	159,83±96,53	0,087
SERULOP	656,29±61,47	684,82±85,56	0,044
SH	0,46±0,05	0,31±0,09	0,000
LOOH	4,63±0,80	13,61±4,08	0,000
TAS	0,99±0,12	0,91±0,17	0,010
TOS	17,55±7,79	24,68±6,84	0,000
OSI	1,78±0,76	2,80±0,99	0,000

Serum PON1 ve ARE düzeyleri sırasıyla kontrol grubunda 137,63±53,37 ve 168,82±37,34; hasta grubundan 103,35±41,44 ve 131,83±39,94 daha yüksek olarak belirlendi (Tablo 6, Şekil 1-2). Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Serum lipid profili incelendiğinde sadece total kolesterolün hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu, diğer parametrelerin ise her iki grupta benzer olduğu gözlemlendi.

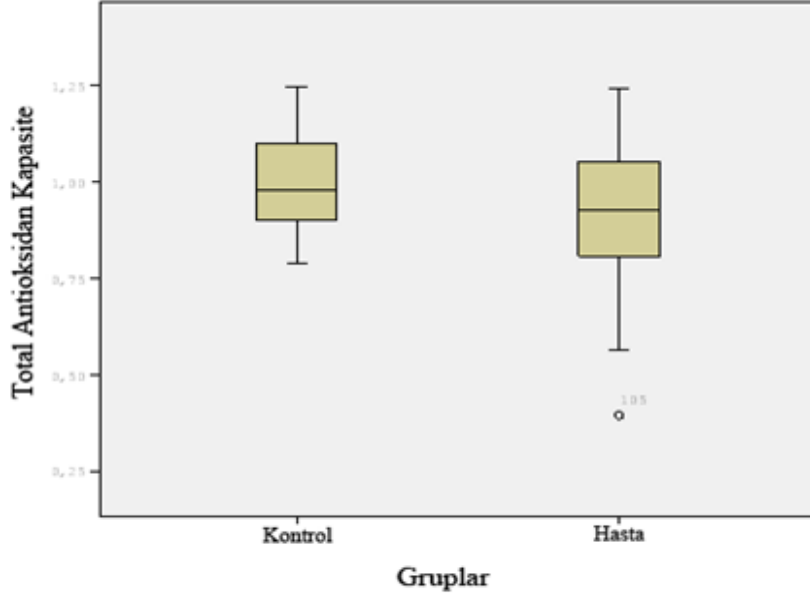
Serum oksidatif stres parametreleri incelendiğinde hastalarda oksidanların (TOS ve LOOH) arttığı, antioksidanların (SH ve TAS) düştüğü ve OSI indeksinin yükseldiği, gruplar arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Sonuçlar Tablo 6 ve şekil 3-5'te gösterildi.



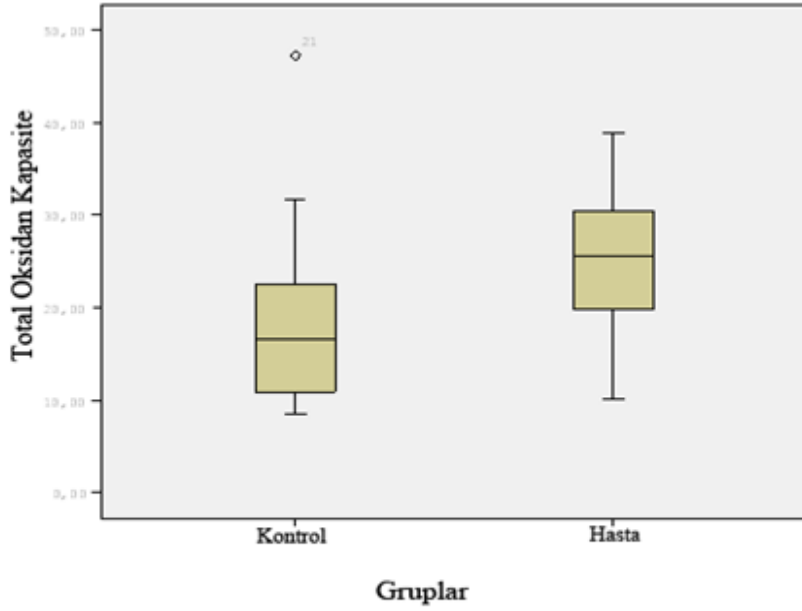
Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarında paraoksonaz düzeyleri.



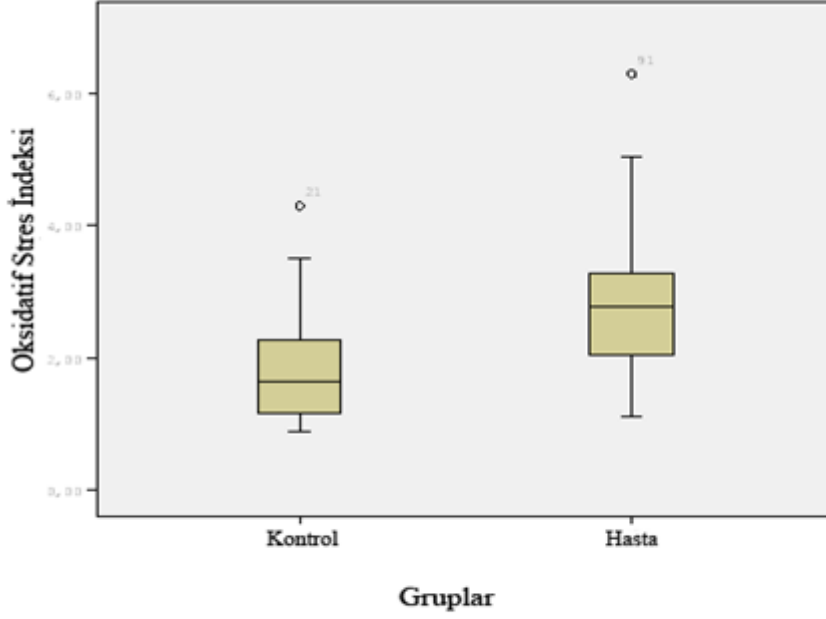
Şekil 2. Kontrol ve hasta gruplarında arilesteraz düzeyleri



Şekil 3. Kontrol ve hasta gruplarında total antioksidan kapasite düzeyleri



Şekil 4. Kontrol ve hasta gruplarında total oksidan kapasite düzeyleri



Şekil 5. Kontrol ve hasta gruplarında oksidatif stres indeks düzeyleri

Tablo 7. Grupların diyabet, hipertansiyon ve sigara içme durumları.

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P
n	57	56	
Diyabet	2	6	0,135
Hipertansiyon	12	19	0,125
Sigara	38	45	0,099

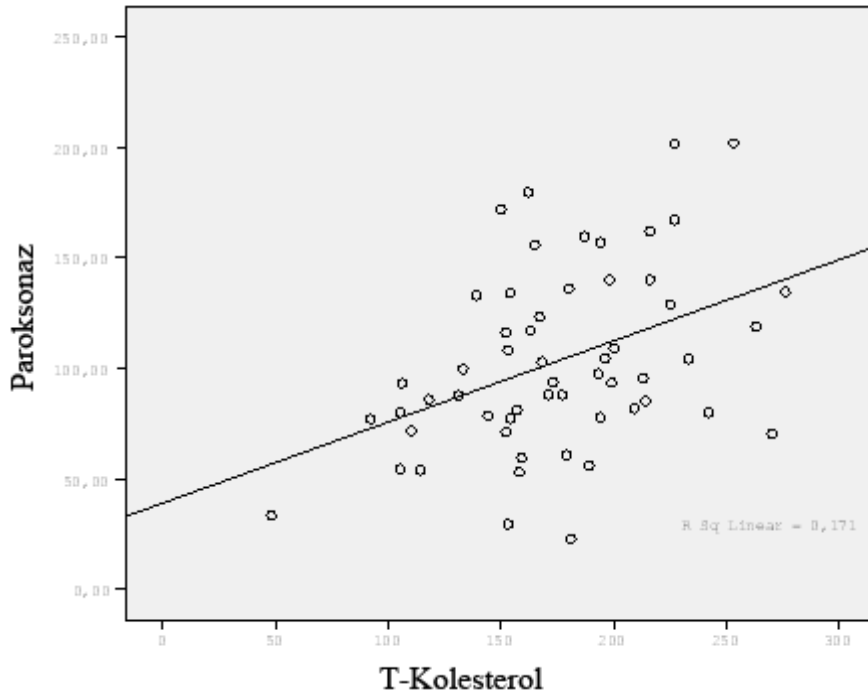
Gruplar diyabet, hipertansiyon ve sigara içme durumuna göre Fisher Exact Testi ile karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Lipid parametreleri ile PON1 ve Arilesteraz enzim düzeylerinin korelasyonu incelendiğinde; PON1 enzim düzeyi ile total kolesterol, HDL ve LDL arasında istatistiksel

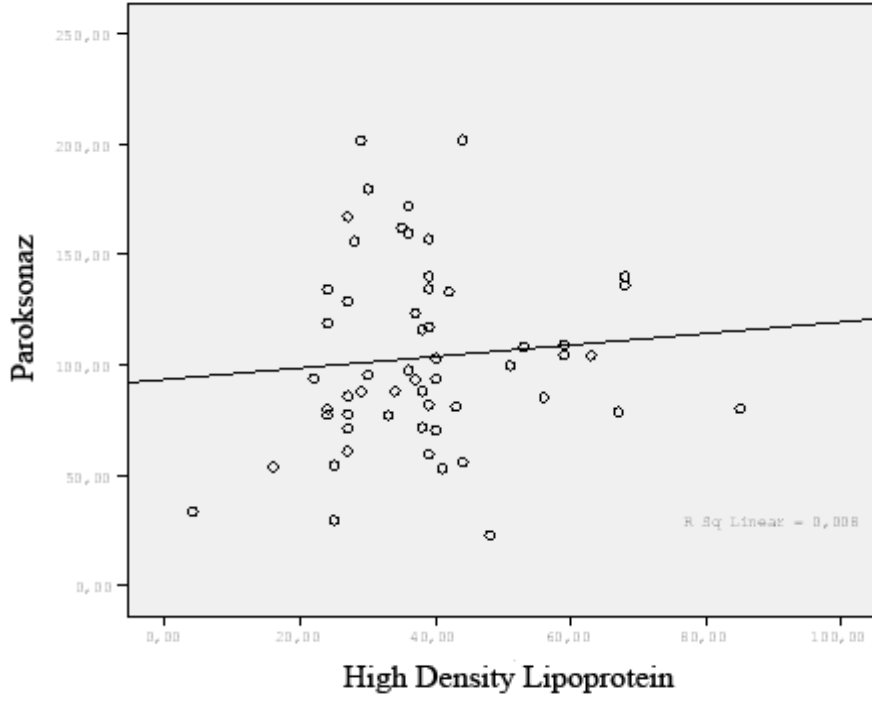
anamlı, VLDL ve TG arasında ise anlamsız pozitif korelasyon varlığı belirlendi. Arilesteraz enzim düzeyi ile HDL hariç diğer lipit parametreleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Korelasyon sonuçları Tablo 8 ve şekil 6-12’de gösterildi.

Tablo 8. PON1 ve Arilesteraz düzeylerinin lipit parametreleriyle korelasyonu

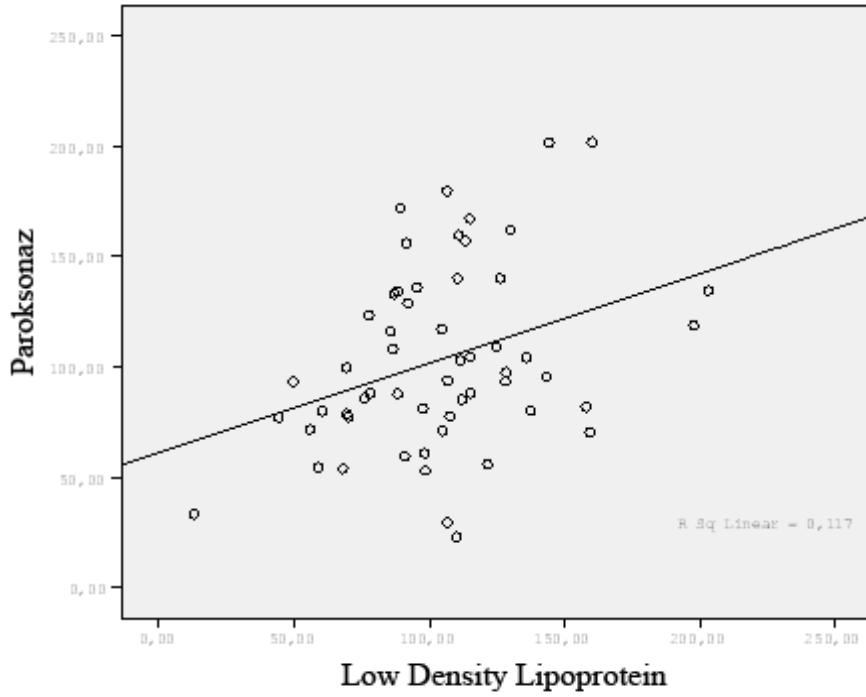
	PON		Arilesteraz	
	P	r	P	r
T-Kol	0,001	0,321	0,000	0,460
HDL	0,012	0,237	0,079	0,166
LDL	0,003	0,274	0,001	0,311
VLDL	0,189	0,124	0,001	0,307
TG	0,188	0,125	0,001	0,307



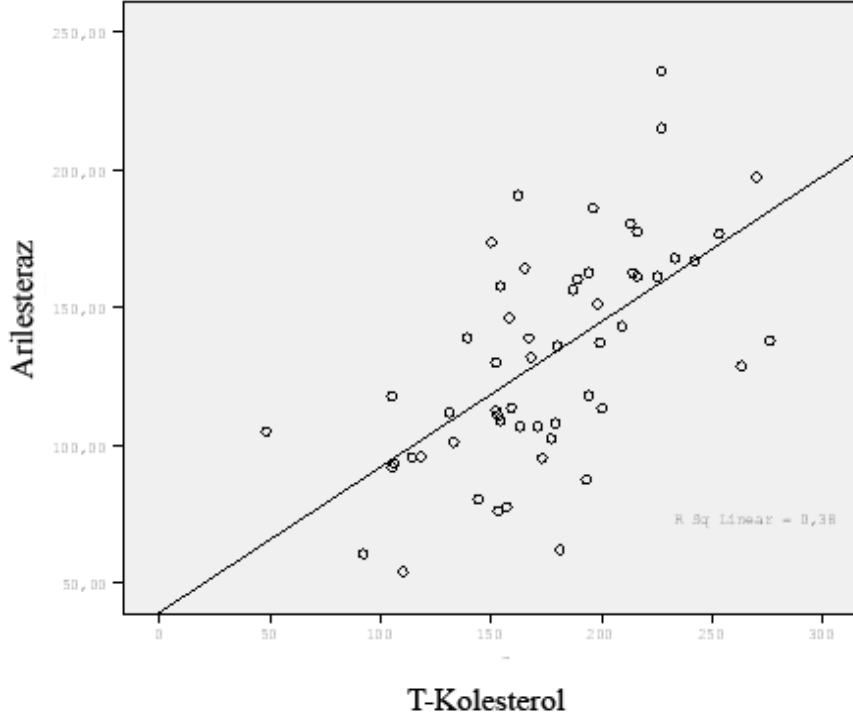
Şekil 6. Paraoksonaz ile total kolesterol ilişkisi



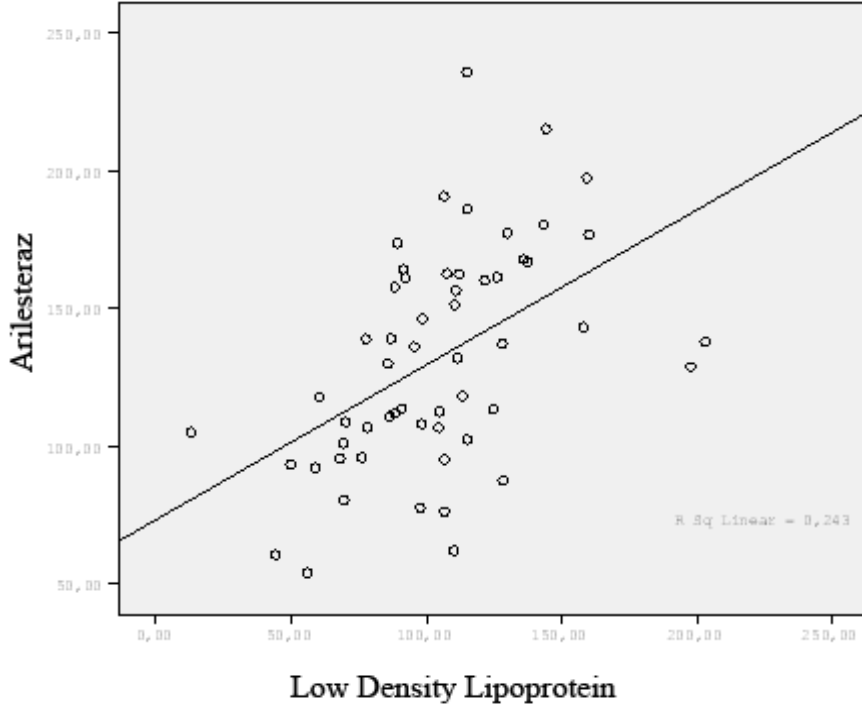
Şekil 7. Paraoksonaz ile HDL ilişkisi



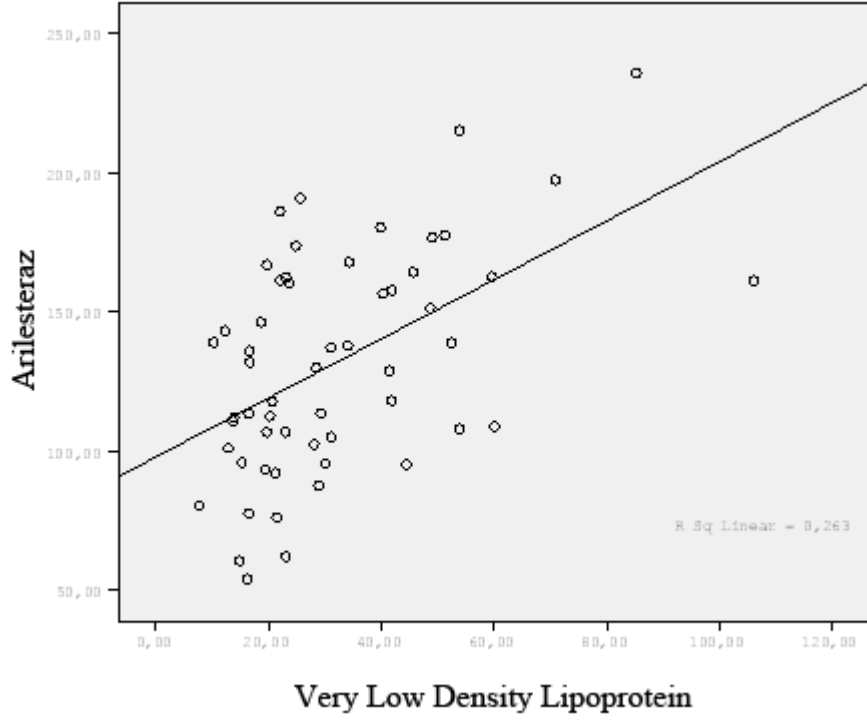
Şekil 8. Paraoksonaz ile LDL ilişkisi



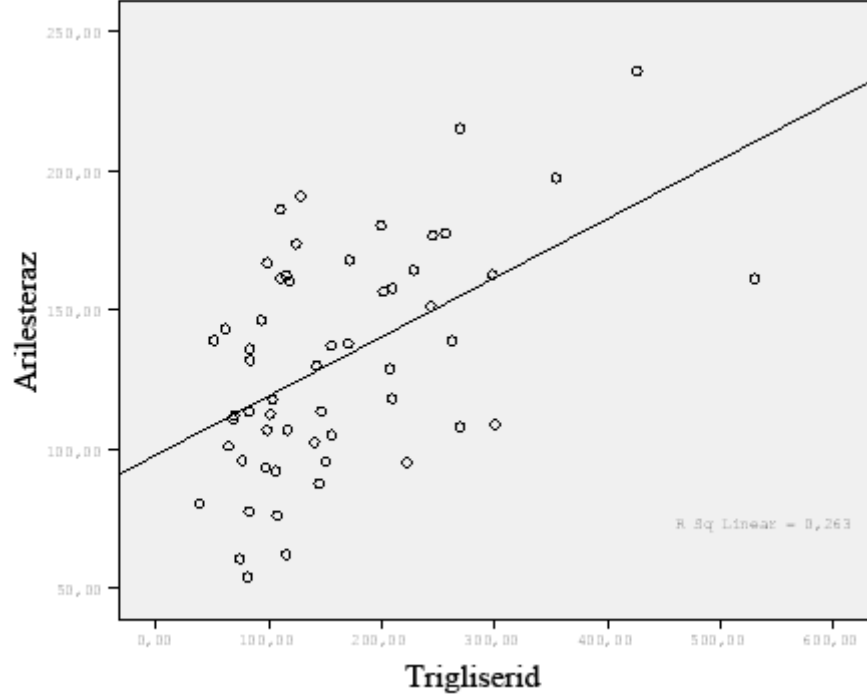
Şekil 9. Arilesteraz ile total kolesterol ilişkisi



Şekil 10. Arilesteraz ile LDL ilişkisi



Şekil 11. Arilesteraz ile VLDL ilişkisi



Şekil 12. Arilesteraz ile TG ilişkisi

Hasta grubunda tümöre ait özellikler Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Hasta grubunda tümöre ait özellikler

Tümör odak sayısı	Tek	27
	2-7	24
	>8	5
Boyut	<3 cm	31
	>3 cm	25
Grade	Low	30
	High	26
Kas invazyonu	Yok	40
	Var	16
Rekürrens	Yok	26
	Var	30

Hasta grubunda tümöre ait özelliklerden grade, kas invazyonu, rekürrens, tümör odak sayısı ve tümör çapı ile serum PON1 ve ARE düzeyleri karşılaştırıldı. Bu parametrelerden rekürrens varlığı ve/veya tümör çapının 3 cm’den büyük olması durumlarında hastalarda PON1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, diğer parametreler açısından gruplarda enzim düzeylerinin benzer olduğu belirlendi. Sonuçlar tablo 10 gösterildi.

Tablo 10. Hasta grubunda tümöre ait özelliklerin PON1 ve ARE düzeyleri ile ilişkisi.

		PON1	p	ARE	P
Grade	Low	112,87±42,47	0,064	137,68±37,13	0,243
	High	92,36±38,11		125,08±42,69	
Kas invazyonu	Yok	107,38±43,81	0,232	133,89±39,99	0,529
	Var	92,33±32,94		126,20±40,66	
Rekürrens	Yok	116,56±41,52	0,025	125,83±39,08	0,231
	Var	91,90±38,46		138,76±40,56	
Tümör odak sayısı	Tek	106,49±39,78	0,942	138,31±38,04	0,859
	2-7	109,26±40,11		126,13±39,58	
	> 8	57,50±34,03		126,67±54,65	
Tümör çapı	< 3cm	114,33±44,36	0,026	133,79±41,35	0,687
	>3cm	89,73±33,57		129,41±38,83	

Hasta grubunda tümöre ait özelliklere sigara, diyabet ve hipertansiyonun etkisi değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Sonuçlar tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Hasta grubunda tümöre ait özellikler ile sigara, diyabet ve hipertansiyon ilişkisi.

		Sigara	p	Diyabet	p	Hipertansiyon	p
Grade	Low	26	0,202	4	0,675	10	1,000
	High	19		2		9	
Kas invazyonu	Yok	34	0,327	4	0,654	14	0,955
	Var	11		2		5	
Rekürrens	Var	24	0,942	2	0,401	10	1,000
	Yok	21		4		9	
Tümör odak sayısı	Tek	20	0,817	5	0,153	11	1,000
	2-7	21		1		7	
	> 8	4		0		1	
Tümör çapı	< 3cm	25	0,952	4	0,682	10	0,769
	>3cm	20		2		9	

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri sık karşılaşılan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir patolojidir. Kliniğimizin izlemine yaptığı kanser hastaları dikkate alındığında mesane kanserinin en fazla iş yükünü oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Mesane kanseri etyolojisinde onkogenler, tümör süpresör genler, anilin boyaları ve sigara gibi birçok faktör suçlanmaktadır. Bu etyolojik nedenlerden birçoğu oksidatif stres ortak paydasında buluşmaktadırlar.

Serbest oksijen radikalleri (ROS), tüm hücreler tarafından endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak aerobik metabolizma tarafından normal veya patolojik süreçlerle sürekli olarak üretilmektedirler. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (69). Biyolojik sistemlerdeki ROS ve diğer serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (70). Serbest radikallerin, dolayısıyla oksidatif stresin artması mutasyon ve onkojenik dönüşüm hızını artırıp DNA hasarı ve tümör gelişimine neden olabilir (71). Ayrıca oksidatif stres hücre proliferasyonu, hücrel remodeling, apoptozis ve yaşlanma gibi hücrel fonksiyonlara da etki ederek kanser ve metastaz gelişimine yol açabilir (72).

Artmış oksidatif stres başta kanser olmak üzere katarakt, ateroskleroz, diyabet, diyabetik retinopati, gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalıkları, cilt yaşlanması, Alzheimer hastalığı ve diğer nörolojik bozuklukları kapsayan bir takım rahatsızlıkların patofizyolojisinde rol almaktadır (73,74).

Paraoksonaz enziminin LDL oksidasyonunu önleyerek antioksidan etkili olduğunun gösterilmesi ile patogenezinde oksidatif stres olan birçok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte serum PON1 seviyesi ile kanser arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Birçok kanser ile paraoksonaz / arilesteraz düzeyi çalışılmış olup; paraoksonaz / arilesteraz düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür.

Akçay ve arkadaşları yaptıkları iki farklı çalışmada pankreas ve mide kanserli hastalarda PON1 ile plazma lipoproteinleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. İlk çalışmada

pankreas kanseri tanısını alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve pankreas kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmada mide kanseri tanısını alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışmanın sonucuna göre pankreas ve mide kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (20,21). Akciğer kanserli hastalarda, endometrium kanserli hastalarda, epitelyal over kanserli hastalarda ve özefagus kanserli hastalarda PON1 enzim aktivitesi araştırılmış hepsinde benzer şekilde enzim aktivitesinin önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir (23,19,22,75). Bütün bu çalışmalar PON1 enziminin antioksidan etkisiyle kanserden koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Ulaşabildiğimiz literatür verilerine göre bu güne kadar mesane kanseri ile serum PON1 ve ARE enzim aktiviteleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Oztürk ve arkadaşları PON1 gen polimorfizmi ve mesane kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 192. Pozisyondaki gen polimorfizminin sağlıklı bireyler ile mesane tümörü olanlar arasında önemli derecede fark gösterdiğini bulmuşlar ve RR genotipinin mesane tümörlerinde daha çok gözlemlendiğini göstermişlerdir (76).

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, BMI, sigara içimi, DM ve HT gibi serum PON1 ve ARE düzeylerine etki edebilecek demografik özellikler açısından benzerdi. Bu nedenle gerek enzim aktiviteleri açısından gerekse lipit profili ve oksidatif denge açısından her biri ayrı ayrı önemli olan bu değişkenler iki grubun karşılaştırılmasında önemsiz kabul edildi.

Çalışmada serum PON1 ve Arilesteraz enzim düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Kanser tanısı almış hastalarımızda paraoksonaz - arilesteraz enzim düzeylerinin düşük olması bu enzimler ile kanser ilişkisini araştıran birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir (19-23).

PON ve lipit profili ilişkisinden hareketle hastalarda PON1 enzim düzeyi ile lipit parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde total kolesterol, HDL ve LDL arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. Bu veri literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir (20,21,23).

Serum oksidatif stres parametreleri incelendiğinde hastalarda oksidanların (TOS ve LOOH) arttığı, antioksidanların (SH ve TAS) düştüğü ve OSI indeksinin yükseldiği, gruplar arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Bu bulgu, literatüründe işaret ettiği gibi, oksidatif stres varlığının kansere neden olduğu sonucuna bizi götürmese de aralarında güçlü bir ilişkinin olduğunu ve sıklıkla birlikte buldukları gerçeğini desteklemektedir (77,78).

Hasta grubu; odak sayısı, tümör büyüklüğü, ileri grade, adale invazyonu varlığı ve rekürrens görülmesi gibi kanserle ilgili önemli özellikler açısından alt gruplara ayrılarak incelendi. Tümöre ait özellikler ile enzim aktiviteleri arasındaki ilişki dikkate alındığında; tümöre ait özelliklerin kötüleşmesinin enzim değerlerini düşürdüğü, ancak bu düşüşün 3 cm den büyük tümör varlığı ve rekürrens varlığı durumlarında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi. Tümör odak sayısının artması, ileri grade ve adale invazyonu varlığında meydana gelen enzim aktivite düşüklüğünün istatistiksel anlamlı olmaması hasta sayımızın düşüklüğüne bağlandı. Bu bulgu PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin ölçülmesi ile mesane kanserindeki önemli prognostik parametreler hakkında bilgi sahibi olunabileceği kanaatini uyandırdı.

Beklentilerimizin aksine, çalışma grubumuzda sigara ile odak sayısı, tümör büyüklüğü, ileri grade, adale invazyonu varlığı ve rekürrens görülmesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Hastalarımızda sigara içimine benzer şekilde DM ve HT varlığı ile tümöre ait parametreler arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

6. SONUÇ

Çalışmamızda mesane kanserli hastalarda serumda oksidatif dengenin bozulduğu ve oksidatif stresin meydana geldiği gösterildi. Oluşan oksidatif stresin lipid peroksidasyonu aracılıklı kanser oluşum mekanizmalarında rol oynayabileceği düşünülebilir. PON1 ve bununla ilişkili olarak ARE'nin, LDL'yi oksidasyondan koruyarak antioksidan özellik gösterdiği; lipid peroksidasyonu sonucu oluşan karsinojenik soluble lipid radikallerinin detoksifikasyonuna katkı sağladığı bilinmektedir. Çalışmamızın sonuçları, serum PON1 ve ARE enzim aktivite azalmasının mesane kanserinin varlığı ve bir kısım prognostik özellikleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışma mesane kanseri ile serum PON1 ve ARE enzim aktiviteleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, bu konuda yapılacak ileri çalışmalar ile PON1 ve ARE enzim aktivitelerinin mesane kanseri tanı ve prognozu öngörüsünde önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sanyal S, Festa F, Sakano S, Zhang Z, Steineck G, Norming U et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2004;25(5):729–734.
2. The Health Ministry of Republic of Turkey The final report of national disease responsibility and the Project of cost-effectiveness. 2000 Ankara.
3. Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene polymorphisms in bladder cancer. *Urol Oncol* 2008;26(1):1–8.
4. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13:291–298
5. Zeegers MPA, Tan FES, Dorant E, Van den Brandt P. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89(3):630–639.
6. Hecht EM. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco induced cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3:733–744.
7. Luch A. Nature and nurture lessons from chemical carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2005;5:113–125.
8. Yu MC, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Ross RK. Arylamine exposures and bladder cancer risk. *Mutat Res* 2002;506–507:21–28.
9. Patrianakos CHD. Chemical studies on tobacco smoke. LXIUV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol* 1979;3:150–154.
10. Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006; 31(2): 51-6.
11. Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, Agachan B, Kuday C, Isbir T. Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochem Funct*. 2006; 24(5): 455-60.
12. Manoharan S, Baskar AA, Manivasagam T, Subramanian P. Circadian rhythmicity of plasma lipid peroxidation and antioxidants in oral squamous cell carcinoma. *Singapore Med J*. 2005; 46(4): 184-8.
13. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human highdensity lipoprotein subspecies defined by a lipoproteinassociated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem*. 1993;211:871-879.

14. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991;286:152-154.
15. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocka P. RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *Jof Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 42:113-119.
16. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86(2-3):193-199.
17. Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Elazığ 2003.
18. Mackness MI, Arroll SI, Mackness B, Durrington P. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349:851- 852.
19. Arioz DT, Camuzcuoglu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Paraoksanazın Endometrium kanseri ile ilişkisi (Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activity in patients with endometrial cancer). *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(6):679-82.
20. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 273-275.
21. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akcay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 225-227.
22. Epitelyal over tümörlerinde serum paraoksanaz ve arilesteraz düzeyi (Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. Camuzcuoglu H, Arioz DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. *Gynecol Oncol* 2009 Mar;112(3):481-5
23. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer.* 2007; 7: 48.
24. David P. Wood, Jr, MD. Urothelial tumors of the bladder chapter 80. *Campbell Walsh Urology* 10th. Edition 2012
25. Wei C, Lin C, Jian-Yu R. Tobacco Smoking, GSTP1 Polymorphism and Bladder Carcinoma. *Cancer:* (104): 11-12. 2005.
26. Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR, Morgan R. EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008

27. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
28. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du, B. N. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996, 33; 498–507.
29. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 2003; 81: 766-779.
30. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, et al. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *J.atherosclerosis*, 2007; 191(2): 397- 402
31. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100-106.
32. Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ. Ve ark. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry* 1991, 30, 10141–10149.
33. Lourdes R, Bharti M, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001; 354: 1-7.
34. Gulcu F, Gursu F; The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish Journal Biochemistry*, 2003; 28(2): 45-9.
35. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and antiatherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 412-414
36. Khersonsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON-1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry* 2005; 44: 6371-6382.
37. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
38. Rousselot DB, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 939-949.
39. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-35.
40. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid

peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-17.

41. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.

42. Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. A biphasic U-shape effect of cellular oxidative stress on the macrophage anti-oxidant paraoxonase 2 (PON2) enzymatic activity” *Biochem Biophys Res Commun* 349 (2006) 1094-1099

43. Fuhrman B, Khateeb J, Nitzan O, Karry R, Volkova N, Aviram M. Urokinase Plasminogen Activator Upregulates Paraonase 2 Expression In Macrophages Via An NADPH Oxidase-Dependent Mechanism, *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol* 28 (2008) 1361-1367.

44. Mazur, A. An Enzyme In Animal Tissues Capable of Hydrolyzing The Phosphorus-Fluorine Bond of Alkyl Fluorophosphates”, *J. Biol. Chem.* 164, (1946), 271-289.

45. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* 2004; 107: 435-447.

46. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 1998;31:329-336.

47. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL cholesterol associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol.* 2004;39:59-66.

48. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase(PON-1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-550.

49. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983; 62: 235-241.

50. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97: 1630-1639.

51. Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, Durrington P, Girgin FK, Aslan L, Mackness M. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 247-252.

52. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraonase and coronary heart disease. *Atheroscler.* 2002; 3: 49-55.

53. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25:109-119.
54. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 3: 73-76.
55. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:89-95.
56. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Klufft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis.* 2000; 149:91-97.
57. Echerson HW, Romson J, Wyte J, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet.* 1983;35:214-227.
58. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdogru I. Paraoksonaz ve arylesteraz aktiviteleri koroner arteriyel hastalıkta. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 779-787.
59. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, Moon J, Kang BK, Yu BC, Kim YS, Choi SM, Bang OS. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 364: 157-62.
60. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arii K et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 598-602.
61. Paragh G, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Locsey L, Karpati I et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126-131.
62. Lambert M, Boullier A, Hachulla E, Fruchart JC, Teissier E, Hatron PY, Duriez P. Paraoksonaz aktivitesi dramatik olarak azalmıştır antilipoprotein (a) antikorları pozitif hastalarda. *Lupus* 2000; 9:299-300.
63. Ciftci H, Yeni E, Savas M, Verit A, Celik H. Paraoksonaz aktivitesi erektil disfonksiyonlu hastalarda. *Int J Impot Res.* 2007; 19: 517-520.
64. Mackness MI, Peuchant E, Dumon MF, Walker CH, Clerc M. Absence of "A"-esteraz aktivitesi serumda bir Tangier hastasında. *Clin Biochem* 1989; 22: 475-478.

65. Antognelli C, Mearini L, Talesa VN, Giannantoni A, Mearini E. Association of CYP17, GSTP1, and PON1 polymorphisms with the risk of prostate cancer. *Prostate*. 2005; 63: 240-451.
66. Van Der Logt EM, Janssen CH, Van Hooijdonk Z, Roelofs HM, Wobbes T, Nagengast FM, Peters WH. No association between genetic polymorphisms in NAD(P)H oxidase p22phox and paraoxonase 1 and colorectal cancer risk. *Anticancer Res*. 2005; 25: 1465-1470.
67. Eckerson HW, Wyte MC, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*, 1983; 35:1126–38.
68. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1992; 30:391–5.
69. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91:14-21.
70. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;109(1):33-44.
71. Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res*. 2001;477:7-21.
72. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans*. 2003;31:1441-1444.
73. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 637-646.
74. Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6: 205-228.
75. Çayır K, Bilici M, Tekin S B, Kara F, Turkyılmaz A, Yıldırım A Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities in Esophageal Cancer. *Eur J Gen Med* 2010;7(4):398-403
76. 192R allele of paraoxonase 1 (PON1) gene as a new marker for susceptibility to bladder cancer. Oztürk O, Kağnici OF, Oztürk T, Durak H, Tüzüner BM, Kisakesen HI, Cakalir C, Isbir T. *Anticancer Res*. 2009 Oct;29(10):4041-6.
77. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acids, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1997;6:907-916.
78. Ertürk B. Akciğer kanserli hastalarda malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyi ölçümü ile oksidan-antioksidan dengenin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006; 50-58.