

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ HASTALARI VE
SAĞLIKLI KİŞİLERDE ÜRİNER MİKROBİYOTA ÖZELLİKLERİ**

MUHAMMED SELÇUK ÖZER

ORCID: 0000-0002-5238-2691

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

TEMMUZ 2022

TEZ KODU: 10483706

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ HASTALARI
VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE ÜRİNER MİKROBİYOTA
ÖZELLİKLERİ**

MUHAMMED SELÇUK ÖZER

ORCID: 0000-0002-5238-2691

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: DOÇ.DR. OZAN BOZKURT

ORCID:0000-0002-7662-0092

**Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)
tarafından 217S075 proje numarası ile desteklenmiştir**

İZMİR

TEMMUZ 2022

TEZ KODU: 10483706

ETİK BEYAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ HASTALARI VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE ÜRİNER MİKROBİYOTA ÖZELLİKLERİ” başlıklı Tıpta Uzmanlık tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza:

Muhammed Selçuk Özer

20.07.2022

İÇİNDEKİLER:

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Araştırmanın Tanımı ve Önemi	1
1.2 Araştırmacının Amacı	3
1.3 Araştırmanın Hipotezleri	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Epidemiyoloji	5
2.2 Etiyoloji, Risk Faktörleri	5
2.2.1 Sigara	5
2.2.2 Çevresel Maruziyet	5
2.2.2 Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonu	6
2.3 Moleküler Biyoloji ve Patogenez	6
2.4 Patoloji	7
2.5 Mesane Kanseriinde Semptomlar	9
2.6 Tanı	9
2.7 Görüntüleme	9
2.7.1 Ultrasonografi	9
2.7.2 BT Ürografi	9
2.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	10
2.7.4 Pet BT	10
2.8 Tanısal Belirteçler	10
2.8.1 Sitoloji	10
2.8.2 Diğer Belirteçler	11

2.9 Evreleme	11
2.10 Yüzeyel Mesane Kanseri Risk Grupları	13
2.11 Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri	16
2.11.1 Düşük Riskli KİOMK	16
2.11.2 Orta Riskli KİOMK	16
2.11.3 Yüksek Riskli KİOMK	16
2.11.4 Çok Yüksek Riskli KİOMK	17
2.12 Üriner Sistem Mikrobiyotası ve Mesane Kanseri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 DNA İzolasyonu	20
3.2 16 S Amplikon Dizileme ve Biyoinformatik Analizler	20
3.3 Araştırmanın Tipi	21
3.4 Araştırmanın Yeri ve Zamanı	21
3.5 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	22
3.5.1 Mesane Kanseri Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
3.5.2 Mesane Kanseri Grubu Çalışmadan Dışlama Kriterleri	23
3.5.3 Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.5.4 Kontrol Grubu Çalışmaya Dışlama Kriterleri	24
3.6 Çalışma Materyalleri	24
3.7 Araştırmanın Değişkenleri	25
3.8 Veri Toplama Araçları	25
3.9 Verilerin Değerlendirilmesi	25
3.10 Araştırmanın Sınırlılıkları	26
3.11 Etik Kurul Onayı	26
4. BULGULAR	27
4.1 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Hastaların Özellikleri	27
4.2 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu İlk ve Orta Akım İdrar Bakterilerinin Göreceli Bolluklarının Karşılaştırılması	30
4.3 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Doku ve Orta Akım İdrar Bakterilerinin Göreceli Bolluğu	38
4.4 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Doku ve Orta Akım İdrar Bakterilerinin Göreceli Bolluklarının Karşılaştırılması	47

4.5 Cins Seviyesinde Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Arasındaki Disbiyozu Sağlayan Bakterilerin Doku ve Orta Akım İdrar Örneklerinde Birbirine Uyumu	72
4.6 Mesane Kanseri Grubu Mikrobiyotasının Kanser Özelliklerine Göre Disbiyozu	73
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7. KAYNAKLAR	85



TABLÖLAR DİZİNİ:

Tablo 1. DSÖ 2016 mesane tümörü sınıflama sistemi.....	8
Tablo 2. 2017 TNM sınıflaması.....	12
Tablo 3. Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları.....	14
Tablo 4. DSÖ 2004/2016 veya WHO 1973 sınıflandırma sistemlerine dayalı yeni Avrupa Üroloji Derneği KİOMT prognostik faktör risk gruplarının klinik bileşimi.....	15
Tablo 5. Araştırma planı.....	22
Tablo 6. Mesane kanseri ve kontrol grubundaki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen mesane kanserli hasta grubunun patolojik özellikleri.....	29
Tablo 8. Mesane kanseri ve kontrol grubunda ilk ve orta akım idrarda tespit edilen taksonların tüm düzeylerde çeşitlilik açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo 9. Mesane kanseri ve kontrol grubunda ilk ve orta akım idrarda tespit edilebilen bakteriyel taksonların sayılarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 10. Mesane kanseri grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması.....	33
Tablo 11. Kontrol grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması.....	39
Tablo 13. Kontrol grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması.....	45
Tablo 14. Mesane kanseri ve kontrol grubunda dokuda tespit edilen taksonların tüm düzeylerde çeşitlilik açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 15. Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması.....	55
Tablo 17. Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması.....	61
Tablo 18. Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması.....	67
Tablo 19. Mesane kanseri ve kontrol grubu arasındaki disbiyozun doku ve orta akım idrarda ki uyumu.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1. Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örneklerinde şube seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı.....	49
Şekil 2. Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örneklerinde şube seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı.....	54
Şekil 3. Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örneklerinde cins seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı.....	60
Şekil 4. Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örneklerinde cins seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı.....	66
Şekil 5. Doku örneklerinde kanser özelliklerine göre disbiyoz.....	74
Şekil 6. Orta akım idrar örneklerinde kanser özelliklerine göre disbiyoz.....	76

KISALTMALAR:

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
BCG: Bacillus Calmette–Guérin
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CUETO: Club Urologico Espanol De Tratamiento Oncologico
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EAU: Avrupa Üroloji Derneği
EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği
FDG: Florodeoksiglukoz
KİMK: Kasa İnvaze Mesane Kanseri
KİOMK: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
KİS: Karsinoma In Situ
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MT: Mesane Tümörü
Pet-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi
RPM: Dakikadaki devir sayısı
rRNA: Ribozomal Ribonükleik asit
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz Sınıflaması
TUR: Transüretral Rezeksiyon
TUR-MT: Transüretral Rezeksiyon Mesane Tümörü
TÜBİTAK: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
USG: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Tezimin ilk adımından son adımına kadar yanımda olan, sıradanlaşmamı önleyerek bana yeni ufuklar açan, asistanlık hayatım boyunca gece ve gündüzümün mikrobiyota olmasını sağlayan değerli hocam Prof. Dr. A. Adil Esen'e, hastalara yaklaşımı, ince ruhu, sanatseverliği ve hayvan sevgisini örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. İlhan Çelebi'ye ayağım kırılıp evde alçılı bir halde yataarken yüzümde gülümseme oluşturabilen Prof. Dr. M. Uğur Mungan'a, heyecanlı ve öğretici yanıyla her zaman yanımda olan Prof. Dr. Güven Aslan'a, pediatrik ürolojiye farklı bir bakış açısıyla bakmamızı sağlayan Prof. Dr. Aykut Kefi'ye, çalışkanlığı, hiçbir zaman pes etmemesi ile örnek aldığım her zaman yanımda olmaya çalışan Prof. Dr. Ömer Demir'e, tez hocam olmasının yanında asistanlar olarak bu işi nasıl çözmeliyiz diye birbirimize baktığımızda ilk başvurduğumuz, bize hocadan öte abi yakınlığında olan değerli hocam Doç.Dr Ozan Bozkurt'a, birlikte az çalışma vaktimiz olsa da değerli çalışmalar yaptığımız Dr. Öğr. Üyesi Volkan Şen'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a, Prof. Dr. Gül Ergör'e, Prof. Dr. Nuran Esen'e, her sorunumda yardımına koşan Dr. A. Burak Yılmaz' a, Dr. Canet İncir'e, Dr. A. Ege Sarıkaya'ya ve Sedef Özdemir'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini paylaşan beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik, servis, ameliyathanelerde görevli tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatı daha anlamlı ve yaşanabilir kılan zor günlerimde desteğiyle ayakta durduğum eşim Gülşen Özer'e, doğduğum günden beri hayatımın her aşamasında yanımda olan, desteğini esirgemeyen ablam Selcen Kökkızıl'a ve varlıklarından çok şey öğrendiğim kedilerim Mısıık ve Şubat'a teşekkür ederim.

Bana her açıdan öğretmenlik yapan babam Ahmet Özer'e, eğitim hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen sorun çözme yeteneğimi aldığım annem Şükren Özer ve hep yanımda olan yeğenlerimin annesi ablam Serap Bayraktar'a ayrıca teşekkür ederim.

Dr. M. Selçuk Özer

KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİ HASTALARI VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE ÜRİNER MİKROBİYOTA ÖZELLİKLERİ

Uzmanlık Tezi

Muhammed Selçuk ÖZER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Üriner sistem mikrobiyotasındaki disbiyozun mesane kanserinin patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Mesane kanseri hastalarının doku ve idrar örneklerini sağlıklı bireylerin doku ve idrar örnekleriyle karşılaştırarak disbiyozu neden olan bakterileri bulmayı amaçladık.

Kasa invaziv olmayan mesane kanserli 12 erkek hastadan ve demografik özellikleri benzer 12 sağlıklı bireyden ilk idrar, orta akım idrar ve doku örnekleri toplandı. İdrar ve doku örnekleri bakteriyel 16s Ribozomal RNA'nın V3-V4 bölgeleri kullanılarak analiz edildi. Mikrobiyota özellikleri mesane kanseri grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Çalışma 217S075 sayılı TÜBİTAK Projesi kapsamında desteklenmiştir.

Mesane kanseri grubu hem doku hem de idrar örneğinde sağlıklı gruba göre çok daha zengin mikrobiyota çeşitliliğine sahip olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Mesane kanseri doku örneklerinde *Escherichia Shigella* ($p<0.001$), *Staphylococcus* ($p<0.001$), *Delftia* ($p=0.001$), *Acinetobacter* ($p<0.001$), *Corynebacterium* ($p<0.001$) ve *Enhydrobacter* ($p<0.001$) göreceli bolluğunda anlamlı artış saptandı. Öte yandan, mesane kanseri idrar örneklerinde *Escherichia Shigella* ($p<0.001$), *Ureaplasma* ($p<0.001$), *Lactobacillus* ($p=0.005$), *Stenotrophomonas* ($p<0.001$), *Streptococcus* ($p<0.001$), *Corynebacterium* ($p<0.001$) ve *Prevotella* ($p=0.039$) göreceli bolluğunda anlamlı artış saptandı. Mesane kanseri doku örneklerinde disbiyozu neden olan 6 şüpheli bakteriden 5'inin mesane kanseri idrar örneklerinde disbiyozu neden olduğu tespit edildi.

Çalışmamız, endoürolojik müdahale öyküsü olmayan ve bu nedenle kontaminasyon riski olmayan hastalarla yapılan ilk çalışmadır. Mesane kanseri hastaları ve sağlıklı bireyler arasında mikrobiyota çeşitliliği ve içeriği farklı olduğu tespit edildi. Sonuçlarımız mikrobiyota disbiyozuna dayalı yeni tanı ve tedavi seçenekleri için çalışmaların yapılmasının önünü açmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Mesane Tümörü, Mikrobiyota, Hematüri, Tümör Belirteçleri

Tezin sayfa adedi: 90

Danışman: Doç. Dr. Ozan BOZKURT

CHARACTERISTICS OF THE URINARY MICROBIOTA IN NON MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER PATIENTS AND HEALTHY PEOPLE

Master Thesis

Muhammed Selçuk ÖZER

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Department of Urology

ABSTRACT

Dysbiosis in the microbiota of the urinary system could play a role in the pathogenesis of cancer. We aimed to find the bacteria that cause dysbiosis by comparing the tissue and urine samples of bladder cancer patients with the tissue and urine samples of healthy individuals.

First voided urine, mid-stream urine, and tissue samples were collected from 12 male patients with nonmuscle invasive bladder cancer and age-matched 12 healthy individuals. Urine and tissue samples were analyzed using the V3-V4 regions of bacterial 16s Ribosomal RNA. The microbiota contents were compared between the bladder and control cancer groups. The study was supported within the scope of TÜBİTAK Project No. 217S075.

The bladder cancer group has a much wider variety of microbiota in both tissue and urine samples than the healthy group ($p<0.05$). Tissue samples of bladder cancer were characterized by a significantly increased abundance of *Escherichia Shigella* ($p<0.001$), *Staphylococcus* ($p<0.001$), and *Delftia* ($p=0.001$), *Acinetobacter* ($p<0.001$), *Corynebacterium* ($p<0.001$) and *Enhydrobacter* ($p<0.001$). On the other hand, urine samples of bladder cancer were characterized by a significant increase in the abundance of *Escherichia Shigella* ($p<0.001$), *Ureaplasma* ($p<0.001$), *Lactobacillus* ($p=0.005$), *Stenotrophomonas* ($p<0.001$), *Streptococcus* ($p<0.001$), *Corynebacterium* ($p<0.001$) and *Prevotella* ($p=0.039$). It was found that five of six suspected bacteria that cause dysbiosis in the bladder cancer tissue samples, also cause dysbiosis in the bladder cancer urine samples.

To our knowledge, it is the first study conducted with patients with a history of no endourological intervention and therefore no risk of contamination. Microbiota variety and content were different between bladder cancer patients and healthy individuals. These results pave the way for studies to be conducted for new diagnostic and treatment options based on microbiota dysbiosis.

Keywords: Urinary bladder neoplasms, Microbiota, Hematuria, Biomarkers

Page number: 90

Advisor: Doç. Dr. Ozan BOZKURT

1-GİRİŞ VE AMAÇ:

1.1 Araştırmanın Tanımı ve Önemi

Mesane kanseri Avrupa'da erkeklerde en yaygın görülen 7. kanser türüdür. Erkeklerde kadınlara oranla 2-6 kat daha sık görülmektedir (1,2). Dünya genelinde değerlendirildiğinde erkek nüfusta yaş standardize edilmiş mortalite oranı 3.2 olarak bulunmuştur (100.000 kişi/yıl) (1).

Tanıda altın standart sistoskopi eşliğinde biyopsi alınması veya daha büyük tümörlerde rezeksiyon yapılması sonrası patolojik incelemedir (1,2). Bununla birlikte mesane kanseri tarama testi olarak günümüzde kullanılan belirteçler ve yöntemler yetersiz kalmaktadır (3).

Mesane kanserinin yaklaşık %75 i tanı anında kasa invaziv değildir ve genellikle ideal bir tedavi programıyla iyi prognoza sahiptir (1,2). Kasa invaze olmayan mesane kanserinin tedavisinin esasen üç temel prensibi bulunmaktadır bunlar; mesaneyi ve işlevini mümkün olduğu sürece korumak, kasa invaziv hastalığa progresyon olasılığını önlemek ve nüks rekürrens riskini en aza indirmektir. Bu riskleri belirlemek ve hastaya yaklaşımları risk gruplarına göre belirlemek için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) risk sınıflandırması oluşturmuştur (1,14). Düşük riskli hasta grubunda rezeksiyon sonrası tek doz intravezikal tedavi veya herhangi bir ek tedavi gerekmebilirken, yüksek riskli hasta grubunda hastalara intravezikal BCG uygulaması gerekmektedir (1). Orta riskli hasta grubunda ise tedaviler tartışmalıdır (1). Risk gruplarına göre tedavi uygulanmasına rağmen aynı patolojik özellikteki hastaların aynı tedavilere farklı yanıtlar olması kişiye özel kanser terimini gündeme getirmektedir, fakat bunu ayırt edecek bir yöntem henüz bulunamamıştır (3).

Etiyolojik açıdan baktığımızda sigara bilinen en önemli etiyolojik faktördür. Aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara, klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyet bilinen ikinci en sık etiyolojik faktördür (1,2). Mesleki maruziyet vakaların sadece %10'unda gösterilmiştir (1).

İnflamatuvar reaksiyonların sürelerinin uzaması veya kontrolünün bozulması kanserleşmeyi kolaylaştırmaktadır (7-9,13,15,16,18,22). HPV, Schistosoma, HCV,

Helicobacter pylori gibi birçok enfeksiyon ajanının kanserle ilişkisi olduğu bilinmektedir (7,17,18). Tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlar mesanede kanser patogeneğinde inflamatuvar etkisi ile rol oynamaktadır (8,9,13,16,18). Üriner sistem enfeksiyonu tanısında altın standart yöntem idrar kültürüdür fakat gelişen teknoloji ile idrar kültüründe üretilmeyen bakterilerin de üriner sistemde bulunabileceği ve kanser patogeneğinde rol oynayabileceği savunan yayınlar mevcuttur (8,9,16,18,19). Günümüz teknolojisinin gelişmesiyle birlikte tanısal yöntemlerde de değişim gözlemlendi.

Mikrobiyota çalışmaları bu yöntemler arasında çok yeni ve dikkat çekmektedir (4,20). Üriner sistemde bulunan bakterilerin çoğu kültür yöntemiyle tespit edilebilir ama bazı bakterilerin çoğalmak için özel koşullara ihtiyacı vardır aynı zamanda bazı bakterilerin varlığı diğer bakterilerin çoğalmasına engel olabilmektedir (21). Bu nedenle kültür yöntemleriyle tespit edilemeyen bakteriler atlanmaktadır. Mikrobiyota analizi sayesinde bakterinin kendisi tespit edilemese bile genetik materyalinin tespiti yapılabilmektedir. Bu da kültür yöntemiyle atlanan bakterilerin tanınmasını sağlamaktadır. Her bakteri bir veya daha çok 16S rRNA'yı bünyesinde barındırmaktadır. Bu genlerin bulunmasının esas nedeni ise canlılığı devam ettirmesi gereken tüm organizmaların protein sentezlemesi gerekliliğidir. 16S rRNA gen analizi, organizmaların evrimsel tarihini ve taksonomik takibini tahmin edebilmek için uygulanan, mevcut bilgiler ışığında en güncel ve en uygulanabilir yöntemdir (16). Sekanslama teknolojisi ve kapsamlı 16s rRNA gen veri tabanlarının kombinasyonu ile basit ve karmaşık bakteri topluluklarının evrimsel takibi ve taksonomik takibi yapılabilmektedir (16). Herhangi bir canlıyı genetik özelliklerine göre cins seviyesinde tanımlayabilmek için filogenetik analizinin yapılması gerekmektedir. Filogenetik; çeşitli organizmalar arasındaki evrimsel ilişkinin araştırılmasıdır. Bakterilerdeki evrimsel akrabalık dereceleri taksonomik seviyeler olarak şube, sınıf, takım, aile ve cins olarak tanımlanır.

Mikrobiyota bir bölgede bulunan bakteri, virüs, mantarların tamamına verilen isimdir (4,5). Metabolizma, bağışıklık ve hematopoez gibi insan fizyolojik işlevlerini etkilemektedir (22). Dinamik bir yapıya sahiptir, yaşa, cinsiyete, mevsime göre değişebildiği gibi sigara kullanımına, sıvı tüketimine, tüketilen sudaki klor oranına, maruz kalınan kimyasallara bağlı olarak yapısı değişebilir (23). Disbiyoz vücuttaki bir

bölgedeki mikrobiyal topluluğun dengesizliğini ve değişimini tanımlamaktadır (6). Bu dengesizliğin kanserler dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (7-13).

Mikrobiyotanın bu dinamik değişim özelliğini etkileyen faktörler aynı zamanda mesane kanseri oluşumunda etiyolojik faktörler olarak da değerlendirilmektedir (1). Mesane kanseri etiyolojisine enfeksiyonlar ve inflamasyonlarda bulunmaktadır (1,7-9,13,15,16,18,24,25). Mikrobiyota analiziyle tespit edilen bakteri gruplarının, semptom oluşturmaya da kronik bir inokülasyonla veya kronik bir enfeksiyonla bağımlı olduğu düşünülebilir. Birçok üriner sistem mikrobiyota çalışmasında, mikrobiyotanın hastalıklara göre disbiyotik özellikler göstermesi bu hipotezi doğrular niteliktedir (10,12,16,21). Hatta bir vaka kontrol çalışmasında aktif laktik asit bakteri alımının normal popülasyona göre mesane kanseri riskini azalttığı belirtilmektedir (26). Helikobakter Pylori ve mide kanseri, Human Papilloma Virüs ve serviks kanseri, Hepatit Virüsleri ve karaciğer kanseri gibi kanser ve mikroplar arasındaki ilişkinin tespit edilmesi nedeniyle bu ilişkiye giderek daha fazla dikkat edilmektedir (7,17,18). Enfeksiyon, inflamasyon ve disbiyoz birçok malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (1,2,7-9,13). Bu nedenle mesane kanserinin gelişimi, prognozu açısından üriner sistem mikrobiyotasının önemli olabileceği düşünülmektedir.

1.2 Araştırmanın Amacı

Birçok doku ve vücut sıvısında mikrobiyota analizi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. İdrar, steril olarak kabul edilirken günümüz teknolojisi ile mikrobiyota barındıran bir yapı olduğu ortaya kondu (27-30). İdrarın mesane içerisinde hemostazdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (31). İdrar mikrobiyotası değişikliklerinin ise mesane kanserinin gelişimi ve prognozu ile ilgili olabileceği üzerine idrar mikrobiyotası ile ilgili çalışmalar mevcuttur (9,16,27,32-34).

Çalışmamızda kasa invaze olmayan orta ve yüksek riskli hastaların idrar, doku mikrobiyotaları ve kontrol grubu olarak belirlediğimiz mikroskopik hematüri hastalarının idrar, doku mikrobiyotaları arasındaki farklılığı araştırdık.

1.3 Araştırmanın Hipotezleri

İdrar mikrobiyota çalışmalarında ilk idrar veya orta akım idrar rneęi toplamının birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır.

Mesane kanseri doku ve idrar mikrobiyotası sağlıklı bireylere göre daha zengin bir çeşitliliğe sahiptir.

Mesane kanseri doku ve idrar mikrobiyotasında sağlıklı bireylere göre disbiyoz yapan bakteriler bulunmaktadır.

Dokuda disbiyoz yapan bakteriler orta akım idrarda da disbiyoza neden olmaktadır.

Mikrobiyota mesane kanseri patolojik özelliklerine ve nüks göstermesine göre disbiyoz göstermektedir.

2-GENEL BİLGİLER:

2.1 Epidemiyoloji:

Mesane kanseri dünya genelinde erkeklerde en yaygın görülen 7. kanser türüdür. Erkeklerde görülme insidansı ile kadınlarda görülme insidansı karşılaştırıldığında 6:1 ile 2:1 arasında değişmektedir (1,2). Dünya çapında yaşa göre standartlaştırılmış insidans oranı erkeklerde 9.5'tur (100.000 kişi/yıl) (1,2). Her yıl dünya çapında 420.000 yeni vaka gözlenirken 160.000 mesane kanserine bağlı ölüm gözlenmektedir. Dünya genelinde erkek nüfusta yaş standardize edilmiş mortalite oranı 3.2'dir (100.000 kişi/yıl) (1,2). Mesane kanseri herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ama genellikle orta yaşlı ve yaşlı insanların hastalığıdır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %90'nı 60 yaş üstündedir (35). Yeni tanı alan hastaların %75'inde kanser mukoza veya submukoza ile sınırlıdır, özellikle 40 yaş altı genç hastalarda bu oran daha yüksektir (35).

2.2 Etiyoloji, Risk Faktörleri:

2.2.1 Sigara

Mesane kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür (1,2,36). Sigara mesane tanısı olan hastaların %30-50'sinde mesane kanserinin gelişmesinde temel nedendir (1,2,36). Sigara kullanımı mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat arttırmaktadır (1,2,36). Sigara kullanım süresi ile mesane kanseri gelişimi arasında doğrusal bir orantı bulunmaktadır (1,2). Aromatik aminler, katran, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitrozo bileşiklerinin sigara dumanında bulunması nedeniyle mesane kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (1,2).

2.2.2 Çevresel Maruziyet

Bilinen ikinci en sık etiyolojik faktör ise aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyettir (1,2,37). Mesane kanseri hastalarının sadece %10'nunu oluşturmaktadır (1,2,37). Bu ajanlara maruziyet özellikle plastik, boya, metal ve petrol ürünleri ile ilgili mesleklerde bulunmaktadır (1,2,37). Endüstriyel ülkelerde başlatılan çalışma şartlarında kimyasal maruziyetten korunma kuralları sayesinde bu ajanlara maruziyet azaldı. Bu nedenle bu meslek

gruplarında mesane kanseri insidansı genel topluma göre daha yüksek seviyede bulunmamaktadır (1,2,37).

2.2.3 Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonları

Tekrarlayan ve tedavi edilmeyen idrar yolları enfeksiyonları, uzun süreli üriner kateterizasyon mesane epitelinde hasara neden olmaktadır. Bu hasar neticesinde de skuamoz metaplaziye, glandüler metaplaziye ve malakoplakiye neden olmaktadır (1,2,25). Epiteldeki patolojik değişimler ise adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom gelişimine neden olabileceği bilinmekte (18). Ayrıca parazitik bir enfeksiyon olan Schistosomia haematobium'un neden olduğu şistomiyazis, skuamoz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir (18,23). Genitoüriner tüberküloz öyküsü olan hastalarda mesane kanseri insidansının arttığı bilinmektedir (1,2,18). Güncel çalışmalar idrar yolu enfeksiyonuna neden olmaksızın doğal bir mikro çevre sağlayan üriner mikrobiyotanın disbiyotik değişikliklerinde de mesane kanseri riskinin artabileceğini düşünülmektedir (8,9,13,15,16).

2.3 Moleküler Biyoloji ve Patogenezi:

Mesane kanserinde özellikle kromozom 9 delesyonu üzerinde yoğun çalışma olsa da neredeyse tüm kromozomları etkileyen delesyonlar, anozomiler, amplifikasyonlar gibi kromozomal sapmalar moleküler patogenezi de etkindir (1,38,40). Kromozom 9 delesyonu mesane kanserinde bulunduğu gibi ürotelyal hiperplazi ve displazide de görülebilir (1,38,40). Kromozom 9 delesyonunun mesane tümörünün gelişiminin erken basamaklarında görev aldığı düşünülmektedir (1,38,40).

Mesane kanserinde saptanan ve önem arz eden diğer genetik değişiklikler; TP53, FGFR3, PIK3CA, CDKN2A ve RB1 genlerindeki mutasyonlardır (1,38,40). Bu mutasyonlar mesane kanserine spesifik değildir ve birçok kanserde gözlenebilmektedir. Genel olarak FGFR3 mutasyonu daha çok ürotelyal hiperplazi ve hiperplaziden papiller tümör gelişiminde etkin olduğu düşünülürken TP53 ve RB1 mutasyonlarının ürotelyal displazi ve KİS gelişiminde etkin olduğu düşünülmektedir (1,38,40).

2.4 Patoloji:

Mesane kanserlerinin büyük yoğunluğunu ürotelyal karsinom (%90) oluşturmaktadır. Daha nadir olarak skuamoz karsinom (%5-6), adenokarsinom (%1-2), andiferansiye ve mikst tümörler (%1-2) gözlenmektedir (1,41). Mesane tümörlerinin patogenezi multifaktöriyeldir, genetik yap, çevresel maruziyetler bilinen en önemli faktörlerdir (1,41).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'nün 2016 da yayınladığı mesane kanseri sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir

Tablo 1: DSÖ 2016 mesane tümörü sınıflama sistemi

Ürotelyal Tümörler - o İnfiltratif ürotelyal karsinom • Nested • Mikrokistik • Mikropapiller • Lenfoepitelyom benzeri • Plazmositoid • Sarkomatoid • Dev hücreli • Andiferansiye • Lipidden zengin • Berrak hücreli - o Non-invaziv ürotelyal karsinom • Ürotelyal karsinoma in-situ • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece • Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papilloma • Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon • Ürotelyal displazi Sküamöz neoplaziler - o Pür skuamöz hücreli karsinom - o Verrüköz karsinom - o Skuamöz hücreli papilloma Urakal Karsinom Müllerian Tip Tümörler - o Berrak hücreli karsinom - o Endometroid karsinom	Glandüler Neoplaziler - o Adenokarsinom • Enterik • Müsinöz • Karışık - o Villöz adenom Nöroendokrin Tümörler - o Küçük hücreli karsinom - o Büyük hücreli karsinom - o İyi diferansiye - o Paraganglioma Melanositik Tümörler - o Malign Melanom - o Nevüs - o Melanozis Mezenkimal Tümörler - o Rabdomyosarkom - o Leyomyosarkom - o Anjiosarkom - o İnflamatuar myofibroblastik - o Perivasküler epiteloïd hücreli • Benign • Malign - o Soliter fibröz - o Leyomyom - o Granüler hücreli - o Nörofibrom Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler Değişik Tümörler - o Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu - o Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları - o Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri - o Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler - o Üretranın ürotelyal tümörleri
---	--

2.5 Mesane Kanserinde Semptomlar:

Ağrısız hematüri mesane kanserinin en sık bulgusudur. Tanı öncesi makroskopik hematüri öyküsünün daha yüksek evreli kanserle ilişkili olduğu bulunmuştur (1,2,42). KİS varlığı irritatif alt üriner sistem semptomlarına neden olabilir. Üretral veya mesane boynu tutulumuna bağlı olarak, akut üriner retansiyona, üretral tutuluma bağlı akut pyelonefrit, yan ağrısı, üşüme ve titremeye neden olabilir (1,2,42). Lenfatik tutuluma bağlı olarak lenf ödem gözlemlenebilir (1,2,42).

2.6 Tanı:

Mesane kanserinde altın standart tanı yöntemi; sistoskopik inceleme ve tümöral dokunun biyopsi veya rezeksiyon ile örneklenmesi, bu örneğin histolojik olarak değerlendirilmesidir (1,43). KİS mesane epitelinde belirsiz değişikliklere neden olduğu için tanısı zordur, sistoskopi, idrar sitolojisi ve mesanede alınan çoklu biyopsilerin birlikte değerlendirilmesiyle konulur (1,43).

2.7 Görüntüleme:

2.7.1 Ultrasonografi (USG)

İnvaziv olmaması, uygulanabilirliğinin kolay olması, hemen her merkezde bulunması ve ucuz olması nedeniyle çok tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme için mesanenin dolu olması haricinde ek bir hazırlık gerektirmez. Lakin USG uygulayıcısının deneyimi USG'nin tanısal başarısını etkilemektedir. Böbrek kitlelerinin karakterizasyonu, hidronefrozun varlığının saptanması mesane içerisindeki kitlenin görselleştirilmesini sağlamaktadır. Ağrısız hematüri şikayetiyle başvuran hastanın mesanesini değerlendirmede kullanışlı iken üst üriner sistem tümörlerini dışlamakta başarısızdır. Mesane kanserini saptamada BT ürografinin yerini tutamaz (1,44).

2.7.2 BT Ürografi

Esasen üç fazdan oluşan bir görüntüleme yöntemidir. İlk olarak kontrastsız çekim, ardından intravenöz kontrast uygulanarak nefrogram fazı ve son olarak ekskretuar faz çekimleri yapılarak böbreklerden mesaneye dek tüm üst ve alt üriner

sistemin değerlendirilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (20). BT ürografinin mesane kanseri evrelemesindeki doğruluk oranının %35 ile %92 arasında değiştiği tespit edilmiştir (44,45,46,47). TUR sonrasında gelişen lokal değişiklikler derin invazyonu veya yağ doku içindeki tümörü taklit edebilmektedir. Üst evrelemeye neden olmamak için BT ürografinin TUR işleminden en az 7 gün sonra yapılması önerilir (44,45,46,47).

2.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG mesane kanseri tanı ve evrelendirme görüntülemesinde yeri tam olarak kanıtlanmamıştır (46). Ama lokal evrelendirmede BT ürografiye benzer veya daha başarılı olduğu ileri sürülmektedir. MRG de kontrast madde kullanılması ve BT ye göre lenf nodu gibi yumuşak dokular hakkında daha fazla bilgi verebiliyor olması üstünlükleridir (19). MRG, böbrek fonksiyonları BT ürografide kullanılacak intravenöz kontrast maddeye uygun olmayan hastalarda evreleme için alternatif bir görüntüleme yöntemidir. Evrelemedeki doğruluğu ise yapılan çalışmalarda %58-%96 arasında değişmektedir (19).

2.7.4 Pet-BT

Florodeoksiglukoz'un yüksek miktarda idrara atılması nedeniyle mesane kanseri tespiti ve takibinde sınırlı bilgi sağlamaktadır. Ama pelvisteki rekküren tümörlerin tespitinde ve lokal radyoterapi veya cerrahi sonrası fibrozis ve nekrozdan, rekküren tümörlerin ayırımında faydalı olabilir (49).

2.8 Tanısal Belirteçler:

2.8.1 Sitoloji

Yüksek dereceli tümörleri tespit etmede %84 gibi yüksek bir duyarlılığa sahipken düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı %16'ya kadar azalmaktadır (1,50,51). KİS için duyarlılığı ise %28 ile %100 arasında değişmektedir (1,50,51). Sitoloji özellikle yüksek dereceli kanserlerin takibinde sistoskopiye yardımcı olarak kullanılabilir (1,50,51). Pozitif idrar sitolojisi yüksek dereceli mesane kanserini işaret edebilir ama sitolojinin negatifliği mesane kanserini dışlamak için yeterli değildir. Sitoloji değerlendirmesi kişi bağımlıdır (1,50,51). Örnekteki düşük hücre sayısı, idrar

yolu enfeksiyonu, üriner sistem taşları veya intravezikal tedaviler sonrası nedeniyle yanlış değerlendirme olabilir (1,50,51).

2.8.2 Diğer Biyobelirteçler

İdrar sitolojisinin düşük duyarlılığından dolayı tanı amaçlı birçok biyobelirteç geliştirilmiştir. Ama bu biyobelirteçlerin hiçbirisi tanı veya takip rutini için kabul edilmemiştir (1,3). Biyobelirteçler, yüksek duyarlılıklı olmalarına rağmen düşük özgüllüklü olmaları, BCG kullanımı veya başka benign faktörlerden etkilenmeleri, denenen belirteçlerin düşük tekrarlanabilirlikleri ve maliyetleri gibi özellikleri nedeniyle rutin kullanıma girememektedir (1,3).

2.9 Evreleme:

Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından onaylanan 2009 TNM Sınıflandırması 2017'de (8. Edisyon) güncellendi (Tablo 2)

Tablo 2: 2017 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom Tis: Karsinoma in situ (yassı tümör) T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze T2: Tümör kas tabakasına invaze T2a: Yüzeysel kas (iç yarı) T2b: Derin kas (dış yarı) T3: Tümör perivezikal dokuya invaze T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak T4: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; Prostat, seminal vezikül uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; prostat, seminal vezikül, uterus veya vajina T4b: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; pelvik duvar veya abdominal duvar
N: Lenf Nodülleri Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf noduna metastaz N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf noduna metastaz N3: Ortak iliak lenf nodlarına metastaz
M: Uzak Metastaz M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var M1a: Gerçek pelvis dışında lenf nodu metastazı M1b: Diğer uzak metastazlar

2.10 Yüzeyel Mesane Kanseri Risk Grupları:

2006 yılında EORTC, mesane kanseri hastalarında, kısa ve uzun vadede, nüks ve progresyonu tahmin edebilmek için bir risk ve skarlama sistemi yayınladı. Skarlama sisteminde en önemli 6 klinik ve patolojik faktör değeriendirilmekte. Bunlar; tümör sayısı, tümör çapı, önceki nüks, T kategorisi, eşlik eden KİS, DSÖ'ye göre tümör derecesi (1,52). Bu skarlama sistemine göre, nüks açısından 0 ile 17 (en kötü prognoz) arasında bir puan (0 en düşük nüks ihtimali, 17 en yüksek nüks ihtimali), progresyon açısından 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında bir puan verildi (Tablo 3).

Tablo 3: Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümörün sayısı		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
8'den fazla	6	3
Tümör boyutu		
<3 cm	0	0
3 cm≤	3	3
Önceki nüks oranı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
KİS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam puan	17	23

Benzer bir skortlama sistemi de CUETO tarafından yapıldı. Bu skortlama sistemindeki farklılık ise TURMT takip eden 5 ila 6 aylık bir süre boyunca 12 doz intravezikal BCG'yi göze alarak dizayn edilmesiydi. Bu skortlama sisteminde yedi faktör değerlendirilmekte. Bunlar; yaş, cinsiyet, önceki nüks oranı, tümör sayısı, T kategorisi, eşlik eden KİS, tümör derecesi (1,53).

EAU'nun yayınladığı güncel risk tablosunda ek olarak 3 risk faktörü daha eklenmiştir. Bunlar; yaşın 70'ten fazla olması, tümörün birden çok olması, tümör çapının 3 cm'den fazla olmasıdır (1) (Tablo 4).

Tablo 4: DSÖ 2004/2016 veya WHO 1973 sınıflandırma sistemlerine dayalı yeni Avrupa Üroloji Derneği KIOMT prognostik faktör risk gruplarının klinik bileşimi

Risk Grupları:	
Düşük Risk:	Primer, tek, Ta/T1 düşük derece/G1 tümör, 3 cm'den küçük, KİS eşlik etmeyen, 70 yaşından küçük hastalar
	Ek klinik risk faktörlerinden en fazla birine sahip KİS içermeyen primer Ta düşük derece / G1 tümörler
Orta Risk:	Düşük, yüksek veya çok yüksek riskli gruplara dahil olmayan KİS'li hastalar
Yüksek Risk	• Çok yüksek riskli gruba dahil olanlar hariç, KİS içermeyen tüm T1 yüksek derece / G3 tümörler • Çok yüksek riskli gruba dahil olanlar hariç tüm KİS hastaları Evre, derece ek klinik risk faktörleri: • Ta düşük derece / G2 veya T1 G1, tüm 3 risk faktörü ile KİS yok • Ta yüksek derece / G3 veya T1 LG, en az 2 risk faktörü olan KİS yok • T1 G2 en az 1 risk faktörü ile KİS yok
Çok Yüksek Risk	Evre, derece ek klinik risk faktörleri: • Tüm 3 risk faktörü ile Ta yüksek derece/ G3 ve KİS • T1 G2 ve KİS en az 2 risk faktörü ile • T1 yüksek derece / G3 ve en az 1 risk faktörü olan CIS • T1 yüksek derece / G3 tüm 3 risk faktörleri ile KİS yok

Skorlama primer KİS (yüksek riskli) veya tekrarlayan tümörleri olan hastaların yanı sıra varyant histolojisi (mikropapiller, plazmositoid, sarkomatoid, küçük hücreli, nöroendokrin) ve lenfovasküler invazyon gibi bazı patolojik parametreleri dikkate almamaktadır.

Bununla birlikte:

- Literatürden elde edilen verilere dayanarak, prostatik üretrasında KİS olan, ürotelyal karsinomun bazı varyant histolojisi olan veya lenfovasküler invazyonu olan tüm hastalar çok yüksek risk grubuna dahil edilmelidir.
- Tekrarlayan tümörleri olan hastalar, diğer prognostik faktörlerine göre orta, yüksek veya çok yüksek riskli gruplara dahil edilmelidir.

2.11 Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri

2.11.1 Düşük Riskli KİOMK:

TURMT sonrası ilk 24 saat içerisinde tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunun dolaşan tümör hücrelerini öldürebildiği ve rezeksiyon alanındaki rezidüel tümörlerde ablasyon yapabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,54). Tek doz intravezikal kemoterapinin 5 yıllık nüks riskini %45-59 dan %14 e düşürmektedir. Tek doz intravezikal tedavinin EORTC nüks skoru beşten küçük olan hasta grubunda etkili olduğu gözlemlendi (55). Tek doz intravezikal epuribisin, mitomisin c, ve pirarubisinin benzer etkinlikte olduğu gösterildi (56).

2.11.2 Orta Riskli KİOMK:

Bu gruptaki hastalara adjuvan intravezikal kemoterapi veya intravezikal BCG tedavisi önerilir. İntravezikal kemoterapi instilasyonu en fazla 1 yıl önerilmektedir. Tam doz intravezikal BCG tedavisi ise 3,6 ve 12. aylarda üç haftalık tedavi olarak önerilmektedir (1).

2.11.3 Yüksek Riskli KİOMK:

Bu gruptaki en etkin tedavi intravezikal BCG uygulamasıdır. BCG tedavisi TURMT sonrası 2-6 haftada başlanır. BCG uygulama dozu ve takvimi ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur. En uygun doz ve takvim belirlenmesi için çalışmalar halen devam etmektedir. 6 dozluk indüksiyon BCG tedavisinin yüksek riskli KİOMK tedavisinde yetersiz olduğu tespit edildi (1,55). Bu grupta özellikle progresyon riski çok yüksekse idame tedavi ile 3 sene tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (1). BCG tedavisine rağmen erken dönemde yüksek riskli nüks veya progresyon görülmesi durumunda hastaya radikal sistektomi önerilmelidir.

2.11.4 Çok Yüksek Riskli KİOMK:

Çok yüksek riskli grupta kansere özgü sağkalım %34'e kadar düşmekte hastalığın seyrinin bu kadar kötü olmasında tümörün invaziv mesane tümörü karakterine sahip olması ve düşük evrelenen gizli T2 hastalık olması etkilidir (57). Bu nedenle bu grup hastaya en kısa sürede radikal sistektomi yapılması önerilmektedir (1). Radikal sistektomi ameliyatı yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip bir ameliyattır, hastanın bu ameliyatı istememesi veya hastanın mevcut klinik durumunun ve komorbiditelerinin bu ameliyatın yükünü kaldıramayacağı durumlarda bu ameliyatı uygulamak mümkün olmamaktadır (1). Bu hastalarda TURMT, radyoterapi, kemoterapi kombinasyonları gündeme gelmektedir (1).

2.12 Üriner Sistem Mikrobiyotası ve Mesane Kanseri:

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte tanısal yöntemlerde de değişim gözlemlendi. Mikrobiyota çalışmaları bu yöntemler arasında çok yeni ve dikkat çekmeye başlamıştır (36,37). Üriner sistemde bulunan bakterilerin çoğu kültür yöntemiyle tespit edilebilir ama bazı bakterilerin çoğalmak için özel koşullara ihtiyacı vardır aynı zamanda bazı bakterilerin varlığı diğer bakterilerin çoğalmasına engel olabilmektedir (38). Bu nedenle kültür yöntemiyle birçok bakteri saptanamamaktadır. Mikrobiyota analizi sayesinde bakterinin kendisi tespit edilemese bile genetik materyalinin tespiti yapılabilmektedir. Bu da kültür yöntemiyle saptanamayan bakterilerin tanınmasını sağlamaktadır.

Mikrobiyota bir bölgede bulunan bakteri, virüs, mantarların tamamına verilen isimdir (4,20). Metabolizma, bağışıklık ve hematopoez gibi insan fizyolojik işlevlerini etkilemektedir (22). Dinamik bir yapıya sahiptir, yaşa, cinsiyete, mevsime göre değişebildiği gibi sigara kullanımına, sıvı tüketimine, tüketilen sudaki klor oranına, maruz kalınan kimyasallara bağlı olarak yapısı değişebilmektedir (23). Disbiyoz vücuttaki bir bölgedeki mikrobiyal topluluğun dengesizliğini ve değişimini tanımlamaktadır (6). Bu dengesizliğin kanserler dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (7-13).

Mikrobiyotanın bu dinamik değişim özelliğini etkileyen faktörler aynı zamanda mesane kanseri oluşumunda etiyolojik faktörler olarak da değerlendirilmektedir (1).

Mesane kanseri etiyolojisine kimyasal maruziyetler enfeksiyonlar ve inflamasyonlar da bulunmaktadır (1,7-9,13,15,16,18,24,25). Mikrobiyota analiziyle tespit edilen bakteri gruplarının, semptom oluşturmaya da kronik bir inokülasyonla veya kronik bir enfeksiyonla bağımlı olduğu aynı zamanda kimyasal maruziyetine bağlı değişebileceği düşünülebilir. Birçok üriner sistem mikrobiyota çalışmasında, mikrobiyotanın hastalıklara göre disbiyotik özellikler göstermesi bu hipotezi doğrular nitelikte olduğu görülmektedir (10,12,16,21). Hatta bir vaka kontrol çalışmasında aktif laktik asit bakteri alımının normal popülasyona göre mesane kanseri riskini azaltmaktadır (26). Helikobakter Pylori ve mide kanseri, Human Papilloma Virüs ve serviks kanseri, Hepatit Virüsleri ve karaciğer kanseri gibi kanser ve mikroplar arasındaki ilişkinin tespit edilmesi nedeniyle bu ilişkiye giderek daha fazla dikkat edilmektedir (7,17,18). Enfeksiyon, inflamasyon ve disbiyoz birçok malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (1,2,7-9,13). Bu nedenle mesane kanserinin gelişimi, prognozu ve tedavisi açısından üriner sistem mikrobiyotasının önemli olabileceği düşünülmektedir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Mart 2019-Ekim 2020 tarihleri arasında kasa invaze olmayan mesane kanserli 12 erkek hastadan ve demografik özellikleri benzer 12 sağlıklı bireyden ilk idrar, orta akım idrar ve doku örnekleri toplandı. Çalışma 217S075 sayılı TÜBİTAK Projesi kapsamında desteklenmiştir.

Mesane tümörü olan grup TURMT amaçlı servise yatırıldıklarında hastalardan idrar örnekleri doktor gözetimi altında alındı. Üretral ve cilt kontaminasyonu en aza indirmek için %10 povidon-iyot ile üretral temizlikten sonra 10 ml ilk işenen idrar ve 50 ml orta akım idrar toplandı. Merkezi laboratuvara taze idrar olarak transfer edildi (60 dakika içinde). Merkez laboratuvarında idrar örnekleri 4000 RPM (3095 x g) de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen peletler -80°C’de analiz için transfer edilinceye kadar izole edildi. TUR-MT operasyonu öncesi tümör dokusundan en az 0,5 mm çapında cold cup biyopsi alındı. Dokular sıvı nitrojende dondurup -20°C’de transfer edilinceye kadar izole edildi. Ardından hastalara TURMT yapıldı. Patoloji sonuçları ile değerlendirildiğinde orta veya yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane tümörü ile uyumlu olan hastaların alınan örnekleri 5cc RNA stabilizatörü eklenerek moleküler genetik analiz için laboratuvara transfer edildi.

Kontrol grubu hastaları tanısal sistoskopi ve mesane biyopsisi amaçlı servise yatırıldıklarında idrar örnekleri doktor gözetimi altında alındı. Üretral ve cilt kontaminasyonu en aza indirmek için %10 povidon-iyot ile üretral temizlikten sonra 10 ml ilk işenen idrar ve 50 ml orta akım idrar toplandı. Merkezi laboratuvara taze idrar olarak transfer edildi (60 dakika içinde). Merkez laboratuvarında idrar örnekleri 4000 RPM (3095 x g) de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen peletler -80°C’de analiz için transfer edilinceye kadar izole edildi. Yapılan tanısal sistoskopide patolojik lezyon tespit edilmeyen hastaların mesane yüzeyinden en az 0,5 mm çapında cold cup biyopsi alındı. Dokular sıvı nitrojende dondurup -20°C’de transfer edilinceye kadar izole edildi. Patoloji sonuçları normal mesane dokuları ile uyumlu olan hastaların alınan örnekleri 5cc RNA stabilizatörü eklenerek moleküler genetik analiz için laboratuvara transfer edildi.

3.1 DNA İzolasyonu:

Alınan 0,5 mm doku örnekleri veya daha önceden santrifüj edilmiş 1,5 ml idrar örneklerinin 5.000 RPM'de 10 dk santrifüj edilmesi ile elde edilen pellet DNA izolasyonuna değin DNA/RNA Shield (Zymo Inc.) içerisinde saklanmıştır. DNA izolasyonu 0.1 mm çapında cam boncuklar ve 300 µl lizis tamponu (200 mM Tris-HCl, pH 8.0; 20 mM EDTA; 10% TritonX-100) içeren mikrosantrifüj tüplerine alınmış ve 6000 rpm'de 1 dk homojenize edilmiştir. 10 µl lizozim solüsyonu (200 µg/µl) örnekler üzerine eklenmiş ve 37°C'de 15 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 250 µl parçalama tamponu (0.5 µg / µL Proteinase K, 5% Tween 20, 3M Guanidine thiocyanate, 20 mM Tris-HCl, pH 8.0) örneklerin üzerine eklenerek 70°C'de 15 dk inkübasyon sonrası 95°C'de 5 dk daha inkübe edilmiştir. Devamında örnekler 5.000 RPM'de 5dk santrifüj edilmiş, boncuklar alınmadan süpernatant temiz mikrosantrifüj tüplerine alınmıştır. 250 µl 2-propanol tüplere eklenmiş, karıştırıldıktan sonra bu karışımlar silika kolon içeren tüplere eklenmiştir. Tüpler 13.000 RPM'de 1 dk santrifüj edilmiş, kolonlar iki kez yıkama solüsyonu (20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl, pH 8; 80% v/v Etanol) ile yıkanmıştır. Silika kolon kuru olarak bir kez daha santrifüj edilmiştir. DNA'nın tutulduğu silika kolonlar üzerine 50 µl elüsyon tamponu (100 mM Tris-HCl içeren nükleaz içermeyen deiyonize su, pH 7.0) eklenmiş ve DNA santrifüj ile yeni tüplere toplanmıştır. Elde edilen DNA örnekleri ileri analizlere kadar -20°C'de saklanmıştır.

DNA miktarı ve kalitesi spektrofotometrik yöntemlerle ölçülmüş ve ileri analizler için uygunluğu değerlendirilmiştir. Uygun kalite ve konsantrasyon, OD260/280 oranının 1.8-2.0 aralığında, OD260/230 oranının 2.0-2.2 aralığında ve konsantrasyonun ise en az 10 ng/µl (tercihen 50-300ng/µl aralığında) olarak tanımlanmıştır.

3.2 16S Amplikon Dizileme ve Biyoinformatik Analizler:

İzole edilmiş DNA örneklerinden bakteriyel 16S rRNA geni V3-V4 bölgesini hedefleyen 341F (5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3) ve 805R (5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3') primerleri kullanılarak amplicon dizileme kütüphaneleri hazırlanmıştır. Hazırlanan kütüphaneler saflaştırılmış, miktar ölçümü yapılmış ve normalize edilerek MiSeq (Illumina) cihazında 300bp PE kimyası ile dizilenmiştir. Elde edilen dizileme verisinden adaptor dizileri kesilerek çıkarılmış,

sonrasında CASAVA (Illumina, USA) yazılımı kullanılarak okumalar barkod dizilerine göre ayrılarak analize hazır hale getirilmiştir. Devamında PCR primer dizileri QIIME2 v2020.2 (10.1038/s41587-019-0209-9) programı içerisindeki cutadapt (10.14806/ej.17.1.200) eklentisi ile okumalardan çıkarılmış, primer dizilerinde %100 eşleşme olmaması durumunda ilgili okuma analizden çıkarılmıştır. Tüm amplicon dizileme akışı QIIME2 programı ile gerçekleştirilmiştir. Çift yönlü okumalar birleştirilmiş (vsearch join-pairs), kalite filtrelemesi gerçekleştirilmiş (quality-filter q-score-joined), devamında denoising işlemi deblur (deblur denoise-16S) program ile gerçekleştirilmiştir (10.1128/mSystems.00191-16). Elde edilen amplicon dizi varyantlarının (ASV) taksonomik sınıflandırması ‘feature-classifier classify-sklearn’ eklentisi ile daha önce eğitilmiş SILVA veritabanı verisi (classifier_silva_132_99_16S_V3.V4_341F_805R.qza) (10.1128/mSystems.00127-16) ile gerçekleştirilmiştir. Son ASV tablosu her ASV’nin örneklerdeki okunma miktarlarını içermekte olup, bu tablo her taksonomik seviyede birleştirilmiş olarak hazırlanarak örneklerin yüzdece içerikleri tespit edilmiştir. Alfa çeşitlilik metrikleri ASV tablosu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Tipi:

Araştırma tanımlayıcı, prospektif bir çalışmadır.

3.4 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı:

Kasım 2018- Şubat 2019 tarihleri arasında tez önerisi hazırlandı ve sunuldu. Tez önerisi kabulünden sonra Mesane kanseri grubu için Mart 2019 da (onay tarihi:28.03.2019, onay numarası 2019/06-28), kontrol grubu için Mayıs 2020 de (onay tarihi: 15.05.2020, onay numarası 2020/06-17) Dokuz Eylül Üniversitesi girişimsel olan araştırmalar etik kurul onayı alındı. Mart 2019- Mayıs 2020 tarihleri arasında proje önerisi her iki grup için yapıldı. Mart 2019- Ekim 2020 tarihleri arası Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim dalına başvuran primer TURMT veya tanısal sistoskopi endikasyonu olan hastalar değerlendirildi. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 24 erkek hastadan idrar ve doku örnekleri toplandı. Haziran 2019- Haziran 2021 tarihleri arası hastalardan alınan idrar ve doku örneklerinde 16s rRNA analizi ile mikrobiyota analizi yapıldı. Haziran

2021- Aralık 2021 tarihleri arası istatistiksel analizler tamamlandı ve tez yazım aşamasına geçildi (Tablo 5).

Tablo 5: Araştırma planı

Kasım 2018- Şubat 2019	Tez önerisi hazırlanması
	Tez önerisi sunumu
Mart 2019- Mayıs 2020	Etik kurul onayı
	Proje önerisinin hazırlanması
Mart 2019- Ekim 2020	Örnek toplama süreci
	Malzeme ve hizmet alımı
Haziran 2019- Haziran 2021	16s Ribozomal RNA analizi ile Mikrobiyota analizlerinin yapılması
Haziran 2021- Aralık 2021	İstatistiksel analizler
	Tez yazım aşaması

3.5 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma grupları:

Mart 2019- Ekim 2020 tarihleri arası Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim dalına başvuran primer TURMT veya tanısız sistoskopi endikasyonu olan hastalar değerlendirildi. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre mesane kanseri grubuna 12 erkek hasta, kontrol grubuna 12 erkek hasta dahil edildi.

3.5.1 Mesane Kanseri Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Primer ve kasa invaze olmayan orta ve yüksek riskli mesane tümörü tanısı almış olması, (T1 olarak sınıflandırılmış, yüksek riskli, tekrarlayan Ta, eşlik eden KİS (karsinoma in situ) olanı, 3 cm'den büyük ve multipl)
2. 18 yaşından büyük erkek cinsiyetten hasta olması,
3. Alt üriner sistem semptomları olması ve prostat volümü >30 gr olması,
4. Çalışmaya uyumluluk gösterebilecek durumda olması,
5. ECOG performans skoru iki ve altında olması,

6. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması.

3.5.2 Mesane Kanseri Grubu Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. Hastanın daha önceden BCG kullanmış olması,
2. Üst üriner sistemde mevcut ya da geçmiş değişici hücreli karsinomasının olması,
3. Mesanenin daha önce kasa invaze olmuş değişici hücreli karsinomasının olması,
4. İntravezikal tedaviyi engelleyen mesane disfonksiyonu oluşturan ağır idrar kaçırma, mesane aşırı aktivitesi veya mesane spastisitesi gibi durumların varlığı,
5. Bir yıldan az yaşam beklentisi olması,
6. Doğumsal veya edinilmiş eş zamanlı bir hastalık, bağışıklığı baskılayıcı tedavi ya da kanser tedavisi nedeniyle bağışıklığın yetersizliği,
7. Pelvise uygulanmış radyoterapi,
8. Çalışmaya alınmadan önceki beş yıl içinde başka bir malignite öyküsü (derinin melanomatöz olmayan karsinoması dışında),
9. Çalışma protokolüne uyma yeteneğini sınırlayabilecek ciddi tıbbi durum ya da psikiyatrik hastalığın olması.
10. Geçirilmiş cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü olması,
11. Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olması,
12. İdrar analizinde kanıtlanmış enfeksiyon bulgusu olması,
13. Bilinen taş hastalığı öyküsü olması
14. Geçirilmiş ürolojik cerrahi öyküsü olması

3.5.3 Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Asemptomatik mikroskopik hematüri nedeniyle üroloji polikliniğinde değerlendirilen ve örneklerin patolojik değerlendirmesinde mesane tümörü saptanmaması
2. 60 yaşından büyük erkek cinsiyetten olma,
3. Alt üriner sistem semptomları olması ve prostat volümü >30 g olması,

4. Çalışmaya uyumluluk gösterebilecek durumda olma,
5. ECOG performans skoru iki ve altında olması,
6. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması.

3.5.4 Kontrol Grubu Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. Doğumsal veya edinilmiş eş zamanlı bir hastalık, bağışıklığı baskılayıcı tedavi ya da kanser tedavisi nedeniyle bağışıklığın yetersizliği,
2. Pelvise uygulanmış radyoterapi,
3. Çalışmaya alınmadan önceki beş yıl içinde başka bir malignite öyküsü (derinin melanomatöz olmayan karsinoması dışında),
4. Çalışma protokolüne uyma yeteneğini sınırlayabilecek ciddi tıbbi durum ya da psikiyatrik hastalığın olması.
5. Geçirilmiş cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü olması,
6. Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olması,
7. İdrar analizinde kanıtlanmış enfeksiyon bulgusu olması,
8. Bilinen renal hastalığının olması (Glomerulonefritler, böbrek transplantasyonu, kronik böbrek hastalığı, arteriovenöz malformasyonlar, geçirilmiş renal cerrahi, renal kitle veya kist öyküsü vb.),
9. Bilinen taş hastalığı öyküsü
10. Antikoagulan tedavi kullanım öyküsü,
11. Geçirilmiş ürolojik cerrahi öyküsü olması

3.6 Çalışma Materyali:

Mart 2019- Eylül 2019 tarihleri arasında mesane tümörü olan grup TURMT amaçlı servise yatırıldıklarında hastalardan 10 ml ilk işenen idrar ve 50 ml orta akım idrar toplandı. TUR-MT operasyonu öncesi tümör dokusundan en az 0,5 mm çapında cold cup biyopsi alındı.

Mayıs 2020- Ekim 2020 tarihleri arasında kontrol grubu tanısal sistoskopi ve mesane biyopsisi amaçlı servise yatırıldıklarında hastalardan 10 ml ilk işenen idrar ve 50 ml orta akım idrar toplandı. Yapılan tanısal sistoskopiye patolojik lezyon tespit edilmeyen hastaların mesane yüzeyinden en az 0,5 mm çapında cold cup biyopsi

alındı.

3.7 Araştırmanın Değişkenleri:

Çalışmamızda bağımlı değişken olarak mesane kanseri grubu ve sağlıklı kontrol grubu bulunmaktadır. Bağımsız değişken olarak bu grupların idrar ve doku örneklerinden elde edilen mikrobiyota analizleri, tespit edilen bakteri gruplarının göreceli bollukları bulunmaktadır.

3.8 Veri Toplama Araçları:

Hastaların demografik bilgileri hastalar çalışmaya kabul edildiğinde hastaların kendisinden alındı.

16s rRNA ve mikrobiyota analizi için Bioeksen ve Artı Biyoteknoloji Limited Şirketinden hizmet alımı yapıldı. Analiz sonuçları değerlendirmeye alındı.

3.9 Verilerin Değerlendirilmesi:

Veriler, sürekli değişkenler için ortanca veya kategorik veriler için sayı ve % olarak sunuldu. Şube, sınıf, düzen, aile ve cins düzeyinde ilk idrar, orta akım idrar ve doku örneklerinde %1'in üzerinde göreceli bolluğa sahip bakteri grupları analiz edildi. Verilerin normal dağılımını incelemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulandı. İlk işenen, orta akım idrar örneği ve doku mikrobiyotası arasındaki farkların istatistiksel önemi, SPSS yazılımı (sürüm 24.0, SSPS Inc, Armonk, NY) aracılığıyla yüzdeler verileri için Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Mesane kanseri olan grup ve mesane kanseri olmayan kontrol grup arasındaki mikrobiyota farklılıklarının istatistiksel önemi, SPSS yazılımı (sürüm 24.0, SSPS Inc, Armonk, NY) aracılığıyla yüzdeler verileri için Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.10 Araştırmanın Sınırlılıkları:

Çalışmada örnekleminin küçük olması, hastaların sadece erkek cinsiyette olması ve mesane kanseri grubu hastalarına 2 yıllık izlem sonrası tekrar mikrobiyota analizi yapılmaması araştırmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

3.11 Etik Kurul Onayı:

Mesane kanseri grubu için Mart 2019 da (onay tarihi:28.03.2019, onay numarası 2019/06-28), kontrol grubu için Mayıs 2020 de (onay tarihi: 15.05.2020, onay numarası 2020/06-17) Dokuz Eylül Üniversitesi girişimsel olan araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. “Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Hastaları ve Sağlıklı Kişilerde Üriner Mikrobiyota Özellikleri” tezi için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 29.04.2021 tarih 2021/12-20 numaralı karar ile onay alınmıştır.

4-BULGULAR

4.1 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Hastalarının Özellikleri:

Kasa invaze olmayan orta veya yüksek riskli mesane kanseri tanısı almış 12 erkek hastadan ve mesane biyopsi patoloji sonucunda mesane kanseri olmayan mikroskopik hematüri nedeniyle sistoskopi endikasyonu olan 12 erkek hastadan alınan toplamda 72 örnek (ilk idrar, orta akım idrar ve doku örnekleri) analiz edildi. Kanseri ve kontrol grubundaki hastaların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).



Tablo 6: Mesane kanseri ve kontrol grubundaki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Kanser (n=12)	Kontrol (n=12)	P*
Yaş (Yıl) Median (Min, Maks)	67.9 (55-80)	72.5 (62-79)	0.418
VKİ (kg/m²) Median (Min, Maks)	28.75(23.73-38.51)	27.21 (23.25-34.06)	0.729
Sigara kullanımı (Paket x Yıl) Median (Min.Maks)	35 (10-60)	0 (0-70)	0.068
Hipertansiyon	7 (%58.3)	7 (%58.3)	Ns
Diabetes Mellitus	4 (%25)	4 (%25)	Ns
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	0 (%0)	0 (%0)	Ns
Hiperlipidemi	2 (%16.7)	2 (%16.7)	Ns
Koroner Arter Hastalığı	4 (%25)	2 (%16.7)	0.623

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Ns: istatistiksel olarak anlamsız

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır

Kanser grubundaki hastalar primer patolojileri, TNM evreleri, EORTC risk grupları, karsinoma in situ eşlik edip etmemesi ve 2 senelik takip süresi boyunca nüks olup olmamasına göre alt gruplara ayrıldı (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen mesane kanserli hasta grubunun patolojik özellikleri

Tümör Evre	
pTa	9 (%75)
pT1	3 (%25)
Tümör Derece	
Düşük	7 (%58.3)
Yüksek	5 (%41.7)
Karsinoma in situ	
Var	2 (%16.7)
Yok	10 (%83.3)
EORTC risk grubu	
Orta	7 (%58.3)
Yüksek	5 (%41.7)
Nüks	
Var	2 (%16.7)
Yok	10 (%83.3)

4.2 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu İlk ve Orta Akım İdrar Bakterilerinin Göreceli Bolluklarının Karşılaştırılması

Mesane kanseri grubu ilk idrar mikrobiyota analizinde elde edilen diziler şu şekilde sınıflandırıldı; 14 (10-16) şube (Phylum), 28 (20-30) sınıf (Class), 48 (40-58) takım (Order), 91 (78-118) aile (Family) ve 155 (124-232) cins (Genus). Mesane kanseri grubu orta akım mikrobiyota analizinde elde edilen diziler şu şekilde sınıflandırıldı; 13 (9-17) şube, 26 (15-32) sınıf, 45 (31-56) takım, 84 (59-107) aile ve 147 (82-201) cins (Tablo 8).

Kontrol grubu ilk idrar mikrobiyota analizine elde edilen diziler şu şekilde sınıflandırıldı; 5 (3-7) şube, 8 (5-13) sınıf, 13 (10-24) takım, 21 (11-39) aile ve 34 (14-78) cins. Kontrol grubu orta akım mikrobiyota analizine elde edilen diziler şu şekilde sınıflandırıldı; 4 (3-7) şube, 7 (6-12) sınıf, 14 (10-20) takım, 21 (13-29) aile ve 32 (15-55) cins (Tablo 8).

Mesane kanseri ve kontrol grubundan alınan ilk ve orta akım idrar bakteriyel takson sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Mesane kanseri grubunda her düzeyde daha fazla çeşitlilik olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8: Mesane kanseri ve kontrol grubunda ilk ve orta akım idrarda tespit edilen taksonların tüm düzeylerde çeşitlilik açısından karşılaştırılması

Taxa	İlk idrarda tespit edilen takson sayısı		P*	Orta akım idrarda tespit edilen takson sayısı		P*
	Mesane kanseri grubu	Kontrol grubu		Mesane kanseri grubu	Kontrol grubu	
Şube (Min-Maks)	14 (10-16)	5 (3-7)	<0.001	13 (9-17)	4 (3-7)	<0.001
Sınıf (Min-Maks)	28 (20-30)	8 (5-13)	<0.001	26 (15-32)	7 (6-12)	<0.001
Takım (Min-Maks)	48 (40-58)	13 (10-24)	<0.001	45 (31-56)	14 (10-20)	<0.001
Aile (Min-Maks)	91 (78-118)	21 (11-39)	<0.001	84 (59-107)	21 (13-29)	<0.001
Cins (Min-Maks)	155 (124-232)	34 (14-78)	<0.001	147 (82-201)	32 (15-55)	<0.001

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır.

Mesane kanseri ve kontrol grubunda tespit edilen tüm bakteriyel taksonların her bir seviyede ilk idrar ve orta akım idrar arasındaki farklılık açısından karşılaştırıldığında hem mesane kanseri grubunda hem de kontrol grubunda ilk ve orta akım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Mesane kanseri ve kontrol grubunda ilk ve orta akım idrarda tespit edilebilen bakteriyel taksonların sayılarının karşılaştırılması

Taxa	Mesane Kanseri Grubu		P*	Kontrol Grubu		P*
	İlk idrar	Orta akım idrar		İlk idrar	Orta akım idrar	
Şube (Min-Maks)	14 (10-16)	13 (9-17)	0.264	5 (3-7)	4 (3-7)	0.279
Sınıf (Min-Maks)	28 (20-30)	26 (15-32)	0.455	8 (5-13)	7 (6-12)	0.179
Takım (Min-Maks)	48 (40-58)	45 (31-56)	0.423	13 (10-24)	14 (10-20)	0.452
Aile (Min-Maks)	91 (78-118)	84 (59-107)	0.272	21 (11-39)	21 (13-29)	0.476
Cins (Min-Maks)	155 (124-232)	147 (82-201)	0.346	34 (14-78)	32 (15-55)	0.182

*: Wilcoxon testi kullanılmıştır

Mesane kanseri grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotası cins seviyesinde değerlendirildiğinde en sık gözlenen bakteri *Escherichia Shigella* olarak tespit edildi. Bakterilerin göreceli bolluklarını cins seviyesinde ilk ve orta akım idrarı karşılaştırdığında ilk ve orta akım idrar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Mesane kanseri grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması

Taxa: Genus	İlk İdrar (%)			Orta Akım İdrar (%)			P*
	25. Persentil	Ortanca	75. Percentil	25. Persentil	Ortanca	75. Percentil	
Escherichia Shigella	7.2085	8.5370	11.9630	5.8855	6.9095	8.4850	0.117
Streptococcus	1.1970	4.4445	5.9385	1.0395	3.2155	3.6513	0.272
Ureaplasma	3.3188	4.0625	4.8778	2.4588	3.9825	4.7448	0.433
Stenotrophomonas	1.9708	2.6610	3.9635	2.5463	3.0420	3.7200	0.480
Corynebacterium	2.2250	2.9615	3.6608	2.0415	2.8850	3.5660	0.754
Lactobacillus	0.7500	2.6595	3.1795	2.9415	3.1885	4.5185	0.272
Prevotella	0.8475	1.1965	1.7025	1.0210	1.2745	1.6030	0.308
Staphylococcus	0.9175	1.4280	1.6838	0.6725	1.1325	1.6845	1
Anaerococcus	0.4950	0.9800	1.6388	1.0240	1.5755	2.8448	0.158
Hydrogenophilus	0.4000	0.6400	1.1603	0.4750	0.5900	0.9275	0.937
Acinetobacter	0.5925	0.8150	1.1260	0.5975	0.7150	0.8575	0.456
Turicella	0.2125	0.7400	1.0200	0.3075	0.5050	0.8850	0.722
Brevundimonas	0.5250	0.7000	1.0050	0.4350	0.6350	0.8550	0.477
Mycoplasma	0.4225	0.6500	0.9550	0.3375	0.7150	1.0120	0.875

Tablo 10 (Devam): Mesane kanseri grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması

Bosea	0.3700	0.6400	0.8725	0.4900	0.7650	0.9400	0.239
Actinomyces	0.4025	0.5650	0.8200	0.5500	0.7450	1.2793	0.182
Finegoldia	0.4000	0.4750	0.7175	0.3600	0.4800	0.8675	0.530
Barnesiella	0.1175	0.4150	0.5725	0.2550	0.4500	0.7200	0.410
Methylobacterium	0.2900	0.4100	0.5200	0.3600	0.5750	0.8150	0.158
Mobiluncus	0	0.3800	0.5175	0.1350	0.4700	0.6400	0.387
Peptostreptococcus	0	0.2500	0.5175	0.1225	0.2250	0.3950	0.638
Bifidobacterium	0.1900	0.3150	0.4150	0.2975	0.3300	0.4650	0.373
Massilia	0.1775	0.3050	0.4150	0.2750	0.3200	0.4000	0.754
Mucispirillum	0.1025	0.2000	0.3425	0	0.2900	0.3350	0.814
Propionimicrobium	0	0.1200	0.2500	0.1075	0.2200	0.3950	0.116
Haloferula	0	0	0.2100	0	0.0450	0.1675	0.592
Pseudocitrobacter	0.0350	0.1650	0.2075	0.0225	0.1650	0.2850	1
Blautia	0	0	0.0525	0	0	0.1025	0.249

Tablo 10 (Devam): Mesane kanseri grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması

Dialister	0.0875	0.5700	1.0993	0.5725	0.8550	1.2850	0.308
Peptoniphilus	0.6025	0.8450	1.0670	0.6000	0.8100	1.0085	0.638

*: Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Kontrol grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyota analizlerini cins seviyesinde değerlendirildiğinde en sık gözlenen bakteri *Pseudomonas* olarak tespit edildi. Bakteriler cins seviyesinde ilk ve orta akım idrarı karşılaştırdığında sadece *Prevotella* ($p=0.028$) ve *Dermabacter* ($p=0.046$) ilk idrar ve orta akım idrar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo 11). İki bakterinin de orta akım idrarda daha yoğun olduğu tespit edildi (Tablo 11). Değerlendirilen diğer bakterilerde ilk ve orta akım idrar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Kontrol grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması

Taxa: Genus	İlk İdrar (%)			Orta Akım İdrar (%)			P*
	25. Persentil	Ortanca	75. Percentil	25. Persentil	Ortanca	75. Percentil	
Pseudomonas	0.8564	13.5383	69.8673	1.9315	22.8163	70.9650	0.754
Staphylococcus	0.3526	3.5846	16.0457	0.3865	2.8153	16.9901	0.754
Anaerococcus	0.0989	0.8560	3.2288	0.0813	0.7612	5.1782	0.209
Corynebacterium_1	0.0575	0.5081	1.1249	0.1333	1.1968	2.3063	0.084
Finegoldia	0.0120	0.1578	0.4651	0.0100	0.2443	3.1692	0.169
Actinomyces	0	0	0.0231	0	0	0	0.686
Brevibacterium	0	0	0.0139	0	0	0	1
Campylobacter	0	0	2.0653	0	0	2.2095	0.345
Corynebacterium	0	0.0772	0.7918	0	0.0813	0.5000	0.953
Dermabacter	0	0	0.1452	0	0	0.3604	0.046
Dialister	0	0	0.1147	0	0	0.0988	0.893
Enterococcus	0	0	1.1441	0	0	0.6516	0.109

Tablo 11 (Devam): Kontrol grubu ilk ve orta akım idrar mikrobiyotalarının cins seviyesinde karşılaştırılması

EscherichiaShigella	0	0.0042	0.0613	0	0	0.2203	0.463
Fastidiosipila	0	0	0.0479	0	0	0	0.593
Kocuria	0	0	0.0251	0	0	0.1241	0.600
Lactobacillus	0	0.0064	0.1345	0	0	0.1318	0.263
Negativicoccus	0	0	0.0906	0	0	0.1436	0.686
Peptoniphilus	0	0.2917	1.5170	0	0.3517	1.7074	0.441
Prevotella	0	0	0.9560	0	0.0239	1.9695	0.028
Prevotella_6	0	0	0.0059	0	0	0.0065	0.345
Propionimicrobium	0	0	0.0350	0	0	0	1
Veillonella	0	0	0.7691	0	0	2.3377	0.715

*: Wilcoxon testi kullanılmıştır. **Kalın:** İstatiksel olarak ilk ve orta akım idrar analizinde anlamlı farklılığa neden olan bakteriler.

Hem cins seviyesinde hem de tüm taksonomik çeşitlilik açısından değerlendirdiğinde mesane kanseri grubunda ilk idrar ve orta akım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 9 ve Tablo 10).

Kontrol grubunda çeşitlilik açısından ilk idrar ve orta akım idrar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken cins seviyesinde değerlendirdiğimizde

2 bakterinin orta akım idrarda daha yoğun olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 9 ve Tablo 11).

4.3 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Doku ve Orta Akım İdrar Bakterilerinin Göreceli Bolluğu

Mesane kanseri grubu ($n=12$) doku ve orta akım idrar mikrobiyota örneklerini cins seviyesinde değerlendirdiğinde, 69 bakterinin 41'inde doku ve orta akım idrar analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, 28' inde doku ile orta akım idrar arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 12). İstatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olan 20 bakterinin göreceli bolluğunun orta akım idrarda, 8'nin dokuda daha yoğun olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12: Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Taxa: Genus	Doku (%)			Orta Akım İdrar (%)			P*
	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	
Escherichia Shigella	0.0650	3.3150	36.3850	5.8825	6.9100	8.4875	0.638
Staphylococcus	0.6875	1.7650	5.6875	0.6725	1.1350	1.6850	0.182
Delftia	0.0250	1.1350	5.5175	0.0250	0.1750	0.2925	0.013
Acinetobacter	1.5850	1.9700	3.5700	0.5975	0.7150	0.8575	0.008
Corynebacterium	0.6175	1.1350	2.9475	2.0425	2.8850	3.5675	0.209
Enhydrobacter	0.4250	1.2200	2.9175	0.0225	0.1350	0.2000	0.005
Pseudomonas	0.2075	0.6450	1.5525	0.1625	0.2600	0.3050	0.028
Prevotella	0	0.6200	1.1250	1.0225	1.2750	1.6075	0.239
Propionibacterium	0	0.2900	1.1200	0.1625	0.2900	0.4825	0.480
Methylobacterium	0.0475	0.1850	0.9350	0.3600	0.5750	0.8150	0.583
Roseomonas	0	0	0.8300	0	0	0.1200	0.075
Sphingomonas	0.0200	0.3100	0.8125	0.2200	0.3050	0.5200	0.646

Tablo 12 (Devam): Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Enterobacter	0	0.2150	0.6900	0	0	0	0.018
Paracoccus	0.0700	0.1000	0.5625	0	0	0	0.003
Atopobium	0	0	0.4800	0	0	0.1200	0.138
Micrococcus	0.0125	0.1050	0.4750	0	0	0.1075	0.169
<i>Peptoniphilus</i>	0	0.1500	0.4425	0.6000	0.8100	1.0100	0.004
Chryseobacterium	0	0	0.4200	0.0400	0.1950	0.4650	0.477
Rubrobacter	0.0550	0.1900	0.4125	0.2725	0.3200	0.4200	0.480
<i>Finegoldia</i>	0	0.0200	0.3250	0.3600	0.4800	0.8675	0.006
Alkanindiges	0	0.0750	0.3025	0	0	0	0.050
Rhizobium	0.0125	0.2000	0.2875	0	0	0.1200	0.015
Dialister	0	0.0800	0.2775	0.5725	0.8550	1.2850	0.084
Bacillus	0	0.1050	0.2650	0	0	0	0.018
Alkanindiges	0	0.0750	0.3025	0	0	0	0.050
Rhizobium	0.0125	0.2000	0.2875	0	0	0.1200	0.015

Tablo 12 (Devam): Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Dialister	0	0.0800	0.2775	0.5725	0.8550	1.2850	0.084
Bacillus	0	0.1050	0.2650	0	0	0	0.018
Campylobacter	0	0	0.2228	0	0.0875	0.1955	0.859
Kocuria	0	0.0750	0.2175	0	0	0.1475	0.424
Enterococcus	0	0.0750	0.1475	0	0.1850	0.3125	0.534
Turicella	0	0	0.1350	0.3075	0.5050	0.8850	0.050
Dermabacter	0	0	0.1328	0	0	0.1520	0.753
Rothia	0	0	0.1175	0.1075	0.2300	0.3350	0.139
Burkholderia	0	0.0350	0.1025	0	0.0450	0.1600	0.799
<i>Actinomyces</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0.0950</i>	<i>0.5500</i>	<i>0.7450</i>	<i>1.2800</i>	<i>0.002</i>
<i>Massilia</i>	<i>0</i>	<i>0.0250</i>	<i>0.0950</i>	<i>0.2750</i>	<i>0.3200</i>	<i>0.4000</i>	<i>0.034</i>
<i>Negativicoccus</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0.0848</i>	<i>0.0230</i>	<i>0.1690</i>	<i>0.3143</i>	<i>0.021</i>
<i>Ureaplasma</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0.0800</i>	<i>2.4575</i>	<i>3.9850</i>	<i>4.7425</i>	<i>0.034</i>
Actinotignum	0	0	0.0780	0	0	0	0.068

Tablo 12 (Devam): Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

<i>Geobacillus</i>	0	0	0.0725	0.1725	0.3200	0.4650	0.034
<i>Sphingobium</i>	0	0	0.0675	0	0	0	0.109
<i>Pseudocitrobacter</i>	0	0	0.0650	0.0225	0.1650	0.2850	0.050
<i>Brachybacterium</i>	0	0	0.0600	0	0	0.1050	0.933
<i>Kytococcus</i>	0	0	0.0525	0	0	0	0.109
<i>Lysobacter</i>	0	0	0.0525	0	0	0	0.109
<i>Propionimicrobium</i>	0	0	0.0500	0.1075	0.2200	0.3950	0.008
<i>Brucella</i>	0	0	0.0425	0	0.0400	0.1475	0.207
<i>Atopostipes</i>	0	0	0.0375	0	0.1400	0.3200	0.674
<i>Jeotgalicoccus</i>	0	0	0.0375	0	0	0	0.273
<i>Limnohabitans</i>	0	0	0.0375	0	0	0	0.109
<i>Brevundimonas</i>	0	0	0.0150	0.4350	0.6350	0.8550	0.005
<i>Stenotrophomonas</i>	0	0	0	2.5500	3.0450	3.7200	0.002
<i>Bosea</i>	0	0	0	0.4900	0.7650	0.9400	0.002

Tablo 12 (Devam): Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

<i>Hydrogenophilus</i>	0	0	0	0.4750	0.5900	0.9275	0.002
<i>Mycoplasma</i>	0	0	0	0.3375	0.7150	1.0150	0.002
<i>Bifidobacterium</i>	0	0	0	0.2975	0.3300	0.4650	0.049
<i>Mobiluncus</i>	0	0	0	0.1350	0.4700	0.6400	0.008
<i>Peptostreptococcus</i>	0	0	0	0.1225	0.2250	0.3950	0.026
Anaeroplasma	0	0	0	0	0	0.1775	0.500
Blautia	0	0	0	0	0	0.1025	0.225
Brevibacterium	0	0	0	0	0.0400	0.1075	0.310
Fastidiosipila	0	0	0	0	0	0.0795	0.109
<i>Haloferula</i>	0	0	0	0	0.0450	0.1675	0.028
<i>Mucispirillum</i>	0	0	0	0	0.2900	0.3350	0.012
Murdochella	0	0	0	0	0	0.1003	0.080
<i>Lactobacillus</i>	0.1300	0.5150	2.5125	2.9400	3.1900	4.5175	0.015
Streptococcus	0.0500	0.5450	2.2475	1.0400	3.2150	3.6500	0.084
Veillonella	0	0.2000	1.8900	0.1225	0.1950	0.3200	0.374

Tablo 12 (Devam): Mesane kanseri grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Aeromonas	0	0	1.7500	0.0925	0.1650	0.2700	0.790
Anaerococcus	0.0175	0.1650	1.7175	1.0250	1.5800	2.8450	0.034
Parasutterella	0	0	0	0	0	0.1200	0.715
Peredibacter	0	0	0	0	0	0.0750	0.715

*: Wilcoxon testi kullanılmıştır. *İtalik*: İstatiksel olarak doku ve orta akım idrar analizinde anlamlı farklılığı olup orta akım idrar örneğinde göreceli bolluğu daha fazla olan bakteri taksonları. **Kalın**: İstatiksel olarak doku ve orta akım idrar analizinde anlamlı farklılığı doku örneğinde göreceli bolluğu daha fazla olan bakteri taksonları.

Kontrol grubu (n=12) doku ve orta akım idrar mikrobiyota örneklerinde cins seviyesinde değerlendirilen 24 bakterinin 12'sinde doku ile orta akım idrar analizinde istatiksel olarak anlamlı farklılık yokken, 12'sinde doku ile orta akım idrar arasında anlamlı istatiksel farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 13). İstatiksel olarak anlamlı farklılığa neden olan 10 bakterinin göreceli bolluğu orta akım idrarda 2 bakterinin ise doku da daha yoğun olduğu tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Taxa: Genus	Doku (%)			Orta Akım İdrar (%)			P*
	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	
Pseudomonas	97.4985	97.9980	98.9623	1.9315	22.8163	70.9650	0.002
<i>Staphylococcus</i>	0.1262	0.2351	0.4072	0.3865	2.8153	16.9901	0.010
Acinetobacter	0	0.0543	0.1451	0	0	0	0.018
<i>Corynebacterium_1</i>	0	0	0.1245	0.1333	1.1968	2.3063	0.006
<i>Anaerococcus</i>	0	0	0.0858	0.0813	0.7612	5.1782	0.006
Veillonella	0	0	0.0751	0	0	2.3377	0.249
Lactobacillus	0	0	0.0309	0	0	0.1318	0.263
Rothia	0	0	0.0273	0	0	0	0.109
Actinomyces	0	0	0.0100	0	0	0	0.893
Bacillus	0	0	0.0037	0	0	0	0.500
Brachybacterium	0	0	0	0	0	0.0253	0.109
<i>Campylobacter</i>	0	0	0	0	0	2.2095	0.046

Tablo 13 (Devam): Kontrol grubunda doku ve orta akım idrar mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

<i>Corynebacterium</i>	0	0	0	0	0.0813	0.5000	0.025
<i>Dermabacter</i>	0	0	0	0	0	0.3604	0.043
Dialister	0	0	0	0	0	0.0988	0.068
Enterococcus	0	0	0	0	0	0.6516	0.109
EscherichiaShigella	0	0	0	0	0	0.2203	0.237
<i>Finegoldia</i>	0	0	0	0.0100	0.2443	3.1692	0.008
Kocuria	0	0	0	0	0	0.1241	0.138
Micrococcus	0	0	0	0	0	0.2411	0.075
<i>Negativicoccus</i>	0	0	0	0	0	0.1436	0.043
<i>Peptoniphilus</i>	0	0	0	0	0.3517	1.7074	0.018
<i>Prevotella</i>	0	0	0	0	0.0239	1.9695	0.028
Prevotella_6	0	0	0	0	0	0.0065	0.109

*: Wilcoxon testi kullanılmıştır. *İtalik*: İstatiksel olarak doku ve orta akım idrar analizinde anlamlı farklılığı olup orta akım idrar örneğinde göreceli bolluğu daha fazla olan bakteri taksonları. **Kalın**: İstatiksel olarak doku ve orta akım idrar analizinde anlamlı farklılığı doku örneğinde göreceli bolluğu daha fazla olan bakteri taksonları.

4.4 Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Doku ve Orta Akım İdrar Bakterilerinin Göreceli Bolluklarının Karşılaştırılması

Kanser grubunun doku mikrobiyota analizinde örneklerden elde edilen diziler şu şekilde sınıflandırıldı; 9 (5-13) şube, 19 (12-22) sınıf, 32 (16-44) takım, 65 (35-83) aile ve 105 (51-165) cins (Tablo 13). Kontrol grubu doku mikrobiyota analizinde diziler şu şekilde sınıflandırıldı; 4 (3-6) şube, 6 (4-9) sınıf, 12 (8-20) takım, 16 (11-28) aile ve 20 (11-32) cins (Tablo 14).

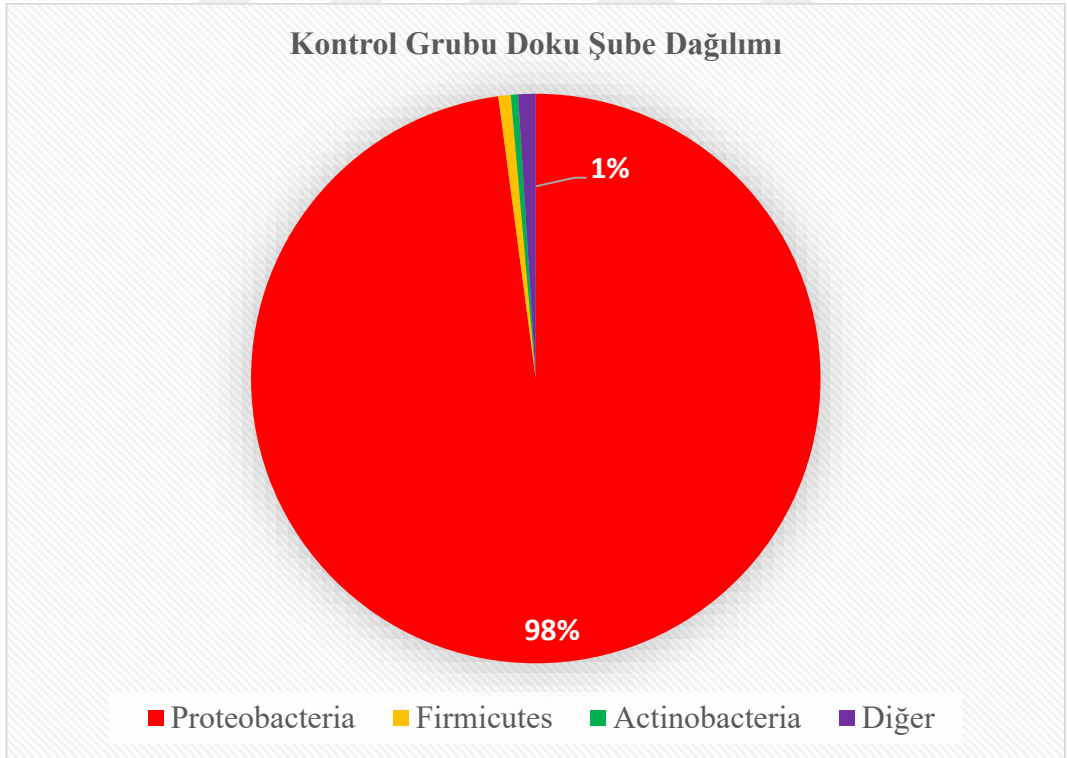
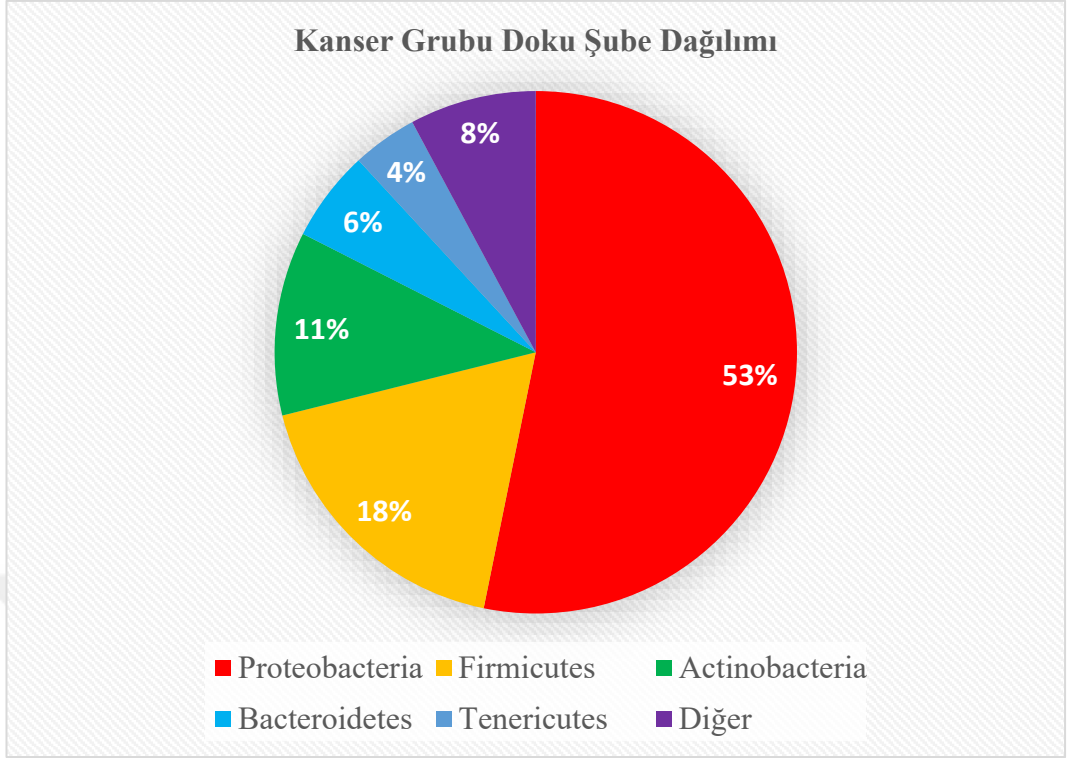
Mesane kanseri grubu ve kontrol grubunu doku örneklerinde tespit edilen bakteriyel takson sayısının tüm düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu, mesane kanseri grubunda her düzeyde daha fazla çeşitlilik olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Mesane kanseri ve kontrol grubunda dokuda tespit edilen taksonların tüm düzeylerde çeşitlilik açısından karşılaştırılması

Taxa	Dokuda tespit edilen sınıflandırılmış takson sayısı		P*
	Mesane kanseri grubu	Kontrol grubu	
Şube (Min-Maks)	9 (5-13)	4 (3-6)	<0.001
Sınıf (Min-Maks)	19 (12-22)	6 (4-9)	<0.001
Takım (Min-Maks)	32 (16-44)	12 (8-20)	<0.001
Aile (Min-Maks)	65 (35-83)	16 (11-28)	<0.001
Cins (Min-Maks)	105 (51-165)	20 (11-32)	<0.001

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır.

Kanserli doku örneklerinde en bol şube üyeleri sırasıyla *Proteobacteria* (%54,28), *Firmicutes* (%18,27), *Acinetobacteria* (%11,61), *Bacteroidetes* (%5,76), *Tenericutes* (%4,10) olarak tespit edildi (Şekil 1). Kontrol grubu doku örneklerinde ise *Proteobacteria* (%98,75), *Firmicutes* (%0,7), *Actinobacteria* (%0,41), *Cyanobacteria_Chloroplast* (%0,06), *Bacteroidetes* (%0,041), *Epsilonbacteraeota* (%0,002) olarak tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1: Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örneklerinde şube seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı

Şube, Sınıf, Takım ve Aile düzeyinde doku örneklerinde tespit edilen bakteriyel taksonlar mesane kanserli grup ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Şube seviyesinde tespit edilen 6 bakterinin 6'sı (%100), sınıf seviyesinde tespit edilen 10 bakterinin 10'nu (%100), takım seviyesinde tespit edilen 19 bakterinin 18'i (%95) ve aile seviyesinde tespit edilen 40 bakterinin 36'si (%90) istatistiksel olarak mesane kanserli grup ile kontrol grubu arasında farklı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Taxa		Mesane kanseri grubu	Kontrol grubu	p*
Şube	Proteobacteria	57.3410	98.7652	<0.001
	Firmicutes	15.2180	0.8400	<0.001
	Actinobacteria	6.1600	0.2765	<0.001
	Bacteroidetes	2.8300	0.0129	<0.001
	Deinococcus_Thermus	0.0550	0	0.039
	Parcubacteria	0.0100	0	0.039
Sınıf	Gammaproteobacteria	40.7700	98.5115	<0.001
	Bacilli	10.5550	0.5972	<0.001
	Actinobacteria	6.1600	0.2765	<0.001
	Alphaproteobacteria	5.8900	0.1272	<0.001
	Bacteroidia	1.0400	0.0129	0.001
	Betaproteobacteria	2.6100	0	<0.001
	Clostridia	1.4950	0	<0.001
	Deinococci	0.0550	0	<0.001
	Flavobacteriia	0.3850	0	<0.001
	Negativicutes	1	0	<0.001
Takım	Actinomycetales	5.6150	0	<0.001

Tablo 15 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Takım	Pseudomonadales	7.3200	98.1562	<0.001
	Bacillales	3.4100	0.4000	<0.001
	Lactobacillales	3.9700	0.2292	<0.001
	Micrococcales	0	0.0661	<0.001
	Corynebacteriales	0	0.0479	0.005
	Bacteroidales	1.4650	0	<0.001
	Bifidobacteriales	0.0600	0	0.014
	Burkholderiales	2.2100	0	<0.001
	Caulobacterales	0.0250	0	0.143
	Clostridiales	1.9400	0	<0.001
	Enterobacteriales	9.8250	0	<0.001
	Flavobacteriales	0.4550	0	0.001
	Rhizobiales	1.7450	0	<0.001
	Rhodobacterales	0.2200	0	<0.001
	Selenomonadales	1	0	<0.001
	Sphingobacteriales	0.0250	0	0.039
	Sphingomonadales	1.3550	0	<0.001
	Xanthomonadales	0.0750	0	0.012
Aile	Pseudomonadaceae	1.3850	97.9980	<0.001
	Staphylococcaceae	2.1400	0.2351	<0.001
	Propionibacteriaceae	0.5850	0.0653	0.143
	Moraxellaceae	4.8200	0.0551	<0.001
	Streptococcaceae	0.6500	0.0384	0.028
	Micrococcaceae	0.4000	0.0361	0.014
	Burkholderiaceae	0.1150	0.0271	0.198
	Microbacteriaceae	0.1350	0.0146	0.039
	Bacillaceae_1	0.1450	0	0.005
	Bacillaceae_2	0.1300	0	0.014

Tablo 15 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

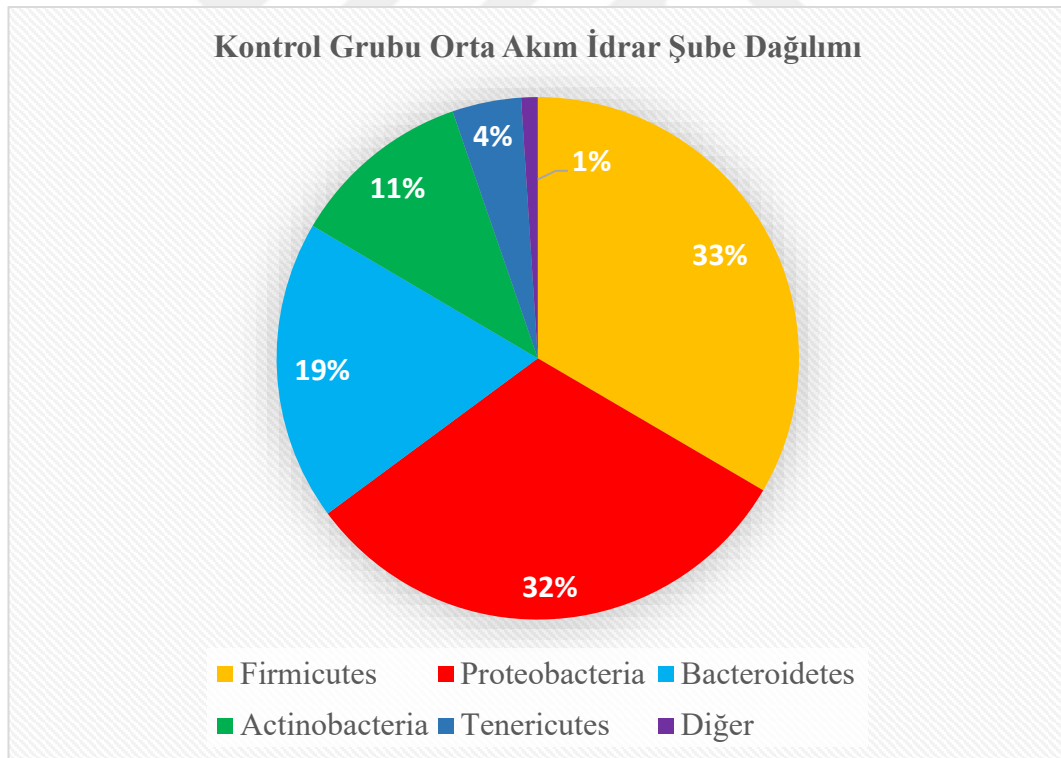
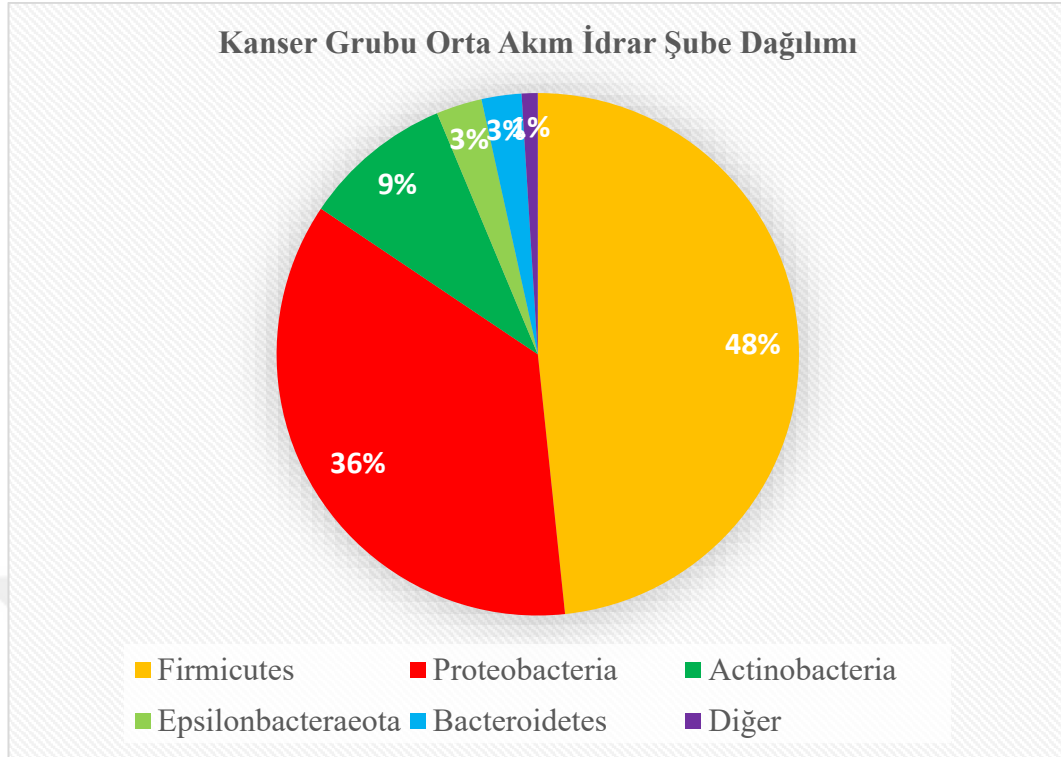
Aile	Bacteroidaceae	0.0800	0	0.039
	Bifidobacteriaceae	0.0250	0	0.039
	Brucellaceae	0.0200	0	0.039
	Burkholderiales_incertae_sedis	0.0300	0	0.014
	Carnobacteriaceae	0.0700	0	0.02
	Clostridiales_Incertae_Sedis_XI	0.5950	0	0.001
	Comamonadaceae	1.8300	0	<0.001
	Coriobacteriaceae	0.1000	0	0.005
	Corynebacteriaceae	1.1750	0	<0.001
	Deinococcaceae	0.0400	0	0.039
	Dermabacteraceae	0.1000	0	0.014
	Dermacoccaceae	0.0350	0	0.039
	Enterobacteriaceae	16.1200	0	<0.001
	Enterococcaceae	0.0750	0	0.017
	Flavobacteriaceae	0.3850	0	0.001
	Lachnospiraceae	0.2500	0	0.039
	Lactobacillaceae	0.5150	0	<0.001
	Methylobacteriaceae	0.2250	0	<0.001
	Nocardiaceae	0.0100	0	0.128
	Oxalobacteraceae	0.1150	0	0.014
	Pasteurellaceae	0.0200	0	0.178
	Peptoniphilaceae	0.0400	0	0.039
	Porphyromonadaceae	0.0950	0	0.039
	Prevotellaceae	0.6200	0	0.007
	Rhizobiaceae	0.2250	0	0.017
	Rhodobacteraceae	0.2200	0	<0.001
	Ruminococcaceae	0.0250	0	0.039
	Sphingomonadaceae	1.3850	0	<0.001
	Veillonellaceae	1	0	<0.001

Tablo 15 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Aile	Xanthomonadaceae	0.0600	0	0.02
-------------	------------------	--------	---	------

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır. **Kalın:** olarak yazılan bakteri taksonları mesane kanseri grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

Kanserli orta akım idrar örneklerinde tespit edilen en bol şube üyeleri sırasıyla *Firmicutes* (%32,76), *Proteobacteria* (%30,81), *Bacteroidetes* (%18,22), *Actinobacteria* (%11,02), *Tenericutes* (%4,18) olarak tespit edildi (Şekil 2). Kontrol grubu orta akım idrar örneklerinde en bol şube üyeleri sırasıyla *Firmicutes* (%48,79), *Proteobacteria* (%36,42), *Actinobacteria* (%9,37), *Epsilonbacteraeota* (%2,86), *Bacteroidetes* (%2,49) olarak tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 2: Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örneklerinde şube seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı

Şube, Sınıf, Takım ve Aile düzeyinde orta akım idrar örneklerinde tespit edilen bakteriyel taksonlar karşılaştırıldı. Şube seviyesinde tespit edilen 9 bakterinin 7'si(%77), sınıf seviyesinde tespit edilen 18 bakterinin 13'ü (%72), takım seviyesinde tespit edilen 26 bakterinin 21'i (%81) ve aile seviyesinde tespit edilen 54 bakterinin 47'si(%87) istatistiksel olarak mesane kanserli grup ile kontrol grubu arasında farklı olduğu gözlenmektedir ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Taxa		Mesane kanseri grubu	Kontrol grubu	p*
Şube	Firmicutes	33.4760	48.7791	0.178
	Proteobacteria	31.3850	30.9682	1
	Actinobacteria	11.7950	2.6571	0.001
	Bacteroidetes	16.6450	0.0620	<0.001
	Cyanobacteria_Chloroplast	0.1500	0	0.005
	Deferribacteres	0.2900	0	0.005
	Deinococcus_Thermus	0.4750	0	<0.001
	Tenericutes	4.0450	0	<0.001
	Verrucomicrobia	0.2450	0	0.001
Sınıf	Bacilli	17.4700	32.7433	0.478
	Gammaproteobacteria	20.3150	30.9330	0.590
	Clostridia	10.7250	2.9474	0.068
	Actinobacteria	11.5550	2.6571	<0.001
	Negativicutes	1.6600	0.5389	0.178
	Bacteroidia	14.8000	0.0620	<0.001
	Alphaproteobacteria	5.5000	0	<0.001
	Betaproteobacteria	3.4700	0	<0.001
	Cyanobacteria	0.0400	0	0.039
	Deinococci	0.4750	0	<0.001

Tablo 16 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Sınıf	Deferribacteres	0.2150	0	0.014
	Deltaproteobacteria	0.1350	0	0.068
	Erysipelotrichia	0.1650	0	0.001
	Flavobacteriia	1.0300	0	<0.001
	Mollicutes	4.3400	0	<0.001
	Planctomycetia	0.1650	0	0.005
	Sphingobacteriia	0.6850	0	<0.001
	Verrucomicrobiae	0.2650	0	<0.001
Takım	Pseudomonadales	1.7050	22.8375	0.02
	Lactobacillales	13.0700	9.6680	0.671
	Clostridiales	10.7250	2.9474	0.068
	Bacillales	3.5750	2.8745	0.977
	Corynebacterioles	0	2.1773	<0.001
	Selenomonadales	1.6600	0.5389	0.178
	Micrococcales	0	0.2938	<0.001
	Bacteroidales	14.8000	0.0479	<0.001
	Actinomycetales	10.1250	0	<0.001
	Alteromonadales	0.1900	0	0.005
	Bifidobacteriales	0.4200	0	<0.001
	Burkholderiales	2.2650	0	<0.001
	Caulobacteriales	0.8300	0	<0.001
	Campylobacterioles	0.2410	0	0.160
	Deferribacterales	0.2900	0	0.005
	Enterobacteriales	13.2750	0	<0.001
	Flavobacteriales	1.0300	0	<0.001
	Hydrogenophilales	0.7850	0	<0.001
	Mycoplasmatales	4.3400	0	<0.001
	Rhizobiales	2.3400	0	<0.001

Tablo 16 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Takım	Sphingobacteriales	0.6850	0	<0.001
	Sphingomonadales	1.3150	0	<0.001
	Rhodobacterales	0.5300	0	<0.001
	Verrucomicrobiales	0.1950	0	0.001
	Vibrionales	0.4200	0	<0.001
	Xanthomonadales	3.4950	0	<0.001
Aile	Pseudomonadaceae	0.5550	22.8375	0.005
	Staphylococcaceae	1.4450	2.8153	0.143
	Corynebacteriaceae	4.2950	2.1668	0.006
	Clostridiales_Incertae_Sedis_XI	2.4600	2.0382	0.799
	Streptococcaceae	3.3350	1.8823	0.713
	Veillonellaceae	1.7450	0.5389	0.178
	Prevotellaceae	1.5100	0.0479	0.033
	Dermabacteraceae	0.0400	0.0259	0.799
	Micrococcaceae	0.5650	0.0200	0.001
	Propionibacteriaceae	0.5300	0.0137	0.001
	Acetobacteraceae	0.1250	0	0.005
	Actinomycetaceae	1.7200	0	<0.001
	Aeromonadaceae	0.1700	0	<0.001
	Bacillaceae_1	0.4100	0	<0.001
	Bifidobacteriaceae	0.4200	0	<0.001
	Bradyrhizobiaceae	0.9150	0	<0.001
	Brevibacteriaceae	0.0400	0	0.128
	Brucellaceae	0.3050	0	<0.001
	Burkholderiaceae	0.5000	0	<0.001
	Burkholderiales_incertae_sedis	0.2100	0	0.005
	Carnobacteriaceae	0.8350	0	<0.001
	Caulobacteraceae	0.8300	0	<0.001

Tablo 16 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

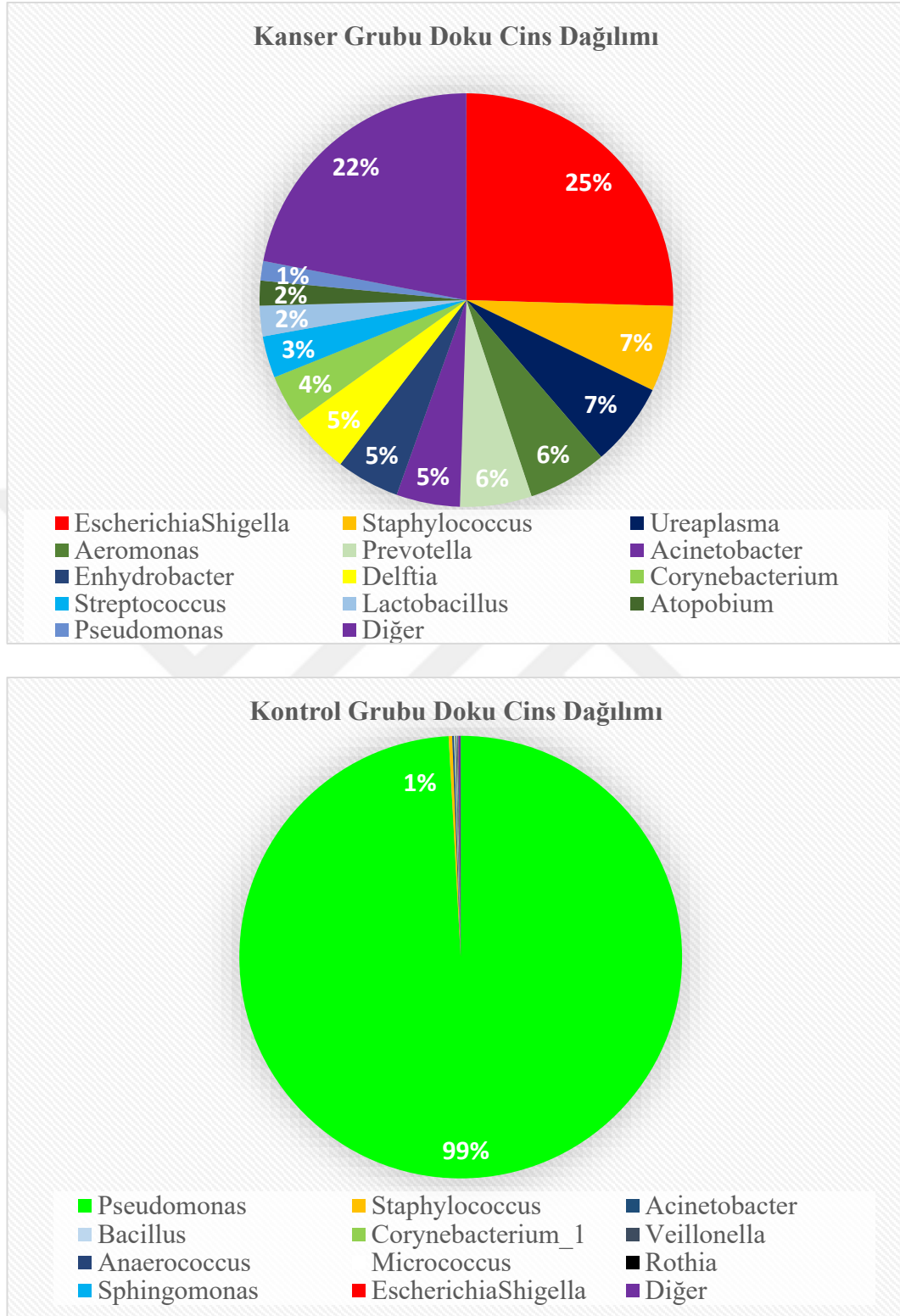
Aile	Clostridiaceae_1	0.0950	0	0.007
	Comamonadaceae	0.7900	0	<0.001
	Coriobacteriaceae	0.2700	0	<0.001
	Deferribacteraceae	0.2900	0	0.005
	Deinococcaceae	0.2150	0	<0.001
	Enterobacteriaceae	13.2750	0	<0.001
	Enterococcaceae	0.6950	0	0.02
	Erysipelotrichaceae	0.1650	0	0.001
	Flavobacteriaceae	1.0300	0	<0.001
	Hydrogenophilaceae	0.7850	0	<0.001
	Lachnospiraceae	4.7700	0	<0.001
	Lactobacillaceae	3.4600	0	0.005
	Methylobacteriaceae	0.6350	0	<0.001
	Microbacteriaceae	0.5750	0	<0.001
	Moraxellaceae	1.0400	0	<0.001
	Mycoplasmataceae	4.3400	0	<0.001
	Nocardiaceae	0.1350	0	0.005
	Oxalobacteraceae	0.4500	0	<0.001
	Pasteurellaceae	0.0550	0	0.101
	Peptoniphilaceae	0.8100	0	<0.001
	Peptostreptococcaceae	0.3050	0	0.001
	Planococcaceae	0.7150	0	<0.001
	Porphyromonadaceae	11.8300	0	<0.001
	Rhizobiaceae	0.2100	0	0.001
	Rhodobacteraceae	0.5300	0	<0.001
	Rubrobacteraceae	0.3200	0	<0.001
	Ruminococcaceae	1.0750	0	0.01
	Sphingobacteriaceae	0.4800	0	<0.001
	Sphingomonadaceae	1.2650	0	<0.001

Tablo 16 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının şube, sınıf, takım ve aile seviyesinde karşılaştırılması

Aile	Verrucomicrobiaceae	0.2650	0	<0.001
	Vibrionaceae	0.4200	0	<0.001
	Xanthomonadaceae	3.5100	0	<0.001

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır. **Kalın:** olarak yazılan bakteri taksonları mesane kanseri grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

Mesane kanseri grubu doku örneklerine cins seviyesinde göreceli bolluğa göre en yoğun bakteriler sırasıyla; *Escherichia Shigella* (%15.3), *Staphylococcus* (%4.12), *Ureaplasma* (%4), *Aeromonas* (%3.8), *Prevotella* (%3.44), *Acinetobacter* (%3.05), *Enhydrobacter*(%3.04), *Delftia* (%2.86), *Corynebacterium* (%2.34) ve *Streptococcus* (%2) olarak tespit edildi (Şekil 3). Kontrol grubu doku örneklerinde en yoğun bakteriler sırasıyla; *Pseudomonas* (%98.2), *Staphylococcus* (%0.25), *Acinetobacter*(%0.13) olarak tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 3: Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örneklerinde cins seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı

Doku örneklerinde cins seviyesinde tespit edilen 54 bakterinin 26' (%48) istatistiksel olarak mesane kanserli grupta daha yoğun olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Taxa: Genus	Mesane kanseri grubu (%)			Kontrol grubu (%)			p*
	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	
Escherichia Shigella	0.0650	3.3150	36.3850	0	0	0	<0.001
Staphylococcus	0.6875	1.7650	5.6875	0.1262	0.2351	0.4072	<0.001
Delftia	0.0250	1.1350	5.5175	0	0	0	0.001
Acinetobacter	1.5850	1.9700	3.5700	0	0.0543	0.1451	<0.001
Corynebacterium	0.6175	1.1350	2.9475	0	0	0	<0.001
Enhydrobacter	0.4250	1.2200	2.9175	0	0	0	<0.001
Lactobacillus	0.1300	0.5150	2.5125	0	0	0.0309	<0.001
Streptococcus	0.0500	0.5450	2.2475	0	0	0	<0.001
Veillonella	0	0.2000	1.8900	0	0	0.0751	0.033

Tablo 17 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Aeromonas	0	0	1.7500	0	0	0	0.178
Anaerococcus	0.0175	0.1650	1.7175	0	0	0.0858	0.017
Pseudomonas	0.2075	0.6450	1.5525	97.4985	97.9980	98.9623	<0.001
Prevotella	0	0.6200	1.1250	0	0	0	0.005
Propionibacterium	0	0.2900	1.1200	0	0	0	0.005
Methylobacterium	0.0475	0.1850	0.9350	0	0	0	<0.001
Roseomonas	0	0	0.8300	0	0	0	0.089
Sphingomonas	0.0200	0.3100	0.8125	0	0	0	0.004
Enterobacter	0	0.2150	0.6900	0	0	0	0.014
Paracoccus	0.0700	0.1000	0.5625	0	0	0	<0.001
Atopobium	0	0	0.4800	0	0	0	0.178
Micrococcus	0.0125	0.1050	0.4750	0	0	0	0.008
Peptoniphilus	0	0.1500	0.4425	0	0	0	0.014
Chryseobacterium	0	0	0.4200	0	0	0	0.089

Tablo 17 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Rubrobacter	0.0550	0.1900	0.4125	0	0	0	<0.001
Finegoldia	0	0.0200	0.3250	0	0	0	0.078
Alkanindiges	0	0.0750	0.3025	0	0	0	0.014
Rhizobium	0.0125	0.2000	0.2875	0	0	0	<0.001
Dialister	0	0.0800	0.2775	0	0	0	0.014
Bacillus	0	0.1050	0.2650	0	0	0.0037	0.114
Campylobacter	0	0	0.2228	0	0	0	0.443
Kocuria	0	0.0750	0.2175	0	0	0	0.024
Enterococcus	0	0.0750	0.1475	0	0	0	0.02
Turicella	0	0	0.1350	0	0	0	0.319
Dermabacter	0	0	0.1328	0	0	0	0.089
Rothia	0	0	0.1175	0	0	0.0273	0.443
Burkholderia	0	0.0350	0.1025	0	0	0	0.014
Actinomyces	0	0	0.0950	0	0	0.0100	0.266

Tablo 17 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

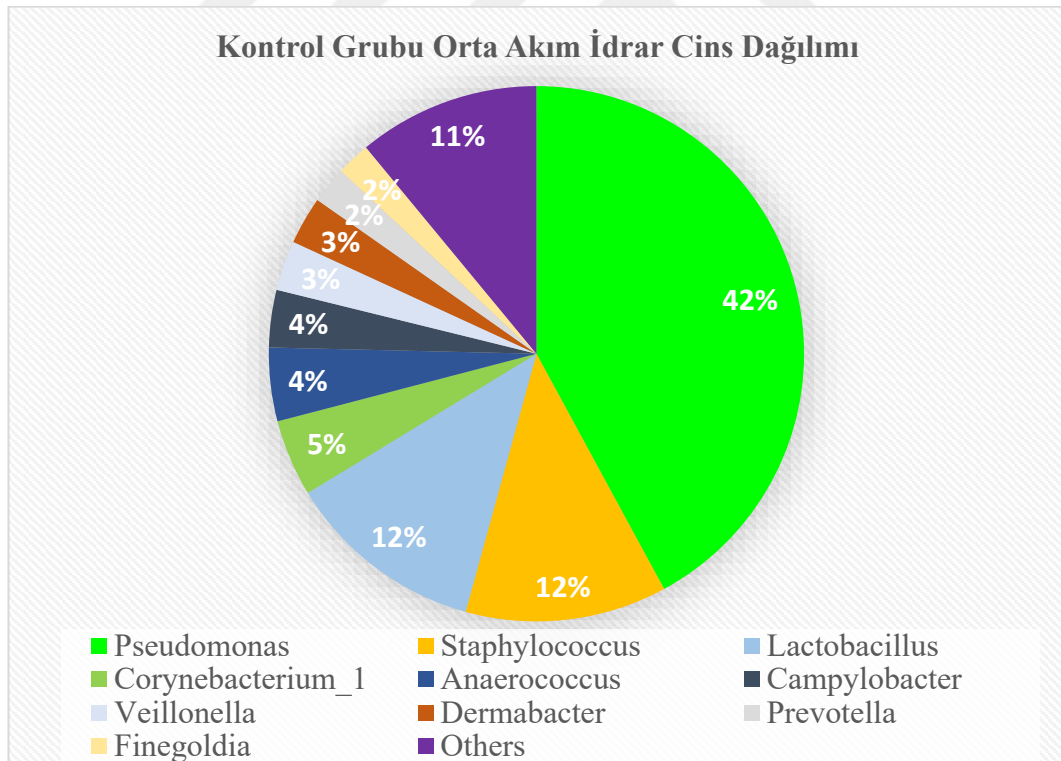
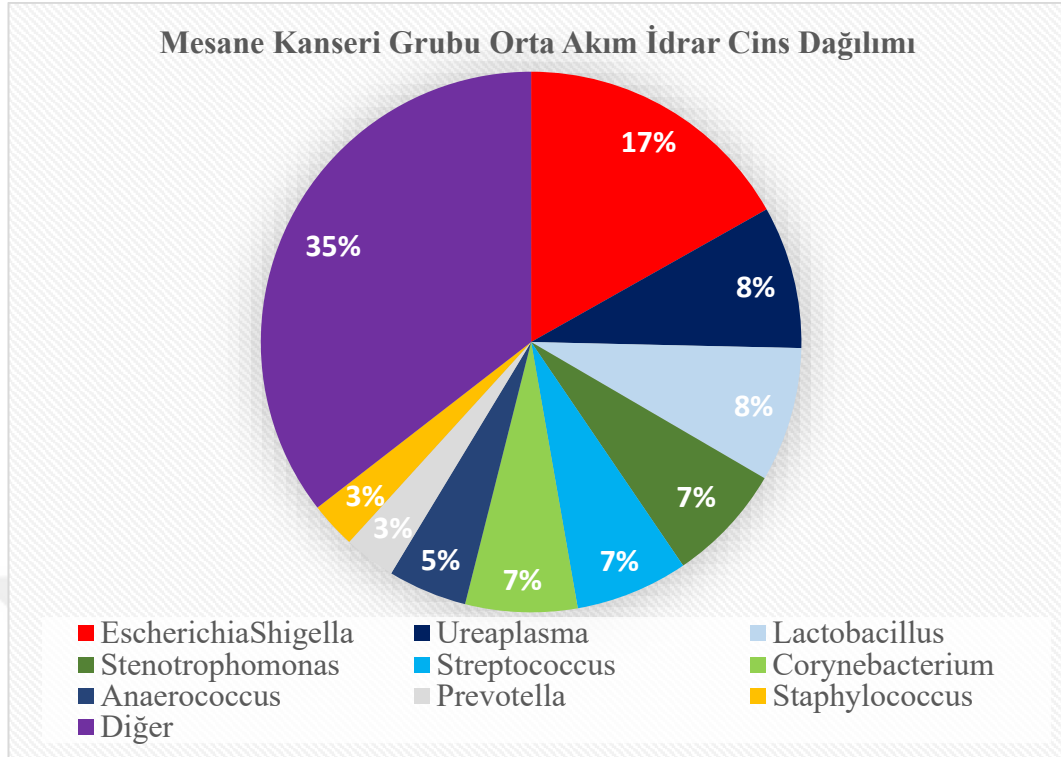
Massilia	0	0.0250	0.0950	0	0	0	0.114
Negativicoccus	0	0	0.0848	0	0	0	0.319
Ureaplasma	0	0	0.0800	0	0	0	0.178
Actinotignum	0	0	0.0780	0	0	0	0.178
Geobacillus	0	0	0.0725	0	0	0	0.089
Sphingobium	0	0	0.0675	0	0	0	0.319
Pseudocitrobacter	0	0	0.0650	0	0	0	0.178
Brachybacterium	0	0	0.0600	0	0	0	0.319
Kytococcus	0	0	0.0525	0	0	0	0.319
Lysobacter	0	0	0.0525	0	0	0	0.319
Propionimicrobium	0	0	0.0500	0	0	0	0.178
Brucella	0	0	0.0425	0	0	0	0.178
Atopostipes	0	0	0.0375	0	0	0	0.443
Jeotgalicoccus	0	0	0.0375	0	0	0	0.319

Tablo 17 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu doku örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Limnohabitans	0	0	0.0375	0	0	0	0.319
Brevundimonas	0	0	0.0150	0	0	0	0.713
Corynebacterium_1	0	0	0.0780	0	0	0.1245	0.178

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır. **Kalın:** olarak yazılan bakteri taksonları mesane kanseri grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

Kanser grubu orta akım idrar örneklerine cins seviyesinde değerlendirildiğinde göreceli bolluğa göre en yoğun olan bakteriler sırasıyla; *EscherichiaShigella* (%7.3), *Ureoplasma* (%3.7), *Stenotrophomonas* (%3.07), *Streptococcus* (% 2.92), *Corynebacterium* (%2.9), *Anaerococcus* (%2.05), *Prevotella* (%1.34), *Staphylococcus* (%1.19) olarak tespit edildi (Şekil 4). Kontrol grubu orta akım örneklerinde ise en yoğun olan bakteriler sırasıyla; *Pseudomonas* (%34.72), *Staphylococcus* (%10.04), *Lactobacillus* (%9.92), *Corynebacterium_1* (%3.82), *Anaerococcus* (%3.66), *Campylobacter* (%2.86), *Veillonella* (%2.48), *Dermabacter* (%2.38), *Prevotella* (%1.83), *Finegoldia* (%1.68), *Acinetobacter* (%0.13) olarak tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 4: Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örneklerinde cins seviyesinde tespit edilen bakteri gruplarının dağılımı

Orta akım idrar örneklerinde cins seviyesinde tespit edilen 60 bakterinin 38'sinin (%63) istatistiksel olarak mesane kanserli grupta daha yoğun olduğu tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18: Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Taxa: Genus	Kanserli Grup Orta Akım İdrar (%)			Kontrol Grup Orta Akım İdrar (%)			P*
	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	25. Persentil	Ortanca	75. Persentil	
Escherichia Shigella	5.8825	6.9100	8.4875	0	0	0.2203	<0.001
Ureaplasma	2.4575	3.9850	4.7425	0	0	0	<0.001
Lactobacillus	2.9400	3.1900	4.5175	0	0	0.1318	0.005
Stenotrophomonas	2.5500	3.0450	3.7200	0	0	0	<0.001
Streptococcus	1.0400	3.2150	3.6500	0	0	0	<0.001
Corynebacterium	2.0425	2.8850	3.5675	0	0.0813	0.5000	<0.001
Anaerococcus	1.0250	1.5800	2.8450	0.0813	0.7612	5.1782	0.114
Staphylococcus	0.6725	1.1350	1.6850	0.3865	2.8153	16.9901	0.114
Prevotella	1.0225	1.2750	1.6075	0	0.0239	1.9695	0.039

Tablo 18 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Dialister	0.5725	0.8550	1.2850	0	0	0.0988	0.008
Actinomyces	0.5500	0.7450	1.2800	0	0	0	<0.001
Mycoplasma	0.3375	0.7150	1.0150	0	0	0	<0.001
Peptoniphilus	0.6000	0.8100	1.0100	0	0.3517	1.7074	0.319
Bosea	0.4900	0.7650	0.9400	0	0	0	<0.001
Hydrogenophilus	0.4750	0.5900	0.9275	0	0	0	<0.001
Turicella	0.3075	0.5050	0.8850	0	0	0	<0.001
Finegoldia	0.3600	0.4800	0.8675	0.0100	0.2443	3.1692	0.319
Acinetobacter	0.5975	0.7150	0.8575	0	0	0	<0.001
Brevundimonas	0.4350	0.6350	0.8550	0	0	0	<0.001
Methylobacterium	0.3600	0.5750	0.8150	0	0	0	<0.001
Mobiluncus	0.1350	0.4700	0.6400	0	0	0	<0.001
Sphingomonas	0.2200	0.3050	0.5200	0	0	0	<0.001
Propionibacterium	0.1625	0.2900	0.4825	0	0	0	<0.001

Tablo 18 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Bifidobacterium	0.2975	0.3300	0.4650	0	0	0	<0.001
Chryseobacterium	0.0400	0.1950	0.4650	0	0	0	0.001
Geobacillus	0.1725	0.3200	0.4650	0	0	0	<0.001
Rubrobacter	0.2725	0.3200	0.4200	0	0	0	<0.001
Massilia	0.2750	0.3200	0.4000	0	0	0	<0.001
Peptostreptococcus	0.1225	0.2250	0.3950	0	0	0	0.002
Propionimicrobium	0.1075	0.2200	0.3950	0	0	0	0.01
Mucispirillum	0	0.2900	0.3350	0	0	0	0.005
Rothia	0.1075	0.2300	0.3350	0	0	0	<0.001
Atopostipes	0	0.1400	0.3200	0	0	0	0.014
Veillonella	0.1225	0.1950	0.3200	0	0	2.3377	0.143
Negativicoccus	0.0230	0.1690	0.3143	0	0	0.1436	0.16
Enterococcus	0	0.1850	0.3125	0	0	0.6516	0.443
Pseudomonas	0.1625	0.2600	0.3050	1.9315	22.8163	70.9650	0.003

Tablo 18 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Delftia	0.0250	0.1750	0.2925	0	0	0	0.001
Pseudocitrobacter	0.0225	0.1650	0.2850	0	0	0	0.001
Aeromonas	0.0925	0.1650	0.2700	0	0	0	<0.001
Enhydrobacter	0.0225	0.1350	0.2000	0	0	0	0.001
Campylobacter	0	0.0875	0.1955	0	0	2.2095	0.63
Anaeroplasma	0	0	0.1775	0	0	0	0.178
Haloferula	0	0.0450	0.1675	0	0	0	0.039
Burkholderia	0	0.0450	0.1600	0	0	0	0.039
Dermabacter	0	0	0.1520	0	0	0.3604	0.59
Brucella	0	0.0400	0.1475	0	0	0	0.039
Kocuria	0	0	0.1475	0	0	0.1241	0.755
Atopobium	0	0	0.1200	0	0	0	0.755
Parasutterella	0	0	0.1200	0	0	0	0.319
Rhizobium	0	0	0.1200	0	0	0	0.443

Tablo 18 (Devam): Mesane kanseri ve kontrol grubu orta akım idrar örnekleri mikrobiyotasının cins seviyesinde karşılaştırılması

Roseomonas	0	0	0.1200	0	0	0	0.319
Brevibacterium	0	0.0400	0.1075	0	0	0	0.128
Micrococcus	0	0	0.1075	0	0	0.2411	0.887
Brachybacterium	0	0	0.1050	0	0	0.0253	0.41
Blautia	0	0	0.1025	0	0	0	0.319
Murdochiella	0	0	0.1003	0	0	0	0.37
Fastidiosipila	0	0	0.0795	0	0	0	0.887
Peredibacter	0	0	0.0750	0	0	0	0.319
Corynebacterium_1	0	0	0	0.1333	1.1968	2.3063	<0.001

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır. **Kalın:** olarak yazılan bakteri taksonları mesane kanseri grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

4.5 Cins Seviyesinde Mesane Kanseri ve Kontrol Grubu Arasındaki Disbiyozu Sağlayan Bakterilerin Doku ve Orta Akım İdrar Örneklerinde Birbirine Uyum

Mesane kanserindeki disbiyozu tanımlayabilmek için mikrobiyota analizinde invaziv olan doku örnekleme yerine invaziv olmayan orta akım idrar örneği kullanılabilirliğini değerlendirmek için iki örnek karşılaştırıldı. Dokuda ortanca değeri %1 ve üzeri olan bakteriyel taksonlar değerlendirildi. 6 bakteriden 5'inin orta akım idrarda da istatistiksel olarak kanser ve kontrol grubu arasında farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo 19).

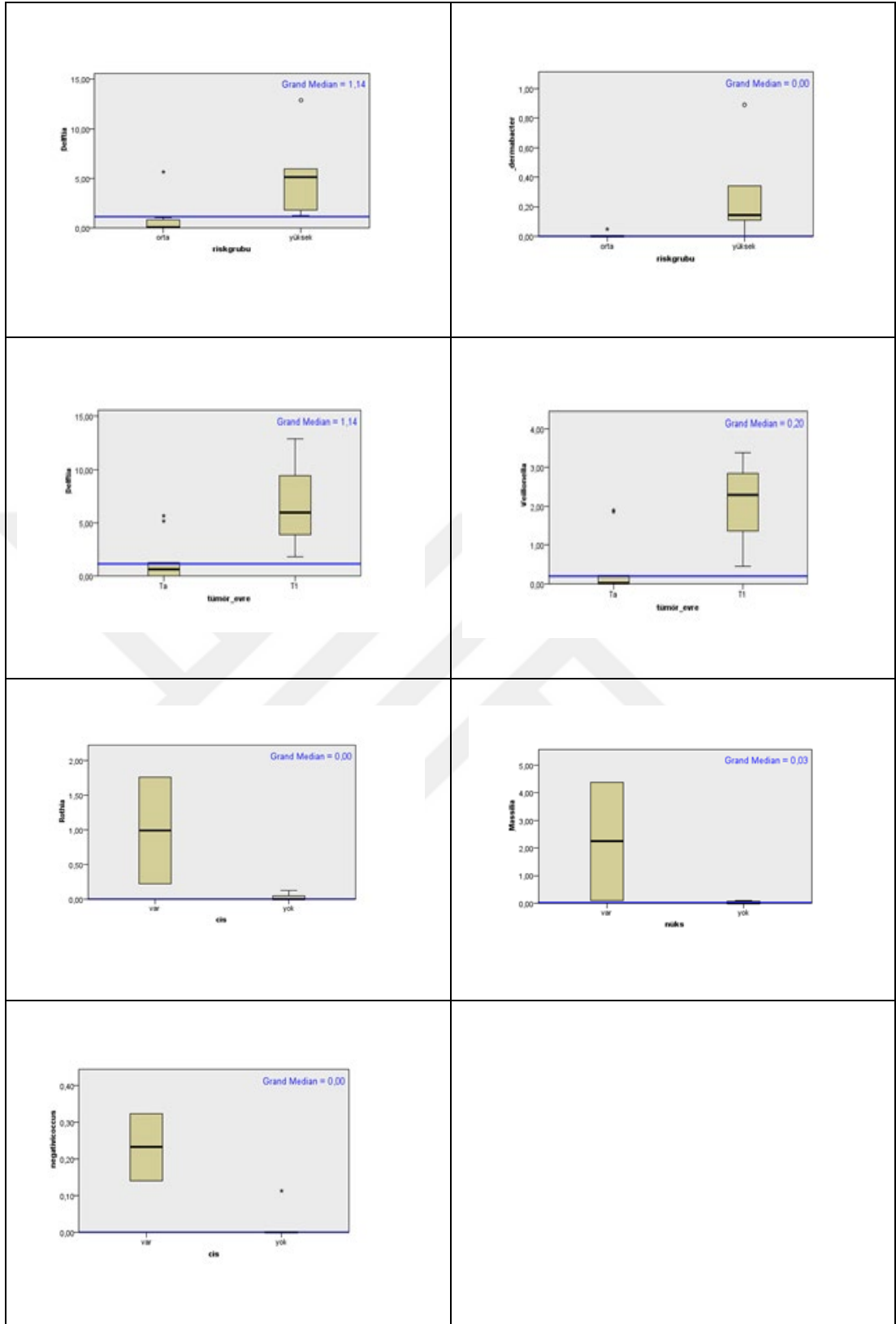
Tablo 19: Mesane kanseri ve kontrol grubu arasındaki disbiyozun doku ve orta akım idrardaki uyumu

	Mesane kanseri grubu doku ortanca (%)	Kontrol grubu doku ortanca (%)	P*	Mesane kanseri grubu orta akım idrar ortanca (%)	Kontrol grubu orta akım idrar ortanca (%)	P*
Acinetobacter	1.9700	0.0543	<0.001	0.7150	0	<0.001
Corynebacterium	1.1350	0	<0.001	2.8850	0.0813	<0.001
Delftia	1.1350	0	0.001	0.1750	0	0.001
Enhydrobacter	1.2200	0	<0.001	0.1350	0	0.001
Escherichia Shigella	3.3150	0	<0.001	6.9100	0	<0.001
Staphylococcus	1.7650	0.2351	<0.001	1.1350	2.8153	0.114

*: Mann Whitney- U testi kullanılmıştır. **Kalın:** olarak yazılan bakteri taksonları mesane kanseri grubu ile kontrol grubu arasında dokuda istatistiksel olarak farklılık göstermekteyken orta akım idrarda göstermemektedir.

4.6 Mesane Kanseri Grubu Mikrobiyotasının Kanser Özelliklerine Göre Disbiyozu

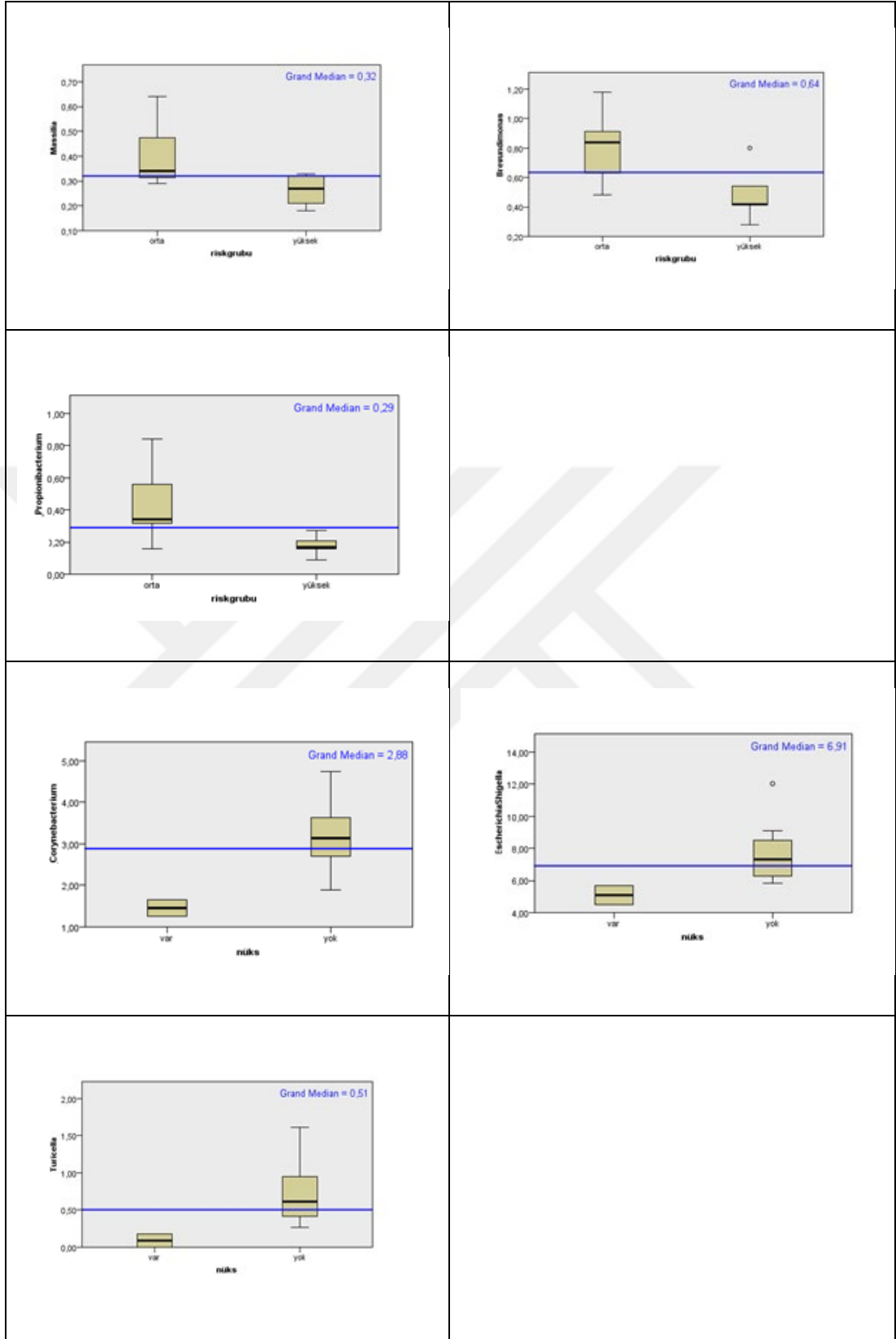
Mesane kanseri grubunu (n=12) EORTC risk gruplamasına göre orta ve yüksek riskli grup olarak cins seviyesinde bakterilerin göreceli bolluklarını karşılaştırdığında doku örneklerinde *Delftia* ($p=0.018$) ve *Dermabacter* ($p=0.030$) bakterilerinin yüksek riskli mesane kanseri grubunda daha yoğun olduğu tespit edildi (Şekil 5). Tümör evrelemesine göre karşılaştırıldığında *Delftia* ($p=0.036$) ve *Veillonella* ($p=0.036$) bakterilerinin pT1 mesane kanseri grubunda daha yoğun olduğu tespit edildi (Şekil 5). Karsinoma in situ (KİS) gözlenmesine göre karşılaştırıldığında *Negativicoccus* ($p=0.030$) ve *Rothia* ($p=0.030$) bakterilerinin KİS gözlenen grupta daha yoğun olduğu tespit edildi (Şekil 5). Nüks gözlenmesine göre karşılaştırıldığında *Massilia* ($p=0.030$)'nın nüks tespit edilen grupta daha yoğun olduğu tespit edildi (Şekil 5).



Şekil 5: Doku örneklerinde kanser özelliklerine göre disbiyoz

Mesane kanseri grubunu (n=12) EORTC risk gruplamasına göre orta ve yüksek riskli grup olarak cins seviyesinde bakterilerin göreceli bolluklarını karşılaştırdığında orta akım idrar örneklerinde *Brevindimonas*($p=0.048$), *Massilia* ($p=0.048$) ve *Propionibacterium* ($p=0.018$) bakterilerinin orta riskli mesane kanseri grubunda daha yoğun olduğu tespit edildi (Şekil 6). Tümör evrelemesine göre ve KİS gözlenmesine göre gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Nüks gözlenmesine göre gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında *Corynebacterium*($p=0.030$), *Escherichia Shigella* ($p=0.030$) ve *Turicella* ($P=0.030$) bakterilerinin nüks tespit edilmeyen grupta daha yoğun olduğu tespit edildi (Şekil 6).





Şekil 6: Orta akım idrar örneklerinde kanser özelliklerine göre disbiyoz

5-TARTIŞMA

Mesane kanseri etiyolojisinde sigaradan sonra bilinen en önemli faktör aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve klorlu hidrokarbonlara maruziyettir (1). Tekrarlayan idrar yollu enfeksiyonu ve kronik enfeksiyonların da mesane kanseri patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir (1). Üriner sistem enfeksiyonunu tanımlarken altın standart olan yöntem idrar kültüründe belli sayıda bakteri üremesidir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte kültürde üretilen de bakterilerin varlığını mikrobiyotaya analizi ile tespit edebilmektedir. Mikrobiyotanın değişmesinin, yani disbiyozun, enfeksiyonlar gibi mesane kanseri dahil birçok üriner sistem hastalığı etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (8,16,21,27,30,31,58,59,69). Disbiyozun mesane kanseri veya diğer üriner sistem hastalıklarındaki sebep sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda mesane kanserinde disbiyozun önemini, 12 erkek mesane kanseri ve 12 erkek kontrol hastasının doku, ilk ve orta akım idrar örnekleri üzerinden araştırdık.

Literatürdeki birçok üriner sistem mikrobiyotaya çalışması orta akım idrar örnekleri üzerinden yapılmıştır (9,11,59,60,61,69). Bunun sebebi de Campell-Walsh Üroloji 11. Edisyon idrar yolu enfeksiyonu bölümünde anlatıldığı gibi ilk işenen 10 ml idrarın üretrayı, sonra işenen 50 ml idrarın yani orta akım idrarın ise mesaneyi yansıttığı bilgisidir. İdrar kültürü için örnek alımında orta akım idrar tercih edilmektedir. Mikrobiyotaya analizi için invaziv olmayan ideal bir idrar örneği toplama yöntemi halen belirlenmemiştir. Literatürdeki ilk idrar ile orta akım idrar arasında fark olduğu bilgisi bizi ideal invaziv olmayan idrar örneği toplama yönteminin ne olabileceğini araştırmaya yöneltti. Bu nedenle ilk işenen 10 ml idrar ile orta akım idrar arasında farklılık olup olmadığını araştırdık. Mesane kanseri hastalarından alınan ilk idrar ve orta akım idrar arasında bir farklılık olmadığı mesane kanserli hastalarda mikrobiyotaya analizi için her iki örneğinde kullanılabileceği tespit edildi. Öte yandan sağlıklı 12 hastadan aldığımız ilk ve orta akım idrar örneklerini karşılaştırdığımızda *Prevotella* ve *Dermabacter* bakterilerinin ilk idrar ve orta akım idrar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu, her iki bakterinin de orta akım idrarda daha yoğun olduğu tespit edildi. *Dermabacter*'in deri ve epidermiste, *Prevotella*'nın ise gastrointestinal sistemde yoğun olduğu bilinmektedir (62,63). Üretra veya eksternal meadan

kaynaklanan kontaminasyon sonrası bu bakterilerde istatistiksel farklılık çıkmış olsa ilk idrar analizinde göreceli bolluğunun daha yüksek olmasını bekleriz. Bizim sonuçlarımız orta akım idrar analizinde bu bakterilerin daha yoğun olduğunu göstermektedir. Bu orta akım idrar alınırken dış yüzey ile kontaminasyon olabileceğini bu nedenle istatistiksel olarak farklılık çıkarabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sebep olan bu 2 bakteri sadece aynı 2 hastanın ilk ve orta akım idrar örneğinde tespit edildi. Orta akımdaki miktarları ise outliers yani çok yüksek değerler olduğu için istatistiksel olarak farklılık çıkmış olabilir. Çalışmamızda idrar mikrobiyotası analizinde ilk veya orta akım idrar örneğinin birbirlerine üstünlüğü tespit edilmedi ama bu konuda daha geniş hasta sayılı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda mesane kanseri hastalarının doku ve idrar örneklerinde bakteriyel zenginliğin daha fazla olduğu gözlenmiştir (8,9,61,68). Çalışmamızda da hem idrar hem de doku örneklerinde mesane kanserli grupta literatürle uyumlu olarak daha zengin bir bakteriyel çeşitliliğin olduğu görülmektedir (8,9,61,68). Kanserli hasta örneklerindeki bu zenginliğin sebebi literatürdeki çalışmalarda da tam olarak aydınlatılamamıştır. Mesane kanserinde bulunan disbiyozun mesane kanseri patogeneziyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (8,9,13,16,31,32,34,59,60,66,67,68). Mansour ve arkadaşları mesane kanserli hastaların orta akım idrar örneklerine oranla doku örneklerinde 5 bakterinin daha yoğun olarak bulunduğunu tespit etmişler (*Acinetobacter*, *Anoxybacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Geobacillus*, *Ralstonia* ve *Sphingomonas*) ve 5 şüpheli bakterinin kanserli dokuda olup idrarda olmamasını bu bakterilerin kanser patogenezinde adherens özellikleriyle dokuya tutunabilme yeteneklerine bağlamışlardır (64). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *Cupriavidus*, *Acinetobacter*, *Anoxybacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Geobacillus*, *Pelomonas*, *Ralstonia* ve *Sphingomonas*'ın kanserli doku örneklerinde, sağlıklı doku örneklerine göre daha yoğun bulunduğu tespit etmişlerdir (13). Liu ve arkadaşları *Acinetobacter*'in çoklu ilaç direncine ikincil kronik inflamasyon yaratabileceği, aynı şekilde *Escherichia-Shigella*'nın ise ciddi inflamatuvar reaksiyonlar oluşturarak makrofaj hücrelerinin yıkımına neden olabileceği, her iki bakterinin de kronik inflamasyonla kanser patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (13). Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

Streptococcus, *Pseudomonas* ve *Anaerococcus*'un kanserli hastaların idrar örneklerinde daha yoğun olduğu tespit edilmiştir (16). Xu ve arkadaşları tespit ettikleri bakterilerin kanserli hastaların idrar örneklerinde neden daha yoğun olduğunu tam olarak söyleyemeseler de kanser patogenezinde 4 farklı yolak ile mikrobiyota disbiyozunun bulunabileceğini savunmuşlardır; kronik inflamasyona bağlı değişiklikler, bakterilerin ürettiği genotoksinler, bakterilerin virulans faktörleri ve bakterilerin prokarsinojenleri aktive edebilmesidir (16). Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Rubrobacter*, *Sphingobacterium*, *Atopostipes* ve *Geobacillus*'un kanserli hastaların orta akım idrar örneklerinde kontrol örneklerine göre daha yoğun olduğu tespit edilmiştir (61). Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *Acinetobacter*'in adherens yeteneği, biyofilm oluşturması, epitel hücrelerine invazyonu ve hücre zarında bulunan fosfolipidi yıkabilmesi nedeniyle yayılabilmesine ve konak immün sisteminden kaçarak kronik inflamasyon yapmasıyla kanser patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (61). Yine bu çalışmada *Anaerococcus*'un inflamasyonu artırarak, ekstraselüler matriksin içeriğini değiştirerek ve epitelizasyonu yeniden düzenleyerek kanser patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (61). Bi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kanserli hastaların tamamında orta akım idrarda *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella* ve *Actinomyces* tespit edilirken kanserli ve normal hastaların idrarları arasında sadece *Actinomyces*'in istatistiksel olarak kanserli hastalarda daha yoğun olduğu gözlenmiştir (65). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kanserli hasta grubu doku örneklerinde en bol tespit edilen şube sırasıyla *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Acinetobacteria*, *Bacteroidetes* iken orta akım idrar örneklerinde en sık tespit edilen şube üyeleri *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* olarak saptandı (13,59,64,68). Mesane kanseri olan ve olmayan grupların doku ve idrar mikrobiyotalarını cins hariç tüm taksonomik seviyelerde karşılaştırdığımızda %87 ile %100 arasında disbiyoz gösterdiğini tespit ettik. Cins düzeyinde ise *Acinetobacter*, *Escherichia-Shigella*, *Sphingomonas* bakterileri sağlıklı dokuyla kıyaslandığında kanserli dokuda daha yoğun olduğu tespit edildi *Ralstonia* ve *Anoxybacillus*, *Pelomonas* bakterileri çalışmamız için alınan doku örneklerinde %1 in altında göreceli bolluğa sahipken *Geobacillus* kanserli ve sağlıklı doku örnekleri arasında farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda sağlıklı normal doku ile mesane kanseri dokusu

arasında filogenetik olarak tespit edilen bakteriyi en iyi değerlendirebileceğimiz cins seviyesinde ise bu farklılığın doku da %48'e ulaştığını saptadık. Literatürde bulunan diğer çalışmalarla uyumlu olarak kanserli hastaların orta akım idrar örneklerinde *Acinetobacter*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Geobacillus* ve *Rubrobacter*'in normal sağlıklı orta akım idrar örneklerine göre daha yoğun olduğu tespit edildi. Literatürden farklı olarak *Pseudomonas*'ın sağlıklı orta akım idrar örneklerinde daha yoğun olduğu, *Atopostipes*, *Anaerococcus* ve *Veillonella*'nın her iki grup arasında farklılık göstermediği tespit edildi. *Sphingobacterium*'un ise göreceli bolluğu %1'in altında olduğu için analize dahil edilmedi (16,61). Çalışmamızda sağlıklı grubun orta akım idrarı ile mesane kanseri grubunun orta akım idrarının cins seviyesinde birbirinden %63 daha farklı olduğunu tespit ettik. Disbiyozun nedeni; mesane kanseri gelişimi sırasında normal mesane epitelinin bozulması, daha fazla damarsal yapı içermesi veya bakterilerin adherens özellikleri nedeniyle normalde idrarla birlikte atılması gereken bakterilerin kanserli alanda kolonizasyonunun kolaylaşması olabilir. Kolonize olan bakterilerin kronik inflamatuvar etkisi ise kanserin patogenezinde rol oynuyor olabilir. Mesane kanserinin etiyolojisinde bulunan kanserojenlere maruziyete bağlı olarak mikrobiyotada disbiyoz görülebilir. Kanserojenleri metabolize eden bakterilerin değişmesi, üretilen metabolitlerin değişmesine neden olabilir böylece kanser patogenezinde disbiyoz önemli bir rol oynayabilir. Yani kanserli ve sağlıklı üriner mikrobiyotanın farklılığı kanserin kendinden kaynaklanabildiği gibi kanserin oluşumunda bir basamakta olabilir. Bu disbiyotik değişikliklerin kanser patogenezindeki rolü henüz bilinmese de mesane kanserinin kendine ait bir mikrobiyotası olduğunu mevcut veriler ışığında rahatlıkla söyleyebiliriz.

Mesane kanserinde mikrobiyotadaki disbiyozun araştırılması patogeneze açısından önem taşıdığı gibi biyobelirteç olarak kullanılması açısından da önem taşımaktadır. Bu nedenle bir biyobelirteç belirlemede önemli basamaklardan biri olan kullanılabilirlik açısından altın standart tanımlama olan yöntemle karşılaştırılması gerekmektedir. Mesane kanseri tanısında altın standart yöntem doku örneklemesidir (1,2). Literatürde doku ve idrar örneklerini karşılaştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Mansour ve arkadaşları 2020 de mesane kanseri olan hastalardan katater yardımıyla 10 tane idrar örneği almışlar ve aynı hastaların sistoskopi sırasında alınan 14 doku

örneği üzerinde mikrobiyota analizi yapmışlar, kateterle alınan idrar örnekleri ile doku mikrobiyotası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit etmiş ve sonuç olarak katater ile alınan idrar örneğinin mikrobiyota analizinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (64). Orta akım idrar örneğinin, mesane kanserli veya sağlıklı mesane dokusunu yansıtıp yansıtamayacağını öğrenmek amacıyla doku ve orta akım idrar mikrobiyota analizinde cins düzeyinde tespit edilebilen bakterileri karşılaştırdık. Mesane kanseri grubunda orta akım idrar ve dokuda tespit edilen 41 bakteriden 28'inin iki örnek arasında farklılık göstermediği; 20'sinin orta akım idrarda, 8'inin ise dokuda daha yoğun olduğunu tespit ettik. Kontrol grubundaki örnekleri değerlendirdiğimizde tespit edilen 24 bakterinin 12'sinin her iki örnek arasında farklılığı tespit edilmezken 10'unun orta akım idrarda, 2'sinin ise dokuda daha yoğun olduğu tespit edildi. Bu açıdan değerlendirdiğimizde orta akım idrarın; mesane kanseri olan grupta %68, kontrol grubunda %50 oranla dokuya benzerlik gösterdiğini tespit ettik. Kontrol grubunun dokusunda daha fazla tespit edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'ın mesane kanseri grubunda da dokuda daha yoğun tespit edilmesinin sebebinin bu bakterilerin dokuya penetrasyon yeteneğinin daha fazla olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Çalışmamızın sonucunda üriner sistem mikrobiyotası değerlendirilirken sadece orta akım idrar ile veya sadece doku örneği ile değerlendirme yapmanın eksik bir değerlendirme olabileceğini düşünmekteyiz.

Fakat disbiyozu değerlendirmek için grupları kendi içlerinde değerlendirmektense disbiyoz yapanlar ve yapmayanlar olarak ayırmamız gerektiğini düşündük. Göreceli bolluklarına dokuda ortalama değeri %1'in üzerinde olan, yani dokudaki disbiyozisi sağlayan esas bakterilerden tespit edilen 6 bakterinin 5'inin orta akım idrarda da disbiyoz gösterdiğini tespit ettik. Orta akım idrarın yaklaşık %84 doğrulukla mesane dokusundaki disbiyozu yansıtabileceğini düşünmekteyiz.

Oresta ve arkadaşları mesane kanseri tümör evrelemesine göre mikrobiyota çeşitliliğini değerlendirmişler pTa ve pT1 yüksek dereceli ürotelyal karsinom hastalarında *Veillonella*'nın daha yoğun olduğunu, pTa düşük dereceli ürotelyal karsinom hastalarında ise *Staphylococcus* ve *Corynebacterium*'un daha yoğun olduğunu tespit etmişlerdir (60). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise EORTC yüksek riskli mesane kanseri grubunda *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter* ve

Bacteroides'in daha yoğun olduğu tespit edilse de gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (8). Sonuçlarımıza baktığımızda EORTC risk gruplarına orta ve yüksek riskli hasta gruplarını karşılaştırdığımızda doku da *Delftia* ve *Dermabacter*'in istatistiksel olarak yüksek riskli mesane kanseri grubunda daha yoğun olduğu tespit edildi. Tümör evrelemesine göre pTa ve pT1 grupları olarak karşılaştırdığımızda *Delftia* ve *Veillonella*'nın istatistiksel olarak pT1 mesane kanseri grubunda daha yoğun olduğu tespit edildi. KİS gözlenmesine göre gruplara ayrılarak karşılaştırdığımızda ise *Negativicoccus* ve *Rothia*'nın istatistiksel olarak KİS gözlenen grupta daha yoğun olduğu tespit edildi. Orta akım idrar örneklerini değerlendirdiğimizde *Brevindimonas*, *Massilia* ve *Propionibacterium* gruplarının istatistiksel olarak EORTC orta riskli mesane kanseri grubunda daha yoğun olduğu tespit edildi. Orta akım idrar örneklerinde tümör evrelemesine göre ve KİS gözlenmesine göre gruplara ayırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Literatürden farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni; literatürde karşılaştırabileceğimiz çok fazla çalışma olmaması, seçilen hasta grubunun sınırlı olması ve literatürden farklı olarak toplanan örneklerin daha selektif olmasından kaynaklanıyor olabilir. Tespit edilen disbiyotik değişikliklerin kanser patogenezindeki rolü henüz bilinmese de mesane kanserinin patolojik özelliklerine göre disbiyoz gösterdiğini söyleyebiliriz.

Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışma süresince nüks gösteren hastaların mikrobiyotası nüks etmeyenlerle kıyaslanmış, her iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmasa da nüks olan grup orta akım idrarlarında *Anoxybacillus*, *Massilia*, *Thermomonas*, *Brachybacterium*, *Micrococcus*, *Nocardioidea*, *Larkinella*, *Jeotgalibacillus*, ve *Geomicrobium* bakterilerinin daha yoğun olduğu tespit edilmiştir (61). Literatürde nüks gözlenmesine göre hastaların mikrobiyotalarının değerlendirildiği çalışmalar çok kısıtlı sayıda bulunmaktadır. Çalışmamızda 24 aylık takip sırasında nüks gözlenen hastaların tanı anında alınan örneklerini nüks göstermeyen hastaların örnekleri ile karşılaştırdık. Sonuçlarımızda literatürle uyumlu olarak doku örneklerinde *Massilia*'nın nüks tespit edilen hastalarda, orta akım idrar örneklerinde ise *Corynebacterium*, *Escherichia Shigella* ve *Turicella*'nın nüks tespit edilmeyen hastalarda istatistiksel olarak daha yoğun olduğunu tespit ettik. Literatürde nüks olan gruplarda daha yoğun tespit edilen bakteriler için detaylı bir açıklama yapılmasa da *Massilia*'nın oksidaz, katalaz, üreaz ve nitrat

reduktaz gibi enzimatik özellikleri nedeniyle aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitrozo bileşiklerinin metabolizmasını yapabileceğini bilmekteyiz (66). Bu nedenle bu bileşiklere bağlı maruziyete ikincil olarak *Massilia*'nın nüks gözlenen hastaların dokularında daha yoğun olabileceğini düşündük. Hasta sayımızın kısıtlı olması her ne kadar tespit edilen bulgularımız için bir limitasyon olarak görülse de literatürle uyumlu bir sonuç olması ve ilerleyen dönemde nüksü öngörmede bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği bu bakteri üzerinde çalışma ihtiyacımız olduğunu göstermektedir. Orta akım idrarda nüks tespit edilmeyen hastalarda istatistiksel olarak daha yoğun tespit edilen bakterilere baktığımızda, aynı bakterilerin kanser olan ve olmayan gruplar arasında kanser olan grupta daha yoğun olduğu gözlenmektedir. Hüssein ve arkadaşlarının 43 mesane kanseri ve 10 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada özellikle BCG tedavisine cevap veren ve nüks gözlenmeyen grupta *Escherichia-Shigella*, *Pseudomonas*, *Serratia* bakterilerinin daha yoğun olduğunu tespit etmişler (67). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda nüks gözlenmeyen grupta *Escherichia-Shigella* daha yoğun olarak tespit edilmiştir (67). Bu açıdan değerlendirdiğimizde idrar mikrobiyotasındaki disbiyozun tedavi etkinliği ve seçiminde önemli yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürden farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni; literatürde karşılaştırabileceğimiz çok fazla çalışma olmaması, seçilen hasta grubunun sınırlı olması ve literatürden farklı olarak toplanan örneklerin el değmemiş (naif) olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tespit edilen disbiyozun kanser patogenezindeki rolü henüz net olarak bilinmese de gelecekteki çalışmalara esin kaynağı olacağımızı düşünüyoruz.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız endoürolojik girişim öyküsü olmayan naif hastalarla yapılan literatürdeki ilk mesane kanseri mikrobiyota çalışmasıdır. Çalışmamızda idrar mikrobiyotası analizinde örnek toplama yöntemi olarak ilk idrarın veya orta akım idrarın alınmasının birbirine benzer sonuçlar verdiği tespit edildi. Doku mikrobiyotasının orta akım idrar mikrobiyotasından farklı olduğu tespit edildi. Mesane kanseri doku ve idrarında sağlıklı doku ve idrarına göre çok daha zengin çeşitliliğe sahip bir mikrobiyota bulunmaktadır. Tespit ettiğimiz disbiyozu neden olan bakterilerin enzimatik ve fizyolojik özellikleriyle mesane kanseri patogenezinde rol oynayabileceği düşünmekteyiz. Çalışmamızda mesane kanser dokusundaki disbiyozu orta akım idrar örneğiyle %84'lük bir benzerlikle tanımlanabileceği gösterildi.

Sonuçlarımıza göre kanser dokusunda tespit edilen *Escherichia Shigella*, *Staphylococcus*, *Delftia*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Enhdrobacter* bakterilerinin yoğun olarak bulunmasının mesane kanseri tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve *Pseudomonas*'ın ise mesane kanserinden koruyucu etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Orta akım idrar örneklerinde tespit edilen *Escherichia Shigella*, *Ureaplasma*, *Lactobacillus*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Prevotella* bakterilerinin yoğun olarak bulunmasının mesane kanseri tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve *Pseudomonas*, *Corynebacterium_I*'in mesane kanserinden koruyucu etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Doku mikrobiyotasında yoğun olarak tespit edilen *Massilia*'nın nüksü tahmin etmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan orta akım mikrobiyotasında yoğun olarak tespit edilen *Escherichia Shigella*, *Corynebacterium* ve *Turicella* bakterilerinin ise BCG cevabında etkili olabileceğini böylece tedavi seçimi ve etkililiğini öngörmek için kullanılabilecek biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde üriner sistem mikrobiyotası ile ilgili kısıtlı çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle bu konuyla ilgili daha geniş hasta gruplarında, randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7-KAYNAKLAR

- (1) M. Babjuk *et al.*, “Guidelines on Bladder Cancer (TaT1 and CIS),” *Eur. Urol.*, vol. 31, pp. 1–36, 2012.
- (2) M. G. K. Cumberbatch *et al.*, “Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018,” *Eur. Urol.*, vol. 74, no. 6, pp. 784–795, 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
- (3) F. Soria *et al.*, “An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer,” *World J. Urol.*, vol. 36, no. 12, pp. 1981–1995, 2018, doi: 10.1007/s00345-018-2380-x.
- (4) J. Peterson *et al.*, “The NIH Human Microbiome Project,” *Genome Res.*, vol. 19, no. 12, pp. 2317–2323, 2009, doi: 10.1101/gr.096651.109.
- (5) D. A. Relman, “Ecological theory of human microbiome,” vol. 336, no. 6086, pp. 1255–1262, 2014, doi: 10.1126/science.1224203.The.
- (6) Y. Fujiyama and A. Andoh, “(Dysbiosis in inflammatory bowel disease).,” *Nihon Rinsho.*, vol. 70 Suppl 1, pp. 79–84, 2012.
- (7) Y. Guo *et al.*, “Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: A population-based study in Linq, a high-risk area of gastric cancer,” *Gut*, vol. 69, no. 9, pp. 1598–1607, 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2019-319696.
- (8) P. Wu *et al.*, “Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 8, no. MAY, pp. 1–10, 2018, doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
- (9) V. Bučević Popović, M. Šitum, C. E. T. Chow, L. S. Chan, B. Roje, and J. Terzić, “The urinary microbiome associated with bladder cancer,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-29054-w.
- (10) H. Siddiqui, K. Lagesen, A. J. Nederbragt, S. L. Jeansson, and K. S. Jakobsen, “Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis,” *BMC Microbiol.*, vol. 12, no. 1, p. 1, 2012, doi: 10.1186/1471-2180-12-205.
- (11) Y. Govender, I. Gabriel, V. Minassian, and R. Fichorova, “The current evidence on the association between the urinary microbiome and urinary incontinence in women,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 9, no. MAY, pp. 1–10, 2019, doi: 10.3389/fcimb.2019.00133.
- (12) N. A. Cornick and M. J. Allison, “Anabolic incorporation of oxalate by *Oxalobacter formigenes*,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 62, no. 8, pp. 3011–3013, 1996, doi: 10.1128/aem.62.8.3011-3013.1996.
- (13) F. Liu *et al.*, “Dysbiosis signatures of the microbial profile in tissue from bladder cancer,” *Cancer Med.*, vol. 8, no. 16, pp. 6904–6914, 2019, doi: 10.1002/cam4.2419.

- (14) M. Rieken *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 36, no. 1, pp. 1–19, 2020, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.08.027.Comparison.
- (15) B. Boursi, R. Mamtani, K. Haynes, and Y. X. Yang, “Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation-Another step in understanding the role of the human microbiota?,” *Eur. J. Cancer*, vol. 51, no. 17, pp. 2655–2664, 2015, doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.015.
- (16) W. Xu *et al.*, “Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma,” *Am. J. Clin. Exp. Urol.*, vol. 2, no. 1, pp. 57–61, 2014,(Online).Available:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126590%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4219294>.
- (17) P. Brianti, E. De Flammineis, and S. R. Mercuri, “Review of HPV-related diseases and cancers,” *New Microbiol.*, vol. 40, no. 2, pp. 80–85, 2017.
- (18) M. Murata, “Inflammation and cancer,” *Environ. Health Prev. Med.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
- (19) L. Huang, Q. Kong, Z. Liu, J. Wang, Z. Kang, and Y. Zhu, “The diagnostic value of MR imaging in differentiating t staging of bladder cancer: A meta-analysis,” *Radiology*, vol. 286, no. 2, pp. 502–511, 2018, doi: 10.1148/radiol.2017171028.
- (20) T. Ishihara *et al.*, “Usefulness of next-generation DNA sequencing for the diagnosis of urinary tract infection,” *Drug Discov. Ther.*, vol. 14, no. 1, pp. 42–49, 2020, doi: 10.5582/ddt.2020.01000.
- (21) E. E. Hilt *et al.*, “Urine is not sterile: Use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 52, no. 3, pp. 871–876, 2014, doi: 10.1128/JCM.02876-13.
- (22) A. Dzutsev, R. S. Goldszmid, S. Viaud, L. Zitvogel, and G. Trinchieri, “The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy,” *Eur. J. Immunol.*, vol. 45, no. 1, pp. 17–31, 2015, doi: 10.1002/eji.201444972.
- (23) E. K. Costello, K. Stagaman, L. Dethlefsen, B. J. M. Bohannan, and D. A. Relman, “The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome,” *Science (80-.)*, vol. 336, no. 6086, pp. 1255–1262, 2012, doi: 10.1126/science.1224203.
- (24) M. C. Botelho, H. Alves, and J. Richter, “Halting *Schistosoma haematobium* - Associated bladder cancer,” *Int. J. Cancer Manag.*, vol. 10, no. 9, 2017, doi: 10.5812/ijcm.9430.
- (25) D. A. West, J. M. Cummings, W. E. Longo, K. S. Virgo, F. E. Johnson, and R. O. Parra, “Role of Chronic Catheterization in the Spinal Cord Injury,” *Urology*, vol. 53, no. 2, pp. 292–297, 1999.
- (26) a Ohbayashi *et al.*, “Habitual intake of lactic acid bacteria and risk raction of

- bladder cancer,” *Proc Amer Assoc Cancer Res*, vol. 41, p. 559, 2000.
- (27) P. Bajic, R. A. Dornbier, C. P. Doshi, A. J. Wolfe, A. V. Farooq, and L. Bresler, “Implications of the Genitourinary Microbiota in Prostatic Disease,” *Curr. Urol. Rep.*, vol. 20, no. 7, 2019, doi: 10.1007/s11934-019-0904-6.
 - (28) A. Morand, F. Cornu, J. C. Dufour, M. Tsimaratos, J. C. Lagier, and D. Raoult, “Human bacterial repertoire of the urinary tract: A potential paradigm shift,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 57, no. 3, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1128/JCM.00675-18.
 - (29) B. Abelson *et al.*, “Sex differences in lower urinary tract biology and physiology,” *Biol. Sex Differ.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1186/s13293-018-0204-8.
 - (30) L. Karstens *et al.*, “Community profiling of the urinary microbiota: Methodological considerations for low microbial biomass biological samples,” *Nat Rev Urol.*, vol. 15, no. 12, pp. 735–749, 2018, doi: 10.1038/s41585-018-0104-z.Community.
 - (31) S. A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave, G. Reid, and J. P. Burton, “The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection,” *Nat. Rev. Urol.*, vol. 12, no. 2, pp. 81–90, 2015, doi: 10.1038/nrurol.2014.361.
 - (32) M. C. Markowski *et al.*, “The Microbiome and Genitourinary Cancer: A Collaborative Review,” *Eur. Urol.*, vol. 75, no. 4, pp. 637–646, 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.043.
 - (33) W. S. Garrett, “Cancer and Microbiota,” *Science (80-.)*, vol. 348, no. 6230, pp. 80–86, 2015, doi: 10.1126/science.aaa4972.Cancer.
 - (34) M. Alfano, F. Canducci, M. Nebuloni, M. Clementi, F. Montorsi, and A. Salonia, “The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer,” *Nat. Rev. Urol.*, vol. 13, no. 2, pp. 77–90, 2016, doi: 10.1038/nrurol.2015.292.
 - (35) L. A. Gloeckler Ries, M. E. Reichman, D. R. Lewis, B. F. Hankey, and B. K. Edwards, “Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program,” *Oncologist*, vol. 8, no. 6, pp. 541–552, 2003, doi: 10.1634/theoncologist.8-6-541.
 - (36) M. Abraham, “A comprehensive , critical review of information related to the linkage of bladder cancer and cigarette smoking . The subject is of considerable current interest and the need for additional investigative work is indicated .,” vol. 54, no. 11, 1955.
 - (37) R. A. K. Possomato-Vieira, José S. and Khalil, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 12, pp. 139–148, 2016, doi: 10.1136/oemed-2013-102056.A.
 - (38) X. R. Wu, “Urothelial tumorigenesis: A tale of divergent pathways,” *Nat. Rev.*

Cancer, vol. 5, no. 9, pp. 713–725, 2005, doi: 10.1038/nrc1697.

- (39) A. G. Robertson *et al.*, “HHS Public Access bladder cancer,” vol. 171, no. 3, pp. 540–556, 2018, doi: 10.1016/j.cell.2017.09.007.Comprehensive.
- (40) P. H. Kim *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 67, no. 2, pp. 198–201, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.050.Genomic.
- (41) E. Compérat, J. Varinot, J. Moroch, C. Eymerit-Morin, and F. Brimo, “A practical guide to bladder cancer pathology,” *Nat. Rev. Urol.*, vol. 15, no. 3, pp. 143–154, 2018, doi: 10.1038/nrurol.2018.2.
- (42) D. Ramirez *et al.*, “Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer,” *BJU Int.*, vol. 117, no. 5, pp. 783–786, 2016, doi: 10.1111/bju.13345.
- (43) P. Schellhammer *et al.*, “Current Methods of Assessing and Treating Carcinoma in Situ of the Bladder With or Without Involvement of the Prostatic Urethra,” *Int. J. Urol.*, vol. 2, no. 20, pp. 8–22, 1995, doi: 10.1111/j.1442-2042.1995.tb00475.x.
- (44) C. Nolte-Ernsting and N. Cowan, “Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome,” *Eur. Radiol.*, vol. 16, no. 12, pp. 2670–2686, 2006, doi: 10.1007/s00330-006-0386-z.
- (45) N. C. Cowan, B. W. Turney, N. J. Taylor, C. L. McCarthy, and J. P. Crew, “Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour,” *BJU Int.*, vol. 99, no. 6, pp. 1363–1370, 2007, doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06766.x.
- (46) S. G. Silverman, J. R. Leyendecker, and E. S. Amis, “What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract?,” *Radiology*, vol. 250, no. 2, pp. 309–323, 2009, doi: 10.1148/radiol.2502080534.
- (47) T. W. Trinh, D. I. Glazer, C. A. Sadow, V. A. Sahni, N. L. Geller, and S. G. Silverman, “Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results,” *Abdom. Radiol.*, vol. 43, no. 3, pp. 663–671, 2018, doi: 10.1007/s00261-017-1249-6.
- (48) D. Ibáñez Muñoz, I. Quintana Martínez, A. Fernández Militino, D. Sánchez Zalabardo, L. Sarria Octavio de Toledo, and R. Cozcolluela Cabrejas, “Virtual cystoscopy, computed tomography urography and optical cystoscopy for the detection and follow-up for bladder cancer,” *Radiologia*, vol. 59, no. 5, pp. 422–430, 2017, doi: 10.1016/j.rx.2017.04.003.
- (49) A. Soubra *et al.*, “FDG-PET/CT for Assessing the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer Patients,” *Clin. Genitourin. Cancer*, vol. 16, no. 5, pp. 360–364, 2018, doi: 10.1016/j.clgc.2018.05.008.
- (50) M. P. Raitanen *et al.*, “Differences between local and review urinary cytology

- in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis,” *Eur. Urol.*, vol. 41, no. 3, pp. 284–289, 2002, doi: 10.1016/S0302-2838(02)00006-4.
- (51) B. Têtu, “Diagnosis of urothelial carcinoma from urine,” *Mod. Pathol.*, vol. 22, no. October 2008, pp. S53–S59, 2009, doi: 10.1038/modpathol.2008.193.
 - (52) R. J. Sylvester *et al.*, “Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials,” *Eur. Urol.*, vol. 49, no. 3, pp. 466–477, 2006, doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
 - (53) M. Jobczyk, K. Stawiski, W. Fendler, and W. Różański, “Validation of EORTC, CUETO, and EAU risk stratification in prediction of recurrence, progression, and death of patients with initially non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A cohort analysis,” *Cancer Med.*, vol. 9, no. 11, pp. 4014–4025, 2020, doi: 10.1002/cam4.3007.
 - (54) W. Oosterlinck *et al.*, “A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group.pdf,” *The Journal of Urology*, vol. 149, pp. 749–752, 1993.
 - (55) P. U. Malmström *et al.*, “An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer,” *Eur. Urol.*, vol. 56, no. 2, pp. 247–256, 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
 - (56) R. J. Sylvester *et al.*, “Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy after Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma,” *Eur. Urol.*, vol. 69, no. 2, pp. 231–244, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.050.
 - (57) H. W. Herr, “High-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer: Models versus reality,” *Cancer*, vol. 115, no. 23, pp. 5366–5367, 2009, doi: 10.1002/cncr.24553.
 - (58) C. Gottschick *et al.*, “The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment,” *Microbiome*, vol. 5, no. 1, p. 99, 2017, doi: 10.1186/s40168-017-0305-3.
 - (59) K. W. Lee, H. Y. Song, and Y. H. Kim, “The microbiome in urological diseases,” *Investig. Clin. Urol.*, vol. 61, no. 4, pp. 338–348, 2020, doi: 10.4111/icu.2020.61.4.338.
 - (60) B. Oresta *et al.*, “The Microbiome of Catheter Collected Urine in Males with Bladder Cancer According to Disease Stage,” *J. Urol.*, vol. 205, no. 1, pp. 86–93, 2021, doi: 10.1097/JU.0000000000001336.

- (61) J. Zeng *et al.*, “Alterations in Urobiome in Patients With Bladder Cancer and Implications for Clinical Outcome: A Single-Institution Study,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 10, no. December, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
- (62) P. D. Cani, “Human gut microbiome: Hopes, threats and promises,” *Gut*, vol. 67, no. 9, pp. 1716–1725, 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
- (63) I. Fernández-Natal *et al.*, “Dermabacter hominis: A usually daptomycin-resistant gram-positive organism infrequently isolated from human clinical samples,” *New Microbes New Infect.*, vol. 1, no. 3, pp. 35–40, 2013, doi: 10.1002/2052-2975.31.
- (64) B. Mansour *et al.*, “Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-67443-2.
- (65) H. Bi *et al.*, “Urinary microbiota - A potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer,” *J. Med. Microbiol.*, vol. 68, no. 10, pp. 1471–1478, 2021, doi: 10.1099/jmm.0.001058.
- (66) H. Lu, T. Deng, F. Liu, Y. Wang, X. Yang, and M. Xu, “*Duganella lactea* sp. Nov., *duganella guangzhouensis* sp. nov., *duganella flavida* sp. nov. and *massilia rivuli* sp. nov., isolated from a subtropical stream in pr china and proposal to reclassify *duganella ginsengisoli* as *massilia ginsengisoli* comb. nov.,” *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 70, no. 8, pp. 4822–4830, 2020, doi: 10.1099/ijsem.0.004355.
- (67) A. A. Hussein *et al.*, “Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study,” *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 39, no. 6, pp. 370.e9-370.e19, 2021, doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
- (68) A. Yacouba, M. Tidjani Alou, J. C. Lagier, G. Dubourg, and D. Raoult, “Urinary microbiota and bladder cancer: A systematic review and a focus on uropathogens,” *Semin. Cancer Biol.*, no. January, pp. 19–21, 2022, doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.010.