



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA HÜCRE
İÇİ OKSİDATİF GLUTATYON VE HÜCRE DIŞI
TİYOL-DİSÜLFİT'İN KLİNİK PROGNOSTİK
ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. FATİH KARAÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2024

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA HÜCRE
İÇİ OKSİDATİF GLUTATYON VE HÜCRE DIŞI
TİYOL-DİSÜLFİT'İN KLİNİK PROGNOSTİK
ÖNEMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. FATİH KARAÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. EMRULLAH

SÖĞÜTDELEN

2024

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 128

08.04/2022

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Mesane tümörlü hastalarda hücre içi oksidatif glutasyon ve hücre dışı tiyol-disülfit'in klinikte prognostik öneminin araştırılması.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Investigation of clinical prognostic importance of intracellular oxidative glutathione and extracellular thiol-disulfide in patients with bladder tumor.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Emrullah SÖĞÜTDELEN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Fatih KARAÖZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2022/79	Tarih (Date) 22.03.2022
	Dr.Öğr.Üyesi Emrullah SÖĞÜTDELEN'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu
Prof.Dr.Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç.Dr. Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof.Dr.Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç.Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç.Dr.Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç.Dr.Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Doç.Dr. Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç.Dr.Kübra DEĞİRMENCİ (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Dr.Öğr.Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Tıpta uzmanlık tezi için sunduğum “**Mesane tümörlü hastalarda hücre içi oksidatif glutatyon ve hücre dışı tiyol-disülfid’in klinik prognostik öneminin araştırılması**” adlı çalışmamın yazılmasındaki tüm aşamalarında bilimsel ve etik kuralların ihlal edilmediğini, çalışmamız için başka kaynaklardan yararlanılması halinde atıfta bulunulduğunu, veriler üzerinde bir tahrifat yapılmadığını, tezin tüm bölümleri ya da bazı kısımlarının daha önceden bulunduğum üniversitede veyahut başka üniversitede tez çalışması olarak yapıp sunulmadığını beyan ederim.



TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve yetkinliği kazanmamda çok büyük rolü olan, üroloji dışında da bize her konudaki tecrübesini her an aktaran hocaların hocası saygıdeğer Prof. Dr. Ahmet Metin'e,

Kliniğe başladığım günden itibaren bana bir abi olarak yaklaşan, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, üzerimde emeği çok büyük olan abim, aynı zamanda tez danışman hocam Doç. Dr. Emrullah Söğütülen'e,

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı'mız değerli hocam Prof. Dr. Uğur Üyetürk'e, değerli hocam Prof. Dr. Eray Kemahlı'ya ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Alperen Yıldız'a,

Her zaman yanımda olan asistan arkadaşım, kardeşim Dr. Muhammet Ünal Boyraz'a ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Cerrahi bir ekip işidir ve bu ekip işini başarıyla sürdüren servis, poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalıştığımız, sevgili ekip arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç veren, tez süreci boyunca da bana çok destek olan sevgili eşime ve biricik kızıma

sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL TABLOSU	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MESANE ANATOMİSİ.....	3
2.2 MESANE HİSTOLOJİSİ	3
2.2.1 UROTELYUM	4
2.2.2 LAMİNA PROPRIA	4
2.2.3 MUSKULARİS PROPRIA.....	5
2.2.4 SEROZA/ADVENTİSYA.....	5
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.4. ANA RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.4.1 TÜTÜN	6
2.4.2 MESLEKİ MARUZİYET	6
2.4.3 METABOLİK BOZUKLUKLAR	7
2.4.4 RADYOTERAPİ	7
2.4.5 CİNSİYET	8
2.4.6 KRONİK İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE MESANE SCHİSTOSOMİASİS	8
2.4.7 MESANE KANSERİ VE GENETİK.....	8
2.5 PATOLOJİK EVRELEME VE SINIFLANDIRMA	10
2.6 HİSTOLOJİK DERECELENDİRME	11
2.7 ÜROTELYAL KARSİNOM ALT TİPLERİ	12
2.8 TEŞHİS	13
2.8.1 Prezantasyon.....	13
2.8.2 Sistoskopik Muayene	13
2.8.3 Mavi ışık sistoskopi (BLC).....	14
2.8.4 İdrar Sitolojisi	15
2.9 GÖRÜNTÜLEME	16
2.9.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT) Ürografi	16
2.9.2 Ultrasonografi (USG)	17

2.9.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	18
2.9.4 Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)	20
2.10 REKÜRRENS VE PROGRESYON	23
2.11 TEDAVİ	27
2.11.1 Trans Üretral Mesane Rezeksiyonu (TUR-M)	27
2.11.2 İntravezikal Kemoterapi.....	27
2.11.3 İntravezikal Basil Calmette-Guérin (BCG) İmmünoterapisi	28
2.11.4 Kasa İnvaze Mesane Kanserinde Tedavi	28
2.12 GLUTATYON MEKANİZMASI VE TİYOL DİSÜLFİT DENGESİNİN HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMA ŞEKLİ VE SAKLANMA KOŞULLARI	32
3.2 KİMYASALLAR	33
3.3 HÜCRE DIŞI (SERUM) TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİ ÖLÇÜMÜ	33
3.4 HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYİ TAYİNİ.....	33
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	35
5. BULGULAR	36
5.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Hücre Dışı Tiyo-Disülfid ve Hücre İçi Okside- Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması;.....	37
5.2 T Evresine Göre Hücre Dışı Tiyo-Disülfid ve Hücre İçi Okside-Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	39
5.3 Hastaların Derece Grubuna Göre Hücre Dışı Tiyo-Disülfid ve Hücre İçi Okside- Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	41
5.4 Hastaların Tümör Boyutuna Göre Hücre Dışı Tiyo-Disülfid Ve Hücre İçi Okside- Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	43
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
8. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

μmol/L: Mikromol/Litre

ADC: Görünür difüzyon katsayısı

AUA: Amerikan Üroloji Derneği

BAİBÜ: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

BCG: Basil Calmette-Guérin

BLC: Mavi ışık sistoskopisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Mesane tümörü antijeni

CIS: Karsinoma in situ

DM: Diabetes Mellitus

DTNB: 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic) acid, Ellman reaktifi,

DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

EBRT: Eksternal ışın radyoterapisi

EORTC: Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi

FDG: 2-Florin-18-floro-2-deoksi-d-glikoz

FGFR3: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 3

GA: Güven Aralığı

GSH: Redükte Glutasyon

GSSG: Okside glutasyon

GSSG-GSH: Okside-redükte glutasyon

HAL: Heksaminolevulinat

HG: High Grade

HPF: Yüksek büyütme alanı

IMRT: Yoğunluk ayarlı RT

LG: Low Grade

MH: Mikroskopik hematüri

MIBC: Kasa invaziv mesane kanseri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAC: Neoadjuvan kemoterapi

NMIBC: Kasa invaze olmayan mesane kanseri

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

PUNLMP: Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

RB1: Retinoblastom geni

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RT: Radyoterapi

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

SH: Nativ Tiyol

SH-SS: Tiyol-Disülfit

SI: Erken tek doz kemoterapi

SS: Disülfit

TCA: Trichloroacetic acid

TDH: Tiyol-disülfit homeostazisi

TGSH: Toplam GSH

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

TP53: Tümör protein 53

TT: Total tiyol

TUR: Transüretral rezeksiyon

TUR-M: Transüretral rezeksiyon-mesane

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WLC: Beyaz ışık sistoskopisi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması	10
Tablo 2. Rekürrens ve progresyon skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları	24
Tablo 3. Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı	25
Tablo 4. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama.....	26
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna göre hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri.....	37
Tablo 6. Hastaların evresine göre hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri.....	39
Tablo 7. Hastaların derecesine göre hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri.....	41
Tablo 8. Hastaların tümör boyutuna göre hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri.....	43

ŞEKİL TABLOSU

Şekil 1. Mesane Diyagramı	14
Şekil 2. Mesane sol yan duvarından kaynaklanan 8 cm’lik kitlenin bilgisayarlı tomografi ürografi fazı görüntüsü.....	17
Şekil 3. Mesanede kitlenin gri-skala ultrasonografi görüntüsü.....	18
Şekil 4. Manyetik rezonans görüntülemeye multifokal ürotelyal karsinom görünümüne	20
Şekil 5. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografide mesane tümörü ve lenf nodlarının tutulum görüntüleri	22



ÖZET

Amaç: Kanser hastalığının patogeneğinde antioksidan ve oksidan parametreler arasındaki denge bozukluğunun rol aldığı bilinmektedir. Mesane tümörlü hastalarda da bu dengenin bozulmasının rol alabileceği düşünüldü. Bu sebeple mesane kanseri hastalarında hücre içi glutasyon ve hücre dışı tiyol-disülfid parametrelerinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif bir araştırma olarak yönetilmiştir. BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran kişilerde yapılan tetkikler sonucunda mesane ürotelyal karsinomu ön tanısı koyulan 63 hastaya mesane ürotelyal karsinomu ön tanısı koyuldu. Çalışma kriterlerine uymayan hastalar çıkarıldığında geriye toplam 54 hasta kaldı. 54 tane de sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar üzerinde hücre içi oksidatif glutasyon ve hücre dışı tiyol-disülfid parametreleri çalışıldı ve çıkan sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunda total tiyol, nativ tiyol, redükte glutasyon seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda disülfid, okside glutasyon, SS/SH yüzde oranı ve GSSG/GSH oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Subgrup analizimizde mesane kanseri hastalarının patolojik değerlendirilmesinde low grade ve high grade grubunu karşılaştırdığımız zaman total tiyol ve nativ tiyol low grade grubunda, high grade grubuna göre yüksek bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç: Mesane kanseri hastalarında çalıştığımız parametrelere bakıldığında oksidan parametre olan disülfite doğru kayma ve tiyol seviyelerindeki azalmanın, ayrıca okside glutasyonun artması, redükte glutasyonun azalmasının, tümör varlığı için anlamlı olabileceği gösterildi. Mesane tümör derecesine göre bakıldığında da derece yükseldikçe total tiyol ve nativ tiyol seviyelerinin azaldığı sonucuna ulaşarak hastalığın seyri açısından yol gösterici olabileceği gösterildi. Ancak daha net sonuçlar elde etmek için daha fazla ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mesane tümörü, oksidatif stres, tiyol, disülfid, glutasyon

ABSTRACT

Objective: It is known that the imbalance between antioxidant and oxidant parameters plays a role in the pathogenesis of cancer. It was thought that the imbalance of this balance may also play a role in patients with bladder tumors. For this reason, it was aimed to investigate the relationship between intracellular glutathione and extracellular thiol-disulfide parameters in bladder cancer patients.

Materials and Methods: This study was managed as a prospective study. As a result of the examinations performed on the individuals who applied to the Urology Polyclinic of BAIBU Education and Research Hospital, 63 patients were diagnosed with bladder urothelial carcinoma. When patients who didn't meet the study criteria were excluded, a total of 54 patients left. Also 54 health volunteers were included in the study. Intracellular oxidative glutathione and extracellular thiol-disulfide parameters were studied on these patients and the results were compared between the groups.

Results: There was no statistically significant difference in age and gender between the patient and control groups ($p>0.05$). Total thiol, native thiol, reduced glutathione levels were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group ($p<0.05$). Disulfide, oxidized glutathione, SS/SH percentage ratio and GSSG/GSH ratio were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.05$). In our subgroup analysis, when we compared the low grade and high grade groups in the pathological evaluation of bladder cancer patients, total thiol and native thiol were found to be higher in the low grade group compared to the high grade group. The results were statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: When we look at the parameters we studied in bladder cancer patients, it was shown that the shift towards disulfide, which is an oxidant parameter, and the decrease in thiol levels, as well as the increase in oxidized glutathione and the decrease in reduced glutathione, could be significant for the presence of tumor. When we look at the bladder tumor grade, it was shown that total thiol and native thiol levels decrease as the grade increases, which could be a guide for the course of the disease. However, more and comprehensive studies are needed to obtain clearer results.

Keywords: Bladder tumor, oxidative stress, thiol, disulfide, glutathione

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri, üriner sistemde en sık görülen malignitedir. 2018 yılında mesane kanseri tanısı, dünya çapında 549.393 hastaya koyuldu ve 199.922 hasta mesane kanseri sebebiyle bağlı vefat etti.(1) Her ne kadar yaşa standardize edilmiş insidans farklı coğrafyalarda çeşitlilik gösterse de gelecek on yılda artmaya devam etmesi öngörülmüyor.(2) Mesane kanseri için çok sayıda risk faktörü belirlendi. Sigara, coğrafya, yaş, cinsiyet, kanserojen maddelere maruziyet başlıca olanlarıdır. Bunların içinde de sigara içmek en yaygın olanıdır.(1) Yaşa standardize edilmiş ölüm oranları iyi gelişmiş ülkelerde düşmeye başlarken, dünyanın düşük gelirli kesimlerinde artma eğilimi gösteriyor.(3)

Mesane kanseri vakalarının çoğu alt tipte değişici hücreli karsinomdur (geri kalanı skuamöz hücreli, sarkom, lenfoma ve adenokarsinomu içerir) ve bunların yaklaşık %75'i kas invaziv olmayan mesane kanseridir.(4) Mesane kanseri vakalarının yaklaşık dörtte biri ve değişici hücreli karsinom dışı alt tiplerin çoğu, sistemik kemoterapi ve/veya immünoterapi, radikal tedavi (sistektomi veya radyoterapi) veya palyasyon gerektiren kas invaziv formudur.(5) Mesane kanseri vakalarının çoğu hematüri veya alt üriner sistem depolama semptomlarıyla ortaya çıkarken, vakaların geri kalanı asemptomatik veya tesadüfi bulgulardır.(6)

Oksidatif stres, antioksidanların etkinliği ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin arasında olan dengenin bozulması sebebiyle oluşan durumdur.(7)

Kanser patofizyolojisinde oksidatif stresin etkisini daha iyi anlamak için kullanılan birçok biyobelirteç vardır. Antioksidan savunma enzimlerinin tespitinin kullanılması onkolojide büyük bir teşhis potansiyeline sahiptir. Düşük antioksidan durumunun ve artmış oksidatif stres düzeylerinin kanser hastalarında, onkolojik tedavinin başlamadan önce bile tespit edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(8)

Glutasyon (GSH), canlı organizmalarda en çok bulunan antioksidandır ve çoğu hücreyel redoks homeostazisini koruyan birçok fonksiyona sahiptir. GSH, yeterli düzeyde sisteyi korur ve ksenobiyotikleri detoksifiye ederken aynı zamanda kanser hücrelerine terapötik direnç kazandırır. Ancak GSH metabolizması çeşitli malignitelerde hem faydalı hem de patojenik rol oynar. Kanserojenlerin detoksifikasyonu ve uzaklaştırılmasında önemli rol

oyunar. Bu yolda oluşan değişiklikler hücresinin canlılığı için önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek GSH seviyeleri, metastaz yükünün artması ile ilgilidir. İlişkili olduğu tümörün ilerlemesini teşvik eder. (9)

Tiyol, karbon atomuna hidrojen ve kükürt atomlarının bağlanmasıyla oluşur. Organik bir bileşik olan tiyol, oksidatif stres oluşumunu önlemek için önemli bir rol oynar.(10) Tiyollere bağlı olan fonksiyonel sülfhidril grupları (-SH), antioksidan enzimler için substrat gibi işlevde bulunur. Ayrıca serbest radikal temizleyici işlevi de görür. Tiyol grupları oksidatif stres şartları altında, disülfid bağları (-S-S-) olarak adlandırılan tersinir formlarına dönüşür.(11) Oluşan disülfid bağları tekrardan tiyol gruplarına indirgenir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazisi (TDH) sağlanmış olur.(12)

Son yıllarda yapılan çalışmalar TDH'deki bir değişikliğin patogeneizde rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle dinamik TDH'nin belirlenmesi, farklı patolojik, fizyolojik ve biyokimyasal süreçler ile ilgili önemli bilgiler verebilir. Kolay, ucuz ve pratik olan bu yöntem herhangi bir ayırma aşaması gerektirmez ve testler tam otomatik analizör kullanılarak gerçekleştirilir.

Bu çalışmada hücre içi glutatyon ve hücre dışı tiyol-disülfitin mesane kanseri arasındaki ilişkinin, klinikteki prognostik faktörü üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MESANE ANATOMİSİ

Mesane, pelvis boşluğunda pubik kemiklerin arkasında yer alan üzerinde peritonun olduğu çoğunlukla ekstraperitoneal yerleşimli bir organdır. Üst kısmı çoğunlukla epitelle kaplıdır ve oblitere olmuş fibröz bir embriyolojik yapı olan urakus ile devam eder. Urakus, karın ön orta hattında ilerler ve bitiş noktası umblikustur.(13) Trigonun alt tarafında uzanan yüzeysel uzunlamasına bir tabaka ile birlikte laminer bir yapı mesane tabanını oluşturur. Mesane boynu prostat tabanına sıkıca yapışıktır ve mesanenin mukozası prostatik üretra ile devamlılık halindedir. (13)

Mesanenin kanlanması internal iliak arterden dallanan superior vezikal arter ve inferior vezikal arter ile olur. Venöz drenajında görevli olan damar internal iliak vendir. Lenfatik drenajında da internal iliak lenf nodları ve eksternal iliak lenf nodları rol oynar.

2.2 MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane duvarını toplam dört tabaka oluşturur. Bunlar içten dışa doğru sırasıyla;

- epitel (ürotelyum),
- lamina propria,
- muskularis propria,
- adventisya/seroza

olarak sıralanır. (14)

2.2.1 ÜROTELYUM

Mesanenin, üreterlerin, renal pelvisin ve kalikslerin histolojik yapıları birbirinin aynısıdır. Hepsinin mukozasında çok katlı değişken epitel diğer ismiyle transizyonel epitel vardır. Transizyonel terimi, epiteldeki histolojik görünümde non-keratinize skuamoz ve psödostratifiye kolumnar epitel arasında bir geçişin olması nedeniyle kullanılmıştır. Mesane boş olduğunda epitelin kalınlığı 5-6 sıradır, mesane dolduğu zaman da epitelin kalınlığı 3-4 sıraya düşer ve yüzeyde bulunan hücreler yassı hal alır. Epitel üç hücre tabakasından oluşur; yüzeyel hücreler, intermediyer hücreler ve bazal hücreler. Yüzeyel hücreler, eliptik ve şemsiye benzeri görünümde olup büyük hücrelerdir. Üriner boşlukla ilişkilidirler. Bu hücrelerde, çift çekirdek olup ve yoğun eozinofilik sitoplazma mevcuttur. Ancak yüzeyel hücreler, intermediyer hücrelere göre daha küçüktürler. İntermediyer hücreler, mesane boşken beş hücre kalınlığında olup, bazal membrana dik bir şekilde uzanırlar. Nükleusları yuvarlaktır, ince granüler kromatinleri vardır. Sitoplâzmaları ise daha geniş ve vakoullüdür. Bu hücreler desmozomlar ile birbirleriyle bağlantılıdır. Sitoplazmik membranları daha belirgindir. Mesane dolu olunca bu tabaka belirginliğini kaybedebilir. Bir sıra hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak da görülebilir. Bazal tabaka ise sadece mesane boşken bulunur. Küboidal hücrelerin oluşturduğu ince tabaka şeklinde izlenir.(14)

2.2.2 LAMİNA PROPRIA

Lamina propria, ürotelyumun en alt tabakası olan mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında bulunur. Oldukça yoğun bir damarlanması vardır. Lenfatik yollar, duysal sinirler ve biraz elastik lifin bulunduğu gevşek bir bağ dokusundan oluşur. Mesanede ve üreterde lamina propria gevşek bir halde bulunur. Bu sebeple mesane kasıldığı zaman mukozal katlantılar oluşmaktadır. Mesanede bu tabakanın ortalarında orta büyüklükte arterler ve venler yer alır. Kesitlerde görülen düz kas hücreleri bu arter ve venler ile ilişkili olup muskularis propria ile karıştırılmamalıdır. Bu kas demetleri izole bantlar halinde de görülebilir. Sürekli kalın bir kas tabakası halinde de bulunabilirler.(14)

2.2.3 MUSKULARİS PROPRIA

Muskularis propria toplam üç tabakadan oluşur. İç tabakada ve dış tabakada longitudinal kas demetleri, orta tabakada sirküler kas demetleri bulunur. Mesane boynunda bu üç tabaka birbirine karışmadan devam eder. Mesanenin diğer kısımlarında ise üç tabaka birbirine karışmış durumdadır. Uzunım şekilleri belirsizdir. Erkeklerde muskularis propria tabakası mesane boynundan prostata doğru devam edince, prostatın fibromusküler dokusuna gelir. Kadınlarda ise üretra duvarı içinde kas demetleri ile devamlılık gösterir. Muskularis proprianın kalınlığı kişilerin belli özelliklerine göre farklılık gösterebilir.(14)

2.2.4 SEROZA/ADVENTİSYA

Seroza, mesanenin üzerini kaplayan ve peritoneal tabaka ile devam eden ince bir bağ dokusundan oluşan tabakadır. İçerisinde kan damarlarını bulundurur. Adventisya ise serozanın olmadığı mesane bölgelerinde bulunan, gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır.(15)

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri, dünyada en sık tanı koyulan onuncu kanserdir. Yaşa standardize edilmiş insidans oranına bakıldığında (100 000 kişi yılı başına) dünya çapında erkekler için 9,5 ve kadınlar için 2,4'tür. Avrupa Birliği'nde ise erkekler için 20 ve kadınlar için 4,6'dır. Dünya çapında, mesane kanseri yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı (100.000 kişi yılı başına) erkekler için 3,3, kadınlar için 0,86 idi. Bazı kayıtlarda mesane kanserinin insidansının ve mortalitesinin azaldığı belirtilmiştir; bunun sebebi de nedensel ajanların etkisindeki bir azalmayı yansıtmaktadır.(16)

2.4. ANA RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1 TÜTÜN

Sigara içmek ürotelyal hücreli karsinomun (böbrek pelvisi ve üreter kanserlerini de içerir) en önemli risk faktörüdür. Yapılan araştırmalar Avrupalıların %22,8'inin, Kuzey Amerikalıların %18,1'inin ve Çinli erkeklerin %52,9'unun sigara içtiğini tahmin ettiğinden, bunun yakın gelecekte önemli bir mesane kanseri risk faktörü olmaya devam etmesi beklenmektedir. Sigara içme ile mesane kanseri riski arasındaki ilişkiyi bazı çalışmalar ve çeşitli sistematik incelemelerde özetlenmiştir. Bununla birlikte, bu incelemelerden bu yana, daha sağlam tahminlere, daha ayrıntılı alt grup analizlerine ve doz-yanıt araştırmalarıyla mesane kanseri riskinin ölçülmesine olanak tanıyan başka ilgili çalışmalar ortaya çıkmıştır.(17)

Daha önceki bir meta-analizin sonuçlarından çıkarılan verilere göre, tanı sırasında sigara içen hastalarda (hala sigara içmeye devam edenler), hiç sigara içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme riski 3,33 kat daha fazlaydı ve daha önce sigara içmiş olanlar için özet olasılık oranı 1,98'di; Yaşa göre düzeltilmiş bu risk tahminleri, erkekler ve kadınlar arasında karşılaştırılabilir nitelikteydi.(18) Ayrıca, mesane kanseri riski, kişinin bir günde içtiği sigara sayısı ve sigara içtiği yıl sayısı ile birlikte artmıştı.(17)

2.4.2 MESLEKİ MARUZİYET

Kauçuk sanayisinde kullanılan boya ürünü orto-toluidin güçlü bir insan mesane kanserojeni gibi görünmektedir ve düzenleyici otoritelerin mevcut iş güçlerine yeterli koruma sağlandığından emin olmak için bu kimyasala ilişkin standartlarını gözden geçirmeleri gerekecektir.(19)

Aromatik aminlere yoğun şekilde maruz kalan boya işçileri arasında, maruziyeti kestikten yaklaşık sonra otuz yıl geçse bile sonrasında mesane kanseri riskinin önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir.(20)

Arsenik, kurşun, vanadyum ve cıva gibi maddeler insan sağlığı üzerinde geri dönülemez etkiler yaratacak ve karaciğer, pankreas, prostat, meme, böbrek ve mesane kanserleri gibi çeşitli hastalıklara neden olacaktır. Ağır metallere maruziyetin çeşitli yollarla azaltılması,

bu sistemle ilgili birçok hastalığın önlenmesini sağlayabilir, böbrek ve mesane kanserlerinin görülme sıklığını azaltabilir.(21)

2.4.3 METABOLİK BOZUKLUKLAR

Diabetes Mellitus'un (DM) mesane kanseri riski ile ilişkisi, tutarsız sonuçlarla çok sayıda meta-analizde değerlendirilmiştir. Spesifik alt popülasyonları analiz ederken DM, özellikle erkeklerde mesane kanseri ve kansere özgü mortalite riskiyle ilişkilendirildi.(22) Tiazolidindionlar (pioglitazon ve rosiglitazon), tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral hipoglisemik ilaçlardan pioglitazon kullanımının, daha yüksek doz ve daha uzun tedavi süresi ile bağlantılı görünen mesane kanseri riskindeki artışla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.(23) Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), sağlık profesyonellerinin aktif mesane kanseri olan hastalara pioglitazon reçete etmemelerini önermektedir.(24)

2.4.4 RADYOTERAPİ

Jinekolojik maligniteler için eksternal ışın radyoterapisinden (EBRT) sonra, göreceli risklerin (RR) 2-4 olduğu sekonder mesane malignite oranlarında artış rapor edilmiştir.(25)

Son zamanlarda, prostat kanseri için yoğunluk ayarlı RT (IMRT) gibi modern yöntemlerle radyoterapi (RT) alan hastalarda, mesane ve rektal ikincil malignite oranlarının daha düşük olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, daha uzun takip verileri henüz mevcut olmadığından ve mesane kanserinin gelişmesi uzun bir süre gerektirdiğinden, radyasyonla tedavi edilen ve uzun yaşam beklentisi olan hastaların mesane kanserine yakalanma riski daha yüksektir.(26)

2.4.5 CİNSİYET

Erkeklerde mesane kanseri gelişme ihtimali kadınlara oranla daha yüksektir. Ancak kadınlarda hastalık daha ileri düzeydedir ve hayatta kalma oranları daha kötüdür. Yaklaşık 28.000 hastayı kapsayan bir meta-analiz, radikal sistektomi sonrası erkek cinsiyete kıyasla kadın cinsiyetin daha kötü bir sağkalım sonucu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (27)

2.4.6 KRONİK İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE SCHİSTOSOMİASİS

Mesane schistosomiasis, Asya, Afrika, Karayipler ve Güney Amerika'da yaklaşık 600 milyon kişinin bu hastalıkla karşı karşıya kaldığı, sıtmadan sonra en sık görülen ikinci paraziter enfeksiyondur.(28) İnvazif skuamöz hücreli karsinom (SCC), şistozomiyazdan farklı olarak kronik idrar yolu enfeksiyonunun varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Bazı serilerde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda mesane kanseri riskinin iki kat arttığını bildiren çeşitli vaka kontrol çalışmalarında mesane kanseri ile idrar yolu enfeksiyonu arasında doğrudan bir ilişki gözlemlenmiştir.(29)

Benzer şekilde, idrar taşları ve ürotelyumun kronik tahrişi veya iltihabı, mesane kanseri için ortaya koyulan risk faktörlerindendir. Vaka kontrolü ve kohort çalışmalarının bir meta-analizinde de idrar taşı öyküsü olan hastalarda, mesane kanseri ile pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.(30)

2.4.7 MESANE KANSERİ VE GENETİK

Mesane kanserinin tedavisi son yıllarda cerrahi, kemoterapi ve immunoterapiyle sınırlıydı. Son dönemlerde moleküler değişikliklerin kapsamlı analizi ile birlikte yeni tedavi yaklaşımları oluşturuldu.

Mesane kanserindeki moleküler patolojinin tarihsel tanımı polimeraz zincir reaksiyonu ve genomik hibridizasyon tekniklerinin ortaya çıkışı, Mesane kanserinde yer alan değişikliklerin DNA seviyesinde araştırılmasına olanak sağlamıştır.(31) Kasa invaze

olmayan mesane kanserleri tüm mesane kanserlerinin %60'ını temsil eder. Bu kanser tipi kromozom 9'un heterozigotluğunun bulunmaması ile karakterize edilir ve moleküler düzeyde, vakaların %85'inde meydana gelen FGFR3 mutasyonu olarak mevcuttur. Vakaların yalnızca %15'inde bu tümörler kasa invaze mesane kanseri olarak gelişir. Bu şekilde karsinoma in situ, her ne kadar bu histolojik tipin agresifliği aynı zamanda ek mutasyonlar ve kopya sayısı istikrarsızlığından da kaynaklanıyor olsa da tümör baskılayıcı genler TP53 ve RB1'in kaybıyla karakterize edilir. (32)



2.5 PATOLOJİK EVRELEME VE SINIFLANDIRMA

Mesane kanserinde 2017 TNM sınıflandırması yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemidir.

Tablo 1. Mesane Kanseri 2017 TNM Sınıflandırması

T - Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör saptanmamış
Tis	Karsinoma in situ “düz lezyon”
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Tümör kas tabakasını invaze etmiş
T2a	Tümör yüzeysel kas dokusunu (iç yarısını) invaze etmiş
T2b	Tümör derin kas dokusunu (dış yarısını) invaze etmiş
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle mevcut)
T4	Tümör aşağıdakilerin herhangi birine invaze; Prostat, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülü, uterusu veya vajinayı invaze etmiş
T4b	Tümör pelvik duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N – Bölgesel Lenf Düğümleri	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Kemik pelviste 1 adet lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N2	Kemik pelviste birden çok lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N3	Ana iliak lenf düğüm(ler)ine metastaz
M – Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Bölge dışı lenf düğümü metastazı
M1b	Diğer uzak metastazlar

2.6 HİSTOLOJİK DERECELENDİRME

WHO 2004-2016 sınıflandırma sistemi şu anda klinik uygulama açısından WHO tarafından desteklenmektedir. Bununla birlikte WHO 1973 halen kullanılmaktadır. Herhangi bir derecelendirme sisteminin klinik uygulaması için dikkate alınması gereken en önemli parametreler, gözlemciler arası tekrarlanabilirliği ve prognostik değeridir. Bu kılavuzlar, her iki sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılan tümörler için öneriler sağlar.(33)

WHO 1973 derecelendirmesi;(33)

- Grade 1: İyi differansiye
- Grade 2: Orta differansiye
- Grade 3: Kötü differansiye

WHO 2004/2016 derecelendirmesi;(33)

- Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
- Düşük dereceli karsinom (Low Grade)
- Yüksek dereceli karsinom (High Grade)

2.7 ÜROTELYAL KARSİNOM ALT TİPLERİ

Şu anda ürotelyal karsinomun kullanılan alt tipleri şunlardır;(34)

- Ürotelyal karsinom (tüm vakaların %90'ından fazlası);
- Skuamöz veya glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinomlar;
- Mikropapiller ürotelyal karsinom
- Nested/mikrokistik varyant;
- Büyük nested varyant;
- Mikrotübüler ürotelyal karsinom
- Plazmasitoid, taşlı yüzük varyant
- Lenfoepitelyoma benzeri varyant
- Dev hücreli, diffüz, undifferansiye varyant
- Sarkomatoid ürotelyal karsinom
- Diğer nadir farklılaşmalara sahip bazı ürotelyal karsinomlar
- Parsiyel nöroendokrin diferansiyon gösteren ürotelyal karsinomlar (nöroendokrin farklılaşması, % verilecektir)
- Saf nöroendokrin karsinom

Yeni WHO 2022'de tüm alt tipler high grade olarak kabul edilmektedir.(35) Örnekteki alt tipin yüzdesi, prognostik değere sahip olduğu gösterildiğinden rapor edilmelidir. Çoğunluğu saf high grade olan kasa invaziv mesane kanseridir. (MIBC'dir). (36,37)

2.8 TEŞHİS

2.8.1 Prezantasyon

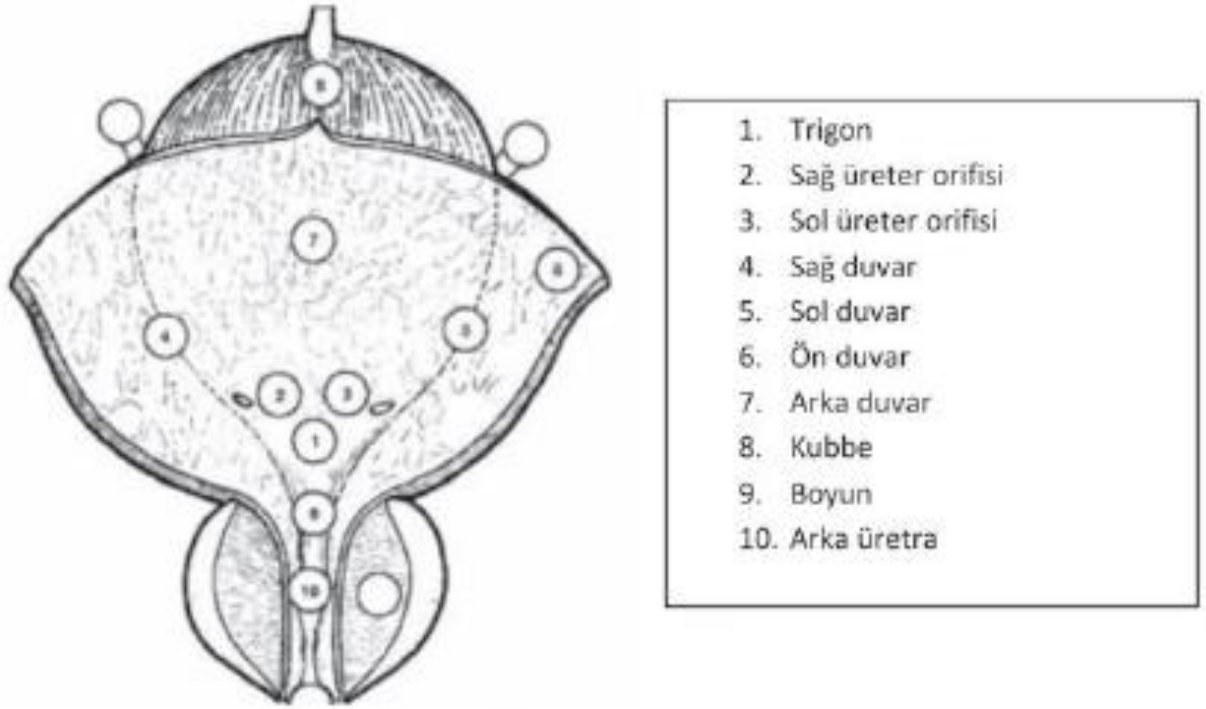
Mesane kanseri hastaları için en yaygın ilk geliş şikayeti ağrısız hematüridir (makroskopik veya mikroskobik). Bununla birlikte, özellikle karsinoma in situ (CIS) hastalarında ilk belirti sık sık tualete gitme, acil işeme isteği ve ağrılı işeme gibi irritatif işeme semptomları olabilir. Ağrı ve konstitüsyonel semptomlar genellikle lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan hastalarda mevcuttur ve genellikle kötü prognoza ilişkilidir. Mesane kanseri prevalansı, gross hematüri ile başvuran hastalarda %10 ile %20 arasında, mikroskobik hematüri (MH) ile başvuran hastalarda ise %3 ile %5 arasında değişmektedir.(38) MH'li hastalarda mesane kanseri görülme sıklığının çok daha düşük olduğu ve tüm MH vakalarının yaklaşık %18'i tamamen iyi huylu nedenlere sahip olsa da, olası mesane kanseri için tam bir incelemeden fayda görecektir optimal grup konusunda bazı tartışmalar vardır. Amerikan Üroloji Derneği (AUA), bilinen iyi huylu bir hastalık olmadığında, yüksek büyütme alanı (HPF) başına 3 veya daha fazla eritrosit olarak tanımlanan MH'li 35 yaş ve üzeri tüm hastalarda tam tanısal inceleme yapılmasını önermektedir.(39) Bununla birlikte, diğer kuruluşlar, HPF başına eritrosit sayısı 25'ten az olan, 35 ila 50 yaşları arasındaki, sigara içmeyen kadınlarda tanısal inceleme yapılmamasını önermektedir.(40)

Gross hematürisi veya anlamlı MH'si olan hastalara yapılması gereken incelemelerde sistoskopi, idrar sitolojisi ve üst üriner sistem görüntülemesi yer almaktadır.

2.8.2 Sistoskopik Muayene

Beyaz ışık sistoskopisi (WLC), fleksibl sistoskop kullanılarak mesane kanserinin ilk tanısal incelemesi sırasında standart kullanılır. Papiller mesane tümörünün tespiti için WLC'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %62 ila %84 ve %43 ila %98 arasındadır. Küçük papiller lezyonlar ve CIS için duyarlılığı azalır.(41) Ofis sistoskopisinde tespit edilen anormal mesane lezyonlarının neredeyse tamamının, histolojiyi ve invazyon derinliğini belirlemek için ameliyathanede rijit bir sistoskop kullanılarak rezeke edilmesi gerekir. Fleksibl WLC'ye benzer şekilde, rijit WLC de operatöre bağımlıdır, küçük papiller ve düz lezyonların saptanmasında düşük duyarlılığa sahiptir ve rezeksiyon

sınırlarının belirlenmesinde yetersiz yetenek gösterir.(42) Sistoskopi yapılırken Şekil 1'de gösterilen mesane diyagramındaki her yere bakılacak şekilde sistematik bir sistoskopi bakışı yapılmalıdır. Lezyonların yeri diyagramda olduğu gibi bulundukları yerlerin belirtilmesi önerilmektedir.



Şekil 1. Mesane Diyagramı

2.8.3 Mavi ışık sistoskopi (BLC)

Bu teknoloji ilk olarak Avrupa'da geliştirildi ancak daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-M) sırasında sert WLC ile birlikte kullanılmak üzere ve yüksek nüks riski taşıyan hastaların gözetimi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylandı. Heksaminolevulinat (HAL) bu teknolojiye kullanılan ajandır. HAL, neoplastik dokunun mitokondrisinde tercihen protoporfirin IX ve diğer fotoaktif porfirinleri biriktiren ve mavi ışığa maruz kaldığında floresans yayan bir hem öncüsüdür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 17 merkezde gerçekleştirilen faz III prospektif bir çalışma, esnek BLC için kanser tespitinde benzer

gelişmeler olduğunu gösterdi.(43) Fleksibl BLC, genellikle mesane kanserinin herhangi bir patolojik kanıtı öncesinde mesane lezyonlarının ilk incelemesi için kullanılmaz ve şu anda sadece Başlangıç TUR-M'sini ve/veya intravezikal tedaviyi takiben yüksek nüks riski taşıyan hastalarda gözetim için önerilir. TUR-M sırasında BLC'nin WLC'ye kıyasla bir diğer önemli avantajı, rezeksiyon sınırlarını belirleme yeteneğinin artmasıdır. Ameliyat öncesi veya muayene öncesi ziyaret kateterizasyonu ihtiyacı ve endoskopik ekipmanın satın alınmasıyla ilgili maliyet, bu teknolojinin potansiyel dezavantajlarından bazılarıdır.(44)

2.8.4 İdrar Sitolojisi

Malign özellikteki ürotelyal hücrelerin idrarda veya mesane irrigasyon sıvısında mikroskop altında görülmesi esasına dayanarak bakılır. Bu hücrelerin nükleusu büyük ve irregülerdir. Nükleus, sitoplazmaya göre daha büyüktür. İyi diferansiye tümör hücreleri daha iyi tutundukları için iyi farklılaşmış olan, düşük gradeli tümörlerde duyarlılık daha düşüktür. Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek gradeli tümörlerde idrar sitolojisi %38-65 oranında pozitif bulunmuştur. Bulunan bu oran G3 tümör rekürrensi olan hastalarda %33-95, evresi T2'den ileri olan tümörlerde %37-100 olarak bulunmuştur. Kıdemli çalışanların baktığı sitolojilerde iyi sonuçlar çıkıyor. Ancak yine de düşük gradeli tümörlerde %4-31 oranlarındaki düşük duyarlılık nedeniyle tek başına yeterli olmamaktadır. Sadece sistoskopiye ek olarak çalışılmalıdır.(45)

Mesane tümörü antijeni (BTA) stat testi, idrarda mesane tümörü ile ilişkili antijeni (insan kompleman faktörü H ile ilişkili protein) tespit eden hızlı, invaziv olmayan, kalitatif bir idrar testidir. Mesane kanserli hastalarda mesane tümörü antijenini tespit etmeye yönelik immünokromatografik bir reaksiyondur. Mevcut üriner tümör belirteçlerinin sınırlaması, klinik olarak yüksek yanlış pozitiflik oranı olarak ortaya çıkan düşük özgüllükleri ve pozitif öngörü değerleridir. Mesane kanserini tespit etmede BTA stat testinin tanısal değerinin idrar sitolojisinden üstün olup olmadığı tartışmalıdır.(46)

2.9 GÖRÜNTÜLEME

2.9.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT) Ürografi

Tespitte %91 ve evrelemede %35-55 olarak rapor edilen tanısal doğruluk oranıyla ürotelyal karsinomun tespitinde ve evrelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri içinde en sık kullanılanıdır.(47) BT'nin mesane duvarının katmanlarını ayrı ayrı tanımlayamaması nedeniyle T1, T2 ve T3a arasında doğru ayırım yapma konusunda kısıtlamaları olmasına rağmen, yüksek dereceli T3b ve T4 tümörlerin perivezikal invazyonuna ilişkin yararlı evreleme bilgileri sağlayabilir.(48) Genel olarak BT, periveziküler invazyonun ($\geq T3$) saptanmasında %49 ile %93 arasında değişen orta düzeyde doğruluk sağlar. BT'de lenf nodu tutulumunun belirlenmesi genellikle lenf nodu boyutuna ve şekline dayanır. Lenf düğümlerinin kısa eksen çapı pelvis ve karın bölgesinde sırasıyla 8 ve 10 mm'den büyükse görüntülemede patolojik olarak düşünülür. Lenf nodu boyutu hem metastatik lenf nodu tanısı için hem de mesane kanseri olan hastalarda bir prognoz belirteci olarak önemlidir. (49)

Şekil 2'de gösterilen gross hematürisi olan 67 yaşında erkek hastanın BT ürografisinde mesane sol yan duvarından kaynaklanan yaklaşık 8 cm'lik bir kitle mevcut. Perivezikal şeritlenme ve nodülarite, tümörün ekstraveziküler yayılımını ($\geq T3$) göstermektedir. Büyük divertikül sağ posterolateral mesane duvarından kaynaklanmaktadır. Rektosigmoid (T4) tutulumuyla birlikte tümörün ekstravesiküler yayılımı gösterilmiştir.(50)



Şekil 2. Mesane sol yan duvarından kaynaklanan 8 cm’lik kitlenin bilgisayarlı tomografi ürografi fazı görüntüsü

2.9.2 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi, böbrek kitlelerinin tespitinde, hidronefrozun saptanmasına ve mesanede içindeki kitle lezyonların görüntülenmesini sağlayabilir (Şekil 3).(51) BT ürografi ile ultrasonografiyi karşılaştıran bir çalışmada, mesane kanseri tanısı için BT ürografi ve ultrasonografinin özgüllüklerinin benzer olduğunu ancak duyarlılığa bakıldığında BT ürografinin daha üstün olduğu görülmüştü. BT ürografisi veya ultrasonografisi pozitif çıkan hastalara artık ilk olarak fleksible sistoskopi ile bakmanın yerine, daha kapsamlı değerlendirme ve gerekirse şüpheli alanlardan biyopsi alınması veya transüretral rezeksiyon (TUR) yapılması için doğrudan rijit sistoskopiye yönlendirilmesi önerilmektedir.(52)



Şekil 3. Mesanede kitlenin gri-skala ultrasonografi görüntüsü

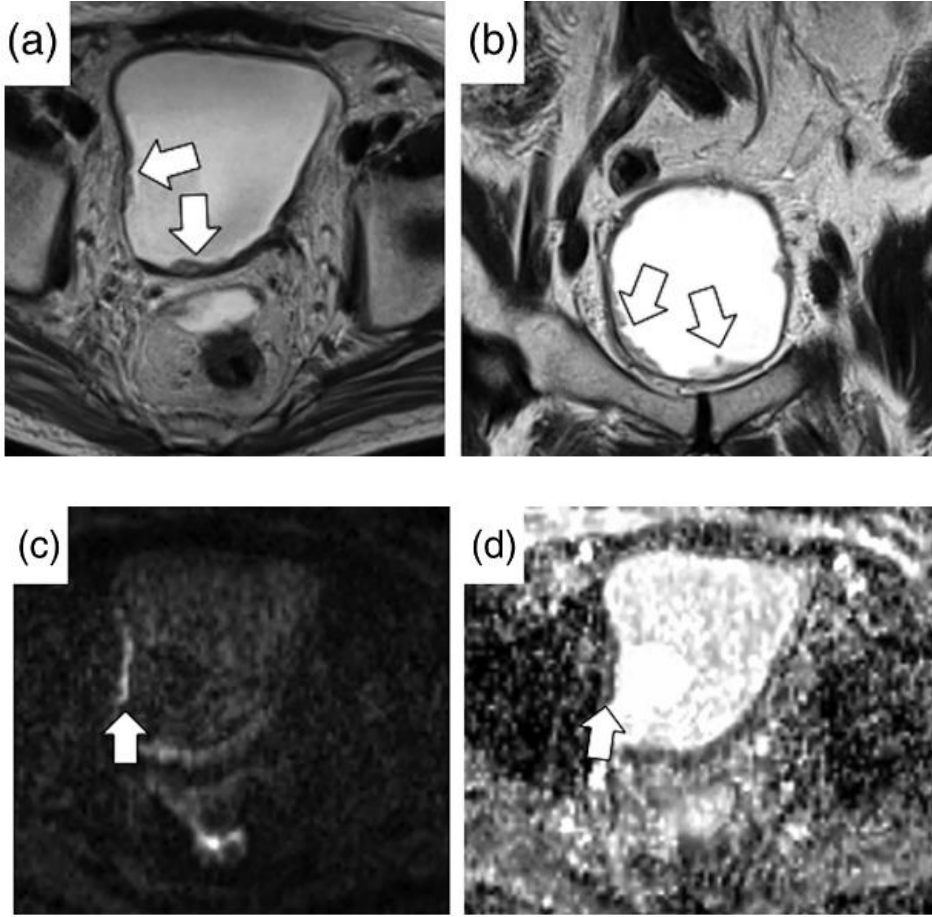
2.9.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans (MR) ürografi, mesane ve eşzamanlı üst idrar yolu hastalığı hakkında değerli bilgiler sağlar. BT ürografi ile karşılaştırıldığında, MR ürografi üst sistem hastalığını saptamada daha düşük bir duyarlılık göstermiştir. Fakat hastaya BT çekilemiyorsa alternatif olarak BT ürografi çekilmeye devam etmektedir.(53) Mesane kanserinin lokal T evrelemesinde MRG, yüksek yumuşak doku kontrast çözünürlüğü nedeniyle BT'den üstündür.(54) MRG'nin katma değeri kısmen difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve dinamik kontrast arttırılmış (DCE) görüntülemekten elde edilen fonksiyonel verilere bağlıdır; bu, özellikle yüzeysel tümörleri kas invaziv tümörlerden ayırmada, tümör invazyonu hakkında ek bilgi sağlayabilir. Her ne kadar yeni MRG sekansları nodal evrelemeyi daha da iyileştirme yeteneğimizi geliştirebilse de MRG ve BT'nin benzer şekilde performans gösterdiği gösterilmiştir çünkü nodal tutulum her ikisinde de morfolojik modellere dayanmaktadır.(55)

Son zamanlarda, intravenöz kontrast madde uygulanmadan iyi huylu dokuyu kötü huylu dokudan ayırmaya yardımcı olabilecek bir görüntüleme yöntemi olan mesane kanseri evrelemesi için difüzyon ağırlıklı MRG (DW-MRG) kullanımına büyük ilgi duyulmaktadır. DW-MRG ile elde edilen görüntüler, su moleküllerinin dokulardaki

difüzyonunun ölçülmesiyle oluşturulur.(56) Malign dokularda, daha fazla hücresellik ve azalmış hücre dışı alan nedeniyle su difüzyonu kısıtlanır, bu da nispeten daha yüksek sinyal yoğunluğuna neden olur. Su moleküllerinin difüzyon serbestliği doku selüleritesinin derecesi ile ters orantılıdır ve difüzyon serbestliğinin daha fazla olduğu iyi huylu dokuda sinyal yoğunluğu nispeten daha düşüktür. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümü, bir DW-MRG çalışmasının bir bileşeni olarak rapor edilebilir ve bu değerdeki göreceli düşüşler, potansiyel olarak morfolojik düzensizlik ve hücresel farklılaşma (derece) için bir biyobelirteçtir.(57) ADC'deki artışlar suyun hareketliliğindeki artışları yansıtır ve genel olarak yüksek dereceli malignitelerin ADC ölçümleri daha düşüktür. Gerçek difüzyon katsayısı MRG ile ölçülemez, dolayısıyla "görünen" değer kullanılır.(58)

Şekil 4'te multifokal ürotelyal karsinom.a,b: Farklı seviyelerdeki aksiyal T2A görüntüleri, tümörün yüzeysel yayılımı ile tutarlı olarak altta yatan T2 hipointens detrüsör kasında bozulma olmaksızın, ara T2W sinyali ile mesane duvarı boyunca uzanan çok sayıda intralüminal dolum defektini ortaya koymaktadır (oklar). Aksiyel b = 1000 sn/mm²DWI(c)ve karşılık gelen ADC haritası(d) aynı hastada difüzyonu kısıtlayan flat tümör göstermektedir. Bu bulgular evre T1 hastalık ile uyumludur.(59)



Şekil 4. Manyetik rezonans görüntülemeye multifokal ürotelyal karsinom görünümü

2.9.4 Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

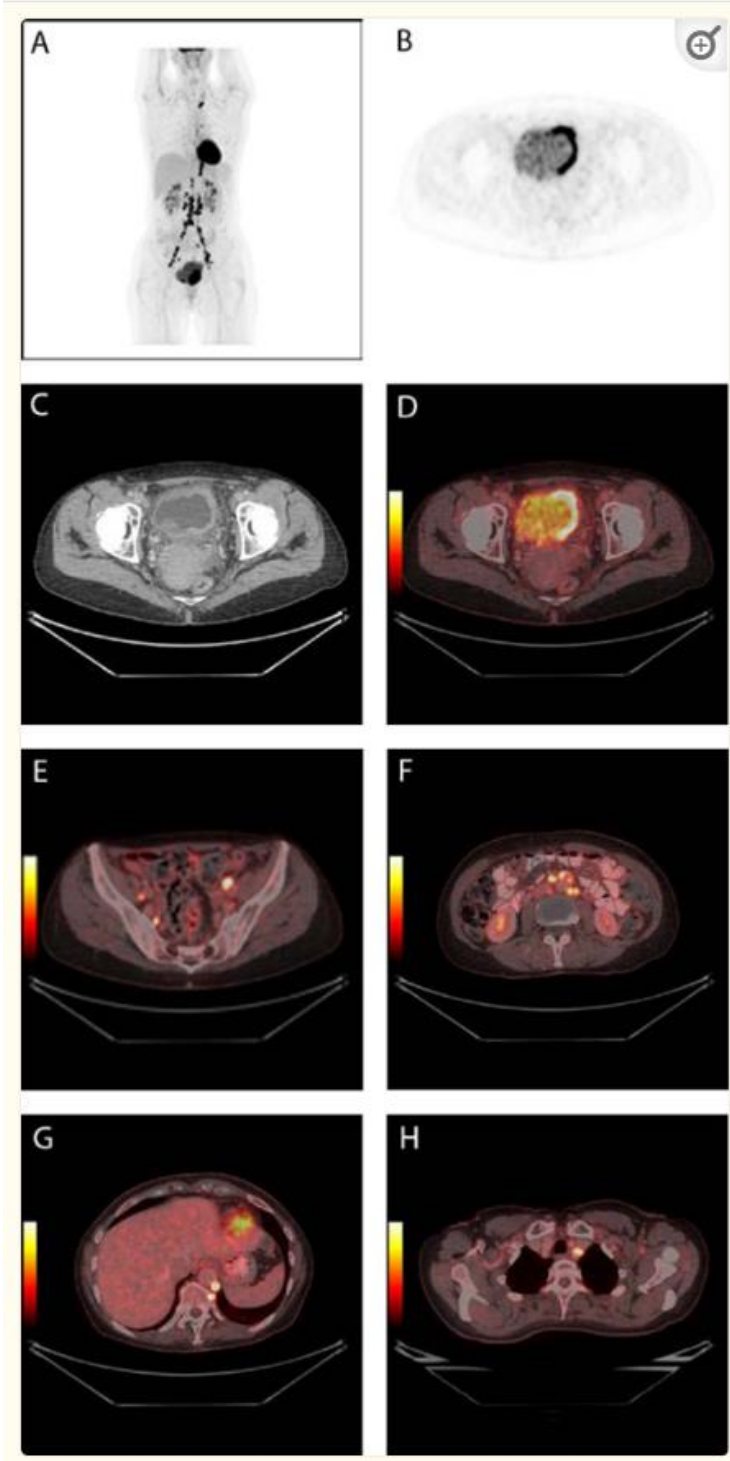
2-Florin-18-floro-2-deoksi-d-glikoz (FDG), onkolojik pozitron emisyon tomografisi (PET) için en yaygın kullanılan radyoaktif maddedir. Malignitelerin çoğunda artmış glukoz metabolizması görülür ve yoğun olarak FDG birikir. Ancak prostat kanseri ve renal hücreli karsinom gibi tipik ürolojik maligniteler hafif derecede FDG tutar ve bu düşük glukoz metabolizma hızı FDG PET/BT'nin rolünü engeller, oysa mesane kanseri durumunda diğer üriner sistem malignitelerinden farklı olarak FDG alımının kendisi yoğundur. Erken atılan yoğun FDG içeren idrar, primer mesane kanserinin ve ekstrevezikal yayılımının tanımlanmasını kolaylaştırmak için bol hidrasyon ve zorlu diürez kullanılarak maskelenmenin önlenmesi gerekmektedir.(60)

Her ne kadar bazı erken çalışmalarda FDG PET/CT göreceli olarak iyi bir duyarlılık ve özgüllük sağlasa da tüm çalışmalar arasında çok geniş bir duyarlılık ve özgüllük aralığı

gösterilmiştir. Genel olarak duyarlılık %50 civarında ve özgüllük %90 civarında değişmektedir. Mesanede yüksek FDG tutulumu, lenf nodu diseksiyonunun boyutu, küçük örneklem büyüklüğü ve çalışma yanlılığı düşük duyarlılığın olası açıklamaları olabilir. Bu amaç doğrultusunda FDG PET/CT'nin tanısal doğruluğunu kanıtlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.(60)

Son birkaç yıldır PET ürolojik onkolojide tanısal ve prognostik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.(61) 18F-FDG yararlı bir izleyici olmadığından böbreklerden atılımının yüksek olması nedeniyle primer mesane kanseri tespiti için yapılan çalışmalarda pelvik lenf nodu evrelemesindeki rolü araştırılmış, ancak çıkan sonuçlar istenildiği gibi olmamıştır.(61,62) Bu nedenle 18F-FDG-PET mesanenin rutin lenf nodu evrelemesinde hala önerilmemektedir.(63)

Şekil 5' te PET görüntüsünde mesanedeki tümörün yanı sıra çoklu lenf nodu metastazı da görülmektedir (2A). Aksiyel PET görüntüsünde (2B), BT görüntüsünde (2C) ve birleştirilmiş PET/BT görüntüsünde (2D) mesanenin sol tarafında tümör görülebilmektedir. Pelvik bölgenin her iki yanında yer alan lenf düğümlerinde (2E), retroperitoneal lenf düğümlerinde (2F), retrokrural lenf düğümlerinde ve trakeanın sol tarafındaki bir lenf düğümünde (2G) çok sayıda metastaz görülmektedir.(64)



Şekil 5. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografide mesane tümörü ve lenf nodlarının tutulum görüntüleri

2.10 REKÜRRENS VE PROGRESYON

Mesaneinin ürotelyal karsinomları nüks ve progresyon ihtimallerinde, hastalar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. NMIBC hastalarında hastalık nüks ve progresyon riski tahmini için, Avrupa Kanseri Tedavi ve Organizasyon Komitesi (EORTC) tarafından oluşturulan bir skorlama sistemi mevcuttur.(65) Yedi farklı EORTC çalışmasındaki 2596 tane NMIBC hastası verilerinin analiziyle oluşturdukları bu skorlama sisteminde kullanılan parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, CİS varlığı ve tümör derecesidir. Hastalar için, analiz sonucuna göre rekürrens açısından iyi prognozdan kötü prognoza doğru 0'dan 17'ye kadar puanlama yapılmıştır. Progresyon için yine iyi prognozdan kötü prognoza doğru 0'dan 23'e kadar puanlama yapılmıştır (Tablo 2).(65) Çıkan puan sonuçlarına göre 1 yıllık ve 5 yıllık nüks ve progresyon oranları Tablo 3'te verilmektedir.(65)

Tablo 2. Rekürrens ve progresyon skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümörün sayısı		
Tek	0	0
2–7 arası	3	3
>8	6	3
Tümör boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	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
CİS varlığı		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece (G)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam puan	0-17	0-23

Tablo 3. Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Rekürrens skoru	Olası rekürrens oranı (%) 1.yılda (%95 GA)	Olası rekürrens oranı (%) 5.yılda (%95 GA)
0	15 (10-19)	31 (24-37)
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)
Progresyon skoru	Olası Progresyon oranı (%) 1.yılda (%95 GA)	Olası Progresyon oranı (%) 5.yılda (%95 GA)
0	0.2 (0-0.7)	0.8 (0-1.7)
2-6	1.0 (0.4-1.6)	6 (5-8)
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)

Kısaltma: GA, Güven aralığı.

EAU kılavuz paneli, hastaları prognostik faktörlerine göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk grupları olarak sınıflandıran basitleştirilmiş bir risk sınıflaması ortaya koydu (Tablo 4).(66)

- Bu tabloyu kullanmak için iki sınıflandırma sisteminden (WHO 1973 veya WHO 2004/2016) yalnızca biri gereklidir.
- Her iki sınıflandırma sistemi de bireysel bir hastada mevcutsa Panel, daha iyi prognostik değere sahip olduğundan WHO 1973'e dayalı risk grubu hesaplamasının kullanılmasını önerir.
- LG tümörleri kategorisi (WHO 2004/2016) aynı zamanda düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP) olarak sınıflandırılan tümörleri olan hastaları da içerir.
- Yaş > 70 olması; çoklu papiller tümörler ve tümör çapı > 3 cm olması ek klinik risk faktörleridir.

Tablo 4. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama

RİSK GRUBU	
Düşük risk	≤ 70 yaşında bir hastada CIS olmadan çapı < 3 cm olan primer, tek TaT1 LG/G1 tümör Ek klinik risk faktörlerinden en fazla BİRİNİ taşıyan, CIS içermeyen primer Ta LG/G1 tümörü
Orta Risk	Düşük, yüksek veya çok yüksek risk gruplarına dahil olmayan CIS'siz hastalar
Yüksek risk	Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm T1 HG/G3 tümörler, CIS HARIÇ Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar HARIÇ tüm CIS hastaları
	Ek klinik risk faktörleriyle birlikte evre, derece: - Ta LG/G2 veya T1G1, hiçbir CIS olmadan tüm 3 risk faktörüne sahip - Ta HG/G3 veya T1 LG, hiçbir CIS olmadan en az 2 risk faktörüne sahip - T1G2 hiçbir CIS olmadan en az 1 risk faktörüne sahip
Çok Yüksek Risk	Ek klinik risk faktörleriyle birlikte evre, derece: Ta HG/G3 ve CIS, 3 risk faktörünün tamamıyla birlikte En az 2 risk faktörlü T1G2 ve CIS En az 1 risk faktörlü T1 HG/G3 ve CIS T1 HG/G3 3 risk faktörünün tamamıyla birlikte CIS yok

2.11 TEDAVİ

2.11.1 Trans Üretral Mesane Rezeksiyonu (TUR-M)

NMIBC hastaları için TUR-M birinci basamak tedavidir. İlk kez 1962 senesinde Jones ve Swinney tarafından tarif edilmiştir ve en sık uygulanan ürolojik kanser cerrahisi olarak bilinir.(67) TUR-M operasyonu onkolojik cerrahi prensiplere uymayan özellikler taşımaktadır.(68) Hastalığın nüksü sık görülür ve solid kanser tedavileri içinde mesane kanseri tedavisi, en pahalı olandır.(69) Hem tanı koymada hem de tedavi amacı ile yapılır. Tanı ile görülebilen tüm kanserlerin ve kuşkulu lezyonların histopatolojik tipi, derece ve evrelemesi, CIS ve displazi varlığı ve risk grubunun tayini ile prognoz öngörüsü amaçlanmaktadır. Tedavi ile görülebilen ve mesaneden tamamen çıkarılabilecek gibi olan tüm papiller lezyonların tamamen temizlenmesi amaçlanmaktadır.(70)

Ne yazık ki TUR-M sonrası nüks ve progresyon oranının yüksek olması nedeniyle adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.(71)

2.11.2. İntravezikal Kemoterapi

Erken tek doz kemoterapi(SI)'nin, TUR-M sonrasında uçuşan tümör hücrelerini yok ederek ve tümörlerin rezeksiyonu sonrasında kalan rezidüel tümör dokuları ve bazı makroskopik olarak tam görülemeyen küçük tümör dokularında ablatif etki yaparak etki gösterdiği gösterilmiştir.(72) 1.476 ila 3.103 hastayı kapsayan dört büyük meta-analiz, TUR-M sonrası SI'nın tek başına TUR-M'ye kıyasla nüks oranını önemli ölçüde azalttığını tutarlı bir şekilde göstermiştir.(71) 2.278 uygun hastanın sistematik bir incelemesinde ve bireysel hasta verileri meta-analizinde, SI, 5 yıllık nüks ihtimalini %59'dan %45'e yaklaşık %14 oranında düşürdü. Yalnızca birincil tümörleri olan veya orta risk grubunda nükseden tümörleri olan ve önceki nüks oranı <1 nüks/yıl olan hastalar ve 2006 EORTC nüks skoru <5 olan hastalar SI'dan yararlandı. 2006 EORTC nüks skoru >5 olan hastalarda ve/veya önceki nüks oranı yılda >1 nüks olan hastalarda, SI adjuvan tedavide tek başına kullanımda etkili değildi. Bireysel ilaçlar arasında hiçbir randomize karşılaştırma yapılmamıştır. Epirubisin, mitomisin C ve pirarubisin birbirine benzer etkinlikte bulunduğu gösterilmiştir.(71)

2.11.3 İntravezikal Basil Calmette-Guérin (BCG) İmmünoterapisi

Beş meta-analiz, NMIBC'nin tekrarını önleme açısından TUR-M sonrası BCG'nin sadece TUR-M veya TUR-M artı kemoterapiden üstün olduğunu doğrulamıştır.(73–75) Orta ve yüksek riskli tümörlerle ilgili üç randomize kontrollü çalışma, BCG'yi epirubisin ve interferon, mitomisin C veya tek başına epirubisin ile karşılaştırmış ve tümör nüksünün önlenmesinde BCG'nin üstünlüğünü doğrulamıştır.(76–78)

İki meta-analiz, BCG tedavisinin tümörün ilerleme riskini geciktirdiğini ve potansiyel olarak azalttığını göstermiştir.(79,80) Uzun dönem takipli bir randomize kontrollü çalışma, BCG ile tedavi edilen hastalarda epirubisine kıyasla önemli ölçüde daha az uzak metastaz ve daha iyi genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım göstermiştir.(81) Buna karşılık, bireysel hasta verileri meta-analizi ve Cochrane incelemesi, ilerleme, hayatta kalma ve ölüm nedeni açısından mitomisin C ve BCG arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık doğrulayamadı.(82,83)

İntravezikal BCG tedavisi hastalara operasyon sonrası 2–6. haftada başlamalıdır.(84) BCG takviminin ayarlanması ve dozunun belirlenmesi için süren çalışmalar mevcuttur. Yüksek riskli hastalarda sadece 6 haftalık indüksiyon tedavisini yapıp idame tedavi ile devam edilmemesinin yetersiz olduğu düşünülmektedir.(85) Yüksek riskli hasta grubunda idame tedavisinin 3 seneye tamamlanması tavsiye edilmektedir.(86) BCG tedavisi verilmesine karşın erken zamanda yüksek riskli nüks olması ya da progresyon olması durumunda sistektomi önerilmelidir.(87)

2.11.4 Kasa İnvaze Mesane Kanserinde Tedavi

Onlarca yıldır, MIBC hastaları için standart tedavi, neoadjuvan kemoterapi (NAC) ile birlikte veya NAC olmadan radikal sistektomi ile birlikte lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyondan oluşuyordu.(88) Bununla birlikte, yaşam kalitesine giderek daha fazla odaklanılması, seçilmiş hastalarda RT veya trimodal tedavi gibi mesane koruyucu yaklaşımların kullanılması yönünde artan bir eğilime katkıda bulunmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada, seçilmiş MIBC hastaları için radikal sistektomi ve trimodal tedavi arasında karşılaştırılabilir onkolojik sonuçlar gösterdi.(89) Performans durumu ve yaşam beklentisi, üriner diversiyonun tipi gibi birincil tedavi seçimini de açıkça etkilemektedir;

radikal sistektomi, eşlik eden hastalığı olmayan ve daha uzun yaşam beklentisi olan hastalara ayrılmıştır.

2.12 GLUTATYON MEKANİZMASI VE TİYOL DİSÜLFİT DENGESİNİN HASTALIKLARDA OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİSİ

Glutatyon (GSH), hücrelerde serbest radikalleri temizlemede ve detoksifiye etmede görev alan bir antioksidandır. Birçok süreçte, hücre proliferasyonunda, hücrelerin bölünmesinde ve farklılaşmasında faydalıdır. Oksidatif stres durumunda kanda görülen en yaygın yüksek metabolittir. Fizyolojik şartlar altında, indirgenmiş GSH, oksitlenmiş türlere göre (GSH disülfür [GSSG]) yaklaşık 10 ile 100 kata kadar ulaşan yüksek bir konsantrasyondaki ana formdur. Oksidatif stres altında GSH, ROS ile reaksiyona girerek GSH'ye bağımlı peroksidazlar tarafından GSSG'ye dönüştürülür. Sitozolde sentezlenen GSH farklı organellere gönderilir. Klasik antioksidan rolünün yanı sıra, GSH'nin Lushchak ve ark. tarafından ayrıntılı olarak tartışılan çeşitli organelle özgü fonksiyonları da vardır. Sentezlenen GSH'nin %10'dan fazlası mitokondride bulunur ve burada ROS ile reaksiyona girerek apoptozu önler. (90,91)

Kanserle ilgili olarak GSH, ilerlemesinde ikili bir rol oynar. Kanserojenlerin uzaklaştırılması ve detoksifikasyonunda hayati öneme sahiptir. Buradaki değişiklikler hücrenin canlılığı üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, tümör hücrelerinde yüksek GSH seviyeleri, çeşitli kemoterapötik ilaçlara direnç kazandırarak akciğer, kemik iliği, kolon, larenks ve meme kanserlerindeki bu tür hücreleri koruyabilir. (92)

Karaciğer kanseri ve metastatik melanom hücrelerinde, GSH durumu büyüme ile ilişkilidir. Ayrıca hücresel proliferasyon ve metastatik aktivite ile ilişkili GSH seviyeleri arasında doğrudan bir korelasyonun mevcut olduğu da gösterilmiştir.(93,94)

Yüksek GSH içeriğine sahip tümör hücrelerinin yüksek bir yüzdesi, nitrozatif ve oksidatif stres varlığında hayatta kalabilmiş, dolayısıyla metastatik istilada ana görev gücünü temsil etmiştir.(95) Bu nedenle, yüksek hücre içi GSH seviyelerinin korunmasının, metastatik hücrelerin ekstrasvasküler büyümesi için kritik olabileceği akla yatkındır. Ayrıca, mitokondriyal GSH homeostazisinin korunması, intrasinüzoidal duraklama ve aktiveleştirilmiş vasküler endotelial hücrelerle etkileşimi takiben hemen dönemde metastatik hücrelerin hayatta kalması için sınırlayıcı bir faktör olabilir. Hücrenin

ölümündeki mekanizmalardan mitokondriyal disfonksiyon, yaygın görülen olaylardan biridir. (96) Yakın zamanda, geleneksel tedavilere dirençli küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının öldürülmesi için önemli bir adım olduğu bulunmuştur.(97)

GSH ve GSH ile ilişkili grupların tümörün başlatılmasında, ilerlemesinde ve ilaç direncindeki görevinin önemli olduğunu göstermektedir. GSH'nin bu süreçlerde önemli olduğu bir süredir bilinmesine rağmen, her adımda oynadığı belirgin rol hala açıklığa kavuşturulmaktadır. Ayrıca metabolizma ile mikro çevre arasındaki etkileşim ve bunların tümör GSH düzeyleriyle ilişkisi henüz araştırılmamıştır. GSH'nin kanser hücrelerinde antioksidandan bağımsız işlevleri de vardır. Ancak bu konu son zamanlarda araştırılmaya başlandı. Bu yolların ve GSH'nin bunlardaki rolünün daha iyi anlaşılması, mekanizma bazlı GSH inhibitörlerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır; bunlar daha sonra tümör büyümesini etkili bir şekilde sınırlamak için diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir.(9)

Tiyol, bir karbon atomuna, kükürt ve hidrojen atomlarının bağlanmasıyla oluşan ve hücrelerdeki oksidatif stresin oluşumunu önlemekte rol sahibi olan organik bir bileşiktir.(10) Tiyollerdeki fonksiyonel sülfhidril grupları (-SH), antioksidan enzimler üzerinde substrat görevi görür ve serbest radikal temizleyici olarak görev yapar. Oksidatif stres koşulları altında tiyol grupları, disülfid bağları (-S-S-) adı verilen tersinir formlarına dönüşür.(11) Bu disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenerek dinamik tiyol-disülfid homeostazisi (TDH) sağlanmış olur.(12) Oksidatif stres varlığında, sülfidril grupları, disülfid (S-S) bağlarını oluşturarak, tiyol-disülfid birikimine neden olur. Bu sebeple yüksek olan disülfid seviyeleri artmış oksidatif stres ile bağlantılıdır.(98) Dolayısıyla plazma tiyol düzeyleri artmış oksidatif stres varlığında düşük seviyelerde olma eğilimindedir.(99)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif bir araştırma olarak yönetilmiştir. BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran kişilerde yapılan tetkikler sonucunda 63 hastaya mesane ürotelyal karsinomu ön tanısı koyuldu. Bu 63 kişi hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Genel tıbbi muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu bulunmayan ve bilinen başka bir hastalığı olmayan 54 kişi de sağlıklı gönüllü olarak kontrol grubunu oluşturdu ve çalışmaya dahil oldu. Çalışmaya dahil edilen ve çıkarılan hasta kriterleri aşağıda özetlenmiştir. Çalışmamız BAİBÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 08/04/2022 tarih ve 2022/79 sayılı kararıyla etik olarak ve bilimsel yönden uygun kabul edilmiştir. Bütün prosedürlerin, etik standartlara ve Helsinki Deklarasyonuna göre uygunluğu sağlanmıştır. Hastalar çalışma için sözlü anlatım ve yazılı olarak bilgilendirilmiştir. Sözlü onam veren ve yazılı onamı imzalayanlar hastalar çalışmaya eklendi.

Bu hastalardan yattığı sırada ameliyata girmeden önce bir tane sarı kapaklı biyokimya tüpüne ve bir tane etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren mor kapaklı hemogram tüpüne kan alındı. Sağlıklı gönüllülerden de bir defaya mahsus aynı şekilde bir biyokimya ve bir hemogram tüpüne kan örneği alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar
- Mesane içinde sistoskopik bakıda tipik papiller tümörü olanlar
- Mesane kanseri dışında başka kanseri olmayanlar

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Çalışma döneminde antioksidan takviyeler alınması
- Akut hastalığı olanlar (enfeksiyon, kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar, karaciğer disfonksiyonu ve akut böbrek yetmezliği gibi)
- Mesane içinde sistoskopik bakıda papiller tümör açısından şüpheli lezyonu olanlar
- Nihai patoloji sonucu ürotelyal karsinom olmayanlar
- Çalışma için yazılı onamı imzalamayanlar

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, hemogram değerleri, mesanesindeki tümör sayısı ve boyutu, patolojik evre ve dereceleri not edildi.

3.1 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMA ŞEKLİ VE SAKLANMA KOŞULLARI

Hastalardan ameliyattan bir gün önce 08:30 ile 10:30 saatlerinde öncelikle antekübital venden olmak üzere kan örnekleri enjektör ile alındı.

Alınan bu kan örnekleri biyokimya tüpüne doldurulduktan sonra pıhtılaşmaları tamamlanana dek oda sıcaklığına koyuldu. Sonrasında 1500 g'de, 15 dakika, +4 °C'de soğutmalı santrifüj ile santrifüj yapılarak serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri de eppendorf tüplerine aktararak -80° C'de dondurulmaya koyuldu.

Alınan kan örnekleri hemogram tüpüne doldurulduktan sonra da daha önce tarif edilmiş yöntemlere göre yıkama ve protein çöktürme işlemleri uygulandı. (Alisik, Neselioglu and Erel, 2019). Sonrasında hemogram tüplerindeki kanlara, 1000 g'de, +4 °C'de, soğutmalı santrifüj ile 10 dk santrifüj işlemi uygulandı.

Plazma kısmı çıkartılarak, yerine izotonik %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu eklendi. Bu şekilde tam kan hücreleri yıkandı. Yıkama işlemleri 3 kez tekrarlandıktan sonra bu sefer soğutulmuş distile su eklendi ve hücreler patlatıldı. Elde ettiğimiz lizattan 3 hacim alınıp üstüne 1 hacim %20'lik TCA (içinde 20 gram TCA mevcut olan 100 mL solüsyon, %20 w/v'lik TCA çözeltisi) solüsyonu eklendi. Böylece proteinler presipite edildi. Bu işlemten sonra örnek tekrardan 1500 g'de santrifüjlendi ve üst kısımda kalan süpernatant 1 saat içinde eppendorf tüplerine alındı ve -80° C'de dondurulma işlemi yapıldı.

Örnek toplama kısımları bittiğinde örneklerin hepsi aynı zamanda çözdürüldü ve çalışıldı. Serum örneklerinden Erel ve Neşelioglu'nun (Erel and Neselioglu, 2014) geliştirdikleri yöntem ile SH-SS dengesi parametreleri, tam kan örneklerinden oluşturulan süpernatantlar ile Alışık ve ark.'nın (Alisik, Neselioglu and Erel, 2019) geliştirdiği yöntem ile hücre içi GSSG-GSH dengesi parametrelerinin düzeylerine bakıldı.

3.2 KİMYASALLAR

Yapılan testlerin çalışılması için kullanılan kimyasallar hidroklorik asit, (sodyum borohidrat (NaBH_4), ss), sodyum hidroksit (NaOH), redükte ve okside glutatyon, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic) acid (DTNB, Ellman reaktifi), trisma base, metanol, etilendiaminetetraasetik asit (EDTA), formaldehit, trichloroacetic acid (TCA) ve sodyum klorür,) analitik reaktif ayar saflıkta olup Merck Co. (Darmstadt, Almanya) ve Sigma-Aldrich Inc. (Taufkirchen, Almanya) firmalarından alındı. Yapılan çalışmalarda tip-1 ultra saf su kullanıldı.

3.3 HÜCRE DIŞI (SERUM) TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİ ÖLÇÜMÜ

-80 C'de eppendorf tüplerine koyulup saklanan serum örnekleri çözündürülerek, Erel ve Neşelioglu (Erel and Neselioglu, 2014) tarafından belirlenen yöntem ile SH-SS dengesi parametrelerinin düzeyleri tespit edildi. SH-SS dengesi parametreleri tespit edilmesinde iki tane paralel ölçme işlemi uygulandı. İlk önce serumda hazır halde olan SH düzeyinin ölçüm işlemi yapıldı. Sonrasında serumdaki SS'ler de SH'lara indirgenip tekrar ölçüm işlemi yapıldı. Bu ikinci ölçüm işlemiyle ulaşılan değer, hazır halde olan SH ve SS'lerin indirgenmesiyle oluşan SH düzeylerini içerdiğinden total tiyol (TT) olarak belirtildi. TT ile SH değerlerinin arasındaki farkın yarısı hesaplanarak SS düzeyleri olarak belirlendi. TT, SH ve SS seviyeleri $\mu\text{mol/L}$ birimi ile belirtildi. SS/SH oranı yüzde ile hesaplanarak verildi.

3.4 HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYİ TAYİNİ

-80 C'de eppendorf tüplerine koyulup saklanan süpernatant örnekleri çözündürülerek, Alışık ve ark. (Alışık, Neselioglu and Erel, 2019) tarafından belirlenen yöntem ile GSSG-GSH dengesi parametrelerinin düzeyleri tespit edildi. Elde ettiğimiz süpernatanttan önce örnekte halihazırda olan GSH düzeyleri belirlendi. GSH düzeyleri tespit edildikten sonra, örnekte bulunan GSSG ve GSH düzeylerinin toplamının tespit edilmesi için örnekteki GSSG'lere redüksiyon işlemi uygulandı. Redükte edildikten sonra tekrardan GSH seviyeleri ölçüldü. Ölçülen seviye, GSSG'lerin indirgenmesinden elde edilen GSH'ler ve

doğal halde bulunan GSH'lerin toplam miktarını oluşturmaktadır. Sonuçlar için böylece toplam GSH (TGSH) terimi kullanıldı. Ölçülen TGSH seviyelerinden GSH seviyeleri çıkartılıp yarısı hesaplandı. Böylece GSSG seviyesi bulundu. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ ile ifade edildi. GSSG/GSH oranı yüzde ile hesaplanarak verildi.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastalardan toplanan bilgiler, SPSS 20.0 paket programına (IBM, Armonk, NY, USA, 2011) girilerek veri kümesi oluşturuldu ve istatistiksel analizler yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve dağılım histogramları ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Student's t testi ile, bağımlı değişkenlerin karşılaştırmaları ise bağımlı örneklem T-testi ile yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uymadığı tespit edilen değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson Ki kare testi veya Fisher'in kesin testlerinden uygun olan test kullanıldı.

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamızdaki 63 hasta içinde iki tanesinin patolojisi papillom gelmesi, bir tanesinin patolojisi sistit gelmesi, bir tanesinin patolojisi leiomyosarkom gelmesi, bir tanesinin başka bir hastalık sebebiyle antioksidan tedavi alması, iki tanesinin çalışma onamını imzalamaması, iki tanesinin de kan örneklerinin kaybolması sebebiyle geriye toplam 54 hasta kaldı. Genel tıbbi muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu bulunmayan ve bilinen başka bir hastalığı olmayan 54 kişi de sağlıklı gönüllü olarak kontrol grubunu oluşturdu ve çalışmaya dahil oldu.

Hasta grubunda yaş ortanca değerleri 65 (39 ile 86) yıl iken; sağlıklı gönüllülerde 63 (42 ile 80) yıl idi. İki grup arasında yaşa göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya dahil olan 54 hastanın 51'i erkek, 3'ü kadın hastaydı. Sağlıklı gönüllülerin cinsiyet dağılımı ise 50 erkek, 4 kadın hastaydı. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

5.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Hücre Dışı Tiyo-Disülfid ve Hücre İçi Okside-Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması;

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna göre hücre dışı tiyo-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutasyon dengesi parametreleri

	Grup	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P değeri
TT	kontrol	54	393,1191	55,14419	0.000
	hasta	54	316,1515	71,04904	
SH	kontrol	54	350,2606	53,19761	0.000
	hasta	54	266,8689	64,35933	
SS	kontrol	54	21,4298	3,94315	0.009
	hasta	54	24,6443	7,98387	
SS/SH yüzde oranı	kontrol	54	6,2343	1,42831	0.000
	hasta	54	9,6420	3,55371	
TGSH	kontrol	54	1115,1141	243,65798	0.009
	hasta	54	975,9870	293,51436	
GSH	kontrol	54	1041,5954	250,47177	0.001
	hasta	54	863,2333	284,77145	
GSSG	kontrol	54	36,7598	22,68947	0.000
	hasta	54	56,3769	23,23747	
GSSG/GSH yüzde oranı	kontrol	54	3,8583	2,74138	0.000
	hasta	54	7,0446	3,29626	

Kısaltma: TT, Total Tiyo; SH, Nativ Tiyo; SS, Disülfid; TGSH, Toplam glutasyon; GSH, Redükte glutasyon; GSSG, Okside glutasyon

TT düzeyi kontrol grubunda ortalama $393,11 \pm 55,14$ birim iken, hasta grubunda $316,15 \pm 71,04$ birim bulunmuştur ($p < 0.001$).

SH düzeyi hasta grubunda ortalama $266,86 \pm 64,35$ birim iken, kontrol grubunda $350,26 \pm 53,19$ birim bulunmuştur ($p < 0.001$).

SS düzeyi hasta grubunda ortalama $24,64 \pm 7,98$ birim iken, kontrol grubunda $21,42 \pm 3,94$ birim bulunmuştur ($p = 0.01$).

SSSH düzeyi hasta grubunda ortalama $9,64 \pm 3,55$ birim iken, kontrol grubunda $6,23 \pm 1,42$ birim bulunmuştur ($p < 0.001$).

TGSH düzeyi hasta grubunda ortalama $975,98 \pm 293,51$ birim iken, kontrol grubunda $1115,11 \pm 243,65$ birim bulunmuştur ($p = 0.009$).

GSH düzeyi hasta grubunda ortalama $863,23 \pm 284,77$ birim iken, kontrol grubunda $1041,59 \pm 250,47$ birim bulunmuştur ($p = 0.001$).

GSSG düzeyi hasta grubunda ortalama $56,37 \pm 23,23$ birim iken, kontrol grubunda $36,75 \pm 22,68$ birim bulunmuştur ($p < 0.001$).

GSSG/GSH oran düzeyi hasta grubunda ortalama $7,04 \pm 3,29$ birim iken, kontrol grubunda $3,85 \pm 2,74$ birim bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tüm sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0.05$)



5.2 T Evresine Göre Hücre Dışı Tiyo-Disülfid ve Hücre İçi Okside-Redükte Glutatyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 6. Hastaların evresine göre hücre dışı tiyo-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametreleri

	Evre	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P değeri
TT	Ta	33	327,2248	77,99864	0.153
	T1-T2	21	298,7505	55,88194	
SH	Ta	33	276,3676	68,41763	0.176
	T1-T2	21	251,9424	55,71588	
SS	Ta	33	25,4315	9,31418	0.369
	T1-T2	21	23,4071	5,24222	
SS/SH yüzde oranı	Ta	33	9,4842	3,49099	0.687
	T1-T2	21	9,8900	3,72313	
TGSH	Ta	33	997,1000	308,74479	0.513
	T1-T2	21	942,8095	271,82839	
GSH	Ta	33	879,9606	305,48841	0.593
	T1-T2	21	836,9476	253,76551	
GSSG	Ta	33	58,5697	23,26810	0.390
	T1-T2	21	52,9310	23,33020	
GSSG/GSH yüzde oranı	Ta	33	7,3573	3,51408	0.387
	T1-T2	21	6,5533	2,93604	

Kısaltma: TT, Total Tiyo; SH, Nativ Tiyo; SS, Disülfid; TGSH, Toplam glutatyon; GSH, Redükte glutatyon; GSSG, Okside glutatyon

Hasta grubunda Ta evresinde 33 hasta, T1 ve T2 grubunda da 21 hasta mevcuttu. T evresine göre kanda oksidatif parametre sonuçlara bakıldığında;

TT düzeyi Ta grubunda ortalama $327,22 \pm 77,99$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $298,75 \pm 55,88$ birim bulunmuştur. $p=0.153$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında total tiyo düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

SH düzeyi Ta grubunda ortalama $276,36 \pm 68,41$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $251,94 \pm 55,71$ birim bulunmuştur. $p=0.176$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında nativ tiyol düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

SS düzeyi Ta grubunda ortalama $25,43 \pm 9,31$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $23,40 \pm 5,24$ birim bulunmuştur. $p=0.369$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında disülfid düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

SSSH düzeyi Ta grubunda ortalama $9,48 \pm 3,49$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $9,89 \pm 3,72$ birim bulunmuştur. $p=0.687$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında tiyol-disülfid düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

GSH düzeyi Ta grubunda ortalama $879,96 \pm 305,48$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $836,94 \pm 253,76$ birim bulunmuştur. $p=0.593$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında redükte glutatyon düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

GSSG düzeyi Ta grubunda ortalama $58,56 \pm 23,26$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $52,93 \pm 23,33$ birim bulunmuştur. $p=0.390$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında okside glutatyon düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

GSSG/GSH oranı Ta grubunda ortalama $7,35 \pm 3,51$ birim iken, T1 ve T2 grubunda $6,55 \pm 2,93$ birim bulunmuştur. $p=0.387$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak nicel olarak bakıldığında okside glutatyon düzeyi T evresi arttıkça düştüğü görülmüştür.

5.3 Hastaların Derece Grubuna Göre Hücre Dışı Tiyo-Disülfid ve Hücre İçi Okside-Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Hastaların derecesine göre hücre dışı tiyo-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutasyon dengesi parametreleri

	Derece	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P değeri
TT	low grade	30	326,0357	63,67420	0.040
	high grade	8	273,5188	54,89706	
SH	low grade	30	275,1323	56,78894	0.049
	high grade	8	229,3138	57,51632	
SS	low grade	30	25,4547	8,88912	0.311
	high grade	8	22,1050	4,17224	
SS/SH yüzde oranı	low grade	30	9,5093	3,65368	0.498
	high grade	8	10,5425	4,33830	
TGSH	low grade	30	1015,2167	251,81576	0.076
	high grade	8	830,9000	259,81541	
GSH	low grade	30	891,0833	251,80205	0.113
	high grade	8	732,4250	217,24383	
GSSG	low grade	30	62,0667	22,89899	0.174
	high grade	8	49,2375	24,65212	
GSSG/GSH yüzde oranı	low grade	30	7,5570	3,63855	0.423
	high grade	8	6,4675	1,93959	

Kısaltma: TT, Total Tiyo; SH, Nativ Tiyo; SS, Disülfid; TGSH, Toplam glutasyon; GSH, Redükte glutasyon; GSSG, Okside glutasyon

Hasta grubu derecelendirmeye göre gruplandırıldığında low grade grubunda 30 hasta, high grade grubunda da 8 hasta mevcuttu. Derece gruplamalarına göre oksidatif parametre sonuçlarına bakıldığında;

TT düzeyi low grade grubunda ortalama $326,03 \pm 63,67$ birim iken, high grade grubunda $273,51 \pm 54,89$ birim bulunmuştur. ($p=0.04$)

SH düzeyi low grade grubunda ortalama $275,13 \pm 56,78$ birim iken, high grade grubunda $229,31 \pm 57,51$ birim bulunmuştur. ($p=0.049$). TT ve SH parametrelerine bakıldığında derece grupları arasında istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşıldı.

SS düzeyi low grade grubunda ortalama $25,45 \pm 8,88$ birim iken, high grade grubunda $22,10 \pm 4,17$ birim bulunmuştur. ($p=0.311$)

SSSH düzeyi low grade grubunda ortalama $9,50 \pm 3,65$ birim iken, high grade grubunda $10,54 \pm 4,33$ birim bulunmuştur. ($p=0.498$)

GSH düzeyi low grade grubunda ortalama $891,08 \pm 251,80$ birim iken, high grade grubunda $732,42 \pm 217,24$ birim bulunmuştur. ($p=0.113$)

GSSG düzeyi low grade grubunda ortalama $62,06 \pm 22,89$ birim iken, high grade grubunda $49,23 \pm 24,65$ birim bulunmuştur. ($p=0.174$)

GSSG/GSH oranı low grade grubunda ortalama $7,55 \pm 3,63$ birim iken, high grade grubunda $6,46 \pm 1,93$ birim bulunmuştur. ($p=0.423$)

TT ve SH parametreleri dışındaki diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadı.

5.4 Hastaların Tümör Boyutuna Göre Hücre Dışı Tiyo-Disülfid Ve Hücre İçi Okside-Redükte Glutasyon Dengesi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Hastaların tümör boyutuna göre hücre dışı tiyo-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutasyon dengesi parametreleri

	Tümör Boyutu	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	P değeri
TT	<3 cm	21	335,7686	79,05750	0.472
	>3 cm	33	303,6679	63,56991	
SH	<3 cm	21	282,2238	70,72722	0.382
	>3 cm	33	257,0976	58,99781	
SS	<3 cm	21	26,7757	8,08466	0.751
	>3 cm	33	23,2879	7,73584	
SS/SH yüzde oranı	<3 cm	21	9,8390	3,29824	0.260
	>3 cm	33	9,5167	3,75179	
TGSH	<3 cm	21	1005,7857	301,02171	0.101
	>3 cm	33	957,0242	291,71857	
GSH	<3 cm	21	873,9429	301,17768	0.092
	>3 cm	33	856,4182	278,38384	
GSSG	<3 cm	21	65,9214	22,07292	0.952
	>3 cm	33	50,3030	22,18120	
GSSG/GSH yüzde oranı	<3 cm	21	8,3505	3,71525	0.352
	>3 cm	33	6,2136	2,74546	

Kısaltma: TT, Total Tiyo; SH, Nativ Tiyo; SS, Disülfid; TGSH, Toplam glutasyon; GSH, Redükte glutasyon; GSSG, Okside glutasyon

Hasta grubu, mesanedeki tümörlerin boyutuna göre gruplandırıldığında, <3 cm tümör grubunda 21 hasta, ≥ 3 cm hasta grubunda da 33 hasta mevcuttu. Tümör boyutu gruplamalarına göre sonuçlara bakıldığında;

TT düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $335,76 \pm 79,05$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $303,66 \pm 63,56$ birim bulunmuştur. ($p=0.472$)

SH düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $282,22 \pm 70,72$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $257,09 \pm 58,99$ birim bulunmuştur. ($p=0.382$)

SS düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $26,77 \pm 8,08$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $23,28 \pm 7,73$ birim bulunmuştur. ($p=0.751$)

SSSH düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $9,83 \pm 3,29$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $9,51 \pm 3,75$ birim bulunmuştur. ($p=0.260$)

TGSH düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $1005,78 \pm 301,02$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $957,02 \pm 291,71$ birim bulunmuştur. ($p=0.101$)

GSH düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $873,94 \pm 301,17$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $856,41 \pm 278,38$ birim bulunmuştur. ($p=0.092$)

GSSG düzeyi <3 cm tümör grubunda ortalama $65,92 \pm 22,07$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $50,30 \pm 22,18$ birim bulunmuştur. ($p=0.952$)

GSSG/GSH oranı <3 cm tümör grubunda ortalama $8,35 \pm 3,71$ birim iken, ≥ 3 cm tümör grubunda $6,21 \pm 2,74$ birim bulunmuştur. ($p=0.352$)

6. TARTIŞMA

Kanser hastalarında oksidatif, stres vücutta oluşan hasarların başındaki ana sebeplerden olduğu bilinmektedir. Bazı kanser tiplerinde ve bazı hastalık çeşitlerinde SH-SS dengesinde bozulma meydana geldiği ve SH seviyelerinde azalma olduğu bilinmektedir. Mesane kanseri ile hücre dışı tiyol disülfid dengesi ve hücre içi okside-redükte glutatyon seviyelerini araştıran çalışmalar son zamanlarda popülerite kazanmıştır, çok sayıda hastayı içeren geniş kapsamlı bir çalışma henüz bilinmemektedir. Tiyol ve disülfid dengelerinin mesane kanseri hastalarındaki durumunun ve mevcut durumun tümör ile ilişki seviyelerinin anlaşılması, mevcut tedavilere ek katkıda bulunması, önleyici protokoller oluşturulabilmesi ve hastanın prognozunun belirlenebilmesi için önem arz etmektedir.

Bu çalışmada mesane tümörlü hastalarda tiyol disülfid dengesinin bozulduğu, hücre dışı ve hücre içi tiyol redoks sistem dengelerinde yer alan, SS, GSSG gibi oksidan parametre seviyelerinin ve SS/SH, GSSG/GSH gibi oksidan/antioksidan oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek; SH, GSH gibi antioksidan seviyelerinin de kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu.

Subgrup analizi yaptığımızda Ta ile T1 ve T2 grubunu karşılaştırdığımız zaman toplam tiyol, nativ tiyol, disülfid seviyeleri Ta grubunda T1 ve T2 grubuna göre yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. T evresi ile ilgili çıkan sonuçlara genel olarak baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmaması çalışmadaki hasta sayısının yeterli olmadığından kaynaklandığı düşünüldü.

Bir diğer subgrup analizimizde mesane kanseri hastalarının patolojik değerlendirilmesinde low grade ve high grade grubunu karşılaştırdığımız zaman total tiyol ve nativ tiyol low grade grubunda, high grade grubuna göre yüksek bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu da bizim mesane kanseri patolojisi derecelendirmesinde total tiyol ve nativ tiyol seviyelerinin bir belirteç olarak kullanılabileceği yönünde umutlarımızı arttırdı.

Mesanedeki tümör boyutuna göre <3 cm ve ≥ 3 cm şeklinde yaptığımız subgrup analizinde toplam tiyol, nativ tiyol ve redükte glutatyon seviyeleri ≥ 3 cm tümör grubunda, <3 cm grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Oksidan parametrelerde disülfid, okside glutatyon ve

GSSG/GSH oranı; ≥ 3 cm tümör grubunda, <3 cm grubuna göre daha düşük bulundu. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Oksidan parametre seviyelerinde literatüre tümör yüküyle artış beklenirken, bizim çalışmamızda aksine daha düşük bulundu. Bunu hastalardaki mesane kanseri dışında ek hastalıklarında olması, beslenme düzenleri, kullandıkları ilaçlar ve hasta sayısının azlığından dolayı bu şekilde sonuçlanmasına sebep olabileceği düşünüldü.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları, literatür taraması yaptığımızda kanser hastaları veya oksidatif stresi artıran diğer hastalıklarda yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda benzer yönde sonuçlara ulaştığımızı gördük.

2019 yılında Eryılmaz ve ark (100) meme kanseri tanısı almış 37 hastadaki nativ tiyol seviyelerinin 31 tane sağlıklı gönüllüye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Serum disülfid düzeyi de oksidan yönde hasta grubunda sağlıklı gönüllüler grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Böylece meme kanseri patogenezinde TDH'deki bozulmanın rol alabileceği yorumlandı.

2020 yılında Sezgin ve ark (101) 62 tane serviks kanseri hastası üzerinde yürütülen çalışmada serum nativ tiyol seviyelerini kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ancak istatistiksel anlamlı değildi. Plazma disülfid düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Böylece dinamik TDH'nin serviks kanseri patofizyolojisinde rol oynayıp tanıda erken bir belirteç olarak yönlendirebileceği yorumlandı.

Yine Sezgin ve ark'ın (102) 2020 yılında 57 endometrium kanseri ile yaptığı çalışmada serum nativ tiyol seviyesinin hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. SS/SH oranı da hasta grubunda, sağlıklı gönüllü grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı.

2016 yılında Dirican ve ark (103) tarafından ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanılı 35 hastada yapılan çalışmada, tiyol-disülfid homeostazına bakıldığında toplam tiyol, nativ tiyol ve disülfid seviyelerinin azaldığı bulundu. Sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak kanserin vücutta oluşturduğu oksidatif stresten dolayı oksidan yönde artmasını beklediğimiz disülfid seviyesi düşük bulundu.

2020 yılında Şener ve ark. (104) tarafından akciğer kanseri tanısı almış 50 hasta ile yapılan çalışmada nativ tiyol seviyesi hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak disülfid seviyesi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark içermiyordu. Bizim çalışmamızda mesane kanserinin oksidatif stresini yansıtan belirteçlerinden bir tanesi olan disülfid seviyesi hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştu.

2020 yılında Şenel ve ark (105) tarafından prostat kanseri tanısı alan 388 hasta üzerinde yürütülen çalışmada nativ tiyol ve toplam tiyol seviyelerini hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük buldu. Ayrıca gleason skorlamasına baktıkları zaman Gleason skoru ≥ 7 olan grupta, Gleason skoru < 7 olan gruba göre nativ tiyol seviyeleri daha düşük bulundu. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Toplam tiyol seviyesinde de gleason grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca bakılan parametreler arasında disülfid de vardı. Disülfid seviyeleri hem hasta-kontrol grubunda hem de gleason skorlaması grupları arasında benzer çıktı.

2022 yılında Bilginer ve ark (106) tiroid kanseri, benign tiroid nodülleri ve kontrol grubu ile çalışma yaptı. Disülfid/nativ tiyol oranı ve disülfid/toplam tiyol oranı, histopatolojik olarak malign grupta, histopatolojik olarak benign olan grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti. Bethesda kategorileri ile malignite riskinin artması ve disülfür/nativ tiyol oranı ve disülfür/toplam tiyol oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu yorumladı.

2016 yılında Haniokoğlu ve ark (107) lokalize prostat kanseri olan 18 hastasıyla yaptığı çalışmada hasta grubundan radikal prostatektomi yapılmadan önce kan örnekleri alındı. Bu örneklerde toplam tiyol, doğal tiyol ve toplam antioksidan durumu seviyelerine baktığında sağlıklı gönüllülerden oluşturduğu grupta, hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu. Hasta grubuna radikal prostatektomi yapıldıktan 6 ay sonra tekrar kan örnekleri alınıp toplam tiyol, doğal tiyol ve toplam antioksidan durumu seviyelerine bakıldığında, 6 ay sonrasındaki grupta, ameliyat öncesine göre daha yüksek bulundu. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamız, tiyol ve toplam antioksidan durumu seviyelerinin azalmasının prostat kanserli hastalarda belirtildiği gibi antioksidan savunma mekanizmasını zayıflattığını gösterdi. Prostat kanseri hastalarında

artan oksidatif stres metabolik bozukluğa neden olabilir ve prostat kanserinin etyopatogenezinde rol oynayabileceği yönünde yorumladılar.

2019 yılında Stancioiu ve ark (108) yaptığı çalışmada GSH ve başka bazı antioksidan moleküller ile kür uygulanan post-stroke 10-35 gün arasındaki hastalarda, 1 ay sonra bakılan NIHSS skorunda anlamlı derecede iyileşme olduğu gösterildi. Plazma GSH seviyeleri arttığı zaman hastalık etkilerinin azaldığı, bunun da inme tedavisinde kullanılabileceği yorumlandı.

2020 yılında Karisis ve ark (109) yaptığı çalışmada 24 hastada plazma GSH düzeyleri ve Alzheimer hastalığı ilişkisini araştırdı. Plazma GSH seviyeleri yükseldikçe Alzheimer hastalığı geliştirme riskinin o kadar düşük olduğu sonucuna varıldı. Yönetici işlev bozukluğu olan hastalarda, işlev bozukluğu arttıkça GSH seviyelerinde de o oranda azaldığı belirtildi.

2020 yılında Sotgia ve ark (110) 1111 KOAH hastası ile yaptığı çalışmada, plazmada redükte glutatyon seviyelerine bakıldı. KOAH hastalarında, kontrol grubuna göre redükte glutatyon seviyeleri daha düşük bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Şigesawa ve ark (111) 1992 yılında yaptığı çalışmada 79 karaciğer hastasında plazma glutatyon seviyelerine bakıldı. Akut viral hepatit, kronik hepatit, alkolsüz karaciğer sirozu ve alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda plazma glutatyon düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azaldı.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada mesane kanseri hastalarında kanda hücre içi oksidatif glutatyon ve hücre dışı tiyol-disülfid'in klinikteki önemini inceledik. Elde edilen sonuçlara bakıldığında mesane kanseri hastalarında total tiyol ve nativ tiyol seviyelerinin kontrol grubuna göre azaldığını bulduk. SS/SH oranı ve disülfid seviyesinin de kontrol grubuna göre yükseldiğini saptadık. Mesane kanseri hastalarında bu parametrelerden bakıldığında oksidan parametre olan disülfite doğru kayma ve tiyol seviyelerindeki azalmanın tümör varlığı için anlamlı olabileceğini gösterdik.

T evreleri arasında ve 3 cm'den büyük ve 3 cm'den küçük tümör boyutu grupları arasındaki, kandaki hücre içi oksidatif glutatyon ve hücre dışı tiyol-disülfid parametreleri seviyelerine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadı. Bunun sebebinin çalışmadaki hasta sayısının yeterli olmadığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastaların derecesine göre hücre dışı tiyol-disülfid ve hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi parametrelerinin karşılaştırılması yapıldığında, high grade grubunda total tiyol ve nativ tiyol seviyelerinin, low grade grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu da bizlere tiyol seviyeleri ile tümörün derecesi arasında ilişki olduğunu gösterdi.

Çok sayıda kanser ve vücutta enflamasyonun artmasına neden hastalıklarda TDH'nin bozulduğu ve bu hastalıkların patogenezinde TDH bozukluğunun rol alabileceği söyleniyor. Bizim çalışmamızda da TDH'nin bozulması mesane kanseri patogenezinde rol alabileceğini göstermiş olduk. Ancak daha kesin konuşmak için geniş kapsamlı çok sayıda çalışmaya ihtiyacın olduğu düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
2. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. 2018 Jan 18;8(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19199-z>
3. Teoh JYC, Huang J, Ko WYK, Lok V, Choi P, Ng CF, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *European Urology*. 2020 Dec 1;78(6):893–906.
4. Catto JWF, Gordon K, Collinson M, Poad H, Twiddy M, Johnson M, et al. Radical Cystectomy Against Intravesical BCG for High-Risk High-Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results From the Randomized Controlled BRAVO-Feasibility Study. 2020 Dec 17;39(3):202–14. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01665>
5. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*. 2021 Jan 1;79(1):82–104.
6. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. 2016 May 1;117(5):783–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.13345>
7. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015 Jun 5;97:55–74.
8. Sharma A, Rajappa M, Saxena A, Sharma M. Antioxidant status in advanced cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation. 2007;64(1):23–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09674845.2007.11732751>
9. Bansal A, Celeste Simon M. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. 2018 Jul 2;217(7):2291–8. Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>
10. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000 Aug 1;72(2):653S–669S.
11. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. 2013 Sep 13;288(37):26489–96. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925820490544/fulltext>

12. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009 Nov 15;47(10):1329–38.
13. Liu J-J, Foster B, Amling CL. *Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition* Partin AW, Editor 2021. 11223 4 p. 2021.
14. Brooks JD, Wals PC, Retik AB, Wein AJ, Vauhan ED. Brooks JD. urinary tract anatomy, kitap, Wals PC, Retik AB, Wein AJ, Vauhan ED. *Campbell's Urology*, Saunders, 2005;41-80. 2005. 41–80 p.
15. Sánchez Freire V, Burkhard FC, Schmitz A, Kessler TM, Monastyrskaya K. Structural differences between the bladder dome and trigone revealed by mRNA expression analysis of cold-cut biopsies. 2011 Jul 1;108(2b):E126–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2010.09934.x>
16. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non–muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) *European Urology*. Vol. 81. Elsevier B.V.; 2022. p. 75–94.
17. van Osch FHM, Jochems SHJ, Schooten FJ van, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw044>
18. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies - PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931463/>
19. Sorahan T. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occupational Medicine*. 2008 Oct;58(7):496–501.
20. Ciocan C, Godono A, Franco N, La Vecchia C, Negri E, Boffetta P, et al. Mortality from bladder cancer in dyestuff workers exposed to aromatic amines: A 73-year follow-up. *Medicina del Lavoro*. 2022 Apr 26;113(2).
21. Khalaf EM, Taherian M, Almalki SG, Asban P, Kareem AK, Alhachami FR, et al. Relationship between exposure to heavy metals on the increased health risk and carcinogenicity of urinary tract (kidney and bladder) *Reviews on Environmental Health*. De Gruyter Open Ltd; 2023.
22. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2017 Nov 1;96(46). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145273/>
23. Adil M, Khan RA, Ghosh P, Venkata SK, Kandhare AD, Sharma M. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2018 Jun 1;6(2):61–8.
24. FDA Drug Safety Podcast: Updated FDA review concludes that use of pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer | FDA.

Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcast-updated-fda-review-concludes-use-pioglitazone-may-be-linked-increased-risk>

25. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(1):107–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947588/>
26. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Jul 1;83(3):953–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172904/>
27. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *International urology and nephrology*. 2015 Jun 28;47(6):951–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894962/>
28. IARC. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans. 1994;61.
29. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. Vol. 3. 2006.
30. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, Youtao J, Guofei Z, Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis*. 2018 Nov 1;46(6):573–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305631/>
31. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *European Urology*. 2017 Oct 1;72(4):544–54.
32. Kujtan L, Hussain A, Subramanian J, Masood A. The evolving genomic landscape in urothelial cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2018 May 1;30(3):197–202. Available from: https://journals.lww.com/co-oncology/fulltext/2018/05000/the_evolving_genomic_landscape_in_urothelial.10.aspx
33. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European urology*. 2021 Apr 1;79(4):480–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/>

34. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *European urology oncology*. 2019 Nov 1;2(6):625–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/>
35. International Agency for Research on Cancer. Urinary and Male Genital Tumours. Moch H, editor. Vol. 8, WHO Classification of Tumours. 2022. 576 p.
36. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, Parikh S, Shah JB, Pisters LL, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *The Journal of urology*. 2015 Apr 1;193(4):1129–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254936/>
37. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, Minner S, Engel O, Kluth LA, et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urologic oncology*. 2015 Jan 1;33(1):21.e1-21.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465301/>
38. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A Prospective Analysis Of 1,930 Patients With Hematuria To Evaluate Current Diagnostic Practice. *The Journal of Urology*. 2000 Feb 1;163(2):524–7.
39. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guideline. *The Journal of Urology*. 2012 Dec 1;188(6):2473–81.
40. Nager CW, Sung VW, Whiteside JL. Committee Opinion No.703: Asymptomatic Microscopic Hematuria in Women. *Obstetrics and Gynecology*. 2017 Jun 1;129(6):e168–72. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/5zs355qw>
41. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *European urology*. 2008 Jun;53(6):1138–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096307/>
42. Zainfeld D, Daneshmand S. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Improving Quality Through New Techniques and Technologies. *Current urology reports*. 2017 May 1;18(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283914/>
43. Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, Pohar K, Trabulsi E, Woods M, et al. Efficacy and Safety of Blue Light Flexible Cystoscopy with Hexaminolevulinate in the Surveillance of Bladder Cancer: A Phase III, Comparative, Multicenter Study. *The Journal of Urology*. 2018 May 1;199(5):1158–65.
44. Liu JJ, Droller MJ, Liao JC. New Optical Imaging Technologies for Bladder Cancer: Considerations and Perspectives. *The Journal of Urology*. 2012 Aug 1;188(2):361–8.

45. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Apr 1;30(10):1107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370319/>
46. Guo A, Wang X, Gao L, Shi J, Sun C, Wan Z. Bladder tumour antigen (BTA stat) test compared to the urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: A meta-analysis. *Canadian Urological Association Journal*. 2014;8(5–6):E347. Available from: [/pmc/articles/PMC4039599/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24039599/)
47. Sadow CA, Silverman SG, O’Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology*. 2008 Oct;249(1):195–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796677/>
48. Lee CH, Tan CH, De Castro Faria S, Kundra V. Role of Imaging in the Local Staging of Urothelial Carcinoma of the Bladder. *AJR. American journal of roentgenology*. 2017 Jun 1;208(6):1193–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28225635/>
49. Pichler R, De Zordo T, Fritz J, Kroiss A, Aigner F, Heidegger I, et al. Pelvic Lymph Node Staging by Combined 18F-FDG-PET/CT Imaging in Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy. *Clinical genitourinary cancer*. 2017 Jun 1;15(3):e387–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601364/>
50. Mirmomen SM, Shinagare AB, Williams KE, Silverman SG, Malayeri AA. Preoperative imaging for locoregional staging of bladder cancer. *Abdominal Radiology*. 2019 Dec 1;44(12):3843–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-019-02168-z>
51. Gulsen F, Dikici S, Mihmanli M, Ozbayrak M, Onal B, Obek C, et al. Detection of bladder cancer recurrence with real-time three-dimensional ultrasonography-based virtual cystoscopy. *The Journal of international medical research*. 2011 Dec 1;39(6):2264–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289542/>
52. Knox MK, Cowan NC, Rivers-Bowerman MD, Turney BW. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clinical radiology*. 2008 Dec;63(12):1317–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18996261/>
53. van der Pol CB, Chung A, Lim C, Gandhi N, Tu W, McInnes MDF, et al. Update on multiparametric MRI of urinary bladder cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2018 Oct 1;48(4):882–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221801/>
54. Panebianco V, De Berardinis E, Barchetti G, Simone G, Leonardo C, Grompone MD, et al. An evaluation of morphological and functional multi-parametric MRI sequences in classifying non-muscle and muscle invasive bladder cancer.

- European radiology. 2017 Sep 1;27(9):3759–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28181054/>
55. van der Pol CB, Sahni VA, Eberhardt SC, Oto A, Akin O, Alexander LF, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2018 May 1;15(5S):S150–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724418/>
 56. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia (New York, N.Y.)*. 2009;11(2):102–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19186405/>
 57. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Sep 10;25(26):4104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17827460/>
 58. Green DA, Durand M, Gumpeni N, Rink M, Cha EK, Karakiewicz PI, et al. Role of magnetic resonance imaging in bladder cancer: current status and emerging techniques. *BJU International*. 2012 Nov 1;110(10):1463–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2012.11129.x>
 59. van der Pol CB, Chung A, Lim C, Gandhi N, Tu W, McInnes MDF, et al. Update on multiparametric MRI of urinary bladder cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2018 Oct 1;48(4):882–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221801/>
 60. Kim SK. Role of PET/CT in muscle-invasive bladder cancer. *Translational andrology and urology*. 2020 Dec 1;9(6):2908–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33457264/>
 61. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005 Dec 31;32(12):1412–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-005-1886-9>
 62. Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. *BJU International*. 2014 Sep 1;114(3):389–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.12608>
 63. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre  t T, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. *European Urology*. 2014 Apr 1;65(4):778–92.
 64. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PET/CT and MRI in Bladder Cancer. *Journal of cancer science & therapy*. 2012 Jul 7;Suppl 14(1). Available from: </pmc/articles/PMC3587689/>

65. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, 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. *European urology*. 2006;49(3):466–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/>
66. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European urology*. 2021 Apr 1;79(4):480–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/>
67. Mostafid H, Brausi M. Measuring and improving the quality of transurethral resection for bladder tumour (TURBT). *BJU international*. 2012 Jun;109(11):1579–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992712/>
68. Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T. Bladder cancer: new TUR techniques. *World journal of urology*. 2009;27(3):309–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19259684/>
69. Lerner SP, Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer*. 2015 Jan 15;121(2):169–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132313/>
70. Pan D, Soloway MS. The importance of transurethral resection in managing patients with urothelial cancer in the bladder: proposal for a transurethral resection of bladder tumor checklist. *European urology*. 2012;61(6):1199–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464897/>
71. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, 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 of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *European urology*. 2016 Feb 1;69(2):231–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833/>
72. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2005;174(3):1115–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094076/>
73. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, 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. *European urology*. 2009 Aug;56(2):247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/>

74. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU international*. 2001;88(3):209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488731/>
75. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006 Jun;67(6):1216–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765182/>
76. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *European urology*. 2009 Aug;56(2):260–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395154/>
77. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *European urology*. 2010 Jan;57(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819617/>
78. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *European urology*. 2010 May;57(5):766–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034729/>
79. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr;63(4):682–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15072879/>
80. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *The Journal of urology*. 2003 Jan 1;169(1):90–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478111/>
81. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *European urology*. 2010 May;57(5):766–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034729/>

82. Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2020 Jan 8;1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912907/>
83. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, 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. *European urology*. 2009 Aug;56(2):247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/>
84. Thiel T, Ryk C, Renström-Koskela L, Steineck G, Schumacher MC, Wiklund NP, et al. Intravesical BCG treatment causes a long-lasting reduction of recurrence and progression in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World journal of urology*. 2019 Jan 23;37(1):155–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905887/>
85. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, 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. *European urology*. 2009 Aug;56(2):247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/>
86. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European urology*. 2022 Jan 1;81(1):75–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511303/>
87. Sylvester RJ, Van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2002 Nov 1;168(5):1964–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394686/>
88. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Urinary Diversion. *JAMA*. 2020 Dec 1;324(21):2222. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33258891/>
89. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *The Lancet. Oncology*. 2023 Jun 1;24(6):669–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37187202/>
90. Lushchak VI. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids*. 2012 Feb 28;2012:1–26.
91. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;

92. Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2009 Feb 1;30(1-2):42-59.
93. Marengo B, Ciucis C De, Ricciarelli R, Romano P, Passalacqua M, Marinari UM, et al. DNA oxidative damage of neoplastic rat liver lesions. *Oncology Reports*. 2010 May 1;23(5):1241-6. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or_00000756/abstract
94. Carretero J, Obrador E, Anasagasti MJ, Martin JJ, Vidal-Vanaclocha F, Estrela JM. Growth-associated changes in glutathione content correlate with liver metastatic activity of B16 melanoma cells. *Clinical and Experimental Metastasis*. 1999;17(7):567-74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1006725226078>
95. Carretero J, Obrador E, Esteve JM, Ortega A, Pellicer JA, Sempere FV, et al. Tumoricidal activity of endothelial cells: Inhibition of endothelial nitric oxide production abrogates tumor cytotoxicity induced by hepatic sinusoidal endothelium in response to B16 melanoma adhesion in vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Jul 13;276(28):25775-82. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925819301218/fulltext>
96. Costantini P, Jacotot E, Decaudin D, Kroemer G. Mitochondrion as a Novel Target of Anticancer Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Jul 5;92(13):1042-53. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.13.1042>
97. Joseph B, Marchetti P, Formstecher P, Kroemer G, Lewensohn R, Zhivotovsky B. Mitochondrial dysfunction is an essential step for killing of non-small cell lung carcinomas resistant to conventional treatment. *Oncogene* 2002 21:1. 2002 Jan 15;21(1):65-77. Available from: <https://www.nature.com/articles/1205018>
98. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2015 Apr 1;49(2):95-100. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14017431.2015.1013153>
99. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. 2008 Apr 17;4(5):278-86. Available from: <https://www.nature.com/articles/nchembio.85>
100. Eryilmaz M, Kozanhan B, Solak I, Çetinkaya Ç, Neselioglu S, Erel Ö. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2019 Jul 1;15(5):1062-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603111/>
101. Sezgin B, Kinci MF, Pirinççi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, et al. Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2020 Nov 1;46(11):2423-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909381/>

102. Sezgin B, Pirinççi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, Camuzcuoğlu H. Assessment of thiol disulfide balance in early-stage endometrial cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2020 Jul 1;46(7):1140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452119/>
103. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox report : communications in free radical research*. 2016 Sep 2;21(5):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200761/>
104. Şener MU, Sönmez Ö, Keyf İA, Erel Ö, Alışık M, Bulut S, et al. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Lung Cancer. *Turkish thoracic journal*. 2020;21(4):255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687786/>
105. Xu M, Yang X, Yang XA, Zhou L, Liu TZ, Fan Z, et al. Is Thiol/Disulphide Homeostasis Important In Prostate Cancer Diagnosis? *Archivos Españoles de Urología*. 2020 Nov 28;7(6):819–25. Available from: <https://www.aeurologia.com/EN/Y2020/V73/I9/819>
106. Bilginer MC, Tam AA, Faki S, Güler BY, Erel Ö, Kiliç İ, et al. Association of thiol/disulphide homeostasis with Bethesda classification of thyroid nodules and thyroid cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2022;52(4):990. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388060/>
107. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free radical research*. 2016 Nov 1;50(sup1):S79–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620702/>
108. Stancioiu F, Makk R. Post-Stroke Recovery of Motor Function with a New Combination of Medicines-A Pilot Study. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*. 2019;3(3):167–81.
109. Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, et al. Plasma GSH levels and Alzheimer's disease. A prospective approach.: Results from the HELIAD study. *Free radical biology & medicine*. 2021 Jan 1;162:274–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099001/>
110. Sotgia S, Fois AG, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA, Zinellu A. Methodological Fallacies in the Determination of Serum/Plasma Glutathione Limit Its Translational Potential in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021 Mar 12;26(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809301/>
111. Shigesawa T, Sato C, Marumo F. Significance of plasma glutathione determination in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1992;7(1):7–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1543872/>