



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRAVEZİKAL BORİK ASİT UYGULAMASININ
MESANE TÜMÖRÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

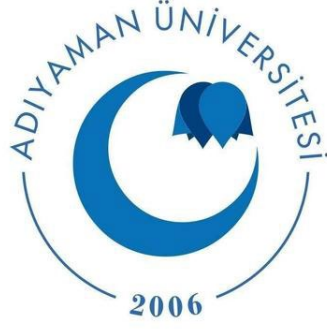
UZMANLIK TEZİ

DR. SAİT SEVER

DANIŞMAN

DOÇ.DR. MEHMET ÖZGÜR YÜCEL

ADYAMAN-2022



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNTRA VEZİKAL BORİK ASİT UYGULAMASININ
MESANE TÜMÖRÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SAİT SEVER

DANIŞMAN

DOÇ.DR. MEHMET ÖZGÜR YÜCEL

ADYAMAN-2022

ONAY SAYFASI

Doç.Dr. Mehmet Özgür YÜCEL'in danışmanlığında Dr. Sait SEVER tarafından yapılan "İntravezikal Borik Asit Uygulamsının Mesane Tümörü Üzerine Etkisi" başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası değerlendirme sonucu jürimiz tarafından ÜROLOJİ ANABİLİM DALINDA Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç.Dr. Ali ÇİFT

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

ÜYE.....

Dr.Öğr.Üyesi Can BENLİOĞLU

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

..... /...../2021

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü teorik, pratik bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tez çalışmamda her türlü desteği sağlayan değerli Doç.Dr. Mehmet Özgür YÜCEL hocama, çok kıymetli hocalarım Doç.Dr. Ali ÇİFT, Dr. Öğr. Üyesi Can BENLİOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Bedreddin KALYENCİ'ye, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım kıymetli uzman abilerim ve asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamın patolojik verilerinin incelenmesinde her türlü desteği sağlayan patoloji anabilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Bilge AYDIN TÜRK'e, asistanlık eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm servis, poliklinik ve ameliyathane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her türlü fedakarlıklarla beni yetiştiren, her zaman destek olan değerli annem ve babama her zaman yanımda olan sevgili eşim Gülişan ve kızlarım Arya ile Ronya Işıl'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 MESANE ANATOMİSİ	3
2.1.1 Komşulukları	3
2.1.2 Mesane Dolaşım	4
2.1.3 Mesanenin İnnervasyonu	4
2.1.4 Yapı.....	5
2.2 HİSTOLOJİ.....	6
2.3 MESANE KANSERİ	8
2.3.1 Epidemiyoloji	8
2.3.2 Etyoloji	9
2.3.3 Patoloji.....	10
2.3.3.1 Tümör, Nod, Metastaz Sınıflaması	10
2.3.3.2 T1 Alt Sınıflaması	12
2.3.3.3 Karsinoma İn Situ ve Sınıflaması	12

2.3.4 Histolojik Derecelendirme Sisteminin Tipleri	12
2.3.5 Histolojik Derecelendirmenin Prognostik Değeri	14
2.3.6 Histolojik Derecelendirme Sistemlerinin Klinik Uygulaması	14
2.3.7 Ürotelyal Karsinomların Altı tipleri ve Lenfovasküler İnvazyon	15
2.4 TANI.....	16
2.4.1 Semptomoloji	16
2.4.2 Fizik Muayene.....	16
2.4.3 Görüntüleme	16
2.4.3.1 Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntRAvenöz Ürografi.....	16
2.4.3.2 Ultrasonografi	17
2.4.3.3 Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme	17
2.4.4 Üriner Sistoloji.....	17
2.4.5 Üriner Hızlı Tanı Testleri	18
2.4.6 Sistoskopi.....	18
2.4.7 Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu (TUR-MT).....	20
2.4.7.1 En-Bloc Rezeksiyon	20
2.4.7.2 Trans Üretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) ile Eş Zamanlı Mesane Tümör Rezeksiyonu	21
2.4.7.3 İşlemin Sonlandırılması.....	21
2.4.7.4 Üreter Orifisi Üzerinde Tümör.....	21
2.4.7.5 Prostatik Üretra Biyopsisi.....	21
2.4.7.6 Kime Random Biyopsi Yapılmalıdır?	21
2.4.7.7 Tekrar Transüretral Rezeksiyon (RE-TUR) Kime ve Ne Zaman Yapılmalıdır?. ..	22
2.4.8 Fotodinamik Tanı ve Dar Bant Görüntüleme.....	22
2.5 KİOMK EVRELEME	23
2.5.1 WHO Patolojik Klasifikasyonu - Histolojik Sınıflama.....	23
2.5.2 Prognostik Faktörler Düşük Orta Risk Sınıflaması	24
2.6 KİOMK TEDAVİSİ.....	26
2.6.1 Düşük Risk Grubu Hastalarda Tedavi	26
2.6.2 Orta Risk Grubu Hastalarda Tedavi.....	26
2.6.3 Yüksek Risk Grubu Hastalarda Tedavi	27

2.6 BORİK ASİT	27
2.6.1 Borik Asit Nedir?	27
2.6.2 Farmakolojik Etkileri	28
2.6.3 Borik Asit ve Kanseri Tedavisi.....	30
2.7 DENEY HAYVANLARINDA MESANE KANSERİ MODELLERİ.....	32
2.7.1 Zenojenik Modeller	33
2.7.2 Sinojenik Modeller	34
2.7.3 Transjenik Modeller.....	34
2.7.4 Heterotopik Tümör Büyümesi.....	35
2.7.5 Ortotopik Tümör Büyümesi	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1 DENEY GRUPLARI, DENEKLER VE DENEY PLANI	39
3.2 OPTİMAL ANESTEZİ, DIŞI SIÇAN KATETERİZASYON VE İNSTİLASYON TEKNİĞİ	41
3.3 DENEY PLANI	42
3.4 DENEY GRUPLARI	43
3.5 SAKRİFİKASYON VE SİSTEKTOMİ.....	45
3.6 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	47
3.6 İSTATİSTİK.....	49
4.BULGULAR	50
5.TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. REFERANSLAR.....	58

KISALTMALAR

BA: Borik Asit

BCG: Bacillus Calmette Guerin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CIS: Carsinoma in situ

DDPÜK: Düşük Dereceli Papiller Üretelyal Karsinom

DMPPÜN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Üretelyal Neoplazm

EAU: European Assosiation of Urology (Avrupa Üroloji Birliği)

EBHN: N-Etil-N-(4-hidroksibutil)

FANFT: N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

İVÜ: İntravenöz üretrografi

KİMK: Kasa invaze mesane kanseri

KİOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri

MK: Mesane Kanseri

MNU: N-metil-N-nitrosourea

pTa: Üretelyum mukozasında sınırlı tümör

pT1: Lamina propriaya invaze tümör

TUR: Transüretal rezeksiyon

TUR-MT: Transüretal rezeksiyon- Mesane tümörü

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YDPÜK: Yüksek dereceli papiller üretelyal karsinom

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pelvik Organlar	4
Şekil 2. Mesanenin histolojik ana kısımlarını gösteren mikroskop fotağrafı.....	6
Şekil 3. WHO 1973 ve 2004/2016 sınıflandırmalarında dereceye göre tümörlerin sınıflandırılması	13
Şekil 4. Mesane diyagramı.....	19
Şekil 5. Deney grupları arasındaki hiperplazi derecesi	51
Şekil 6. Deney grupları arasındaki karsinoma insitu derecesi.....	52
Şekil 7. Miroskopide gruplar arasında normal alanların yüzdesi	53

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. TNM sınıflaması	10
Tablo 2. KİOMK'ta WHO 2004/2016 derecelendirme sistemi	23
Tablo 3. WHO 1973 ve 2004/2016 histolojik derecelendirme sistemlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4. EAU risk grupları.....	25
Tablo 5. Mesane kanseri gelişimi için kullanılan ajanlar	37
Tablo 6. Çalışmada kullanılan karsinojen madde, borik asit ve sıvıların dozu ve sıklığı	44
Tablo 7. Gruplara göre gözlemleri histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmelere göre frekans dağılımı.....	50
Tablo 8. Gruplara göre gözlemlerin histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmelere göre yapılan karşılaştırmalar	51

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Borik asitin kimyasal yapısı.....	28
Resim 2. Deneklerde instilasyon ve sakrifikasyon: A,B,C,D,E,F,G ve H: Üretraya katater yerleştirilip intravezikal instilasyon yapılması; I: Sakrifikasyon öncesi intravezikal formaldehit verilmesi; J ve K: Disseksiyon; L:Sistektomi materyali	41
Resim 3. MNU kimyasal yapısı	43
Resim 4. Sakrifikasyon	46
Resim 5. Sistektomi materyali.....	46
Resim 6. Normal rat mesanesinde ürotelyum yapısı.....	47
Resim 7. Hiperplazi	48
Resim 8. Karsinoma in situ.....	49

ÖZET

İntravezikal Borik Asit Uygulamasının Mesane Tümörü Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada deney hayvanlarında intravezikal karsinojen instilasyonu ile mesane kanseri gelişimi gözlemlendikten sonra intravezikal borik asit (BA) uygulamasının mesane kanseri üzerine olan etkisini makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metod: Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen olgun 30 adet wistar albino cinsi dişi sıçanlar değerlendirildi. Sıçanlar adaptasyon ve deney süresi boyunca $22 \pm 20^\circ\text{C}$ oda ısısında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ışık döngüsüne sahip odalarda yem ve su *ad libitum* olacak şekilde barındırıldı. Denekler 6 sıçandan oluşan sham, kontrol ve 3 adet deney grubundan oluşmaktadır. Bütün gruplara 5 doz intravezikal N-metil-N-nitrosourea (MNU) uygulamasından sonra 14. haftadan itibaren sham grubuna ek birşey yapılmadı. Kontrol grubuna intravezikal izotonik, deney gruplarına ise 65, 100, 154 mg/kg dozunda 6 doz şeklinde intravezikal borik asit uygulandı.

Bulgular: Sham, Kontrol, Deney 1, Deney 2 ve Deney 3 grupları arasında hiperplazi dereceleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmadı ($p=0,343$). Sham, Kontrol, Deney 1, Deney 2 ve Deney 3 grupları arasında karsinoma insitu (CIS) dereceleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,077$). Gruplar arasında mikroskopide normal alanların yüzdeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$).

Sonuç: Çalışmamızda intravezikal BA uygulamasından sonra yapılan histopatolojik incelemelerde CIS oranında, hiperplazi derecesinde ve mikroskopide normal alanların yüzdesi açısından olumlu bulgular saptadığımızdan KİOMK tedavisinde intravezikal BA ‘nın faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Mesane Kanseri, Borik Asit, Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu, Karsinoma İn Situ, Sıçan

SUMMARY

The Effect of Intravesical Boric Acid Application on Bladder Tumor

Objective: In this study, we aimed to evaluate the effect of intravesical boric acid (BA) administration on bladder cancer macroscopically and microscopically after the development of bladder cancer with intravesical carcinogen instillation in experimental animals.

Material and Method: 30 mature Wistar albino female rats weighing between 250-300 g were evaluated. During adaptation and experimentation, rats were housed at $22 \pm 20^\circ\text{C}$ room temperature, in rooms with 12 hours of light and 12 hours of dark, with food and water add-libitum. The subjects consisted of 6 rats sham, control and 3 experimental groups. After 5 doses of intravesical N-methyl-N-nitrosourea (MNU) administration to all groups, nothing was added to the sham group from the 14th week. Intravesical isotonic acid was administered to the control group, and to the experimental groups in 6 doses of 65, 100, 154 mg/kg intravesical boric acid.

Results: There was no statistically significant difference between Sham, Control, Experimental 1, Experimental 2 and Experimental 3 groups in terms of the degree of hyperplasia ($p=0.343$). There was no statistically significant difference between Sham, Control, Experimental 1, Experimental 2 and Experimental 3 groups in terms of carcinoma in situ (CIS) grades ($p=0.077$). A statistically significant difference was found between the groups in terms of percentages of normal areas on microscopy ($p=0.002$).

Conclusion: In our study, we think that intravesical BA may be beneficial in the treatment of NMIBC, as we found positive findings in the histopathological examinations performed after intravesical BA application in terms of CIS rate, the degree of hyperplasia, and the percentage of normal areas on microscopy.

Keywords: BladderCancer, Boric Acid, Transurethral Bladder Tumor Resection, Carcinoma In Situ, Rat



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sıklık açısından en çok saptanan dördüncü kanser olan mesane kanserinin %90'dan fazlası ürotelyal kanserdir. Bu tümörlerin yaklaşık %75-85'i kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) şeklindedir. Yüzeyel tümörlerin bir kısmı invaziv hastalığa ilerlerken çok az bir kısmı flat yüksek dereceli lezyonlar şeklinde görülen karsinoma insitu (CIS) şeklinde presente olmaktadır (1). KİOMK Ta, CIS ve lamina propriya invazyonu yapmış T1'den oluşmaktadır. KİOMK tedavisinde standart tedavi transüretral rezeksiyon mesane tümörüdür (TUR-MT). Sadece TUR-MT ile tedavi edilen hastaların %40'ında ilk yıl rekküres gözlenirken %3-14 oranında kasa invaze hastalığa ve metastatik hastalığa progresyon göstermektedir (2). Progresyon ve rekkürensini önlenmesinde çeşitli intravezikal kemoterapötik ve immunoterapötik ajanlardan faydalanılmaktadır. İntravezikal immünoterapi olarak uygulanan Bacillus Calmette Guerin (BCG), idrar ve mesane çeperinde sitokinlerin artmış salınımı, granülosit, mononükleer ve dentritik hücrelerin toplanmasıyla şekillenen masif bir lokal bağışıklık cevabı ile noktalanır. Bu bağışıklık sistem cevabı, tekrarlama ve ilerlemeyi önlemede BCG ve diğer ajanların etki mekanizmalarıyla ilgili olduğu düşünülen hücre aracılı sitotoksik mekanizmayı etkinleştirir (3). Erken tek doz kemoterapötik maddenin intravezikal uygulanması TUR-MT'den sonra mesane içinde serbestçe dolaşan kanser hücrelerinin yıkımı yoluyla etki gösterdiği ve rezeksiyon kenarında rezidüel kanser hücrelerine yakma ile tesir ettiği (kemorezeksiyon) gösterilmiştir.

Mesane kanseri etyolojisinde genetik ve dış etkenler rol oynamaktadır. Dış etkenlerden en sık sigara sebep olurken; meyve, sebze ağırlıklı diyet mesane kanserine karşı koruyucu olmaktadır (4). Sigara kullanımı, mesane kanseri vakalarının %25-65'i ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içenlerde ürotelyal kanser gelişme ihtimali 2 ile 4 kat daha fazladır. Sigara kullanımı bırakılsa bile kanser oluşma ihtimali, sigara kullanmayanların düzeyine ancak 12 ile 15 yıl sonra ineilmektedir (5). Boya, tekstil, lastik, kauçuk ve petrol ürünlerin kullanıldığı endüstriyel sahalarda çalışanlarda ürotelyal kanserler sık görülür. Kimyasal maddelerden, ürotelyal kanser ile bağlantılı olduğu bildirilen O-toluidin, 2-naftilamin, benzidin, 4-amino-bifenilin ve nitrozaminler sayılabilir.

Mesane kanserinin moleküler düzeneklerinin aydınlanmasında deneysel üroonkolojik çalışmaların payı fazladır. Elde edilen bilgilerin büyük kısmı sıçan ve farelerin kullanıldığı deneysel hayvan modellerinden elde edilen verilerden sağlanmıştır. Bazı rat modellerinde mesane tümörü oluşturmak için ratların yemlerine katılan N-butil-N-(4-hidroksibutil) nitrosamin (BBN), 7,N- [4- (5-nitro-2-furil) -2-tiyazolil] formamid (FANFT) veya tekrarlayan intravezikal instilasyonlarla tümör oluşumu sağlayan N-metil-N-nitrozüre (MNU) gibi kemoterapötik ajanlar verilebilmektedir.

Literatür tarandığında borik asitin (BA) değişik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gözlenmiştir. Bozkurt ve ark.'ı yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında laminektomi sonrası BA'nın laminektomi alanında fibrozis gelişimini önlediğini bildirmişlerdir (6). Başka bir hayvan deneyi çalışmasında BA'nın tendon hasarından sonra iyileşme üzerinde olumlu etkileri olduğu rapaor edilmiştir (7). Kapukaya ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada doku defekti gelişen yaralarda BA içeren poliüretan sünger kullanımının standart gümüş nitratlı süngerlere göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (8). BA'nın prostat kanseri hücrelerinin göçünde önemli etkisi olan sinyal ağlarını kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği prostat kanseri geliştirilmiş hücrelerin kullanıldığı çalışmada ispatlanmıştır (9). BA'nın mesane kanseri üzerine intravezikal etkisi daha önce çalışılmamıştır.

Bu çalışmada deney hayvanlarında intravezikal karsinojen MNU instilasyonu ile mesane kanseri gelişimi gözlendikten sonra intravezikal BA uygulamasının mesane kanseri üzerine olan etkisini histopatolojik makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

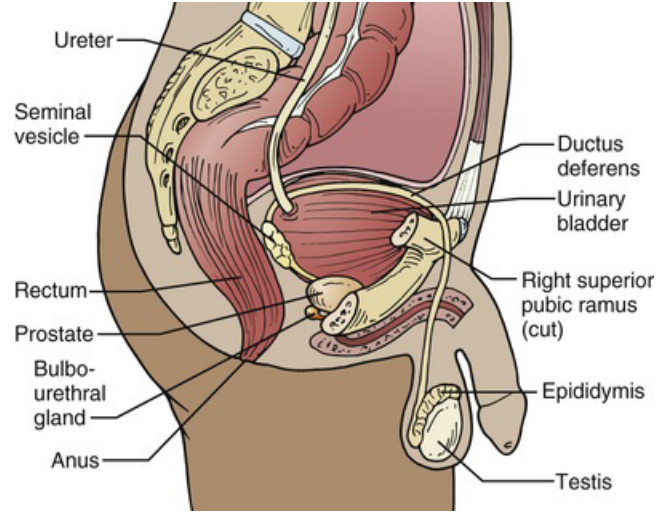
2.1 MESANE ANATOMİSİ

2.1.1 Komşulukları

Mesane pelviste peritoneal kavitenin anterior ve inferiorunda, pubik kemiklerinse arka tarafındadır. Kadınlarda direkt olarak musküler pelvik tabanın üzerindeyken; erkeklerde prostat bezi doğrudan mesanenin tabanına bağlı olup mesaneyi musküler desteğinden ayrı tutmaktadır.

Canlı organizmada boş mesane nadiren kemik pelvisin üst sınırının süperiorundadır ama idrar doldukça oval hatta küresel bir yapı alır ve anterior abdominal duvar boyunca abdominal kaviteye doğru yükselir. Yetişkin mesane gerçek pelviste bulunur. Bebeklerde mesane intraabdominaldir ve ergenlik döneminde gerçek pelvise göç ederAma in situ olarak fiske edildiğinde mesane yuvarlak kenarlı tetrahedron bir yapı olarak görülür. Mesane böyle bir yapı olduğunda bir posterior, bir süperior ve iki inferior yüze sahiptir (10).

Peritonla kaplı süperior yüz dışında mesane daha çok ekstraperitoneal bir oragandır. Mesanenin üst kısmı tipik olarak epitelle kaplı embriyolojik olarak regresyona uğramış olan urakus ile devamlılık gösterir. Sürekli idrar ile etkileşim halinde olan urakus mesane adenokarsinomlarının kaynağı olabileceği gibi fistül veya kistlere yol açabilir (4). Mesanenin süperior yüzü peritonla kaplıdır ve periton ön tarafta batın ön duvarına doğru yayılır. Globe vezikale durumunda mesane kemik pelvisin dışına çıkarak peritonu karın ön dvarından ayırır. Bu sayede peritoneal boşluğa girmeksizin peruktan sistostomi yapılabilir. Mesanenin ön tarafı, transversalis fasyasının derinliklerinde uzanan ve sıklıkla mesane veya prostata erişmek için cerrahi diseksiyonla geliştirilen potansiyel bir ekstraperitoneal boşluk olan Retzius boşluğudur. Lateralde mesane gevşek bağ ve yağ dokusu ile çevrilidir ve posteriorda üreterler seminal veziküller ve vas deferens ile birlikte girer (Şekil 1). Bu yapıların arkasında rektum bulunur.



Şekil 1. Pelvik Organlar

Mesane tabanı vezikula seminalis, vaz deferens ampullası ve distal üreterler ile komşudur. Mesane boynu internal meatus hizasında simfizis pubisin orta hattının 3-4 cm arkasında bulunur. Mesane boynu prostat ve pelvik fasya ile devamlılığı sayesinde sıkı şekilde fiks olup mesanenin ve rektumun çeşitli durumları ile çok az pozisyon değiştirir. Vagina ve uterus mesane ile rektum arasında bulunduğu mesane tabanı ve üretra vajen ön duvarına yaslanır. Vajen ön duvarı lateralde levator aniye sıkıca yapışık olduğundan pelvik diyafram kasıldığında mesane boynunu yükseltir ve öne doğru çeker.

2.1.2 Mesane Dolaşım

Mesane beslenmesi iliak arterin dalları olan süperior ve inferior vezikal arterlerden olmaktadır. Mesane venleri ise temel olarak iç iliak vene dökülmektedir. Lenfatik sistemi esas olarak iç ve dış iliak lenf nodlarına direne olurken, mesane boyun bölgesinin drenajı sakral veya ana iliak lenf bezlerine direne olur.

2.1.3 Mesanenin İnnervasyonu

Pelvik pleksusun (vezikal pleksus) ön kısmından çıkan otonomik efferent lifler mesaneyi innerve etmek üzere posterior ve lateral ligamanlardan geçerler. Mesane duvarı parasempatik kolinerjik sinir uçları ve postganglionik yapılardan oldukça zengindir. Mesanenin seyrek olan sempatik innervasyonu detrüsor

relaksasyonu sağlasada fonksiyonel önemi azdır. Erkeklerde mesane boynu oldukça fazla miktarda sempatik innervasyona sahiptir ve alfa-1 adrenerjik reseptörler içerir. Kadın mesane boynunda daha az sempatik innervasyon mevcuttur. Özellikle mesane boynunda olmak üzere işeme esnasında detrusörde relaksasyon kolaylaştıran nitrik oksit sentaz içeren nöronlarda bulunmaktadır. Trigonal kas ise adrenerjik ve nitrik oksit sentaziçeren nöronlar tarafından innerve edilir. Mesane boynu gibi trigonda işeme sırasında gevşer. Mesanenin afferent innervasyonu (hipogastrik sinirler vasıtasıyla) sempatik ve parasempatik lifler aracılığı ile torakolumber ve sakral seviyelerdeki kök gangliyonlarındaki hücrelere ulaşır.

2.1.4 Yapı

Mesanenin iç yüzeyi dolduğunda düz, boşaldığında katlantılar oluşturan transizyonel hücreli epitel ile kaplıdır. Ürotelyum ince bir bazal membran üzerine oturmuş altı kat hücre kalınlığındadır ve bu tabakanın altında belli miktarda distansiyona izin veren fibroelastik yapıda lamina propriya bulunmaktadır. Lamina propriyada çeşitli kan damarları ve musküler mukazayı oluşturan düz kas demetleri yer almaktadır. Bu tabakanın altında mesanenin düz kas tabakası yer almaktadır. Mesane kas tabakasındaki lifler birbirleriyle bağlantılı olup içte longitudinal, ortada sirküler ve dışta yine longitudinal demetlerden oluşmaktadır. Mesanenin üst kısımlarında bu kas demetleri iç içe geçmiş şekilde longitudinal ve sirküler kas liflerinden oluşmaktadır. Detrusor kasının bu yapısı sferik şekildeki mesanenin boşalması için ideal bir yapı oluşturmaktadır.

Orta tabaka mesane boynu seviyesinde sirküler preprostatik sfinkteri oluşturur ve mesane boynu seviyesindeki kontinanstan sorumludur. Üratranın iç açıklığının arkasındaki mesane duvarı ile prostatın ön fibromusküler stroması mesane boynunda halka şeklinde bir yapı oluşturmaktadır (4). Erkeklerde çizgili üretral sfinkter tahrip edilse bile kontinasın sağlanması internal üretral sfinkter sayesinde devam edebilmektedir. Bu kas adrenerjik liflerden zengin olup stimüle edildiğinde mesane boynunda kapanmayı sağlamaktadır (4).

Dış longitudinal lifler mesane tabanında arkada en kalın halini alır. Orta hatta bu lifler trigonun apeksine yapışırlar ve trigonal destek sağlamak üzere prostat düz

kasları ile karışırlar. Lateralde ise bu lifler arka tabakadan öne doğru geçerler ve mesane boynu çevresinde bir lup oluşturmak üzere kaynaşırlar. Mesanenin lateral ve ön yüzlerindeki longitudinal kaslar iyi gelişmemiştir. Bazı ön lifler erkekte puboprostatik ligamanın kadında ise puboüretral kasın yapısına katılırlar.

2.2 HİSTOLOJİ

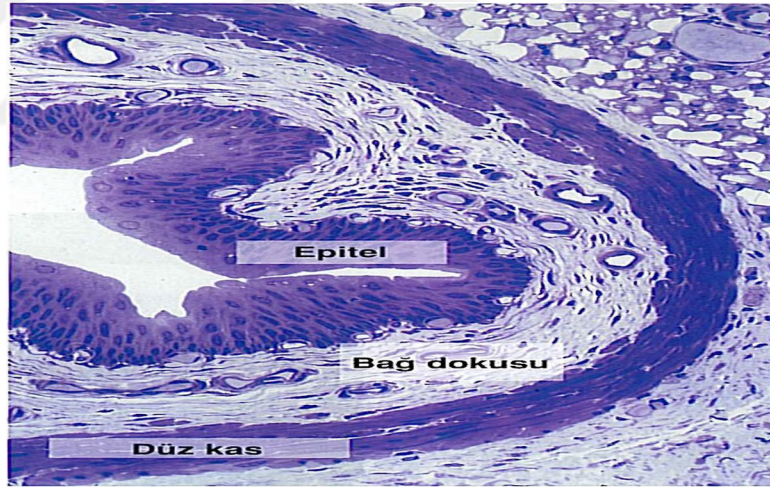
Mesane duvarında dört ayrı katman bulunur:

I. Ürotelyum

II. Lamina propria

III. Muskularis propria

IV. Seroza



Şekil 2. Mesanenin histolojik ana kısımlarını gösteren mikroskop fotoğrafı

a.Ürotelyum; Mesane duvarı, özel çok katlı epitelden oluşan ürotelyumdur. Ürotelyum sadece üreter, mesane ve proksimal üretra gibi idrar yapılarında bulunur. Ürotelyum üç katmandan oluşur.

I. Apikal tabaka - En içteki tabaka, mesane lümeni ile alttaki doku arasında bir bariyer görevi görür. Sıklıkla çift çekirdekli olan şemsiye şeklindeki hücrelerden (yani şemsiye hücreler) oluşan tek bir tabakadır. Ürotelyumun bu apikal şemsiye hücreleri geçirimsiz bir bariyer oluşturur; hücreler arasındaki sıkı bağlantılar paraselüler akışı azaltırken, üroplakinden oluşan bir glikoprotein tabakası şemsiye hücreleri kaplayan yüzeysel bir plak oluşturur.

II. Ara katman - İki ila üç kat çokgen hücreden oluşur

III. Bazal katman - İki ila üç katmandan oluşan küçük küboidal hücrelerden oluşur

Gevşemiş bir idrar kesesinde, ürotelyum beş ila yedi kat kalınlığındadır. Mesane idrarla dolduğunda, mesane duvarı artan hacmi karşılamak için gerilir. Şişmiş mesanede, ürotelyum herhangi bir yapısal hasar olmaksızın iki veya üç katman halinde yeniden düzenlenir. Ürotelyumun bu geçiş özelliğinden dolayı geçiş epiteli olarak da bilinir.

b. Lamina Propria; Ürotelyumu ve alttaki muskularis propriayı (detrüsör kası) ayıran subürotelyal tabakadır. Üstteki ürotelyumdan bir bazal membran ile ayrılır. Bileşimi, elastik lifler, kılcal damarlar, lenfatikler, bağışıklık hücreleri, afferent ve efferent sinir uçları, fibroblastlar, miyofibroblastlar, adipositler, Cajal veya telositlerin interstisyel hücreleri, belirsiz bir düz kas tabakası ve muskularis mukoza ile hücre dışı bir matristir.

Cajal'ın interstisyel hücreleri lamina propria içindedir; düz kas hücreleri ve sinir uçlarıyla bir sinsityum oluştururlar. Cajal'ın interstisyel hücrelerinin bağırsak, üretra ve prostatta kalp pili hücreleri olarak işlev gördüğü söylenir. Mesanede, mesanenin düz kas hücrelerine sinir sinyali transdüserleri gibi davranırlar. Tümörün evresini ve tedavisini etkilemesi nedeniyle cerrahi ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ve yüzeyel kas demetlerinin ayrımı önemlidir.

c. Muskularis Propria; Muskularis propria (MP), Detrusor kası olarak da bilinir, üç katmandan oluşur: iç uzunlamasına, orta dairesel ve dış uzunlamasına. Bu katmanlar, idrar kesesinin boynu çevresinde iyi tanımlanmıştır; bununla birlikte,

mesane duvarının geri kalanında, oryantasyon olmaksızın rastgele çalışırlar. Mesanenin gövdesi, trigone kıyasla daha yüksek düz kas içeriğine sahiptir ve lamina propria ve muskularis mukozanın iyi gelişmiş bir miyofibroblast ağını yansıtır.

d. Adventisya/Seroza; Bu ince bağ dokusu tabakası mesane kubbesini kaplar ve karın duvarının peritoneal tabakası ile devam eder. Ayrıca çeşitli boyutlarda kan damarları içerir (11).

2.3 MESANE KANSERİ

2.3.1 Epidemiyoloji

Erkek cinsiyeti tek başına ele alındığında en sık yedinci sırada saptanan mesane kanseri, kadın ve erkek cinsiyeti beraber değerlendirildiğinde onuncu en sık saptanan kanser olmaktadır. Yıllık insidans 100.000 nüfusta erkeklerde 9,5 kadınlarda ise 2,4'tür (12). Kadınlarda mesane kanseri erkeklere göre 3-4 kat daha az görülmektedir. Bu durum erkekler arasında yüksek sigara kullanım prevalansı ve çevresel etkilere artmış maruziyet ile açıklanabilir. Ancak gerçek şudur ki kadınlarda karsinojenlere en az erkekler kadar duyarlıdır ve tanı anında daha sık lokal ileri hastalığa sahiptirler (13).

MK insidansı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Güney ve doğu Avrupa, orta ve kuzey Amerikada en fazla insidansa sahipken Asya ve Afrika'da daha az gelişmiş bölgelerde insidans daha azdır (14). Kuzey Amerika ve Avrupa'da ürotelyal karsinom %95-97 oranında görülürken, Afrika'da ürotelyal karsinoma ek olarak %10-40 oranında skuamöz hücreli karsinomlar rastlanmaktadır. Özellikle şistozomiyazisin yaygın görüldüğü Mısır'da skuamöz hücreli karsinom en yüksek saptanmaktadır (15).

Mesane kanseri bütün yaş aralığında görülmekle beraber en çok orta ileri yaş aralığında görülür. İlk defa tanı alan hastaların %90'ı 55 yaş üzerinde olup ortalama tanı alma yaşı 73'tür (16).

2.3.2 Etiyoloji

Tütün kullanımı mesane kanseri gelişiminde bugün için bilinen en önemli risk faktörüdür ve vakaların %50'sini oluşturmaktadır (17). Risk sigara içme süresi ve miktarı ile doğru orantılı bir şekilde artar. Düşük katran içeren sigaralar daha düşük mesane kanseri riskine sahip değildir (18). Elektronik sigaralarla ilgili risk yeterince değerlendirilememiş olup karsinogen metabolitler idrarda saptanmıştır. Sigara dumanına çeresel maruziyette mesane kanseri riskini arttırmaktadır.

Mesane kanseri için ikinci sırada önemli sayılan risk faktörü olan aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve klorlu hidrokarbonlar ile ilgili mesleklerle uğraşanlarda maruz kalma sonrası gelişen mesane kanseri, bütün olguların ortalama %10'unu oluşturmaktadır ve mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörü sayılmaktadır. Mesleksi maruziyet sonucu gelişen mesane kanseri genel olarak bu zararlı ajanların işlendiği boya, metal ve petrol ile ilgili sanayi tesislerinde oluşmaktadır (19). Gelişmiş sanayi mekanlarda bu riskler iş güvenliği kurallarıyla azaltılmıştır; buna bağlı olarak, bu endüstride çalışanlar artık genel popülasyona kıyaslandığında daha yüksek bir mesane kanseri insidansına sahip değildir (20). Son zamanlarda, dizel yakıt egzoz dumanına mesleki olarak karşılaşmanın da önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür.

Aile öyküsünün etkisinin az olduğu düşünülsede (21) şimdiye kadar mesane kanseri için herhangi bir genetik çeşitliliğin açıkça önemi ispatlanmamış olmakla birlikte genetik yatkınlık, mesane kanseri ile ilgili olarak diğer risk faktörleri üzerine olan etkisiyle insidansı etkilemektedir (22).

Fazla sıvı alımı idrar yapma sıklığını ve miktarını arttırmaktadır. Bu şekilde hem idrardaki metabolitlerin konsantrasyonu düşmekte hemde ürotelyumun karsinogenlerle temas süresi azlmaktadır. İçme suyuna klor katılması mesane kanseri riskini artırır. İçme suyuna karışan düşük doz arseniğinde mesane kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (23).

Diyetle alınan besinlerin mesane kanseri sebep olması ve koruyuculuğu üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Akdeniz tipi diyetin mesane kanseri üzerine koruyucu etkisi olabileceği buna karşılı işlenmiş gıdalar ve kırmızı etin ise risk

arttırabileceği söyleneceği bu etkinin net olarak ne kadar olabileceği konusunda fikir yürütmek bugün için zordur(24).

İyonizan radyasyonla karşılaşmak, mesane kanseri için artmış bir riskle ilişkilidir; bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan siklofosfamid ve diyabet tedavisinde kullanılan pioglitazon mesane kanseri gelişimi konusunda zayıf derecede risk oluşturdukları bildirilmiştir (25).

2.3.3 Patoloji

Mukoza ve lamina propriaya invaze tümörler tümörün derecesi, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumuna (TNM) bağlı olarak Ta ve T1 olarak sınıflandırılmaktadır. İntraepitelyal yüksek dereceli (HG) tümörler CIS olarak sınıflandırılır. KİOMK intravezikal kemoterapötik instilasyonların ilave edilmesi ile birlikte TUR-MT ile tedavi edilebilmektedir. KİOMK terimi bir grup tanımını belirtmekte olup tüm tümörler evre, derece ve diğer patolojik özelliklerine göre sınıflandırılmalıdır.

2.3.3.1 Tümör, Nod, Metastaz Sınıflaması

Tablo 1. TNM sınıflaması

TNM 2017 sınıflaması
T-Primer tümör
TX Primer tumor saptanmamış
T0 Primer tumor izlenmedi
Ta İnvaziv olmayan papiller karsinom

Tis Carcinoma in situ (CIS) , ‘düz tümör’
T1 Subepitelyal bağ dokuya invazyon
T2 Kasa invaze tümör T2a Tümör yüzeysel kas dokuya invaze olmuş T2b Tümör derin kas dokusuna invaze olmuş
T3 Tümör perivezikal dokuya invaze olmuş T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4 Tümör çevre dokuya invaze olmuş T4a Tümör prostat, uterus ya da vajinaya invaze olmuş T4b Tümör pelvik ya da abdominal duvara invaze olmuş
N – Lenf Nodu
NX Tespit edilemeyen bölgesel lenf nodları N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Aynı taraf pelviste tek bir metastatik lenf nodu (hipogastrik, obturator, dış iliak veya presakral) N2 Aynı taraf pelviste multiple metastatik lenf nodu (hipogastrik, obturator, dış iliak veya presakral) N3 Bilateral metastatik iliak lenf nodları
M – Uzak Metastaz

MX Uzak metastaz bilinmiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

2.3.3.2 T1 Alt Sınıflaması

Lamina propriya invazyon derinliğinin (T1 alt evreleme) prognostik değeri olduğu retrospektif kohort çalışmalarında ortaya koyulmuştur (26). Lamina propriya inazyonunun evrelemede kullanılması gerektiği 1 en son 2016 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında önerilmektedir (27). T1 alt evreleme yöntemleri, mikrometrik (T1e ve T1m) veya histo-anatomik (T1a ve T1b) prensipler; bununla birlikte optimal sınıflandırma sistemi tanımlanmayı beklemektedir(27).

2.3.3.3 Karsinoma İn Situ ve Sınıflaması

Yüksek dereceli ürotelyal bir karsinom olan, sistoskopi esnasında biyopsi alınmadığı takdirde yanlışlıkla inflamatuvar lezyon olarak değerlendirilebilen CIS çoğunlukla üst üriner sistemde, prostatik üretrada, mesanede düz bir lezyon olarak saptanabilmektedir (28).

CIS aşağıda sayılan alt tipler şeklinde görülebilir(29):

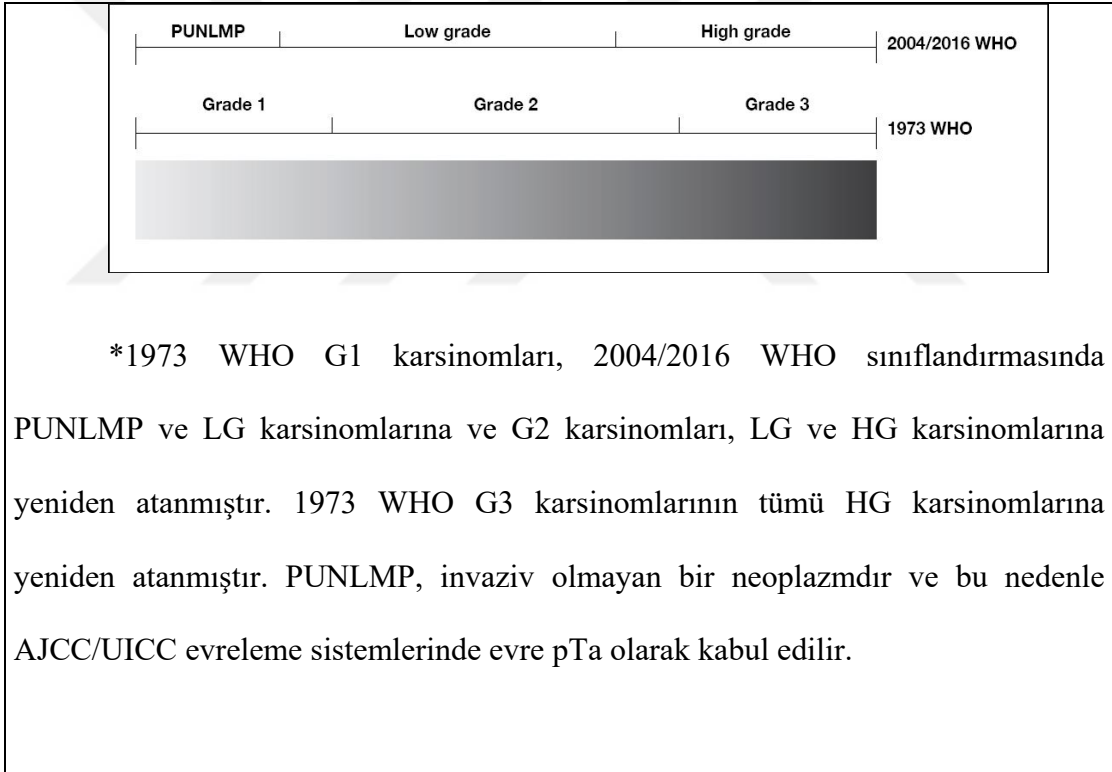
- Birincil: Papiller tümör birlikteliği olmayan herhangi bir papiller tmör veya CIS yokken izole saptanan CIS;
- İkincil: Papiller tümörlü hastalarda takip sırasında öncesinde CIS yokken saptanan CIS
- Eşzamanlı: Papiller tümör ile birlikte eş zamanlı saptanan CIS.

2.3.4 Histolojik Derecelendirme Sisteminin Tipleri

2004 yılında WHO, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmi (PUNLMP), invaziv olmayan papiller karsinom düşük dereceli (LG) ve yüksek dereceli (HG) dahil olmak üzere ürotelyal karsinomlar için bir histolojik

sınıflandırma sistemi yayınladı. Bu sistem ayrıca güncellenmiş 2016 WHO sınıflandırmasına alınmıştır ve yaklaşan WHO 2022'de korunacaktır. Derece 1 (G1) ve derece 2 arasında ayırım yapan daha eski 1973 WHO sınıflandırmasına kıyasla G1,G2 ve G3 bireysel kategoriler arasında farklı bir hasta sınıflandırması sağlar (30).

Önemli miktarda hasta sayıları WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sistemlerinin kategorileri arasında yer değiştirmektedir, örneğin HG hastalarının sayısında artış (WHO 2004/2016) G3 kategorisine kıyasla olumlu prognoza sahip G2 hastalarının bir alt kümesinin dahil edilmesinden dolayı kaynaklanmaktadır(31). Çok merkezli uzaktan bireysel hasta verileriyle yapılan analize göre, son on yılda düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi düzeylerinde ciddi azalma izlenmiştir (32).



Şekil 3. WHO 1973 ve 2004/2016 sınıflandırmalarında dereceye göre tümörlerin sınıflandırılması

2.3.5 Histolojik Derecelendirmenin Prognostik Değeri

Herhangi bir sistematik inceleme veya meta-analiz, 2004/2016 sınıflamasının nüks ve progresyon tahmininde 1973 sınıflamasından daha iyi performans gösterdiğine dair kanıt saptayamadı (31).

Avrupa ve Kanada'dan 17 merkezli 5,145 primer Ta-T1 KİOMK hastasının verilerinin uzaktan analizinin yapıldığı çalışmada WHO sınıflandırmasının iki farklı versiyonunun prognozu tahmin etmedeki değerini karşılaştırıldı. Tedavi için hastalara doktorlarının tercihine bağlı olarak TUR-MT sonrasında ise mesane içi tedaviler uygulanmış. Çok merkezli prognostik faktör çalışmasında, her iki WHO sınıflandırma sistemi ilerleme için prognostik değere sahip olmasına rağmen, nüks açısından prognostik değer saptanmamıştır. WHO 1973 sınıflandırmasının, TaT1 KİOMK'de ilerleme konusunda daha kuvvetli prognostik değere sahipmiş. Her iki sınıflandırma sisteminin 4 kademeli bir kombinasyonu olan LG/G1, LG/G2, HG/G2 ve HG/G3), büyük sayılarda G2 hasta grubunu iki alt gruba ayıran sistemin WHO diğer iki sınıflandırma sistemine göre daha başarılı olduğu bulunmuş (33).

3.311 hastadan oluşan birincil Ta mesane tümörlü grupta düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazide ve düşük dereceli Ta tümörlerdede benzer bir prognoz saptanmıştır (34).

2.3.6 Histolojik Derecelendirme Sistemlerinin Klinik Uygulaması

1. WHO 2016 sınıflandırma sistemi şu anda klinik uygulama için WHO tarafından desteklenmektedir, ancak WHO 1973 hala bazı patoloğlar tarafından kullanılmaktadır.

2. Herhangi bir derecelendirme sisteminin klinik uygulaması için dikkate alınması gereken en önemli parametreler, onun gözlemciler arası tekrarlanabilirliği ve prognostik değeridir.

3. Günlük uygulamada klinik kullanımı kolaylaştırmak için bu kılavuzlar, her iki sınıflandırma sistemi tarafından sınıflandırılan tümörler için öneriler sunar.

Vakaların sadece %70-78'inde anlaşmaya varılan CIS tanısı için patoloğlar arasında önemli farklılıklar vardır. Hem 1973 hem de 2004/2016 sınıflandırmalarında evre T1 ve Ta tümörlerinin sınıflandırılmasında ve tümör derecelendirmesinde gözlemciler arası değişkenlik de vardır. Evreleme ve derecelendirmede patoloğlar arasındaki genel uyum %50-60'tır (35). WHO 2004/2016 sınıflandırması, 1973 sınıflandırmasından biraz daha iyi tekrarlanabilirlik sağlar (31).

2.3.7 Ürotelyal Karsinomların Altıpleri ve Lenfovasküler İnvazyon

Ürotelyal karsinomun çeşitli farklılaşmaları bulunmaktadır (36):

1. Vakaların %90'dan fazasını oluşturan ürotelyal karsinom
2. Lokal olarak glandüler veya skuamöz veya trofoblastik değişime uğramış ürotelyal karsinomlar
3. Mikropapiller yapılar oluşturan ürotelyal karsinom;
4. Yuvalanmış varyant (büyük yuvalanmış varyant dahil) ve mikrokistik ürotelyal karsinom;
5. Farklılaşmamış dev hücreli ürotelyal karsinom;
6. Ürotelyal karsinomun lenfoepitelyoma benzeri alt tipi;
7. Küçük hücreli karsinomlar;
8. Sarkomatoid yapıda ürotelyal karsinom;
9. Nöroendokrin varyant gösteren ürotelyal karsinom;
10. Nadir differansiyasyonlar göstern ürotelyal karsinomlar.

Varyant üroteliyal karsinomlar çoğu saf yüksek dereceli üroteliyal karsinomdan bile daha kötü prognoz göstermektedir (37).

Mesane kanserinde TUR-MT sonucu patolojik incelemeye gönderilen spesimenlerdesaptanan lenfovasküler inzayonun evre artması ve kötü prognozla ilgili olduğu saptanmıştır (38,39).

Tümör belirteçleri ve bunların prognostik rolü araştırılmıştır. Bu yöntemler, özellikle hastaların moleküler sınıflandırmaya dayalı olarak sınıflandırılması gibi karmaşık yaklaşımlar umut vericidir ancak henüz rutin uygulama için uygun değildir (40).

2.4 TANI

2.4.1 Semptomoloji

Hematüri KİOMK’de hastaneye en sık başvuru sebebidir. Makroskopik gros hematüri ileri evre hastalıkla daha yakın ilişkilidir(41). Alt üriner sistem şikayetlerinden özellikle irritatif işeme şikayeti olanlarda CIS gözardı edilmemelidir.

2.4.2 Fizik Muayene

Bilinen KİOMK olgularında bimanüel muayene ek bilgi sağlayan bir yöntem değildir. Ancak ilk kez değerlendirilecek ve T3 kanser şüphesi olan olgularda mutlaka yapılmalıdır. Hasta genel anestezi altındayken ve tam olarak kas gevşemesi sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Erkek hastalarda bir parmak rektumdayken kadın hastalarda bir parmak vagendeyken diğer el ile suprapubik bölgeden mesaneye doğru basınç uygulanarak iki el arasında tümörün palpe edilip edilemediği edilebiliyorsa mobilitesi hakkında fikir sahibi olunabilir.

2.4.3 Görüntüleme

2.4.3.1 Bilgisayarlı Tomografi Ürografi ve İntravenöz Ürografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, dolum defekti ve/veya hidronefroza sebep olmuş tümöral lezyonlara saptayabilmek için kullanılır (42).

İntravenöz ürografi (IVU) BT ürografiden yararlanılamadığı durumlarda tümöral lezyonları saptayabilmek için alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (43), ne yazıkki kasa invaze mesane kanserlerinde ve üst üriner sistemin ürotelyal karsinomlarında (ÜÜST), BT ürografinin yerini dolduramaz.

Mesane tümörü tespit edildikten sonra BT ürografinin çekilmesi gerekliliği, elde edilebilecek anlamlı sonuçların insidansının az olması sebebiyle sorgulanabilir (44). ÜÜST'lerin insidansı az (%1.8) olmakla birlikte trigonda yer alan tümörlerde yaklaşık %7.5'e yükselir (45). Birden fazla ve yüksek riskli tümörleri olan hastalarda izlem boyunca ÜÜST saptama ihtimali artmaktadır (46).

2.4.3.2 Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), alt ve üst üriner sistemin çeşitli anormalliklerine karşı orta düzeyde sensitivite gösterdiğinden hekim tarafından yapılan fizik muayeneye destek sağlamak için yapılabilir. Hematüri nedenlerini tamamen dışlamamakla beraber, hidronefrozun tespitinde ve mesane lümenindeki ile renal kitlelerin görüntülenmesine izin vermektedir (47). BT ürografinin yerni alamadığından ÜÜST olup olmadığını güvenilir bir şekilde dışlayamaz.

2.4.3.3 Multiparametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mpMRI) mesane kanserinde tanı ve evrelemedeki yeri halen netleşmemiştir. Mesane kanserli hastalarda standart bir MRI raporlama metodolojisi (Vezikal Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi [VI-RADS]) yakın zamanda yayınlanmıştır ve daha fazla doğrulama gerektirir (48). 8 çalışmanın ilk sistematik incelemesi, VI-RADS puanlama sisteminin, yüksek gözlemciler arası anlaşma oranlarıyla KİOMK'yi kasa invaziv mesane kanseri (KİMK)'den doğru bir şekilde ayırt edebildiğini göstermiştir (49).

2.4.4 Üriner Sistoloji

İdrar sitolojisi özellikle yüksek gradeli tümörlerde önemli tanısal bilgiler verir(50).Sistoskopi öncesi sitolojik değerlendirme yapılmamışsa sistoskopinin ilk aşamasında mesaneye girildiğinde mesane boşaltılarak sitoloji için örnek alınabilir. Sito-patolojik inceleme için Paris raporlama sistemi kullanılmalıdır(51).

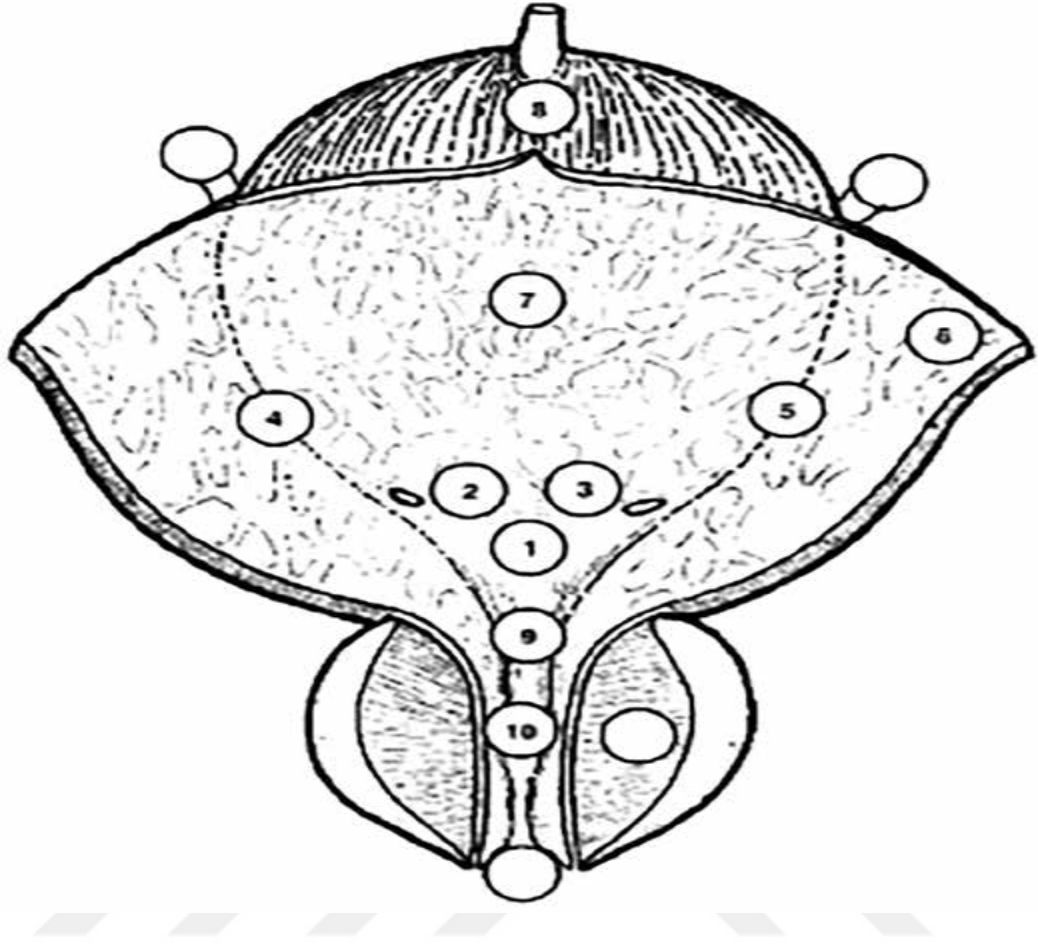
2016'da yayınlanan Paris Sistemi olarak bilinen standartlaştırılmış bir raporlama sistemi, üriner sitoloji tanı kategorileri tanı yok, negatif, atipi, şüpheli ve malign şeklinde tanımlamıştır.

2.4.5 Üriner Hızlı Tanı Testleri

Üriner moleküler belirteçlerden (UroVysion (FISH),NPM-22,FGR3/TERT mikrosatellit analiz) mesane kanseri tanısı ve takibi için kabul edilebilir olanı henüz yoktur(52). Bu moleküler testlerin duyarlılıkları yüksekken özgüllükleri düşüktür. Benign durumlardan (örneğin BCG tedavisi) sıklıkla etkilenmektedirler(52). Bu testlerin kullanımı hasta özelinde düşünülmeli ve sonuçta bu şekilde yorumlanmalıdır. Bu testler bugün için sistoskopinin yerini alamazlar ancak CIS tanısı için sistoskopinin duyarlılığını arttırmakta kullanılabilirler(53).

2.4.6 Sistoskopi

Her TUR (transüretral rezeksiyon) öncesi eksiksiz bir sistoskopik değerlendirmenin yapılması gereklidir. Üretrosistoskopi ile üretranın tümünün, erkeklerde prostatik üretranın, çepeçvre mesane boynunun, her iki orifisin, trigonun ve mesanenin tüm duvarlarının değerlendirilmesi gerekir. Üretra değerlendirilmesi için başlangıçta düşük açılı lens kullanılmalı mesaneye giriş sağlandıktan sonra 70 derece lens ile devam edilmelidir. Mesanede saptanan patolojik oluşumların yeri, sayısı, boyutu not edilmelidir. Bu kayıtların tutulmasında mesane diyagramı kullanılması tanı, tedavi ve takip basamaklarında kaliteyi arttıracaktır(53). Mesane diyagramının (Şekil 4) kullanılması deneyimli ürologlar için bile nüks riskini azltmaktadır (54).



Şekil 4. Mesane diyagramı

- | | |
|------------------------|----------------------|
| 1=Trigon | 6=Anterior duvar |
| 2 = Sağ üretral orifis | 7 = Posterior duvar |
| 3 = Sol üretral orifis | 8 = Kubbe |
| 4 = Sağ duvar | 9 = Boyun |
| 5 = Sol duvar | 10 =Posterior üretra |

2.4.7 Transüretral Mesane Tümör Rezeksiyonu (TUR-MT)

KİOMK' de TUR-MT nin amacı doğru tanın konulması doğru lokal evrelemenin yapılması ve görülebilen tüm tümörlerin rezeksiyonudur. Yeterli kapsamda ve derinlikte bir rezeksiyon tanının doğru konulmasının yanı sıra çoğu tümör için birinci basamak tedavi olanağında sunmaktadır.

TUR-MT' nin tüm diğer cerrahi girişimler gibi bir öğrenme eğrisi vardır ve tecrübeli ellerde yapıldığında daha başarılı sonuçlar alındığı, nüks oranlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (55).

İşlem için genel veya spinal anesyezi ile birlikte tam bir nöromusküler blok tercih edilir. Tümör yerleşimine göre olası perforasyonları önlemek için obturator sinir blokajıda yapılabilir (56).

İşlem genellikle 24 veya 28 fr devamlı akımlı rezektoskop ile yapılır. Tercihe göre mono veya bipolar enerji kaynağı kullanılır. Büyük tümörler bölümlendirilerek rezeksiyon yapılmalıdır. Tümörün öncelikle egzofitik kısımları rezeke edilmelidir(57). Daha sonra tümör tabanı ve çevresi rezeke edilmelidir. Tümörün egzofitik, taban ve çevresinin ayrı kaplarda patolojiye gönderilmesi patoloğun daha doğru tanı koymasına yardımcı olacaktır. Tümör çevresinin 8 mm güvenlik sınırı ile rezeke edilmesi nüks oranlarını %58'den %19'a indirdiği bildirilmiştir (58).

Her rezeksiyon işlemi öncesi rezeksiyon derinliğine karar vermek önemlidir. Çünkü muskularis propria örneklemesinin gerekliliği ile bu amaçlanırken ortaya çıkabilecek perforasyon ve skar oluşumu dengesi gözetlenmelidir. Daha önce Ta olduğu bilinen hastalarda muskularis propria örneklemesi gerekmemektedir (53). Rezeksiyonun hızlı yapılması gereksiz kanamalara sebebiyet verirken yavaş yapılması uzamış koterizasyon ile dokuda artefakt oluşturarak histopatolojik incelemeyi olumsuz etkileyecektir.

2.4.7.1 En-Bloc Rezeksiyon

Uygun egzofitik tümörlerde tümörün en-bloc rezeksiyonu mümkündür(59).Bu teknikle hastaların çoğundan yetrli kas dokusu örneğide alınabilmektedir (60).Bu teknik ile alınan tümörler fragmante olmadığı için patolog

tarafından yorumlanması daha kolay olmakta ve kanıtlanmamış olsada nüksü azaltılabileceği düşünülmektedir. En-bloc rezeksiyon 3 cm'den küçük tek veya sayıca 4'ten az tümörün olması durumunda önerilmektedir (61).

2.4.7.2 Trans Üretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) ile Eş Zamanlı Mesane Tümör Rezeksiyonu

TUR-P işlemi esnasında saptanan mesanede papiller görünümlü az sayıda küçük çaplı tümörler işlem esnasında rezeke edilebilir. Ancak prostatik üretraya tümör ekimi konusunda sağlıklı ve yetrli kanıt yoktur (62).

2.4.7.3 İşlemin Sonlandırılması

Tüm tümörler rezeke edildikten sonra kesilen parçaların mesane dışına alındığından emin olmak gerekir. Daha sonra kanama kontrolüne geçilir. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra tekrar 30 veya 70 derece lens ile mesane kontrol edilir ve mesaneye genellikle 3 yollu 20-22 french foley katater takılarak işlem sonlandırılır.

2.4.7.4 Üreter Orifisi Üzerinde Tümör

Üreter orifisi üzerinde tümör olması tümör rezeksiyonuna engel değildir. Rezeksiyon dikkatlice yapılamıyorsa fazla koterizasyondan kaçınılmalıdır. İşlem sonunda cerrah uygun görürse geçici olarak double J katater üretere takılabilir.

2.4.7.5 Prostatik Üretra Biyopsisi

Mesane bynunda tümör saptandığında, mesanede CIS saptandığında, sitoloji pozitif tümör saptanamayan hastalarda prostat lojunda anormal görünümlü mukoza saptandığında prostaik üretradan biyopsi alınmalıdır (63). Bu hastalarda ilk rezeksiyonda biyopsi alınmadıysa ikinci rezeksiyonda yapılmalıdır. İşlem saat 5 ve yedi hizaından rezektoskop loopu ile yapılmalıdır.

2.4.7.6 Kime Random Biyopsi Yapılmalıdır?

İdrar sitolojisi pozitif olup mesanede tümör görülmeyen, CIS tanısıyla izlenen hastalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan sistoskopilerde normal mukozadan biyopsi alınması önerilmektedir. Bir diğer endikasyon parsiyel

sistektomi planlanan hasalarda normal mukozada CIS olup olmasının değerlendirilmesidir. Mesaneyi haritalandırmak amacıyla sağ, sol, anterior ve posterior duvardan, trigon ile kubbeden biyopsi alınması uygun olacaktır (64).

2.4.7.7 Tekrar Transüretral Rezeksiyon (RE-TUR) Kime ve Ne Zaman Yapılmalıdır?

KİOMK 'de üroloğun tam yaptığını düşündüğü rezeksiyondan sonra önemli oranlarda rezidü tümör kalabilmektedir (65).Yine yakın zamanda yapılan yayında Ta yüksek gradeli ve T1 tümörlerde %51 oranında rezidüel tümör,%8 oranında yetersiz evreleme tespit edilmiştir (66).RE-TUR ile hem rekürrensiz sağkalım hemde rogrsyonsuz sağ aklım uzamakta olup ilk rezeksiyonda kas dokusu olmayan hastalardada RE-TUR genel sağ kalıma katkı yapmaktadır (67).RE-TUR işleminin 2-6 hafta içinde yapılması önerilmektedir.

2.4.8 Fotodinamik Tanı ve Dar Bant Görüntüleme

Floresan sistoskopide denilen fotodinamik tanı (PDD) ,mesaneye ışığı duyarlaştırıcı 5-aminolevulinik asit veya hexaaminolevulinik verilerek yapılır. Tümör hücreleri bu maddeleri tutar. İşlemden bir ssat önce verilir, sistoskopi esnasında mesane boşaltılarak mavi-mor ışık bandındaki ışık kaynağı ile mesane incelenir. Tümöral alanlar kırmızı floresans gösterir. Malign tümörlerde özellikle de CIS tanısında standart sistoskopiye göre daha duyarlıbir yöntemdir (68). BCG tedavisinden sonraki ilk 3 ayda, yakın zamanda rezeksiyon veya devam eden enflamasyon durumlarında yalancı pozitifliğe sebep olabilmektedir (69).

Dar bant görüntüleme (NBI) iki ışık bandından oluşur (415 nm' de mavi,540 nm 'de yeşil).Bu ışık kaynağı ile kapiller ve ince yapılı damarlar daha net seçilebilmektedir. Böylece hipervasküler tümöral doku ile normal ürotelyum arasındaki kontrastın beliginleştirilmesi esastır. Sınırlı sayıda ek fayda sağladığına dair yayınlar mevcuttur (70).

2.5 KİOMK EVRELEME

KİOMK tanı, tedavi ve evrelemede kullanılan ilk basamak cerrahi yöntem TUR-MT'dir. Alınan dokuların histopatolojik incelemesi ile patolojik evrelemesi yapılmaktadır. Patolojik evreleme sonrasında hastalara ayrıca risk sınıflamasıda yapılmakta olup buna göre uygun intravezikal tedavi protokolleri uygulanabilmektedir. Mesane kanseri evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır.

2.5.1 WHO Patolojik Klasifikasyonu - Histolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği'nin (ISUP) 1998 yılında geliştirmiş olduğu, WHO tarafından 2004 yılında güncellenen histolojik derecelendirme sistemi 2016 WHO sınıflamasındada aynen önerilmektedir.

Tablo 2. KİOMK'ta WHO 2004/2016 derecelendirme sistemi

Ürotelyal papillom
İnvertet ürotelyal papillom
Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon(hiperlazi)
Ürotelyal displazi
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi(DMPUN)
Ürotelyal karsinoma in situ
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Tablo 3. WHO 1973 ve 2004/2016 histolojik derecelendirme sistemlerinin karşılaştırılması

WHO 1973	WHO 2004/2016
Derece 1	DMPUN
Derece 2	Düşük dereceli ürotelyal karsinom
Derece 3	Yüksek dereceli ürotelyal karsinom

2.5.2 Prognostik Faktörler Düşük Orta Risk Sınıflaması

KİOMK herbiri farklı davranış sergileyen heterojen bir tümör grubunu oluşturmaktadır. Bu heterojen tümör grubunda tekrarı ve ilerlemeyi tahmin edebilmek için EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Genito-Üriner Kanser Grubu bir skorlama sistemi ve bu skorlamaya göre risk tabloları geliştirmiştir. Skorlama sisteminde 6 faktör değerlendirilmektedir. Bunlar TUR-MT sırasında gözlenen tümör sayısı ve boyutu, önceki rekürrens durumu ve histopatolojik incelemedeki tümör evresi, derecesi ve CIS varlığıdır (71).

Bunun dışında BCG ile tedavi edilen hastalar için kısa ve uzun dönemde rekürrens ve progresyon riskini öngören bir skorlama sistemide İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu (CUETO) tarafından geliştirilmiş olup bu skorlama sisteminde cinsiyet, yaş, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, T evresi, CIS varlığı ve tümör derecesi gibi faktörleri değerlendirmeye alınmıştır.

Bu risk faktörleri göz önüne alınarak KİOMK hastaları EAU tarafından 4 risk grubuna ayrılmaktadır. Ayrıca klinik olarak da bazı risk faktörleri vardır. Bunlar:

1. Yaş > 70;
2. Çoklu papiller tümörler;
3. Tümör çapı > 3 cm.

Tablo 4. EAU risk grupları

Risk grubu	Tümör özellikleri
Düşük risk grubu tümörler	Primer, tek, Ta/T1 LG/G1, <3cm cm,Ta, düşük dereceli, CIS olmayacak, yaş<70
	Primer Ta/T1 LG/G1 CIS olmayacak, klinik risk faktörlerinden en az birisi olacak
Orta risk grubu tümörler	CIS olmayan ancak düşük, yüksek veya çok yüksek riskli gruba dahil edilemeyen hastalar
Yüksek risk grubu tümörler	- Bütün T1 HG/G3 tümörler CIS olmaksızın çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç - CIS + olan tüm hastalar, çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç
	Evre, dereceile birlikte ek klinik risk faktörler.: - Ta LG/G2 veya T1G1, CIS olmayacak, 3 ek klinik faktör olacak - TaHG/G3 veya T1LG, CIS olmayacak, ek klinik risk faktörlerinden en az 2 tanesi olacak - T1G2 CIS olmayacak, ek klinik risk faktörlerinden en az birisi olacak
Çok yüksek risk grubu tümörler	- Ta HG/G3, CIS+, 3 ek klinik risk faktörü olacak - T1G2, CIS+ ek klinik risk faktöründen en az ikisi olacak - T1 HG/G3,CIS+, ek klinik risk faktörlerinden en az birisi olacak - T1 HG/G3, CIS -, ek klinik risk faktörlerinin hepsi olacak

2.6 KİOMK TEDAVİSİ

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri ilk tanı esnasında bütün mesane kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. KİOMK lar tümör boyutu,çok odaklı olması,CIS durumu,invazyon derinliği,tümör derecesi,farklı histopatolojilerin varlığı gibi faktörlere bağlı olan heterojen bir tümör grubudur.Nüks olasılığı %50-80,progresyon oranı ise %30'lara varabilmektedir.Bu sebeptendirki KİOMK 'lerin risk grubuna uygun tedavi ve takibinin yapılması çok önemlidir.

2.6.1 Düşük Risk Grubu Hastalarda Tedavi

Düşük risk grubundaki hastalarda erken dönemde tek doz intravezikal kemoterapi yeterlidir (72). TUR-MT işlem sonrasında erken dönemde intravezikal uygulanacak tek doz kemoterapi dolaşan tümör hücrelerini ortadan kaldırarak veya rezidüel tümör hücrelerinde ablatif etki göstererek fayda sağlar (73).Dört büyük metaanalizde uygulamanın nüksü azalttığı bildirilmektedir (74).Tek doz kemoterapi için kullanılan ilaçlar mitomisin-C,epirubisin, pirarubisin kullanılmakta olup ekkileri arasında bir fark yoktur. İnstilasyonun mümkün olan en kısa zamanda mümkünse rezeksiyondan sonraki 2 saat içinde en geç 24 saat içinde uygulanması gerekmektedir. Rezeksiyon esnasında perforasyon geliştirse tek doz kemoterapi uygulamsı kontrendikedir (75).

2.6.2 Orta Risk Grubu Hastalarda Tedavi

Orta risk grubu kendi içinde heterojen bir grup olup tedavi hakkında görüş birliği yoktur. Kılavuzların çoğu adjuvan intravezikal BCG veya kemoterapi verilmesini önermektedir(76).Orta rik grubu tümörlerde tek doz kemoterapinin sonradan ardışık kemoterapi verildiğinde bile rekürrens oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir (77). Ardışık kemoterapinin sıklığı ve süresi halen tartışmalı bir konudur. Güncel çalışmalarda ardışık kemoterapinin orta risk grubunda 1 yıldan uzun sürdürülmesinin herhangi bir faydasının olmadığı bildirilmektedir(78).Orta riskli hasta grubunda tek doz intravezikal kemoterapi ile birlikte yada yalnız 1 yıl süreyle tam doz intravezikal BCG veya maksimum bir yıl süreyle kemoterapi instilasyonu şeklinde olmalıdır. İntravezikal kemoterapide sıklıkla kullanılan ajanlar; Mitomisin-C, Epirubisin ve Adriamisin olup, sırasıyla 40, 50, 50 mg' lık ilaçlar 50

ml %0,9 NaCl'de dilüe edilip hazırlanmakta ve mesaneye uygulanıp 1-2 saat mesanede kalması sağlanmaktadır. İdame tedavide, Epirubisin için uygulama şeması 4 hafta boyunca haftada bir, bir yıla kadar ayda birkez tedaviye devam edilmesiyle, mitomisin ve adriamisininde 6 hafta boyunca haftada bir, bir yıla kadar ayda bir olacak şekilde tedaviye devam edilmesidir (79).

2.6.3 Yüksek Risk Grubu Hastalarda Tedavi

Yüksek riskli KİOMK'li hastalarda en iyi etkinlik için tam doz intravezikal BCG tedavisi idame ile birlikte verilmelidir. Bu hasta grubunda radikal sistektominin bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır. BCG 'nin maksimum etkinliği için 6 haftalık indüksiyondan sonra en az 1 yıllık idame verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda 3 yıllık idamenin bir yıllık idameden daha üstündür (80). BCG için 81 mg Connaught suşu 50 ml de dilüe edilip mesaneye instile edilmeli ve 2 saat kadar mesanede kalması sağlanmalıdır. BCG idame tedavisi 6 haftalık haftada bir kez yapılan başlangıç instilasyonu, 3. ve 6. ayda 3 hafta boyunca haftada bir kez BCG verilmektedir. Ardından 3 haftalık uygulamalar 6 ayda bir devam ederek 5 kez daha yapılarak, 3 yılda 27 doz BCG tedavisi tamamlanmış olur (81).

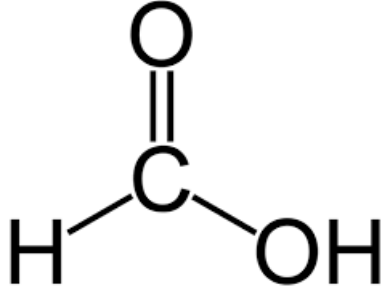
2.6 BORİK ASİT

2.6.1 Borik Asit Nedir?

Ametallerden daha iyi iletken özelliğe sahip olan periyodik tabloda 3A grubunda kendisine yer bulan yarı metal özelliklere sahip olan bor B simgesi ile gösterilmektedir. Atom numarası 5 olup, atom ağırlığı ise 10,81 g/mol'dür (82). M.Ö 2000'li yıllarda ilk kez Babil uygarlığı tarafından kullanıldığına dair datalar bulunmaktadır. Element olarak bor Fransız bilim insanları Joseph Gay-Lussac ve Baron Louis Thenard tarafından 1800'lü yıllarda bilime kazandırılmıştır. Türkiye coğrafyasında bor madeni ilk kez 18. Yüzyıl ortalarında tespit edilip işlenmiştir. Cumhuriyet döneminde yapılan yatırımlarla birlikte bugün için Türkiye, dünya bor

rezervlerinin %72'sini barındırarak ilk sırada yer alırken ve üretimdede önemli bir düzeye ulaşmıştır (83).

Borik asit borun en çok görülen çözünebilir formudur. BA (H_3BO_3); bir Lewis asit olup $1,43 \text{ mg/cm}^3$ 'lük öz kütle ağırlığıyla suda kolayca çözünen renksiz kokusuz, şeffaf kristal şeklinde beyaz görünümlü granül yapıdadır.(resim 1) Borun en çok bilinen ve görülen formu BA olarakta bilinen ortoboriktir asittir. Bor (B) doğada bulunan bir eser elementtir. Bor, geleneksel sağlık, endüstriyel, tarım ve kozmetik uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu element, uygulandıktan hemen sonra absorbe olmakla kalmaz, aynı



Resim 1. Borik asitin kimyasal yapısı

zamanda inaktif dağılım yoluyla tüm vücuda dağılır. bor dağıtıldığında, kandaki ve dokudaki konsantrasyonun 1:1 olduğu bildirilmektedir. Bor bazı bitkiler ve hayvanlar için çok önemlidir ve hem insan hem de hayvan dokularında düşük konsantrasyonlarda bulunur. Diyetleri $0,3 \text{ mg/kg}$ bor içerdiği ve tolere edilebilir en yüksek bor seviyesi 150 mg/kg olduğu sürece hayvanlarda bor eksikliği görülmeyebilir. Borik asit üriner sistem yoluyla vücuttan atılır ve metabolize edilmez. Vücutta yumuşak dokularda birikim göstermeyen borun yarı ömrü yaklaşık 1 gün kadardır. Bununla birlikte kemik dokuya için BA'nın artmış bir birikme özelliği bulunmaktadır (84).

2.6.2 Farmakolojik Etkileri

B beslenmeyle birlikte gıda ve suyla alındığından insanlar tarafından alınan günlük B miktarı coğrafik farklılıklar göstermektedir. Deri ve solunum yoluyla da bor alınabilmektedir. Bor içeriği yüksek gıda ve suyla beslenme günlük alınan bor

miktarını doğrudan etkilemekte olup günlük alınan miktar yaklaşık 2 mg kadardır (85).

Diyet ile alınan bor ilk başta ince bağırsak mukozasında BA'ya dönüştükten sonra pasif difüzyon yoluyla absorpsiyona uğrayıp dolaşım sistemine de bu şekilde transfer edilmektedir. Beslenme ve diğer yollarla vücuda alınan vücutta herhangi bir metabolik reaksiyona uğramada üriner sistem aracılığıyla yaklaşık olarak 4 günde tamamen vücuttan temizlenen borun yaklaşık olarak %83-98'lik bölümü vücuttaki tüm dokulara borik asit formunda dağılmaktadır (85). BA ve boratlar oksijen ile aralarındaki kimyasal bağların koparılması için gereken yüksek düzeydeki enerji sebebiyle metabolize olmamaktadır. Vücuda alınan BA'nın yaklaşık %50'si ilk 12 saatte, geri kalanı ise azalan miktarlarda 7 gün boyunca böbrekler tarafından metabolize edilmeden atılmaktadır (86). Plazmadaki BA seviyeleri böbrek tübül hücrelerinde yer alan voltaj kapılı Na^+ bağımlı NaBCl taşıyıcıları tarafından ayarlanmaktadır (87).

Bazı hayvan türleri ve bitkiler için esansiyel olan bor insanlar içinde faydalı özellikler barındırmaktadır. Diyetle alınan borun insan ve hayvanlarda fizyolojik ve metabolik hadiseler üzerinde örneğin kalsiyum ve fosfat gibi bazı minerallerin, D vitamininin, aldehyd dehidrojenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 redüktaz gibi bazı enzimlerin, çeşitli hormonların insülin, östrojen, testosteron ve tiroid hormonları, trigliserid ve glikoz gibi enerji substratlarının ve reaktif oksijen türlerinin metabolizmaları üzerine dikkate değer etkileri bulunmaktadır. Ne yazık ki borun bu biyokimyasal ve fizyolojik etki yöntemleini açıklayabilecek iki farklı hipotez dışında net bir bilgi yoktur. İlk hipoteze göre borun hücre zarında hormonal yanıtları ve transmembran sinyal iletimine tesir edebilmesiyle ilgilidir. İkincisi sıradaki hipotez ise borun değişik enzimatik sistemler üzerine regülatuar etkilerinin olabileceğine yöneliktir. Bor bileşikleri antioksidan sisteme bu sistemde bulunan süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz seviyeleri üzerinden katkı sağlamaktadır (88). İnsan sağlığı üzerine olan faydalı etkilerinin farkedilmesinden beri bor ve BA yapılmış olup halen çok sayıda çalışma devam etmektedir. Bor ve türevleri genital sistem üzerine etkilerini endokrin sistemi aracılığıyla yapmaktadır. Diyetle alınan bor, kemik sağlığı üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Bor ve türevlerinin immün

sistemi ve infalmasıyonda etkin rol oynayan eikonazoid yolağı üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bor ve bileşiklerinin kötü kolesterol olan LDL, trigliserid ve kolesterolü düşürüp HDL kolesterolü yükselterek kolesterol bozukluğunda faydalı olabileceğini düşündürmektedir (89).

Sıçanlarda BA' nın oral alımdaki doz aralığı ölümcül dozun yarısı (LD50) 4 g/kg, subkutan uygulamada ise ölümcül dozun yarısı 1 g/kg'ın üzerinde saptanmıştır (90). WHO diyetle alınan bor oranını yıllarca 1-3 mg ile aralığında saptanmış olmakla birlikte yürütülen bazı çalışmalara dayanarak 1996'da bu miktar 1-13 mg/gün olarak revize edilmiştir (91). BA'nın kısa süre içinde yüksek dozda alınması ataksi, depresyon ve konvülziyon v.b gibi etkiler gelişebilir. Bununla birlikte borun özellikle üreme sistemini etkilediği ve hamilelikte yüksek dozlarda gelişimsel anomalilere neden olabileceği bildirilmiştir (85).

2.6.3 Borik Asit ve Kanseri Tedavisi

Çevremizde doğal olarak bulunan maddeler kanser tedavisi için faydalı kaynaklar olabilir. Bor bileşikleri bu potansiyel kaynaklar arasında önemli bir aday gibi durmaktadır. Bor doğada içme suyu ve diyetle alınan gıdalarda yer aldığından günlük diyetle rahatça alınabilmektedir. Tahmini olarak günlük diyetle 15 µM kadar borik asit alınabilmektedir. B'nin dolaşım sistemindeki formu olan BA'nın medikal tedavilerde kullanılabileceği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu bilimsel çalışmaları pozitif taraflı destekleyen en değerli unsur, borik asitin bir takım kimyasal unsurlarının kanser terapisinde etkili olabileceğini gösteren datalardır.

Yapısal özellikleri karbon atomuna benzeyen BA zayıf yapıda bir Lewis asittir. Bu yapısından dolayı karbon içeren birçok madde için kompetitif inhibitör davranışı sergileyebilmektedir. Bu spesiyalite sayesinde BA, proteozomaz, proteaz, , arjinaz, peptidaz, transpeptidaz ve nitrik oksit sentaz gibi bazı enzimlerde güçlü bir şekilde inhibisyon yapabilmektedir. Bunun yanı sıra BA'nın düşük toksik düzeyleri, metabolize edilmeden kısa sürede ürünasyon yoluyla atılması, farmakolojik özellikleriyle birlikte kanser terapisinde ilgi çekicidir (92).

Daha önce yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalara ait datalar da BA'nın anti-tümör etkiler gösterebileceğine dair ipuçları saptanmıştır. Diyet yoluyla alınan

borun prostat kanserine karşı etkili olabileceğiyle ilgili veriler bulunmaktadır. Prostat kanseri oranlarında BA'nın yoğun bir şekilde diyetle alındığı bölgelerde düşüş olması bu epidemiyolojik veriler açısından önemlidir. Bununla beraber prostat kanser hücresi enjeksiyonu ile kanser geliştirilen deney hayvanlarında borik asit kullanımının tümör gelişimini azalttığı saptanmıştır (93). Alvin ve ark. borik asitin insan deri melanoma hücre hatlarında yaptıkları çalışmada, hücrelerin biyokimyasal şeklini değiştirdiğini saptamışlardır. Bu bilgi ışığında düşük dozajlarda BA varlığı lipid protein yoğunluğunu değiştirmeden nükleik asit/protein düzeyinde artışa yol açmaktadır. Yüksek düzeyde borik asit varlığında ise tam tersi olmaktadır. Bu bilgiler sayesinde yüksek düzeyde BA'nın melanoma hücrelerinin çoğalmasını durdurduğu saptanmıştır (94).

Bor ve bileşiklerinin kanser karşıtı etkileri en çok apoptozun uyarılması hipoteziyle açıklanmaya çalışılsa bile bu etki mekanizması halen net bir şekilde açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin, meme kanseri hücreleriyle ilgili yapılan bir çalışmada kanser hücrelerine tatbik edilen BA'nın, hücre çoğalmasını dozaja tabii bir şekilde azalttığını ve bunu da programlanmış hücre ölümünü uyarak gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır. Ancak meme ve prostat kanseri hücre hatlarıyla yapılan farklı araştırmalarda BA'nın kanseri engelleme şeklinin bu etki mekanizmasının dışında apoptozu uyarmadan yaptığı gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarından elde edilen verilerin ışığında hücreler borik asit tesiri ile daha yaşlı bir fenotipik transformasyona uğramakta; mitojen aktive protein kinaz proteinlerinde ve siklin A-E düzeyinde bir eksilme saptanmaktadır (89).

Prostat spesifik antijen (PSA) tripsin benzeri bir serin proteaz olup prostat dokusu tarafından üretilmektedir. Normalde kanda düşük seviyelerde bulunan PSA prostat kanseri varlığında yüksek düzeylerde saptanmaktadır. PSA'nın, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) seviyelerini arttırarak prostat kanserinde tümör büyümesine sebep olduğu düşünülmektedir. IGF prostat kanser hücrelerinde mitojenik kabiliyetinde artışa yol açmaktadır. Borik asit PSA aktivitesini serin proteaz inhibitör etkisiyle kompetitif inhibisyon şeklinde engellemektedir. Bu özelliğin keşfedilmesiye BA 'nın farklı bir mekanizma aracılığıyla prostat kanseri hücrelerine etki gösterdiği saptanmıştır (95). Prostat kanseri ile ilgili yapılan farklı

araştırmalarda apoptoz ve hücre döngüsünde değişiklik yapmadan hücre çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (87).

Sonuç olarak bakıldığında, bor ve borik asit kanser karşıtı molekül olmaya iyi bir adaydır. BA günlük diyetin bir parçası olup, diyetle alımdan sonra hızlıca emilip dolaşım sisteminde yeterli bir düzeye ulaştıktan sonra neredeyse tüm dokulara dağılmaktadır. Doğal olarak plazmada bulunmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda bazı kanserlerde hücre çoğalmasını engellediği saptanmıştır (87).

2.7 DENEY HAYVANLARINDA MESANE KANSERİ MODELLERİ

Mesane kanserinin moleküler düzeneklerinin açığa çıkmasında deneysel üroonkoloji büyük role sahiptir. Çünkü bugün sahip olduğumuz bilgilerin çoğunun temelinde kemirgenler üzerinde yapılan deneysel modellerden elde edilmiştir. Bu çalışmalar yapılırken kanserin etyopatogenezinin açıklanması, kansere sebebiyet verebilecek ajanların etkisinin araştırılması, kanseri engellemeye aday olarak düşünülen ajanların denenmesi ve kanser tedavisinin klinik faz araştırmaları hedeflenmektedir. Deneysel modellerden elde edilecek verilerin doğruluğu ve geçerliliği uygun hayvan deney modelinin seçilmesiyle ilişkilidir. Çünkü seçilecek deney model, tümör gelişimi veya tümörün tedavi için verilecek ajana yanıtının değerlendirilmesinde mümkün olduğunca normal durumları yansıtabilmelidir.

Mesane kanseri oluşumu için ideal bir hayvan deneyi modeli şu kıstasları sağlamalıdır;

1-Tümör intravezikal yoldan (ortotopik) oluşabilmeli

2- Tümör pür değişici hücreli epitel kökenli olup değişik evrelerde (CIS, papiller ve invaziv) ve çoğunluğu mukozaya sınırlı olmalı,

3- Konakçı deneğin bağışıklık sisteminin deney modeline uygun olması gerekir ve kemoterapi, fotodinamik terapi ve immunoterapi (örneğin BCG) gibi yöntemlerle ile tedavi edilebilmeli

4-Tümör gelişiminin kolay ve kabul edilebilir bir sürede gerçekleşmesi gerekir. Aynı zamanda tekrar edilebilir özelliğinin taşımalıdır (96).

İnsanlarla kemirgenlerin alt üriner sistemleri birbirine oldukça benzemektedir. Bu sebeptendirki fare ve ratlar deneysel hayvan modellerinde sık kullanılmaktadır. Subkutanöz (heterotopik) veya intravezikal (ortotopik), kanser hücrelerinin transferi, kimyasal yöntemlerle tümör oluşturulması gibi tümör gelişimi yöntemlerinden birisiyle deneysel araştırmalar yapılabilmektedir (97). Deney için seçilecek hayvanın fiziksel özellikleri dikkate alındığında, rat mesanesinin kullanımının daha fazla kolaylık sağlayabileceği söylenebilir. Farenin idrar kesesi ratlankinden yaklaşık 10 kat daha küçük olduğundan tümör gelişiminin takibi, daha zor olmaktadır. Ratlarda idrar kesesinin duvarının kalınlığı da göreceli olarak tümör gelişiminin takibi daha rahat yapılabilmektedir (98).

Mesane kanseri oluşturmak için kullanılan başlıca deney hayvan modelleri şunlardır:

I-Zenojenik modeller,

II-Sinojenik modeller,

III-Transjenik hayvan modelleri,

IV-Heterotopik tümör büyümesi,

V-Ortotopik tümör büyümesi modelleridir. Bu sınıflama dışında daha detaylı sınıflamalarda bulunmaktadır (99).

2.7.1 Zenojenik Modeller

İnsanlardaki kanserlerde elde edilmiş hücrelerin, immün sistemi spontan veya genetik mühendislik aracılığıyla baskılanmış hayvanların kullanıldığı modellerdir (100). Bu şekilde gelişen mesane kanseri başka bir türden sıçan veya fareye yapılan hücre nakline immün yanıtı engelleyerek deneklerde kanser gelişmesini sağlamaktadır. Zenojenik modelde in-vivo tümör oluşumu daha kısa sürede gelişebilmektedir; ancak hızlı bir lokal lenfatik invazyon ve uzak metastaz yapabilmektedir. Metastatik mesane kanseri tedavisinde yeni geliştirilecek tedavi ajanlarını araştırmak için uygun bir modeldir. Zenojenik modelde monoklonal

antikorlar, sitotoksik ajanlarla tedavi ve radyoterapinin etkinliği, tümör hücrelerinin biyolojik davranışı çalışılabilir. Örneğin, Vasküler endoteliyal growth faktör reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanan monoklonal antikor tedavisine eklenen paklitakselin Davis ve ark. yaptığı çalışmada mesane angiogenez ve tümör büyümesini durdurduğu gözlemlenmiştir (101).

Vasküler endoteliyal faktör mesane tümörlerinde yüksek oranlarda salınmaktadır. Bu modeldeki deneklerin bağışıklık sistemleri bloke edildiğinden BCG gibi immünoterapiler bu modelde çalışılmaz.

2.7.2 Sinojenik Modeller

Bu model, deneklerde kimyasal karsinojen maddeler kullanılarak genetiği aynı olan hayvandan alınan tümör hücresi başka deneğe subkutan ekim yapılarak tümör geliştirme esasına dayanmaktadır. Zenojenik modelde araştırılmayan immünoterapi çalışmaları bu modelde yapılabilmektedir. Sinojenik modelin ençok dikkate değer dezavantajlarından birisi tümör hücre ekimi sonrasında her denekte değişik evrelerde tümör saptanabilmesidir (102). Bu modelde mesanede tümör oluşturulması için sık kullanılan ajanlardan birisi N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly]formamide (FANFT)'dir. FANFT, metabolitleri idrar yoluyla atılan ve epitel hücre DNA'sı ile birleşerek gen mutasyonuna ve tümör oluşumuna yol açan dolaylı bir kimyasal kanserojendir. Bu, mesane mukozasını uyarır ve FANFT tarafından indüklenen mesane tümörleri, 5 ila 8 ay boyunca kemirgenlere verildikten sonra çoğunlukla transizyonel hücreli karsinom (TCC) haline gelir Bu ajanla tümör oluşturmak 8-11 ay gibi uzun bir zaman almaktadır. Bu modelde hangi tümör türünün oluşacağını deney için seçilecek hayvanlar belirler. Çünkü denek olarak sıçanlar seçilirse daha yüksek oranlarda skumaz hücreli kanserler gelişmekte olup bu kanserlerin lokal invaziv etkileri daha fazladır (103).

2.7.3 Transjenik Modeller

Transjenik model tmör süpressor genlerde inaktivasyon, onkogenlerde aktivasyonu ile genetiği değiştirilmiş hayvanlarda uygulanan bir deney hayvan modelidir. Bu modelde özel yöntemlerle üretilen knockout sıçan veya farelerde gen aktivasyon veya inhibisyonunu sonuçları araştırılmaktadır. Kemirgen hayvan

modellerinde ve insan doku araştırmalarında tümör önleyici genlerin inaktivasyona uğratılması mesane kanseri oluşumunda ve ilerlemesinde önem arz ettiği saptanmıştır (104). Bunun dışında artmış CK20 ve HER2 ile azalmış PTEN ekspresyonunun mesane kanserinde progresyon riskini arttırdığı saptanmıştır (105).

Insanlardaki mesane kanseri gelişiminde rol aldığı bilinen bir önleyici gen olan p53 ‘ün farelerde yokluğunun lenfoma gelişimine yol açarak ölüme neden olduğu bildirilmektedir. Bu sebeptendir ki p53 yokluğuyla knockout farelerde geliştirilen modelde MK çalışmaları yapmak teknik açıdan pek mümkün görünmemektedir. Sadece çalışılmak istenen hedef organda gen fonksiyon yokluğu elde edilerek kondüsyonel transjenik modellerle yapılan çalışmalarla bu sorun ortadan kaldırılabilmiştir. He ve ark.’larının pRb geninin her iki alelinde inaktivasyona uğrattıldığı çalışmada mesane kanseri geliştirmek sıçanların içme suyuna 10 hafta boyunca ilave edilen N-buthyl-N-(4-hydorxybuthyl) ile sağlamışlardır. Araştırmacılar bu genin inaktive edilmesinin transizyonel epitelde farklılaşmaya sebebiyet vermediğini göstermişlerdir. Tam tersine apoptozu aktive etmiştir. Tümör gelişimi iki genin birlikte inaktive edildiği sıçanlarda izlenmiştir (106).

2.7.4 Heterotopik Tümör Büyümesi

Heterotopik tümör büyümesi modeli genellikle subkutan aşılama veya subrenal kapsül ksenograftları kullanılarak, hedef organlarından farklı bir yerde bir kitlenin büyümesini içerir.. Tümör yerleşimi için kanser hücreleri ciltaltı yoluyla daha çok flank bölge veya ekstremitelerin üst kısımlarına ekim yapılır. Bu modelin avantajı tümörün palpe edilebilmesive radyolojik görüntülemenin mümküniyetidir. Bu sayede tümör gelişimi ağırlık ve boy değeriendirmeleriyle kolay bir şekilde kontrol edilebilmektedir. Öğrenme süresi kısa olan heterojenik tümör büyümesi modeli hem lokal hem de sistemik tedavi için uygun bulunmuştur (107).

Bu modelin en can alıcı eksik yönü mesane içi kemoterapi veya immunoterapiye uygun olmamasıdır. Bu modelde gelişen tümörlerin hedeflenen gelişim yerlerinden farklı davranış gösterebildiği, aynı kemoterapöticiğin ortotopik ve heterotopik modelde farklı etkiler yapmaktadır (108).

2.7.5 Ortotopik Tümör Büyümesi

Ortotopik model mesanede tümör geliştirme temeline dayanır. Konakçı ile tümör etkileşiminin en iyi şekilde bu modelde değerlendirilir. KİOMK ile ilgili çalışmalarda geniş bir araştırma alanı sağlar. Öğrenme eğrisi uzundur. Antikor, sitotoksik tedavi ve radyoterapinin etkinliğinin araştırılması, tümör hücre biyolojisinin incelenmesi için uygun modeller olmasına rağmen tümör gelişim süresi diğer modellere göre uzun sürdüğünden, tedavi edici etkinliğin incelenmesinde bazı dezavantajlara sebebiyet verebilmektedir (107).

Ortotopik model hem tümör hücre inokülasyonuna; hem de kimyasal kanserojen ajanlar ile indüksiyona uygun bir modeldir. Tümör inokülasyonu teknik olarak zordur. İşlem denekler genel anestezi ile uyutulduktan sonra üretra kataterize edilerek yapılır. Ürotelyumun N-metil nitroz üre, hafif titrasyonda asitle veya elektrokoterizasyon gibi yöntemlerle tahrip edilmesi tümör gelişim riskini arttırmaktadır(109). Fiziki muayene subjektif bir fayda sağlayacağından tümör büyümesini tespit etmek zordur. Bu modelde tümör gelişim süreci hakkında yorum yapmak zor olsada nihai sonlanımda fikir sahibi olunabildiğinden “end-point” çalışmaları için uygundur. Sakrifikasyon işleminden sonhıra gerekli incelemeler yapılarak daha iyi bilgiler elde edilir (110). Tümörün gelişimi süresi boyunca radyolojik görüntülemelerden faydalanılabilir, ancak hem maliyeti fazladır hem de deneyim gerektirir.

Xiao ve ark.’larının yapmış olduğu çalışma ortotopik tümör modeline örnek olarak gösterilebilir. Araştırmacılar, daha önce farelere N-[4- (5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly] formamide (FANFT) vererek geliştirmiş oldukları ürotelyal karsinom hücre dizisini (AY-27) kullanmışlar ve inokülasyon öncesi ürotelyum hafif asidik bir solüsyonla 15 sn süreyle tahrip etmiştir. AY-27 hücre dizisi 18F uretral kateter yoluyla mesane içine uygulandıktan sonra anestezi altındaki fareler 15 dakikada bir yaklaşık 90 derece çevrilerek hücre dizisinin tüm ürotelyuma teması sağlanmış. Hücre dizisinin intravezikal ortamda yeterli süre kalmasını sağlamak için üretral katater yaklaşık 1 saat kapalı tutulduktan sonra çekilmiş. İnokülasyondan işleminin üzerinden 8-14 gün geçtikten sonra fareler seri magnetik rezonans (MR) görüntülemeler ile tümör büyümesi açısından incelenmişler ve en sonunda sakrifiye

edilmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar toplam 82 farenin %97'sinde değişik evrelerde mesane tümörü geliştirebilmişler. Sonuçlara bakıldığında deneklerin %65'inde KİOMK , %29'unda T2 evreli tümör, 5 farede ise T3 evreli tümör geliştiği bulunmuştur. Bu modelde 1-13. günlerde en erken tümör geliştiği, 14-21 aralığında progresyon gösterdiği, 22-50 gün içindede ileri hastalık geliştiği bulunmuştur (96).

Bu modelde kısıtlamaya yol açabilecek en önemli dezavantajı deneklerin yaklaşık olarak dörtte birinde modelin başarı sağlayamamasıdır. Başarı oranının artırılması için değişik eklemeler denenmiştir. Bu konuyla ilgili çalışmaların birisinde, Gunther ve ark. mesane çeperinin bazı kısımlarını geliştirdikleri model ile koterize ettikten sonra mesaneye bir üretral sonda yardımı ile tümör hücrelerini implante etmişler ve süreyi 1 saat yerine 3 saate çıkardıklarında deneklerde mesane kanseri gelişimi sağlanmıştır.

Tablo 5. Mesane kanseri gelişimi için kullanılan ajanlar

Mesane kanseri gelişiminde kullanılan kimyasal ajanlar			
KullanılanAjan	Kullanım şekli	Konakçı	Lezyon ve Tümör Tipi
MNU	İntravezikal 5 mg/Kg,	Wistar rat	15. ay sonra, ekzofitik papillom ve invaziv karsinom
	1,5 mg/2 hafta intravezikal	Fisher 344	Hiperplazi, papiller lezyon, skuamöz metaplazi
	İntravezikal 0.15 ml, 6 hafta 4 doz	Fisher 344	10 hafta sonra, DHK
FANFT	Diyetle, %0,1, 45 hafta	C3H/He fare	Displazi, KİS, DHK
	Diyetle, %0,02, 4 hafta	Fisher 344	6. hafta hiperplazi,
	Diyetle, %0,1, 38 hafta	C3H/He fare	8. hafta nodüler hiperplazi, 10.-14. hafta papiller tümör Displazi, KİS, DHK

EHBN	%0,025 suda, 4,12, 20, 28 ve 36 hafta %0,05 suda, 32 hafta	B6D2F1 B6D2F1	4. hafta displazi, 12.-36. hafta hiperplazi, displazi, papillo, skuamöz difr. Adeno kanser, KİS, metastaz DHK (invaziv), skuamöz difr.
BBN	%0,05 suda, 40 hafta %0,05, %0,01 ve %0,005 suda, 4, 8, 16, 20 ve 26 hafta 50-100 mg gastrik intubasyon, 2-9 hafta %0,05 suda, 20 hafta %0,05 suda, 16-32 hafta Gavaj; 3 doz/gün, (+1/2 propandiol 300 mg/Kg)	ACI rat C3H/He fare B6D2F1 Wistar rat Fisher 344 Wistar rat	3. hafta; Hiperplazi, 4 ve 12 hafta Papillom, 20. hafta DHK %0,05; 4. hafta hiperplazi, 12.-26. hafta displazi, KİS, invaziv kanser %0,01; 4. hafta hiperplazi, 8.-12. Hafta displazi, 20.-26. hafta hiperplazi, displazi, KİS, invaziv kanser %0,005; 4. hafta lezyon yok, 8.-12. hafta hiperplazi, 16.-20. hafta hiperplazi, displazi, 26. hafta hiperplazi, displazi, KİS, invaziv kanser DHK, Skuamöz difr, papiller tümör Hiperplazi, DHK, papiller tümör DHK 19 aydan sonra, papillom, invaziv karsinom
DHK: değişici hücreli karsinom, FANFT: N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide), BBN: N-butyl-N-(4- hydroxybutyl) nitrosamine ve MNU: N-Methyl-N-nitrosurea,EHBN: N-Ethyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, KİS: karsinoma in situ			

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, tedavi ve kontrol grubu için gereken tüm işlemler, sakrifikasyon işlemi Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEHAM) yapılmıştır. Hazırlanan mesane doku kesitleri, hematoksilin-eozin boyama ve inceleme işlemi Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma 01.10.2020 tarihli ve Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADYÜ HADYEK) 2020/056 numaralı etik kurulu onayı ile Helsinki Bildirgesi'nde deneysel araştırmalarda belirtilmiş olan esaslara uygun olarak yürütülmüştür.

3.1 DENEY GRUPLARI, DENEKLER VE DENEY PLANI

Çalışmada toplam 30 adet 8-10 haftalık dişi Wistar albino türü sıçan kullanıldı. Deneklerin ortalama ağırlığı 200-240 gram olarak tartıldı. Denekler, standart kafeslerde 3 'lü gruplar halinde, ad-libitum standart yem ve su verilerek, ısısı (21 ± 2 °C) ve nem oranı % 60 civarında kontrol altında tutulan odalarda barındırıldı. Albino sıçanların etkilenmemesi için ışık şiddeti yerden 1 metre yüksekte 325-400 lux arasında olacak ve ışık kaynağı kafes seviyesinde olduğunda maksimum 130 lux olacak şekilde ayarlandı.

Denekler (n=30);sham(n=6),kontrol(n=6),deney grubu1 (n=6),deney grubu2 (n=6),deney grubu3 (n=6) şeklinde gruplandırıldı.



A



B



C



D



E



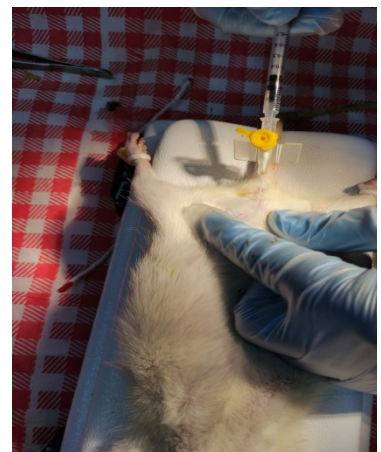
F



G



H



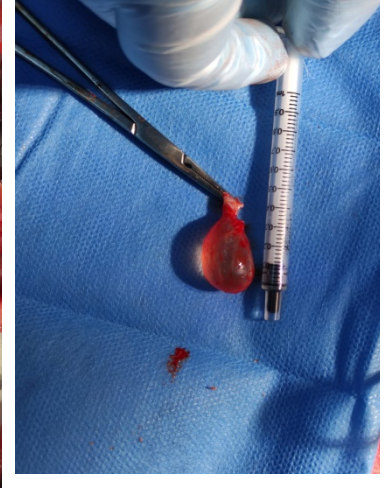
I



J



K



L

Resim 2. Deneklerde instilasyon ve sakrifikasyon: A,B,C,D,E,F,G ve H: Üretraya katater yerleştirilip intravezikal instilasyon yapılması; I: Sakrifikasyon öncesi intravezikal formaldehit verilmesi; J ve K: Disseksiyon; L:Sistektomi materyali

3.2 OPTİMAL ANESTEZİ, DIŞI SIÇAN KATETERİZASYON VE İNSTİLASYON TEKNİĞİ

a- 90 mg/kg Ketamin (Ketalar 500mg flakon, Pfizer) ve 10 mg/kg Ksilazin (Alfazyn %2 50ml, Alfasan International) ile intraperitoneal (I.P.) enjeksiyon ile anestezi sağlandı.

b- Her sıçan anestezi enjeksiyon sonrası uyuduktan sonra sırt üstü yatırılıp, genital bölgesi, Sıçanların üretrası, %10 Povidine İyot ile temizlenip ve steril olarak örtüldü.

c- Ardından şekilde görüldüğü gibi dışı ratın üretrası 0.9 x 25mm 22 G anjiokateter (Braun-Melsungen, Germany) ile kateterize edildi.

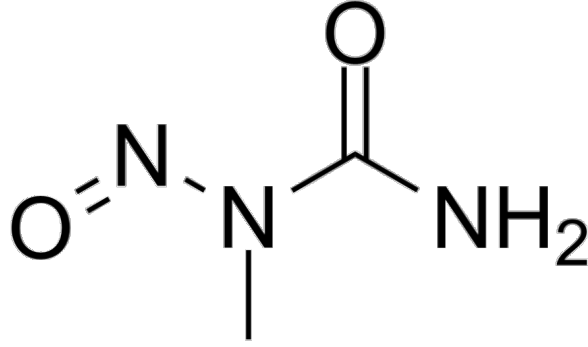
d- Kataterin ratın mesanesine ulaştığı kataterden idrar gelmesi ile anlaşıldı.

e- Dominant olmayan el 1. ve 2. parmağı ile üretraya yerleştirilmiş olan kateter sabit tutuldu ve kateterin instilasyon kısmına önceden yerleştirilmiş insülin enjektörünün pistonuna dominant el parmakları ile basınç uygulanarak, insülin enjektörü içindeki sıvının mesaneye geçişi sağlandı. Bu esnada pubik bölgede olan dominant olmayan elin 3. 4. ve 5. parmakları ile jet akım hissedildi.

f- Kateterizasyonun optimal olduğuna emin olunduktan sonra sıçan mesanesine instilasyonlar yapıldı.

3.3 DENEY PLANI

20 Gauche anjiokater üretraya yerleştirilip, karsinojen olarak; 2 mg MNU (N-methyl N-Nitrosourea) %0,9'luk 0,2 ml NaCl ile karıştırılıp 0.-2.-4.-6.-8. haftalarda beş kez intravezikal instilasyon ile uygulandı ve tüm deney hayvanları 14.haftanın sonunda mesane tümörü gelişimi açısından değerlendirildi. 3 deney grubuna intravezikal borik asit 6 hafta boyunca haftada 1 defa olacak şekilde uygulandı. 1 nolu deney grubuna 65 mg/kg dozunda borik asit(7,3 mg/kg boron);2. deney grubuna 100 mg/kg (11,2 mg/kg boron) dozunda borik asit;3. deney grubuna 154 mg/kg (17 mg/kg boron) borik asit intravezikal instile edildi. BA'nın bu dozaj oranı ratlar için toksik etki oluşturacak düzeyin altındadır, çünkü BA kısa süreli olarak laboratuvar ortamındaki hayvanlara oral, subkutan veya damar içi olarak uygulandığında, (örn. Fare ve sıçanlarda) LD50 seviyeleri yaklaşık olarak 1700–3450 mg/kg düzeylerindedir (111). Bu çalışma ilk kez yapılacağından; borik asitin daha önce kullanıldığı çalışmalar incelenerek düşük doz, ortalama ve yüksek doz belirlenmiştir. Ortalama doz tüm yapılan çalışmaların ortalama dozu olarak elde edilmiştir(112). 2 kontrol grubundan birine (Sham grubu) intravezikal %0,9 luk NaCl, 1. gruba (kontrol grubu) hiçbirşey verilmedi.16. hafta sonunda genel anestezi altında tüm deney hayvanlarına sistektomi yapıp borik asitin mesane tümörü üzerindeki etkileri incelendi.



Resim 3. MNU kimyasal yapısı

3.4 DENEY GRUPLARI

Sham Grubu: Bu gruptaki 6 adet rata genel anestezi altında 20 Gauche anjiokatater üretral yerleştirilip 0-2-4-6-8.haftalarda intravezikal MNU instilasyonu yapıldı. Sonrasında normal beslenmeye devam edilerek 20. haftanın sonunda genel anestezi verilerek sakrifikasyon yapıldı.

Kontrol Grubu: Bu gruptaki 6 adet rata genel anestezi altında 20 Gauche anjiokatater üretral yerleştirilip 0-2-4-6-8.haftalarda intravezikal MNU instilasyonu yapıldı.10. haftadan itibaren haftada bir olmak üzere 6 kere 1 ml %0,9 NaCl intravezikal instilasyon yapıldı. 20. Haftanın sonunda denekler yüksek doz anesteziikten sonra sakrifiye edilip sistektomi yapıldı.

Deney 1: Bu gruptaki 6 adet rata genel anestezi altında 20 Gauche anjiokatater üretral yerleştirilip 0-2-4-6-8.haftalarda intravezikal MNU (Medichemexpress, NJ, USA) instilasyonu yapıldı.14. haftadan itibaren haftada bir olmak üzere 6 kere 65 mg:/kg dozunda borik asit 1 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak

intravezikal instilasyon yapıldı. 20. haftanın sonunda denekler yüksek doz anesteziye sonra sakrifiye edilip sistektomi yapıldı.

Deney 2: Bu gruptaki 6 adet rata genel anestezi altında 20 Gauche anjiokater üretral yerleştirilip 0-2-4-6-8.haftalarda intravezikal MNU instilasyonu yapıldı.14. haftadan itibaren haftada bir olmak üzere 6 kere 100 mg/kg dozunda borik asit 1 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak intravezikal instilasyon yapıldı. 20. haftanın sonunda denekler yüksek doz anesteziye sonra sakrifiye edilip sistektomi yapıldı.

Deney 3: Bu gruptaki 6 adet rata genel anestezi altında 20 Gauche anjiokater üretral yerleştirilip 0-2-4-6-8.haftalarda intravezikal MNU instilasyonu yapıldı. 14. haftadan itibaren haftada bir olmak üzere 6 kere 154 mg/kg dozunda borik asit 1 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak intravezikal instilasyon yapıldı. 20. haftanın sonunda denekler yüksek doz anesteziye sonra sakrifiye edilip sistektomi yapıldı.

Tablo 6. Çalışmada kullanılan karsinojen madde, borik asit ve sıvıların dozu ve sıklığı

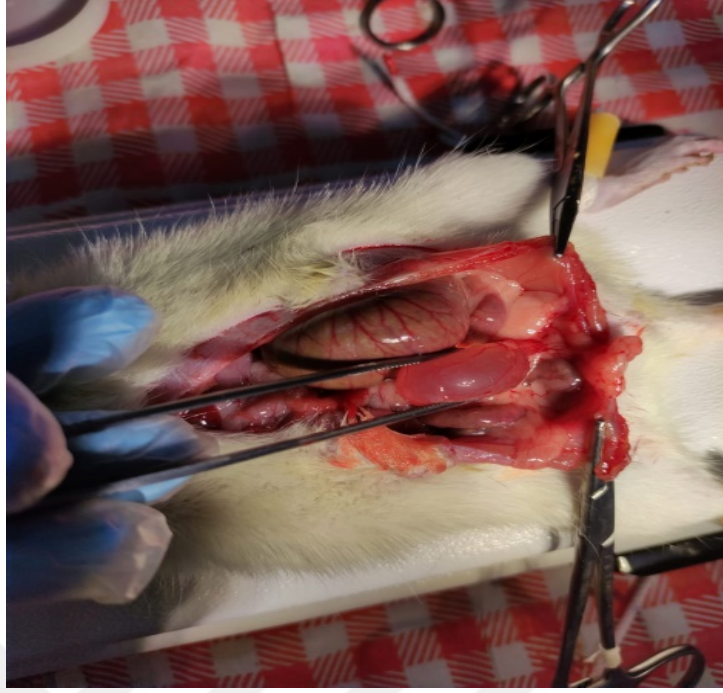
Deney grubu	Anestezi	Karsinojen	Borik asit	Kullanılan sıvı
Sham	90 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin	0-2-4-6-8. haftalarda 2mg MNU intravezikal instile edildi.	yok	0-2-4-6-8. haftalarda 0,2 ml %0,9 NaCl
Kontrol	90 mg/kg ketamin+10 mg/kg ksilazin	0-2-4-6-8. haftalarda 2mg MNU intravezikal instile edildi.	yok	0-2-4-6-8. haftalarda 0,2 ml %0,9 NaCl 10. haftadan sonra haftada bir kez 6 defa 1 ml %0,9 NaCl intravezikal
Deney 1	90mg/kg ketamin+10 mg/kg ksilazin	0-2-4-6-8. haftalarda 2mg MNU intravezikal instile edildi.	10. haftadan sonra haftada bir kez olacak şekilde 6 kere 65mg/kg dozunda	0-2-4-6-8. haftalarda 0,2 ml %0,9 NaCl 10. haftadan sonra haftada bir kez 6

			intravezikal uygulama	defa 1 ml %0,9 NaCl intravezikal
Deney 2	90mg/kg ketamin+10 mg/kg ksilazin	0-2-4-6-8. haftalarda 2mg MNU intravezikal instile edildi.	10. haftadan sonra haftada bir kez olacak şekilde 6 kere 100 mg/kg dozunda intravezikal uygulama	0-2-4-6-8. haftalarda 0,2 ml %0,9 NaCl 10. haftadan sonra haftada bir kez 6 defa 1 ml %0,9 NaCl intravezikal
Deney 3	90 mg/kg ketamin+10 mg/kg ksilazin	0-2-4-6-8. haftalarda 2mg MNU intravezikal instile edildi.	10. haftadan sonra haftada bir kez olacak şekilde 6 kere 154 mg/kg dozunda intravezikal uygulama	0-2-4-6-8. haftalarda 0,2 ml %0,9 NaCl 10. haftadan sonra haftada bir kez 6 defa 1 ml %0,9 NaCl intravezikal

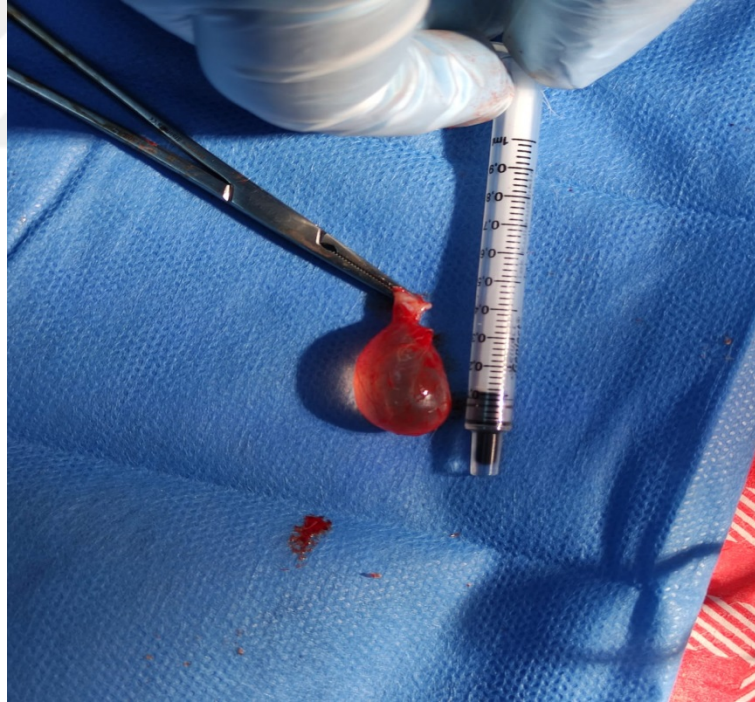
3.5 SAKRİFİKASYON VE SİSTEKTOMİ

16. haftanın sonunda 6 haftalık borik asit instilasyonu bitiminden sonra tüm ratlar yüksek doz (100 IU-40 IU) intraperitoneal genel anestezi yapıldıktan sonra kardiyopulmoner arrest oluşturuldu. Ratlar sırtüstü yatar pozisyonda disseksiyon masasına sabitlenip orta hat insizyon ile künt disseksiyonlarla sistektomi yapıldı. Disseke edilen mesane dokularının içi daha iyi bir histopatolojik analiz için formaldehit ile dolduruldu.

Sistektomi materyalleri daha sonra formaldehit dolu kaplara konularak histopatolojik inceleme yapılması için patoloji laboratuvarına teslim edildi.



Resim 4. Sakrifikasyon

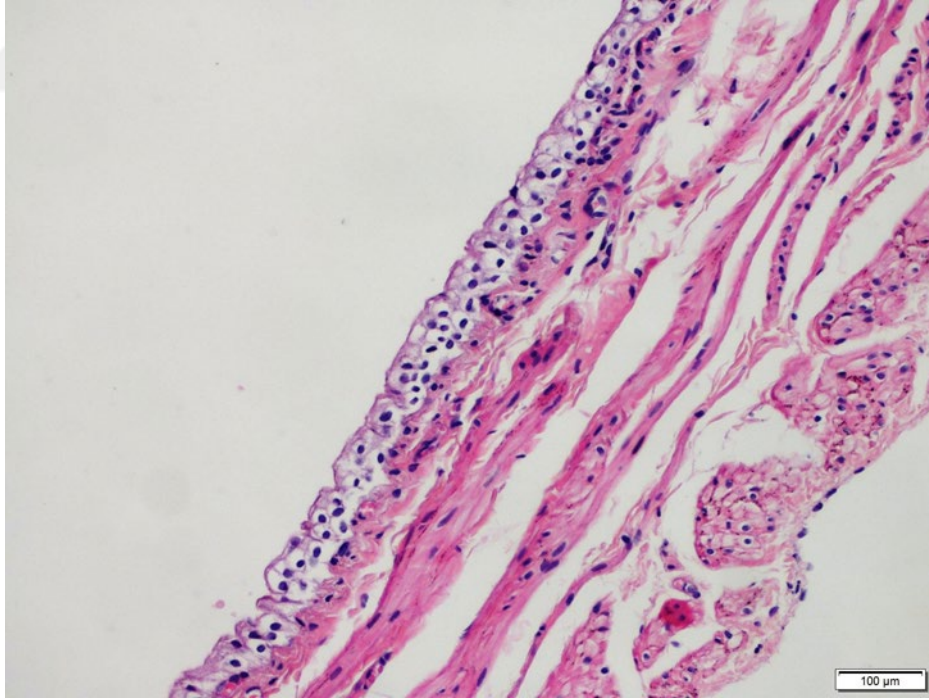


Resim 5. Sistektomi materyali

3.6 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

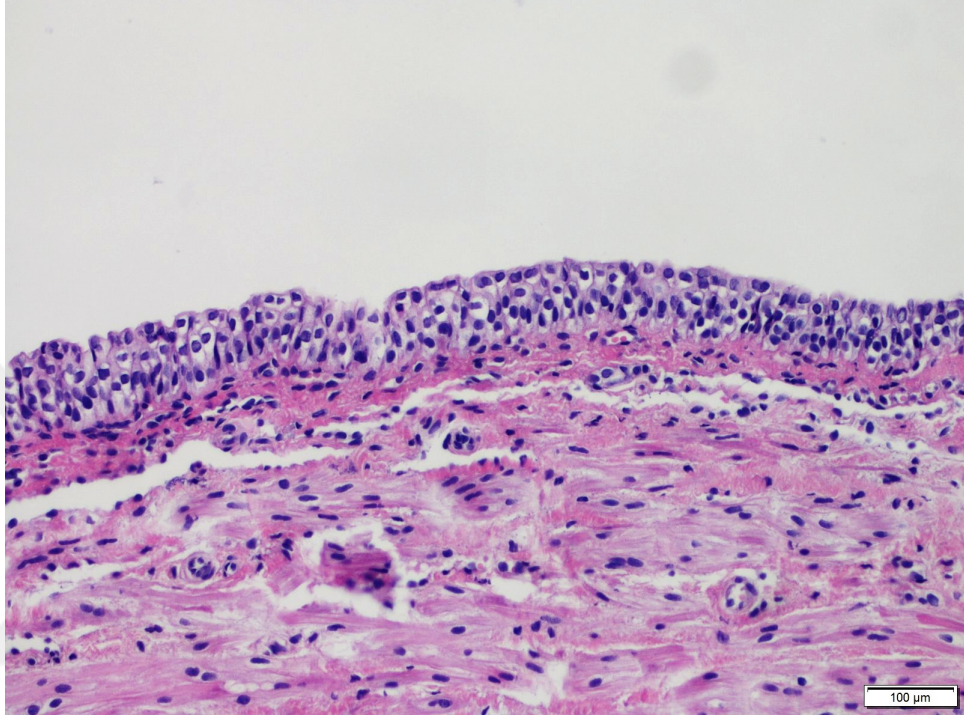
Sistektomi materyali öncelikle makroskopik olarak değerlendirildi. Mukoza yüzeyinden kabarık lezyonlar varsa lezyonu içine alacak şekilde tam kat kesit alındı. Makroskopide lezyon görülüyorsa trigondan geçecek şekilde tam kat kesit alındı (Şekil 9). Kesitler %10'luk formalin, alkol ve ksilenden geçirilerek doku takibi yapıldı ve parafine gömülerek her hayvana ait bir blok hazırlandı. Bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra hematoksilin-eozin ile boyanarak mikroskop altında değerlendirildi. Mikroskopik değerlendirmede epitel değişiklikleri normal, hiperplazi, displazi, insitu ürotelyal karsinom, ürotelyal karsinom olarak sınıflandırıldı. Tümör gelişen olgular, düşük veya yüksek dereceli olarak ikiye ayrıldı. Aynı zamanda lamina propria veya muscularis propria invazyonu yönünden değerlendirildi.

HEX200 boyasıyla yapılan boyamada 100 lük büyütme altında rat mesanesinde normal ürotelyum alanları dörülmetedir (Resim 6).



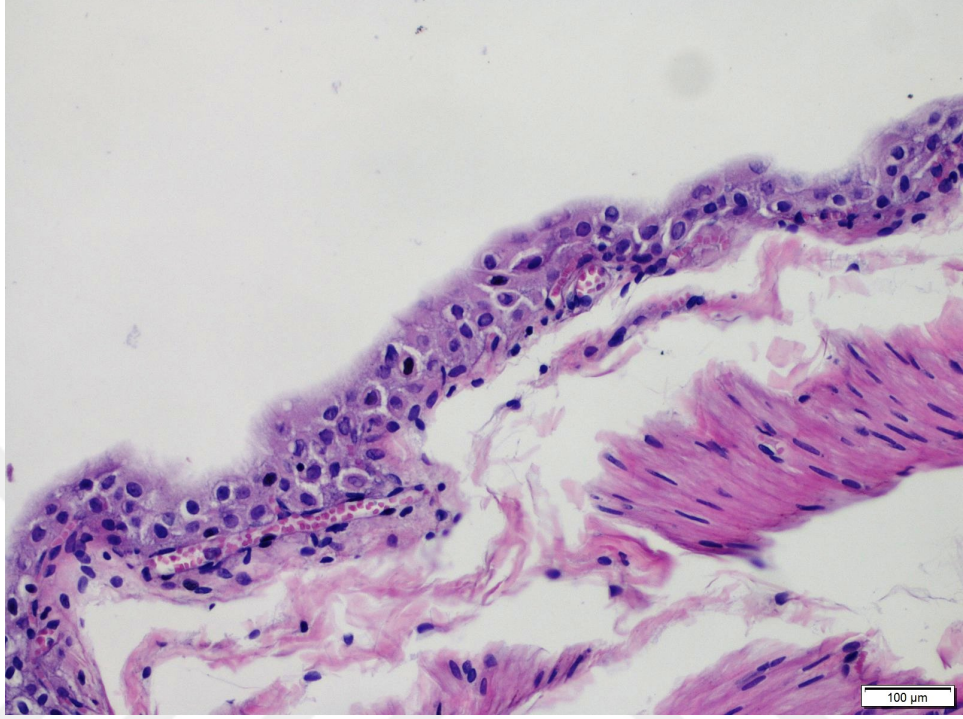
Resim 6. Nornal rat mesanesinde ürotelyum yapısı

MNU instilasyonu sonrası rat mesanesinde HEX200 ile yapılan boyamada 100'lük büyütmede ürotelyal epitelde polarite kaybı içermeyen sıralanma artışıyla karakterize hiperplazi alanları izlenmektedir (Resim 7).



Resim 7. Hiperplazi

MNU instilasyonu sonrası rat mesanesinde HEX200 ile yapılan boyamada 100'lük büyütmede ürotelyal epitelde sıralanma artışı, polarite kaybı ve nükleuslarda hiperkromazi ile karakterize karsinoma in situ alanları görülmektedir (Resim 8).



Resim 8. Karsinoma in situ

3.6 İSTATİSTİK

Tanımlayıcı istatistikler; gözlem sayısı ve (%) biçiminde ya da medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında hiperplazi derecesi, karsinoma insitu derecesi ve mikroskopide normal alanların yüzdesi yönünden farkların önemliliği Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Gruplara göre gözlemlerin histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmelere göre frekans dağılımları Tablo 7’de, karşılaştırmaları Tablo 8’de yer almaktadır.

Tablo 7. Gruplara göre gözlemleri histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmelere göre frekans dağılımı

	Sham	Kontrol	Deney 1	Deney 2	Deney 3
Hiperplazi derecesi †					
1	1 (%25)	1 (%25)	2 (%40)	3 (%75)	3 (%75)
2	2 (%50)	2 (%50)	2 (%40)	1 (%25)	1 (%25)
3	1 (%25)	1 (%25)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)
Karsinoma insitu derecesi†					
1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%50)	3 (%75)
2	3 (%75)	2 (%50)	2 (%40)	1 (%25)	1 (%25)
3	0 (%0)	2 (%50)	3 (%60)	1 (%25)	0 (%0)
4	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Mikroskopide normal alanların yüzdesi †					
1	3 (%75)	3 (%75)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
2	1 (%25)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)
3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	3 (%75)

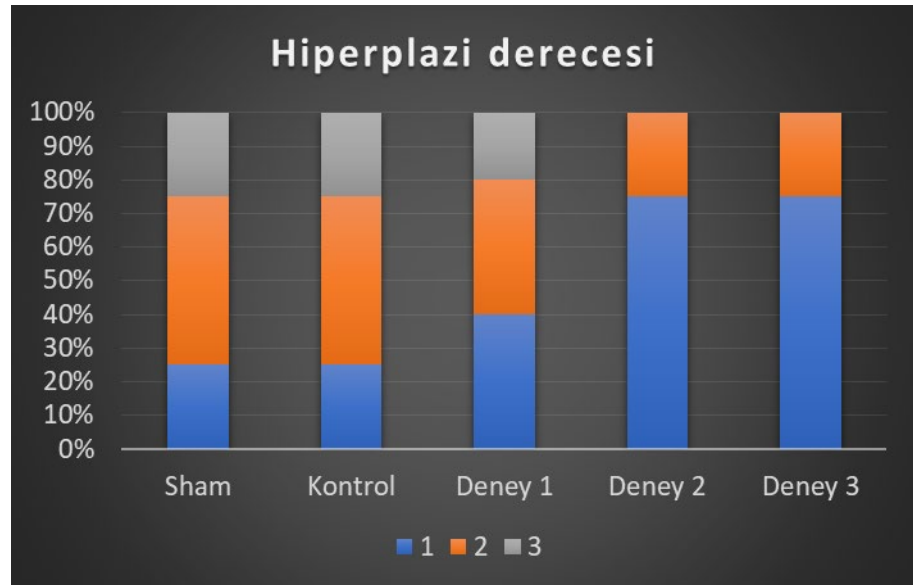
¹ %0-25 arası, ² %25-50 arası, ³ %50-75 arası, ⁴ %75-100 arası olarak kabul edildi.

Tablo 8. Gruplara göre gözlemlerin histopatolojik açıdan yapılan değerlendirmelere göre yapılan karşılaştırmalar

	Sham	Kontrol	Deney 1	Deney 2	Deney 3	p- değeri †
Hiperplazi derecesi	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,343
Karsinoma insitu derecesi	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,077
Mikroskopide normal alanların yüzdesi	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1) ^{a,b}	3 (3-3) ^a	3 (2-3) ^b	0,002

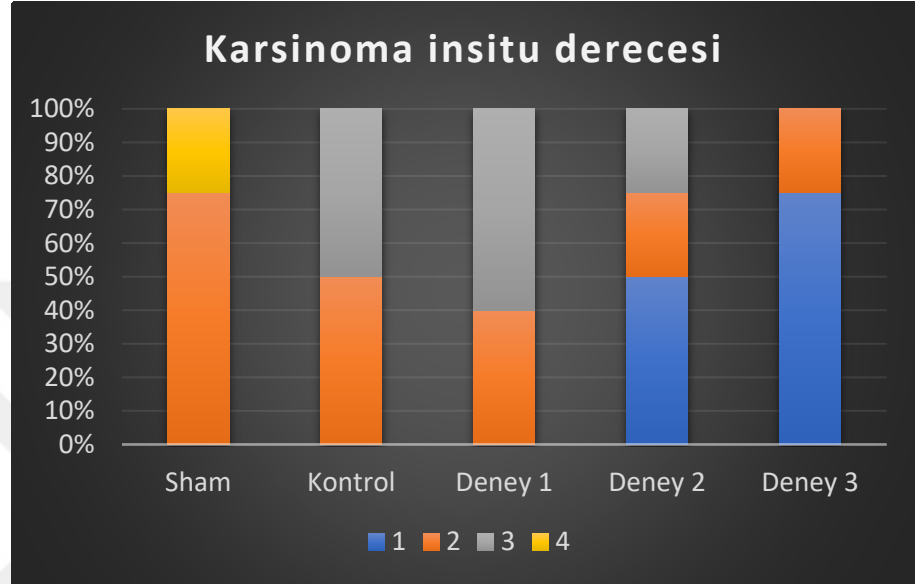
Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Kruskal Wallis testi. a: Deney 1 ile Deney 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,014$), b: Deney 1 ile Deney 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,043$).

Sham, Kontrol, Deney 1, Deney 2 ve Deney 3 grupları arasında hiperplazi dereceleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p=0,343$) (bkz Şekil 5).



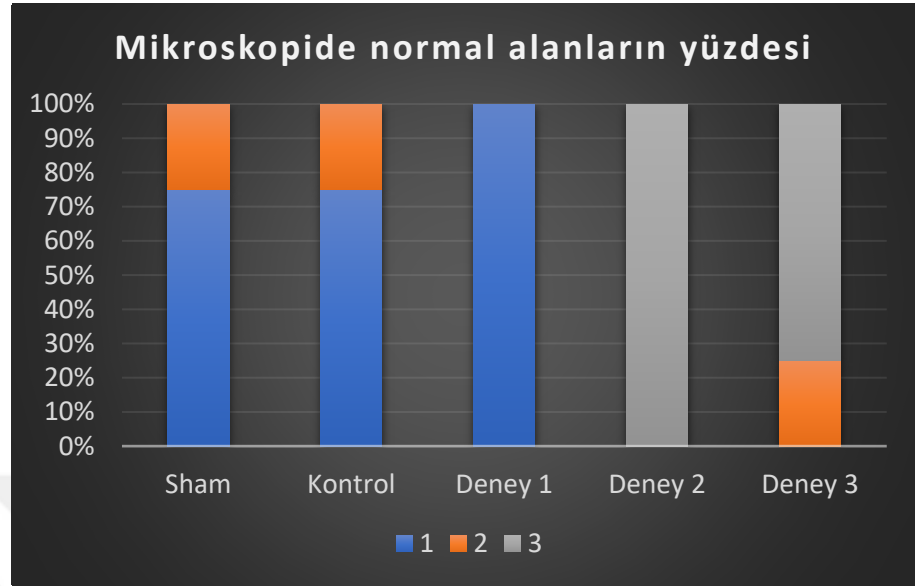
Şekil 5. Deney grupları arasındaki hiperplazi derecesi

Sham, Kontrol, Deney 1, Deney 2 ve Deney 3 grupları arasında karsinoma insitu dereceleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,077$) (bkz Şekil 6).



Şekil 6. Deney grupları arasındaki karsinoma insitu derecesi

Gruplar arasında mikroskopide normal alanların yüzdeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,002$), söz konusu farka neden olan durum; Deney 1 grubuna göre sırasıyla; Deney 2 ve Deney 3 gruplarında mikroskopide normal alanların yüzdelerinin daha fazla olması idi ($p=0,014$ ve $p=0,043$). Kontrol ve Sham gruplarına göre Deney 2'nin de mikroskopide normal alan yüzdesi daha fazla olmasına rağmen söz konusu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,098$). Benzer şekilde kontrol ve Sham gruplarına göre Deney 3'ün de mikroskopide normal alan yüzdesi daha fazla olmasına rağmen söz konusu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,233$). Kontrol ile Sham, Kontrol ile Deney 1, Sham ile Deney 1 ve Deney 2 ile Deney 3 arasında mikroskopide normal alanların yüzdeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmedi ($p>0,999$) (bkz Şekil 7).



Şekil 7. Miroskopide gruplar arasında normal alanların yüzdesi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada intravezikal kemoterapötik instilasyonu daha kolay olduğundan daha önceden yapılmış hayvan deneylerindeki KİOMK tedavi araştırmaları baz alınarak dişi ratlar tercih edildi (113). Literatürde belirtildiği gibi MNU instilasyonundan yaklaşık olarak 13 haftada sonra ürotelyal karsinomlar gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda yaklaşık olarak 14. haftada ürotelyal karsinom gelişimi gözlenmiştir. Çalışmamızda intravezikal indüksiyonla ratlarda oluşturulmuş mesane kanserine intravezikal uygulanan borik asidin etkisini araştırdık.

Daha önce yapılan dişi rat çalışmalarında intravezikal ilaç instilasyonuna bağlı üretral darlık ve ürosepsis ratlarda önemli bir kayıp nedeni olarak bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda ratlardan 4 tanesinin ilk MNU uygulamasından sonraki 4. saatte diğer 4 tanesinde sonraki haftalarda ölmesi denek kayıplarının anesteziye

bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bu sebeple deneklerde anesteziyi sağlayacak kardiyopulmoner arreste neden olmayacak anestetik ajan ve dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır. BA uygulamasının başladığı 14. haftadan sonra deneklerde kayıp olmaması hem deneklerin anesteziye adaptasyon gösterebildiğini hemde BA'nın mesane kanserine bağlı mortaliteyi azaltabildiğini düşündürmektedir. Deney sonundaki denek kaybımız %26,6 ile daha önce yapılmış çalışmalarla benzer olarak bulunmuştur.

5 doz intravezikal MNU uygulamasından sonra bütün gruplarda yaklaşık olarak benzer oranlarda (%75) KİOMK tespit edildi. Borik asit verilen deney gruplarında yüksek dereceli KİOMK oranının %25 ile Sham ve kontrol gruplarından daha düşük olması BA'nın mesane kanseri tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Deneyisel çalışmalar sonucunda oluşturulan hastalık ve toksikasyon modellerinde borun mevcut tedavilere ek veya tek başına tedavilere katkı sağlayabildiği rapor edilmiştir. İnce ve ark.'ı borun sıçanlarda siklofosamid kaynaklı oksidatif stresin ve DNA hasarının önlenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları, borun koruyucu etkilerinin hem antioksidan savunma sisteminin aktivitesinde bir artışa hem de lipid peroksidasyonunu inhibe etmesine bağlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bor hücreleri korur ve proliferasyon, sıçanlarda doku hasarından sonra gelişmiş rejenerasyona yol açar (114). Çoban ve ark'ı ratlarda yaptıkları deneyisel çalışmada boron'un doza bağımlı bir şekilde, diyabetik sıçanlarda oksidan durumu, DNA ve doku hasarını azalttığını göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları, borun antioksidan etkilerinin, antioksidan savunma sistemini artırma, DNA hasarını inhibe etme ve ayrıca hücre çoğalmasını koruma yeteneğinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. (115). Pawa ve ark.'ı, 2006'daki hayvan deney modeli çalışmada tiyoasetamid kaynaklı gelişen oksidatif stres ve karaciğer hasarını borun geriletmediği sonucuna varmışlardır (116).

BA ile yapılan çalışmalarla ilgili literatüre bakıldığında çarpıcı sonuçlar göze çarpmaktadır. Bozkurt ve ark.'ı yaptığı bir çalışmada laminoektomi yapılan ratlara lokal BA uygulanmış, ratlarda epidural fibrozis oranının daha az bulunduğunu bildirmişlerdir (6). DU-145 hücrelerini kullanan başka bir çalışmada borik asidin, hücre döngüsü aşaması, dağılımı ve mitokondriyal fonksiyon üzerinde çok az etkisi

olan, hücre ölümünden bağımsız bir proliferatif inhibisyonu indüklediği gösterilmiştir (117).

Ulu ve ark.'ı yaptıkları çalışmada maksiller sinüs augmentasyonu yapılan tavşanlarda BA'nın hem lokal hem de sistemik olarak uygulandığında kemik iyileşme sürecinin erken döneminde yeni kemik oluşumunu hızlandırdığını ortaya koymuşlardır. Birbiriyle karşılaştırıldığında, lokal uygulama sistemik uygulamaya göre daha etkili bulunmuştur (118). Ratlarla yapılan bir hayvan deney çalışmasında BA'nın aşil tendon rüptüründe iyileşme üzerine olan etkisine bakılmış ve tendon iyileşme sürecine olumlu etkileri saptanmıştır. BA'nın kullanımı güvenli ve çok yüksek dozlardan sonra bile toksisite olağandışı olduğundan, tendon yaralanmalarından sonra iyileşme sürecini iyileştirmek için oral BA'nın kullanılabileceği önerilmiştir (119). 2018'de yapılan bir başka çalışmada ratlarda borik asidin orta ve iç kulakta ototoksik etkileri araştırılmış, orta kulak mukozasında hafif histolojik değişikliklere neden olduğunu gösterilmişken; BA'nın sıçanların iç kulağındaki koklear tüy hücresi fonksiyonu üzerinde ototoksik etkisinin olmadığı bulunmuş (120). Geyikoğlu ve ark.'ı 2018 de yapmış oldukları hayvan deney çalışmasında, propolis ve borik asidin birlikte oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz ve DNA hasarını modüle edebileceğini ortaya çıkararak, böbrek iskemi ve reperfüzyon hasarı için kombine tedavinin potansiyelini ortaya koymuşlar. Bu nedenle propolis + BA kombinasyonunun renal iskemi-reperfüzyon hasarı ve disfonksiyonu ile mücadelede klinik olarak faydalı bir strateji olabileceği belirtilmiştir (121). Sıçanlarda siklofosamid kaynaklı mesane hasarı üzerine BA'nın koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada olumlu sonuçlar saptanmış olup siklofosamid kemoterapisi alan kanser hastalarında mesane hasarının azaltılması veya giderilebilmesi için BA ön tedavisinin umut verici bir koruyucu ve önleyici tedavi olabileceğini gösterilmiştir (122). Yine ratlar üzerine yapılan bir başka çalışmada ratlarda alkolik karaciğer hastalığı oluşturulduktan sonra BA verilmiş ve ratlarda oksidatif hasar, inflamatuvar süreçler ve apoptoz üzerinde önleyici etkisi olduğunu gözlenmiştir (123).

KİOMK, evre olarak Ta, T1 ve CIS içermesine rağmen prognostik özellikleri bakımından değerlendirildiğinde aynı başlık altında toplanmış birbirlerinden ayrışan

üç farklı hastalık oldukları bilinmelidir. Bu nedenle tedavi planlanırken KİOMK alt tiplerinin farklı özelliklerinin temel alındığı ve prognostik faktörlerle zenginleştirilen risk sınıflamaları baz alınarak yapılmalıdır.

Kılavuzlara göre yüksek riskli KİOMK' ta standart uygulamada en iyi tedavi alternatifi BCG'dir. Halen yüksek riskli KİOMK'da çok yaygın ve tercih edilen BCG uygulamasının etki mekanizması henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Hayvan deney modelli çalışmalarda, BCG'nin konakçının bağışıklık sistemini aktive ederek etki gösterdiği, dolayısıyla tedavi edici etki için aktif bir bağışıklık sistemi varlığının elzem olduğu sonucuna varılmıştır (124). Biz yapmış olduğumuz çalışmada BCG tedavi protokolünü baz alarak ratlara 6 hafta boyunca haftada bir olmak üzere farklı dozlarda intravezikal BA instilasyonu yaptık. Yapılan istatistiksel analizlerde hiperplazi gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte özellikle deney 2 ve deney 3 gruplarında hiperplazi derecesinde düşüş gözlenmiş olması BA'nın ürotelyumda hiperplaziyi önleyebildiğini düşündürmektedir.

Mesane CIS'ı tanımı gereği, KİMK'e morfometrik olarak benzeyen, mukoza ile sınırlı yüksek dereceli düz bir lezyondur. Mesane CIS'ı değişken bir klinik davranış sergiler; tedavi edilmeyen hastalarda kas invazyonu riski %80'e kadardır ve hastalığa özgü mortalite %60'a ulaşabilir. Mesane CIS'ının standart tedavisi, ilerlemeyi azalttığı gösterilen BCG immünoterapisidir. Ancak optimal tedavi durumlarında bile yeterli takip gereklidir. Aksine, CIS'lı hastalar değişken bir klinik davranış sergilerler. Bu nedenle, mevcut çalışmalar klinikopatolojik faktörlerin ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına odaklanmaktadır (125).

Steinberg ve ark.'ı yapmış oldukları deneysel mesane kanseri hayvan deneyi modelinde fisher 344 5 haftalık dişi ratlar kullanmış olup 5 haftalık MNU intravezikal instilasyondan sonra 13. haftada yüzeyel mesane tümörü saptadıklarını bildirmişlerdir. 13. haftadan sonra tedavi amacıyla deneklere BCG' ye ek olarak adriamisin tedavisi verilmesinin tümör gelişimini önlediğini saptamışlardır (126). Çalışmamızda 14. haftada yüzeyel mesane tümörü tespit ettik. Tedavi amacıyla BCG yerine intravezikal BA instilasyonu 6 haftaya tamamladık. Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmasada 100 ve 154 mg/kg dozunda BA verilen deney 2 ve deney 3 grubunda, kontrol, sham ve deney 1

grubuna göre daha düşük düzeylerde CIS görülmesinin, BA'nın tümör progresyonu önlediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda intravezikal BA tedavisinin bitimini takiben ürotelyumdaki normal alanlar mikroskobik olarak değerlendirildi. Yapılan incelemelerde anlamlı fark saptanmış olup BA'nın atipik hiperplazili, CIS alanlarını iyileştirip normal ürotelyuma dönüşümü sağladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızla ilgili temel kısıtlılık BA'nın mesane tümörü tedavisinde ilk kez kullanılmasından dolayı denek sayısının minimum bir sayıda tutulmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre BA'nın farklı dozlar ile daha fazla denek sayısı ile yapılarak bu limitasyonun giderilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntravezikal yoldan uygulanan BA'nın mesane tümörü üzerine olan etkisini araştırdığımız çalışmamızda ;

1. Gruplar arasında normal alanların yüzdesi anlamında özellikle 2 nolu deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı
2. Gruplar arasında hiperplazi dereceleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmadı.
3. Gruplar arasında karsinoma insitu dereceleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda intravezikal yoldan uygulanan BA tedavisinin mesane tümörü oluşturulmuş rat mesanesinde histopatolojik incelemede, mesanede normal alanların oranını arttırdığını saptadığımızdan, KİOMK tedavisinde intravezikal olarak tedavi edici bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak daha anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için daha çok denek içeren ve farklı dozların kullanıldığı geniş çaplı hayvan deneyi çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Vandepitte J, Maes J, Van Cleynenbreugel B, Van Poppel H, Lerut E, Agostinis P, et al. An improved orthotopic rat bladder tumor model using DiI-loaded fluorescent AY-27 cells. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(12):986–93.
2. Jackson BL, Griffiths TRL, Mellon JK. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015;541–62.
3. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer-A current perspective. *Nat Rev Urol.* 2014;11(3):153–62.
4. PARTIN, Alan W., et al. (ed.). *Campbell-Walsh-Wein Urology Twelfth Edition Review E-Book.* 2020:1245-1248.
5. Malats N, Real FX. Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015;29(2):177–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2014.10.001>
6. Bozkurt H, Kuru Bektaşoğlu P, Borekci A, Öztürk ÖÇ, Kertmen H, Eğilmez R, et al. Antifibrotic Effect of Boric Acid in Rats with Epidural Fibrosis. *World Neurosurg.* 2019;122:e989–94.
7. Kaymaz B, Gölge UH, Ozyalvacı G, Kömürcü E, Goksel F, Mermerkaya MU, et al. Effects of boric acid on the healing of Achilles tendons of rats. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2016;24(12):3738–44.
8. Kapukaya R. Doku Defektine Sahip Yaraların Nano-Borik Asit Parçacıklı Poliüretan Süngerle Tedavisi (Randomize çalışma). *J Boron.* 2020;5(2):83–90.
9. McAuley EM, Bradke TA, Plopper GE. Phenylboronic acid is a more potent inhibitor than boric acid of key signaling networks involved in cancer cell migration. *Cell Adhes Migr.* 2011;5(5):382–6.
10. Mahadevan V. Anatomy of the lower urinary tract. *Surg (United Kingdom)* [Internet]. 2016;34(7):318–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.04.001>
11. Junqueira, Luiz Carlos Uchôa, et al. *Temel histoloji: text & atlas.* Nobel Tıp Kitabevleri, 2009:399-400.
12. Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH, Friedrich MG, Ekici S, Huland H, et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for

- bladder cancer detection. *J Urol*. 2004;172(3):1123–6.
13. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(5):283–98.
 14. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893–907.
 15. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;42(218):12–20.
 16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
 17. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines. *Eur Urol* [Internet]. 2019;31:1–48. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/%0Ahttp://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018.pdf>
 18. 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. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):857–70.
 19. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*. 2014;71(10):667–74.
 20. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(7):715–24.
 21. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Witjes JA, Kiemeny LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1117–24.
 22. Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, Joshi AD, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*. 2014;135(2):335–47.
 23. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: A systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2014;13(1).
 24. Piyathilake C. Dietary factors associated with bladder cancer. *Investig Clin Urol*. 2016;57:S14–25.

25. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1529–38.
26. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(3):431–7.
27. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
28. Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström PU, Bläckberg M. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol* [Internet]. 2021;55(4):263–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/21681805.2021.1928746>
29. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol.* 1998;4(4–5):130–8.
30. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: According to the most recent WHO classification. *Eur Urol.* 2004;46(2):170–6.
31. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Syst. *Eur Urol.* 2017;72(5):801–13.
32. Hentschel AE, van Rhijn BWG, Bründl J, Compérat EM, Plass K, Rodríguez O, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020;38(5):440–8.
33. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(2):182–91.
34. 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 [Formula present. *Eur Urol*. 2021;79(4):480–8.

35. Comp  rat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, Camparo P, Algaba F, Amin M, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology*. 2013;63(6):756–66.
36. Veskim  e 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 Mus. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(6):625–42.
37. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupr  t M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*. 2014;465(2):199–205.
38. Kim HS, Kim M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2014;32(8):1191–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.05.008>
39. D'Andrea D, Abufaraj M, Susani M, Ristl R, Foerster B, Kimura S, et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2018;36(5):239.e1-239.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.01.018>
40. Dyrskj  t L, Reinert T, Algaba F, Christensen E, Nieboer D, Hermann GG, et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol*. 2017;72(3):461–9.
41. 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. *BJU Int*. 2016;117(5):783–6.
42. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol*. 2018;43(3):663–71.
43. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2670–86.

44. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*. 1997;157(2):480–1.
45. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*. 2005;174(3):859–61.
46. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: Prognostic factors and risk groups. *J Urol*. 2000;164(4):1183–7.
47. Jones LP. Recent Advances in Imaging Cancer of the Kidney and Urinary Tract. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2014;23(4):863–910. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.06.001>
48. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* [Internet]. 2018;74(3):294–306. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.029>
49. Del Giudice F, Pecoraro M, Vargas HA, Cipollari S, De Berardinis E, Bicchetti M, et al. Systematic review and meta-analysis of vesical imaging-reporting and data system (Vi-rads) inter-observer reliability: An added value for muscle invasive bladder cancer detection. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):1–17.
50. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(2):66.e25-66.e31.
51. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol*. 2016;60(3):185–97.
52. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* [Internet]. 2018;36(12):1981–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2380-x>
53. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 2019;76(5):639–57.
54. Brausi M. Transurethral resection of bladder cancer: a simple and diffusely-performed technique but with controversial outcomes. *Urologia*. 2013;80(2):127–9.

55. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol*. 2010;57(5):843–9.
56. Khorrami MH, Javid A, Saryazdi H, Javid M. Transvesical blockade of the obturator nerve to prevent adductor contraction in transurethral bladder surgery. *J Endourol*. 2010;24(10):1651–4.
57. Daneshmand S. THE value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*. 2012;110:1–4.
58. Jancke G, Rosell J, Jahnson S. Residual tumour in the marginal resection after a complete transurethral resection is associated with local recurrence in Ta/T1 urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(5):343–7.
59. Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2014;23(4):206–13.
60. Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, Martov A, Baykov N, Lusuardi L, et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*. 2015;33(12):1937–43.
61. Hurle R, Lazzeri M, Colombo P, Buffi N, Morengi E, Pescechera R, et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology* [Internet]. 2016;90:126–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.004>
62. Picozzi SCM, Ricci C, Gaeta M, Casellato S, Bozzini G, Ratti D, et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(5):1325–33.
63. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2005;48(5):760–3.
64. Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: Retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*. 2009;16(3):293–8.
65. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523–31.
66. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I,

- et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review [Figure presented]. *Eur Urol* [Internet]. 2018;73(6):925–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.014>
67. Chang SS. Re: The Impact of Re-Transurethral Resection on Clinical Outcomes in a Large Multicentre Cohort of Patients with T1 High-Grade/Grade 3 Bladder Cancer Treated with bacille Calmette-Guérin. *J Urol* [Internet]. 2018;199(2):340–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.022>
 68. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3–10.
 69. Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET, Jonges TN, van Swol CFP, Bosch JLHR. Photodynamic Diagnosis (5-Aminolevulinic Acid) of Transitional Cell Carcinoma After Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy and Mitomycin C Intravesical Therapy. *Eur Urol* [Internet]. 2010;57(4):655–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.037>
 70. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(3):506–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>
 71. Sylvester RJ, Van Der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 SUPPL. 1):90–107.
 72. 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). *Eur Urol*. 2022;81(1):75–94.
 73. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(3):1115–8.
 74. 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. *Eur Urol* [Internet]. 2016;69(2):231–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
 75. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS.

Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: An updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* [Internet]. 2013;64(3):421–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.009>

76. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* [Internet]. 2016;196(4):1021–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>
77. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients [Figure presented]. *Eur Urol*. 2018;73(2):226–32.
78. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The Schedule and Duration of Intravesical Chemotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of the Published Results of Randomized Clinical Trials. *Eur Urol*. 2008;53(4):709–19.
79. De Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, Van De Beek K, et al. Bacillus calmette-guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: Results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group phase III trial (30906). *J Urol*. 2005;173(2):405–9.
80. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Beek C Van De, Andel G Van, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder.pdf. 2013;63:462–72.
81. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol*. 2000;163(4):1124–9.
82. Ishii Y, Fujizuka N, Takahashi T, Shimizu K, Tuchida A, Yano S, et al. A fatal case of acute boric acid poisoning. *Clin Toxicol*. 1993;31(2):345–52.
83. Sizmaz Ö, Yildiz G. Broyler rasyonlari{dotless}na ilave edilen borik asit ve askorbik asidin performans, bazi{dotless} kan ve kemik parametreleri üzerine etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2014;20(1):55–61.
84. Qureshi S, Al-Shabanah OA, Al-Harbi MM, Al-Bekairi AM, Raza M. Boric acid enhances in vivo Ehrlich ascites carcinoma cell proliferation in Swiss albino mice. *Toxicology*. 2001;165(1):1–11.
85. Henderson KA, Kobylewski SE, Yamada KE, Eckhert CD. Boric acid induces cytoplasmic stress granule formation, eIF2 α phosphorylation, and ATF4 in

- prostate DU-145 cells. *BioMetals*. 2015;28(1):133–41.
86. Culver BD. Second International Symposium on the Health Effects of Boron and Its Compounds. *Biol Trace Elem Res*. 1998;66(1–3):1.
 87. Barranco WT, Eckhert CD. Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells. *Br J Cancer*. 2006;94(6):884–90.
 88. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fatih Fidan A, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2010;24(3):161–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.01.003>
 89. Scorei R, Ciubar R, Ciofrangeanu CM, Mitran V, Cimpean A, Iordachescu D. Comparative effects of boric acid and calcium fructoborate on breast cancer cells. *Biol Trace Elem Res*. 2008;122(3):197–205.
 90. Dieter MP. Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect*. 1994;102(SUPPL. 7):93–7.
 91. Şayli BS. Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. *Biol Trace Elem Res*. 2003;93(1–3):19–29.
 92. Bradke TM, Hall C, Carper SW, Plopper GE. Phenylboronic acid selectively inhibits human prostate and breast cancer cell migration and decreases viability. *Cell Adh Migr*. 2008;2(3):153–60.
 93. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Wine RN, Brunssen SH, Chapin RE. Inhibition of the enzymatic activity of prostate-specific antigen by boric acid and 3-nitrophenyl boronic acid. *Prostate*. 2003;54(1):44–9.
 94. Acerbo AS, Miller LM. Assessment of the chemical changes induced in human melanoma cells by boric acid treatment using infrared imaging. *Analyst*. 2009;134(8):1669–74.
 95. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Wine RN, Brunssen SH, Chapin RE. Inhibition of the enzymatic activity of prostate-specific antigen by boric acid and 3-nitrophenyl boronic acid. *Prostate*. 2003;54(1):44–9.
 96. McCallum TJ, Brown KM, Miller GG, Halls SB, Moore RB. Department of Experimental Surgery and Division of Urology, University of Alberta and Department of Surgery, Cross Cancer Institute, Edmonton, Alberta, Canada; 2 The Noujaim Institute for Pharmaceutical Oncology Research, Faculty of Pharmacy and Pharmaceu. 1999;81:638–46.
 97. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
 98. Oshinsky GS, Chen Y, Jarrett T, Anderson AE, Weiss GH. A Model of Bladder Tumor Xenografts in the Nude Rat. *J Urol*. 1995;154(5):1925–9.

99. John BA, Said N. Insights from animal models of bladder cancer: Recent advances, challenges, and opportunities. *Oncotarget*. 2017;8(34):57766–81.
100. Tombul T. Mesane kanserlerinde deneysel hayvan modelleri. :50–3.
101. Davis DW, Inoue K, Dinney CPN, Hicklin DJ, Abbruzzese JL, McConkey DJ. Regional effects of an antivascular endothelial growth factor receptor monoclonal antibody on receptor phosphorylation and apoptosis in human 253J B-V bladder cancer xenografts. *Cancer Res*. 2004;64(13):4601–10.
102. Hendricksen K, Molkenboer-Kuenen J, Oosterwijk E, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Witjes JA. Evaluation of an orthotopic rat bladder urothelial cell carcinoma model by cystoscopy. *BJU Int*. 2008;101(7):889–93.
103. Oyasu R. Epithelial tumours of the lower urinary tract in humans and rodents. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(9):747–55.
104. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev*. 2009;23(6):675–80.
105. Sfakianos JP, Lin Gellert L, Maschino A, Gotto GT, Kim PH, Al-Ahmadie H, et al. The role of PTEN tumor suppressor pathway staining in carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2014;32(5):657–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.003>
106. He F, Mo L, Zheng XY, Hu C, Lepor H, Lee EYHP, et al. Deficiency of pRb family proteins and p53 in invasive urothelial tumorigenesis. *Cancer Res*. 2009;69(24):9413–21.
107. Arentsen HC, Hendricksen K, Oosterwijk E, Witjes JA. Experimental rat bladder urothelial cell carcinoma models. *World J Urol*. 2009;27(3):313–7.
108. Wilmanns C, Fan D, O'Brian CA, Radinsky R, Bucana CD, Tsan R, et al. Modulation of doxorubicin sensitivity and level of P-glycoprotein expression in human colon carcinoma cells by ectopic and orthotopic environments in nude mice. *Int J Oncol*. 1993;3(3):413–22.
109. Tham SM, Esuvaranathan K, Mahendran R. A murine orthotopic bladder tumor model and tumor detection system. *J Vis Exp*. 2017;2017(119):1–12.
110. Chan E, Patel A, Heston W, Larchian W. Mouse orthotopic models for bladder cancer research. *BJU Int*. 2009;104(9):1286–91.
111. Ince S, Turkmen R, Yavuz H. The effect of boric acid on acetylcholine, bethanechol and potassium-evoked responses on ileum of rat. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2011;31(3–4):50–6.
112. Bolt HM, Başaran N, Duydu Y. Effects of boron compounds on human reproduction. *Arch Toxicol* [Internet]. 2020;94(3):717–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02700-x>

113. Reis LO, Sopena JMG, Fávaro WJ, Martin MC, Simão AFL, Reis RB dos, et al. Anatomical features of the urethra and urinary bladder catheterization in female mice and rats. An essential translational tool. *Acta Cir Bras.* 2011;26(suppl 2):106–10.
114. Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Acaroz DA, Akbel E, Cigerci IH. Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere* [Internet]. 2014;108:197–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.038>
115. Coban FK, Liman R, Cigerci IH, Ince S, Hazman O, Bozkurt MF. The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Fresenius Environ Bull.* 2015;24(11B):4059–66.
116. Pawa S, Ali S. Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chem Biol Interact.* 2006;160(2):89–98.
117. Barranco WT, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett.* 2004;216(1):21–9.
118. Ulu M, Kütük N, Cıçık MF, Bilge S, Akçay H, Saygılı S, et al. Effects of boric acid on bone formation after maxillary sinus floor augmentation in rabbits. *Oral Maxillofac Surg.* 2018;22(4):443–50.
119. Kaymaz B, Gölge UH, Ozyalvaçlı G, Kömürcü E, Goksel F, Mermerkaya MU, et al. Effects of boric acid on the healing of Achilles tendons of rats. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2016;24(12):3738–44.
120. Salihoglu M, Dogru S, Cesmeci E, Caliskan H, Kurt O, Kuçukodaci Z, et al. Ototoxicity of boric acid powder in a rat animal model. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):332–7.
121. Geyikoglu F, Koc K, Colak S, Erol HS, Cerig S, Yardimci BK, et al. Propolis and Its Combination with Boric Acid Protect Against Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Oxidative Stress, Inflammation, DNA Damage, and Apoptosis in Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2019;192(2):214–21.
122. Ayhanci A, Tanriverdi DT, Sahinturk V, Cengiz M, Appak-Baskoy S, Sahin IK. Protective Effects of Boron on Cyclophosphamide-Induced Bladder Damage and Oxidative Stress in Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2020;197(1):184–91.
123. Ibrahim Sogut 1, Sıla Ozlem Paltun 2, Matem Tuncdemir 3, Melike Ersoz 4 CH 2. The Antioxidant and Antiapoptotic Effect of Boric Acid on Hepatotoxicity in Chronic Alcohol-Fed Rats. 2003;5061711855(1):6–8.
124. Ayd N. Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde BCG tedavisinin yeri. 1966;(2):14–21.

125. Subiela JD, Rodríguez Faba O, Guerrero Ramos F, Vila Reyes H, Pisano F, Breda A, et al. Carcinoma In Situ of the Urinary Bladder: A Systematic Review of Current Knowledge Regarding Detection, Treatment, and Outcomes. *Eur Urol Focus*. 2020;6(4):674–82.
126. Steinberg GD, Brendler CB, Squire RA, Isaacs JT. Experimental intravesical therapy for superficial transitional cell carcinoma in a rat bladder tumor model. *J Urol* [Internet]. 1991;145(3):647–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38413-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38413-6)

