

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü Başkanı
Prof. Dr. Mahir PAMUKÇU

SİDİK KESESİ TÜMÖRLERİNİN ETİYOLOJİ, EPİDEMİYO- LOJİ, KLİNİK ve PATOLOJİSİ KONULARINDA SON GÖRÜŞLER

Erdoğan ERTÜRK*

Modern views on the etiology, epidemiology, clinics and pathology of urinary bladder cancer:

Summary: The etiology, epidemiology, clinical and pathological behavior of urinary bladder tumor in animals were dealt under the lights of old and new literature findings.

Özet: Hayvanlarda raslanan sidik kesesi tümörlerinin etiyoloji, epidemiyoloji, klinik ve patolojik karakterleri, mevcut eski ve yeni literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiş ve son görüşler özetlenmiştir.

a. Sidik Kesesi Tümörlerinin Etiyoloji ve Epidemiyolojisi:

Sidik kesesi tümörlerinin insanlarda, özellikle erkeklerde, önemli bir hastalık konusu olduğu eskiden beri kabul edilmektedir. İlk sidik kesesi kanser ameliyatı 17. yüzyılda yapılmış ve zamanla gelişen teknik ve yeni metodların kullanılması sayesinde de; 19. yüzyıl sonu ile 20. yüzyıl başlarından itibaren mükemmelleştirilmiş operasyon usulleri, radyoterapi ve antikanser ilaçların kullanılmasına başlanmıştır (45, 48, 103). İlk 1895 yılında Rehn (106-108), Alman Boya Endüstrisi'nin kuruluşundan takriben 30 sene sonra (62), bu sanayide çalışan üç işçide birden sidik kesesi kanseri teşhis etmiş ve füksin'in yapılmasında kullanılan *Anilin* ile kese kanseri arasında etiyolojik bir ilişki bulunduğunu iddia edip bunlara *Anilinkanser*'leri adını vermiştir. Bunu İsviçre (89), İngiltere (50), Rusya (110), Avusturya (112), Amerika Birleşik Devletleri (47, 51), İtalya (37), Japonya (95), Fransa (7) ve daha birçok ülkelerden yapılan benzeri yayınlar takip etmiş, anilin ile diğer bir kısım boya maddelerinin kimyasal olarak

* Ankara Üniv. Vet. Fak. Patolojik Anatomi Kürsüsü Doçenti.

sidik kesesinde kanser meydana getirdikleri iddia edilmiştir. Bu maddelerin özelliklerine göre onkoloji literatürüne yeni yeni terimler eklenmiştir. Bunlar arasında Anilin kanserleri, *Aromatik amin tümörleri*, *Amido-Nitro tümörleri*, *Endüstriyel kanserler*, *Çevresel etkenlere ilgili kanserler*, veya *Meslek kanserleri* gibi terimler halâ kullanılmaktadırlar (42,61,68,94,110). Sidik kesesi kanseri yapan kimyevi maddeler arasında bazı Aromatik Amin'ler, Aromatik Nitro-Bileşikler, Azo-Boya Maddeleri, Fenol türevleri, Aromatik Polisiklik hidrokarbonlar, Kömür katranı ve zift, mumlar ve yağlar gibi çok değişik yapıda maddeler bulunmuştur (41-43,57,67, 79, 81, 110). Bu ilk obzervasyonların doğruluğunu tecrübeler ile ispatlamak amacıyla birçok araştırmacı, çeşitli aromatik aminleri (B-Naphtylamine, Benzidine, 4-Aminodiphenyl) deney hayvanlarına verdiler ve sidik keselerinde insanlardakine çok benzeyen kanserler meydana getirdiler (10,11,35,54,69,90,117,121,126). Alfa-naftilamin (a-Naphtylamine) (26), Auramine ve Magenta (Fuchsine) (27) ile yedirme sonu hayvanlarda tipik kese kanseri meydana getirilememiş olmasına rağmen, bu maddeler etkisine uzun süre maruz kalan kimselerde sidik kesesi kanserlerinin yüksek oranda görülüşü (61) dikkati çekicidir. İlk anilinin kanserojen olduğu ileri sürülmüş iken (105) bu maddenin sıçanlarda tümör hasıl etmeyişi (44), şüphe doğurmuş ve kısa zaman sonra, anilinin sentezlenmesi sırasında, yan ürün olarak meydana gelip havaya karışan B-naftilamin (veya a-naftilamin'de olabilir), tozlarının teneffüs edilmesi sonu esas karsinojen olarak işçilerde kese kanserine sebep olduğu deneylerle ispat edilmiştir. (25, 27, 44, 113). Bundan sonra birçok Azo-Boya maddeleri (91,95,120), Aromatik Nitro-Bileşikler (34)'nin de aynı etkiyi yaptıkları benzeri deneylerle gösterilmiştir ki böylelikle de çeşitli endüstri sahalarındaki işçilerde fazla nisbetlerde (% 4.5-100) ortaya çıkan sidik kesesi kanserlerinin esas sebepleri anlaşılacaktır (61,69). Durumun ciddiyetinin idrak edilmesinden sonra, bu konuda yapılan derin incelemeler, daha birçok kimyasal maddenin, meselâ: bazı yeni ilaçlar, sentetik kumaşlar (özellikle sentetik boyalarla boyanmış olanlar), gıdalara ilâve edilen kimyasal maddeler konservasyon ve sun'î tatlandırıcı maddeler, deterjanlara ve sabunlara katılan koku ve renk maddeleri ve kozmetikler içerisinde bulunan bir kısım kimyasal maddelerin formülleri ile önceden kanser meydana getirdiği ortaya konmuş bulunan birçok karsinojenik maddenin formülleri arasında pek yakın benzerlikler tesbit edilmiştir (25,33,53,56,62,68). Bazı hassas kimselerde bazı ilaç, boya ve özellikle kozmetiklerin kansere sebep olabildiği rapor edilmiştir (33). Ayrıca, devamlı olarak toprağa, suya ve havaya bulaştırılmakta olan endüstri artık maddelerinin de ileride insan sağlığı

için büyük tehlikeler yaratabileceğine işaret edilmiştir (62,68). Hueper (67) birçok deliller vererek deri, ağız, paranazal sinüsler ve solunum organları, özefagus ve bütün sindirim organları, karaciğer kemik ve kan yapan organlar, tiroid bezi ve sidik sistemi organlarında görülen tümörlerin çoğunlukla, çevresel etkenlere ilgili olarak meydana geldiğini iddia etmiştir. Uzun süre sigara içenlerde, tütün içinde bulunan bazı kimyasal etkenlerin (Yanmamış hidrokarbonlar, alkilleyiciler, mustard'lar ve nitro-bileşikleri) sidik kesesi kanseri husulüne hazırlayıcı etki yapabilecekleri ileri sürülmüş (36,38,74) ve farelerde ağıza tütün katranı sürmekle, kesede neoplastik değişmeler meydana getirilebileceği iddia edilmiştir (60).

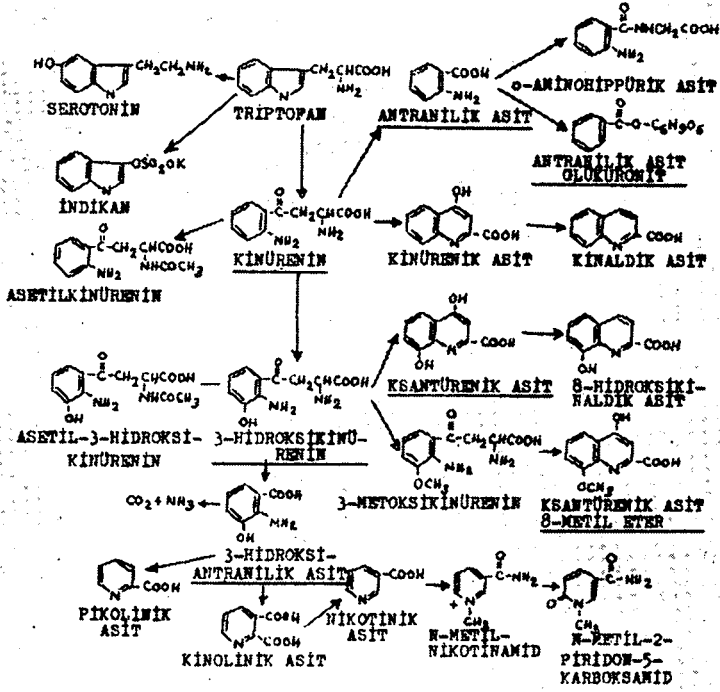
Dunning ve arkadaşları (39), 1950 de bir gruba yalnız 2-Acetylaminofluorene, (2-AAF) triptofan ile birlikte diğer diğer gruba ise 2-AAF verdiler. Sıçanlarda meydana gelen sidik kesesi ve karaciğer kanser nisbetlerinde, triptofan verilen grupta bir artış görüp bunu 2-AA 'in keseye karsinojenik etki yapmasında, triptofan metabolitlerinden 3-hidroksiantranilik asit ile 3-hidroksikasikaynürenin'in yardımcı rolü olduğunu öne sürüp, bu amino asiti de etkenler listesine ilâve ettiler.

İlkin Goebel (1905 te) ve hemen akabinden Ferguson (46) tarafından 1911 de Schistosoma haematobium ile Mısır'da bu parazitin yaygın olduğu bölge insanların da çok sık rastlanan kese kanseri arasında etiyolojik bir ilişki ortaya atılmış ve bunlara *Bilharzial kese kanserleri* adı verilmiştir. Bilharzial kanserlerin çok eskiden veri (M.Ö. 3100) mevcut olduğu, bu parazite mummyalarda da rastlanmış olduğu da bildirilmiştir. (61,70).

Aromatik amin grubundan B-Naftilamin, benzidin ve triptofan metabolitleri gibi, sidik kesesine karsinojenik etki gösteren maddelerin metabolitik yıkılmalarının büyük bir kısmı, karaciğer ve böbrek hücreleri içerisinde ccreyan edip (32,76), zehirliliklerinin giderilmesi sağlanır. Bu maddeler yüksek sayı ve değişik kimyasal yapıda metabolitlere çevrildikten sonra, yine karaciğerde bulunan bazı enzimlerin (Oksijenaz'lar, Amin oksidaz, Nitroredüktaz ve sitokromlar ile diğer Oksido-reduksiyon enzimleri..) katalizliği ile ya oksitlenir, ya da indirgenirler, çeşitli asitler ile ester yapılabilecek şekillere sokulurlar. Aktif şeklindeki bu son metabolitler de yine başka bir takım enzimlerin (B-Glukuronidaz, sulfataz, fosfotaz) aracılığı ile Glukuronat, *sulfat* veya *fosfat* esterleri haline sokulur ve böylece erime yetenekleri çok yükseltildiği gibi toksik etkileri de giderilmiş olur. Meydana gelen bu son ürünler ise ya safra, ya da kan yoluna geçerler. Safra ile barsağa akıtılmakla dışa atılmaları sağlananların bazıları, barsakta

etkili olabilirken kan yoluna geçenler böbreklerde süzülürler ve idrar ile vücuttan atılmağa çalışılırlar ve bu sürede de sidik sisteminde etkili olabilirler (12,17,122,123). Dunning (39) den sonra birden hızlanan triptofan metabolitleri araştırmalarında, fazlaca bekletilmiş olan idrar numunelerinin içinde, ester halinde bulunması gereken bazı metabolitlerin, aksine serbest halde bulunabildikleri görülmüş ve buna sebep olan olayın incelenmesinden yine idrar içerisinde. bu esterleri parçalayabilecek miktar ve aktivitede bazı enzimlerin (B-Glucuronidase fosfataz) mevcut olduğu anlaşılmıştır (14). Karaciğerde esterleştirilip, detoksifiye edilen maddelerin, idrar içinde tekrar tehlikeli şekle girebilmelerinin anlaşılmasından sonra, bu olayın, sidik kesesi kanserlerinin meydana gelmesinde bir sebep olması ihtimali üzerinde durulmuştur. Bundan sonra triptofan metabolizması (76) çok büyük bir dikkatle tetkik konusu edildi (17, 19, 22,105,106) ve 3-hidroksiantranilik asit, 3- hidroksikaynurenin, asetilkaynurenin, ksanturenik asit ve ksanturanik asit-8 metil eter, 2-Amino-3-hidroksiasetofenon gibi metabolitlerin kese kanserine yakalanmış insan ve hayvanların idrarlarında çok yüksek miktarda çıkarıldığı gösterildi (2,17,22,23). Endüstriyel sidik kesesi kanserine yakalanan kimselerde, bu metabolitlerin çıkarılışında bir değişme görülmemesine (104), rağmen, *Cetvel* 1. de gösterilmiş olan metabolitlerin bazılarının (altı çizilmiş olanlar) fare ve sıçanlarda, sidik kesesine direk tatbiki ile kesede kanser meydana gelebileceği defalarca gösterilmiştir (3,12,13,17,19,22,23, 24,72,104). Bundan sonra, idrar içinde B-glukoronidaz enziminin aktivitesinin azaltılması ile, tehlikeli maddelerin meydana gelmesinin önlenilebileceği ve hiç olmazsa bilinmeyen sebeplerden dolayı, triptofan metabolizmaları bozulmuş olan ve dolayısıyla yüksek miktarlarda triptofan yıkım ürünleri çıkarmakta olan kimselerde, bu maddelerin kese kanserine sebep olmalarının önlenilebileceği düşünülmüş (15) ve Sakkarolakton ile enzim aktivitesinin azaltılmasının mümkün olacağı ve dolayısıyla bu maddenin bir koruyucu ilaç olarak kullanılması tavsiye edilmiştir (16). Fakat sonradan yapılan çalışmalar enzim aktivitesinin artmadığını (13) göstermiş ve hele sakkarolakton ve triptofan ile beraber verilen 2-Acetylaminofluorene'in meydana getirdiği kese tümörleri sayısında bir azalma görülmemiş olması, bu lakton ile enzim aktivitesini azaltabilmesine rağmen, tümörlerden korunulamaması teorisinin bir hükmü olmadığını göstermiştir (40, 116). Bradley (18) metilkolantren ile karaciğerde detoksifikasyon enzimlerinin aktivitelerinin aktarılabileceğini ve kanser oranının düşürülebileceğini ortaya atmış, fakat bu konuda daha derin çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Özet olarak, çevresel sidik kesesi kanserlerinde etiyolojik ajanlar üzerinde geniş

ŞEKL 1: Triptofan metabolitlerinin meydana gelişini gösteren reaksiyonlar ve ürünleri (Bryan, G.T. den alınmıştır). Altı çisilenlerin kanserojen olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir.



araştırmalar yapılmış, bunların nerelerde metabolize oldukları ve aktif hale geldikleri, gerek aromatik amin, gerekse nitro-bileşiklerinin N-hidroksilasyon ile keseye karsinojenik etki yapmakta oldukları, Azo-boya maddelerinden (80) hücreye etki yapan karsinojenlerin nasıl husule gelebildiği ortaya konmuş olmasına rağmen kimyasal mekanizma tamamen aydınlatılamamıştır.

Sidik kesesine etkiliyen kimyasal karsinojenler vücuda solunum, sindirim veya deri yollarından girerek (41,66), idrar ile keseye varır (77,114) ve epitel ile direk temasa gelirler. Karserojen maddelerin kan yolundan da gelip keseye etki yapabilecekleri ileri sürülmüş (50), fakat tecrübeler bu görüşü desteklememiştir (123). Beta-Natfilamin ile sidik keselerinde kanser meydana getirilmiş olan hastaların idrarlarından elde edilen bazı metabolitlerin keseye direk olarak tatbiki ile, bura-

da kanser meydana getirilebilmesi (122, 123), kesede operasyonlar ile yapılan kompartmanlarda idrarın durgunlaşmasını temin etmekle, muhtemelen karsinojenlerin etki sürelerini uzatan araştırmalar (77, 114) ve diğer birçok karsinojenin keseye direk tatbiki ile (2,3,10,11, 23,24,29,72,101) burada kanserlerin meydana getirilmiş olması üri-nojen teoriyi destekliyen deliller olmuşlardır. Bütün bu dencysel veya çevresel etkiler sonu meydana gelen spontan kese kanserlerinde, kanserojenin tesir şekil ve süresi ile paralel olarak artan veya eksilen bir ilişki görülmüştür.

b. *Sidik kesesi tümörlerinin klinik semptomları ve patolojisi.*

Devamlı veya aralıklı olarak idrarda kan görülmesi (makro veya mikro-hematuria), çok ve sık sık idrar dökme (Pollakuria), veya idrar yapamama, ya da yapmada güçlük çekme (Dysuria), idrar yapmayla ilgili (veya ilgisiz de olabilen) bir acı duyma hissini meydana çıkması en önemli işaretlerdir (5,49,58). Sidik kesesi embryonal hayatta mezo-ve endodermal tabakalardan köken alıp geçit epiteli (transitional epithelium) ile örtülü özel bir mukoza tabakasına sahip olduğu için, histolojik yapıları değişen iyi ve kötü huylu, çeşitli tümörlere köken olabilir. Bunların, Cetvel 2. de de gösterildiği gibi, % 98 ini kötü huylu, kanserler teşkil eder (5,49,58,61,83,85). İnsanda kese kanseri çoğunlukla trigonumda, bir tek papillar lezyon halinde başlar ve zamanla büyüyerek; karnıbahar şeklini alır (58-61). İleri olaylarda. diğer noktalardan ikinci derece üremeler meydana gelir, ki bunların da primer (veya lokal metastatik) tümörler olabileceği kabul edilmiştir. Olayların hemen hemen % 80 ini teşkil eden papiller kanserler dışında, % 18-20 oranında da infiltratif kanserler şekillenirler. Bu tip derin tabakalara yayılır ve bu yüzden prognozu da çok daha kötüdür. Operasyonlardan sonra sık sık nüks ettikleri gibi, yayılmaları sırasında kan veya lenf damarlarına girerek yakın veya uzak, diğer organlara metastaz yapabilirler (5,8,49,58,61,83,85,127). Kese kanserlerinde metastaz olayına genel olarak pek sık rastlanmaz isede, çevresel etkenlere ilgili olanlarda metastazlara çok yüksek oranda (% 8-17) rastlanabileceği bildirilmiştir (8,49,58,61,118,127). Gerek papiller, gerekse infiltratif kanserlerin, çok ilerledikleri olaylarda, aynı kesede çeşitli şekil ve histolojik yapıda, kanseröz üremelere rastlanabilir (83,84). İyi huylu kabul edilen lezyonlardan (Cetvel 2) zamanla kötü huylu kanserlerin meydana gelebileceği de anlaşılmıştır (83,84). Yalnız kimyasal etkenlere ilgili, veya triptofan metabolizmasında bazı bozuklukların tesbit edilebileceği kanser olaylarında çok kere geçit hücreli kese kanserlerinin (61,83,104), bilharzia, kese taşları ve löko-

CETVEL 2. Sidik Kesesinden Gelişen Tümörlerin Sınıflandırılması

Doku	Tümörlerin		Görülüş oranı
	İyi huylu tümörler	Histolojisi Kötü huylu tümörler	
Epitelyum (Papillar, infiltratif)	Papillom	Kanserler	90-95 %
	Adenom (Brün nestleri, sistik sistit)	a. Transizyonal hücreli b. Metaplastik transizyonal 1. Yassı (Skumöz) hücreli 2. Adenokarsinom	80 % 10-12 % 5 %
Bağ doku (Submukoza)	Fibrom	Fibrosarkom, sarkom	Ender
	Lipom	Liposarkom	"
	Mikzom	Mikzosarkom	"
	Hemangio (endotelio)m	Hemangio (endotelio) sarkom	"
Kas tabakaları	Osteom		"
	Layemiyom	Layemiyosarkom	"
Sinir ganglionları	Rabdomiyom	Rabdomiyosarkom	"
	Gliyom		"

plakilerden gelişenlerin epitelli kanserler olması (2, 46, 58,70,83). kese anomalileri (Kalıcı urahus kanalı, divertikülüm ve ekstrofiler) sonu, veya bunlarla birlikte bulunmuş olan kanser olaylarında ise çok kere bez hücrelerinden meydana gelen adenokarsinom tipi kanserler olmaları dikkati çekmiş ve kese kanseri histolojik yapısı ile meydana getiren sebep arasında bir ilgi bulunduğu iddia edilmiştir (1,5,6,58,59,83.). Bu konuda yapılan incelemeler, sidik kesesi transizyonal epitel dokusunun, farklı olgunlaşma devrelerinde, fiziko-kimyasal yapıları değişiklikler gösteren ve dolayısıyla de değişik kanserojen etkenlere değişik histolojik yapıda tümörlerin teşekkülü ile cevap veren, bir takım hücrelerin bir araya gelmesi sonu meydana geldiğini göstermiştir (83,86).

Spontan sidik kesesi tümörlerine sığırlar ve sığanlar dışında kalan hayvanlarda pek sık rastlanmaz. Uzun zaman yaşayabilen hayvanlardan sığır ve atlarda 6 yaştan sonra (23,30,31,78,82,88,96,111), köpeklerde 8 yaşı geçenlerde (9,30,31,82,87,88,119), diğer hayvanlara kıyasla daha fazlaca rastlanır. Katır (4), manda (97,109), domuz (31), kedi (9,31) ve hayvanat bahçelerinde bulundurulan diğer bazı hayvanlarda da kese tümörleri rapor edilmiştir (75). Hayvanlarda kese kanserlerinin en güzel bir şekilde incelenmiş örneği, "Sığırların kan İşeme Hastalığı'na ilgili olarak meydana gelenlerdir (23,96), Enzoootik sığır hematurisi adı ile bilinen bu hastalık Türkiye (96, 102), Amerika Birleşik Devletleri (73), Kanada (55), Japonya (92), Formoza

(52,124), Hindistan, İtalya, Yugoslavya, Bulgaristan, Fransa, Almanya, Endonezya, Yeni Zellanda, Kenya ve daha birçok ülkede yaygındır (23,98,109). Bu hastalığa sebep olan etkenler olarak okzalik asitten zengin otların istihlâki, yeteri kadar gıda alamamak, zehirli bitkiler, toprakta kalsiyum azlığı veya molibden fazlalığı, hayvanlarda triptofan metabolizmasının bozulması, protozoonlar ve *Schistosoma haematobium*, mantar, bakteri ve virus gibi çeşitli faktörler ileri sürülmüştür (56,93,96,109). En yeni çalışmalar ile Pamukçu (96,100). Sığır enzootik hematuri'sinin yalnız Eğrelti otu (*Pteris aquilina*, Bracken fern) bulunan bölge hayvanlarında görüldüğünü tesbit etmiş ve bu otu danalara yedirerek sidik keselerinde spontan olayların aynı histolojide tümörleri (100), otu sığanlara ağızdan vererek barsak ve sidik kesesi kanserleri meydana getirmiştir (102). Gerek spontan, gerekse tecrübi olarak tümör meydana getirilmiş sığırların idrarından ayırdığı karsinojenik metabolitleri ihtiva eden fraksiyonlar keseye direk tatbik etmekle de farelerde sidik kesesi kanserinin meydana getirilebileceğini göstermiştir (101).

DeneySEL sığır sidik kesesi kanserleri insanlarda spontan meydana gelenlere çok benzeyip (31,82,97), Papillar veya infiltratif şekiller gösterirler. Hücre tipleri bakımından geçit (transitional) yassı (squamous) ve bez epitelli adeno kanserler ve bazen de damar endotellerinden gelişen hemangio (endotelio) sarkom'lar teşhis edilmiştir (96,98,100). Sığırdada da transizyonel hücreli kanserler en sık görülen tip olup, boya sanayii işçilerin de çalışanlarda görülen mesleki (98) ve spontan kanserlere (55) benzediği ileri sürülmüştür. Hasta hayvanlar iktisadi kıymetini kaybetmeden mezbahada değerlendirilmeye gönderildiğinden çok yaşayamayıp metastazların meydana gelmesine yeterli bir zaman geçmez. Sığırlarda sidik kesesi kanserlerinin ne nisbette metastaz yaptığı konusunda kati bir rakam yoktur. Yalnız Pamukçu (96,98) metastazların görüldüğünü bildirmiştir.

Deney hayvanı olarak onkolojik araştırmaların çoğunda kullanılmakta olan sığanlarda *Trichosomoides crassicauda* (28) adlı bir parazit enfeksiyonuna ilgili olarak şekillenen Enfeksiyöz Papillomatöz'da, geçit epiteli ile örtülü olan böbreğin leğen boşluğu, ürterler ve sidik kesesinde % 80 oranında ve iyi huylu kabul edilen papillomlar şekillendiği tesbit edilmiş olup, yapılacak tecrübelerde bu noktanın akılda tutulması ve istatistik değerlendirmelerin buna göre yapılması tavsiye edilmiştir (28,61).

Literatür

1. **Abeshouse, B.** (1943): *Extrophy of the urinary bladder complicated with of the bladder and renal calculi.*, J. Urol., 49: 259-89.
2. **Abul-Fadl, M.A.M., and Khalafallah, A.S.** (1961): *Studies on the urinary excretion of certain tryptophan metabolites in Bilharziasis and its possible relation to bladder cancer in Egypt.*, Brit. J. Cancer., 15: 479-82.
3. **Allen, M.J., Boyland, E., Dukes, C.E., Horning, E.S., and Watson, J.G.** (1957): *Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan.*, Brit. J. Cancer., 11: 212-28.
4. **Ball, V., and Lombard, C.** (1926): *Cancer de la vessie. Epithelioma intermediaire ou dyskeratosique propage a l'uterus, chez une Jument.*, Bull. Assoc. Franc. Etude Cancer., 15: 301-4.
5. **Beer, E.** (1935): *Tumors of the urinary bladder*, pp. 1-15. Baltimore: Wm. Wood and Co.,
6. **Begg, R.C.** (1931): *Colloid adenocarcinomata of the bladder vault arising from the epithelium of the urachal canal: With a critical survey of the tumors of the urachus.*, Brit. J. Surg., 18: 422-66.
7. **Billard-Duchesne, J.L.** (1947): *Les Amino-Tumeurs de la vessie (Tumeurs dites anilique) Dix-Sept observations Françaises.*, J. J. Urol. Med. Chir., 53: 401-22.
8. **Bischoff, A.J., and Fishkin, B.G.** (1956): *Carcinoma of the urinary bladder with the cutaneous metastasis: Report of 4 cases.*, Urol., 75: 701-10.
9. **Blum, F.** (1954): *Pathology of the Dog and Cat: The urinary system, with the clinical considerations.*, P. 190., Evanston: Amer. Vet. Publications, Inc.
10. **Bonser, G.M.** (1943): *Epithelial tumors of the bladder in Dogs induced by pure B-Naphthylamine.*, J. Path. Bacteriol., 55: 1-6,
11. **Bonser, G.M., Clayson, D.B., and Jull, J.W.** (1951): *An experimental inquiry into the cause of industrial bladder cancer.*, Lancet., 11: 286-88.
12. **Boyland, E.** (1959): *The biochemical mechanisms of induction of bladder cancer.*, in G.E.W.Wolstenholme and M.O'Connor (eds), CIBA Foundation Symposium on carcinogenesis, Mechanism of action, P.P. 218-32. Boston: Little, Brown and co.

13. **Boyland, E.** (1962): *Urinary metabolites as causative agents in bladder cancer.*, Acta U. Intern. Cancer., 18: 545-47.
14. **Boyland, E., Wallace, D.M., and Williams, D.C.** (1955): *The activity of the enzymes sulphatase, and B-glucuronidase in the urine, serum, and the bladder tissue.*, Brit. J. Cancer. 9: 62-79.
15. **Ibid.** (1955): *Urinary enzymes in bladder cancer.*, Brit. J. Urol., 27: 11-14.
16. **Ibid.** (1957): *Enzyme activity in relation to cancer. Inhibition of urinary B-glucuronidase of patients with cancer of the bladder by oral administration of 1: 4-Saccharolactone and related compounds.*, Brit. J. Cancer., 11: 578-89.
17. **Boyland, E., and Williams, D.C.** (1956): *The metabolism of tryptophan. 2. The metabolism of tryptophan in patients suffering from cancer of the bladder.*, Biochem. J. 64: 578-82.
18. **Bradley, H.J.Jr.** (1962): *Effect of a B-glucuronidase inhibitor and Methylcholanthrene, on the induction of bladder tumors in rats.*, J. Urol., 88: 626-28.
19. **Brown, R.R.** (1957): *The isolation and determination of urinary hydroxynurenine.*, J. Biol. Chem., 227: 649-52.
20. **Brown, R.R., and Price, J.M.** (1956): *Quantitative studies on metabolites of tryptophan in the urine of the dog, cat, rat, and man.* J. Biol. Chem., 219: 985-97.
21. **Brown, R.R., Price, J.M., Satter, E.J., and Wear, J.B.** (1960): *The metabolism of tryptophan in patients with bladder cancer.*, Acta U. Intern. Cancer., 16: 299-303.
22. **Brown, R.R., Price, J.M., and Wear, J.B.** (1955): *The metabolism of tryptophan in bladder tumor patients.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 2: 7.
23. **Bryan, G.T., Brown, R.R., and Price, J.M.** (1963): *Studies on the etiology of bovine bladder cancer.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 108: 924-37.
24. **Ibid.** (1964): *Mouse bladder carcinogenicity of certain tryptophan metabolites, and other aromatic nitrogen compounds suspended in cholesterol.*, Cancer Res., 24: 596-602.
25. **Case, R.A.M., and Hosker, M.E.** (1954): *Tumor of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales.*, Brit. J. Prevent. Social Med., 8: 39-50.

26. **Case, R.A.M., Hosker, M.E., Mc Donald, D.B., and Pearson, J.T.** (1954): *Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry. Part I. The role of aniline, benzidine and naphthylamine.*, Brit. J. Indust. Med., 11: 75-104.
27. **Case, R.A.M., and Pearson, J.T.** (1954): *Tumors of the urinary bladder in Workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry. Part II, Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsin) as possible causative agents.*, Brit. J. Indust. Med., 11: 213-16.
28. **Chapman, W.H.** (1969): *Infection with TRICOSOMOIDES CRASSICAUDA As A Factor in the Induction of bladder Tumors in Rats Fed 2-Acetylanthracene* Invest. Urol. 7: 154-59.
29. **Clayson, D.B., Jull, J.W., and Bonser, G.M.** (1958) *The testing of ortho hydroxy amines and related compounds by bladder implantation and a discussion of their structural requirements for carcinogenic activity.*, Brit. J. Cancer., 12: 222-30.
30. **Cotchin, E.** (1954): *Further observations on neoplasms in dogs, with particular reference to site of origin and malignancy. I. Cutaneous, female genital and alimentary systems. II. Male genital, skeletal, lymphatic and other systems.*, Brit. Vet. J., 110: 218-30, 274-86.
31. **Ibid.** (1956): *Neoplasms of the domesticated animals*, PP. 42-43. Review series No. 4 of the Commonwealth Bureau of Animal Health, Commonwealth Agricultural Bureau. Reading, England: Lampport Bilbert and Co. Ltd.,
32. **Dalghesh, C.E.** (1955): *Metabolism of the aromatic amino acids.*, Adv. Protein Chem., 10: 31-150.
33. **Davis, E.** (1943): *Chemical carcinogenesis, drugs, dyes, remedies and cosmetics with particular reference to bladder tumors.*, J. Urol., 49: 14-27.
34. **Deichmann W.B., Mc Donald, W.M., Coplan, M.M., Woods, F.M., and Anderson, W.A.D.** (1958): *Para-nitrobiphenyl, a new bladder carcinogen in the dog.* Indust. Med. Surg., 27: 634-37.
35. **Deichmann W.B., Radomski, J.L., Anderson, W.A.D., Coplan, M.M., and Woods, F.M.** (1958): *The carcinogenic action of P-aminobiphenyl in the dog.*, Ibid., 27: 25-26.

36. **Denoix, P., and Schwartz, D.** (1956): *Tabac et cancer de la vessie.*, Bull. Assoc. Franc. Etude cancer., 43: 387-93.
37. **Di Maio, G.** (1937): *Tumori e lesioni precancerose della viscica da amine e nitroderivati (detti da anilina).*. Primo contributo clinico Italiano., Arc. Ital. Urol., 14: 283-385.
38. **Dorn, H.F.** (1959): *Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases*, U.S. Public Health Rep., 74: 581-93.
39. **Dunning, W.F., Curtis, M.R., and Maun, M.E.** (1950): *The effect of added dietary tryptophan on the occurrence of 2-acetylaminofluorene induced liver and bladder cancer in rats.*, Cancer Res., 10: 454-59.
40. **Dyer, H.M., Morris, H.P., and Maupin, G.E.** (1960): *A study of urinary B-glucuronidase activity in the production of bladder tumors in rats.*, J. Natl. Cancer Inst., 24: 181-96.
41. **Eckardt, R.E.** (1959): *Industrial carcinogens*, pp. 87-92. New York: Grunc and Stratton.
42. **Ibid.** (1962): *Environmental carcinogenesis*: Guest Editorial., Cancer Res., 22: 395-97.
43. **Ekman, B., and Strömbeck, J.P.** (1947): *Demonstration, of tumorigenic decomposition products of 2,3-Azotoluene.*, Acta Physiol. Scand., 14: 43-50.
44. **Ibid.** (1949): *The effect of feeding of aniline on urinary bladder in rats.*, Acta Pathol. Microbiol. Scand., 26: 472-77.
45. **Farrel, J.T.Jr., and Fetter, T.R.** (1937): *Roentgen irradiation in carcinoma of the bladder: A series of 72 cases.* J. Urol., 37: 133-40.
46. **Ferguson, A.R.** (1911-12): *Associated Bilharziosis and primary malignant disease of the urinary bladder, with onservations on a series of 40 cases.*, J. Path Bacht., 16: 76-94.
47. **Ferguson, R.S., Gerrmann, G.H., Gay, DM., Anderson, L.W., and Washburn, V.D.** (1934): *Symposium on Aniline tumors of the bladder.*, J. Urol., 31: 121-71.
48. **Fernandez-Colmeiro, C.P.** (1956): *Radio-epitheliomes et radio-sarcomes pelviens survenus apres radiotherapie d'un premier cancer etude de 15 observations.*, Mem. Acad. Chir. Paris., 82: 981-85.
49. **Pettert, T.R., Bogeer, J.H., McCuskey, B., and Seres, J.L.** (1959): *Carcinoma of the bladder. Incidence and sites of metastases.*, J.Urol., 81: 746-48.

50. **Gay, D.M.** (1937): *Pathology of aniline tumors of the bladder.*, J. Urol., 38: 221-31.
51. **Gehrmann, G.H.** (1936): *Papilloma and carcinoma of the bladder in dye workers.*, J.A.M.A., 107: 1436-69.
52. **Goto, J., Kato, S., and Hoshikawa, N.** (1954): *Pathological and morphological study on the haematurial cystic tumor in Formosan cattle.*, Jap. J. Vet. Sci., 16: 209-18
53. **Guepentrog, F.** (1959): *Tumors of the urinary tract and urinary concrements in chronic feeding experiments with the sweetening agent P-Phenethylcarbamide.*, Arzneimittel-Forsch., 9: 123-32.
54. **Hackmann, C.** (1956): *Erzeugung von blasencarcinomen und tumoren verschiedener lokalisation bei ratten durch verfütterung von 2-amino-3-methoxydiphenylenoxyd und 2-aminodiphenylenoxyd.*, Z. Krebsforsch. 61: 45-54.
55. **Hadven, S.** (1917): *Bovine Haematuria.*, J.A.V.M.A., 51: 822-30.
56. **Heeschen, W.** (1959): *Die Haematuria Vesicalis Bovis Chronica.*, Deut. Tierarztl. Wochenschr., 66: 622-26, 678-82.
57. **Henry, S.A., Kennaway, N.M., and Kennaway, E.L.** (1931): *The incidence of cancer of the bladder and prostate in certain occupations.*, J. Hyg., 31: 125-37.
58. **Herbut, P.A.** (1952): *Urological pathology.* Vol. I. pp. 269-91, Philadelphia: Lea and Febiger.
59. **Higgins, C.V.** (1936): *Neoplasms primary in diverticula of urinary bladder.*, Amer. J. Surg. 33: 78-84.
60. **Holsti, L.R. and Ermala, P.** (1955) *Papillary carcinoma of the bladder in mice obtained after peroral administration of tobacco Tar.*, Cancer 8: 679-82.
61. **Hueper, W.C.** (1942): *Occupational tumors and allied diseaser.*, pp. 469-556, Springfield: Charles, C. Thomas.
62. **Ibid.** (1948): *Environmental and occupational cancer.*, U.S. Public Health Rep., Supp. 209, 1-69.
63. **Ibid.** (1952): *Environmental cancers: A review.*, Cancer Res., 12: 691-97.
64. **Ibid.** (1952): *Occupational bladder cancer.*, Proc. Nat. Cancer Conf. 2 nd., 1: 361-75.
65. **Ibid.** (1959): *Environmental cancer.*, In F. Homburger (ed), *The Physiopathology of cancer.*, 2nd ed., pp. 919-70, New York: Paul B. Hoeber, Inc.,

66. **Ibid.** (1961): *Environmental carcinogenesis and cancers.*, Cancer Res., 21: 842-57.
67. **Ibid.** (1961): *Carcinogens in the Human Environment.*, Arch, Path, 71: 237-67, 355-80
68. **Ibid.** (1962): *Environmental and Industrial Cancers of the urinary bladder in the U.S.A.* Acta U. Intern. Cancer., 18: 585-96.
69. **Hueper, W.C., Wiley, F.H., and Wolfe, H.D.** (1938): *Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of B-naphthylamine.*, J. Indust. Hyg., 20: 45-84.
70. **Ibrahim, H.** (1948): *Bilharziasis and Bilharzial cancer of the bladder.*, Ann. Roy. Coll. Surg. England., 2: 129-41.
71. **Joslin, E.P., Lombard, H.L., Burows, R.E., and Manning, D.** (1959): *Diabetes and cancer.*, New Engl. J. Med., 260: 486-88.
72. **Jull, J.W.** (1951): *The induction of tumors of the bladder epithelium in mice by the direct application of carcinogen.*, Brit. J. Cancer., 5: 328-30.
73. **Kalkus, J.W.** (1913): *A preliminary report on the investigations of Bovine Red Water, (Cystic haematuria) in Washington.*, Washington State Univ. Agr. Exptl Sta. Tech. Bull, 112: 1-27.
74. **Lilienfeld, A.M., Levin, M.L., and Moore, G.E.** (1956): *The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans.*, Arch. Internal Med. 89: 129-35.
75. **Lombard, L.S., and White, E.J.** (1959): *Frequency and types of tumors in mammals and birds of the Philadelphia Zoological Garden.*, Cancer Res., 19: 127-41.
76. **Mahler, H.R., and Cordes, E.H.** (1966-C-1): *Biological Chemistry.*, pp. 653-704, New York, and London: Harper and Row Publ. Inc.
77. **McDonald, D.F., and Lung, R.R.** (1954): *The role of the urine in Vesical neoplasms. I. Experimental confirmation of the uregenous theory of pathogenesis.*, J. Urol., 71: 560-70.
78. **McFadyean, J.** (1902): *A case of carcinoma of the bladder of the horse.*, J. Comp. Path., 15: 148-49.
79. **Melick, W.F., Escue, H.M., Naryka, J.J., Mezera, R.A., and Wheeler, E.P.** (1955): *The fist reproted cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-Xenylamine.*, J. Urol., 74: 760-66.
80. **Melick, W.F., and Naryka, J.J.** (1960): *Xenylamine (Para-Aminobiphenyl) Bladdertumors in Man.*, Acta U. Internal.Cancer., 16: 277-83.

81. **Miller, J.A., and Miller, E.C.** (1953): *The carcinogenic aminoazo dyes.*, Adv. Cancer Res., 1: 339-96.
82. **Monlux, A.W., Anderson, W.A., and Davis, C.L.** (1956): *A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine.*, Amr. J. Vet Res., 17: 646-77.
83. **Mostofi, F.K.** (1954): *Potentialities of bladder epithelium.*, J. Urol., 71: 705-14.
84. **Ibid.** (1956): *A study of 2678 patients with initial carcinoma of the bladder. I. Survival rates.*, J. Urol., 75: 480-91.
85. **Ibid.** (1962): *Pathology of cancer of the bladder.*, Acta U. Intern. Cancer., 18: 611-15
86. **Mostofi, F.K., Thomson, R.V., and Dean, L. Jr.** (1955): *Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder.*, Cancer, 8: 741-58.
87. **Mulligan, R.M.** (1949): *Neoplasma of the dog.*, P. 113, Baltimore: Williams and Wilkins, Co.
88. **Multon, J.E.** (1961): *Tumors in domestic animals*, pp. 151-52, Berkeley: Univ. Calif. Press.
89. **Müller, A.** (1936): *Zweimalige entstehung eines primären Karzinoms bei einem Amilinarbeiter.* Schweiz. Med. Wochschr., 17: 1031-34.
90. **Nagao, N.** (1937): *Experimentelle erzeugung von Harnblasen papillome durch fütterung des 4'-oxy-2,3'-dimethylazobenzole bei weissen ratten. Ein beitrage zur kenntnis der pathomorphologischen organbezüglichkeit der chemischen substanz.*, Gann. 31: 335-40.
91. **Nelson, A.A., and Woodard, G.** (1953): *Tumors of the urinary bladder, gall bladder. and liver in dogs fed o-aminoazotoluene or p-dimethylaminoazobenzene.*, J. Nat. Cancer Inst., 13: 1497-501.
92. **Ohshima, K., and Ono, H.** (1957): *Pathological study on a case of bladder carcinoma accompanied by chronic cystitis in cow.*, Jap. J. Vet. Res., 5: 19-26.
93. **Olson, C., Pamukçu, A.M., Brobst, D.F., Kowalczyk, T., Satter, E. J., and Price, J.M.** (1959): *A urinary bladder tumor induced by a bovine cutaneous papilloma agent.*, Cancer Res., 19: 779-82.
94. **Oppenheimer, R.** (1927): *Über die arbeitern chemischer betriebe beobachteten erkrankungen des harnapparates.*, Z. Urol. Chir., 21: 336-70.

95. **Otsuka, L. and Nagao, N.** (1936): *Experimentelle erzeugung von harnblasentumoren durch fütterung des o-m-dimethyl -azobenzole bei weissen ratten. Ein beitrag zur kenntnis der pathomorphologischen organ bezühlichkeit der chemischen substanz.*, Gann., 30: 561-64.
96. **Pamukçu, A.M.** (1955): *Investigations on the pathology of Enzootic bovine haematuria in Turkey.*, Zentrbl. Veterinaermed., 2: 409-29.
97. **Ibid.** (1957): *Tumors of the urinary bladder in cattle and water buffalo affected with Enzootic bovine haematuria.*, Zentrbl. Veterinary med., 4: 185-97.
98. **Ibid.** (1962): *Tumors of the urinary bladder in cattle, with special reference to etiology and histogenesis.*, Acta U. Intern. Cancer., 18: 625-38.
99. **Ibid.** (1963): *Epidemiologic studies on urinary bladder tumors in Turkish cattle.*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 108: 938-47.
100. **Pamukçu, A.M. Göksoy, Ş.K.** (1967): *Urinary bladder neoplasms induced by feeding Bracken fern (Pteris aquilina) to cows.*, Cancer Res., 27: 917-24.
101. **Pamukçu, A.M., Olson, and Price, J.M.** (1966): *Assay of fractions of bovine urine for carcinogenic activity after feeding Bracken fern (Pteris aquilina).*, Cancer Res., 26: 1745-53.
102. **Pamukçu, A.M., and Price, J.M.** (1969): *Induction of intestinal and urinary bladder cancer in rats by feeding Bracken fern (Pteris aquilina).*, J. Nat. Cancer Inst., 43: 275-82.
103. **Paschakis, R.** (1911): *Radiumbehandlung von blasengeschwülsten.*, Wien. Wochschr., 24: 1562-64.
104. **Price, J.M., and Brovn, R.R.** (1962): *Studies on the etiology of carcinoma of the urinary bladder.*, Acta. U. Intern. Cancer., 18: 684-88.
105. **Quagliariello, E., Auricchio, S., and Rinaldi, I.** (1968): *Conversion of 3-hydroxyanthranilic acid to quinolinic acid in presence of rat liver treated with 2-acetylaminofluorene.*, 181: 624.
106. **Rehn, L.** (1895): *Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern.*, Arch. Klin. Chir., 50: 588-600.
107. **Ibid.** (1905): *Ueber harnblasengeschwülste bei Anilinarbeitern.*, Verhandl. Deut. Ges. Chir., 34: 220-33.
108. **Ibid.** (1906): *Ueber blasenerkrankungen bei anilinarbeitern.*, Ibid., 35: 313-16.

109. **Ressang, A.A., and Sikar** (1960): *Haematuria chronica in the bovine and water buffalo.*, Communicationes Veterinariae (Indonesia) 4: 65-73.
110. **Rosenbaum, N., and Gottlieb, J.** (1926): *Neubildungen der harnblase bei textilarbeitern.*, Gigiena Truda. No. 12 pp. 30-37. Abstr. Zentrbl. Haut. Geschlechtskr., 24: 725, (1927)
111. **Rüscher, W.** (1932): *Carcinoma solidum der harnblase eines pferdes mit unspezifischer Tuberkulose-Komplementablenkung.*, Arch. Wiss. Frankt. Tierheilk., 64: 29-34.
112. **Schüller, H.** (1932): *Blasen tumoren bei anilinarbeitern.* Z. Urol., 26: 284-86.
113. **Scott, T.S.** (1952): *The incidence of bladder tumors in a dyestuffs factory.*, Brit. J. Indust. Med., 9: 127-32
114. **Scott, W.W., and Boyd, H.L.** (1953): *A study of the carcinogenic effect of B-naphthylamine on the normal and substituted isolated sigmoid loop bladder of dogs.*, J. Urol., 70: 914-25.
115. **Simon, L.** (1932): *Prognose und behandlung der sogenannten anilintumoren der blase.*, Arch. Klin. Chir., 173: 708-11.
116. **Sorrention, F., and Romano, C.** (1961): *Actual urinary B-glucuronidase activity and cancer of the bladder.*, Urol. Intern., 11: 232-39.
117. **Spitz, S., Maguigan, W.H., and Dobriner, K.** (1950): *The carcinogenic action of Benzidine.*, Cancer., 3: 789- 804.
118. **Spooner, A.D.** (1934): *Metastasis in epithelioma of the urinary bladder.*, Trans. Amer. Assoc. Genito-Urin. Surgeons. 27: 81-89.
119. **Sticker, A.** (1902): *Über den krebs der Thiere insbesondere über die empfanglichkeit der verschiedenen Hausthierarten und über die unterschide des thier-und menschenkrebses.*, 616-96, 1023-87
120. **Strömbeck, J.P.** (1943): *Azotoluene bladder tumors in rats.*, J. Path. Bact., 58: 275-78.
121. **Tomatis, L., Della Porta, G., and Shubik, P.** (1961): *Urinary bladder and liver cell tumors induced in hamsters with o-aminoazotoluene* Cancer Res., 21: 1513-17
122. **Troll, W., and Nelson, N.** (1961): *N-hydroxy-2-naphthylamine, a urinary metabolite of 2-naphthylamine in man and dog.*, Fed. Proc., 20: 41.

123. **Twombly, G.H., Zomzely, C., and Meislich, H.** (1957): *The metabolic fate of B-naphthylamine-C¹⁴ in animals and humans.*, Acta U. Intern. Cancer., 13: 23-32.
124. **Wake, I., and Goto, J.** (1940): *The histo-pathological studies on epidemic vesical tumor in Formosan yellow cattle.*, Gann., 34: 127-33.
125. **Walpole, A.L., Williams, M.H.C., and Roberts, D.C.** (1954): *Tumors of the urinary bladder in dogs after ingestion of 4-aminodiphenyl.*, Brit. J. Indust. Med., 11: 105-09.
126. **Ibid.** (1955): *Bladder tumors induced in rats of two straine with 3,2. -aminodiphenyl.*, Brit. J. Cancer., 9: 170-76.
127. **Wormer, D.C., Martin, M.J., Emmett, J.L., and Devine, K.D** (1956): *Cutaneous metastasis from a carcinoma of the bladder: Report of case.*, J. Urol., 75: 697-700.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 30. 9. 1974 Günü Gelmiştir.