

15. Mesane Kanserinde İntravezikal BCG Uygulaması Yan Etkileri ve Yönetimi

Doç. Dr. Mediha GÖNENÇ ORTAKÖYLÜ

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immünoterapisi yüksek oranda rekürrens ve progresyon riskine sahip kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin tedavisinde önemlidir. Bununla beraber hastaların %19'u komplikasyonlar nedeni ile tedaviyi sonlandırmaktadırlar. BCG tedavisinin neden olduğu komplikasyonlar çeşitli klinik görünümlere sahiptir. Yan etkiler BCG instilasyonunu takiben ortaya çıkabileceği gibi BCG'nin kesilmesinden yıllar sonra da ortaya çıkabilir. BCG'den kaynaklanan komplikasyonların erken teşhisi ve tedavisi önemlidir.

GİRİŞ

Mesane kanserleri üriner sistemin en sık görülen tümörlerinden biri olup, dünyada tüm kanserler içinde dokuzuncu sıradadır (1). Ülkemiz açısından bakıldığında, T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanser Daire Başkanlığı'nın 2013 verilerine göre, mesane kanseri erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra üçüncü sırada gelmektedir (2). Yaşa uyarlanmış hızı ise oldukça yüksek olup (16.6/100.000), dünya'da ilk beş ülke içerisinde yer almaktadır (3). Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında, mukoza (Ta) ya da lamina propria'ya (T1) sınırlı olan yüzeyel kanserlerdir ve kasa invazif olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak adlandırılırlar (4).

KİOMK'un başlangıç tedavisi transüretal rezeksiyon (TUR-M) ve bulunduğu risk grubuna göre intravezikal tedavilerdir. KİOMK'lerinin nüks oranları %48-80, progresyon oranları ise %10-15 olarak bildirilmektedir (5). Zayıflatılmış canlı Mycobacterium

bovis suşu olan BCG ilk kez 1976 yılında Morales ve ark. tarafından nüks eden yüzeyel mesane kanserlerinde intravezikal olarak uygulanmış olup, kanser nüks oranlarını azalttığı rapor edilmiştir (6). Sonraki yıllarda bu sonuçlar birçok çalışma ile desteklenerek, mesaneye TUR-M sonrası uygulanan intrakaviter BCG tedavilerinin yalnız TUR uygulananlara göre bari olarak, rekürrensi ve progresyonu azalttığı tespit edilmiş ve günümüzde intravezikal BCG uygulaması, yaygın olarak kullanılan ve etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (7).

Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına ve bu doğrultuda hazırlanan Türk Üroloji Derneği kılavuzlarına göre kas invazyonu olmayan mesane kanseri tespit edilen ve orta risk grubunda bulunan hastalara bir yıllık intravezikal BCG veya bir yıllık intravezikal kemoterapi önerilirken; yüksek risk grubunda bulunan yüzeyel mesane kanserli hastalara ise bir-üç yıl boyunca intravezikal BCG önerilmektedir (8,9).

İNTRAVEZİKAL İMMÜNÖTERAPİ

Etki Mekanizması

Mesane kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan BCG'nin, mesanenin doğal ve kazanılmış immünitelerini aktive ederek etki gösterdiği bilinmektedir. Son zamanlarda araştırmalar BCG'nin immün sistemi aktive ettiği çeşitli sinyal yollarına odaklanmaya başlamıştır. Bulgular BCG'nin mesane kanserine etkisinin, sadece immün sistemi aktive ederek değil; aynı zamanda direkt olarak tümör hücreleri ile reaksiyona girerek apoptozis, nekrositozis ve oksidatif strese yol açarak olduğunu göstermiştir (10). Yeni çalışmalarda BCG'nin tümör hücresi yüzeyindeki PD-L1 ekspresyonunu indükleyebileceği, bunun da BCG'nin yetersizliği veya relapsını açıklayabilecek bir bakış açısı sağlayacağı bildirilmiştir (11).

BCG'nin direkt sitotoksik etkisi: BCG, tümör hücrelerinde Toll-like receptor-7 (TLR-7)'yi uyararak kaspaz-8 yolağını aktive eder ve ekstrensek apoptozu gerçekleştirir. BCG tedavisinden sonra TLR7 aktivasyonu bir TLR antagonisti ile baskılanırsa hücre apoptozu %34 azalır. Aynı zamanda BCG, lizozomal hidrolaz katepsin-B ekspresyonunu arttırarak proapoptotik bir protein olan protein BID ve intrinsek yolda görev alan prokaspaz-9'u aktive eder ve apoptozu yol açar (12). Bununla birlikte, BCG'nin tümör hücrelerinde TNF-alfa aracılı p53 ekspresyonunu inhibe ederek apoptozu durdurduğu da bildirilmiştir. Sonuç olarak BCG, TNF-alfa aracılı tümör apoptozunu engellese de, mesane tümör hücrelerinin apoptozunu indükte etmektedir (13).

Apoptozun yanı sıra BCG uygulaması hücre nekrozuna yol açması ile de hücre ölümünü sağlayabilmektedir. Nekroz oluşmasında, apoptoz mekanizmasında olduğu gibi kaspazlar rol oynamamaktadır. Nekroz biyomarkeri olarak da kullanılan HMGB-1 proteini salınımını arttırarak hücre nekrozuna yol açmaktadır (14). BCG doğrudan apoptozu ve hücre nekrozuna yol açması dışında, intrasellüler oksidatif stresi indükleyerek direkt sitotoksik etki gösterir. Kimyasal olarak, oksidatif stres, oksidanların üretimi ve tüketimi arasında bir dengesizliğin sonucudur. Mesane kanseri hücreleri içine giren BCG nitrik oksit (NO) üretimini ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen radikallerinin üretimini stimüle eder. Bu güçlü oksidanlar birbirleriyle etkileşime girerek daha çok NOS ve ROS üretilir. Bu reaksiyon hücrelerde proteinlerin ve DNA'nın hasarına yol açar veya hücre apoptozu ve otofaji gibi bir dizi etkiye neden olur (15).

İmmün mekanizmalar: BCG üzerinde bulunan fibronektin bağlayıcı protein sayesinde, hücre duvarlarında fibronektin bulunduran tümör hücrelerine ve normal ürotelyal hücrelere bağlanabilmektedir. Fakat, iki hücre grubunun da duvarlarının negatif yüklü olmasından dolayı BCG, normal ürotelyal hücrelere çok az bağlanabilir ve bu sayede BCG'nin daha az yan etkisi görülmektedir. Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonundan birkaç hafta sonra tümör hücreleri ve onarılmış epitel hücreleri intravesikal uygulanan BCG'yi internalize edebilmektedir, bu da takip eden immün yanıtın oluşmasına sebep olmaktadır (16). İmmün yanıtın indüksiyon fazında BCG, patojen ilişkili molekül paterni (PAMP) olarak rol alarak diğer hücrelerin yüzeyinde bulunan patern tanıyıcı reseptörler (PRR) tarafından tanınır. PRR olarak en çok çalışılan reseptör Toll-like reseptör (TLR) dür. TLR uyarıldıktan sonra NF-KB'yi aktive eder. Aktive olan NF-KB çekirdeğin içine girebilir ve sitokin salınımını uyarır (17).

Bununla birlikte BCG internalizasyonu sonrası antijen sunan hücreler (APC) bunu MHC-2'ye bağlanarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerine sunarlar. Mekanizma şu şekilde işlemektedir: BCG, TLR'yi aktive eder, bu da MARCH-1ubikutin ligaz'ın ekspresyonunu azaltarak MHC-2 moleküllerinin degradasyonunu engeller. Bu sayede BCG ile uyarılan mesane kanseri hücrelerinde MHC-2 ekspresyonu fazla miktarda gerçekleşir. Sonuç olarak immün yanıt oluşur. APC antijeni T hücrelerine sunduktan sonra CD4+ T hücreleri, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF ve diğer sitokinlerin salınımına neden olur (18). Bununla beraber, tümör hücreleri ve doğal immünite hücreleri çok miktarda sitokin salgılar. Bu sitokinler çoğunlukla TH-1 aracılıdır ve CD8+ T hücrelerini aktive eder. Klinik olarak mesane içine ilk BCG uygulaması sonrası idrar testinde IL-6 ve IL-8 gibi az miktarda sitokin saptanabilir. Fakat sitokinlerin çoğu ikinci uygulamadan sonra salınır. Bu sitokinlerin, T hücre aktivasyonu, doğal immünitinin uyarılması, direk tümör hücrelerini öldürücü görevleri bulunmaktadır (19). Bazı yazarlara göre IL-2, IL-12, IFN- γ ve TNF-Beta BCG başarısını gösterirken, IL-4 ve IL-10 varlığı BCG'nin nonreaktif olduğunu göstermektedir (20). Fakat bazı yazarlara göre de bu sitokinlerin klinik anlamda prognozu tahmin etmede yeri yoktur.

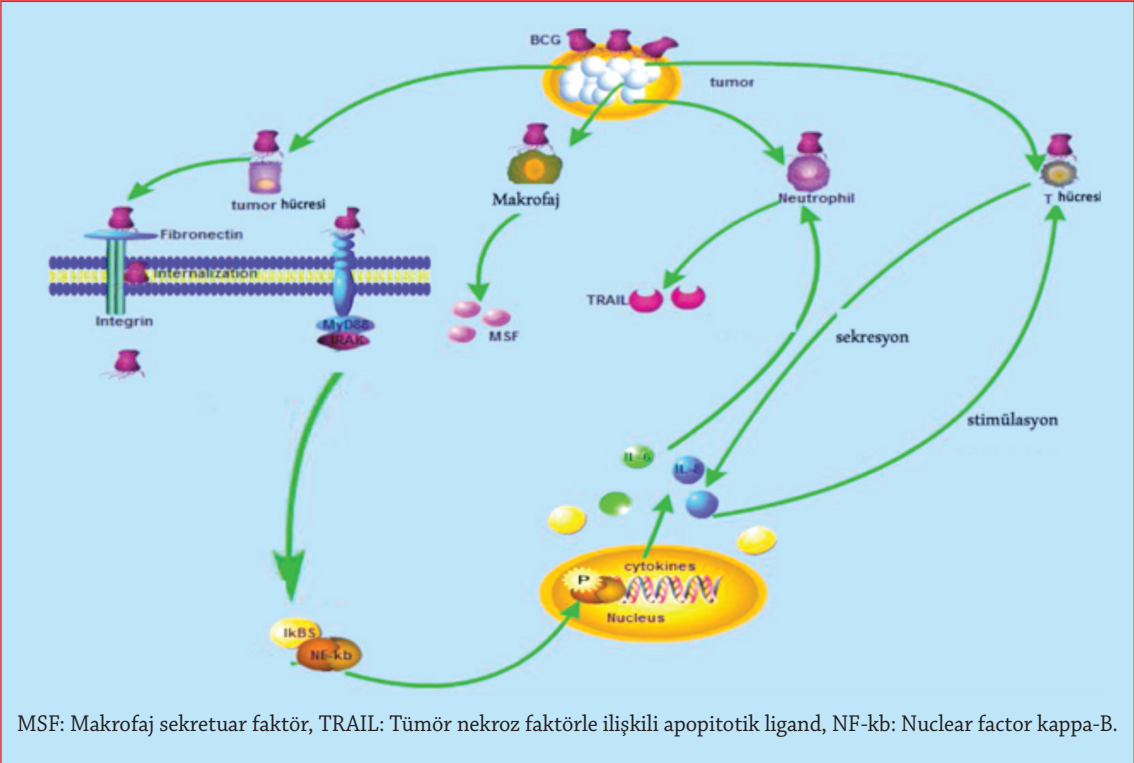
Salınan sitokinler CD8+ sitotoksik T hücreleri, makrofaj, nötrofil ve doğal öldürücü hücreleri aktive eder. Bu bağışıklık hücreleri kendileri doğrudan

tümör hücrelerini öldürdüğü gibi salgıladıkları sitokinler ile immün kaskadı aktive ederler. BCG'nin ilk uyarısından sonra salınan IL-6, IL-8 ve yeni keşfedilen IL-17'nin uyarısı ile ortama ilk salınan hücrelerin %75'i nötrofillerdir. Nötrofiller tümör hücrelerini fagositoz ve degranülasyon ile öldürebilir. Bununla beraber TNF-alfa ilişkili apoptotik ligand (TRAIL) salgılayarak apoptozda önemli rol oynar. TRAIL'in keşfedilmesi BCG aracılı anti-tümör immün yanıtın, nonspesifik bir yanıt değil; tümör spesifik bir yanıt olduğunu göstermiştir. Ayrıca, nötrofiller DNA, elastin ve histon içeren nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NETs) salgırlar. NETs, BCG'nin mesane dışına çıkmasını engeller ve değişik immün yanıtları aktive ederek tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını önlerler (21,22). Makrofajlar da BCG tarafından uyarılan immün yanıtta önemli yer tutar. APC olarak görev almakla beraber makrofaj salgı faktörü (MSFs) salgılayarak ortama NO salınmasını indükte eder. Doğal öldürücü hücreler tümör hücrelerini antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye yol açarak öldürür. Aktive olmuş CD8+ T hücreleri de sitotoksosite ile tümör hücrelerini öldürür (23). Şekil 1'de BCG'nin immün cevap mekanizması modellenmiştir.

Mesane Kanserlerinde Tedavi

KİOMK'un başlangıç tedavisi transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-M) ve bulunduğu risk grubuna göre intravezikal tedavilerdir. Adjuvan intravezikal tedaviler; perioperatif, induksiyon ve idame tedavileri olarak üç ana başlık altında incelenebilir (6). Perioperatif intravezikal tedavi mitomisin ile yapılırken, induksiyon ve idame intravezikal tedaviler, temelde Bacillus Calmette Guerin (BCG) ile yapılmaktadır. KİOMK'lar düşük ya da yüksek grade'li olmalarına, soliter ya da multipl olmalarına, büyüklüklerine, nüks etme zamanlarına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır ve buna göre intravezikal tedaviler uygulanır. TUR-M operasyonu sonrası düşük riskli hastalık grubunun tedavisi tek başına perioperatif intravezikal kemoterapidir. Orta riskli hastalık grubunda ve beklenen nüks skoru 5'ten fazla olan hastalara BCG induksiyon ve en fazla bir yıl süre ile BCG idame tedavisi (3, 6, 12 aylarda) veya en fazla bir yıl olacak şekilde idame kemoterapi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalık grubunun tedavisi ise; induksiyon tedavisine ilaveten uygulanan bir-üç yıl süreli idame BCG tedavisidir (9). İndüksiyon tedavisi, Morales tarafından tanımlandığı gibi altı hafta boyunca uygulanır ve immün yanıt etkisi-

Şekil 1. BCG'nin immün cevap mekanizması (kaynak 10'dan adapte edilmiştir).



nin altı ay sürdüğü düşünülmektedir. İdame tedavisi ise indüksiyon tedavisinden sonraki 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36 aylarda üçer instilasyon şeklinde uygulanır. Bu şema akılda tutulmasının kolaylığı açısından 6 + 3 (altı ayda bir 3 instilasyon) şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 1) (24).

Kullanım şekli: BCG dondurulmuş liyofilize formda saklanmakta ve kullanım aşamasında 50 cc salin solusyonu ile sulandırılarak kullanılmaktadır. Tedavi, sistemik emilimin engellenmesi için epitelizeasyonun tekrar sağlandığı TUR-M'den iki-dört hafta sonra yapılmalıdır. Boş mesaneye uretral katater yoluyla verildikten sonra, en az iki saat mesanede kalması önerilmektedir. BCG uygulamasında genel olarak kabul gören prensip, hastanın periyodik aralıklarla pozisyon değiştirmesi ve böylece BCG'nin tüm mesane mukozası ile temas halinde olmasıdır.

Kontrendikasyonları: Makroskopik hematüri varlığında, travmatik kateterizasyon sonrasında, semptomatik üriner sistem enfeksiyonunda ve TUR-M sonrası ilk iki hafta içerisinde intravezikal BCG uygulaması kontrendikedir (5).

Yan Etkiler ve Yönetimi

KİOMK tedavisinde adjuvan intravezikal BCG immünoterapisinin tek başına cerrahi tedaviye göre daha etkili olduğu bilinmesine rağmen; yüksek riskli hastaların sadece %50'si önerilen tedaviyi kullanabilmektedir. BCG tedavisine uyumun kötü olmasının baş-

lıca nedeni komplikasyonların görülmesidir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC)'nin raporunda intravezikal tedaviyi kabul eden hastaların %19'unun komplikasyonlar nedeni ile tedaviyi kestiği; üç yıllık immünoterapiyi hastaların %29'unun tamamladığı bildirilmiştir (24). BCG'nin neden olduğu komplikasyonlar kendini sınırlayan irritatif işeme semptomlarından ciddi sistemik sepsise kadar değişebilir. EORTC genitoüriner kanser grubunun yaptığı çalışmada BCG başlanan 1316 hastanın %62.9'inde lokal, %30.6'sında sistemik olmak üzere %69.5 oranında komplikasyon bildirilmiştir (25). İntravezikal BCG tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar ve görülme sıklığı Tablo 2'de görülmektedir.

BCG immünoterapisinin indüklediği komplikasyonların tanısında bazı güçlükler mevcuttur. Şöyle ki, komplikasyonların pek çoğu BCG tedavisi kesildikten yıllar sonra görülebilir ve semptomlar üriner sistem dışında da görülebilir. Semptomlar aşikar olsa bile, BCG ile ilgili şüpheli komplikasyonları kanıtlamak zor olabilir. Aside dirençli basillerin gösterilmesi, mikobakteriyal kültürler ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleri genellikle negatiftir ve sıklıkla, nonkazeifiye granülom oluşumunu göstermek için doku biyopsileri gerekir ve doku örnekleri *M. bovis*'in varlığını belirlemede yardımcı olur. Mikrobiyolojik çalışmalar %48, doku biyopsileri %65.5 tanı koydurucudur. Komplikasyonların prognozunda tedavinin erken başlanması çok önemlidir, klinik şüphe tedavide gecikmeyi önlemede anahtar noktadır (26). Tedavide pirazinamid kullanılmaz. Çünkü bütün *M. bovis* formları pirazinamide dirençlidir.

Genito-Üriner Komplikasyonlar

Sistit: Sistit, intravezikal BCG tedavisinin en sık görülen yan etkilerindedir. Hastaların %94'den fazlasında dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma, acil işeme isteği, hematüri, akut üriner retansiyon, suprapubik

Tablo 1. İntravezikal BCG uygulama şeması.

0. Ay	3-6-12- aylar	18-24-30-36 aylar
6 kür BCG indüksiyon	3'er kür BCG	3'er kür BCG
Orta risk grubu		
Yüksek risk grubu		

Tablo 2. KİOMK'ta uygulanan intravezikal BCG immünoterapisinde görülen komplikasyonlar (9,26).

Genitoüriner komplikasyonlar	İnsidans (%)	Sistemik komplikasyonlar	İnsidans (%)
Sistit	27-95	Ateş (> 38.5)	2.9
Mesane kontraktürü	< 1	Mikotik Anevrizma	0.7-4.6
Mesane ülserasyonu	1.5	Miliyer tüberküloz	0.4
Penil lezyonlar	5.9	Granümatöz hepatit	0.7-5.7
Epididimo-orşit	0.4	Reaktif artrit	0.5-5.7
Semptomatik prostatit	10	Tüberküloz spondilit	3.5
Üretral obstrüksiyon	0.3	BCG sepsisi	0.4
Böbrek enfeksiyonları	0.3-3.5		

ağrı, perineal ağrı, penil ağrı görülebilir. Bunların tedavisinde oksibutinin, fenazopiridin HCl, propan-telin bromür kullanılabilir. BCG ilişkili sistitte izoni-yazid gibi antitüberküloz ilaçların bir faydası gösterilememistir. Genellikle semptomlar uygulamadan 24 saat sonra geriler. Semptomların gerilemediği hasta-larda tedavinin geciktirilmesi, doz azaltılması ya da kinolon grubu antibiyotikler kullanılabilir. İntravezi-kal BCG tedavisi öncesinde idrar kültürü çalışılması, olası bir bakteriyel enfeksiyonu atlamamak açısından önemlidir (9).

Mesane Kontraktürü

BCG tedavisi sırasında görülen mesane kontraktürü nadir, fakat ciddi bir komplikasyondur. Azalan mesa-ne kapasitesi, hastaların yaşam kalitesi bozar ve has-taları BCG instilasyonunu tolere edemez hale getirir. Genellikle intravezikal BCG tedavisinin idame fazın-da ortaya çıkmakla beraber, indüksiyon fazında gö-rüldüğü vakalar da bildirilmiştir. BCG tedavisinden önce tüm hastalara TUR uygulandığı için BCG'nin tek başına mesanenin kontraktürünün spesifik nedeni olduğunu söylemek zordur. Konservatif tedaviye rağ-men yetersiz kapasite semptomları devam eden has-talarda anti-TB tedaviye ilave iki-dört haftalık oral steroid tedavisi düşünülmelidir. Nadiren mesanenin büyütülmesi veya sistektomi gerekebilir (27).

Mesane ülserleri: Mesanede geniş enflamatuvar lezyonlarla birlikte persistan BCG enfeksiyonları tü-berküloza benzer ülserlerle kendini gösterebilir. 858 hastalık bir çalışmada %1.8 oranında görülmüş, lez-yonların tanısı ile başlangıç BCG instillasyonu arasın-da geçen süre ortalama sekiz ay (2-34) olarak bildiril-miştir. Tedavide anti-TB ilaçlar kullanılır (28).

Granüloamatöz balanitis: BCG'nin en yaygın görü-len penil komplikasyonu granüloamatöz balanitistir. Tipik olarak multipl BCG siklularından sonra orta-ya çıkar ve penil ödem, papüller ve ülserlere bazen inguinal lenfadenopatiler eşlik edebilir. Enfeksiyon mekanizmasının BCG instillasyonundan önce trav-matik üretral kateterizasyon nedeni ile direkt penis inoküle olduğu düşünülmektedir. Tedavide isoniazid, rifampisin ve etambutol ile standart protokol uygu-lanır (29).

Epididimo-orşit: Tüberküloz epididimo-orşit "BCGitis" olarak adlandırılır. BCG ile kontamine olan idrarın özellikle de kateterizasyonun etkisiyle epi-didimo-orsite neden olma olasılığı vardır. Tipik ola-rak skrotal şişlik, ağrı, dizüri ve ateş, genellikle BCG instillasyonundan birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Bunun yanında diğer tipik bulgular hidrosel, skrotal

şişlik, intraskrotal kalsifikasyonlar, apseler ve skrotal sinüs oluşumu olarak sıralanabilir. Tüberküloz epi-didimo- orşit tanısı biyopsi örneklerinde granüloamatöz değişiklikler, kazeöz nekroz ve aside dirençli basilin gösterilmesi ile konabilir (26). Tedavide nazokomiyal enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Medikal tedavide mut-laka izoniyazid ve rifampisin kullanılmalı ve gram negatiflerinde etken olması düşünülerek yüksek doz florokinolon (750 mg/gün levofoksasin) tedaviye ek-lenmelidir. Persistan semptomu olan hastalarda ise tedaviye steroidler eklenmelidir. Takiplerinde apse gelişen hastalarda ise orşiyektomi diğer bir tedavi se-çeneğidir (9).

Granüloamatöz prostatit: BCG alan hastalarda gö-rülen bir diğer lokal etki de granüloamatöz prostatit olup hastaların ancak %1-3'ü semptomatiktir. Rektal incelemede, prostatın endure olduğu, serum pros-tat spesifik antijen (PSA) seviyelerinin yükseldiği ve ultrasonografide hipoekoik alanlar olduğu gözlenir. Hastaların ancak %5'i semptomatik tedaviye gerek-sinim duyarlar. Tedavide, üç ay izoniyazid ve rifam-pisin kombinasyonu, yüksek doz florokinolon (750 mg/gün levofloksasin) ve steroidler kullanılabilir (9).

Üretral obstrüksiyon: Üretral Obstrüksiyon intra-vezikal BCG tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Genellikle geçici ve kendini sınırlayıcıdır. Üst üriner sistemde semptomatik obstrüksiyon gelişmişse, üç-altı aylık isoniazid 300 mg ve rifampin 600 mg anti-TB tedavi rejimi önerilir. Ayrıca, yeni başlayan hidro-nefroz için geçici drenaj önerilir. İntravezikal BCG'yi takiben üretral obstrüksiyonla ilgili çok az bildiri ol-duğu için üretral stent ya da perkütan nefrostomiye karşılaştıracak kanıt yoktur (26).

Böbrek enfeksiyonları: BCG'nin neden olduğu böbrek enfeksiyonları piyelonefrit ve ilişkili renal granülomları kapsar. 2602 hastanın meta-analizin-de, BCG instillasyonunu takiben renal apse sıklığı sadece %0.1 olarak bildirilmiştir. Post-intravezikal BCG piyelonefrit, persistan subfebril ateş, titreme, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlarla ortaya çıkabilir. Kontrastlı BT'de hipovasküler bir renal kitle şeklinde görülebilir. TUR sonrası veziko-üreteral reflü özellikle ureter ağzına yakın rezeksi-yonu olan hastaların %77 kadarında ortaya çıkar. Bu da renal BCG enfeksiyonlarının mekanizmasının hematojen yayılmadan ziyade intravezikal BCG'nin reflüsü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (30). Renal biyopsiler histopatolojik tanı koymaya yardımcı olabilir, ancak aside dirençli basil saptan-mayabilir. BCG kaynaklı piyelonefrit veya böbre-

ğin granülatöz kitlelerinin tedavisinde 300 mg izoniazid, 600 mg rifampin ve 1200 mg etambutol rejimi altı ay süreyle önerilir. İntravezikal BCG immünoterapisi sırasında görülen genitoüriner komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları Tablo 3'te görülmektedir.

Sistemik Yan Etkiler

Sistemik yan etkiler daha az görülür (%3-7), ancak genellikle çok daha şiddetlidir. Dissemine *M. bovis* enfeksiyonu "BCG-osis", persistan ateş veya genitoüriner sistem dışında herhangi bir organ tutulumunu içerir. 282 vakanın incelenmesinde dissemine *M. bovis* enfeksiyonu; ateş, hipotansiyon, multiorgan yetmezliği ve koagülopati, miliyer tüberküloz ile seyreden sepsis tablosu veya kemik iliği ve/veya karaciğer tutulumu ve pulmoner semptomlarla birlikte ateş olarak tanımlanmıştır (31). BCG tedavisinin neden olduğu sistemik komplikasyon mekanizması halen araştırılmaktadır. Canlı organizmaların dokuda bulunması, mikobakterilerin disseminasyonuna ve sistemik yayılımına kanıt oluştursa da BCG'ye karşı Tip IV hipersensitivite cevabı olduğu da öne sürül-

müştür. Dissemine enfeksiyon tanısı klinik durum ve organizmanın saptanamaması nedeniyle zor olabilir. En önemli klinik ipucu, genellikle ayrıntılı bir tıbbi geçmişten gelir. Çoğu zaman BCG enfeksiyonunu sistemik BCG reaksiyonundan ayırt etmek zordur. BCG enfeksiyonu, genellikle instillasyondan hemen sonra başlar. En sık nedeni ise TUR-MT den sonra erken dönemde BCG uygulaması ve travmatik kateterizasyon sonrası uygulamalardır. Klinik değerlendirme, genellikle non-spesifik olmakla beraber hastalarda hepatomegali, akciğerlerde krepitasyon, lökopeni ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri görülebilir. Hastaların hızla çoklu organ yetmezliğine gidebileceği unutulmamalı ve tedavileri dikkatli ve hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Tedavide BCG hemen kesilmeli, izoniazid + rifampisin + etambutol kombinasyonu altı ay boyunca kullanılmalı, erken dönemde yüksek doz flororokinolon başlanmalı ve semptomlar düzeleneye kadar yüksek doz kortikosteroidler (prednizon 40 mg/gün) verilmelidir. Sistemik BCG enfeksiyonu için önerilen tedavi günlük 300 mg izoniazid, 600 mg rifampisin ve 1200 mg etambutol ile altı aylık tedavidir (9).

Tablo 3. İntravezikal BCG immünoterapisi sırasında görülen genitoüriner komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları (9,26).

Genitoüriner komplikasyonlar	Başlangıç tedavisi	Yardımcı tedavi	BCG ayarlaması
Sistit (irritatif işeme semptomları > 48 saat veya tolere edilemiyorsa)	Spazmolitikler,antikolinerjikler, nonsteroidal antiinf. ilaçlar	Bakteriyel sistit varsa antibiyotik	Semptomlar düzeleneye kadar ve antibiyotik ted. bitene kadar ertele
Mesane kontraktürü	Hidrodistansiyon	Sistemik steroidler Bazı durumlarda sistektomi	Semptomlar düzeleneye kadar instilasyonlar ertelenir
Mesane ülserasyonları	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, günlük, 6 ay süreyle	Yok	Lezyonlar iyileşene kadar Tedaviyi askıya al
Granülatöz balanitis	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg, günlük, 6-12 ay süreyle	Yok	Lezyonlar iyileşene kadar Tedaviyi askıya al
Epididimo-orşit	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg., günlük, 3-6 ay süreyle	Şiddetli ve persistan ise orşiyektomi düşün	BCG tedavisi kesilir
Semptomatik prostatit	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, günlük, 3-6 ay süreyle	Cerrahi drenaj, yüksek doz florokinolon	BCG tedavisi kesilir
Üretral obstrüksiyon	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, günlük, 3-6 ay süreyle	Böbreğe perkütan drenaj veya üretral kateter gerekebilir	Tedaviyi askıya al
Böbrek enfeksiyonları	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg, günlük, 6 ay süreyle	Medikal tedaviye cevap varsa biyopsi gerekmez	BCG tedavisi kesilir

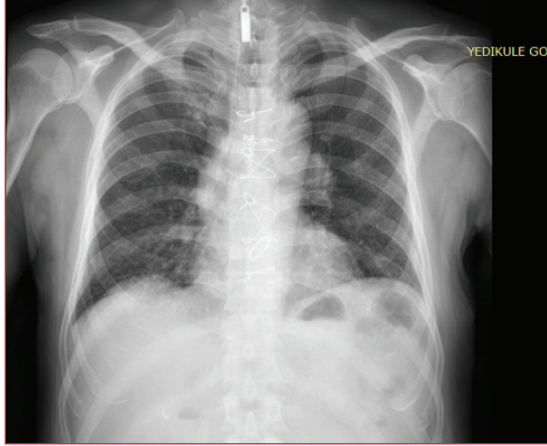
Mikotik anevrizmalar: İntravezikal BCG immüno-terapisinden sonra en sık bildirilen mikotik anevrizma yeri aorttur (torasik ve abdominal). Karotis, iliak, femoral ve popliteal arterlerde de mikotik anevrizmalar bildirilmiştir. Anevrizmaların BCG instilasyonu başladıktan 7-77 ay sonra geliştiği ve hastaların yarısından fazlasında anevrizma rüptürü ile ortaya çıktığı görülmüştür. Psoas apselerinin, neredeyse sadece mikotik anevrizmaları olan hastalarda meydana geldiği ve bunun da enfekte anevrizmal sızıntıdan kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir. En yaygın klinik semptomlar: karın veya sırt ağrısı (%57), genel halsizlik (%52), ateş (%38) ve pulsatil veya ağrılı kitledir (%19) (46). Tanıda altın standart çeşitli doku örneklerinden aside dirençli basilin elde edilmesidir. Mikotik anevrizmaların tedavisi, anti-TB tedavi ve vasküler cerrahidir (32).

Miliyer pulmoner tüberküloz: İntravezikal immünoterapiyi takiben pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı %0.3-0.7 oranındadır ve interstisyel pnömonitis veya miliyer yayılım olarak görülür (8,39). Miliyer yayılımın semptomları akut veya subakut olabilir, hastaların çoğu odağı belli olmayan ateşle müracaat ederler. Öksürük, nefes darlığı gibi solunum sistemi semptomlarına ilave olarak; titreme, ateş, kilo kaybı gibi atipik semptomlar da görülebilir. Miliyer pulmoner tüberkülozdan şüphelenir şüphelenmez göğüs tomografisi çekilmelidir. Çünkü göğüs grafisinde olguların %25'i gözden kaçar. Balgam veya bronkoalveoler lavajdan aside dirençli basilin saptanması tanı koydurucudur. Bildirilen %5.4 gibi yüksek mortalite oranı göz önüne alındığında, tanının hızlı konulması ve gecikmeden anti-TB tedavi başlanması son derece önemlidir. İzoniazid, etambutol streptomisin ve rifampisin ile 6-12 aylık tedavi önerilir (31,33).

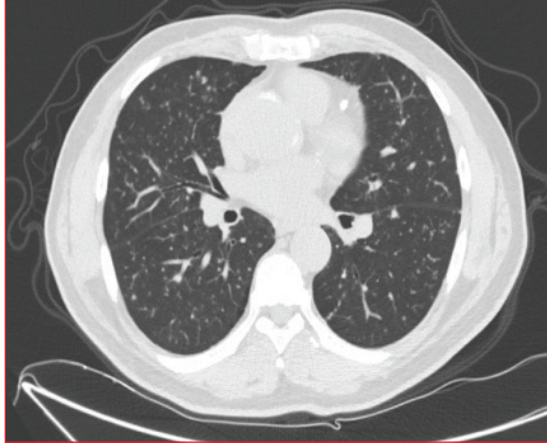
Olgu: Ellidokuz yaşında ateş, halsizlik yakınması ile müracaat etti. Hastanın iki yıl önce mesane kanseri nedeni ile opere olma ve sonrasında BCG tedavisi başlanma öyküsü mevcuttu. Son BCG instilasyonunu takiben şikayetlerinin başladığını ifade ediyordu. PA akciğer grafisinde ve toraks BT'sinde alt zonlarda daha belirgin mikro nodüler dansite mevcuttu (Resim 1,2). ARB tetkiklerinde balgam yayması ve PCR testi negatif bulunması üzerine EBUS ile mediastinal lenf nodları örnekledi. Sitolojik olarak granülomatöz iltihap saptanan hastaya HRE ile dokuz ay tedavi planlandı.

Granülomatöz hepatit intravezikal BCG immünoterapisinden sonra görülen nadir ama fatal seyredebilen

Şekil 2. PA akciğer grafisi. Hastanın PA akciğer grafisinde bazallerde daha belirgin retikülo-nodüler dansite artışları mevcut.



Resim 2. Toraks BT kesitleri. Hastanın toraks BT parankim kesitlerinde bazallerde daha belirgin mikro nodüler dansite artışları görülüyor.



bir komplikasyondur. Granülomatöz hepatit, intravezikal BCG tedavisini takiben saatler, aylar, hatta daha uzun süre sonra, ateş, iştahsızlık ve sarılık gibi hepatit semptom ve bulgularıyla ortaya çıkar (34). Tanı hastanın serumunda ya da karaciğer dokusunda aside dirençli basilin gösterilmesiyle konur, karaciğer biyopsisinde lobüler hepatit saptanır. Tüberküloz tedavisinin hemen başlanması önemlidir, önerilen tedavi rejimi günlük altı ay süreyle izoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg'dan oluşur (8,9).

Reaktif artrit: İntravezikal BCG tedavisi ile ilişkili osteoartiküler komplikasyonlar nadir görülür. Romatolojik yan etkilerin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Reaktif artrit *M. bovis*'in canlı zayıflatılmış suşlarının tekrarlanan stimülüsleri ile

sistemik immün aracılıklı cevabın oluşması ve anti-jenlerin mesaneden dolaşıma yayılmasıyla gelişmesi muhtemeldir. BCG instilasyonunu takiben reaktif artrit gelişen 89 hastanın sistematik incelenmesinde; reaktif artrit ortalama 5.8 instilasyondan sonra ve son instilasyondan ortalama 13.5 gün sonra geliştiği görülmüştür. En sık etkilenen eklemler diz (%84.3), dirsek (%55.1), el (%39.3), el bileği (%32.6) ve ayaklardır (%28.1) ve hastaların %55.1'inde poliartrit formunda ortaya çıkmıştır. Enflamatuvar eklem tutulumu otoimmün bir reaksiyon olmasına rağmen, septik artriti dışlamak için sinovyal sıvı analizi gerekir. BCG ile ilişkili reaktif artritin tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar oldukça faydalıdır. Ciddi vakalarda ya da tedaviye cevap vermeyen vakalarda modifiye antiromatik ilaçlar (metotraksat) endikedir, izoniazid ilavesi de önerilmiştir (26).

Tüberküloz spondilit: Osteitis BCG immünoterapisinin çok nadir bir komplikasyonudur. Kronik sırt ağrısı en sık görülen semptomdur ve spinal kord dekompresyonunun sonucu olarak ciddi nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. BCG spondilitisin derin

pelvik venlerden internal vertebral venöz pleksusa hematogen yayılım yoluyla geliştiği düşünülmektedir. Enfekte dokudan yapılan kültürlerde mikobakterinin üretilmesi kesin tanı koydurur, bununla beraber histopatolojik olarak granülomlar ve aside dirençli basilin gösterilmesi de tanısaldır. Hastaların 12 ay izoniazid, rifampisin ve etambutol ile tedavisi önerilir. Spinal kord hasarı, spinal instabilite ve abse oluşumu gibi komplikasyonların gelişimi, cerrahi girişim gerektirir (35).

BCG sepsisi: İntravezikal BCG immünoterapisi ile tedavi edilen 1/15.000 hastada görülmesine rağmen hayatı tehdit eden septik reaksiyon olması nedeniyle önemlidir. BCG instilasyonundan sonra inatçı ateş görülen her hastada sistemik BCG enfeksiyonundan şüphelenmelidir. Multisistem organ yetmezliğine progresyon potansiyeli olan titreme ateş ve hipotansiyonla karakterize olan bu en tehlikeli yan etki ya sistemik mikobakteriyel sepsis ya da BCG'ye karşı sistemik hipersensitivite reaksiyonu sonucudur. Önerilen anti-TB tedavi; üç-altı ay süreyle günlük olarak izoniazid 300 mg, rifampisin 600 mg, etambutol

Tablo 4. İntravezikal BCG immünoterapisi sırasında görülen sistemik komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları (9,26).

Sistemik komplikasyonlar	Başlangıç tedavisi	Yardımcı tedavi	BCG ayarlaması
Ateş (> 38.5 ve 48 saatten fazla)	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg,günlük, en az 3 ay süreyle + geniş spektrumlu antibiyotik	İdrar kültürü sonucuna göre tedavi düzenlenebilir	BCG tedavisi kesilir
Mikotik anevrizma	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg,günlük, 12 ay süreyle	Anevrizmanın cerrahi rezeksiyonu ve revaskülarizasyonun sağlanması	BCG tedavisi kesilir
Miliyer pulmoner tüberküloz	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg,günlük, 6-12 ay süreyle	Yok	BCG tedavisi kesilir
Granümatöz hepatit	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg,günlük, 6 süreyle	Yok	BCG tedavisi kesilir
Reaktif artrit	Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ± steroid	Modifiye romatik ilaçlar ve/veya düzelmeyen ciddi vakalarda izoniazid	Semptomlar iyileştikten sonra düşünülebilir. BCG dozu azaltılabilir?
Tüberküloz spondilit	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg,günlük, 9-12 ay süreyle	Komplikasyonlar için cerrahi girişimler	BCG tedavisi kesilir
BCG sepsis	isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg ve etambutol 1200 mg,günlük, 3-6 ay süreyle + steroid	Gereğinde geniş spektrumlu antibiyotik	BCG tedavisi kesilir

1200 mg şeklindedir. İlave olarak 40 mg prednisolon tedaviye eklenir ve azaltılarak kesilir (25). Sistemik komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları Tablo 4'te görülmektedir.

Komplikasyonları Kolaylaştırıcı Faktörler

İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda intravezikal BCG tedavisinin dikkatli yapılması önerilmektedir. Literatürde kesin bilgiler olmamakla beraber otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalığı olanlarda önerilmez. Yaşlı hastalarda innate ve adaptif immünite ve performans durumu bozulduğu için toksisite riskinin arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada BCG idame tedavisini takiben 70 yaş üstü hastalarda komplikasyon oranı üç kat daha yüksek bulunmuştur. Kronik komorbiditelerin, sistemik yan etki riskini arttırdığı kabul edilse de, yan etki gelişen ve gelişmeyenler arasında kronik komorbidite insidansında fark olmadığı gösterilmiştir (26).

TUR-MT sonrasında üroteliyumun iyileşmesi ve kanamanın azalması için iki-dört hafta sonra intravezikal BCG tedavisine başlanması sistemik emilimi ve komplikasyonları azaltacaktır. Yine travmatik kateterizasyon ve semptomatik üriner enfeksiyon sonrasında ise bir-iki hafta beklenmesi önerilmektedir. Yan etkileri azaltmak için yapılan doz azaltma çalışmalarında, 1/3 doz ile tam doz karşılaştırılmıştır. Yan etkiler arasında herhangi bir beklendiğinin tersine fark bulunmazken; 1/3 doz grubunda üç yıllık idame tedavisi alan grupta nüks oranları daha yüksek saptanmıştır (9,36).

SONUÇ

İntravezikal immünoterapi KİOMK'lerinin rekürrens ve progresyonunu önlemede 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. BCG instilasyonunu takiben ortaya çıkan komplikasyonlar hala problem teşkil etmektedir. Ciddi komplikasyonlar nadir olmasına rağmen intravezikal BCG tedavisi almış olan hastalarla karşılaştığında bu tedavinin potansiyel yan etkileri akla gelmelidir. BCG enfeksiyonları ve reaksiyonları farklı organ ve şekillerde görülebileceği için detaylı bir medikal anamnez alınması çok önemlidir. Mikrobiyolojik tetkiklerin sıklıkla negatif kalması nedeniyle tanı için sıklıkla doku biyopsisi gerekir. Tanı konduğu anda anti-TB tedavi başlanmalıdır. M.bovis'in pirazinamide doğal dirençli olması nedeni ile H, R, E ile 3-12 aylık tedaviler önerilmektedir. Bu derlemede kullanılan tedavi protokolleri ülkemizde ve dünyadaki Üroloji kılavuzlarına göre verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. *Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends*. *Eur Urol*. 2017;71(1):96-108.
2. Aydın S, Boz MY. *Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey*. *Turk J Urol*. 2015;41(4):215-20.
3. Mahdaviifar N, Ghoncheh M, Pakzad R, et al. *Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World*. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(1):381-6.
4. Hendricksen K, Aziz A, Bes P, et al. *Young Academic Urologists Urothelial Carcinoma Group of the European Association of Urology. Discrepancy Between European Association of Urology Guidelines and Daily Practice in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a European Survey*. *Eur Urol Focus*. 2019 ;5(4):681-688.
5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. *A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials*. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2186-90.
6. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. *Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors*. *J Urol* 1976; 116: 180-3.
7. Iori F, Di Seri M, De Nunzio C, et al. *Long-term maintenance bacille Calmette-Guérin therapy in high-grade superficial bladder cancer*. *Urology*. 2002;59(3):414-8.
8. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. *EAU Guidelines on Non-Muscleinvasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. *European urology*. 2017;71(3):447-61.
9. Yücel A, Karakan T, Eroğlu M. *Mesane kanseri güncelleme. Mesane Kanserinde İntravezikal Tedavi Uygulamalarında Kullanılan Ajanlar*. *Türk Üroloji Dernegi/Turkish Association of Urology No:3* 2015.
10. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. *Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect*. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110393.
11. Mukherjee N, Svatek R. *Cancer Immune Therapy: Prognostic Significance and Implications for Therapy of PD-1 in BCG-Relapsing Bladder Cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2498-2499.
12. Holla S, Ghorpade DS, Singh V, et al. *Mycobacterium bovis BCG promotes tumor cell survival from tumor necrosis factor-induced apoptosis*. *Mol Cancer* 13, (2014) 210.
13. Yu DS, Wu CL, Ping SY, et al., *Bacille Calmette-Guerin can induce cellular apoptosis of urothelial cancer directly through toll-like receptor 7 activation*, *Kaohsiung J. Med. Sci.* 31 (8) (2015) 391-397.
14. See WA, Zhang G, Chen F, et al. *Bacille-Calmette Guérin induces caspase-independent cell death in urothelial carcinoma cells together with release of the necrosis-associated chemokine high molecular group box protein 1*. *BJU Int*. 2009;103(12):1714-20.
15. Shah G, Zhang G, Chen F, et al. *iNOS expression and NO production contribute to the direct effects of BCG on urothelial carcinoma cell biology*. *Urol Oncol*. 2014;32(1):45.e1-9.

16. Bevers RF, Kurth KH, Schamhart DH. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004 16;91(4):607-12.
17. Wei JA, Zeng X, Han L, Huang Y. The regulatory effects of polyporus polysaccharide on the nuclear factor kappa B signal pathway of bladder cancer cells stimulated by *Bacillus Calmette-Guérin*. *Chin J Integr Med*. 2011 ;17(7):531-6.
18. Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, et al. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): Nomogram of Changes in Urinary Cytokine Levels Predicts Patient Response to *Bacillus Calmette-Guérin*. *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):197-200.
19. De Boer EC, De Jong WH, Steerenberg PA, et al. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with *bacillus Calmette-Guérin* in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 1992;34(5):306-12.
20. Pichler R, Gruenbacher G, Culig Z, et al. Intratumoral Th2 predisposition combines with an increased Th1 functional phenotype in clinical response to intravesical BCG in bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(4):427-440.
21. Simons MP, Nauseef WM, Griffith TS. Neutrophils and TRAIL: Insights into BCG immunotherapy for bladder cancer. *Immunol Res*. 2007;39(1-3):79-93.
22. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Hahn S. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia? *Semin Immunopathol*. 2007 ;29(2):163-7.
23. Thiel T, Ryk C, Chatzakos V, et al. Secondary stimulation from *Bacillus Calmette-Guérin* induced macrophages induce nitric oxide independent cell-death in bladder cancer cells. *Cancer Lett*. 2014 28;348(1-2):119-25.
24. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, *bacillus Calmette-Guérin*, and *bacillus Calmette-Guérin* plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010;57(5):766-773.
25. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*. 2014 ; 65(1):69-76.
26. Liu Y, Lu J, Huang Y, Ma L. Clinical Spectrum of Complications Induced by Intravesical Immunotherapy of *Bacillus Calmette-Guérin* for Bladder Cancer. *J Oncol*. 2019 10;2019:6230409.
27. Garcia C, Jina H, Bergersen P, Chalasani V, "Bladder contracture – a rare and serious side effect of intravesical *bacillus calmette-guerin* therapy," *Urology Case Reports*.2016;4 22–24.
28. Ströck V, Dotevall L, Sandberg T, et al. Late bacille *Calmette-Guérin* infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int*. 2011;107(10):1592-7.
29. Aslan G, Sevinc C, Tuna B, et al. Penile lesion with inguinal adenopathy after intravesical *Bacillus calmette-Guérin* instillation therapy. *Indian J Urol* 2013;29:70-2.
30. Al-Qaoud T, Brimo F, Aprikian AG, Andonian S. BCG-related renal granulomas managed conservatively: A case series. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(3-4):E200-E203.
31. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):236-254.
32. Coscas R, Arlet J, Belhomme D, et al. "Multiple mycotic aneurysms due to *Mycobacterium bovis* after intravesical *bacillus Calmette-Guérin* therapy," *Journal of Vascular Surgery*, 2009; 50, (5):1185–1190.
33. Callaris G, Marra G, Corcione S, et al. "Miliary pulmonary infection after BCG intravesical instillation: A rare, misdiagnosed and mistreated complication," *Le Infezioni in Medicina*, 2017;25, (4) 366–70.
34. Akalın Ş, Çaylak S, Ökke D, Turgut H. İntravezikal BCG İmmunoterapisi Sonrası Gelişen Hepatit Olgusu. *Klimik Dergisi* 2010; 23(2): 67-9.
35. Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Shetty AP, Kanna RM. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. *Global Spine J*. 2018;8(4 Suppl):96-108.
36. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille *Calmette-Guérin* with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2002;89(7):671-80.