



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



MİKROSKOBİK HEMATÜRİLİ HASTALARDA SİSTOSKOPİ GEREKLİLİK SKALASI

Dr. Adem SANCI

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MİKROSKOBİK HEMATÜRİLİ HASTALARDA
SİSTOSKOPİ GEREKLİLİK SKALASI**

Dr. Adem SANCI

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ**

**ANKARA
2021**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**MİKROSKOBİK HEMATÜRİLİ HASTALARDA SİSTOSKOPİ GEREKLİLİK SKALASI**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **ANKARA ÜNİVERSİTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU** tarafından, **29.05.2020** tarihinde, **İ5-292-20** numaralı kararlar onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Adem Sancı

Tarih: 28/02/2021

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 27-Şub-2021 12:24 ÖS +03

NUMARA: 1519592981

Kelime Sayısı: 10416

Gönderildi: 1

Tez Metni Adem Sancı tarafından

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
%6	
Internet Sources:	%5
Yayınlar:	%1
Öğrenci Ödevleri:	%3

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Adem SANCI	Sınav tarihi: ...09.. / ..03... / 2021...
Anabilim/Bilim Dalı	: Üroloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Abdulkadir TÜRKÖLMEZ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: "Mikroskopik Hematüridli Hastalarda Sistoskopi Gerekliklik Skalası"	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kaan AYDOS (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Abdulkadir TÜRKÖLMEZ (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ahmet Hakan HALILOĞLU (Ufuk Üniv. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı)

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince; engin bilgi ve mesleki tecrübelerini bizden esirgemeyen kendisini örnek almaktan her zaman onur duyduğumuz çok değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kaan AYDOS'a,

Tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar her türlü destek ve emeğini eksik etmeyen, akademik anlamda her zaman fikirleri ile yol gösterici, kendisinden yeni bilgiler öğrenmekten zevk duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ'e,

Eğitim sürem boyunca heyecanından hiçbir şey kaybetmeden bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, hem mesleki hem akademik anlamda çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Yaşar BEDÜK, Prof. Dr. Önder YAMAN, Prof. Dr. Sümer BALTACI, Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR, Prof. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ, Prof. Dr. Berk BURGU, Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR, Doç. Dr. Evren SÜER ve Doç. Dr. İlker GÖKÇE'ye,

Tezimi gerçekleştirmemde istatistik anabilim dalı ile ilgili kısmında, tez için gerekli değerlendirmenin yapılması çok büyük emeği olan ve katkılarını esirgemeyen Deniz HİZAY'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince hastalar için beraber emek verdiğimiz klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve sağlık personellerine,

Beni büyüten, bugünlere gelmemde sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Sevgisi ve desteğini her zaman hissettiğim, hayatımın her anında yanımda olan ve yalnız bırakmayan çok sevgili eşim Tuba ÖZDEMİR SANCI ve oğlum Yusuf Erdem SANCI'ya,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Adem SANCI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	iv
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Mesanenin Cerrahi Anatomisi	7
4.2. Mesanenin Morfolojik Yapısı	8
4.3. Mesanenin Dolaşımı	11
4.4. Mesanenin İnnervasyonu	12
4.5. Mesane Tümörü Epidemiyolojisi	12
4.7. Mesane Tümörü Patolojisi	13
4.8. Mesane Tümör Klinik Bulguları	15
4.9. AMH Tanımı	15
4.10. Asemptomatik Mikroskobik Hematüri Nedenleri	16
4.11. Asemptomatik Mikroskobik Hematürili Hastada Tanı	16
4.11.1. Asemptomatik Mikroskobik Hematürili Hastada Tanı – Sistoskopi	17
4.11.2. Asemptomatik Mikroskobik Hematürili Hastada Tanı– Görüntüleme Yöntemleri	19
5. GEREÇ VE YÖNTEM	20
5.1. Hasta Seçimi	20
5.2. Tanı Methodu	20
5.3. İstatiksel Analiz	21

6. BULGULAR	22
7. TARTIşMA	33
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH	: Asemptomatik Mikroskopik Hematüri
AÜB	: Avrupa Üroloji Birliği
AÜD	: Amerikan Üroloji Derneği
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIS	: Carsinoma In-Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RPG	: Retrograd Pyelografi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
TNM	: T(tümör), N(nod= lenf nodu) ve M(metastaz)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 3.1. AUA klavuzlarına göre AMH tanı algoritması	5
Şekil 4.1. Mesanenin Anatomik Yapısı	7
Şekil 4.2. Mesane anatomik komşulukları	8
Şekil 4.3. Mesane Epiteli, Hematoksilen&Eozin boyası.	9
Şekil 4.4. Mesane Epiteli (Histolojik Görüntü)	9
Şekil 4.5. Trigon ve üretrovezikal bileşke	11
Şekil 4.6. AÜD kılavuzları AMH tanı algoritması	17
Şekil 4.1. ROC Eğrisi	30

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 3.1. AÜD klavuzlarına göre üriner sistem maligniteleri için risk faktörleri	4
Tablo 4.1. 2017 TNM Evrelemesi	14
Tablo 4.2. DSÖ derecelendirmesi (1973 ve 2004)	15
Tablo 4.3. Asemptomatik mikroskobik hematüri nedenleri	15
Tablo 4.4. Asemptomatik mikroskobik hematüri hastalarda malignite risk faktörleri	16
Şekil 4.7. AÜB klavuzları mesane tümörü tanısı için öneriler	18
Tablo 6.1. Asemptomatik mikroskobik hematüri nedeniyle ileri inceleme yapılan hastaların risk faktörleri	22
Tablo 6.2. Mesane tümörüne etki eden risk faktörlerinin ki-kare testi ile incelenmesi	24
Tablo 6.3. Lojistik regresyon analizi ve Odds oranları	26
Tablo 6.4. Risk faktörlerin standardize edilmesi	28
Tablo 6.5. Risk faktörleri varlığının takipte mesane tümörü gelişimine etkisi	28
Tablo 6.6. Ortalama Puanlamaya Göre Kesim noktalarının incelenmesi	29
Tablo 6.7. Risk skoru ve mesane tümör gelişimi	29
Tablo 4.8. Mesane tümörü ön tanısı için ölçeğin tanı gücünün değerlendirilmesi	30
Tablo 6.9. Mesane tümörü tanı ölçeği	31
Tablo 6.10. Mesane tümörü gelişen hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 6.11. Mesane tümörü olmayan hastaların demografik özellikleri	32
Tablo 7.1. AÜD 2020 AMH'li hastalarda ürotelyal malignite risk grupları	33
Tablo 7.2. AÜD 2020 AMH'li hastalarda ürotelyal malignite risk faktörleri	34

1. ÖZET

Amaç: Araştırmamızın amacı asemptomatik mikroskobik hematüri, hastalarda Amerikan Üroloji Derneği (AÜD) klavuzunda yer alan risk faktörleri analizi yapılarak mesane tümörü gelişebilecek hasta grubunun risk faktörlerinin bir skora sistemi geliştirilerek değerlendirilmesi, ileri inceleme gerektiren hasta grubunun belirlenmesi, sadece bu gruba ileri ürolojik değerlendirme yapılması (sistoskopi, sitoloji ve/veya radyolojik görüntüleme) ile gereksiz sistoskopilerin ve gereksiz radyolojik tetkiklerin yapılmasının önlenmesidir.

Gereç-Yöntem: 2006-2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Üroloji Anabilimdalı Üroloji servisinde ileri ürolojik değerlendirme (sistoskopi, sitoloji ve/veya radyolojik görüntüleme) yapılan hastalar ve bu hastalara ait veriler hastanemiz veri tabanından retrospektif olarak taranmış ve kayıt altına alınmıştır. >18 yaş hastalar ve asemptomatik mikroskobik hematüri tanısı için ileri ürolojik değerlendirme (sistoskopi, sitoloji ve/veya radyolojik görüntüleme) yapılan hastalar belirlenmiştir. Bu kriterlere uygun toplam 1461 hasta bulunmuştur. Bu 1461 asemptomatik mikroskobik hematüri hastanın AÜD klavuzlarında tanımlanmış risk faktörleri cinsiyet, yaş, sigara kullanım hikayesi, mesleki risk, alkilleyici ajan kullanımı, makroskobik hematüri varlığı, mikroskobik hematüri derecesi ve persiste etmesi, irritatif işeme semptomları varlığı, pelvik radyoterapi, kronik üriner enfeksiyon ve yabancı cisim varlığı olarak belirlenmiş ve bu risk faktörlerinin her hasta için olup olmaması kaydedilmiştir. Takipte mesane tümörü risk faktörlerinin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi ve bu faktörlerin risk düzeylerinin çoklu şekilde etkisinin tespit edilebilmesi amacı ile lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizi sonucunda ise elde edilen Odds oranları 10 üzerinden puanlamaya dökülmüştür.

Bulgular: Toplam riskleri 10 puan üzerinde standardize ettiğimizde yaş 1, cinsiyet 2, sigara 4, mesleki risk 1 ve makroskobik hematüri 2 puan olarak hesaplanan ölçek sonuçlarına göre asemptomatik mikroskobik hematüri nedeniyle ileri ürolojik inceleme yapılan hastaların ortalama puanlarının $4,917 \pm 3,77$ olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada takipte tümör görülen bireylerde ortalama risk skorlarının $7,560 \pm 1,64$ olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Ayrıca tümör gözlenmeyen hastalarda ise ortalama risk skorunun $3,61 \pm 2,98$ olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$). İlk sonuçlara göre risk skorlarının yüksek olmasının mesanede tümör olma konusundaki tanı yeteneğinin yüksek olduğu görülmüştür. Hesaplanan kesim noktası hassaslık ve özgüllük düzeylerine göre en uygun olarak 5 olarak görülmüştür (ölçek sonuçlarına göre hastaların ortalama puanlarının $4,917 \pm 3,77$ olması nedeniyle). Ölçek

puanları 4.9 puan ve altındaki puana sahip olan bireyler düşük risk olarak kabul edilmekte, 5.0 puan ve üzeri yüksek risk olmaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda tüm risk faktörlerinin analizi yapılarak bir risk skoru geliştirilmiş ve bu risk skoru 5 ve üzerinde olan grupta 18,25 kat daha fazla tümör gelişmi riski olduğu görülmüştür. Çalışmamızın hastalara doğru bilgi verilmesi konusunda roloji uzmanlarına katkı sağlayacağı ve gereksiz ileri ürolojik inceleme yapılan hasta sayısını ciddi oranda azaltacağını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Hematüri, rotelyal Tümör, Risk Skoru, rolojik Değerlendirme, Sistoskopi



2. ABSTRACT

Aim: The primary aim of our study is to analyze the risk factors for bladder cancer in patients with asymptomatic microscopic hematuria (AMH) according to American Urological Association (AUA) microhematuria guidelines and to develop a risk scoring system. The secondary purpose is to determine the patients who require further urological evaluation and to avoid unnecessary cystoscopies and radiological examinations by using the scoring system.

Materials-Methods: In Ankara University Urology Department between 2006 and 2020, patients who underwent further urological evaluation were evaluated, retrospectively. Patients aged >18 years who underwent further urological evaluation (underwent cystoscopy, cytology and radiological imaging) for asymptomatic microscopic hematuria were identified. A total of 1461 patients included in the study. The risk factors defined in the AUA guidelines for bladder cancer in patients with AMH are male sex, age, smoking history, occupational exposure, use of alkalinizing agents, presence of macroscopic hematuria, degree and persistence of microscopic hematuria, presence of irritative voiding symptoms, pelvic radiotherapy, chronic urinary infection and foreign body and the presence of these risk factors were recorded. Chi-square analysis was used to determine bladder tumor risk factors and logistic regression analysis was applied to determine the effects of these factors. Odds ratios obtained as a result of logistic regression analysis were scored over 10.

Results: The total risk score was standardized over 10 points. According to the statistical evaluation, age >40 was calculated as 1 point, male gender 2 points, smoking history 4 points, occupational risk factor 1 and macroscopic hematuria 2 points. The mean score of the AMH patients was $4,917 \pm 3,77$ point. The mean risk score of 50 patients with bladder tumor was $7,560 \pm 1.64$ point ($p = 0.01$). In patients without a bladder tumor, the mean risk score was found to be 3.61 ± 2.98 point ($p = 0.01$). The cut-off point calculated was found to be 5 as the most appropriate according to the sensitivity and specificity levels (due to the mean score of patients with bladder tumors being 4.917 ± 3.77). In summary, patients with risk scores of 4.9 points or less are low risk, and 5.0 points and above are high risks.

Conclusion: In the present study, a risk score system was developed by analyzing all risk factors in AMH patients for bladder cancer. The patients with a risk score of 5 and above had 18.25 times higher risk of bladder tumor development. Our study may significantly reduce the number of patients undergoing unnecessary further urological examination.

Key Words: Hematuria, Urothelial Tumor, Risk Score, Urological Evaluation, Cystoscopy

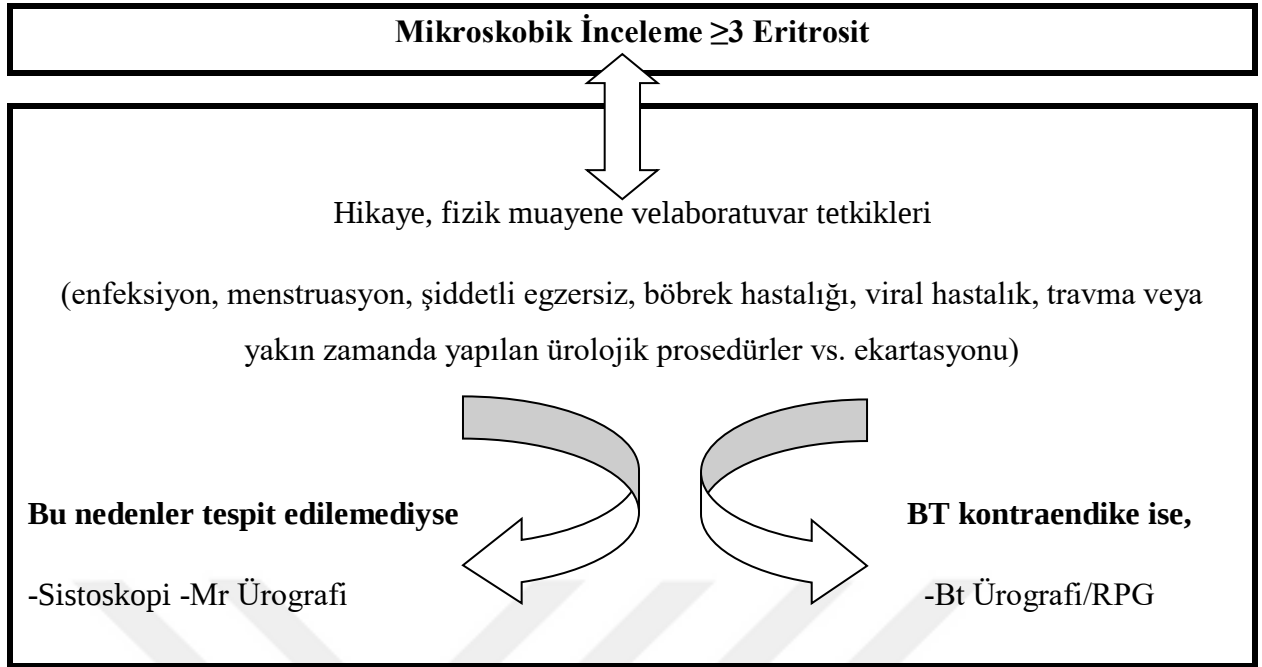
3. GİRİŞ VE AMAÇ

Asemptomatik mikroskobik hematüri (AMH), Amerikan Üroloji Derneği (AÜD) tarafından mikroskobik incelemede her bir büyütme alanı başına 3 veya daha fazla eritrosit varlığı olarak tanımlanır (1). AMH'nin yetişkin popülasyon prevalansı yaşa, cinsiyete, yapılan tam idrar tetkiki sıklığına, AMH'yi tanımlamak için kullanılan eritrosit eşik değerine ve risk faktörlerinin varlığı gibi çalışma grubu özelliklerine göre değişir. AMH nedenleri ürolojik ve nefrolojik olabilir. Ürolojik nedenler içinde nefrolitiyazis, benign prostat hiperplazisi (BPH), üretral darlıklar, sistit, böbrek, üreter ve mesane kanseri gibi nedenler sayılabilir (2). AMH' li hastalarda üriner sistem maligniteleri için AÜD tarafından tanımlanmış bazı risk faktörleri bulunmaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. AÜD klavuzlarına göre üriner sistem maligniteleri için risk faktörleri

Risk Faktörleri
Yaş
Erkek cinsiyet
Sigara hikayesi
Mesleki risk (Benzen,aromatik amin maruziyeti vs.)
Alkilleyici ajan kullanımı (Siklofosfamid/İfosfamid)
Makroskobik hematüri varlığı
Mikroskobik hematüri derecesi/ Persistan mikroskobik hematüri
İrritatif işeme semptomları varlığı
Pelvik radyoterapi, Ailede ürotelyal kanser hikayesi varlığı
Kronik üriner enfeksiyon, Yabancı cisim

AMH değerlendirilmesi, enfeksiyon, menstruasyon, şiddetli egzersiz, böbrek hastalığı, viral hastalık, travma veya yakın zamanda yapılan ürolojik prosedürler gibi benign nedenleri dışlamak için detaylı bir hikaye, fizik muayene ve çeşitli laboratuvar tetkiklerini içerir. Bu nedenlerden herhangi biri olmaması durumunda AÜD klavuzlarına göre, üriner sistem malignitelerini ekarte etmek için detaylı ürolojik değerlendirme önerilmektedir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. AUA klavuzlarına göre AMH tanı algoritması

AÜD önerileri doğrultusunda Tablo 3.1’de yer alan faktörlere göre risk sınıflaması yapılır ve bu risk sınıflamasında orta ve yüksek risk mevcut ise Şekil.3.1’de belirtildiği gibi ileri inceleme önerilmektedir (1). Bu ileri incelemeler üriner ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, manyetik rezonans (MR) ürografi, sistoskopi yada retrograd pyelografi (RPG) gibi tetkikleri içermektedir (1,3,4).

Yapılan prevelans çalışmalarında AMH’li hastalarda üriner sistem malignitelerin insidanslarının düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Gonzalez ve ark. 2019 yılında 2118 hastanın ileri inceleme (sistoskopi ve/veya radyolojik tetkik) ile değerlendirildiği bir çalışmada, üriner sistem malignite insidansının %1.2 olduğunu göstermişlerdir (5). Samson ve ark. retrospektif kohort çalışmalarında 1049 hastayı değerlendirmiş ve sadece 6 hastada (%0.57) mesane kanseri tespit etmiştir (6). Bir başka büyük retrospektif çalışmada, 3 yıllık bir takip süresi boyunca, hastaların sadece %0.68’ine ürolojik malignite teşhisi konmuştur (2). Aynı çalışma grubu, prospektif bir çalışmalarında 4414 hastada %2.3 mesane kanseri oranını gözlemlemiştir (7). Tüm bu insidans çalışmaları sonrası, AMH’li hastalarda yapılan ileri tetkiklerin gerçekten gerekli olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. İleri inceleme için uygulanan sistoskopi ve radyolojik tetkiklerin idrar yolu enfeksiyonu, kontrast kaynaklı nefropati, radyasyon maruziyeti ve anestezi ilişkili komplikasyonlar gibi yan etkileri olabilmekte, ayrıca hekimler açısından zaman kaybı ve ülke ekonomisi açısından da maliyet

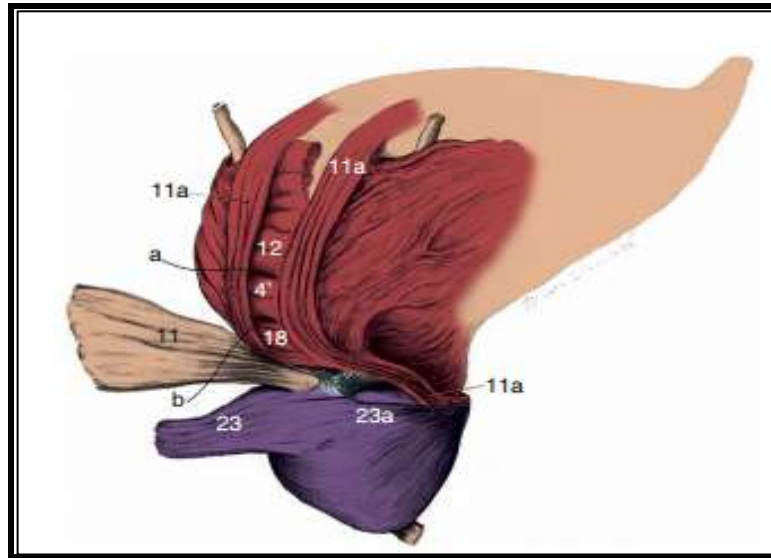
ile ilgili bir takım problemler oluşturduğu bilinmektedir (8-10). AMH araştırması sırasında tanı koyma, maliyet ve tanı methodu ile ilişkili riskler arasında bir denge olmalıdır. AMH hastaları arasında gerçekten ileri inceleme gereksinimi olan hasta grubunun belirlenmesi ile, yaşamı tehdit eden lezyonların tespitinden ödün vermeden invazif prosedürleri en aza indirmek mümkündür.

Araştırmamızında amacı AMH’li hastalarda AD klavuzunda yer alan risk faktörleri analizi yapılarak mesane tümörü gelişebilecek hasta grubunun bir skorldama sistemi geliştirerek değerlendirilmesi, ileri inceleme gerektiren hasta grubunun belirlenmesi, sadece bu gruba ileri ürolojik inceleme (sistoskopi ve/veya radyolojik görüntüleme) yapılması ile gereksiz sistoskopilerin ve gereksiz radyolojik tetkiklerin yapılmasının önlenmesidir. Araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi roloji Anabilimdalı’nda 2006 ve 2020 tarihleri arasında AMH tanısı ile ileri ürolojik inceleme uygulanan hastalar dahil edilmiş olup, bu hastalar içerisinde mesane tümörü çıkan hastaların risk faktörleri analizi yapılarak bireysel risk skoru belirlenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Mesanenin Cerrahi Anatomisi

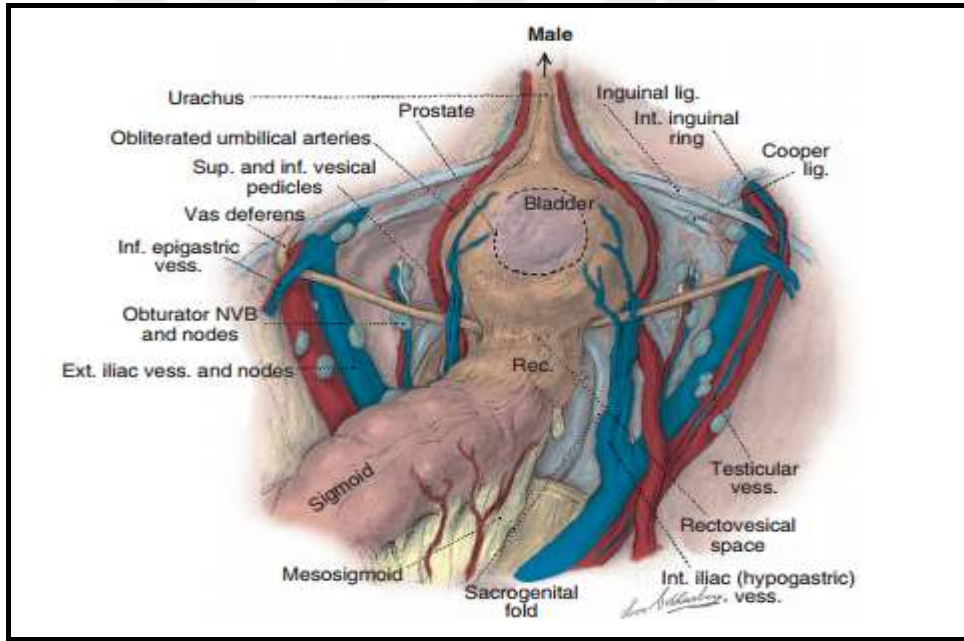
Mesane dolduğu zaman ortalama 500 cc hacime sahip ovoid yapılı bir organdır. Boş mesane dört yüzlüdür, bu yüzler urakusta bir tepe noktası olan apex, iki inferolateral yüzey ve en alt noktada mesane boynu ile bir postero-inferior yüzeye olarak tanımlanır. Urakus mesaneyi ön karın duvarına asar. Mesane kasının, urakusun yapıştığı noktada nispeten zayıf olması, bu noktada divertikül oluşumuna predispozisyon yaratır. Urakus mesane duvarından gelen longitudinal düz kas demetlerinden oluşur. Göbek çevresinde fibröz bir karakter alıp oblitere umbilikal arterlerden biri ile kaynaşır. Urakal damarlar longitudinal olarak uzanır ve urakusun uçları kesildiğinde bağlanmalıdır. Yaşam boyunca epitel ile döşeli bir lümeni bulunur ve çok nadiren urakal adenokarsinomlar buradan kaynaklanabilir (11). Yine çok nadiren mesane ile olan bu luminal devamlılık bakteriyel bir rezervuar oluşturabilir ya da umbilikal üriner fistül ile sonuçlanabilir. Mesanenin süperior yüzeyi peritonla kaplıdır. Ön tarafta periton ön karın duvarına yayılır. Distansiyonla mesane gerçek pelvisin dışına doğru çıkar ve peritonu ön abdominal duvardan ayırır. Bundan dolayı peritoneal boşluğun içine girme riski olmaksızın suprapubik sistostomi yapılması mümkündür. Arka tarafta periton seminal veziküllerin seviyesine doğru uzanır ve rektumun ön duvarında rektovezikal boşluğu oluşturmak için periton ile buluşur (12).



Şekil 4.1. Mesanenin Anatomik Yapısı

Anteroinferior ve lateralde mesane retropubik perivezikal yağ ve gevşek bağ doku ile pelvis yan duvardan ayrılmıştır. Bu potansiyel boşluğa (Retzius) transversalis fasya kesilerek önden girilebilir (Şekil 4.1 ve 2.2) (12). Böylece iliak damarların ve üreterlerin oldukça uzağından arka tarafta pelvik viseraya ulaşılır. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üretere komşudur. Mesane boynu internal üretral meatus hizasında, simfizis pubisin orta noktasının 3-4 cm arkasında bulunur. Mesane boynu pelvik fasiya ve prostat ile devamlılığı aracılığıyla sıkı bir şekilde fiksedir, bu nedenle mesane boynunun pozisyonu çok az oranda değişir.

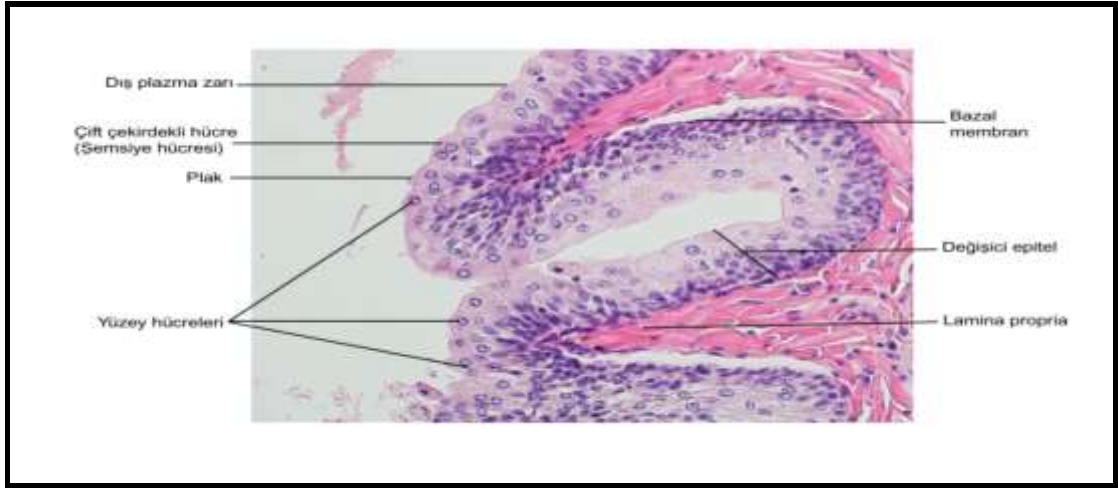
Kadında mesanenin superior yüzeyindeki periton vezikouterin poşu oluşturmak üzere uterusun üzerine atlar ve arkaya doğru uterusun üzerinden devam edip rektouterin poşu yapar. Vajina ve uterus mesane ile rektum arasında bulunur. Anterior vajinal duvar lateralde levator aniye sıkıca yapışık olduğundan pelvik diaframın kontraksiyonunda mesane boynunu yükseltir ve öne doğru çeker.



Şekil 4.2. Mesane anatomik komşulukları

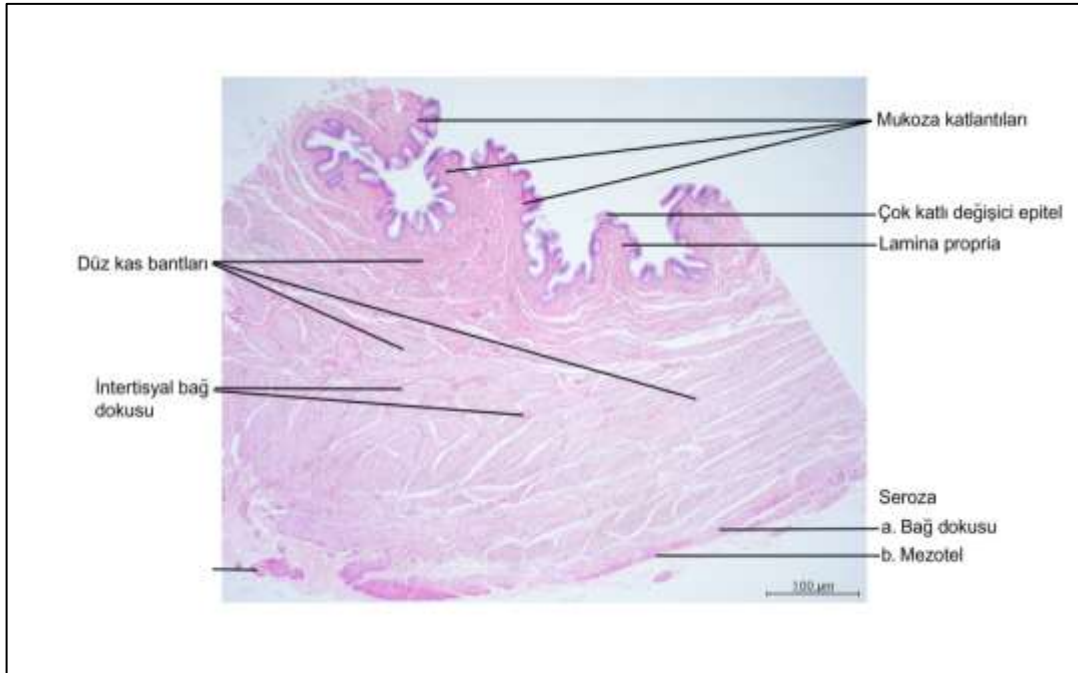
4.2. Mesanenin Morfolojik Yapısı

Mesanenin iç yüzeyi mesane dolduğunda düz bir zemin, boşaldığında ise katlantılar oluşturan transizyonel (değişici) epitel ile döşelidir (Şekil 4.3) (13).



Şekil 4.3. Mesane epitel, hematoksilin&eozen boyası.

Ürotelyum ince bir bazal membran üzerine oturmuş altı kat hücre kalınlığındadır. Bu tabakanın altında belli bir oranda distansiyona olanak sağlayan kalın fibroelastik bağ dokudan oluşan lamina propria vardır. Bu tabakada çeşitli kan damarları ve muskularis mukozayı oluşturan düz kas demetleri mevcuttur. Bu tabakanın da altında mesane duvarının düz kası mevcuttur. Rölatif olarak büyük olan bu kas lifleri birbiriyle bağlantılı olarak içte longitudinal, ortada sirküler ve en dışta yine longitudinal kas demetlerinden oluşmuştur (Şekil 4.4) (13).



Şekil 4.4. Mesane epitel (Histolojik görüntü)

Ancak mesanenin üst kısımlarında bu tabakalar birbiriyle iç içe geçmiş halde bulunan longitudinal ve sirküler liflerden oluşmaktadır. Detrusör kasının bu durumu, sferik şeklindeki mesane yapısının boşalması için ideal bir yapıyı oluşturmaktadır.

Mesane boynunda ise, daha önce bahsedildiği gibi, detrusor kası aynı şekilde birbirinden ayrılabilen üç ayrı kattan oluşmuştur. Burada, düz kas mesanenin geri kalan kısmından morfolojik ve farmakolojik olarak oldukça farklıdır, çünkü büyük çaplı kas fasikülleri çok daha ince fibriller ile yer değiştirmiştir. Mesane boynunun yapısı erkek ve kadınlarda farklıdır. Erkeklerde, radial olan iç longitudinal fibriller üretrada iç longitudinal fibriller düz kas tabakası ile devamlılık gösterip internal meatustan geçerler.

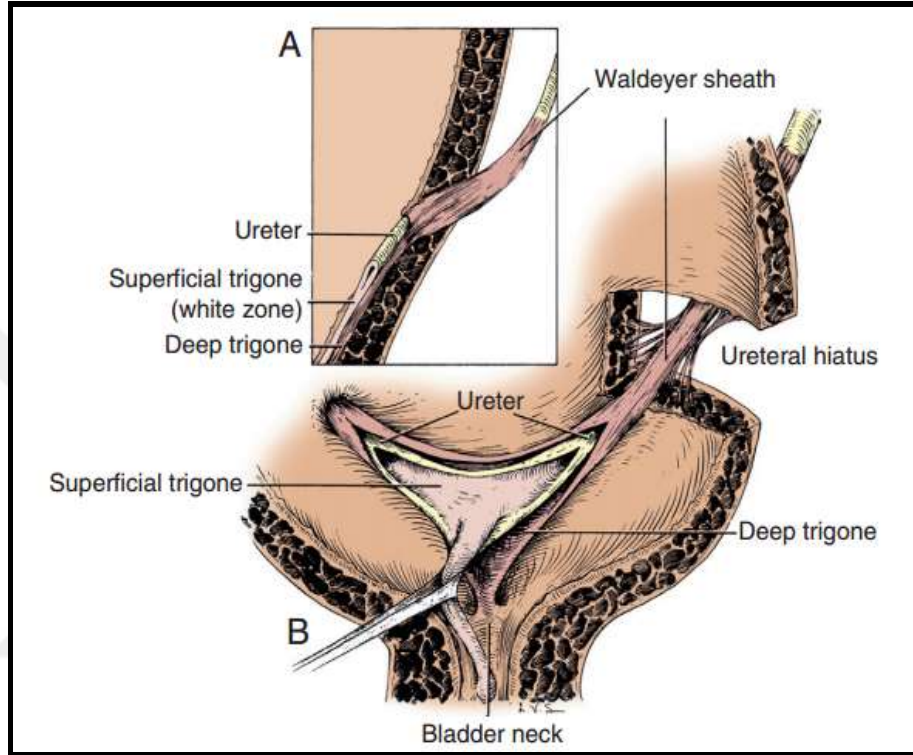
Orta tabaka mesane boynu seviyesinde sirküler preprostatik sfinkteri oluşturur ve bu tabaka mesane boynu seviyesindeki kontinansdan sorumludur. İnternal üretral meatusun arkasındaki mesane duvarı ve prostatın ön fibrömsküler stroması mesane boynunda yüzük benzeri yapı oluşturur (14).

Dış longitudinal lifler mesane tabanında arkada en kalındır. Orta hatta bu lifler trigonun apeksine yapışırlar ve güçlü bir trigonal destek sağlamak üzere prostatın düz kasları ile karışırlar. Lateralde ise bu lifler arka tabakadan öne doğru geçerler ve mesane boynu çevresinde bir lup oluşturmak üzere kaynaşırlar. Bu lupun, mesane boynunun kontinansa katkı sağladığı düşünülmektedir. Mesanenin lateral ve ön yüzlerindeki longitudinal lifler iyi gelişmemişlerdir. Bazı ön lifler erkekte pupoprostatik ligamanın yapısına katılırlar. Bu lifler, bu destek yapıları düz kas katkısında bulunur ve işeme sırasında mesane boynunun açılmasına katkıda bulundukları düşünülmektedir (15).

Kadın mesane boynunda iç longitudinal lifler, üretranın iç longitudinal katını oluşturmak üzere radial bir şekilde aşağıya doğru uzanırlar. Orta sirküler tabaka erkekte olduğu gibi güçlü değildir ve bu liflerin gerçekten olup olmadığı birçok araştırmacı tarafından tartışılmaktadır (16). Her ne kadar bazı araştırmacılar eksternal longitudinal kasın bir anterior lupu olduğunu tespit etmiş olsalarda, bu araştırmacılar böyle bir yapının olmadığını da belirtmişlerdir. Ayrıca, bu araştırmacılar eksternal liflerin iç longitudinal düz kas tabakasının oluşumunda yer almak üzere üretra boyunca oblik ve longitudinal olarak ilerlediklerinden de bahsederler (17).

İki üreter orifisi ve internal üretral meatus arasındaki üçgen şeklindeki düzgün ürotelyum mesane trigonu olarak adlandırılır. Her bir üreterin ince longitudinal düz kas lifleri, mesane tabanında iki üreter orifisinden internal üretral meatusa kadar uzanan, üçgen şekilli bir kas yaprağı oluşturmak üzere yelpaze şeklinde yayılır. Bu müsküler yaprağın kenarları, üreter orifisleri arasında (interüreterik tepe veya Mercier barı) ve üreterler ile internal üretral meatus

arasında kalınlaşmıştır. Trigon kası üç farklı tabakadan oluşur. Üreterin longitudinal kasından köken alıp üretraya kadar uzanan ve verumontanuma yapışan süperfisiyel tabaka, waldeyer kılıfından devam eden ve mesane boynuna yapışan derin tabaka, mesane duvarından dış longitudinal ve orta sirküler kas tabakalarına ulaşan detrusör tabakası bu üç tabakayı oluşturur (Şekil 4.5) (12).



Şekil 4.5. Trigon ve üretrovezikal bileşke

4.3. Mesanenin Dolaşımı

Vezikül dallara ek olarak mesane internal iliak arterden köken alan bir arterle de beslenebilir. Kolaylık olsun diye cerrahlar vezikal beslenmeyi lateral ve posterior pediküllere göre ayırmışlardır. Rektovezikal boşluktan mesaneye yaklaşıldığında bu pediküller sıra ile üretere göre lateral ve posteromedialde kalırlar. Bu pediküller erkekte lateral ve posterior vezikül ligamantları, kadında ise kardinal ve uterosakral ligamanların bir parçasını oluştururlar. Mesanenin venleri vezikül pleksusda toplanıp internal iliak vene drene olurlar. Lamina propria ve muskularis tabakalarından gelen lenfatikler mesane yüzeyindeki kanallara drene olup visseral fasya içerisindeki süperfisiyal damarlarla birlikte seyrederek. Küçük paravezikal lenf nodları bu süperfisiyal damarlarla birlikte kanallar boyunca bulunabilir. Lenfatik drenajın esas kısmı ise eksternal iliak lenf nodlarına doğrudur. Bazı anterior ve

lateral drenajlar obturator ve internal iliak nodlara giderken, mesane tabanı ve trigon ise internal ve ana iliak gruplara drene olabilir.

4.4. Mesanenin İnnervasyonu

Pelvik pleksusun (vezikal pleksus) ön kısmından çıkan otonomik efferent lifler mesaneyi innerve etmek için lateral ve posterior ligamanlardan geçerler. Mesane duvarı parasempatik kolinerjik sinir uçlarından ve postganglionik hücre yapılarından son derece zengindir. Mesanenin seyrek olan sempatik innervasyonu detrusör relaksasyonunu sağlar ancak fonksiyonel önemi azdır. Ayrıca detrusörün aktivasyonunda farklı bir otonom sinir sisteminin nonadrenerjik-nonkolinerjik bir komponenti de tespit edilmiştir; ancak bu sistemin nörotransmitteri belirlenememiştir (18). Daha önceden bahsedildiği üzere erkek mesane boynu oldukça fazla miktarda sempatik innervasyona sahiptir ve alfa-1 adrenerjik reseptör içerir. Kadın mesane boynunda ise az miktarda alfa adrenerjik innervasyon mevcuttur. Özellikle mesane boynunda olmak üzere detrusörde işemede relaksasyonu kolaylaştıran nitrik oksit sentaz bulunduran nöronlar bulunmuştur.

Trigonal kas adrenerjik ve nitrik oksit sentaz içeren nöronlar tarafından innerve edilir. Mesane boynunda olduğu gibi trigonda da işeme sırasında gevşer. Mesaneden afferent innervasyon sempatik (hipogastrik sinirler aracılığı ile) ve parasempatik lifler vasıtası ile torakolumbar ve sakral seviyelerde ki dorsal kök ganglionlarında ki hücrelere ulaşır. Sonuç olarak mesane ağrısını gidermek için yapılacak olan presakral nörektomi etkisizdir.

4.5. Mesane Tümörü Epidemiyolojisi

Mesane kanseri, dünya genelinde erkek popülasyonda en sık teşhis edilen yedinci kanserdir, her iki cinsiyet değerlendirildiğinde ise en sık görülen on birinci malignitedir (19). Erkeklerde yüz binde 9, kadınlarda ise yüz binde 2,2 görülme insidansına sahiptir (19).

Mesane tümörlü hastaların yaklaşık %75'i, mukoza (evre Ta, CIS(Carsinoma In-Situ)) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı bir hastalıkla başvurmaktadır; genç hastalarda (<40) bu yüzde daha da yüksektir (20). Ta, T1 ve CIS'li hastalar, birçok vakada uzun süreli sağkalım nedeniyle yüksek prevalansa sahiptir ve T2-4 tümörlerine kıyasla kansere özgü mortalite riski daha düşüktür (19,21).

4.6. Mesane Tümörü Etiyolojisi

Sigara içmek mesane tümörü için en önemli risk faktörüdür ve vakaların yaklaşık %50'sini oluşturur (22,23). Sigara, böbreklerle dışarı atılan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerir.

Aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyet, tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturur ve mesane tümörü için ikinci en önemli risk faktörüdür (24,25). Bu tür mesleki maruziyet esas olarak boya, metal ve petrol ürünlerini işleyen endüstriyel tesislerde görülür.

Aile öyküsünün çok az etkisi var gibi görünse de bugüne kadar, mesane tümörü için herhangi bir genetik varyasyonun açık bir önemi gösterilmemiştir. Ancak, birinci ve ikinci derece akrabalar için artmış riskle birlikte mesane tümörünün sıklığının arttığı öne sürülmüştür (26).

İçme suyu alışkanlıklarının etkisi belirsiz olsa da, içme suyunun klorlanması ve sonraki trihalometan seviyeleri potansiyel olarak kanserojendir, ayrıca içme suyu arseniğe maruz kalma da riski artırır (27).

İyonize radyasyona maruz kalma, artan riskle ilişkilidir; ayrıca siklofosfamid ve pioglitazon için zayıf bir ilişki söz konusudur (27,28).

Parazitik trematod ile tekrarlayan enfeksiyon yapan kronik endemik bir sistit olan şistozomiyaz da mesane tümörü nedenidir (21).

4.7. Mesane Tümörü Patolojisi

Mukozayla sınırlı ve lamina propriayı işgal eden papiller tümörler, T(tümör), N(nod=lenf nodu) ve M(metastaz) (TNM) sınıflandırma sistemine göre sırasıyla Evre Ta ve T1 olarak sınıflandırılır. Mukoza ile sınırlı düz, yüksek dereceli tümörler CIS (Tis) olarak sınıflandırılır. Kasa invaze tümörler T2, perivezikal yağ dokuyu aşan tümörler T3, prostat, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvardan birine kadar uzanan tümörler ise T4 tümörler olarak sınıflandırılır (29) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. 2017 TNM Evrelemesi

T-PRİMER TÜMÖR	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör saptanmamış.
Ta	Noninvaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> ‘düz lezyon’
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş.
T2	Tümör kası invaze etmiş.
T2a	Tümör yüzeysel kas dokusu (iç yarısı) invaze etmiş
T2b	Tümör derin kas dokusu (dış yarısı) invaze etmiş
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak
T4	Tümör aşağıdakilerden herhangi birine invaze: Prostat, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülü, uterusu veya vajinayı invaze etmiş
T4b	Tümör pelvis duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N –LENF DÜĞÜMLERİ	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Kemik pelviste 1 adet lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N2	Kemik pelviste birden çok lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N3	Ana iliyak lenf düğüm(ler)ine metastaz
M-UZAK METASTAZ	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölge dışı lenf düğümü metastazı
M1b	Diğer uzak metastazlar

Hem dünya sağlık örgütü (DSÖ) 1973 hem de DSÖ 2004 derecelendirme sistemlerinin prognostik değeri doğrulanmıştır. DSÖ 2004 sistemi tam olarak prognostik modellere dahil edilmemiştir (30).

Tablo 4.2. DSÖ derecelendirmesi (1973 ve 2004)

1973WHOevrelemesi
Derece 1: İyi diferansiye
Derece 2: Orta diferansiye
Derece 3: Kötü diferansiye
2004/2016 DSÖ evreleme sistemi (Papiller Lezyonlar)
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal tümörler(PUNLMP)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma (DD)
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma (YD)

4.8. Mesane Tümör Klinik Bulguları

Hematüri, kas invaziv olmayan mesane tümöründe en sık görülen bulgudur. Hematüri, makroskobik ve mikroskobik olarak ikiye ayrılır ve makroskobik hematüri daha yüksek dereceli tümör derecesi ile ilişkiliyken, mikroskobik hematüri daha düşük dereceli hematüri ile ilişkilidir (31). CIS ise irritatif işeme semptomları ile klinik verebilir.

4.9. AMH Tanımı

Asemptomatik mikroskobik hematüri, AÜD tarafından herhangi bir semptom olmaksızın rastlantısal yada başka nedenler araştırılırken yapılan mikroskobik incelemede her bir büyütme alanı başına 3 veya daha fazla eritrosit varlığı olarak tanımlanır (1). Tarama çalışmalarındaki sağlıklı katılımcılar arasında AMH prevalansı %6.5 olup, erkeklerin, yaşlı hastaların ve sigara içenlerin ağırlıklı olduğu çalışmalarda daha yüksek oranlar tespit edilmiştir (32). AMH nedenleri Tablo 4.3’de özetlenmiştir (12). Ürotelyal malignitelerin nadir bir bulgusu olması, ve bu bulgu nedeniyle yapılan araştırmalar sonrası mesane tümörlerinin tespit edilmesi nedeniyle önem arzeder.

Tablo 4.3. Asemptomatik mikroskobik hematüri nedenleri

AMH NEDENLERİ
Maligniteler %0.57-2.53 (2,5,6,7)
Enfeksiyon/Enflamasyon
Taş
BPH
Renal Hastalıklar
Konjenital Aomaliler vs

4.10. Asemptomatik Mikroskopik Hematüri Nedenleri

Çoğu çalışmada, hastaların üçte biri ile üçte ikisinde, AMH'nin kanıtlanabilir bir nedeni olduğu bulunmuştur. Diğer bir ifadeyle üçte biri ile üçte ikisinde herhangi bir neden bulunamamıştır (33,34). Bulunan nedenler arasında BPH, taş, üretral darlık, enfeksiyonlar, renal hastalıklar ve konjenital anomaliler en sık nedenleri oluşturmaktadır (1). Seriden seriye geçmekle birlikte AMH etiolojisi içinde malignitelerde %0.57-2.53 oranında görülmektedir (2,5-7).

Tablo 4.4. Asemptomatik mikroskopik hematüri hastalarda malignite risk faktörleri

Risk Faktörleri
Yaş
Erkek cinsiyet
Sigara hikayesi
Mesleki risk (Benzen, aromatik amin maruziyeti vs.)
Alkileyici ajan kullanımı (Siklofosfamid/İfosfamid)
Makroskopik hematüri varlığı
Mikroskopik hematüri derecesi
Persistan mikroskopik hematüri
İrritatif işeme semptomları varlığı
Pelvik radyoterapi
Ailede ürotelyal kanser hikayesi varlığı
Kronik üriner enfeksiyon, Yabancı cisim

Her bir büyütme alanında 25 den fazla eritrosit bulunması malignite için bir risk faktörü kabul edilmekte ve Tablo 4.4’de belirtilen AÜD risk faktörleri arasında mikroskopik hematüri derecesi olarak kendine yer bulmaktadır (35-37).

4.11. Asemptomatik Mikroskopik Hematüri Hastada Tanı

AMH’li hastanın değerlendirilmesi, enfeksiyon, menstrüasyon, şiddetli egzersiz, böbrek patolojileri, viral hastalık, travma veya geçirilmiş ürolojik prosedürler gibi benign nedenleri dışlamak için dikkatli bir hikaye ile başlar. Öykü ayrıca işeme ilişkili semptomlar veya yan ağrısı gibi ilişkili semptomların bir değerlendirmesini de içermelidir. Hastaların bilinen hematüri nedenleri için risk faktörleri de sorgulanmalıdır. Hastanın ürolojik geçmişinde,

özellikle herhangi bir ameliyat veya ateşli idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hikayesi varlığını bilmek önemlidir. Fizik muayenede genitoüriner sisteme odaklanmalıdır (örneğin, kostovertebral açılı hassasiyeti, suprapubik kitleler, ve genişlemiş, nodüler, hassas veya fluktuant prostat). Fizik muayene aynı zamanda koagülopati belirtilerini (ekimoz) ortaya koyabilir, enfeksiyon (ateş) veya böbrek hastalığı (hipertansiyon, ödem) bulgularını da ortaya çıkarabilir. Laboratuvar testleri, hematüri varlığını doğrulamak ve dismorfik kırmızı hücreler veya proteinüri olup olmadığını kontrol etmek için idrar analizini (önceden yapılmadıysa) içerir; idrar kültürü eğer idrar tahlili veya klinik görünüm enfeksiyonu düşündürür ise muhakkak laboratuvar incelemelerine dahil edilmelidir. İdrar kültürünün enfeksiyonu doğrulamak için, tercihen tanı konulmadan ve antibiyotiklerle tedavi edilmeden önce değerlendirilmesi önemlidir. İlk değerlendirmede, böbrek fonksiyonlarının (eGRF, kreatinin ve BUN) değerlendirilmesi gerekebilir, çünkü intrinsik böbrek hastalığı, AMH'li hastaların değerlendirilmesi ve yönetimi sırasında karşılaşılabilen benign patolojilerden birini oluşturmaktadır (38). Başlangıç değerlendirmesi sırasında benign bir hematüri nedeni (örneğin, İYE) keşfedilirse, bu neden doğrulanmalı ve tedavi edilmeli ve daha sonra, idrar tekrar test edilmelidir. Benign nedenler ekarte edildikten sonra malignite açısından şüphe varsa risk değerlendirilmesi yapılmalı, bu risk sınıflaması sonrası gerekirse ileri ürolojik değerlendirme yapılmalıdır. İleri ürolojik değerlendirme lokal veya genel anestezi altında sistoskopi (+sitoloji) ve/veya radyolojik tetkikler ile yapılabilir (3,4,39). AÜD tanı algoritması Şekil 4.6'da özetlenmiştir.

Düşük Risk: 6 ay sonra TİT tekrarı	Orta risk: Sistoskopi ve ultrasonografi	Yüksek risk: Sistoskopi ve tomografi
✓ Kadın <50, Erkek <40 yaş	✓ Kadın 50-59, Erkek 40-59 yaş	✓ Kadın, Erkek >60 yaş
✓ Sigara hikayesi yok	✓ Sigara hikayesi 10-30 paket/yıl	✓ Sigara hikayesi >30 paket/yıl
✓ Sigara hikayesi <10 paket/yıl	✓ 11-25 eritrosit	✓ >25 eritrosit
✓ Risk faktörü yok	✓ MH tekrarlama var	✓ Makroskobik hematüri hikayesi
✓ MH tekrarlama yok	✓ Birden fazla ek risk faktörü	✓ Birden fazla ek risk faktörü

Şekil 4.6. AÜD kılavuzları AMH tanı algoritması

4.11.1. Asemptomatik Mikroskobik Hematüri Hastada Tanı – Sistoskopi

Şekil 4.6'da özetlendiği gibi, AMH nedeninin doğru tanımlanması için yapılan değerlendirmeler sonrası, tespit edilebilir benign durumların ekarte edilmesi ve bu durumların tedavisi sonrası AMH devam etmesi ya da AMH için benign neden bulunmaması durumunda, üretelyal malignite taramaları açısından sistoskopi ve çeşitli görüntüleme yöntemleri

algoritmada önemli bir yer oluşturmaktadır. Ancak yine algoritmada görüldüğü üzere hangi hastalara sistoskopi yapılması gerektiği ile ilgili net öneriler bulunmamaktadır. Algoritma değerlendirildiğinde, orta ve yüksek risk hastalarda tabloda yer alan herhangi bir risk faktörü olması durumunda sistoskopi, ultrasonografi ya da BT ürogram önerilmektedir. Yine tablo 4.4’de yer alan durumlarda da (siklofosfomaid kullanımı, irritatif semp varlığı, ailede malignite hikayesi vs) düşük kanıt seviyesinde (c) ileri ürolojik inceleme önerilmektedir (1,40) Düşük kanıt seviyesinde, Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzları da mikroskobik ya da makroskobik hematüriyi mesane tümörü belirtisi olması nedeniyle, mesane tümörü tanısı için güçlü öneri seviyelerinde sistoskopi ile beraber sitoloji ve gerekirse biyopsi alınmasını önermekte ve sistoskopinin tanı koyabilme gücünün hiç bir non-invaziv tetkiğin yerini alamayacağını belirtmektedir (Şekil 4.7) (41). AMH’li hastalarda üriner sistem malignite prevalansının daha öncede belirtildiği gibi oldukça düşük seviyelerde seyretmesi, bu grup hastayı tespit etmek için her ne kadar risk sınıflaması 2020 ekim ayında AÜD tarafından güncellenmiş olsa da, akıllara algoritmada önerilen tetkiklerin gerçekten gerekli olup olmadığını getirmektedir.

ÖNERİ	ÖNERİ DERECE
Mesane tümörü için sistoskopi altın standart tanı yöntemidir.	Güçlü
Sistoskopi mesane tümörü tanısı için hiçbir noninvaziv tanı testi ile yer değiştiremez.	Güçlü
Mesane tümörü şüphesi olan hastalarda sistoskopi yapın.	Güçlü

Şekil 4.7. AÜB kılavuzları mesane tümörü tanısı için öneriler

Sistoskopi rijit yada fleksibl olarak ofis şartlarında yapılabilir. Rijit sistoskopi çoğu zaman genel anestezi altında, nadiren lokal anestezi ile yapılabilen invaziv bir tanı metodudur. Komplikasyon oranları düşük olmakla birlikte, rijit sistoskopi sonrası kanama, ağrı, enfeksiyon, idrar yapamama, karın ağrısı, kasık ağrısı, skrotal ağrı, idrar yaparken yanma yada anestezi ilişkili komplikasyonlar görülebilmektedir (41). Ülkemizde SUT kodu: 619.530 olarak belirlenen sistoskopinin maliyeti her bir işlem başına 236.00 TL olarak belirlenmiştir (42).

4.11.2. Aseptomatik Mikroskobik Hematürili Hastada Tanı-Görüntüleme Yöntemleri

Çok fazlı BT ürografi, yani prekontrast, nefrografik ve boşaltım serileri içeren görüntüleme teknikleri AMH değerlendirmesi için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmalıdır, çünkü BT ürografi, üriner sistem tümör tanısı için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip radyolojik tetkiktir (43). Bununla birlikte, BT ürografi bazı riskler taşır ve tüm hastalar için uygun olmayabilir (örn. Gebelik, iyotlu kontrast alerjisi, böbrek yetmezliği). Bilinen en önemli komplikasyonu kontrast nefropatisi ve radyasyon maruziyeti olduğu düşünülmektedir (9). BT ürografi kontrendikasyon durumlarında, MR ürografi kullanılabilir (Şekil 4.6) (40). Ancak, MR görüntülemelerin de kontrendikasyonu olduğu durumlar (örn., Kalp pili) ya da gadolinyum uygulaması sonrası nefrojenik sistemik fibrozis gelişimi gibi komplikasyonlarının mevcut olduğunda unutulmamalıdır (44). Böbrek yetmezliği riski (glomerüler filtrasyon hızı <30) durumunda, böbrek parankimi, kaliksleri, renal pelvis ve üreterleri değerlendirmek için retrograd piyelografi ile birlikte kontrastsız BT veya ultrason ile görüntüleme uygun yöntem olabilir (Şekil 4.6) (40). Ülkemizde bu radyolojik tetkikler için belirlenen SUT kodları ve fiyatları şu şekildedir: S804140 (Dinamik trifazik BT) - 101.00 TL, S804309 (MR Ürografi) – 93.00 TL.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

2006-2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Üroloji Anabilimdalı'nda ileri ürolojik inceleme (sistoskopi, sitoloji ve radyolojik görüntüleme) yapılan hastalar ve bu hastalara ait veriler hastanemiz veri tabanından retrospektif olarak taranmış ve kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

- ✓ >18 yaş hastalar ve,
- ✓ Asemptomatik mikroskobik hematüri tanısı için ileri ürolojik incelemelerin tamamı yapılan (sistoskopi, sitoloji ve radyolojik görüntüleme) hastalar belirlenmiştir.

Bu kriterlere uygun toplam 1461 hasta bulunmuştur. Bu 1461 AMH'li hastanın AÜD kılavuzlarında tanımlanmış risk faktörleri (Tablo 5.4) cinsiyet, yaş, sigara kullanım hikayesi, mesleki risk, alkileyici ajan kullanımı, makroskobik hematüri varlığı, mikroskobik hematüri derecesi ve persiste etmesi, irritatif işeme semptomları varlığı, pelvik radyoterapi, kronik üriner enfeksiyon ve yabancı cisim varlığı olarak belirlenmiş ve bu risk faktörlerinin olup olmaması her hasta için kaydedilmiştir.

Kriter sınırları orta ve yüksek risk faktörü (ileri ürolojik inceleme: sistoskopi, sitoloji ve radyolojik değerlendirme gereken gruplar) olan grup kriterleri kullanılmıştır (Bkz. Şekil 5.6) Yaş için kriter 40 ve üzeri kullanılmıştır. Sigara kullanımı için geçmişte ve günümüzde 10 yıl ve üzeri sigara kullanımı baz alınmıştır. Mikroskobik hematüri için ise, 2 kez tam idrar tetkikinde 3 ve üzeri eritrosit mevcudiyeti bulunması kriter kabul edilmiştir. Makroskobik hematüri kriteri ise, daha önce makroskobik hematüri gelişmiş ancak ürolojik değerlendirme yapılmamış ya da takipte makroskobik hematüri gelişmiş olan hastalar olarak kabul edilmiştir.

5.2. Tanı Methodu

AMH araştırması yapılan 1461 hastanın tamamında sistoskopik değerlendirme ile beraber sitolojik inceleme ve radyolojik inceleme yapılmıştır. Sistoskopik değerlendirme için rijid ya da fleksibl sistoskoplara kullanılmıştır. Rijid ve fleksibl sistoskop için KARL STORZ marka 20 ya da 22 French teleskoplar kullanılmıştır. 48 hastanın sistoskopi ile mesane tümörü konulması ve AMH nin devam etmesi nedeniyle 1411 hastanın ileri incelemesine radyolojik

tetik olarak Kontrastlı Dinamik Trifazik BT Ürografi eklenmiş, kontraendike olduğu durumlarda ise MR Ürografiden faydalanılmıştır.

5.3. İstatiksel Analiz

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 22.0 Windows paket programı kullanıldı. Betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir.

Takipte mesene tümörü risk faktörlerinin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi ve bu faktörlerin risk düzeylerinin çoklu şekilde etkisinin tespit edilebilmesi amacı ile lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizi sonucunda ise elde edilen Odds oranları 10 üzerinden puanlamaya dökülmüştür. Elde edilen ortalama risk puanlarının mesane tümörü için riskli ve riskli olmayan gruplara ayrılması için ROC analizi ile kesim noktası belirlenmiştir. Kesim noktası değerine göre hastaların ölçek puanlarına göre risk düzeylerinin tümör gelişimine göre etkin tanılama gücünün hesaplanmasında ise ROC (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC eğrileri çizildi. ROC alanlarını karşılaştırmak amacıyla AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca tümör olan ve olmayan hastalarda risk puan ortalamalarının farklılığının incelenmesinde bağımsız örneklem t testi analizi uygulanmıştır.

6. BULGULAR

AMH nedeniyle ileri inceleme yapılan hastaların risk faktörleri Tablo 6.1’de özetlenmiştir.

Tablo 6.1. Aseptomatik mikroskobik hematüri nedeniyle ileri inceleme yapılan hastaların risk faktörleri

Cinsiyet	n	%
✓ Kadın	508	34.8
✓ Erkek	953	65.2
Yaş	n	%
✓ ≥40	1083	74.1
✓ <40	378	25.9
Sigara	n	%
✓ İçen (Geçmişte veya şu anda)	668	46.1
✓ İçmeyen (Geçmişte veya şu anda)	793	53.9
Mesleki risk (Boya vs.)	n	%
✓ Olan	55	3,8
✓ Olmayan	1406	96,2
Analjezik ve alkileyici ajan kullanımı Siklofosamid/Fenasetin	n	%
✓ Kullanma hikayesi olan	70	4.8
✓ Kullanma hikayesi olmayan	1391	95.2
Makroskobik hematüri	n	%
✓ Olan	310	21.2
✓ Olmayan	1151	78,8
Persistan mikroskobik hematüri	n	%
✓ Olan	353	24.2
✓ Olmayan	1108	75.8
İrritatif Boşaltım Semptom	n	%
✓ Olan	165	11.3
✓ Olmayan	1296	88.7
Pelvik radyoterapi hikayesi	n	%
✓ Olan	43	2.9
✓ Olmayan	1418	97.1
Kronik üriner sistem enfeksiyonu	n	%
✓ Olan	23	1.5
✓ Olmayan	1438	98.5
Yabancı cisim (Kronik maruziyet)	n	%
✓ Olan	8	0.5
✓ Olmayan	1453	99.5
Ailede ürotelyal malignite hikayesi	n	%
✓ Olan	8	0.5
✓ Olmayan	1453	99.5

Asemptomatik mikroskobik hematüri nedeniyle ileri inceleme yapılan hastaların %65,2'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir.

Bu hastaların %74,1'nin 40 yaş ve üstünde, %25,9'nun ise 40 yaş altında olduğu görülmüştür.

Hastaların %46,1'nin geçmişte veya şu anda sigara kullandığı görülmüştür.

Hastalarının %3,8'nin mesleki risk faktörlerini (kimyasal madde, boya maruziyeti) taşıdığı görülmüştür.

Hastaların %4,8'nin analjezik ve alkileyici (Siklofosamid, Fenasetin) ajan kullandığı görülmüştür.

Hastaların %21,2'sinde makroskobik hematüri eşlik etmiştir. Hastaların %24,2'sinin persistan mikroskobik hematüri hikayesi olduğu görülmüştür.

Hastaların %11,3'ünde irritatif boşaltım semptom varlığı olduğu görülmüştür. Hastaların %2,9'un da pelvik radyoterapi hikayesi olduğu belirlenmiştir.

Hastaların %1,5'unda pelvik kronik üriner sistem enfeksiyonu hikayesi olduğu belirlenmiştir.

Hastaların %0,5'inde yabancı cisim (kronik maruziyet) olduğu görülmüştür.

Hastaların %0,5'inde ailede ürotelyal malignite hikayesi olduğu görülmüştür.

Hastaların %3,4'de takip sonucunda mesanede tümör olduğu tespit edilmiştir.

Bu risk faktörlerinin mesane tümörüne etkisinin incelenmesi amacıyla ki-kare analizi Tablo 6.2'de özetlenmiştir.

Tablo 6.2. Mesane tümörüne etki eden risk faktörlerinin ki-kare testi ile incelenmesi

Faktörler		MESANE TÜMÖRÜ				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	504	35,7%	4	8,0%	0,01*
	Erkek	907	64,3%	46	92,0%	
Yaş	≥40	1034	73,2%	49	98,0%	0,01*
	<40	377	26,7%	1	2,0%	
Sigara	Yok	790	55,9%	3	6,0%	0,01*
	Var	621	44,1%	47	94,0%	
Mesleki risk faktörü (Boya vs.)	Yok	43	3,0%	12	24,0%	0,02*
	Var	1368	97,0%	38	76,0%	
Analjezik ve alkilleyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin)	Yok	1347	96,1%	44	88,0%	0,04*
	Var	64	3,9%	6	12,0%	
Makroskobik hematüri	Yok	1144	81,1%	7	14,0%	0,01*
	Var	267	18,9%	43	86,0%	
Persistan mikroskobik hematüri	Yok	1059	75,0%	36	72,0%	0,01*
	Var	352	25,0%	14	28,0%	
İrritatif Boşaltım Semptom	Yok	1249	85,4%	47	94,0%	0,15
	Var	162	14,6%	3	6,0%	
Pelvik Radyoterapi	Yok	1369	97,0%	49	98,0%	0,16
	Var	42	3,0%	1	2,0%	
Kronik üriner sistem enfeksiyonu	Yok	1389	98,5%	49	98,0%	0,38
	Var	22	1,5%	1	2,0%	
Yabancı cisim	Yok	1403	99,5%	50	100%	0,42
	Var	8	0,5%	0	0%	

Çalışmada hastaların cinsiyeti mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir (p=0,01).

Çalışmada hastaların yaşı mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. ≥40 yaş hastalarda, <40 yaş hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir (p=0,01).

Çalışmada hastaların sigara kullanma durumu mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Çalışmada sigara kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı tespit edilmiştir ($p=0,01$).

Çalışmada hastaların mesleki risk faktörlerine sahip olması mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Çalışmada mesleki riskleri olan hastalarda mesleki risk faktörü olmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,02$).

Çalışmada hastaların analjezik ve alkileyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin) kullanımının mesane tümörüne etki eden bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Siklofosfamid ve Fenasetin, kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,04$).

Çalışmada hastaların daha önce makroskobik hematüri gelişmiş ancak ürolojik değerlendirme yapılmamış ya da takipte makroskobik hematüri gelişme durumu mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Çalışmada makroskobik hematüri olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,01$).

Çalışmada hastaların persistan mikroskobik hematüri varlığının mesane tümörüne etki eden bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada persiste eden mikroskobik hematüri olan hastalarda tümör gelişme oranlarının daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$).

Çalışmada hastaların irritatif boşaltım semptom varlığının mesane tümörüne etki eden bir faktör olmadığı tespit edilmiştir. İrritatif boşaltım semptomu olan veya olmayan hastalarda tümör gelişme oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,15$).

Çalışmada hastaların pelvik radyoterapi hikayesi varlığının mesane tümörüne etki eden bir faktör olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmada pelvik radyoterapi hikayesi olan veya olmayan hastalarda tümör gelişme oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,16$).

Çalışmada hastaların kronik üriner sistem enfeksiyonu hikayesi varlığının mesane tümörüne etki eden bir faktör olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmada kronik üriner sistem enfeksiyonu hikayesi olan veya olmayan hastalarda tümör gelişme oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,38$).

Çalışmada hastalarda yabancı cisim varlığının mesane tümörüne etki eden bir faktör olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmada yabancı cisim olan veya olmayan hastalarda tümör gelişme oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (p=0,42).

Çalışmada hastalarda ürotelyal malignite aile hikayesi bulunmasının mesane tümörüne etki eden bir faktör olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmada hastalarda aile hikayesi olsun yada olmasın tümör gelişme oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (p=0,42).

Çalışmada cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, mesleksi risk faktörü, makroskopik hematüri gelişimi, analjezik ve alkileyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin) kullanımı ve persiste eden mikroskopik hematüri varlığı mesane tümörü konusunda tek başlarına risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Fakat bu değişkenlerin malignite üzerinde risk faktörü olarak görülebilmesi için çok değişkenli karşılaştırmalar yapılması gerekmektedir. Analizler sonucunda risk düzeyleri (Odds oranları) ve bu riskler için güven aralıklarının hesaplanması, elde edilen çok değişkenli yapının ise istatistiki olarak anlamlı olması gerekmektedir. Bu amaçla yapılan lojistik regresyon analizi Tablo 6.3’de özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Lojistik regresyon analizi ve Odds oranları

Risk Faktörü	p	Odds(β)	95%Güven Aralığı Odds(β)	
			Alt	Üst
Yaş*	0,01	1,03	0,56	1,45
Cinsiyet*	0,01	1,92	0,99	3,51
Sigara*	0,01	4,13	2,77	7,62
Mesleki risk faktörü*	0,03	1,09	0,73	1,23
Makroskopik Hematüri*	0,01	2,05	1,46	4,71

Model X²: 42,10; Başarı oranı= %85,5

NagelkerkeR²= 0,374

** Lojistik Regresyon Analizi Uygulanmıştır.*Model Yer alan Değişkenler

Bu amaç ile uygulanan lojistik regresyon analizinde malignite için risk oluşturduğu görülen cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, mesleksi risk faktörü, makroskopik hematüri gelişimi, analjezik ve alkileyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin) kullanımı ve persiste eden mikroskopik hematüri gibi değişkenler analiz edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, mesleksi risk faktörü ve makroskobik hematüri gelişimi mesane tümörüne etki eden risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Analjezik ve alkileyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin) kullanımı ile persiste eden mikroskobik hematüri ise mesane tümörüne etki eden faktörler arasında olmayıp modelde yer almamaktadır.

Elde edilen model değerlendirildiğinde modelin başarı düzeyinin %86 civarında olduğu ve oranın yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. Bu modelde NagelkerkeR² değeri 0.374 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bağımsız değişkenler, incelenen bağımlı değişkendeki değişimin yaklaşık %37'sini açıklamaktadır. Modelin başarı düzeyi ve NagelkerkeR² değeri bulunan risk faktörlerinin mesane tümörü ön tanısının konulmasında etkili olduğunu göstermektedir.

Lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan değişkenlerden; yaşı 40 yaş ve üzerinde olanların, yaşları 40 yaş altında olan hastalara göre mesanede tümör olma olasılığı 1,03 (%95 CIA 0,56-1,45) kat yüksek olduğu görülmüştür.

Yaş için 40 yaş kriteri AÜD klavuzlarında yer alan ve ileri ürolojik inceleme gerektiren hasta için verilen en düşük cutt-off değer 40 olarak belirtilmesi ve yaşı standardize edilebilmesi nedeniyle 40 olarak belirlenmiştir (1). Erkeklerin kadınlara göre mesanede tümör olma olasılığı 1,92 (%95 CIA 0,99-3,51) kat fazla olduğu görülmüştür.

Sigara kullanan hastaların sigara kullanmayan göre mesanede tümör olma olasılığını 4,13 (%95 CIA 2,77-7,62) kat fazla olduğu görülmüştür.

Mesleki riskleri olan hastaların olmayanlara göre mesanede tümör olma olasılığını 1,09 (%95 CIA 0,13-1,23) kat fazla olduğu görülmüştür.

Daha önce makroskobik hematüri olmuş ancak ürolojik değerlendirme yapılmamış ya da takipte makroskobik hematüri olan hastaların, olmayanlara göre mesanede tümör olma olasılığını 2,05 (%95 CIA 1,46-4,71) kat fazla olduğu görülmüştür.

Elde edilen sonuçlara göre sigara mesane tümörüne etki eden en önemli risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bunu sırası ile takipte makroskobik hematüri varlığı, cinsiyet, yaş ve mesleki risk düzeyi olarak sınıflandırabiliriz. Tüm bu risklerin standardizasyonu tablo 6.4'de özetlenmiştir.

Tablo 6.4. Risk faktörlerin standardize edilmesi

Faktörler	Yaş	Cinsiyet	Sigara	Mesleki Risk	Makroskopik Hematüri
Risk Düzeyi (odds)	1,03	1,92	4,13	1,09	2,05
Risk Katsayısı (Standardize)	1	2	4	1	2

Toplam riskleri 10 puan üzerinde standardize ettiğimizde yaş 1, cinsiyet 1, sigara 4, mesleki risk 2 ve makroskopik hematüri varlığı 2 puan olarak ölçekte ağırlıklandırılmaktadır. Ancak, 5 risk faktöründen oluşturulmuş tanı ölçeğinin mesane tümörüne için etkin bir tanılama yöntemi olup olmadığı, ölçeğin kesim noktalarının tespiti ile mevcut hasta verileri üzerinden incelenmesi gerekmektedir. Risk faktörleri varlığının takipte mesane tümörü gelişimine etkisi Tablo 6.5’de özetlenmiştir.

Tablo 6.5. Risk faktörleri varlığının takipte mesane tümörü gelişimine etkisi

Ölçek	Takipte Mesane Tümörü	n	X	s.s	p
Risk Skoru	Var	50	7,560	1,64	0,01
	Yok	1411	3,61	2,98	

n: Hasta sayısı **X:** Ortalama risk puanı **s.s:** Standart Sapma

Toplam riskleri 10 puan üzerinde standardize ettiğimizde yaş 1, cinsiyet 2, sigara 4, mesleki risk 1 ve makroskopik hematüri 2 puan olarak hesaplanan ölçek sonuçlarına göre tüm AMH nedeniyle ileri ürolojik inceleme yapılan hastaların (1461 hasta) ortalama puanlarının $4,917 \pm 3,77$ olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada AMH nedeniyle ileri ürolojik inceleme yapılan ve mesane tümör görülen bireylerde (50 mesane tümörlü hasta) ortalama risk skorlarının $7,560 \pm 1,64$ olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Ayrıca tümör gözlenmeyen hastalarda (1411 gereksiz ileri ürolojik inceleme yapılan hasta) ise ortalama risk skorunun $3,61 \pm 2,98$ olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$). İlk sonuçlara göre risk skorlarının yüksek olmasının mesanede tümör olma konusundaki tanı yeteneğinin yüksek olduğu görülmüştür.

Fakat ilk olarak ölçek puanına göre hastaların riskli olma durumlarının tespit edilmesi gerekmektedir. Hastanın aldığı kritik puan ölçümüne göre hastalara yüksek riskli veya düşük riskli hastalar olarak tanımlamak gerekmektedir. Bunun için ölçek puanlarının kesim noktası (cutt-off) hesaplanmış ve Tablo 6.6’da özetlenmiştir.

Tablo 6.6. Ortalama Puanlamaya Göre Kesim noktalarının incelenmesi

Risk Skoru	Hassaslık	Özgüllük
5*	0,98	0,98
5.5	0,91	0,92
6	0,86	0,91
6.5	0,85	0,90
7	0,84	0,90
7.5	0,82	0,86
8	0,82	0,82
8.5	0,74	0,81
9	0,70	0,80
9.5	0,70	0,78

Hesaplanan kesim noktası hassaslık ve özgüllük düzeylerine göre en uygun olarak 5 olarak görülmüştür (ölçek sonuçlarına göre AML’li hastaların ortalama puanlarının 4,917 olması nedeniyle).

Özet olarak ölçek puanları 4.9 puan ve altındaki puana sahip olan bireyler düşük risk olarak kabul edilmekte, 5.0 puan ve üzeri yüksek risk olmaktadır.

Tablo 6.7. Risk skoru ve mesane tümör gelişimi

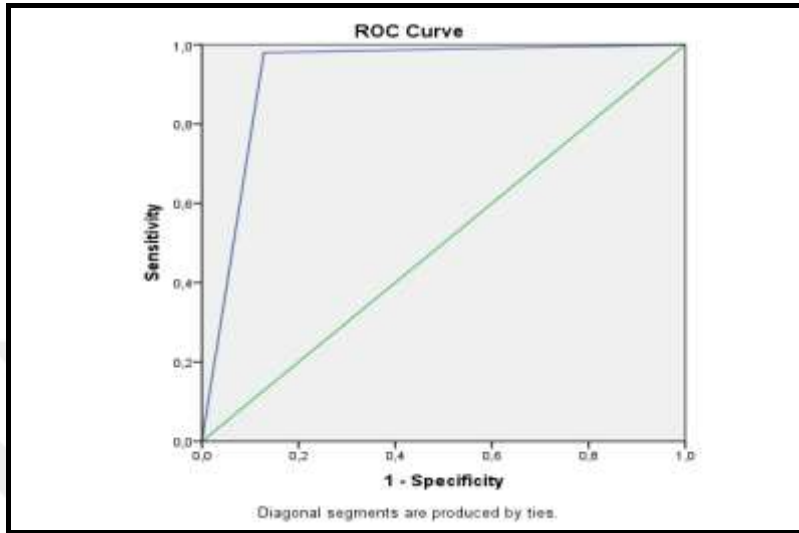
Risk Skoru	p	Mesane Tümörü	Odds(β)	95%Güven Aralığı Odds(β)	
		n		Alt	Üst
≥ 5 puan	0,01	49	18,25	15,34	21,46
< 5 puan		1	1,01	0,99	1,04

Lojistik regresyon analizinde 5.0 puan ve üzeri olan hastaların 5.0 puan altında olan hastalara göre mesane tümörü olma olasılığı 18,25 (%95 CIA 15.34-21.46) kat yüksek olduğu görülmüştür.

Özetle sigara kullanan ve makroskobik hematüri varlığı, cinsiyet, yaş ve mesleki risklerden en az birine sahip olan birey yüksek riskli olarak görülmektedir. Eğer kişi sigara kullanmıyorsa ve diğer risk faktörlerinin tümüne sahip ise yine yüksek riskli olarak görülmelidir.

Ayrıca elde edilen bu puanlama başka örneklemeler üzerinde uygulanarak risk faktörleri farklı seviyelerde standardize edilebilir. Bu çalışmaları tekrarlamak ölçeğin geçerliliğinin ve tanı gücünü artıracaktır.

Mesane tümörü olan hastaların özelliklerine göre oluşturulan ölçeğin tanı gücünün değerlendirilmesi konusunda tanı etkinliğinin değerlendirilmesi için ROC analizi uygulanmış ve EBUS sisteminin tanı koyma gücünün %93 olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$).



Şekil 4.1. ROC Eğrisi

Tanı koyma düzeyine göre kesim noktası olan 5 puanın %98 hassaslık ve %95 özgüllükle tanılama yaptığı, bu oranlarının da güçlü tanı koyma yeteneğinin göstergesi olduğu görülmüştür. Ayrıca pozitif ve negatif prediktif değerlerinde yüksek seviyede olması, ölçeğin mesane tümörü ön tanı koyma konusunda etkili bir sistem olabileceği görülmüştür (Tablo 6.8).

Tablo 4.8. Mesane tümörü ön tanısı için ölçeğin tanı gücünün değerlendirilmesi

Tanı	Ölçek Risk Puanı-Mesane Tümörü Tanı
Sensitivity	%98
Specificity	%95
Pozitif predictive	%97
Negatif predictive	%92
Diagnostic accuruy	%93 ($p=0,01^*$)

*Roc analizi uygulanmıştır.

Toplam riskleri 10 puan üzerinde pratik uygulama açısından standardize ettiğimizde yaş 1, cinsiyet 2, sigara 4, mesleki risk 1 ve takipte makroskobik hematüri 2 puan olarak belirlenmiştir.

Skoru 5 ve üzeri olan hastalarda ileri inceleme yapılması AMH hastaları arasında daha kısıtlı sistoskopi ve radyolojik tetkik kullanımının, yaşamı tehdit eden lezyonların tespitinden ödün vermeden invazif prosedürleri en aza indirmesi mümkündür. Aşağıdaki tabloda şematize edilmiştir.

Tablo 6.9. Mesane tümörü tanı ölçeği

RİSK FAKTÖRLERİ	RİSK SKORU
✓ Sigara = 4 puan ✓ Makroskobik hematüri = 2 puan ✓ Erkek cinsiyet = 2 puan ✓ 40 yaş üzeri = 1 puan ✓ Mesleki risk faktörü = 1 puan	✓ ≥ 5 puan = İleri Ürolojik İnceleme ✓ < 5 puan = Takip

Çalışmamızda risk skorlaması kriterlerine göre tespit edilen mesane tümürlü hastaların ve tümör olmayan AMH'li hastalarının demografik özellikleri tablo 6.9 ve 6.10'da özetlenmiştir.

Tablo 6.10. Mesane tümörü gelişen hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Mesane Tümürlü Hastalar
Hasta Sayısı	50
Yaş Ortalaması	61,2 (38-79)
Cinsiyet	
Erkek	46 (%92)
Kadın	4 (%8)
Sigara	
Hikayesi Olan	47 (%94)
Hikayesi Olmayan	3 (%6)
Mesleki Risk Maruziyeti	
Hikayesi Olan	38 (%76)
Hikayesi Olmayan	12 (%24)
Makroskobik Hematüri	
Hikayesi Olan	7 (%14)
Hikayesi Olmayan	43 (%86)
Patolojik Özellikler	
Kas İnvaziv Tümör	0
Kas İnvaziv Olmayan Düşük Derece	49 (%98)
Kas İnvaziv Olmayan Yüksek Derece	1 (%2)
Üst ürotelyal Tümör	0
Ortalama Risk Puan	7.56 ($\pm$ 1.64)

Tablo 6.11. Mesane tümörü olmayan hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Mesane Tümörü Olmayan Hastalar
Hasta Sayısı	1411
Yaş Ortalaması	56,4 (36-81)
Cinsiyet	
Erkek	907 (%64.3)
Kadın	504 (%35.7)
Sigara	
Hikayesi Olan	621 (%44.1)
Hikayesi Olmayan	790 (%55.9)
Mesleki Risk Maruziyeti	
Hikayesi Olan	43 (%3)
Hikayesi Olmayan	1368 (%97)
Makroskobik Hematüri	
Hikayesi Olan	267 (%14)
Hikayesi Olmayan	1144 (%86)
Etiyolojik Nedenler	
İdiyopatik	905 (%55)
Enfeksiyon/Enflamasyon	120 (%8)
Taş	101 (%7)
BPH	338 (%23)
Renal Hastalıklar	93 (%6)
Konjenital Aomaliler vs.	12 (%1)
Ortalama Takip Süresi	39.4 ay (12-68 ay)
İlk ileri inceleme (radyolojik+sistoskopi) sonrası takip	
Hasta sayısı	745
Tam idrar tetkiki	745
Ultrasonografi	610
BT,MR	210
Sistoskopi	58
Mesane tümörü	2
Makroskobik hematüri	2
Ortalama Risk Puan	3.61 (± 2,98)

7. TARTIŞMA

Asemptomatik mikroskobik hematürinin, gerek üriner sistem ilişkili malignite açısından nadir bir bulgu olması, gerekse de bu grup hastalarda tespit edilen tümörlerin düşük dereceli seyretmesi nedeniyle, AMH'nin ileri tetkik ile araştırılması sırasında tanı koyma, maliyet ve tanı methodu ile ilişkili riskler arasında bir denge olması gerekliliği doğmaktadır.

AMH hastaları arasında gerçekten ileri ürolojik değerlendirme gereksinimi olan hasta grubunun belirlenmesi ile, yaşamı tehdit eden lezyonların tespitinden ödün vermeden invazif prosedürleri en aza indirmek mümkündür.

2012 yılından sonra ilk kez 2020 ekim ayında güncellenen ve hangi gruplara ileri ürolojik değerlendirme yapılacağını ilk kez belirleyen AÜD mikrohematüri çalışma grubuna göre düşük, orta ve yüksek risk mikroskobik hematüri hastalarda sistoskopi ve radyolojik değerlendirme ileri ürolojik incelemenin temelini oluşturmaktadır (1,40). Ancak algoritmada tek başına bir risk faktörü bulunmasının ileri inceleme gerektirmesi (şekil 4.6 ve Tablo 7.1) bazı eksiklikler olduğunu, bu eksiklikler nedeniyle gereksiz ileri incelemelerin yapılacağını akıllara getirmektedir. Örneğin şekil 4.6'da yer alan yüksek risk grubundaki kriterlerden birinin bulunması durumunda sistoskopi ve BT ürogram önerilmektedir. Algoritmaya göre, bir örnek hasta verecek olursak, 26 yaşında kadın sigara içme hikayesi mevcut, idrar tetkikinde 9 eritrosit var, tedavi edilebilir benign bir durum bulunamayıp, ileri değerlendirme gereksinimi mevcuttur. Ya da ailede ürotelyal malignitesi olan 31 yaşında bayan için risk sınıflamasında ürotelyal malignite olmadığı için takip mi edilmelidir gibi soruların cevap bulması ancak her hastanın tüm risk faktörlerine göre değerlendirilmesi ve çeşitli skorlama sistemleri yada risk nomogramlarının geliştirilmesi ile çözülebilir.

Tablo 7.1. AÜD 2020 AMH'li hastalarda ürotelyal malignite risk grupları

Düşük Risk: 6 ay sonra TİT tekrarı	Orta risk: Sistoskopi ve ultrasonografi	Yüksek risk: Sistoskopi ve tomografi
✓ Kadın<50, Erkek <40 yaş	✓ Kadın 50-59, Erkek 40-59 yaş	✓ Kadın, Erkek >60 yaş
✓ Sigara hikayesi yok	✓ Sigara hikayesi 10-30 paket/yıl	✓ Sigara hikayesi >30 paket/yıl
✓ Sigara hikayesi <10 paket/yıl	✓ 11-25 eritrosit	✓ >25 eritrosit
✓ Risk faktörü yok	✓ MH tekrarlama var	✓ Makroskobik hematüri hikayesi
✓ MH tekrarlama yok	✓ Birden fazla ek risk faktörü	✓ Birden fazla ek risk faktörü

Tablo 7.2. AÜD 2020 AMH’li hastalarda ürotelyal malignite risk faktörleri

AÜD Risk Sınıflamasında Bulunan Kriterler	Ek Risk Faktörleri
Yaş >40	İrritatif alt üriner sistem semptom varlığı
Erkek cinsiyet	Pelvik radyoterapi varlığı
Sigara hikayesi	Siklofosfamid ve ifosfamid tedavi hikayesi
Mikrohematüri derecesi	Lynch Sendromu hikayesi
Persiste mikrohematüri varlığı	Mesleksi madde maruziyeti
Gros hematüri hikayesi	Kronik irritasyon ve yabancı cisim

AÜD kılavuzlarında yer alan risk faktörlerine göre düzenlenen ileri tetkik algoritması değerlendirildiğinde, kılavuzlarda yer alan risk faktörlerinden ilki cinsiyet olarak belirlenmiştir. Gonzalez ve arkadaşlarının 2019 yılında sonuçlarını paylaştıkları retrospektif 2118 hastalık çalışmalarında, AMH nedeniyle ileri ürolojik değerlendirme yapılan hastaların sadece 50’ sinde üriner sistem malignitesi tespit edildiğini ve erkek hastalarda kadın hastalara oranla 1.86 kat daha fazla üriner sistem malignitesi gelişme ihtimali olduğunu belirtmişlerdir (5). Richard S. Matulewicz ve arkadaşlarının 2020 yılında yeni tanı almış AMH hastalarının tanımlanması için yaptıkları çalışmada 2019 hasta değerlendirilmiş, bu hastalarda 107 malignitede tespit edilmiş, bu 107 hastanın %68,2’si yani 73 tanesinin erkek olduğu görülmüştür (45). Populasyon bazlı çalışmalar da AMH’li hastalarda cinsiyetin malignite gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Populasyon bazlı değerlendirmelerden birinde Kang ve arkadaşları erkek cinsiyette malignite gelişiminin 4,6 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (46). Ancak tüm bu erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu belirten yazıların aksine, bazı çalışmalarda ise kadın ve erkek cinsiyet arasında malignite gelişimi için herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir. Cha ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada, 1182 AMH hastasını değerlendirmiş ve malignite gelişen hastalarda erkek ve kadın cinsiyet arasında 1.1 kat fark olduğu ancak bunun istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı, cinsiyetin malignite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü kabul edilemeyeceği bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda AMH nedeniyle toplam 1461 hastanın %65,2’sinin erkek olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan toplam 50 hastada üriner sistem malignitesi belirlenmiş olup bu hastaların 46’sının erkek olduğu, erkek hastaların 1.92 kat daha fazla malignite riski taşıdığı ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Mevcut literatürle benzer şekilde AMH’li hastalarda üriner sistem malignitesi gelişimi için erkek cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

AÜD kılavuzlarında yer alan bir diğer risk faktörü ise yaş olarak belirlenmiştir. Genç hastalarda görülen mikroskobik hematürinin mesane tümörü ile ilişkisinin az olduğu oldukça eski kaynaklara dayanmaktadır (48). Hangi yaş grubunda daha fazla olduğu ile ilgili cut-off

sınırlar bulunmamakla birlikte, 50 yaş üzerinde malignite riskinin arttığını gösteren kaynaklar mevcuttur (49). Paul Froom ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede hem kadın hem erkek cinsiyet için 45 yaş altında AMH'li hastalar için üriner sistem malignitesi gelişme riskinin oldukça nadir olduğu ve ileri ürolojik inceleme gerekliliğinin olmadığından bahsedilmiştir (50). Loo ve arkadaşları ile, Yung ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da yine 50 yaş üzeri AMH'li hastalarda tümör gelişim riskinin arttığı ve 50 yaş altında inceleme yapmanın maliyeti gereksiz artırdığından bahsetmişlerdir (2,7,51). Bizim çalışmamızda cutt-off değer olarak 40 belirlenmiştir. Bu değer belirlenme nedeni Tablo 7.1'de yer alan düşük risk grubundaki en düşük değer olması ve standardizasyonu sağlamaktır. 40 yaşında bir erkek ya da 40 yaşında bir kadında düşük risk olsa dahi malignite riski bulunduğu kılavuzlarda belirlenmiş olması nedeniyle bu değeri çalışmamızda sınır değeri belirledik. Çalışmamızda, hastaların %74.1'nin 40 yaş ve üstünde, %25,9'nun ise 40 yaş altında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastaların yaşı literatürle uyumlu olarak mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. ≥ 40 yaş hastalarda, < 40 yaş hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,01$). Lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan değişkenlerden; yaşı 40 yaş ve üzerinde olanların, yaşları 40 yaş altında olan hastalara göre mesanede tümör olma olasılığı 1,03 kat yüksek olduğu görülmüştür. Mevcut literatürle benzer şekilde AMH'li hastalarda üriner sistem malignitesi gelişimi için yaşı 40 yaş ve üzerinde olmanın bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

AMH'li hastalarda üriner sistem malignitesi gelişimi için bir diğer risk faktörü olarakta sigara tanımlanmıştır. Tütün içimi, hem erkeklerde hem de kadınlarda mesane kanseri için en iyi bilinen risk faktörüdür (52,53). Sigara içerdiği katran ve iyi bilinen bir mesane kanserojeni olan β -naftilamin de dahil olmak üzere belirli kanserojenlerin konsantrasyonunda belirgin bir artışa yol açması nedeniyle mesane tümörüne neden olmaktadır (54,55). Bu karsinojenler (aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar) böbrek yoluyla atılır ve DNA hasarına neden olduğu ürotelyum üzerinde etki gösterir (56). AÜD kılavuzlarında sigara içen AMH'li hastalar için 3 risk grubu oluşturulmuştur. 10 paket/yıl ve ya hiç sigara içmemek düşük risk faktörü, 10-30 paket/yıl orta risk faktörü, 30 paket/yıl ise yüksek risk faktörü olarak belirlenmiştir (tablo 7.1). Matulewicz ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada 4178 AMH'li hasta değerlendirilmiş, 191 hastada malignite tespit edilmiştir. Bu hastalardan geçmişte veya halen sigara içme varlığının istatistiki olarak anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (57). Langsted ve ark. 2019 yılında yaptıkları prospektif kohort çalışmalarında yaklaşık 99.400 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada sigara içmenin major kanama ile ilişkili olduğu, bu kanamaların intrakranyal, gastrointestinal ve üriner sistem ile ilişkili olduğunu göstermişler ve ayrıca minor kanamalı hastalarında sigara kullanımının maligniteye

eğilim oluşturacağından bahsetmişlerdir (58). Bizim çalışmamızda, hastaların %46.1'nin geçmişte veya şu anda sigara kullandığı görülmüştür. Çalışmada hastaların sigara kullanma durumu hem tek değişkenli hemde çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmüştür ($p=0,01$). Sigara kullanan hastaların sigara kullanmayan göre mesanede tümör olma olasılığını 4,13 (%95 CIA 2,77-7,62) kat fazla olduğu görülmüştür. Bu oran literatürdeki çalışmalar ile benzerdir.

Mesane tümörü gelişimi için mesleki risk faktörü ve mesleki madde maruziyeti de AMH'li hasta grubunda önemli bir etiyolojik ajan olarak bilinmektedir. Mesane kanseri ile güçlü bir şekilde ilişkili ajanlara bakıldığında, sert içme suyunda 300 µg / l'den yüksek konsantrasyonlarda arsenik maruziyeti ciddi bir risk faktörüdür. Mesane kanseri gelişimi için arsenikle beraber en dikkate değer risk faktörleri, kimyasal ürünlerde bulunabilen aromatik aminler (2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin) ve 4,4'-metilenbis'e (2-kloroanilin), boya ve kauçuk endüstrilerinin yanı sıra saç boyaları, boyalar, fungusitler, sigara dumanı, plastikler, metaller ve motorlu taşıt egzozu da oldukça sık karşılaşılan madde maruziyetleri olarak karşımıza çıkmaktadır. 2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin bileşikleri, kimya, boya ve kauçuk endüstrilerindeki ürünlerde ve ayrıca saç boyalarında, mantar ilaçlarında, sigara dumanında, plastiklerde, metal ve motorlu taşıt egzozlarında ve kirletici emisyonlarda bulunabilir. Ayrıca sigaranın (puro, pipo, Mısır nargile, dumansız tütün ve çevresel tütün içimi) yanı sıra, diğer sigara türlerinin de bir etkisinin olduğunu gösteren veriler vardır. Saç boyalarına mesleki olarak maruz kalan kuaför ve berberlerin mesane kanseri riskinin arttığını göstermektedir. Örneğin, saç boyalarının kişisel kullanımıyla ilgili bir çalışma, kalıcı saç boyalarını en az ayda bir, bir yıl veya daha uzun süre kullanan kişilerde mesane kanseri riskinin arttığını göstermektedir (59-65). Nüfus temelli büyük bir vaka kontrol çalışmasında, saç boyalarının kişisel kullanımı değerlendirilmiş ve saç boyası kullanmayanlara kıyasla, kullananların veya maruz kalanların daha fazla mesane kanseri riski (olasılık oranı (OR) 1.9;%95 CI1.1 -3.3) taşıdığı tespit edilmiştir (66). İşlerini 10 yıldan fazla yapan kuaförlerin ise 5 kat daha fazla risk taşıdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (67). Bizim çalışmamızda, AMH'li hastaların %3,8'nin (55 hasta) mesleki risk faktörlerini (kimyasal madde, boya maruziyeti vs.) taşıdığı görülmüştür. Bu mesleklere baktığımızda hastaların büyük bir çoğunluğunu oto sanayi, boya sanayi ve saç boyası (oto boyama, boya maruziyeti, berber, kuaför) ile ilgilendiği belirlenmiştir. Çalışmada hastaların mesleki risk faktörlerine sahip olması mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Çalışmada mesleki riskleri olan hastalarda mesleki risk faktörü olmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda

mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,02$). Yapılan çok değişkenli regresyon analizlerde mesleki riskleri olan hastaların olmayanlara göre mesanede tümör olma olasılığını 1,09 (%95 CIA 0,13-1,23) kat fazla olduğu görülmüştür. Bu oran literatür ile uyumludur.

Sistemik kemoterapik ajanlarında mesane tümörü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. AMH'li hastalarda da bazı kemoterapik ajanlara maruziyetin mesane tümörü gelişimi için bir risk faktörü olduğu AÜD kılavuzlarında belirlenmiştir (tablo 7.2). Bu ajanlar alkilleyici ilaç grubundan olup, neoplastik ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bunlardan 2 tanesi, siklofosfamid ve ifosfamid, hemorajik sistit gelişimi ve mesane tümörü ile ilişkilidir. Ancak bu antineoplastiklerin mesane tümörü geliştirmek için metabolize edilmesi gerekir. Mesane tümörü ile ilişkili ilgili ana metabolit akroleindir. Bu metabolite karşı koruyucu molekül ise Mesna (2-merkaptetan sülfonat) dır (68-70). Ülkemizden yapılan 1018 hastalık bir retrospektif çalışmada, romatolojik hastalıklar nedeniyle siklofosfamid kullanan hastalardan 2 (%0,19) tanesinde mesane tümörü geliştiği görülmüştür. Ortalama mesane tümörü gelişiminin 8 yıl olduğu tespit edilmiş, bu hastaların her ikisinde de klinik olarak asemptomatik mikroskobik hematüri geliştiği ancak takiplerde her iki hastada da makroskobik hematürininde eşlik ettiği gösterilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise, hastaların %4,8'nin analjezik ve alkilleyici (Siklofosfamid, Fenasetin) ajan maruziyeti olduğu görülmüştür. Çalışmada hastaların analjezik ve alkilleyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin) kullanımının mesane tümörüne etki eden bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Siklofosfamid ve Fenasetin, kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,04$). Ancak, yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, analjezik ve alkilleyici ajan (Siklofosfamid/Fenasetin) kullanımının mesane tümörüne etki eden faktörler arasında olmadığı ortaya konulmuş ve skorlama sistemi risk faktörüne alınmamıştır. Bu verilerin literatürden farklı olmasının nedeni olarak, incelediğimiz hastaların siklofosfamid ve ifosfamid ile beraber rutin olarak mesna kullanılması nedeniyle gerek hemorajik sistit, gerekse de mesane tümörü sıklığının oldukça azaltılması olduğunu düşünmekteyiz.

AÜD kılavuzlarında yer alan bir diğer risk faktörü ise AMH'li hastaların takiplerinde veya ilk başvurularında makroskobik hematüri varlığıdır. Tek başına makroskobik hematüri varlığı AÜB kılavuzlarında ileri inceleme gerektirmektedir (Şekil 4.7). Makroskobik hematüri, mesane kanseri teşhisi için en güçlü ilişkili olan semptomdur; pozitif prediktif değer erkeklerde %7,4 (%95 CI: 6,8-8,1) ve kadınlarda %3,4 (2,9-4)'dir (72). Bu nedenle, makroskobik hematüri olması durumunda, ultrason ve ileri ürolojik değerlendirme gerekir. Ultrason, 0,5 cm'den büyük intravezikal lezyonları tespit edebilir. Normal bir ultrasona

rağmen klinik mesane kanseri şüphesi taşıyorsa, sistoskopi bir sonraki tanı testi olacaktır. Makroskobik hematüri için ayırıcı tanı, daha önce AMH için belirtilenlerle ana hatlarıyla aynı sayılır. Bununla birlikte, hematüri derecesi arttıkça, değerlendirme sırasında klinik olarak önemli lezyonların bulunma olasılığı da dikkate değer oranda artar. Ya da başka bir deyişle, asemptomatik mikroskobik hematüriye sahip hastalarda yaşamı tehdit eden lezyonların varlığı daha az orandadır. Spesifik olarak, makroskobik hematüri hastalar arasında %50'sinde kanıtlanabilir bir neden, %20 ila %25'in de ürolojik bir malignite, en yaygın olarak mesane kanseri ve böbrek kanseri görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (73-76). Bizim çalışmamızda, hastaların %21.2'sinde makroskobik hematüri eşlik etmiştir. Bu grup hastaların çoğunu geçmişte bir veya birden kez makroskobik hematüri hikayesi mevcut olup ancak persiste etmediği için ileri ürolojik inceleme yapılmayan (hastane başvurusu olmadığı veya hastaların reddetmesi nedeniyle) ya da takiplerde makroskobik hematüri gelişen hastalar oluşturmaktadır. Çalışmada hastaların takipte makroskobik hematüri gelişme durumu veya geçmişte makroskobik hematüri hikayesi varlığı mesane tümörüne etki eden bir faktör olarak tespit edilmiştir. Takipte makroskobik hematüri olan veya geçmişte makroskobik hematüri hikayesi olan hastaların, olmayan hastalara göre daha yüksek oranlarda mesanede tümöre rastlandığı görülmektedir ($p=0,01$). Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde ise takipte makroskobik hematüri olan hastaların olmayanlara göre mesanede tümör olma olasılığını 2,05 (%95 CIA 1,46-4,71) kat fazla olduğu görülmüştür. Bu oran literatür ile benzerdir.

Kılavuzlarda yer alan bir diğer risk faktörü ise persistan mikroskobik hematüridir. Ancak literatürde risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Jaffe ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada, 372 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan ilk ürolojik değerlendirilmesi negatif olan ve takip edilen 75 hasta takiplerde radyolojik olarak yeniden değerlendirilmiş ve sadece 11 inde AMH'ye neden olan bir neden tespit edilmiştir. Altı hastada böbrek taşı, ikisinde üreter taşı, ikisinde üreter tümörü ve birinde renal pelvis tümörü tespit edilmiştir. Mikrohematüri rezolüsyonu olan 131 hastadan 40 tanesine kendi istekleri üzerine radyolojik değerlendirme uygulanmış ve tamamı normal raporlanmıştır. Yapılan istatistiki değerlendirme de ise persiste eden mikrohematürünün bir risk faktörü olmadığından bahsedilmiştir (77). Yine 2016 yılında bir derlemede, persiste eden mikroskobik hematürisi olan hastaların çok az bir kısmının (%2) nedeninin maligniteye bağlandığı bu yüzden persiste eden AMH'li hastalarda tanı yaklaşımının bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (78). Bizim çalışmamızda, hastaların %24,2'sinin persistan mikroskobik hematüri hikayesi olduğu görülmüştür. Araştırmamızda persiste eden mikroskobik hematüri olan hastalarda tümör gelişme oranlarının daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$). Fakat bu değişkenin malignite üzerinde risk faktörü olarak

görülebilmesi için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, malignite gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Bu konuda literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur ve ortak konsensun bulunmamaktadır.

Kılavuzlarda yer alan ve nadir diğer faktörler ise irritatif boşaltım semptomları varlığı, pelvik radyoterapi hikayesi, kronik üriner sistem enfeksiyonu varlığı, ve yabancı cisim mevcudiyetidir. Tüm bu faktörler hem tek değişkenli hem de çok değişkenli regresyon analizlerinde değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu risk faktörlerinin eşlik ettiği ve malignite gelişen hasta gruplarının tamamında çalışmamızda risk faktörü olan kriterlerin (yaş, sigara, mesleksen maruziyet) en az ikisinin zaten eşlik ettiği görülmüştür.

Tüm bu risk faktörleri değerlendirilerek yaptığımız çalışmada sadece 50 mesane tümörlü hasta belirlenmiştir. Bu oran literatürler benzerdir. 1411 hasta ilk ürolojik değerlendirmede malignite açısından negatif tespit edilmiştir. Bu 50 hastanın yaş ortalaması 61.2 (38-79), 46 sının erkek, 47'sinin sigara hikayesi olduğu görülmüştür. Diğer önemli nokta ise bu 50 hastanın tamamına yakının kas invaziv olmayan düşük dereceli mesane tümörüne sahip olmasıdır. Sadece 1 hastada kas invaziv olmayan yüksek dereceli tümör gelişmiş olup, takiplerde herhangi bir tedavi başarısızlığı ve metastaz lehine bulgu görülmemiştir. Bu grup hastaların ortalama risk puanı 7.56 ($\pm$ 1.64) tespit edilmiştir.

Çalışma için önemli grup AMH nedeniyle ileri ürolojik inceleme yapılan ancak mesane tümörü tespit edilmeyen 1413 hastadır. 1413 hastasında sadece 2'sinin takiplerde mesane tümörü gelişmesi nedeniyle 2.kez ileri ürolojik değerlendirilmesi yapılmış ve mesane tümörü olduğu görülmüştür. Ancak toplamda 1411 hastaya yani tüm AMH hastalarının %96,5'luk bölümüne gereksiz ürolojik inceleme yapılmıştır. Bu hastaların yine büyük bir bölümünde 905 (%55) hastada etiolojik neden belirlenememiştir. Takip edilen 705 hastada da yine 2 ve 3.kez gereksiz tanı prosedürleri uygulanmıştır. Bu grupta ortalama risk puanı 3.61 ($\pm$ 2,98) dır.

Hem mevcut literatür hem de çalışmamızda görüldüğü gibi, AMH olan hastalarda hangi grubun mesane tümörü ile yakın ilişkili olabileceği ve hangi gruba ileri ürolojik inceleme yapılması gerektiği konusu son zamanlarda oldukça önem verilen bir problem gibi görünmektedir. Nitekim 2012 yılından sonra ilk kez 10 Ekim 2020 tarihinde güncellenen AÜD mikrohematüri algoritmasında bu problemi çözmek için risk sınıflaması yapılmış olup, son 2 yılda bu konu ile ilgili risk nomogramları geliştirilmeye çalışılmıştır (1,40,45).

Çalışmamızda da belirttiğimiz gibi risk skorlarının belirlenmesi ile, gereksiz ileri ürolojik inceleme yapılan hasta sayısını azaltmak mümkün olabilir. Ancak çalışmamızın bazı

eksiklikleri de mevcuttur. En önemli eksiklik olarak çalışmanın retrospektif doğası ve internal validasyon kolunun olmaması görülmektedir.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Asemptomatik mikroskobik hematürinin, üriner sistem malignitelerinin nadir bir bulgu olması, ve bu grup hastalarda tespit edilen tümörlerin çoğunun düşük evreli olması nedeniyle, AMH'nin ileri ürolojik incelemeleri sırasında tanı koyma, maliyet ve tanı methodu ile ilişkili riskler arasında bir denge olması gerekir.

AMH hastaları arasında, yaşamı tehdit eden mesane tümörü tespitinden ödün vermeden, gerçekten ileri inceleme gereksinimi olan hasta grubunun belirlenmesi ile, invazif prosedürleri en aza indirmek mümkündür. Çalışmamızda tüm risk faktörlerinin analizi yapılarak bir risk skoru geliştirilmiş ve bu risk skoru 5 ve üzerinde olan grupta 18,25 kat daha fazla tümör gelişimi riski olduğu görülmüştür. Çalışmamızın hastalara doğru bilgi verilmesi konusunda üroloji uzmanlarına katkı sağlayacağı ve gereksiz ileri ürolojik inceleme yapılan hasta sayısını ciddi oranda azaltacağını düşünüyoruz. Ancak internal ve eksternal validasyonlarını içeren daha geniş popülasyonlu randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *Journal of Urology*. 2020; 204: 778-786.
2. Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. *Journal of Urology*. 2011; 185:1698-1703.
3. Sutton JM: Evaluation of hematuria in adults. *JAMA*. 1990; 263: 2475-2480.
4. Copley JB: Isolated asymptomatic hematuria in the adult. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1986; 291: 101-111.
5. Gonzalez AN, Lipsky MJ, Li G, Rutman MP, Cooper KL, Weiner DM, et al. The Prevalence of Bladder Cancer During Cystoscopy for Asymptomatic Microscopic Hematuria. *Urology*. 2019; 126: 34-38.
6. Samson P, Waingankar N, Shah P, Friedman D, Kavoussi L, Han J. Predictors of genitourinary malignancy in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Urologic Oncology*. 2018; 36:10.e1-10.e6.
7. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88: 129-138.
8. Seklehner S, Remzi M, Fajkovic H, Saratlija-Novakovic Z, Skopek M, Resch I, et al. Prospective multi-institutional study analyzing pain perception of flexible and rigid cystoscopy in men. *Urology*. 2015; 85: 737–741.
9. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Teresa Zyczynski, et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *Journal of Medical Economics*. 2007; 10: 119–134.
10. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd, et al. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA*. 1986; 256:224-229.
11. Begg RC. The urachus: its anatomy, histology and development. *Journal of Anatomy*. 1930; 64: 170–183.
12. Alan W. P, Craig A. P, Louis R. K, Roger R. D, Alan J. W. *Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review, 3rd Edition*. 2020.

13. A. Ç. Tufan. Işık Mikroskopik Görseller ve Çizimli Anlatımlarla Histoloji Laboratuvar Kitabı. Bölüm 18. Üriner Sistem Histolojisi. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2019.
14. Brooks JD, Chao W-M, Kerr J. Male pelvic anatomy reconstructed from the visible human data set. *Journal of Urology*. 1998; 159: 868–872.
15. DeLancey JOL. The pubovesical ligament: a separate structure from the urethral supports (“pubo-urethral ligaments”). *Neurourology & Urodynamics*. 1989; 8: 53–62.
16. Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, Thompson SA, et al. A comparative study of human external sphincter and periurethral levator ani muscles. *British Journal of Urology*. 1981; 53: 35–41.
17. Hinman F Jr. *Atlas of urosurgical anatomy*. Philadelphia: Saunders; 1993.
18. Burnett AL. Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: a review. *Urology*. 1995; 45: 1071–1083.
19. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015. Accessed December 2019.
20. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Archiv*. 2015; 466: 589-594.
21. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European Urology*. 2013; 63: 234-241.
22. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011; 306: 737-745.
23. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *International Journal of Epidemiology*. 2016; 45: 857-870.
24. 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. *Occupational and Environmental Medicine*. 2014; 71: 667-674.
25. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. UroScreen Study Group. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical

- workers with exposure to aromatic amines. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2014; 87: 715-724.
26. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018; 110:527-533.
 27. 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 Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014; 23:1529-1538.
 28. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2016; 352: i1541.
 29. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C, Editor. Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA, 2017.
 30. 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 Systematic Review. *European Urology*. 2017;72:801-813.
 31. 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. *British Journal of Urology*. 2016; 117: 783-786.
 32. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *Journal of Urology*. 2012; 188: 2473-2481.
 33. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd, et al. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA*. 1986; 256:224-229.
 34. Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *Journal of Urology*. 1990; 144: 99-101.

35. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *British Journal of Urology*. 1996; 78:691-696.
36. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, Rose P, Walter FM, Hamilton WT. Clinical features of bladder cancer in primary care. *British Journal of General Practice*. 2012; 62:e598-604.
37. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88: 129-138.
38. Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DM. Rapid diagnostic service for patients with haematuria. *British Journal of Urology*. 1994; 73: 147-151.
39. Hiatt RA, Ordoñez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1994; 3: 439-443.
40. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *Journal of Urology*. 2012; 188: 2473-2481.
41. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BW, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *Journal of Urology*. 2010; 183: 76-80.
42. <https://tig.saglik.gov.tr/TR,67390/kamu-saglik-hizmetleri-fiyat-tarifesi-guncellenmistir.org>
43. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract. *American Journal of Roentgenology*. 2009; 192: 1488-1493.
44. Prince MR, Weinreb JC. Notice of Withdrawal: MR Imaging and Gadolinium: Reassessing the Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Severe Renal Disease. *Radiology*. 2018; 286: 120-121.
45. Rabinowitz DE, Wood AM, Marziliano A, Perez-Orozco A, Ng A, Diefenbach MA, et al. Use of a Risk Stratification Tool to Guide Evaluation of Patients With Asymptomatic Microscopic Hematuria. *Urology*. 2020; 141:27.e1-27.e6.

46. Kang M, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, et al. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: a large case series of a Korean population. *International Journal of Urology*. 2015; 22: 389-393.
47. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner C, Hennenlotter J, Christos PJ, Stenzl A, et al. Accurate risk assessment of patients with asymptomatic hematuria for the presence of bladder cancer. *World Journal of Urology*. 2012; 30: 847-852.
48. Froom P, Gross M, Ribak J, Barzilay J, Benbassat J. The effect of age on the prevalence of asymptomatic microscopic hematuria. *American Journal of Clinical Pathology*. 1986; 86: 656-7.
49. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Wehbie JM, Rust P. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer*. 1989; 64: 2361-2367.
50. Froom P, Froom J, Ribak J. Asymptomatic microscopic hematuria is investigation necessary? *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50: 1197-1200.
51. Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of Common Diagnostic Approaches for Evaluation of Asymptomatic Microscopic Hematuria. *JAMA Internal Medicine*. 2017; 177: 800-807.
52. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2004; 83: 1-1438.
53. Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, Rothman N. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2006:1101-1127.
54. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Research Journal*. 1994; 54: 5284-5295.
55. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chemical Toxicology Research*. 2001; 14: 767-790.
56. Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2013; 27: 2090-2100.

57. Matulewicz RS, Rademaker A, Meeks JJ. A simplified nomogram to assess risk of bladder cancer in patients with a new diagnosis of microscopic hematuria. *Urologic Oncology*. 2020; 38: 240-246.
58. Langsted A, Nordestgaard BG. Smoking is Associated with Increased Risk of Major Bleeding: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019; 119: 39-47.
59. Meliker JR, Nriagu JO: Arsenic in drinking water and bladder cancer: review of epidemiological evidence. *Trace Metals and other Contaminants in the Environment* 2007; 9: 551-584.
60. Kuper H, Boffetta P, Adami HO: Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *Journal of Internal Medicine*. 2002; 252: 206-224.
61. Volanis D, Kadiyska T, Galanis A, Delakas D, Logotheti S, Zoumpourlis V: Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. *Toxicology Letters*. 2010, 193: 131-137.
62. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA: A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control*. 2002, 13: 83-90.
63. Iscovich J, Castelletto R, Esteve J, Munoz N, Colanzi R, Coronel A, et al. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *International Journal of Cancer*. 1987, 40: 734-740.
64. Hirayama T: Passive smoking and cancer: an epidemiological review. *Gann Monograph on Cancer Research*. 1987, 33: 127-135.
65. Burch JD, Rohan TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, et al. Risk of bladder cancer by source and type of exposure: a case control study. *International Journal of Cancer*. 1989; 44: 622-628.
66. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK: Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2001; 91: 575-579.
67. Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt H: Occupational exposure and urological cancer. *World Journal of Urology*. 2004; 21: 382-391.
68. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology*. 2018; 74: 784-795.

69. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2010.
70. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urologic Oncology*. 2012; 30: 199-211.
71. Yilmaz N, Emmungil H, Gucenmez S, Ozen G, Yildiz F, Balkarli A, et al. Incidence of Cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. *Journal of Rheumatology*. 2015; 42: 1661-1666.
72. Eisenhardt A, Heinemann D, Rübber H, Heß J. Haematuria work-up in general care-A German observational study. *International Journal of Clinical Practice*. 2017; 71.
73. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Journal of Urology*. 1989; 141: 350-355.
74. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *Journal of Urology* 2000; 163: 524–527.
75. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol driven haematuria clinic. *British Journal of Urology*; 97: 301–305.
76. Eigner EB, Freiha FS. The fate of the remaining bladder following supravescical diversion. *Journal of Urology*. 1990; 144: 31–33.
77. Jaffe JS, Ginsberg PC, Gill R, Harkaway RC. A new diagnostic algorithm for the evaluation of microscopic hematuria. *Urology*. 2001; 57: 889-894.
78. Yaxley JP. Urinary tract cancers: An overview for general practice. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016; 5: 533-538.