

Hematüri göz ardı edilebilir mi?

Dr. Ata Özen, Dr. Ali Barbaros Başeskioglu, Dr. Cavit Can

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Hematüri ürologların, aile hekimlerinin ve diğer branşlardaki hekimlerin sıkça karşılaştığı bir durumdur. Kimi zaman hekime başvuru nedeni olabilir ya da hastanın değerlendirilmesi sırasında tesadüfen saptanabilir. Hematüri ciddi bir hastalığın habercisi olabileceği gibi hastanın hayatını tehdit etmeyen benign bir durum olabilir ya da herhangi bir sebebi bulunmayabilir. Öyleyse günlük pratiğimizde sık karşılaştığımız bu durumun değerlendirilmesindeki kriterler ne olmalıdır? Hematüriyi değerlendirirken, gereksiz yere tetkik yapmaktan nasıl kaçınabileceğimiz gibi, alta yatan ciddi bir hastalığın atlanmasını nasıl önleyebileceğimiz önemlidir. Bu derlemede literatür bilgileri eşliğinde bu sorulara cevaplar bulmaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: Makroskopik hematüri, mikroskopik hematüri, ürogenital tümörler

ABSTRACT

Hematuria is a common condition for the urologists, family physicians and physicians in other specialties. It can be a reason to go physician or determined incidentally during evaluation of the patient. Hematuria may be a herald to underlying serious disease as well as a benign condition doesn't threaten the patient's life or may be not any reason. So what is the criteria for the assessment of this frequently encountered situation in our daily practice. It is important that, how can we avoid unnecessary test when evaluating hematuria as well as how can we prevent skipped a serious disease. In this review we tried to find answers to questions with literature.

Key words: macroscopic hematuria, microscopic hematuria, urogenital malignancies

İletişim (✉): ccan@omu.edu.tr

Hematüri

Hematüri toplumda sık görülen ve prevalansı %2,5'tan %20'ye kadar değişen klinik bir bulgudur (1,2). Hematüri pratikte karşımıza iki şekilde çıkar. Hastanın daha hızlı şekilde hekime gelmesini sağlayan, idrarda gözle görülebilecek miktarda kan olması makroskopik hematüri olarak tanımlanır. Kanamanın gözle görülebilmesi için her 1000 ml idrarda 1 ml kan olması yeterlidir (3). Bir diğeri ise AUA klavuzlarında belirtildiği şekilde, 2-3 hafta aralıklarla yapılan 3 idrar analizinin 2'sinde mikroskopik incelemede her büyük büyütme alanında 3'ten fazla kırmızı kan hücrelerinin bulunması olarak tanımlanan mikroskopik hematüridir (2,4).

Hematürinin tespiti

Hematürinin tespiti ve derecesi kantitatif olarak her 1 ml idrarda ki kırmızı kan hücresi sayılarak (chamber count) bulunabilir ya da santrifüje edilen üriner sedimentte direkt bakı (sediment count) ile veya indirekt olarak dipstick ile tespit edilir (4). Chamber count yöntemi daha hassas ve daha sensitif olmasına rağmen, uygulaması kolay, daha az zaman alması ve daha ucuz olması nedeniyle sediment count yöntemi tercih edilir (5). Dipstick testi hematürinin tespiti için en basit test olup test çubuğundaki oksidasyona bağlı renk değişimi olarak değerlendirilir. Ancak, eritrosit varlığını kesin olarak göstermez. Hemoglobüri, myoglobulinüri, konsantre idrar gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir. Dipstick testinin sensitivitesi %90'lar civarındayken spesifitesi %65-%99'a kadar değişen bir aralıkta yer

Tablo 1. Hematüriyi taklit eden kırmızı idrar nedenleri

Dipstick pozitif	Dipstick negatif
- Hemoglobüri (hemoliz, sepsis, diyaliz)	- İlaçlar (sülfonamidler, nitrofurantoin, salisilatlar)
- Myoglobüri (ketoasidoz, miyozit, travma)	- Gıdalar (pancar, gıda boyası)
	- Metabolitler (porfirin, homogentisik asit)

alır ve mikroskopi ile karşılaştırıldığında düşüktür (5,6). Şu unutulmalıdır ki hematürinin tespiti için idrar örneği taze olmalı, uygun şekilde alınmalı, orta akım idrarı olmalı ve daha ileri incelemelere başlamadan önce dipstick testinin sonucu mutlaka mikroskopiyle teyit edilmelidir (4,7). Çünkü pseudoematüri denilen ve eritrosit olmaksızın da idrar renginin kırmızı olduğu durumların ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 1).

Hematürinin kaynağına göre değerlendirilmesi

Hematüri üriner sistemin herhangi bir yerinden kaynaklanan, makroskopik ya da mikroskopik olabilen ve malign hastalıkları da içeren birçok hastalığın işareti olabilir. Bu sebeple özellikle nefrologları ilgilendiren böbrek glomerüllerinden kaynaklı nefrolojik ve üriner sistemin diğer kısımlarından kaynaklı ürolojik hematüri olarak ikiye ayrılabilir. Bu iki durumun ayırıcı tanısı gerekir. Dismorfik eritrositlerin,

Tablo 2. Glomerüler hematüri nedenleri

Bozukluk	Hasta
- Iga nefropatisi (Berger has.)	30
- Mesangioproliferatif GN	14
- Fokal segmental proliferatif GN	13
- Alport send.	11
- Membranöz GN	7
- Mesengiokapiller GN	6
- Fokal segmental sklerozis	4
- Sınıflandırılmayan	4
- SLE	3
- Postenfeksiyöz GN	2
- Subakut bakteriyel endokarditis	2
- Diğerleri	4
Toplam	100

Tablo 3. Asemptomatik mikroskopik hematüri nedenleri

Yaşamı tehdit eden	Önemli-tedavi gerektiren	Önemli-takip gerektiren	Önemsiz
- Mesane kanseri	- Böbrek taşı	- Radyasyon sistiti	- Üretrotrigonit
- Renal hücreli kanser	- VUR	- Mesane divertikülü	- Renal kist
- Prostat kanseri	- Bakteriyel sistit	- Atrofik böbrek	- Duplike toplayıcı sistem
- Üreter transizyonel hücreli tm	- Mesane taşı	- Mesane boynu darlığı	- Prostat taşı
- Renal transizyonel hücreli tm	- UP darlık	- İntersitisiyel sistit	- Mesane boynu polibi
- Metastatik karsinom	- Renal parankimal hastalık	- Asemptomatik BPH	- Üretral polip
- Üretral kanser	- Semptomatik BPH	- Papiller nekroz	- Mesane telenjektazisi
- Penil kanser	- Üretral darlık ya da mea darlığı	- Renal A-V fistül	- Skarlı böbrek
- Renal lenfoma	- Mesane papillomu	- Renal kontüzyon	- Trabeküle mesane
- Abdominal aort anevrizması	- Mikobakteriyel sistit	- Polikistik böbrek	- Üretral karüncül
	- Piyelonefrit	- Prostatit	- Pseudomembranöz tirigonit
	- Hidronefroz	- Sistitis sistika/glandularis	- Üretrit
	- Üreter taşı	- Nörojenik mesane	- Pelvik böbrek
	- Renal arter darlığı	- Sistitis sistika/glandularis	- Kaliks divertikülü
	- Renal ven trombozu	- Üreterosel	- Egzersize bağlı
		- Eosinofilik sistit	
		- Fimozis	

kırmızı kan hücresi silendirlerinin ve proteini-nürinin olması glomerüler hematüriyi düşündürür. Ürolojik orjinli hematürilerde idrardaki protein konsantrasyonu 100 ile 300 mg/dl'yi ya da dipstikle +2 ile +3 değerini geçmez ve bu miktardaki proteinüri genellikle glomerüler ya da tubulointerstisyel renal hastalığı gösterir. Santrifüje idrar sedimentindeki eritrositlerin morfolojik incelemesi de kaynağın belirlenmesine yardımcı olabilir. Glomerüler hastalıklara bağlı hematüride eritrositler dismorfiktir ve çok değişik morfolojik değişiklikler gösterir. Bunun aksine tubulointerstisyel böbrek hastalıklarında ve ürolojik kaynaklı hastalıklarda eritrositler küre şeklindedir. Aynı zamanda belirgin patolojisi olmayan minimal hematürisi olan bireylerde eritrositler karakteristik olarak dismorfiktir ama saptanan hücre sayısı nefrolojik hastalığı olanlardan çok daha azdır (7) (Tablo 2).

Makroskopik hematüri

Makroskopik hematüri, genellikle altta yatan önemli bir patolojiyi işaret eder. Makroskopik hematürili hastaların en az yarısında önemli bir ürogenital sistem hastalığı bulunmaktadır (7,8). Bu nedenle, makroskopik hematürinin altta yatan nedenini belirlemek için ileri değerlendirme gerektirdiği konusunda tartışma yoktur (4). Makroskopik hematürisi saptanan bir hastanın detaylı ürolojik değerlendirilmesi gereklidir.

Hematürinin oluş şekli, pıhtı varlığı ve özel bir şekil almış olması, ağrının eşlik etmesi ve işemenin hangi bölümünde olduğu klinik değerlendirmede önem taşır. Başlangıç hematürisi sıklıkla üretra kaynaklıdır ve çoğunlukla inflamasyona sekonder gözlenir. Total hematüri mesane ve üst üriner sistem kaynaklı iken terminal hematüri mesane boynu ve prostatik üretra kaynaklıdır. Hematüri öncesi olan yan ağrısı çoğunlukla üreter taşıyı işaret

Tablo 4. Risk faktörleri

- Sigara
- Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu
- İrritatif işeme semptomları
- Pelvik radyasyona maruz kalma
- Siklofosamid tedavisi almış olmak
- 40 yaşın üstünde olmak
- Kimyasallara (Benzenler, aromatik aminler) maruz kalmak
- Önceden makroskopik hematüri hikayesi
- Kontrolsüz analjezik kullanımı (fenasetin...)

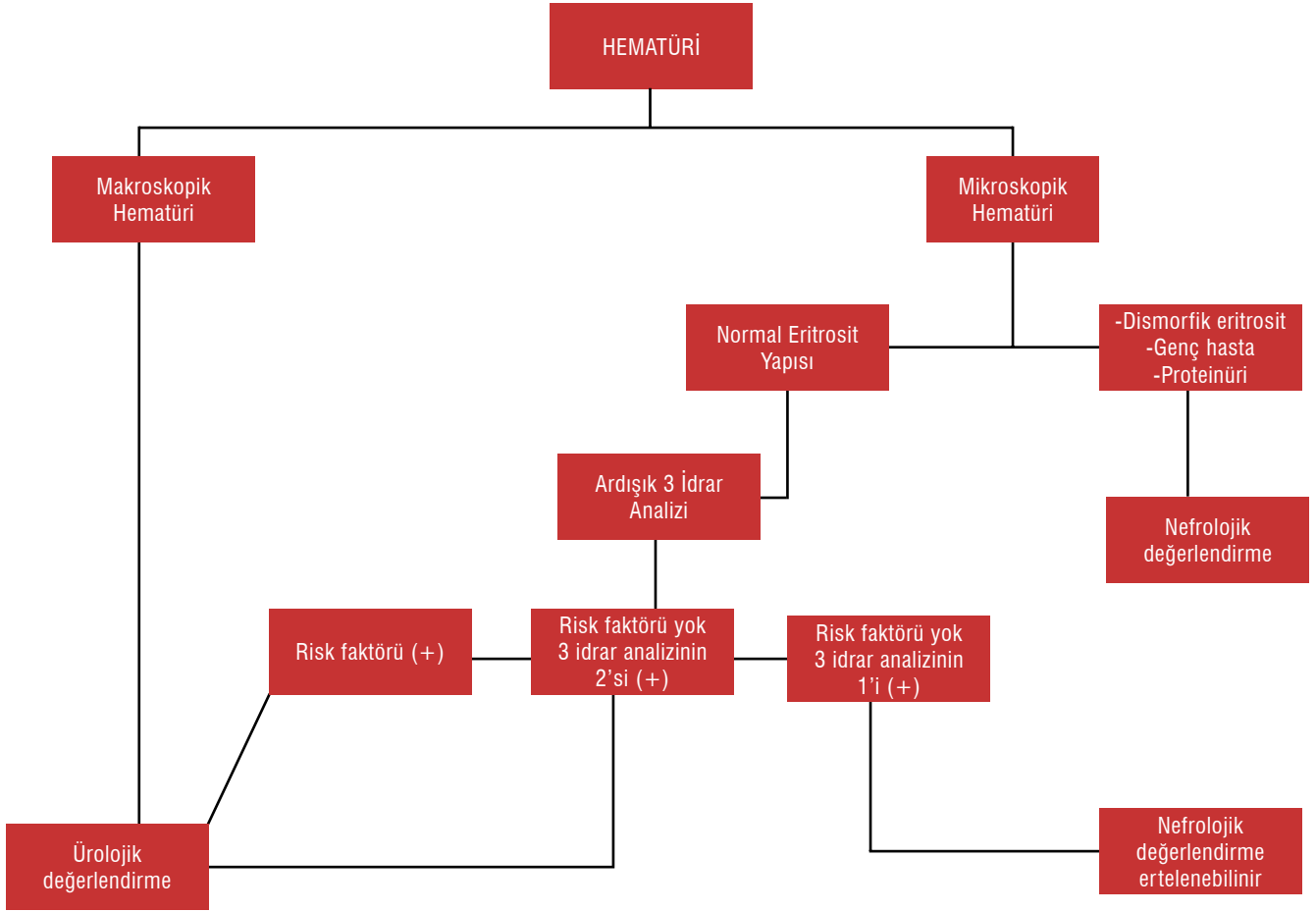
ederken ağrısız pıhtılı hematürinin en sık sebebi mesane kanseridir. Üreterin şeklini almış pıhtılar üst üriner sistem patolojilerini işaret eder.

Mikroskopik hematüri

Genel toplamda bakıldığında makroskopik hematürili hastaların %40'ında altta yatan bir üriner sistem tümörü bulunurken mikroskopik hematürili hastalarda bu oran yaklaşık %5'tir (4,8,9). Aynı zamanda, mikroskopik hematürili hastaların da %40'ında altta yatan bir neden bulunmamaktadır (1). Hematüri her zaman bir hastalığın belirtisi olmayabilir. Yapılan çalışmalarda normal bireylerin %9-%18'inde bir dereceye kadar hematüri saptanabileceği gösterilmiştir (2,10). İdrar örneği verilmeden önce yapılan bazı aktiviteler de geçici hematüriye sebep olabilir. Bunlara örnek olarak fiziksel egzersiz, cinsel aktivite ve travma verilebilir. Bu yüzden asemptomatik mikroskopik hematürinin tanısı, değerlendirilmesi ve takibi konusunda sıkıntı yaşanmaktadır. Asemptomatik mikroskopik hematüri nedenleri olabilecek hastalıklar ve durumlar Tablo 3'te belirtilmiştir.

Şu bilinmelidir ki daha önceden pozitif bir test saptanan hastanın kontrol testinin negatif olması önemli bir hastalığın dışlanmasını sağlamaz. Çünkü, ürolojik tümörlere bağlı hematüri genellikle aralıklı olma özelliğine sahiptir (4). Mariani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uygun şekilde toplanmış 3 idrar örneğinin 2'sinde 3'ten fazla eritrosit görülmesi mikroskopik hematüri olarak kabul edilmiş ve uygun şekilde değerlendirilmesi önerilmiştir (2). Kanıta dayalı olarak yapılmış metaanalizlere göre tek bir test ile önemli bir patoloji arasında tanısal bir ilişki yoktur (11). Ancak hematüri için güvenli bir alt limit de yoktur ve idrar analizinde 1 veya 2 eritrosit görülen hastalarda da

Tablo 5. Hematürili hastaya yaklaşım



değerlendirmenin ertelenmesi için mutlaka risk faktörlerine göre karar verilmelidir (1,4).

Özellikle mikroskopik hematürili hastalarda klinik önem oldukça değişkenlik gösterdiğinden hastanın değerlendirilmesinde ve hematürinin göz ardı edilip edilmemesinde risk faktörlerinin varlığı büyük önem taşır (Tablo 4). Yüksek riskli hasta grubunda (özellikle sigara kullanımı ve kimyasal madde maruziyeti) tek bir idrar örneğinde bile en az 3 eritrosit görülmesi genel ürolojik değerlendirmeyi gerektirir (4). Önemli risk faktörlerinden biri de hastanın yaşıdır. Genç hasta popülasyonunda üriner sistem kanserleri daha az görüldüğünden hematüriye yol açan önemli bir etiyolojik neden görülme oranı %0-7,2'dir (12). Bu yaş grubunda glomerüller sebepler daha önde olduğu için bir nefroloji uzmanı tarafından değerlendirme daha uygun olacaktır. Altmış yaşın üstünde, mikroskopik hematüri nedeniyle başvuran erkek hastalar değerlendirildiğinde, %52 oranında ürolojik hastalık, %1-5 oranında mesane tümörü görülmüştür (13). Genel popülasyonda mikroskopik hematürisi pozitif olan hasta grubunda yapılmış bir çalışmada ürolojik veya nefrolojik hastalık oranı %13-50, kanser tanısı alma prevalansı ise %1-2 olarak bulunmuştur (14). Çeşitli hasta gruplarında

yapılmış çalışmalarda kanser saptanma oranlarındaki farklılıkların sebebi çalışmalardaki grupların farklılığından kaynaklanmaktadır. AUA klavuzları; asemptomatik mikroskopik hematürili hastalarda, ürolojik veya nefrolojik hastalık görülme riski varsa değerlendirmeyi önermektedir (4). Buna karşın İngiliz klavuzları; herhangi bir derecedeki hematürinin tedavi edilebilir bir patolojiyi işaret edeceğini ve risk faktörleri olmasa da değerlendirme gerekliliğini belirtmektedir (15). Edwards ve ark.'nın hematüri nedeniyle başvuran 4020 hastalık bir çalışmasında, hastalara ileri tetkik uygulanması için yaş, cinsiyet, hematürinin derecesi ve hematürinin devamlılığı gibi kriterlere bakılması gerektiği belirtilmiştir (16). Hematüri ile başvuran hastaların değerlendirilmesi için birçok algoritmalar oluşturulmuştur. Bu derlemede daha pratik ve uygulamaya yönelik bir algoritma Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tarama gerekli midir?

İdrar tahlilindeki hematürinin gelişebilecek bir kanserin öncüsü olarak tarama amaçlı kullanımı tartışmaya açıktır. Burada sorulması gereken soru hangi hastalığa asemptomatik durumda erken tanı koymak istediğimizdir.

Böbreğin malign olmayan hastalıklarında tanı çoğunlukla böbrek biyopsisi ile konduğu için sadece mikroskopik hematürisi olan ve hiçbir şikayeti olmayan hastalarda prosedür çok ta uygulanabilir değildir. Diğer yandan, ürogenital tümürlü hastaların ne kadarının erken dönemde sadece mikroskopik hematüri ile başvurduğudur. Friedman ve arkadaşlarının, mesane kanseri tanısında mikroskopik hematüri taramasının yeri olduğunu öne süren çalışmalarının (17) yanı sıra, İsveç'te yapılan toplum bazlı bir çalışmada (18), yeni tanı alan mesane tümürlü hastaların sadece %4'ünde, Amerika'da yapılan çalışmada da (14) %6'sında tek semptomun mikroskopik hematüri olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, Amerikan tümör kayıtlarının incelenmesi sonucunda; mikrohematüri açısından tarama yapıp tümör saptanan hastalar ile tarama yapılmadan tümör saptanan hastalar karşılaştırıldığında, hastaların tümör evresi ve grade'i arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (19). Böbrek tümörleri de görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeyle birlikte asemptomatik dönemde daha fazla tanı almaya başlamıştır. Böbrek tümörlerinde de mikrohematüri nadir görülür ve mikrohematüri tespit edilerek tanı alan hasta oranı sadece %8'dir ve bu oran insidental olarak tanı alanlara göre çok daha

düşüktür (20). Amerikan ve Kanada Koruyucu Sağlık Örgütleri, semptomu olmayan hastalarda mesane tümörü için rutin hematüri taramasının gereksiz olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde, AUA tarafından da tarama yapılması önerilmemektedir (4).

Takip nasıl yapılmalıdır?

Mikroskopik hematüri hastaların takibinde net bir fikir birliği ve takip stratejisi bulunmamaktadır. Son dönemlerde yapılmış ve 1575 kişinin dahil olduğu bir çalışmada, asemptomatik hematüri sonrası yapılan değerlendirilmesi negatif olan hasta grubunda mesane kanser gelişimi çok düşük oranda bulunmuş, bu hastalara izlem yapılması sorgulanmıştır (21). İlk ürolojik değerlendirmesi

negatif olan hematüri tespit edilmiş hastaların küçük bir kısmında (%1-3) sonradan ürolojik bir tümör gelişme riski nedeniyle AUA tarafından, hastaların 6, 12, 24 ve 36. aylarda idrar analizi, sitoloji ve kan basıncı ölçümleri ile takip edilmesi önerilmekte, 3. yıldan sonra takibe gerek olmadığı belirtilmektedir (4,22).

Önemli Noktalar

- Makroskopik hematüri her zaman önemli bir klinik bulgudur ve geniş değerlendirme gerektirir.
- Hematürinin değerlendirilmesinde hastanın yaşı, semptomların olması ve risk faktörlerinin varlığı önemlidir.

- Dipstik ile değerlendirilmede hematüri saptanan hastalarda, idrar örneğinin mikroskopik bakışı ek katkı sağlar ve üroloji konsültasyonu öncesi yapılması gereklidir.
- Asemptomatik mikroskopik hematüri ardışık üç idrar tetkiki ile değerlendirilir. Risk faktörlerinin olmaması ve üç tetkikten ikisinin negatif olması hematüriyi göz ardı ettirebilir.
- Mikrohematüri üriner sistem kanserleri için zayıf bir belirteçtir.
- Antikoagulan kullanımı esnasında gözlenen mikro-makroskopik hematüri üriner sistem patolojisini ekarte ettirmez.
- Asemptomatik mikroskopik hematüri hastaların yaklaşık olarak %40'ında hematüri nedeni belirlenemeyebilir.

Kaynaklar

1. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol.* 2000;163(2): 524-527.
2. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol.* 1989;141: 350-355
3. Hageman N, Aronsen T, Tiselius HG. A simple device (Hemostick) for the standardized description of macroscopic hematuria: our initial experience. *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40: 149
4. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology.* 2001;57(4): 599-603
5. Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, et al: Dipstick chemical urinalysis: an accurate cost effective screening test. *J Urol.* 1984;132: 64-66
6. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol.* 1987;137: 919-922
7. Glenn S, Gerber MD, Charles B, Brendler MD. Evaluation of the urologic patient: History, physical examination, and urinalysis. *Campbell-Walsh Urology.* Ninth Edition. Philadelphia. 2007: 81-110
8. Carter WC 3rd, Rous SN. Gross hematuria in 110 adult urologic hospital patients. *Urology.* 1981;18(4): 342-344
9. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348(23): 2330-2338
10. Mohr DN, Offord KP, Owen RA et al: Asymptomatic microhematuria and urologic disease: a population based study. *JAMA.* 1986;256: 224-229
11. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2006;10(18): 1-282
12. Benbassat J, Gergawi M, Offringa M, Drukker A. Symptomless microhaematuria in schoolchildren: causes for variable management strategies. *QJM.* 1996;89: 845-854.
13. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick hematuria and bladder-cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ.* 1989;299: 1010-1012.
14. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA. Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology.* 1995;46: 484-489
15. Department of Health. Guidelines for urgent referral of patients with suspected cancers, London: Department of Health, 2004
16. Edwards T, Dickinson A, Natale S, Gosling J, McGrath J. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol driven hematuria clinic. *BJU.* 2006;97: 301-305
17. Friedman GD, Carroll PR, Cattolica EV, Hiatt RA. Can hematuria be a predictor as well as asymptomatic or sign of bladder cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5: 993-996.
18. Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer-influence of psychosocial parameters and level of health care provision. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27: 363-369
19. Messing EM, Young TB, Hunt TB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology.* 1995;45: 387-396
20. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, Miyao N, Takahashi A, Masumori N, et al. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. *Eur Urol.* 1991;19: 109-113
21. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A et al. Long term outcome of patients with a negative work up for asymptomatic microhematuria. *Urology.* 2010;75: 20-26
22. Grossfeld GD, Wolf JS, Litwin MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll P. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy recommendations. Part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology.* 2001;57(4): 604-610