

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KTÜ FARABİ HASTANESİ, TRABZON NUMUNE HASTANESİ,
TRABZON FATİH DEVLET HASTANESİ, AKÇAABAT DEVLET HASTANESİ,
VAKFIKEBİR DEVLET HASTANESİ, OF DEVLET HASTANESİ,
SÜRMENE DEVLET HASTANESİ, RİZE 82.YIL DEVLET HASTANESİ,
RİZE DEVLET HASTANESİ, PAZAR DEVLET HASTANESİ,
ARTVİN DEVLET HASTANESİ VE GÜMÜŞHANE DEVLET HASTANESİ
ÜROLOJİ POLİKLİNİKLERİNDE HEMATÜRİ TESPİT EDİLMİŞ HASTALARDA
MESANE KANSERİ VARLIĞININ NMP22 BLADDERCHEK TESTİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

**DETECTION OF BLADDER CANCER IN PATIENTS WITH HEMATURIA USING
NMP22 BLADDERCHEK TEST IN PATIENTS WHO ADMITTED TO UROLOGY
POLYCLINICS OF KTU FARABI HOSPITAL, TRABZON NUMUNE HOSPITAL,
TRABZON FATI H STATE HOSPITAL, AKCAABAT STATE HOSPITAL,
VAKFIKEBIR STATE HOSPITAL, OF STATE HOSPITAL,
SURMENE STATE HOSPITAL, RIZE 82.YIL STATE HOSPITAL,
RIZE STATE HOSPITAL, PAZAR STATE HOSPITAL, ARTVIN STATE HOSPITAL
AND GUMUSHANE STATE HOSPITAL**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özgür KOÇ

TRABZON – 2010

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KTÜ FARABİ HASTANESİ, TRABZON NUMUNE HASTANESİ,
TRABZON FATİH DEVLET HASTANESİ, AKÇAABAT DEVLET HASTANESİ,
VAKFIKEBİR DEVLET HASTANESİ, OF DEVLET HASTANESİ,
SÜRMENE DEVLET HASTANESİ, RİZE 82.YIL DEVLET HASTANESİ,
RİZE DEVLET HASTANESİ, PAZAR DEVLET HASTANESİ,
ARTVİN DEVLET HASTANESİ VE GÜMÜŞHANE DEVLET HASTANESİ
ÜROLOJİ POLİKLİNİKLERİNDE HEMATÜRİ TESPİT EDİLMİŞ HASTALARDA
MESANE KANSERİ VARLIĞININ NMP22 BLADDERCHEK TESTİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

**DETECTION OF BLADDER CANCER IN PATIENTS WITH HEMATURIA USING
NMP22 BLADDERCHEK TEST IN PATIENTS WHO ADMITTED TO UROLOGY
POLYCLINICS OF KTU FARABI HOSPITAL, TRABZON NUMUNE HOSPITAL,
TRABZON FATI H STATE HOSPITAL, AKCAABAT STATE HOSPITAL,
VAKFIKEBIR STATE HOSPITAL, OF STATE HOSPITAL,
SURMENE STATE HOSPITAL, RIZE 82.YIL STATE HOSPITAL,
RIZE STATE HOSPITAL, PAZAR STATE HOSPITAL, ARTVIN STATE HOSPITAL
AND GUMUSHANE STATE HOSPITAL**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özgür KOÇ

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Güner Kemal ÖZGÜR

TRABZON - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane Tümörleri.....	3
2.1.1. Temel ve Klinik Biyoloji	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. Moleküler Epidemiyoloji ve Patogenez.....	7
2.1.5. Sınıflandırma.....	7
2.1.5.1. Karsinoma İn Situ (CIS).....	7
2.1.5.2. Ürotelyal Karsinom	8
2.1.5.3. Skuamöz Hücreli Karsinom	8
2.1.5.4. Adenokarsinom	9
2.1.5.5. Küçük Hücreli Karsinomlar	9
2.1.5.6. Non-Epitelyal Tümörler	10
2.1.6. Evrelendirme	10
2.1.7. Klinik Bulgular.....	11
2.1.8. Laboratuar Bulguları	11
2.1.9. Sistoüretroskopi.....	12
2.1.10. Tümör Belirleyicileri.....	12
2.1.10.1. İdrar Sitolojisi	13
2.1.10.2. FISH (fluorescence in situ hybridization)	13
2.1.10.3. Mikrosatellit DNA Analizi	14
2.1.10.4. “Bladder” Tümör Antijen (BTA) Testi	14
2.1.10.5. Fibrin-Fibrinojen Yıkım Ürünleri.....	14
2.1.10.6. Telomeraz	15
2.1.10.7. Hyalüronik Asit ve Hyalüronidaz (HA ve HAaz)	15
2.1.10.8. Immunocyt.....	15
2.1.10.9. Sitokeratinler	15
2.1.10.10. Nükleer Matriks Protein (NMP-22) Testi.....	16
2.1.10.11. NMP22 BladderChek Testi (NMP22 BC).....	16

3. MATERYAL VE METOD	18
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR.....	46

1. GİRİŞ

Mesane tümörleri görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 5. ürogenital sistem tümörleri içinde ise 2. sırada yer almaktadır. İlk tanı anında %70'e varan oranda yüzeysel yerleşimlidir. Bunların da %10-20' si progresyon gösterip kasa invaziv hale gelir. Tümör evre ve derecesinin rekürens ve progresyon üzerinde belirgin etkisi vardır. Düşük grade'li Ta lezyonlarda rekürens oranı %50-70 iken, progresyon şansı %5'dir. Oysa yüksek gradeli T1 lezyonlar 3 yıl içinde %80'den fazla rekürens, %50 oranında da progresyon göstermektedir (1).

Günümüzde sistoskopi; hematurili hastaların değerlendirilmesinde ve mesane tümörlerinin tanısında ve rekürenslerin takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak sistoskopi, %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olmayan, özellikle karsinoma in situ (CIS) gibi yüzeysel lezyonlarda yetersiz kalabilen, invaziv ve maliyeti yüksek bir tanı yöntemidir. Sistoskopinin bu dezavantajları sitoloji ile giderilmeye çalışılmıştır. Mesane tümörü tanısıyla izlenen hastalarda idrar sitolojisinin duyarlılığı %23-44 arasında bulunmuştur. Düşük "grade"li tümörlerde sensitivite oranının düşük izlenmesi, incelemenin subjektif olması; hatta aynı patolog tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilmesi gibi nedenlerle sitoloji sistoskopinin eksiklerini gidermede yetersiz kalmıştır. Bu nedenlerle, farklı yöntemler konusunda çalışmalar hız kazanmıştır. Tümör markırları bu noktada çalışmaların en fazla yoğunlaştığı alanlardır. Tümörün tespiti ve izlenmesinde kullanılacak ideal testin hızlı sonuç veren, idrar içindeki bileşenlerden etkilenmeyen, invaziv olmayan, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, aynı doğrulukla kendi içinde ve diğer merkezler arasında tekrar edilebilen, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir test olması gerekmektedir (2,3). Mesane kanseri tespit edilen hastalarda erken tanı için yapılan hiçbir test gereksiz değildir (4).

Bu çalışmada hematürili kişilerde tarama testi olarak ya da sistoskopinin etkinliğini arttıracak yöntem olarak ileri sürölen, FDA tarafından onaylanmış, NMP22 Bladderchek testi ile incelemesi sonlandırılmamış ancak test pozitifliği nedeniyle şüphesi artmış kişilerde mesane tümörlerinin veya üst üriner sistem epitel alanlarına ait tümörlerin yakalanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Tümörleri

Mesane tümörleri, görülme sıklığı açısından ürogenital sistem tümörleri içerisinde ikinci sırada, tüm kanserler içerisinde ise erkeklerde 4., kadınlarda ise 8. sırada yer almaktadırlar. Kanser ölümlerinin ise %3 ile %5'inden sorumludurlar(5). Tümör grade ve stage'inin rekürens ve hastalığın progresyonu üzerinde belirgin etkisi bulunmaktadır. Ayrıca tümörün grade'i ve stage'i arasında da güçlü bir bağlantı vardır. Buna göre iyi ve orta derece diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken, az diferansiye olanlar daha çok kasa invaziv tiptedir (2).

Yeni tanı almış olan mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i yüzeysel papiller transizyonel hücreli karsinom olup, bunlarında %10-20'si progresyon gösterip kasa invaziv hale gelir. Bunun istisnası karsinoma in situ ve T1G3 tümörlerdir. Bunlarda %50 civarında progresyon görülür (6). Yeni tanı almış mesane kanserlerinin %40-45'i yüksek "grade"li lezyonlardır ve bunlarında %40'da tanı anında epitel veya lamina propria invazyonu, %60'da da kas invazyonu veya daha ileri derecede invazyon mevcuttur (4). Kasa invaziv mesane tümörü olan hastaların yaklaşık %50'sinde tespit edilemeyen uzak metastaz vardır ve 1 yıl içinde metastazlara bağlı klinik semptomlar belirgin hale gelir (2,6). Mesane tümörünün yüzeysel evrede iken tedavisi transüretal tümör rezeksiyonu (TUR) ve gerekli görülen durumlarda intravezikal kemoterapi/immünoterapi şeklindedir. Daha ileri hastalık evrelerinde ise sistektomiye kadar giden agresif tedaviler uygulanmaktadır (1). Eğer hastalığı mesane kasına invaze etmeden yakalamak mümkün olsaydı o zaman mortalite ve morbiditede çok büyük bir azalma olacaktı (4).

2.1.1. Temel ve Klinik Biyoloji

Mesane tümörünün etyolojisinde kimyasal karsinojenlerin güçlü bir rolünün olduğu epidemiyolojik ve deneysel serilerle gösterilmiştir. Ancak ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan da ortaya çıkabilmektedir. Virüsler, kimyasal karsinojenler, diğer kimyasal veya fiziksel stimulanlar (ultraviyole ışınları veya radyasyon gibi) bu konuda suçlanmaktadır. Ayrıca genetik miras, akkiz ve anatomik faktörler ve kimyasal maddelerin metabolizması ve salınımı, potansiyel hedef hücrelerde malignensinin gelişmesine neden olmaktadır (2).

Mesane transisyonel hücrelerinin, ürotelyumda başka yerlere göçebilme ve implante olabilme ihtimali de bulunmaktadır. Bu durum multifokal karsinogenezis, tümör implantasyonu, migrasyonu veya yetersiz tedaviden kaynaklanabileceği gibi tedavi sırasında gözden kaçmış tümör odaklarına bağlı da olabilmektedir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bölgeler ve ülkeler arasında mesane tümörü insidansında farklılıklar vardır. Mesane tümörleri ürogenital sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından ikinci sırada bulunmaktadır (2). Uluslararası literatürde, mesane kanserinin erkeklerdeki görülme sıklığının kadınlardakinin 3 katından daha fazla olduğu belirtilirken, bu oran Türkiye’de 6-7 katı bulmaktadır (7). Beyaz ırkta da zencilerden 2 kat daha sık olarak izlenmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında 8. sırada yer almaktadır. Nadiren otopsilerde insidental olarak bulunur. Mesane kanserine bağlı ölümler, tüm kanser ölümleri içinde, erkeklerde %2,9; kadınlarda da %1,5’luk oranı oluşturmaktadır. Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilmektedir. Ancak genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Mesane kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve yaşamın yedinci dekatında pik yapmaktadır. Ortalama tanı yaşı erkeklerde 69 kadınlarda ise 71’dir. Nadir görüldüğü adölesan ve 30-40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde diferansiasyonu iyidir (2).

Mesane tümörü insidansı her iki cinsiyette yaşla birlikte artmasına rağmen erkekte kadına göre 3-4 kat daha fazla görülür. Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (8). Kadınlar erkeklere göre daha geç tanı

alırlar ve daha ileri evrelerdedirler (2, 9,10). Daha ileri evrede saptanması ve daha kötü seyretmesinin nedeni geç tanı konması değildir. ABD verilerine göre kadınların erkeklere göre evre I' de %3, evre IV' de ise %12'lik bir yaşam dezavantajına sahip oldukları gösterilmiştir (10). Mesane kanseri insidansında ulusal farklılıklar mevcuttur. Bir ülkeden diğerine hatta aynı ülkenin değişik yörelerinde bile birbirlerinden farklı mesane kanser insidansı oranları saptanmıştır. Mesane kanser insidansı, ABD ve İngiltere'de yüksekken Japonya ve Finlandiya'da düşüktür. Ülkemizde ise en fazla Karadeniz bölgesinde görülür (11).

2.1.3. Etyoloji

Ürotelyumda malign dönüşüm olabilmesi için mutlaka genetik değişikliğin ortaya çıkması gerekmektedir. Bu neoplastik değişim uzun süreli ve çok kademeli bir fenomen olarak gelişmektedir. Bir başlatıcı (inisiyator) veya metaboliti, normal bir hücrenin DNA'sında değişiklikler oluşturarak onun malign hücreye dönüşmesine neden olmaktadır. Böylece genetik bilginin DNA'dan RNA'ya transferinde ve sonucunda da protein formasyonunda bir değişiklik meydana gelmektedir. Karsinojen olmayan destekleyici faktörler(promotör) hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak transformasyona uğramış bu hücrelerin çoğalmasına yol açmaktadır. İnsanlarda mesane kanserine yol açan inisiyator ve promotörler olarak, kimyasal ajanlara maruz kalma, sigara kullanma, kahve içme, analjezik veya suni tatlandırıcılar alma, viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlara maruz kalma, mesane taşları ve genotoksik kemoterapotik ajanlar gibi bir çok faktörün olduğu bildirilmiştir (2,12).

Normal hücre yapısında bulunan genler, genetik hasarlanmalar sonrasında onkogen haline gelebilirler. Genetik yapıdaki değişimlerin sonucunda, normal gen ürünlerinin aşırı ekspresyonu veya hücre döngüsüne etki eden proteinlerdeki işlev değişiklikleri malign fenotipi yaratacaktır. Mesane kanserine genetik açıdan yaklaşıldığında onkogenik aktivasyon, kanser supresör genlerin kaybı veya inaktivasyonu ile büyüme faktörlerini şifreleyen genlerin aşırı aktivasyonu gibi durumlar söz konusudur. Bunlardan başlıcaları; p21, c-Has-ras, c-myc, c-jun onkogenleridir. Tümör supresör genler hücre proliferasyonunu regüle ederler ve bunların kaybı veya inaktivasyonu, proliferasyonunun sınırlanmasını

öner. P53 proteini, Retinoblastom (Rb) geni, p15, p16, p19, p21 ve p27 proteini bu konudaki rolleri gösterilmiş tümör supresör genlerdir (2,8).

Mesleki nedenlere bağlı olarak bazı kimyasal karsinojenlere maruz kalmakta mesane kanseri için risk oluşturmaktadır. Mesane tümörlerinin yaklaşık %20' si endüstriyel kimyasal karsinojenlere maruz kalınması sonucu, uzun latent periyotları takiben gelişmektedir. Bu kimyasallara daha yoğun maruz kalmayla latent periyot kısalabilmektedir (2,13). Alüminyum, boya, kauçuk, petrol, lastik ve tekstil endüstrisinde kullanılmakta olan 4-aminobifenil, 2-naftilamin, benzidin, 2-kloro-anilin, akrolein ve ortotolidin insanlar için kanserojen özellik taşımaktadır (13). Boyacılar, otomobil işçileri, kamyon şoförleri, deri işçileri, metal işçileri, kuru temizleme işçileri, tekstil işçileri, tornacılar, matkap operatörleri, konfeksiyon işçileri ve kağıt sanayide çalışanlarda mesane kanseri riski artmıştır (14,15). Alınan bu aromatik aminler, karaciğerde ortofenollere dönüşür ve bu şekilde idrarla atılarak karsinojenik etkilerini gösterirler (2,12). Sigara, mesane kanserinin en önemli etyolojik faktörlerinden biridir. Tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini 2-3 kat artırır. Ancak sigara içiciliğinin süresi ve yoğunluğuna göre risk çok daha fazla olabilir. Yirmi yıl sonunda risk 2 kat kırk yıl sonunda ise 5 kat artar (16). Sigarayı bıraktıktan sonra risk zamanla azalsada hiç bir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmez (17). Sigara içenlerde mesane kanseri oluşumundan sorumlu spesifik kimyasal madde tanımlanmamıştır. Ancak nitrosaminler, 2-naphtylamin, 4-aminobiphenyl sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (2).

Çeşitli malign hastalıkların tedavisinde kullanılan siklofosfamid (Cytosan®) mesane kanseri için yüksek risk oluşturmaktadır (2,13,18). Siklofosfamid ile uyarılan kanser gelişiminin, bu ajanın immüno-supresif etkisinden mi yoksa kanserojenik etkisinden mi kaynaklandığı henüz netleştirilememiştir (13). Siklofosfamid ve onun karaciğerde yapılan 4-hidroksi metabolitinden, mesane için çok tahriş edici bir madde olan akrolein oluşmaktadır(19). Bu akrolein hem hemorajik sistitten hemde mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Siklofosfamidin indüklediği mesane kanseri için latent periyot göreceli olarak kısa olup 6-13 yıldır (2). Mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) akroleini inaktive eder. Dolayısıyla siklofosfamid tedavisi sırasında mesna uygulanmasıyla mesane kanseri riski azaltılmaktadır (2,13,19,20). Kalıcı kateter yada üriner sistem taşları varlığında oluşan kronik sistitlerde mesane kanseri riskini artırır. Bu tür malign gelişimler daha çok skuamöz hücreli kanser şeklinde olmaktadır. Bu, bakteriyel flora veya

enflamasyonun etkisiyle nitrit ve nitrozaminlerin üretimine bağlı bir olaydır. Bu maddeler hücre proliferasyonunu artırır ve spontan genetik bozukluklara yol açarlar (2,21). Şistosoma hematobium sistitinde de mesane kanseri riski artmaktadır. Özellikle skuamöz hücreli kanser riski artarken, transizyonel hücreli kanser riskide artmaktadır (2).

2.1.4. Moleküler Epidemiyoloji ve Patogenez

Değişici epitel kanserlerinin %70'i yüzeysel tümörlerdir. Morfolojik olarak birbirinin aynısı olan iki tümörden birisinin yüzeysel kalması, diğerinin progresyon göstermesi ancak kanserin moleküler davranış farkı ile açıklanabilmektedir (2,6,8).

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalıdır. İlk aşama epitelyal hiperplazi ile hücre tabakalarının nükleer ve yapısal anormallikler olmaksızın çoğalmasındır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder. Malign transformasyon gerçekleştikten sonra kanser yüzeysel kalabileceği gibi invazif veya metastatik hastalığa da dönüşebilir. İnvazyon olabilmesi için tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması gerekir. Tümör hücreleri, bazal membrana bağlandıktan sonra bazı proteazların salgılanmasına sebep olmakta ve sonuçta membran degradasyonu oluşmaktadır. Hücrelerden salınan sitokinlerle hücre motilitesi artmakta ve invazyon gerçekleşmektedir (2,21).

2.1.5. Sınıflandırma

2.1.5.1. Karsinoma İn Situ (CIS)

Mesane karsinoma in situ düz, papiller olmayan, yüksek dereceli, noninvaziv ve intraepitelyal bir transizyonel hücreli karsinomdur. Gerçek malign bir lezyon olup, invaziv mesane kanserlerinin de öncüsüdür (22). CIS'te nükleer polarite tamamen kaybolmuştur ve yaygın mitoz izlenmektedir. Sistoskopide eritematöz, kadifemsi bir lezyon olarak görünürse sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz (2,22). CIS'e özgü bir diğer özellik ise, CIS hücrelerinin birbirlerine yapışma ve tutunabilmelerinin az olmasıdır. Bunun sonucunda çok sayıda CIS hücresi idrarda bulunmakta ve %80-90 sitoloji pozitif gelmektedir (2,23). CIS asemptomatik olabileceği gibi ciddi dizüri, yetişememe ve sık

idrara çıkma gibi semptomlara da neden olarak prostatizm, idrar yolu enfeksiyonu, nörojenik mesane veya interstisyel sistit ile karışabilmektedir. CIS multifokaldır ve %90 yüksek dereceli kanser ile birliktelik göstermektedir. Primer CIS, olguların sadece %10'da görülmektedir. Yüksek gradeli kanserler kasa invazivse %20-75'i, yüzeysel %25'inden fazlası CIS ile birliktedir. Daha sonra, bu yüzeysel yüksek gradeli kanserlerinde %40-83'ü kasa invaziv kansere dönüşür. CIS'in doğal seyri açık değildir ve varlığı kötü prognoz göstergesidir. Tedavisinde intravezikal BCG yaygın olarak kullanılır ve %70' in üzerinde tam yanıt vardır. İntravezikal BCG tedavisine refrakter CIS'de ise sistektomi gibi radikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (2,22).

2.1.5.2. Ürotelyal Karsinom

Mesane kanserleri içinde en sık görülen histolojik tip, %90-95 oranı ile ürotelyal hücreli kanserlerdir. Mesanede ürotelyal hücreli kanserlerle farklı histolojik diferansiyasyon gösteren tümörler olabilmektedir. Hücreler arası köprüleşme ve keratinizasyon ile karakterize olan skuamöz diferansiyasyonlar, ürotelyal hücreli kanserlerin %10 ile %20'sinde bulunabilmektedirler. Glandüler diferansiyasyonlar ise daha az sıklıkta görülmektedirler (5). Ürotelyal karsinomların çoğu lümene uzanan ekzofitik papiller tümörlerdir. Daha az sıklıkla sesil, infiltratif, nodüler, mikst ve karsinoma insitu şeklinde olabilmektedirler. Yaklaşık %70'i papiller, %10'u solid ve %20'si mikst görünümündedir. Ürotelyal kanserler normal ürotelyumdan epitelyal hücre tabakasında artma, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve mitoz sayısında artış ile ayrılır (2). Ürotelyal karsinomlar düşük ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrılmıştır. Düşük dereceli olan diploid, yüksek dereceli olan ise anöploittir. Yüksek dereceli karsinomların rekürrens, progresyon ve mortalite oranı düşük dereceli karsinomlardan fazladır (24).

2.1.5.3. Skuamöz Hücreli Karsinom

Mesanenin saf skuamöz hücreli kanserleri, tüm mesane tümörlerinin %1-5'ini oluşturmaktadır. Dünyanın değişik bölgelerinde farklı sıklıkta görülmektedir.

Şistosomiyazis enfeksiyonunun endemik olduğu Mısır ile Doğu Afrika ülkelerinde %50-75 sıklıkta görülür (25). Şistosomiyazis ile ilgili olanların dışında skuamöz hücreli kanserler oldukça agresif ve kötü seyirlidir (25, 26). Tanı sırasında hastalar genellikle ileri evrede olup çoğunlukla orta yada yüksek derecelidirler (25). Etyolojide bilharziasis, üriner taşla bağlı kronik irritasyon, uzun süreli kalıcı kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar ve mesane divertikülü rol alır (25,27). Bunlardan başka siklofosamid kullanımı, pelvik radyoterapi, intravezikal BCG ve sigarada etken olarak suçlanmaktadır (25).

2.1.5.4. Adenokarsinom

Tüm mesane kanserlerinin %0.5-2'sinden azını oluşturmaktadır. Başlıca primer, urakal ve metastatik adenokarsinom olarak 3 gruba ayrılır. Bunun dışında bağırsak kökenli üriner konduitle, augmentasyonlar ve üreterosigmoidostomilerden de gelişebilir. Ekstrofik mesanelerde en sık rastlanan kanser tipidir. Kronik enflamasyon ve irritasyona bağlı olarak gelişir (27,28). Bilinen prekürsör bir lezyon olmamakla birlikte, çoğu adenokarsinom uzun süreli intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Mesanenin posterior duvarı ve trigonda, daha çok tek lezyon olarak görülmekle birlikte, urakal adenokarsinomlar çoğunlukla mesane kubbesi ve anteriorda yer alır. Histolojik olarak çoğu zaman tümör kolonik tip kolumnar epitelle döşelidir. Müsinöz, taşlı yüzük hücreli, şeffah hücreli yada karışık morfolojide olabilirler. Histolojik olarak derecelendirilemezler, prognozları kötüdür ve çoğu ileri evreli olarak ortaya çıkar. Klinik yönden metastaz veya komşuluk yayılımı dışlandıktan sonra primer mesane kökenli adenokarsinom olarak kabul edilir(24). Tedavide genel olarak radikal cerrahi uygulanmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları genel olarak kötü olup, %27-61 arasında bildirilmiştir (27).

2.1.5.5. Küçük Hücreli Karsinomlar

Tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Akciğer ve primer mesane küçük hücreli karsinomları benzer mikroskopik histokimyasal ve immunohistokimyasal özellikler gösterir. Nöroendokrin özellik taşırlar. Tanı anında genellikle kas invazyonu veya uzak organ metastazı saptanır. Agresif klinik seyir nedeniyle prognozu kötüdür (29,30). Ortalama yaşam beklentisi 1 yıl gibi kısa olan bu agresif tümörün tedavisinde de

agresif davranmak ve kombine tedavi modellerini (cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin değişik kombinasyonları) kullanmak gerekmektedir (30).

2.1.5.6. Non-Epitelyal Tümörler

Tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Kas, fibrohistiositik, nöral veya vasküler kökenlidir. Erişkinlerde malign mezenkimal tümörlerden leiomyosarkom en sık görülürken, on yaş altı çocuklarda ise botrioid tip embryonal rabdomyosarkom en sık görülmektedir (24). Leiomyosarkom, gross olarak submukozal nodül yada ülsere kitle olarak görülüp, agresif cerrahi eksizyon gerektirir. Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paragangliyonik hücrelerden köken alır ve çoğu hormonal olarak aktiftir. Hastaların üçte ikisinde mesanenin dolup boşalmasıyla hipertansiyon yada senkop krizleri gelişir. Transüretal rezeksiyon kontrendikedir. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu gerekir (2).

2.1.6. Evrelendirme

Mesane tümörünün yüzeysel mi yoksa invaziv mi olduğu, invazivse mesane duvarını aşıp aşmadığı, eğer aşmışsa yayılımın derecesini ve metastazların yerini belirlemek, doğru tedavi yöntemini saptamak açısından çok önemlidir. Bu amaçla ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi, akciğer grafisi, endoskopi, bimanuel muayene ve lenfadenektomi yapılır. Evrelendirmede, İnternational Union Against Cancer(UICC) ve American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilen TNM sistemi kullanılmaktadır. Tümörün primer transüretal rezeksiyonu tümörün ne kadar derine yayıldığına karar vermedeki en önemli işlemdir. Bu nedenle tümör tabanından yeterli örneklem alınması çok önemlidir (31). Yüzeysel mesane tümörlerinin evrelendirmesi endoskopi ve biyopsi ile yapılabilirken, invaziv tümörlerde görüntüleme yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır (2). Tümörün invazyon seviyesinin en doğru tespiti, radikal sistektomi ve lenf düğümü diseksiyonu ile olur (31).

2.1.7. Klinik Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen belirtisi ağrısız hematüridir. Hastaların yaklaşık %85’inde mevcuttur. Hemen hemen her zaman aralıklı olarak görülür. Hematürinin derecesi ile hastalığın şiddeti korele değildir. Total makroskopik ağrısız hematüri varlığında mesane tümörü akla gelmelidir ve ileri araştırma yapılmalıdır. Bu hastaların %15’inde mesane tümörü tespit edilmektedir. Pollaküri, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan mesane irritatif semptomları ikinci sıklıkta görülen semptomlar olup yaklaşık %20 hastada görülür. Bu yakınmalar genelde yaygın karsinoma in-situ (CIS) yada invaziv mesane kanserini düşündürür. Mesane kanserinin diğer bulgu ve belirtileri ise üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da hastalar, ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler. Mesane tümörü hemen hiçbir zaman mikroskopik hematüri olmadan görülmez (2,21,31). Elde edilen çalışma sonuçlarıyla, mikroskopik hematüri tespit edilmiş hastaların incelenmesinde saptanan, prostatizm, sistit, taş vb. gibi mikroskopik hematüriye neden olabilecek tanıların, hekimleri ileri inceleme yapmaktan alıkoymasının, transisyonel hücreli kanser tanılarında %20’ye yakın oranda tanısal gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik mikroskopik hematüri için özellikle araştırılması gereken hastalar yaşlı, sigara içen, endüstriyel kanserojenlere maruz kalan yani mesane tümörü açısından risk altında bulunan kişilerdir (2,32).

Mesane tümürlü hastalarda genelde tipik bir muayene bulgusu olmasada, mesane boşaltıldıktan sonra anestezi altında yapılan bimanuel muayenede mesane duvarının kalınlaştığı veya ele gelen bir kitle yada fiksasyon saptanabilmektedir (21).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Yapılan idrar tetkiklerinde sıklıkla hematüriye rastlanmaktadır. Hastaların hemen tümünde mikroskopik hematüri bulunur. Eritrositler böbreklerden veya üriner sistemin herhangi bir yerinden gelebileceği gibi sistemik bir hastalık veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kanama sonucunda da görülebilmektedir. Hematüriye piyüri ve bakteriüri eşlik ediyorsa idrar yolu infeksiyonu da akılda tutulmalıdır. Makroskopik hematüri;

miyoglobüri ve hemoglobüriden ayırt edilmelidir. İdrarın mikroskopik incelenmesi ile eritrositler kolayca saptanabilmektedir (2,33).

Yüzeysel mesane kanseri şüphesi olan bir hastada ilk planda istenmesi gereken tetkikler tam idrar analizi, tam kan sayımı ve serum kreatinin seviyesidir. İnvaziv hastalıkta ise ek olarak karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz seviyesi belirlenmelidir (21).

2.1.9. Sistoüretroskopi

Üretranın ve mesanenin direkt görüntülenmesi sistoüretroskopi ile yapılmaktadır. Sistoüretroskopinin en önemli endikasyonu hematüridir. Ayrıca tanı ve tedavi amacı ile üst üriner sisteme ulaşmak ve alt üriner sistemin hastalıklarını değerlendirmek amacıyla da sistoüretroskopik inceleme yapılmaktadır. Sistoüretroskopi, alt üriner sistem anatomisini direkt olarak inceleyip, makroskopik bir patolojiyi görüntüleme, klinik tabloyu açıklama ve işlem sırasında histolojik ve sitolojik örnek alma imkanı sağlamaktadır. Mesane tümörünün tanı ve takiplerinde altın standart olarak kabul edilmektedir (31,34).

Sistoüretroskopi sıklıkla genel anestezi altında yapılan bir işlemdir. İşlem öncesi hasta hazırlığı gereklidir. Lokal olarak yapıldığında hastalar açısından oldukça ağrılı ve konforsuz bir işlemdir. Ayrıca maliyet olarak pahalıdır ve CIS gibi yüzeysel lezyonlarda etkinliğinin azalması, yapan kişinin tecrübesine bağlı olması, sensitivite ve spesifitesinin %100 olmaması gibi dezavantajları vardır. Hastalar bu işlemden kaçınmak için rutin muayenelerine gelmemektedirler. Bu dezavantajları gidermede sitoloji de yetersiz kalmıştır. Son zamanlarda tümör markırları ile ilgili yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar, bu testlerin sistoüretroskopiye alternatif olma ya da sistoüretroskopi ile birlikte kullanılarak sistoüretroskopinin güvenilirliğini arttırması yönünden umut vermektedir (3,12).

2.1.10. Tümör Belirleyicileri

Mesane tümörlerinde kullanılacak olan ideal tümör belirleyicileri, her şeyden önce teknik olarak kolay ve hızlı olmalıdır. Güvenilir ve doğru bir şekilde idrarda ve tümör hücrelerindeki biyokimyasal değişiklikleri belirleyebilmeli ve tümör sistoskopi ile görülebilir hale gelmeden tümör gelişimini tespit edebilmelidir. Aynı idrar örneğine, aynı

veya benzer bir yöntemle, başka bir zamanda, değerlendiren kişiden bağımsız defalarca uygulandığında aynı sonucu vermelidir. Yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olmalıdır (12,35).

2.1.10.1. İdrar Sitolojisi

İdrar sitojisi ya işenen idrardan ya da mesane yıkama suyundan alınan örneklerdeki ürotelyal hücrelerin mikroskopik değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Sistoskopi sırasında mesane yıkama suyu ile alınan örnekler daha duyarlıdır ve yaklaşık miksiyon ile alınan 3 örneğin duyarlılığına sahiptir (2). Sistoskopi normal bile olsa sitoloji pozitif ise transisyonel hücreli kanser için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Çünkü sistoskopide lezyon görülmeden çok önce tümör hücreleri idrarla atılmaktadır. Sitolojinin spesifitesinin yüksek olmasına rağmen önemli eksiklikleri de bulunmaktadır. Herşeyden önce sitolojik inceleme subjektif olup patoloğun tecrübesi ile yakından alakalıdır. Aynı örnek, aynı patolog tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmektedir (36,37). Yüksek dereceli malign hücreler karakteristik görünümleri nedeniyle rahatlıkla saptanırken, düşük dereceli malign hücrelerin bu yöntemle tespiti genelde zordur. Yüksek dereceli tümörler için %70-85, düşük dereceli tümörler için ise %30-40 civarında duyarlılık bildirilmektedir. İdrar sitolojisinin bir tarama testi olarak kullanılması düşük duyarlılık nedeniyle olanaksızdır. Klinik kullanımda sitolojinin bugünkü yeri mesane kanserli hastalarda CIS varlığını aramakla sınırlıdır (33). Sitolojinin yanlış pozitiflik oranı %1-12 arasında değişmekte olup, bu durum genellikle inflamasyon, ürotelyal atipi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olmaktadır (2,24,38).

2.1.10.2. FISH (fluorescence in situ hybridization)

Mesane tümörü hücrelerinde bulunan kromozomal düzensizliklerin belirlenmesi prensibine dayanır. Mesane yıkama suyu veya işenen idrardaki eksfoliyel hücreler fiske edilip, hücrelerin kromozom 3, 7, 17 ve 9p21 lokusları DNA problrarı ile boyanır. FISH duyarlılığı %81-84 özgüllüğü ise %92-96 arasında değişmektedir. Fakat hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve mesane tümörü tanısı için ne kadar hücrede kromozom anomalisi olması gerektiği konusunda yetersizlik mevcuttur (39).

2.1.10.3. Mikrosatellit DNA Analizi

Mikrosatellitler kısa ve polimorfik sıralı DNA dizinleridir. Mikrosatellit incelemelerde, normal hücrelerdeki ve tümör hücrelerindeki genomik instabilite karşılaştırmalı olarak incelenmekte; örneğin periferal kan hücresi ile dökülen bir ürotelyum hücresi karşılaştırılmaktadır. Çoklu mikrosatellit belirleyicilerin kullanılması ile malignite daha kolay tespit edilmektedir (33). Mesane tümör rekürrensini belirlemede duyarlılığı %72-97 özgüllüğü ise %95' in üzerindedir (35).

2.1.10.4. “Bladder” Tümör Antijen (BTA) Testi

BTA Stat (kalitatif) ve BTA Trak (kantitatif) gibi değişik modifikasyonları geliştirilmiş olup, bu testlerle spesifik olarak mesane kanser hücreleri tarafından üretilen “human complement factor H-related protein”i tespit edilmektedir (40,41). BTA Stat testinde miksiyonla elde edilen idrarda 5 dakikada kalitatif olarak mesane tümör antijenleri saptanabilmektedir. BTA Stat testi %65-83 gibi yüksek duyarlılık değerlerine sahipken, hematüri, bph, ürolithiazis, üriner enstrümantasyon, yabancı cisim, bir diğer genito-üriner kanser varlığı ve enfeksiyon ve enflamasyon durumlarından etkilendiğinden özgüllüğü düşüktür (42). BTA Stat testi primer mesane tümörlerinin tanısından öteye düşük risk taşıyan tümörlerin kontrol sistoskopi aralarını uzatmak amacıyla kullanılabilir (43).

2.1.10.5. Fibrin-Fibrinojen Yıkım Ürünleri

Tümör dokusunun damar geçirgenliğinin artmasıyla plazminojen, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri gibi kan ve plazma proteinleri ekstravasküler aralığa geçer. Proteolitik enzim olan plazmin, fibrinojen ve fibrini parçalar. Açığa çıkan fibrinojen yıkım ürünleri idrarda ölçülebilir. Genel olarak %68 sensitivite ve %96 spesifitesi vardır (44).

2.1.10.6. Telomeraz

Telomeraz günümüzde sık kullanılan hücre bazlı belirleyicilerdendir. Mesane kanserli kişilerin idrarından elde edilen kanserli hücrelerdeki telomeraz aktivitesi, sağlıklı kişilere oranla yüksek seviyededir. İdrarda telomeraz PCR yöntemiyle ölçülmektedir (45). Testin sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla %70-85 ve %80-95 arasında değişiklik göstermektedir (33).

2.1.10.7. Hyalüronik Asit ve Hyalüronidaz (HA ve HAaz)

İdrardaki hyalüronik asit ve bunu yıkan enzim olan hyalüronidaz düzeylerinin, ölçümüne dayanan testlerdir. Hyalüronik asit tümör metastazını promote eden bir glikoz aminoglikandır. Mesane tümörlerinde tümör büyümesini ve invazyonunu gösterir (21). Testte immunoassay yöntemi uygulanmakta olup sensitivitesi %91 ve spesifitesi %81 olarak bulunmuştur (46).

2.1.10.8. Immunocyt

Sitoloji ile immünofloresan testin birleşimi olan immünositokimya testidir. Dökülen kanser hücrelerine, mesane tümörüne özgü, üç farklı belirleyicisi olan monoklonal antikolarla bakılmaktadır. Testin sensitivitesi çeşitli çalışmalarda %39-77 arasında, spesifitesi ise %69-80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Umut vaat eden bu test de FDA onayına sahiptir. Ancak yapılabilmesi için eğitimli laborantlara gereksinim duyulmaktadır (47,48).

2.1.10.9. Sitokeratinler

Sitokeratinler epitel hücrelerinin intermediate liflerinden meydana gelen ve 20 polipeptitten oluşan multigen proteinlerdir. Hücrelerin tipi ve differansiasyon derecesine göre değişik kombinasyonlarda bulunurlar. Örneğin CK-19 normal mesane epitelinde bulunurken, CK-20 mesane tümörü hücrelerinde bulunur. CK-20 ekspresyonunun sensitivite

ve spesifitesi sırası ile %86 ve %96' dır. Ancak yapılabilmesi için yetişmiş eleman ve yeterli laboratuvar donanımı gerekmektedir (44).

2.1.10.10. Nükleer Matriks Protein (NMP-22) Testi

Nükleer matriks proteinleri hücre nükleusunun internal yapısal iskeletinin bir parçasıdır. Tüm memeli hücrelerinde bulunur. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda, RNA oluşumunda ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Toplam hücre proteinlerinin yaklaşık %1-5'lik kısmını oluşturur. Nükleer matriks proteinlerinin içinde en önemlisi ve ölçülebilen parçası NuMA'dır ve NMP22'nin ölçülebilen parçasını oluşturur (49). Matriks yapısı içinde RNA' ya bağlanmış olan protein yapıları nükleer matriks protein adını alırlar ve bu protein yapıları oluşturdukları organa spesifiktirler (50). NMP22'nin mesane tümörlerini belirlemedeki bugün için büyük bir çoğunluk tarafından kabul edilen cut-off değeri 10U/ml'dir (51). Yapılan bir çalışmada sabah alınan ilk idrar örneklerindeki sonuçlarla gün içerisinde alınanlar arasında fark tespit edilmemiştir (52). Birçok NMP organ spesifik olup, NMP22 potansiyel olarak ürotelyuma spesifik bir belirleyici olarak gündeme gelmiştir. Normal kişilerde düşük olan idrar NMP22 seviyesi, ürotelyum tümörlerinde artmaktadır. NMP22 hem ELISA (kantitatif) ile hem de immunokromotografik olarak (kalitatif) ölçülebilmektedir. Testin sensitivitesi %60-70, spesifitesi %61-85 arasında bildirilmektedir (53,54).

2.1.10.11. NMP22 BladderChek Testi (NMP22 BC)

Bu test, idrarın çözünebilir kısmındaki, nükleer mitotik aparat protein miktarını ölçme esasına göre geliştirilmiştir. Bu protein sağlıklı bireylerin idrarında çok az miktarda bulunurken, transisyonel hücre tümörlerinde düzeyleri ileri derece artmaktadır. NMP22 BC testi, idrara salınan nükleer matriks 22 proteinini araştıran hızlı kromotografik bir uygulama olup, test için monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Günün herhangi bir saatinde alınmış, tek bir idrar örneği üzerinden gerçekleştirilen, ağrısız, noninvaziv bir işlemdir. Test, yükselmiş NMP22 seviyelerini ölçmektedir. Test kitinin kullanımı oldukça kolaydır. Açılan test kitine 4 damla idrar damlatılmakta ve dakikalar içinde sonuca ulaşılmaktadır.

Test; uygulanmasının kolay ve ucuz olması, hasta açısından ağrısız ve zahmetsiz olması, işlem için özellikli personel ve laboratuvar ortamı gerektirmemesi ve ofis içi uygulanabilmesi ile aynı amaçla kullanılan yöntemlerden ayrılmaktadır. Yüksek güvenilirlikli bir test olup hematüri ve intrakaviter tedaviler testin sonucunu etkilememektedirler. Çalışmalarda bildirilen yüksek negatif prediktif değerleri (NPD), sensitivite ve spesifite değerleri, NMP22 BC testini hematürinin değerlendirilmesinde ve transisyonel hücreli kanser rekürenslerinin tespitinde oldukça önemli noninvaziv bir değerlendirme aracı olarak gündeme getirmiştir. Ayrıca spesifitesi sitoloji ile aynı düzeyde iken, sensitivitesi sitolojiden oldukça yüksektir. Çalışmacılar sistoskopi ile kombine edilen NMP22 BC testinin, güvenilirliği önemli derece arttırdığını göstermişlerdir.

Yapılan bir çalışmada, 212 hematüri ve 216 transisyonel hücreli kanser takip hastası sitoloji ve NMP22 BC testi ile incelenmiştir. NMP22 BC testi için sensitivite, spesifite, PPD ve NPD hematürili grupta sırasıyla %82, %98, %82 ve %98 bulunurken transisyonel hücreli kanser takip grubunda ise sırasıyla %61, %98, %85 ve %94 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hematürili hastalarda sitolojinin sensitivitesi %57, spesifitesi %97 olarak bulunmuştur. NMP22 BC testi için elde edilen %98'lik spesifite,%98'lik NPV değerleri testi oldukça hassas ve üstün kılmaktadır. Bu da testi hematürinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesinde ilk seçenek yapmaktadır (55).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 12.11.2007-12.02.2010 tarihleri arasında KTÜ Farabi Hastanesi, Trabzon Numune Hastanesi, Trabzon Fatih Devlet Hastanesi, Akçaabat Devlet Hastanesi, Vakfikebir Devlet Hastanesi, Of Devlet Hastanesi, Sürmene Devlet Hastanesi, Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi, Rize Devlet Hastanesi, Pazar Devlet Hastanesi, Artvin Devlet Hastanesi ve Gümüşhane Devlet Hastanesi Üroloji polikliniklerinde yürütülmüştür. Bu çalışmaya katılan hastanelere düzenli olarak (ayda bir kez) ziyaretler gerçekleştirilip veriler toplanmıştır. Nüfus ve hasta yoğunluğu göz önüne alınarak çalışma eş zamanlı bitecek şekilde kit dağılımı gerçekleştirilmiştir. Araştırma 18 yaşının üzerindeki hematüri ile başvuran veya hematüri tespit edilmiş ancak mesane tümörü henüz saptanmamış 1500 kişinin idrar örnekleri üzerinde yapılması planlanmış bir çalışmadır. Ancak elde edilen verilerin istenilen bilgileri karşılayamaması nedeniyle çalışmaya 1026 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya mesane tümörü tanısı almış hastalar dahil edilmemiştir. Bunun haricinde hiçbir dışlama kriteri uygulanmamış ve tüm hastalara işlemlerle ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Çalışmada hematüri ile başvuran (makroskobik hematüri) 485 hasta ve idrar tahlilinde hematüri saptanmış (mikroskobik hematüri) 541 hasta olmak üzere toplam 1026 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş aralığı 18-92 yaş arasında olup, yaş ortalamaları 57 olarak tespit edilmiştir. Hematürinin tipine göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hematürinin Tipine Göre Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Erkek	Kadın	Toplam
Makroskobik Hematüri	Sayı	344	141	485
	Yaş Ortalaması	61	52	58
Mikroskobik Hematüri	Sayı	364	177	541
	Yaş Ortalaması	58	50	55

Hematüri tarama protokolleri uyarınca hematüresi olan hastalara tam idrar analizi, idrar kültürü ve radyolojik inceleme olarak da intravenöz pyelografi veya ultrasonografi yapılmıştır. Gereken hastalar için tüberküloz basili taraması (bölgemizdeki yaygınlığı nedeniyle tüberküloz olasılığına karşı homojenize ve direk idrar mikroskopisi ve tüberküloz kültürü için idrar örnekleri), bilgisayarlı tomografi ile manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapılmıştır. Bu incelemeler yapılırken aynı zamanda hastaların idrarlarına NMP22 BC testide uygulanmıştır. NMP22 BC testi sonucu pozitif olanlar not edilip hastalarda mesane tümörleri veya üst üriner sistem epitel alanlarına ait tümörlerin artmış şüphesi nedeniyle endoskopi planlanmıştır.

Hematüresi olan hastalarda ortaya konulan tanılar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hematüresi Olan Hastalarda Saptanan Tanılar (Bazı Hastalarda Birden Çok Tanı Tespit Edilmiştir)

Tanı	Olgu Sayısı
Mesane Tümörü	170
Üriner Sistem Taş Hastalığı	226
Prostatın Benign Hastalıkları	195
Prostatın Malign Hastalıkları	14
Böbrek Parankim Tümörü	26
Böbrek Pelvis Tümörü	5
Böbrek Kisti	41
Üriner Enfeksiyon ve Enflamasyonlar	147
Üretral Darlık	81
Normal Değerlendirilen	235

İdrar Örneklerinin Toplanması

İdrar örnekleri gün içinde herhangi bir saatte alınarak NMP22 BC testi gerçekleştirilmiştir. Yakın dönemde üretral enstrümantasyon öyküsü olanlarda test bir hafta ertelenmiştir.

NMP22 Bladderchek Çalışması

NMP22 BC test kitinin üretici firması olan Matritech firmasının önerileri doğrultusunda NMP22 Bladderchek test kiti üzerindeki işaretli yere hastanın dört damla

idrarı damlatılıp 30 dakika sonra test değerlendirmeye alınmıştır (Test sonuçları 50'inci dakikaya kadar okunabilmektedir). Test kiti üzerindeki C çizgisi testin çalıştığını göstermekte T çizgisinin oluşması testin sonucunun pozitif olduğunu, T çizgisinin oluşmaması ise sonucun negatif olduğunu göstermektedir. Kullanılmış test ve pipetler tıbbi atık kutusuna atılmıştır.

Sistoskopik Çalışma

NMP22 BC test kiti çalışması yapılan hastalar sistoskopi için ameliyathaneye alınmıştır. Hastaların genel tıbbi değerlendirmelerine göre lokal, spinal veya genel anestezi uygulanmıştır. 17 veya 20 F sistopanendoskop ile üretrosistoskopi yapılmıştır. 12o, 30o ve 70o lenslerle mesane gözlemlenmiştir. Olası lezyonlar not edilmiş, hastaların o anki hazırlıklarına göre şüpheli lezyonlardan ve tümöral oluşumlardan biyopsi alınmış veya transüretral rezeksiyon(TUR) yapılmıştır. Gerektiği durumlarda üst üriner sistem görüntülemesi için 9o semirijit üreterorenoskop ve fleksibl üreterorenoskoplara üreter ve böbrek pelvikaliksiyal yapılar gözlemlenmiştir. Lokal anestezi altında sistoskopi işlemleri yapılamayan hastalara uygun anestezi hazırlığı yapılarak sistoskopi işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Histopatolojik Çalışma

Sistoskopik ve üreterorenoskopik çalışma sonucu alınan biyopsi materyalleri %10'luk formaldehid içinde tespit edilmiştir. Rutin işlemlerden geçirilerek Hematoksilin-Eozin ile boyanmış preparatlar haline getirilmiştir. Örnekler farklı patoloji laboratuvarlarında farklı patoloğlar tarafından değerlendirilmiştir. Tümör saptanan preparatların "grade"ini belirlemede Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması esas alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hematüri ile başvuran veya idrar tahlilinde hematüri saptanan hastalar, yapılan radyolojik ve endoskopik incelemeler sonucunda mesane kanseri, üriner sistem taş hastalığı, benign prostat hastalıklar, malign prostat hastalıkları, böbrek kisti, böbrek

parankim tümörleri, böbrek toplayıcı sistem tümörleri, üretral darlık ve üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonları olmak üzere dokuz gruba ayrılmıştır. Testin sensitivite, spesifite ve negatif ve pozitif prediktif değerlerinin belirlenmesi için dört gözlü tablolar oluşturulmuştur. Bu tablolar üzerinden sensitivite, spesifite ve negatif ve pozitif prediktif değerler (NPD ve PPD) hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Hematüri ile başvuran veya idrar tahlilinde hematüri saptanan toplam 1026 hastanın 190'ında radyolojik olarak mesane tümörü saptanmıştır. Bu 190 hastanın 170 tanesinde sistoskopide mesane tümörü tespit edilmiş olup histopatolojik olarak doğrulanmıştır. Histopatolojik olarak mesane tümörü tespit edilmiş 170 olgunun 138'inde NMP22 BC testi pozitif iken, 32'sinde test sonucu negatif gelmiştir. Test sonucu negatif gelen bu 32 hastanın 24'ünde tümör 3 cm'den küçük ve düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom, 6'sında tümör 3 cm'den büyük ve düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom, 2'sinde tümör 3 cm'den küçük ve yüksek gradeli transisyonel hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir. Sistoskopik olarak mesanede tümör tespit edilmeyen 20 hastanın 7'sinde NMP22 BC test sonucu da negatif bulunmuş 13 hastada test sonucu pozitif gelmiştir. Bu 13 hastanın 3'ünde üriner sistem taş hastalığı ve benign prostat hastalığı, 2'inde üretral darlık ve benign prostat hastalığı, 3'ünde malign prostat hastalığı, 1'inde granülomatöz iltihap, 1'inde kronik sistit tespit edilmiştir.

Radyolojik olarak mesane tümörü saptanan 190 hastanın sistoskopik bulguları ve NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo-3'te gösterilmiştir. Bu 190 hastadan histopatolojik olarak mesane tümörü tanısı konulan 170 hastanın tümör büyüklüklerinin NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 4'te, tümör derecesinin NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Radyolojik Olarak Mesane Tümörü Saptanan Hastaların Sistoskopik Bulguları ve NMP22 BC Test Sonuçlarının Dağılımı*

		Tümör		Toplam
		(+)	(-)	
NMP22 BC Testi	(+)	138	13	151
	(-)	32	7	39
Toplam		170	20	190

* Sistoskopisi pozitif olan hastalarda tümör varlığı histopatolojik olarak da ortaya konmuştur.

Radyolojik olarak mesanede tümör saptanan hastalarda NMP22 BC testinin;		
Sensitivitesi	%	81,2
Spesifitesi	%	35
Pozitif prediktif değeri (PPD)	%	91,4
Negatif prediktif değeri (NPD)	% 18 olarak bulunmuştur.	

Tablo 4. Histopatolojik Olarak Mesane Tümörü Tanısı Konulan Hastaların Tümör Büyüklükleri ve NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Büyüklük		Toplam
		<3cm	>=3cm	
NMP22 BC Testi	(+)	42	96	138
	(-)	26	6	32
Toplam		68	102	170

Histopatolojik olarak mesane tümörü tanısı konulan 170 hastadan tümörü 3 cm'den küçük olan 68 hastada NMP22 BC testi %62 oranında, Tümörü 3 cm'den büyük olan 102 hastada ise %94,2 oranında tümörü tanıyabilmiştir.

Tablo 5. Histopatolojik Olarak Mesane Transizyonel Hücreli Karsinom Tanısı Konulan Hastaların Tümör Dereceleri ve NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı*

		Derece		Toplam
		Yüksek	Düşük	
NMP22 BC Testi	(+)	62	72	134
	(-)	2	30	32
Toplam		64	102	166

* 2 hastada skuamoz hücreli karsinom, 1 hastada sarkomatoid lezyon ve 1 hastada da adenokarsinom tespit edildi.

Histopatolojik olarak mesane tümörü tanısı konulan 170 hastanın 64'ünde yüksek dereceli transizyonel hücreli tümör varken, 102 tanesinde düşük dereceli transizyonel hücreli tümör saptanmıştır. NMP22 BC testi yüksek dereceli transizyonel hücreli tümörlerde %97, düşük dereceli transizyonel hücreli tümörlerde ise %70,6 oranında tümörü tanıyabilmiştir.

Radyolojik olarak mesane tümörü saptanan erkek hastaların sistoskopik bulguları ve NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Radyolojik Olarak Mesane Tümörü Saptanan Erkek Hastaların Sistoskopik Bulguları ve NMP22 BC Test Sonuçlarının Dağılımı*

		Tümör		Toplam
		(+)	(-)	
NMP22 BC Testi	(+)	125	12	137
	(-)	26	6	32
Toplam		151	18	169

* Sistoskopisi pozitif olan erkek hastalarda tümör varlığı histopatolojik olarak da ortaya konmuştur.

Radyolojik olarak mesanede tümör saptanan erkek hastalarda NMP22 BC testinin;

Sensitivitesi	%	82,8
Spesifitesi	%	33
Pozitif prediktif değeri (PPD)	%	91,3
Negatif prediktif değeri (NPD)	%	19 olarak bulunmuştur.

Radyolojik olarak mesane tümörü saptanan kadın hastaların sistoskopik bulguları ve NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Radyolojik Olarak Mesane Tümörü Saptanan Kadın Hastaların Sistoskopik Bulguları ve NMP22 BC Test Sonuçlarının Dağılımı*

		Tümör		Toplam
		(+)	(-)	
NMP22 BC Testi	(+)	13	1	14
	(-)	6	1	7
Toplam		19	2	21

* Sistoskopisi pozitif olan kadın hastalarda tümör varlığı histopatolojik olarak da ortaya konmuştur.

Radyolojik olarak mesanede tümör saptanan kadın hastalarda NMP22 BC testinin;		
Sensitivitesi	%	68
Spesifitesi	%	50
Pozitif prediktif değeri (PPD)	%	93
Negatif prediktif değeri (NPD)	% 14 olarak bulunmuştur.	

Radyolojik olarak ürolitiazis saptanan 226 hastanın 100’ünde NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda bu 100 hastanın 20’sinde benign prostat hastalıkları, 14’ünde mesane tümörü, 7’sinde üriner enfeksiyon ve enflamasyon, 3’ünde üretral darlık, 1’inde malign prostat hastalığı, 1’inde böbrek pelvis tümörü tespit edilmiştir.

Radyolojik olarak ürolitiazis saptanan 226 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Radyolojik Olarak Ürolitiazis Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	33	67	100
	(-)	37	89	126
Toplam		70	156	226

Radyolojik olarak ürolitiazis saptanan hastalarda NMP22 BC testi %44,3 pozitif olup, kadın hastalarda %47 pozitif, erkek hastalarda ise %42,9 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik olarak ürolitiazis saptanan hasta grubuna, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen 14 mesane tümörlü ve 1 böbrek pelvis tümörlü hasta dahil edilmediğinde oluşan NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Radyolojik Olarak Ürolitiazis Saptanan Hasta Grubuna, NMP22 BC Test Sonucunun Pozitif Olması Beklenen Mesane Tümörlü ve Böbrek Pelvis Tümörlü Hastalar Dahil Edilmediğinde Oluşan NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	31	59	90
	(-)	37	84	121
Toplam		68	143	211

Radyolojik olarak ürolitiazis saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen mesane tümörlü ve böbrek pelvis tümörlü hastalar dahil edilmediğinde NMP22 BC testi %42,7 pozitif olup, kadın hastalarda %46 pozitif, erkek hastalarda ise %41,3 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik olarak böbrek parankim tümörü saptanan 26 hastanın 10’unda NMP22 BC test sonucu pozitif bulunmuştur. Bu 10 hastanın 2’sinde aynı zamanda benign prostat hastalığı 2’sinde ürolitiazis ve 1’inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonda tespit edilmiştir.

Radyolojik olarak böbrek parankim tümörü saptanan 26 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Radyolojik Olarak Böbrek Parankim Tümörü Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	3	7	10
	(-)	9	7	16
Toplam		12	14	26

Radyolojik olarak böbrek parankim tümörü saptanan hastalarda NMP22 BC testi %38 pozitif olup, kadın hastalarda %25 pozitif, erkek hastalarda ise %50 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanan 5 hastanın 4'ünde NMP22 BC test sonucu pozitif iken 1 hastada negatif bulunmuştur. NMP22 BC test sonucu pozitif saptanan 3 hastanın patolojisi düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom 1 hastanın ise renal hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. NMP22 BC test sonucu negatif saptanan 1 hastanın patolojisi ise ksantamatoz inflamasyon olarak saptanmıştır.

Radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanan 5 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Radyolojik Olarak Böbrek Pelvis Tümörü Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	2	2	4
	(-)	0	1	1
Toplam		2	3	5

Radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanan hastalarda NMP22 BC testi %80 pozitif olup, kadın hastalarda %100 pozitif erkek hastalarda ise %67 pozitif tespit edilmiştir. Ancak histopatolojik olarak böbrek pelvis tümörü olan hastalarda NMP22 BC testi %100 pozitif sonuç vermiştir.

Radyolojik olarak böbrek kisti saptanan 41 hastanın 10'unda NMP22 BC test sonucu pozitif bulunmuştur. Bu 10 hastanın 5'inde aynı zamanda benign prostat hastalığı, 1'inde mesane kanseri 1'inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu 1'de prostat malign neoplazmı, 1'inde üretral darlık ve 1 'inde ürolitiazis tespit edilmiştir.

Radyolojik olarak böbrek kisti saptanan 41 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Radyolojik Olarak Böbrek Kisti Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	1	9	10
	(-)	7	24	31
Toplam		8	33	41

Radyolojik olarak böbrek kisti saptanan hastalarda NMP22 BC testi %24 pozitif olup, kadın hastalarda %13 pozitif, erkek hastalarda ise %27 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik olarak böbrek kisti saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen 1 mesane tümörlü hasta dahil edilmediğinde oluşan NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Radyolojik Olarak Böbrek Kisti Saptanan Hastalara, NMP22 BC Test Sonucunun Pozitif Olması Beklenen Mesane Tümörlü Hasta Dahil Edilmediğinde Oluşan NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	1	8	9
	(-)	7	24	31
Toplam		8	32	40

Radyolojik olarak böbrek kisti saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen mesane tümörlü hasta dahil edilmediğinde NMP22 BC testi %23 pozitif olup, kadın hastalarda %13 pozitif, erkek hastalarda ise %25 pozitif sonuç vermektedir.

Prostat hastalığı belirlenen toplam 209 hastanın 81’inde NMP BC testi pozitifken 128’inde negatif olarak bulunmuştur. Bu 81 hastanın 74’ünde benign prostat hastalıkları 7’sinde ise prostatın malign hastalıkları saptanmıştır. NMP BC testi pozitif olan benign prostat hastalıklı 74 hastanın 14’ünde ürolitiazis, 12’sinde mesane kanseri, 12’sinde üretral darlık, 5’inde böbrek kisti, 5’inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu, 1’inde böbrek pelvis tümörü ve 1’inde böbrek parankim tümörü tespit edilmiştir. NMP BC testi pozitif olan malign prostat hastalıklı 7 hastanın 2’sinde üretral darlık, 2 sinde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu ve 1’inde de ürolitiazis saptanmıştır.

Prostat hastalığı saptanan 209 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Prostat Hastalığı Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Prostatın Benign Hastalıkları	Prostatın Malign Hastalıkları	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	74	7	81
	(-)	121	7	128
Toplam		195	14	209

Prostat hastalığı saptanan hastalarda NMP22 BC testi %38,8 pozitifken, benign prostat hastalığı olanlarda NMP22 BC testi %37,9 pozitif, malign prostat hastalığı olanlarda ise %50 pozitif sonuç vermektedir.

Benign prostat hastalığı saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen 12 mesane tümörlü ve 1 böbrek pelvis tümörlü hasta dahil edilmediğinde oluşan NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Benign Prostat Hastalığı Saptanan Hastalara, NMP22 BC Test Sonucunun Pozitif Olması Beklenen Mesane Tümörlü ve Böbrek Pelvis Tümörlü Hastalar Dahil Edilmediğinde Oluşan NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Prostatın Benign Hastalıkları
NMP22 BC Testi	(+)	63
	(-)	119
Toplam		182

Benign prostat hastalığı saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen mesane tümörlü ve böbrek pelvis tümörlü hastalar dahil edilmediğinde NMP22 BC testi %34,6 pozitif sonuç vermektedir.

Üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu saptanan 147 hastanın 52'sinde NMP22 BC test sonucu pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda bu 52 hastanın 10'unda ürolitiazis, 8'sinde mesane kanseri, 6'sında benign prostat hastalığı, 4'ünde malign prostat hastalığı, 4'ünde üretral darlık ve 1'inde böbrek parankim tümörü tespit edilmiştir.

Üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu saptanan 147 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo16. Üriner Sistem Enfeksiyon ve Enflamasyonu Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	27	25	52
	(-)	70	25	95
Toplam		97	50	147

Üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu olan hastalarda NMP22 BC testi %35,4 pozitif olup, kadın hastalarda %28 pozitif erkek hastalarda ise %50 pozitif sonuç vermektedir.

Üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen 8 mesane tümörlü hasta dahil edilmediğinde oluşan NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Üriner Sistem Enfeksiyon ve Enflamasyonu Saptanan Hastalara, NMP22 BC Test Sonucunun Pozitif Olması Beklenen Mesane Tümörlü Hastalar Dahil Edilmediğinde Oluşan NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	27	18	45
	(-)	70	24	94
Toplam		97	42	139

Üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen mesane tümörlü hastalar dahil edilmediğinde NMP22 BC testi %32,4 pozitif olup, kadın hastalarda %28 pozitif erkek hastalarda ise %43 pozitif sonuç vermektedir.

Üretral darlık saptanan 81 hastanın 50’sinde NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur. Ayrıca bu 50 hastanın 21’inde aynı zamanda mesane kanseri, 8’inde benign prostat hastalıkları, 7’sinde ürolitiazis, 5’inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu ve 3’ünde malign prostat hastalıkları tespit edilmiştir.

Üretral darlık saptanan 81 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Üretral Darlık Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	1	49	50
	(-)	7	24	31
Toplam		8	73	81

Üretral darlığı olan hastalarda NMP22 BC testi %62 pozitif olup, kadın hastalarda %13 pozitif, erkek hastalarda ise %67 pozitif sonuç vermektedir.

Üretral darlık saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen 21 mesane tümürlü hasta dahil edilmediğinde oluşan NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Üretral Darlık Saptanan Hastalara, NMP22 BC Test Sonucunun Pozitif Olması Beklenen Mesane Tümürlü Hastalar Dahil Edilmediğinde Oluşan NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	-	33	33
	(-)	7	20	27
Toplam		7	53	60

Üretral darlık saptanan hastalara, NMP22 BC test sonucunun pozitif olması beklenen mesane tümürlü hastalar dahil edilmediğinde NMP22 BC testi %55 pozitif olup, erkek hastalarda %62 pozitifken kadın hastaların hiçbirisinde pozitif sonuç vermemektedir..

Radyolojik görüntülemelerde normal olarak değerlendirilen 407 hastanın 67’sinde NMP22 BC testi pozitif bulunmuş olup, aynı zamanda bu 67 hastanın 5 tanesinde mesane tümörü, 28 tanesinde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu, 15 tanesinde üretral darlık, 8 tanesinde benign prostat hastalıkları, 3 tanesinde malign prostat hastalıkları tespit edilmiştir.

Radyolojik görüntülemelerde normal olarak değerlendirilen 407 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Radyolojik Görüntülemelerde Normal Olarak Değerlendirilen Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	27	40	67
	(-)	180	160	340
Toplam		207	200	407

Radyolojik görüntülemelerde normal olarak değerlendirilen 407 hastada NMP22 BC testi %16,5 pozitif saptanmış olup bu oran kadın hastalarda %13,0 erkek hastalarda ise %20 olarak tespit edilmiştir.

Radyolojik görüntülemelerle mesane tümörü ve renal pelvis tümörü saptanmayıp, var olan hematüri nedeniyle endoskopi yapılan ve endoskopik olarak mesane tümörü saptanan 14 hastanın 10'da NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur (histopatolojik olarak da tümör tanısı konulmuştur). NMP22 BC test sonucu negatif gelen 4 hastanında tümörünün büyüklüğü 3cm'den küçük olup patoloji sonuçları düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom olarak bildirilmiştir.

Radyolojik görüntülemelerle mesane tümörü ve renal pelvis tümörü saptanmayıp, var olan hematüri nedeniyle endoskopi yapılan ve endoskopik olarak mesane tümörü saptanan 14 hastanın NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Radyolojik Görüntülemelerle Mesane Tümörü ve Renal Pelvis Tümörü Saptanmayıp, Var Olan Hematüri Nedeniyle Endoskopi Yapılan ve Endoskopik Olarak Mesane Tümörü Saptanan Hastaların NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Kadın	Erkek	Toplam
NMP22 BC Testi	(+)	1	9	10
	(-)	0	4	4
Toplam		1	13	14

Radyolojik görüntülemelerle mesane tümörü ve renal pelvis tümörü saptanmayıp, var olan hematüri nedeniyle endoskopi yapılan ve endoskopik olarak mesane tümörü saptanan 14 hastada NMP22 BC testi %71 pozitif bulunmuş olup, bu oranın kadınlarda %100 pozitif, erkeklerde ise %69 pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Hematürisi olan 1026 hastanın saptanmış tanılarının NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Hematürisi Olan Hastaların Saptanmış Tanılarının NMP22 BC Test Sonuçları Dağılımı

		Mesane Tümörü	Üriner Taş Hastalığı	Böbrek Paranki m Tümörü	Böbrek Pelvis Tümörü	Böbrek Kisti	Üriner Enfeksiyon ve Enflamasyon	Üretral Darlık	Prostat Hastalıkları
NMP 22 BC Testi	(+)	138	100	10	4	10	52	50	81
	(-)	32	126	16	1	31	95	31	128
	Toplam	170	226	26	5	41	147	81	209

Hematürisi olan hastalarda, mesane tümörü ve böbrek pelvis tümörü varlığında NMP22 BC testi beklenildiği üzere yüksek oranda pozitif olarak sonuçlanmaktadır. Ürolitiazis varlığında %44,3, böbrek parankim tümörü varlığında %38, böbrek kisti varlığında %24, üriner enfeksiyon ve enflamasyon varlığında %35,4, prostat hastalığı varlığında %38,8 ve üretral darlık varlığında ise %62 oranında NMP22 BC testi pozitif olarak sonuçlanmakta ve yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ürolitiazisi bulunan hastalardan, ürolitiazisle beraber mesane tümörü veya böbrek pelvis tümörü bulunan hastalar çıkarıldığında NMP22 BC testinin pozitiflik oranı %42,7’ye, böbrek kisti bulunan hastalardan, böbrek kistiyle beraber mesane tümörü veya böbrek pelvis tümörü bulunan hastalar çıkarıldığında NMP22 BC testinin pozitiflik oranı %23’e, prostat hastalığı bulunan hastalardan, prostat hastalığıyla beraber mesane tümörü veya böbrek pelvis tümörü bulunan hastalar çıkarıldığında NMP22 BC testinin pozitiflik oranı %35,7’ye, üriner enfeksiyon ve enflamasyonu bulunan hastalardan, üriner enfeksiyon ve enflamasyonla beraber mesane tümörü veya böbrek pelvis tümörü bulunan hastalar çıkarıldığında NMP22 BC testinin pozitiflik oranı %32,4’e, üretral darlığı bulunan hastalardan, üretral darlıkla beraber mesane tümörü veya böbrek pelvis tümörü bulunan hastalar çıkarıldığında NMP22 BC testinin pozitiflik oranı %55’e gerilemektedir.

5. TARTIŞMA

Mesane tümörleri üroloji pratiğinde sık rastlanan, gerekli izlem ve tedavisi yapılmadığında kötü seyirli olabilen malignitelerdir. Erken tanı alan mesane tümöründe 5 yıllık sağkalım %95 iken, ileri evrede bu oran sadece %10'lardadır.

Yeni tanı konulan tümörlerin %70'i yüzeysel, %30'a yakını ise invazivdir. Başlangıçta yüzeysel olarak tespit edilen tümörlerin %60-85'i tekrarlarlarken, %10-20'si de progreyon gösterip kasa invaze olur. Yüzeysel tümörlü hastaların %25'i sadece "grade" ilerlemesi ile rekürens gösterir. Yüzeysel tümörler sıklıkla tekrarlayıcı vasıfta olup, yüzeysel kaldıkları sürece transüretal rezeksiyonla ve gerekli görülen durumlarda intrakaviter ajanlarla tedavi edilebilirler. Hastalığın erken yakalanması ve tedavi sonrasında rekürenslerin erkenden saptanması hastalığın kontrol altına alınmasında hayati önem taşımaktadır (3).

Mesane tümörleri hangi evrede olursa olsun yakın takip edilmesi gereken kanserlerdir. Mesane tümörünün takipleri, ekollere göre değişkenlik göstermekle birlikte, ilk tanımlandığı andan sonra ilk yıl için her 3 ayda bir, ikinci yıl için her 6 ayda bir ve daha sonrası için yılda bir kez yalnız sistoskopi veya beraberinde sitoloji yapılması şeklindedir. İzlem protokolü oluşturulurken mevcut tümörün evre ve grade'i dikkate alınmaktadır. Düşük grade'li tümörlerde rekürens ve progresyonun yavaş olması nedeniyle tanısal gecikmeler kabul edilebilirken, yüksek grade' lilerde erken ve daha dikkatli izlem yapılması gerekmektedir (1,3).

Sistoskopi mesane tümör takibinde halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu işlem invaziv ve yüksek maliyet getiren bir işlemdir. Hastalar bu konforsuz işlemden mümkün olduğunca kaçmaktadır. Bir klinik tarafından yapılan bir araştırmada, 3 yıllık takip periyodu dikkate alınmış ve hastaların sadece %40'ının, kendilerine önerilen protokole uygun şekilde sistoskopik muayeneye devam ettikleri görülmüştür. Sistoskopinin diğer bir dezavantajı da bazı mukoza değişikliklerinde (CIS, inflamasyon, radyoterapi,

intrakaviter tedavi) yetersiz kalması, işlemi yapan kişinin deneyimine göre bazı tümörlerin gözden kaçabilmesidir. Bu amaçla sistoskopik muayenelere ek olarak sitolojik incelemeler yapılması gündeme gelmiştir. Ancak sitoloji sistoskopinin eksiklerini gidermede yetersiz kalmıştır. İşlemin düşük grade’li tümörlerde sensitivitesinin az olması, özel laboratuvar koşullarına ve özel idrar örneğine ihtiyaç duyması, ayrıca sonuçların değerlendirilmesinin patoloğun tecrübesiyle yakından ilgili olması; hatta bazen aynı patolog tarafından bile farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmesi sitolojinin kullanımını kısıtlamaktadır. Sitolojinin bu yetersizliklerinin de bir sonucu olarak son dönemlerde mesane tümöründe kullanılabilecek tümör markırları çalışmaların ilgi konusu olmuştur. Çalışma sonuçları tümör markırları ile ilgili yüksek sensitivite ve spesifite oranları bildirmektedir. Bu yönüyle özellikle düşük “grade”li tümörlerde olmak üzere sistoskopi sıklığını azaltabileceği; en azından birlikte kullanımıyla sistoskopinin duyarlılığını arttırabileceği düşünülmüştür. Bu noktada mesane tümörü için kullanılacak markırların sahip olması gereken özellikler değerlendirilmiştir. Buna göre; mesane tümöründe kullanılacak tümör markırı, idrar içindeki bileşenlerden etkilenmemeli, ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli, az invaziv olmalı, hızlı sonuç vermeli, sonuçlar kendi içinde ve diğer merkezler arasında aynı doğrulukta tekrarlanabilmeli, sonuçlar değerlendiren kişiden bağımsız olmalı ve yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olmalıdır. Mesane tümörlü hastalar sıklıkla intrakaviter tedavi aldıklarından ideal bir mesane tümör markırı bu uygulamadan da etkilenmemelidir (3).

Mesane tümörü için değerlendirilen testler arasında bir nükleer matriks proteini olan NMP22’nin taranmasına yönelik test ön plana çıkmaktadır. Test için alınan idrar örneği ELISA yöntemi ile incelenmektedir. Literatür çalışmalarına göre düşük grade’li yüzeyel değici epitel karsinomlarında, hastalığın sistoskopik takiplerinde ve hematüri ile başvuran riskli hastaların değerlendirilmesinde NMP22 testinin yararlı olduğu görülmüştür. Tümör markırlarının sensitivitesi sitolojiden daha yüksek olarak bulunurken, spesifite sitolojide daha iyidir.

NMP22, idrar sitolojisi ve sistoskopinin mesane kanseri riski olan 608 hastaya uygulandığı bir çalışmada; sensitivite, spesifite ve NPD sırasıyla; NMP22 için %85, %84, %99; sitoloji için %31 %100, %94 olarak bulunmuş. NMP22’nin sensitivitesi, sitolojinin 3 katı olarak gösterilmiş. Dışlama kriteri kullanıldığında NMP22’nin spesifite ve PPD’si oldukça yükselmiş, spesifite ve sensitivite değerleri %90’ları geçmiştir (56).

NMP22, idrar sitolojisi, BTA testi ve sistoskopiye karşılaştıran bir çalışmada; NMP22'nin sensitivitesi %85 olarak bulunmuş, tüm tümör evre ve grade'lerinde de yüksek sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. NMP22'nin sensitivitesi BTA ve sitolojiye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yüzeysel tümörler için sensitivite NMP22 için %83, idrar sitolojisi için %53, pT2-4 tümörler için ise sırasıyla %96 ve %85 olarak tespit edilmiştir. Dışlama kriterleri kullanılırsa NMP22 için sensitivite mükemmel yakın, spesifite ise %94'dür. Yalancı pozitif sonuçlar NMP22 ve sitoloji için ileriki takiplerde çıkan rekürrensle korele bulunmuştur (57).

Ancak NMP22 testinin bir ELISA incelemesi olması hem testi güçleştirmekte hem de maliyeti arttırmaktadır. Testin değerlendirilmesi uzman personel ve laboratuvar şartları gerektirmekte ve testin sonuçlanması zaman almaktadır. Bu noktada yine nükleer matriks proteinin tespitine yönelik, ancak ofis içi kolaylıkla uygulanan ve kısa sürede sonuç veren, maliyeti oldukça düşük NMP22 BC testi gündeme gelmiştir. Testin ELISA ile çalışılan NMP22 testi gibi 'cut-off' değeri bulunmaması kullanımını kolaylaştırmaktadır. Testin en önemli avantajlarından biri de FDA onayı almış olmasıdır. Mesane tümör markırlarının hemen hepsi hematüriden etkilenmesine rağmen NMP22 BC testinin gros hematüriden bile etkilenmediği, ayrıca intrakaviter BCG uygulamasının test sonucunu değiştirmedeği yapılan çalışmalarda görülmüştür (58).

Mikroskopik hematürel hastalarda nükleer matriks protein 22 ile ürotelyal kanseri tanımak için yapılan bir çalışmaya 309 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların 22 tanesinde (%7.1) ürotelyal kanser ve bir tanesinde de prostat kanseri tespit edilirken, 128 (%41.4)'inde benign hastalıklar saptanmış. Ürotelyal kanser saptanan 22 hastanın 15 tanesinde mesane kanseri, 6 tanesinde renal pelvis kanseri ve 1 tanesinde de üretral kanser varlığı ortaya konmuş. Mesane kanserli hastaların %26.7'sinde renal pelvis tümörlü hastaların %66.7'sinde invaziv tümör tespit edilmiş. Sonuçta NMP22 Bladderchek testinin sensitivitesi %90.9; spesifitesi %76.3; pozitif prediktif değeri %22.7; negatif prediktif değeri %99.1 olarak hesaplanmış. Bu veriler doğrultusunda nükleer matriks protein 22 testini kullanarak hastaların üçte ikisinden fazlasını invaziv bir test olan sistoskopyiden kurtarılabilineceği sonucuna varılmış (59).

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD'de yapılan "Mesane tümörlerinin erken tanısında ve takibinde nmp 22 bladderchek testinin yeri" adlı tez çalışmasında nmp 22 bladderchek testinin sensitivitesi %73,3; spesifitesi %88,0; pozitif

prediktif değeri %45,8; negatif prediktif değeri %94,9 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmadaki sonuçlar yorumlandığında hematürili hastalarda negatif prediktif değerin yüksek olması NMP22 BC testinin güvenilirliği açısından oldukça önemli bulunmuş ve test negatif olduğunda yüksek olasılıkla mesane tümörü tespit edilmeyeceği kanaatine varılmış, sonuç olarak, NMP22 BC testinin hematürili hastaların ilk değerlendirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmüş (12).

NMP22 BC testinin doğruluğunu arttırmak için dışlama kriterleri önerilmiştir. Hastanın idrarı herhangi bir invazif işlem öncesi alınmalıdır (Prostat kanser taramasında rutin uygulamaya girmiş PSA incelemesi için kan örneğinin rektal inceleme öncesi alınması gibi). Ürosistit tespit edilen hastanın öncelikli olarak enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Taş hastalığı da ayırt edilmelidir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada 212 hasta değerlendirmeye alınmış ve hastalara dışlama kriteri uygulanmış. Çalışma sonucunda testin spesifitesi ve negatif prediktif değeri %98 olarak bulunmuş. Bu sonuçlar sitolojiden üstün bulunmuş, ancak testin sitoloji ile kullanımının etkinliği arttırdığı görülmüş (60,61).

NMP22 ve BTA STAT testlerinin spesifitesi ve pozitif prediktif değerlerini arttırmak için dışlama kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada 278 hasta incelenmiş ve bunların 34'ünde mesane kanseri tespit edilmiş. NMP22 testi 34 hastanın 28'inde pozitif sonuçlanmış. Tümör tespit edilip NMP22'nin negatif gelerek atlamış olduğu 6 hastadan 3 tanesinde pTa grade1, 2 tanesinde pTa grade 1-2,1 tanesinde ise karsinoma in situ varmış. Test 44 hastada da yanlış pozitif sonuç vermiş. NMP22'nin dışlama kriterleri uygulanmadan spesifitesi %82,4 ve pozitif prediktif değeri %38,9 tespit edilmiş. Dışlama kriterleri olarak benign enflamatuvar veya enfeksiyöz durumlar, böbrek veya mesane taşları, üriner traktta yabancı cisim, interpose barsak segmenti, bir başka genitoüriner kanser veya üriner sistem enstrumantasyonu alındığında NMP22 için spesifite %95,6'lara pozitif prediktif değerin ise %87,5'lere çıktığı tespit edilmiş (62).

NMP22 BC testi ile sitolojinin maliyet açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, sitoloji maliyetinin hasta başına 56 dolar, NMP22 BC testi için ise 24 dolar olduğu rapor edilmiştir (63).

Şu ana kadar kanser tanısında kullanılmak üzere FDA onaylı iki testten biri prostat kanseri için PSA, mesane kanseri için NMP22'dir. Bu iki testin hassasiyetlerinin kıyaslandığı bir çalışmanın sonucunda NMP22 BC testi %80 daha sensitif olarak

bulunmuştur. NMP22 BC testinin yakın zamanda hematüri değerlendirmesi ve mesane tümörü tanı ve takibinde rutin kullanıma gireceği düşünülmüştür.

EAU 2005 toplantısında sunulan bir çalışmada NMP22 BC'nin sistoskopide gözden kaçan tümörleri tespit ettiği, testin sistoskopiye eklenmesi ile sistoskopinin etkinliğinin artacağı bildirilmiştir. Sistoskopi tek başına kullanıldığında tümör tespit oranı %89 iken NMP22 BC testi ilave edildiğinde oran %94'e çıkmıştır. Ayrıca test sitolojiye göre 3 kat daha fazla oranda tümörü tespit etmiştir. İleri evre tümör tespitinde de sistoskopiye göre sadece NMP22 BC testi daha etkili bulunmuştur. Sunumun sonucunda NMP22 BC'nin mesane kanseri açısından riski olan hematüri hastalarda noninvaziv bir test olarak başlangıç değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmiş, böylece sistoskopi sayısının azaltılabileceği belirtilmiştir (55).

Bu çalışmada mesane tümörlerini veya üst üriner sistem epitel alanlarına ait tümörleri erken yakalamak amaçlanmıştır. Bu amaçla 12.11.2007-12.02.2010 tarihleri arasında KTU Farabi Hastanesi, Trabzon Numune Hastanesi, Trabzon Fatih Devlet Hastanesi, Akçaabat Devlet Hastanesi, Vakfikebir Devlet Hastanesi, Of Devlet Hastanesi, Sürmene Devlet Hastanesi, Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi, Rize Devlet Hastanesi, Pazar Devlet Hastanesi, Artvin Devlet Hastanesi ve Gümüşhane Devlet Hastanesi üroloji polikliniklerine hematüri ile başvuran veya idrar tetkikinde hematüri saptanmış 1026 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm hastalara radyolojik ve endoskopik incelemelere ek olarak NMP22 BC testi uygulanmıştır. Hastalar, radyolojik ve endoskopik incelemeler sonucunda mesane kanseri, üriner sistem taş hastalığı, benign prostat hastalıkları, malign prostat hastalıkları, böbrek kisti, böbrek parankim tümörleri, böbrek toplayıcı sistem tümörleri, üretral darlık ve üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonları olmak üzere dokuz gruba ayrılıp istatistiksel incelemeleri yapılmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre; radyolojik olarak mesanede tümör saptanan 190 hastanın (toplam 195 hastada radyolojik tümör düşünülmüş olup 5 hasta sistoskopik ve histopatolojik korelasyon olmaması nedeniyle inceleme dışında tutulmuştur) 170 tanesinde sistoskopide de mesanede tümör tespit edilmiş olup histopatolojik olarak da doğrulanmıştır. Tümör saptanmış 170 olgunun 138'inde (%81,2) NMP22 BC testi pozitif iken, 32'sinde (18,9) test sonucu negatif gelmiştir. Test sonucu negatif gelen bu 32 hastanın 24'ünde tümör 3 cm'den küçük ve düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom, 6'sında tümör 3 cm'den büyük ve düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom, 2'sinde

tümör 3 cm'den küçük ve yüksek gradeli transisyonel hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir. Sistoskopik olarak mesanede tümör tespit edilmeyen 20 hastanın 7'sinde NMP22 BC test sonucu da negatif bulunmuş, 13 hastada ise test sonucu pozitif gelmiştir. Bu 13 hastanın 3'ünde üriner sistem taş hastalığı ve benign prostat hastalığı, 2'inde üretral darlık ve benign prostat hastalığı, 3'ünde malign prostat hastalığı, 1'inde granülomatöz iltihap, 1'inde kronik sistit tespit edilmiştir. Bu değerlere göre patolojik olarak mesane tümörü saptanan grupta NMP22 BC testi için sensitivite %81,2; spesifite %35; pozitif prediktif değer %91,4; negatif prediktif değer %18 olarak hesaplanmıştır. Patolojik olarak mesane tümörü saptanan kadın hasta grubunda NMP22 BC testi için sensitivite %69; spesifite %50; pozitif prediktif değer %93 ve negatif prediktif değer %15 iken patolojik olarak mesane tümörü saptanan erkek hasta grubunda ise NMP22 BC testi için sensitivite %82,8; spesifite %34; pozitif prediktif değer %91,3 ve negatif prediktif değer %19 olarak hesaplanmıştır.

Radyolojik olarak ürolitiazis saptanan 226 hastanın 100'ünde NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda bu 100 hastanın 20'sinde benign prostat hastalıkları, 9'unda mesane tümörü, 7'sinde üriner enfeksiyon ve enflamasyon, 3'ünde üretral darlık, 1'inde malign prostat hastalığı, 1'inde böbrek pelvis tümörü de tespit edilmiştir. Radyolojik olarak ürolithiazis saptanan hastalarda NMP22 BC testi %44,3 pozitif olup, kadın hastalarda %48 pozitif, erkek hastalarda ise %43 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik olarak böbrek parankim tümörü saptanan 26 hastanın 10'unda NMP22 BC test sonucu pozitif bulunmuştur. Bu 10 hastanın 2'sinde aynı zamanda benign prostat hastalığı 2'sinde ürolitiazis ve 1'inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu da tespit edilmiştir. Buna göre radyolojik olarak böbrek parankim tümörü saptanan hastalarda NMP22 BC testi %39 pozitif olup, kadın hastalarda %25 pozitif, erkek hastalarda ise %50 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanan 5 hastanın 4'ünde NMP22 BC test sonucu pozitif iken 1 hastada negatif bulunmuştur. NMP22 BC test sonucu pozitif saptanan 3 hastanın patolojisi düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom, 1 hastanın ise renal hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. NMP22 BC test sonucu negatif saptanan 1 hastanın patolojisi ise ksantamatoz inflamasyon olarak saptanmıştır. Buna göre radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanan hastalarda NMP22 BC testi %80 pozitif olup, kadın hastalarda %100 pozitif erkek hastalarda ise %67 pozitif tespit edilmiştir. Ancak

histopatolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanmış olan hastalarda ise NMP22 BC testi %100 pozitif sonuç vermiştir.

Radyolojik olarak böbrek kisti saptanan 41 hastanın 10'unda NMP22 BC test sonucu pozitif bulunmuştur. Bu 10 hastanın 5'inde aynı zamanda benign prostat hastalığı, 1'inde mesane kanseri, 1'inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu, 1'de prostat malign neoplazmi, 1'inde üretral darlık ve 1 'inde de ürolithiazis tespit edilmiştir. Buna göre radyolojik olarak böbrek kisti saptanan hastalarda NMP22 BC testi %25 pozitif olup, kadın hastalarda %13 pozitif erkek hastalarda ise %28 pozitif sonuç vermektedir.

Prostat hastalığı belirlenen toplam 209 hastanın 81'inde NMP BC testi pozitifken 128'inde negatif olarak bulunmuştur. Bu 81 hastanın 74'ünde prostatın benign hastalıkları, 7'sinde ise prostatın malign hastalıkları saptanmıştır. NMP BC testi pozitif olan benign prostat hastalıklı 74 hastanın 14'ünde ürolithiazis, 12'sinde üretral darlık, 10'unda mesane kanseri, 5'inde böbrek kisti, 5'inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu, 1'inde böbrek pelvis tümörü ve 1'inde de böbrek parankim tümörü tespit edilmiştir. NMP BC testi pozitif olan malign prostat hastalıklı 7 hastanın 2'sinde üretral darlık, 2'sinde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu ve 1'inde de ürolithiazis saptanmıştır. Buna göre prostat hastalığı saptanan hastalarda, NMP22 BC testi %38,8 pozitifken, benign prostat hastalığı olanlarda NMP22 BC testi %38 pozitif, malign prostat hastalığı olanlarda ise %50 pozitif sonuç vermektedir.

Üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu saptanan 147 hastanın 52'sinde NMP22 BC test sonucu pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda bu 52 hastanın 10'unda ürolithiazis, 7'sinde mesane kanseri, 6'sında, benign prostat hastalığı, 4'ünde malign prostat hastalığı, 4'ünde üretral darlık ve 1'inde de böbrek parankim tümörü tespit edilmiştir. Buna göre üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu olan hastalarda NMP22 BC testi %35,4 pozitif olup, kadın hastalarda %28 pozitif erkek hastalarda ise %50 pozitif sonuç vermektedir.

Üretral darlık saptanan 81 hastanın 50'sinde NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur. Ayrıca bu 50 hastanın 20'inde aynı zamanda mesane kanseri, 8'inde benign prostat hastalıkları, 7'sinde ürolithiazis, 5'inde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu ve 3'ünde malign prostat hastalıkları tespit edilmiştir. Buna göre üretral darlığı olan hastalarda NMP22 BC testi %62 pozitif olup, kadın hastalarda %13 pozitif, erkek hastalarda ise %68 pozitif sonuç vermektedir.

Radyolojik görüntülemelerde normal olarak değerlendirilen 407 hastanın 67'sinde NMP22 BC testi pozitif bulunmuş olup, aynı zamanda bu 67 hastanın 5 tanesinde mesane tümörü, 28 tanesinde üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu, 15 tanesinde üretral darlık, 8 tanesinde benign prostat hastalıkları ve 3 tanesinde de malign prostat hastalıkları tespit edilmiştir. Buna göre radyolojik görüntülemelerde normal olarak değerlendirilen hastalarda NMP22 BC testi %16,5 pozitif saptanmış olup bu oran kadın hastalarda %13,1, erkek hastalarda ise %20 olarak tespit edilmiştir.

Radyolojik görüntülemelerle mesane tümörü saptanmayıp sistoskopi yapılan ve sistoskopik olarak mesane tümörü saptanan 14 hastanın 10'da NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur (histopatolojik olarak da tümör tanısı konulmuştur). NMP22 BC test sonucu negatif gelen 4 hastanın da tümörünün büyüklüğü 3cm'den küçük olup patoloji sonuçları düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom olarak gelmiştir. Bu hasta grubunda NMP22 BC testi %72 pozitif bulunmuş olup, bu oranın kadınlarda %100 pozitif, erkeklerde ise %70 pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Sonuçlar yorumlandığında NMP22 BC testinin yanlış negatif olduğu 32 hastanın 24'ünde, tümör 3 cm'den küçük ve düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom, 6'sında tümör 3 cm'den büyük ve düşük gradeli transisyonel hücreli karsinom ve 2'sinde tümör 3 cm'den küçük ve yüksek gradeli transisyonel hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir. Test 13 hastada yanlış pozitif sonuç vermiştir. Bu 13 hastanın 3'ünde üriner sistem taş hastalığı ve benign prostat hastalığı, 2'inde üretral darlık ve benign prostat hastalığı, 3'ünde malign prostat hastalığı, 1'inde granümatöz iltihap ve 1'inde de kronik sistit tespit edilmiştir. NMP22 BC testinin dışlama kriterleri uygulanmadan spesifitesi %35 ve pozitif prediktif değerinde %91,4 tespit edilmiştir. NMP22 BC testi ürolitiazis saptanan hastalarda %44,3 pozitif, böbrek parankim tümörü saptanan hastalarda %39 pozitif, böbrek kisti saptanan hastalarda %25 pozitif, benign prostat hastalığı olanlarda %38 pozitif, malign prostat hastalığı olanlarda %50 pozitif, üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonu olan hastalarda %35,4 pozitif, üretral darlığı olan hastalarda ise %62 pozitif olduğundan ürolithiazis, böbrek parankim tümörü, böbrek kisti, üriner enfeksiyon ve enflamasyon, benign ve malign prostat hastalıkları ve üretral darlık dışlama kriterleri olarak kullanıldığında, NMP22 BC testinin spesifitesi, negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değerinin çok daha yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada NMP22 BC testinin belirleyiciliği özellikle düşük riskli hastalar başta olmak üzere tatmin edici

değildir. Bu çalışmada negatif prediktif değerin daha önceden yapılmış diğer çalışmalardakine göre çok daha aşağıda olması testin güvenilirliğinin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanıp NMP22 BC test sonucunun yalancı negatif olduğu 1 hastanın patoloji sonucu ksantamatoz inflamasyon olarak tespit edilmiştir. NMP22 BC testi radyolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanan hastalarda %80 pozitif olup, histopatolojik olarak böbrek pelvis tümörü saptanmış olan hastalarda ise %100 pozitif sonuç vermiştir. Üst üriner sisteme ait değişik epitel karsinomları tespit etme açısından sistoskopisi negatif, ancak NMP22 BC testi pozitif bulunan hastaların dikkatli izlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Ancak böbrek pelvis tümörü bulunan hasta sayısının azlığı nedeniyle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- NMP22 BC testi özellikle düşük riskli mesane kanserlerini saptamada yetersiz kalmaktadır.
- NMP22 BC testi üst üriner sistem değişici epitel kanserlerini saptayabilmektedir.
- NMP22 BC testi üriner sistem taş hastalığında yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- NMP22 BC testi böbrek parankim tümörlerinde yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- NMP22 BC testi böbreğin kistik hastalıklarında yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- NMP22 BC testi benign prostat hastalıklarında yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- NMP22 BC testi malign prostat hastalıklarında yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- NMP22 BC testi üretral darlıklarda yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- NMP22 BC testi üriner sistem enfeksiyon ve enflamasyonlarında yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.
- Negatif prediktif değerin düşük olması testin güvenilirliğinin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.
- Hematüri ve diğer bulgularıyla mesane tümörü düşündüren, ancak radyolojik olarak tümör bulgusu olmayan hastalarda NMP22 BC testinin yetersiz kaldığı görülmüştür.
- Üst üriner sisteme ait değişici epitel karsinomları tespit etme açısından sistoskopisi negatif, ancak NMP22 BC testi pozitif bulunan hastaların dikkatli izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Sonuç olarak radyolojik görüntülemelerle değerlendirildikten sonra endoskopik inceleme planlanan olgularda NMP22 BC testinin maliyet artışına neden olacağı, ancak bu maliyet artışına karşın yeterli getiri sağlamayacağı kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

KTÜ FARABİ HASTANESİ, TRABZON NUMUNE HASTANESİ, TRABZON FATİH DEVLET HASTANESİ, AKÇAABAT DEVLET HASTANESİ, VAKFIKEBİR DEVLET HASTANESİ, OF DEVLET HASTANESİ, SÜRMENE DEVLET HASTANESİ, RİZE 82.YIL DEVLET HASTANESİ, RİZE DEVLET HASTANESİ, PAZAR DEVLET HASTANESİ, ARTVİN DEVLET HASTANESİ VE GÜMÜŞHANE DEVLET HASTANESİ ÜROLOJİ POLİKLİNİKLERİNDE HEMATÜRİ TESPİT EDİLMİŞ HASTALARDA MESANE KANSERİ VARLIĞININ NMP22 BLADDERCHEK TESTİ İLE ARAŞTIRILMASI

Araştırma 18 yaşın üzerinde, hematüri ile başvuran veya hematüri tespit edilmiş ancak mesane tümörü henüz saptanmamış 1026 hastanın idrar örnekleri üzerinde yapılmıştır.

Hastalara gerekli ürolojik ve radyolojik değerlendirmelerle birlikte NMP22 BC testi de uygulanmış ve sonrasında da endoskopi yapılmıştır. Gerekli görülen hastalardan biyopsi alınmıştır.

NMP22 BC testinin histopatolojik olarak mesane tümörü saptanmış hastalarda sensitivitesi %81,2, spesifitesi %35, pozitif prediktif değeri %91,4 ve negatif prediktif değeri %18'dir.

NMP22 BC testi histopatolojik olarak renal pelvis tümörü saptanmış hastaların %100'ünde pozitif sonuç vermiştir.

Sonuç olarak NMP22 BC testinin mesane ve renal pelvis tümörlerini tanımasının yanında, ürolitiazis, böbrek parankim tümörü, böbrek kisti, üriner enfeksiyon ve enflamasyon, benign ve malign prostat hastalıkları ve üretral darlık gibi üriner sistemin diğer benign ve malign hastalıklarında da yalancı pozitif sonuçlara yol açtığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hematüri; NMP22; Değişici Epitel Hücreli Kanseri; Üriner Sistem Taşları; Biyolojik Tümör Belirteçleri; İdrar Yolu Enfeksiyonu; Benign Prostat Hiperplazisi; Prostat Kanseri.

8. SUMMARY

DETECTION OF BLADDER CANCER IN PATIENTS WITH HEMATURIA USING NMP22 BLADDERCHEK TEST IN PATIENTS WHO ADMITTED TO UROLOGY POLYCLINICS OF KTU FARABI HOSPITAL, TRABZON NUMUNE HOSPITAL, TRABZON FATIH STATE HOSPITAL, AKCAABAT STATE HOSPITAL, VAKFIKEBIR STATE HOSPITAL, OF STATE HOSPITAL, SURMENE STATE HOSPITAL, RIZE 82.YIL STATE HOSPITAL, RIZE STATE HOSPITAL, PAZAR STATE HOSPITAL, ARTVIN STATE HOSPITAL AND GUMUSHANE STATE HOSPITAL

The study was conducted on 1026 adult patients admitted with hematuria without a diagnosis of bladder tumor.

Uroradiological examinations were completed, NMP22BC tests were done and patients were endoscopically investigated.

Statistical values of NMP22BC test in diagnosing bladder tumor was calculated as: Sensitivity 81,2%, specificity 35%, positive predictive value 91,4%, negative predictive value 18%.

NMP22BC test was positive in all patients having renal pelvis tumor. It was calculated that urolithiasis, renal parenchymal tumors, renal cystic disease, urinary tract infection, prostatic diseases, urethral strictures were found to cause false positive values, while the test was helpful in the diagnosis of bladder and renal pelvis tumors.

Key Words: Hematuria; Nuclear Matrix Protein 22; Carcinoma, Transitional Cell; Urinary Calculi; Tumor Markers, Biological; Urinary Tract Infections; Prostatic Hyperplasia; Prostatic Neoplasms.

9. KAYNAKLAR

1. Mungan, NA., Yüzeysel mesane tümörü tedavisi, Campbell Üroloji (Çeviri editörleri: Anafarta, MK. ve Yaman, MÖ.), Dördüncü cilt, Sekizinci baskı, 2785-2802, Güneş kitabevi, 2005.
2. Baltacı, S., Zümrütbaş, AE., Akand, M. ve Gülpınar, Ö., Üriner traktın ürotelyal tümörleri, Campbell Üroloji (Çeviri editörleri: Anafarta, MK. ve Yaman, MÖ.), Dördüncü cilt, Sekizinci baskı, 2732-2784, Güneş kitabevi, 2005.
3. Van Rhijn, BW., Van Der Poel, HG. and Van Der Kwast, TH., Urine markers for bladder cancer surveillance, Systematic Review, European Urology, 47(6), 2005, 736-748.
4. Martin, M., Goldstein, MD., Edward, M. and Messing, MD., Prostate and bladder cancer screening, Journal of the american college of surgeons, www.facs.org/jacs/articles/messing.html 28 Kasım 2009.
5. Erdemir, F., Uluocak, N., Tunç, M., Özcan, F., Esen, T. ve Kılıçaslan, I., Mesanenin ürotelyal hücreli kanserlerinde fokal skuamöz ve glandüler diferansiyasyon ile yaygın skuamöz ve glandüler diferansiyasyonun klinik önemi, Türk Üroloji Dergisi, 34(2), 2008, 161-167.
6. Mungan, A., İnvazif mesane kanserlerinde doğal gidiş, metastatik hastalık ve mikrometastazlar, Üroonkoloji (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 267-289, Ertem basım yayını, 2007.
7. Yarış, F. ve Sabuncu, HH., Mesane kanserinde etiyolojik faktörler, Türkiye aile hekimliği dergisi, 6(2), 2002, 63-68.
8. Çal, Ç., Mesane kanserlerinin doğal seyrinin moleküler mekanizmaları, Üroonkoloji (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 159-172, Ertem basım yayını, 2007.
9. Mungan, NA., Kiemeneý, LA., van Dijck, JA., van der Poel, HG., Witjes, JA., Gender differences in stage distribution of bladder cancer (abstract), Urology, 55(3), 2000, 368-371.

10. Mungan, NA., Mesane tümörlerinde cinsiyetin rolü, *Üroloji 2004* (Editörler: Erözenci, NA.ve Ataus, S.), Birinci baskı, 49-55, 2004.
11. Hatipoğlu, NK., pT1 mesane tümörlerinde tekrarlanan transüretal rezeksiyonun değeri, Uzmanlık tezi, S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İstanbul, 2007.
12. Benli, E., Mesane tümörlerinin erken tanısında ve takibinde NMP22 Bladderchek testinin yeri, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, 2005.
13. Tekin, A., Mesane kanserlerinde etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri, *Üroonkoloji* (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 151-157, Ertem basım yayın, 2007.
14. Silverman, DT., Levin, LI., Hoover, RN. and Hartge, P., Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men (abstract), *Journal of the National Cancer Institute*, 81(19), 1989, 1472-1480
15. Silverman, DT., Levin, LI. and Hoover, RN., Occupational risks of bladder cancer in the United States: II Nonwhite men (abstract), *Journal of the National Cancer Institute*, 81(19), 1989, 1480-1483.
16. Zeegers, MPA., Tan, FES., Dorant, E., van Den Brandt, PA., The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk, *Cancer*, 89(3), 2000, 630-639.
17. Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., Lopez-Abente, G., Tzonou, A., Chang-Claude, J., Bolm-Audorff, U., Jöckel, KH., Donato, F., Sera, C., Wahrendorf, J., Hours, M., T'Mannetje, A., Kogevinas, M., Boffetta, P., Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies (abstract), *International Journal of Cancer*, 86(2), 2000, 289-294
18. Kazancı, G., Ürotelyal karsinom: Mesane,üreter ve böbrek pelvis kanserleri, Smith Genel Üroloji (Çeviri editörü: Kazancı, G.), Birinci cilt, Onaltıncı baskı, 324-345, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
19. Kayaalp, SO., Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar, Tıbbi Farmakoloji, Birinci cilt, Yedinci baskı, 1032, Güneş Kitabevi, 1994.
20. Habs, MR. and Schmahl, D., Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with the uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate(mesna) and disodium 2,2'-dithio-bis-ethane sulfonate (dimesne) (abstract), *Cancer*, 51(4), 1983, 606-609.
21. Bedük, Y., Mesane tümörleri, Temel Üroloji (Editörler: Anafarta, K., Bedük, Y. ve Arıkan, N.), Üçüncü baskı, 725-740, Güneş Tıp Kitabevi, 2007.

22. Tokuç, R. ve Yıldırım, A., Karsinoma İn Situ (CIS), Üroonkoloji (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 259-265, Ertem basım yayın, 2007.
23. McKenney, JK., Gomez, JA., Desai, S., Lee, MW. and Amin, MB., Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion (abstract), The American Journal of Surgical pathology, 25(3), 2001, 356-362
24. Aydın, H., Mesane kanserlerinin patolojisi ve idrar sitolojisinin ürotelyal karsinom tanısındaki yeri, Üroonkoloji (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 173-183, Ertem basım yayın, 2007.
25. Erdemir, F., Uluocak, N., Musaoğlu, A., Özcan, F., Kılıçaslan, I., Tunç, M. ve Esen, T., Mesanenin saf skuamöz hücreli karsinomu, Yeni Üroloji Dergisi (Editörler: Dinçel, Ç. ve Balbay, MD.), 2(1), 2006, 47-52.
26. Günlüsoy, B., Arslan, M., Değirmenci, T., Nergiz, N., Minareci, S. ve Ayder, AR., Mesanenin nontransisyonel hücreli kanserleri, Türk Üroloji Dergisi, 31(4), 2005, 469-473.
27. Çitgez, S., Erözenci, A. ve Yörükoğlu K., Non-ürotelyal mesane kanserleri, Üroonkoloji Bülteni, 4, 2007, 9-14.
28. Günlüsoy, B., Arslan, M., Yağcı, A., Demir, S., Ayder, AR. ve Çiçek, S., Mesanede şeffaf hücreli adenokarsinom, Türk Üroloji Dergisi (Editör: Tunç, HM.), 30(1), 2004, 114-116.
29. Özden, C., Özdal, ÖL., Özer, G., Ergül, G. ve Memiş, A., Mesanenin küçük hücreli karsinomu, Yeni Üroloji Dergisi (Editörler: Dinçel, Ç. ve Balbay, MD.), 2(2), 2006, 117-120.
30. Şahin, MO., Öder, M., Girgin, C., Sezer, OA., Kahraman, A., Ermete, M., Ergin, O. ve Dinçel, Ç., Mesane küçük hücreli karsinomunda klinik ve patolojik bulgular, Yeni Üroloji Dergisi (Editör: Dinçel, Ç.), 1(2), 2005, 121-123.
31. Bircan, MK. ve Gedik, A., Mesane kanserlerinde semptomlar, tanı ve evreleme, Üroonkoloji (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 191-200, Ertem basım yayın, 2007.
32. Tanagho, EA. and Mc Annich, JW., Appleton and Lange Company, 14th Edition, 353-371, 1995.
33. Sözen, S., Mesane kanserlerinde tümör belirleyiciler, Üroonkoloji (Editörler: Özen, H. ve Türkeri, L.), Birinci cilt, Birinci baskı, 185-190, Ertem basım yayın, 2007.

34. Pişkin, M., Gökçe, G. ve Yurdakul, T., Temel enstrümantasyon ve sistoskopi, Campbell Üroloji (Çeviri editörleri: Anafarta, MK. ve Yaman, MÖ.), Birinci cilt, Sekizinci baskı, 111-121, Güneş kitabevi, 2005.
35. Ekici, S. ve Ekici, ID., Mesane tümörü belirleyicileri ve sitolojinin yeri, Üroonkoloji Bülteni (Erözenci, NA.), 3, 2005, 15-18.
36. Badalament, RA. and Hermansen, DK., Kimmel: The sensitivity of bladder wash cytometry, bladder wash cytology in detection of bladder carcinoma, Cancer, 60, 1987, 1423-1427.
37. D'Hallewin, MA. and Baert, L., Initial avaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer, Journal of Urology, 155(2), 1996, 475-476.
38. Koshikawa, T., Leyh, H. and Schenck, U., Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer, Diagnostik Cytopathology, 5, 1989, 117-121.
39. Halling, KC., King, W., Sokolova, IA., Meyer, RG., Burkhardt, HM., Halling, AC., Cheville, JC., Sebo, TJ., Ramakumar, S., Stewart, CS., Pankratz, S., O'Kane, DJ., Seelig, SA., Lieber, MM. and Jenkins, RB., A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma, Journal of Urology, 164(5), 2000, 1768-1775.
40. Leyh, H., Marberger, M. and Conort, P., Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer, European Urology, 35(1), 1999, 52-56.
41. Raitanen, MP., Marttila, T. and Kaasinen, E., Sensitivity of human complement factor H related protein(BTA stat) test and voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer, Journal of Urology, 163(6), 2000, 1689-1692.
42. Mungan, NA., Atan, A., Tekdoğan, ÜY., Gürbüz, Y., Kiemeney, LA. ve Witjes, JA., Mesane kanserinin tanısında BTA STAT testi ile idrar sitolojisinin değerinin karşılaştırılması, Türk Üroloji Dergisi (Editör: Tunç, HM.), 28(3), 2002, 276-280.
43. Öge, Ö., Atsü, N., Gemalmaz, H. ve Özen, H., Mesane kanserinin ilk tanısında BTA STAT testinin yerinin irdelenmesi, Türk Üroloji Dergisi (Editör: Tunç, HM.), 28(1), 2002, 33-37.
44. Şahinli, S., Gögüş, Ç. ve Gögüş, O., Mesane tümörlerinde tümör belirleyicileri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 56(3), 2003, 171-178.
45. Bayramoğlu, A., Mesane kanserli hastaların idrar örneklerinde telomeraz enzim aktivitesi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Editör: Ünsaldı, E.), 20(6), 2006, 423-426.

46. Feitz, FWJ., Debruyne, FMJ. and Yoonis, GP., Intermediate filament proteins as tissue specific markers in normal and malignant urological tissues, Journal of Urology, 136, 1986, 922-931.
47. Olsson, H. and Zackrisson, B., ImmunoCyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma, Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 354, 2001, 280-282.
48. Pfister, C., Chautard, D. and Devonce, M., Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology, Results of a French multicenter study, Journal of Urology, 169(3), 2003, 921-924.
49. Yang, CH. and Snyder, M., The nuclear-mitotic apparatus protein is important in the establishment and maintenance of the bipolar mitotic spindle apparatus, Molecular Biology of the Cell, 3, 1992, 1259-1267.
50. Sarılar, Ö., Merder, E., Kabay, Ş., Binbay, M., Berberoğlu, Y. ve Müslümanoğlu, AY., Nükleer matriks proteinin (NMP22) mesane kanseri teşhisiyle, tümörün evresi, grade, tümör büyüklüğü ve sayısı ile olan ilişkisi ve bu bulguların sitoloji ile karşılaştırılması, Türk Üroloji Dergisi (Editör: Tunç, HM.), 28(4), 2002, 397-400.
51. Shelfo, SW. and Soloway, MS., The role of nuclear matrix protein 22 in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder, World Journal of Urology, 15, 1997, 107-111.
52. Sanchez-Carbayo, M., Herrero, E., Megias, J., Mira, A. and Soria, F., Evaluation of nükleer matrix protein 22 as a tumour marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder, British Journal of Urology International, 84, 1999, 706-713.
53. Soloway, MS., Briggman, V. and Carpinito, GA., Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment, Journal of Urology, 156(2), 1996, 363-367.
54. Carpinito, GA., Stadler, WM. and Briggman, JV., Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract Journal of Urology, 156(4), 1996, 1280-1285.
55. Oehr, P., Non-invasive screening of urinary bladder cancer-is NMP22 Bladdercheck paving the avenue?, Journal of Urology, 171, 2004, 70.
56. Ponsky, LE., Harma, S., Pandrangi, L., Kedia, S., Nelson, D., Agarwal, A. and Zippe, C., Screening and monitoring for bladder cancer: Refining the use of NMP22, Journal of Urology, 166, 2001, 75-78.
57. Poulakis, V., Witzsch, U., Fries, RD., Altmansberger, M., Manyak, MJ. and Becht, E., A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests

with voided urinary cytology in detecting and following bladder: The prognostic value of false-positiv results, British Journal of Urology International, 88(7), 2001, 692-701.

58. Gutierrez, C., Palou, J., Bujons, A., Iglesias, J.C., Juaneda, B., Segarra, J., Salvador, J. and Villavicencio, H., The detection of nuclear matrix protein 22 in the follow up of patients after endovesical treatment with BCG, NMP22 presentations at the XIXth Congress of the Urology, 24-27 March 2004, Vienna.
59. Miyanaga, N., Hideyuki, A., Tsukamoto, T., Ishikawa, S., Noguchi, R., Ohtani, M., Kawabe, K., Kubota, Y., Fujita, K., Obata, K., Hirao, Y., Kotake, T., Ohmori, H., Kumazawa, j. and Koiso, K., Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria, International Journal of Urology, 6, 1999, 173-177.
60. Oehr, P., Early detection of bladder cancer in haematüria patients: Vision becomes reality, NMP22 presentations at the XIXth Congress of the Urology, 24-27 March 2004, Vienna.
61. Lüdecke, G., Farkas, R., Miller, J. and Weidner, W., Is NMP22 a relevant tumor marker in case of primary diagnosis in bladder cancer in urological daily routine, NMP22 presentations at the XIXth Congress of the Urology, 24-27 March 2004, Vienna.
62. Sharma, S., Zippe, CD., Pandrangi, L., Nelson, D. and Agarwal, A., Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA STAT, The Journal of Urology, 162, 1999, 53-57.
63. Grossman, HB., Messing, E., Soloway, M., Tomera, K., Katz, G., Berger, Y. and Shen, Y., Detection of bladder cancer using point of care proteomic assay Journal of the American Medical Association, 293(7), 2005, 810-816.