

İdrar sitolojisi ve üriner sistem ultrasonografisinin mesane tümörlü hastaların takibindeki yeri

The role of urine cytology and urinary system ultrasound in follow-up of patients with bladder tumor

İbrahim Karabulut¹, Turgut Yapanoğlu², Fatih Özkaya², Şenol Adanur², Tevfik Ziypak²

¹ Bölge Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

² Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Özet

Amaç: Mesane tümörleri ilk tespit edildiklerinde %70 oranında yüzeysel tümörlerdir. Bu yüzeysel tümörler nüks etme eğilimindedirler. Hastalarda oluşabilecek nüksleri tespit edebilmek için belirli periyotlarda invazif işlem olan sistoskopi ile takip etmek gerekmektedir. Biz bu invazif işlem yerine üriner USG ve sitolojinin birlikte kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen hastalar konu hakkında bilgilendirildikten sonra, onam formları alındı. İdrar yolu enfeksiyonu olanlar, kalıcı üretral kateter taşıyan hastalar, kemoterapi, immunoterapi ve radyasyon tedavisi alanlar, aktif prostat kanserliler, son iki ay içerisinde mesane veya üriner sisteme yönelik endoskopik girişim ya da cerrahi geçiren olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Hastalardan sistoskopi öncesi klinik şartlarında miksiyonla elde edilen idrar ve ameliyathane şartlarında sistoskopi öncesi mesane yıkama suyu sitolojik tetkik için gönderildi. Yine sistoskopi öncesi hastaların klinik şartlarında USG ile mesaneleri değerlendirildi. Üriner sistem USG'nin aynı hekim tarafından tüm hastalarda aynı optimum şartlar oluşturularak yapılması sağlandı.

Tarama testlerinin performanslarını değerlendirmede istatistiksel analiz yöntemi olarak ROC analiz yöntemi kullanıldı. $p < 0,05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Mesane tümörü tanısı konulan 296 hastanın yaş ortalaması $65,9 \pm 14,8$ idi. Hastaların tedavi edici transüretral rezeksiyondan sonra geçen izlem süreleri 3-39 ay idi.

Abstract

Objective: When first diagnosed, bladder tumors are superficial one in the proportion of 70%. These superficial tumors have tendency of recurrence. In order to be able to detect the recurrence which will occur in patients, it is necessary to pursue with cystoscopy, an invasive process in certain periods. Instead of this invasive process, we aimed to investigate the use of urinary USG along with cytology.

Material and Methods: The approvals were taken after informing patients. The patients who had urinary infections, urethral catheter, chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, active prostate cancer and endoscopic or surgery procedures for urinary system were not included in this study.

The cytology samples which obtained by spontaneous miction in the clinical condition and from bladder washing water in the surgery condition before cystoscopy were sent. And also, the bladders were evaluated by Urinary System USG in clinical condition before cystoscopy.

It was provided that the Uriner System USG was applied to all the patients by same surgeon by keeping same optimum condition.

The ROC statistical method was used to evaluate performance of survey test and if the p value was $p < 0.05$, the differences were accepted statistically significant.

Results: The average age of the 296 patients diagnosed bladder tumor was $65,9 \pm 14,8$ years. Follow-up time after transurethral resection was 3-39 months.

Positive result was obtained in 62% of the patients by means of cytologic examination

Geliş tarihi (Submitted): 10.06.2013

Kabul tarihi (Accepted): 13.02.2014

Yazışma / Correspondence

Dr. Turgut Yapanoğlu
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum
E-mail: turgutyapanoglu@mynet.com
Tel: 0442 316 63 33-2319
Fax: 0442 316 63 40
Gsm: 0532 475 62 05

Sitolojik inceleme ile hastaların 62'sinde (%20) pozitif sonuç elde edildi. Üriner USG'de ise 98 (%33) hastada lezyon saptandı. Her iki parametrenin de ortak kullanılması sonucu hastaların 83 (%28) tanesinde sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi.

Tanı testlerinin ikili karşılaştırmaları sonucunda; sitoloji ile üriner sistem USG arasında önemli derecede bir farkın olduğu saptandı. Yine sitoloji ile üriner sistem USG ve sitoloji'nin birlikte kullanımı arasında önemli derecede bir farkın olduğu fakat üriner sistem USG ile sitoloji ve üriner sistem USG birlikteliği arasında önemli derecede bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Herhangi bir nedenle sistoskopi yapılamayacak hastalarda USG ve sitolojinin yüksek güvenilirlik ve düşük hata payı nedeniyle kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesane Tümörü, sitoloji, sistoskopi, üriner sistem USG

Giriş

Kanser günümüzde en önemli ölüm sebeplerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl en az 7 milyon insan kanserden ölmekte ve bu sayı her geçen gün biraz daha artmaktadır (1).

Mesane kanseri insidansı sanayileşme ile birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 2,5 kattan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra % 6,2 ile tüm kanserler içinde en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında sekizinci sırada görülen kanserdir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır.

Mesane tümörünün biyolojik davranışı değişken olup, benin davranış gösteren yüzeysel mesane tümöründen, saldırgan davranış gösteren invazif tümöre kadar farklılık sergileyebilir. Mesanenin değişici epitel karsinomunda evre ve tümör derecesi prognozun belirlenmesinde en önemli kriterlerdir. Ancak evre ve tümör derecesi hastalığın prognozunu belirlemede tek başlarına çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Mesane değişici epitel karsinomunun doğası heterojen olup ciddi malin potansiyele sahiptir. Hastalığın uygun tedavi ve takibi için, tümörün biyolojik davranışını tam olarak bilmek gerekir. Aynı evreye sahip hastalarda tedaviye yanıt çok farklı olabilmektedir.

Mesane tümörlerinin takibinde iki kriter çok önemlidir. Bu kriterler tümör rekürrensi ve tümör progresyonudur. Mesane tümörlerinin ilk başvuru anında %50-70' i yüzeysel tümörlerdir (1). Amaç bu tümörleri tedavi etmek ve progresyonunu önlemektir. Tüm onkolojik prensipler-

(20%). In the urinary USG, 98 of the patients (33%) had lesions. As a result of the use of both parameters, the results in 83 patients (28%) were evaluated as positive.

As a result of a binary comparison of diagnostic tests, between urinary cytology and USG was found to be a significant difference. In addition, there was a significant difference between using cytology and urinary system ultrasound combined use. But, we identified that there was no a significant difference between using urinary system ultrasound and cytology and urinary system ultrasound combined use.

Conclusions: In the patients whom cystoscopy wasn't made for any reasons, we think that USG and cytology could be used the reason for high reliability and low error shape

Key Words: Bladder Tumor, cytology, cystoscopy, urinary system ultrasonography

de aynı olduğu üzere, mesane tümörlerinde de doğru evreleme ve erken tanı hem prognostik öneme sahiptir hem de optimal tedavinin düzenlenebilmesi için gereklidir.

Günümüzde sistoskopi mesane tümörlerinin tanısında ve takibinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir (2, 3, 4). Sistoskopi sırasında yapılacak TUR-Tm ile tanı ve evrelemenin yanı sıra tedavi de mümkün olabilmektedir. Sistoskopi ile tümörün yapısı (papiller, solid) ve yaygınlığı (tek, çok sayıda) hakkında çok değerli bilgiler elde edilir. Beraberinde yapılan TUR-Tm ile tümörün histolojik tipi, ve tümör derecesi evresi hakkında detaylı bilgi edinilebilmektedir (4, 5).

Yüzeysel mesane tümörlerinin sistoskopik takibinde klasik şema ilk yıl için her 3 ayda bir, ikinci yıl için her 6 ayda bir ve daha sonrası için yılda birdir. Potansiyel olarak daha agresif lezyonlarda daha sık takipler önerilmekle beraber mesane kanserinin tanı ve takibinde sistoskopinin sıklığı ile ilgili birçok protokol mevcuttur fakat henüz tam bir fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Biz bu çalışmamızda invazif, hastalar tarafından tolere edilmesi zor ve pahalı bir işlem olan sistoskopinin güncel takip protokolünün gözden geçirilmesini ve non-invazif yöntemler olan üriner sistem USG (9) ve idrar sitolojisinin (5, 6, 7, 8, 9) evre ve tümör derecesi değerlendirilerek sistoskopi sıklığını azaltıp azaltmayacağını ve/veya sistoskopiye alternatif olabilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

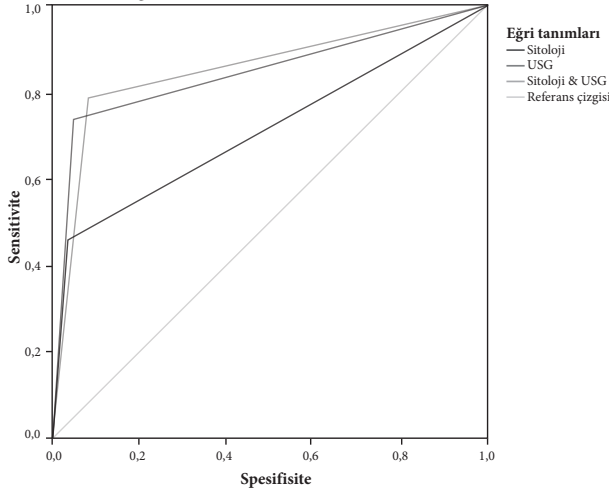
Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na 2009-2010 yılları arasında başvuran daha önce yüzeysel mesane tümörü tanısı konulmuş transüretral mesane rezeksiyonu uygulanmış ve gerektiğinde

Tablo 1: ROC eğrisi analiz sonuçları (eğri altında kalan alan)

Test sonucu değişkeni(s)	Alan	Std. Hata ^a	Güven Aralığı %95	
			Alt sınır	Üst sınır
Sitoloji	,712	,032	,649	,776
USG	,846	,026	,795	,897
Sitoloji+USG	,849	,025	,800	,899

Test sonucu değişkeni(s): Sitoloji, USG, Sitoloji ve USG'de pozitif durum grubu ve negatif durum grubu arasında en az bir bağ var.
a. nonparametrik varsayım altı

Şekil 1: ROC Eğrisi

verilen intravezikal tedavisini tamamlamış 296 olgu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar konu hakkında bilgilendirildikten sonra, onam formları alındı. İdrar yolu enfeksiyonu olanlar, kalıcı üretral kateter taşıyan hastalar, kemoterapi, immunoterapi ve radyasyon tedavisi alanlar, aktif prostat kanserliler, son iki ay içerisinde mesane veya üriner sisteme yönelik endoskopik girişim ya da cerrahi geçiren olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınarak fiziksel incelenmeleri yapıldı. İdrar kültürü ve idrar tetkiki ile üriner sistem enfeksiyonu taşımadıkları teyit edildi. Olası tümör nüksünü saptamak amacıyla hastalara sistoskopik bakı öncesi, supin pozisyonda idrara sıkışık halde mesaneye yönelik ultrasonografi (Logiq P5 GE Healthcare U.S.A.) yapıldı. Sistoskopiden bir gün önce sitolojik inceleme amacıyla 20-50 ml idrar örneği miksiyonla ve sistoskopi öncesi mesane yıkandı suyu alınarak incelendi. Steril idrar kabına alınan materyallere %50 oranında alkol ilave edildi. Örnekler 600 devir/dk' da 7 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen preparatlar etil alkolde tespit edildikten sonra hemotoksilen-eozin ve giemsa bo-

yaları ile boyandı. Işık mikroskopunda sitolojik inceleme yapıldı. Bütün sitolojik değerlendirmeler örneğin alındığı gün aynı sitopatoloji uzmanı tarafından sistoskopi sonucundan habersiz olarak değerlendirildi.

Olguların sistoskopik bakıları anestezi altında gerçekleştirildi ve makroskopik olarak tümör saptanan olgulara transüretal tümör rezeksiyonu uygulandı. Ayrıca malinite açısından şüpheli olduğu düşünülen alanlardan biyopsiler alınarak histolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 122 (%41) tanesinde sistoskopik bakıda çeşitli sayı, boyut ve yerleşimde tümöral lezyonlar izlendi. Bu lezyonlardan TUR yardımı ile biyopsi alındı. Şüpheli mukozal lezyonlardan ise soğuk biyopsiler alındı. Bu lezyonlar Holland solüsyonuna alınarak uygun şartlarda patoloji laboratuvarına ulaştırılması sağlandı.

İstatistik hesaplamaları ve ROC analizleri MedCalc (deneme sürümü) programındaki ROC Curve Analysis ve Comparison of ROC Curves yöntemleri kullanılarak yapıldı. ROC analizlerinde tarama testlerinin mevcut altın standart olan tarama testine kıyaslama da grafik çizelgede eğri altında kalan alan (AUC) 'ın 1 değerine yakınlığı tarama testinin güvenilirliğinin göstergesi olup 1'e yakın testler güvenilir kabul edildi. Alternatif yöntemler olarak araştırma konusu olan mevcut tarama testlerinin birbirleri arasında istatistiksel değerlendirilmesinde ise p değeri referans alındı. p < 0,05 olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İstatistik işlemlerde özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler pozitif sonuçlar üzerinden verildi, negatif değerler sayı karmaşasına ve yanlış yorumlara neden olabileceğinden dolayı verilmedi. Testlerin ikili karşılaştırmasında Mc Nemar Testi kullanılmıştır. Test performanslarının kıyaslanmasında ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi yöntemi kullanılmıştır. ROC Eğrisi yönteminde kullanılan referans değerler: 0.90-1.00 = mükemmel, 0.80-0.90 = iyi, 0.70-0.80 = orta, 0.60-0.70 = zayıf, 0.50-0.60 = başarısız olarak kabul edildi.

Bulgular

Mesane tümörü tanısı konulan 296 hastanın yaş ortalaması 65,9±14,8 idi. Hastaların tedavi edici transüretal rezeksiyondan sonra geçen izlem süreleri 3-39 ay arasın-

da (ortalama izlem süresi 11,6±8,8 ay) değişmektedir.

Yapılan sitolojik incelemede hastaların 62 (%20) tanesinde gönderilen numuneler pozitif olarak yorumlandı. Aynı zamanda yapılan üriner sistem USG de 98 (%33) hastada lezyon tespit edildi. Her iki parametrenin de ortak kullanılması sonucu hastaların 83 (%28) tanesinde sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda ki 296 olgunun 56 tanesinde sitolojik inceleme gerçek pozitiflik 6 tanesinde yalancı pozitiflik tespit edildi. Bu testin özgüllüğü %97, duyarlılığı %45, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %71 olarak tespit edildi. Üriner sistem USG ile yapılan çalışmada 296 hastanın 90 tanesinde gerçek pozitiflik 8 tanesinde yalancı pozitiflik tespit edildi. Üriner sistem USG'nin duyarlılığı %73, özgüllüğü %95, pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %83 olarak tespit edildi.

Elde edilen değerlerin ROC istatistiksel analiz programında değerlendirilmesi sonucu oluşan grafik Şekil 1' de, istatistiksel sonuçlar tablo 1' de verilmiştir.

Tarama testlerinin performanslarını karşılaştırmak için yapılan ROC Analizi sonuçlarına göre eğri altında kalan alanlar göz önüne alındığında en iyi sonucu (0,989 ile) sitoloji ve üriner sistem USG birlikte kullanımı vermiş olup, bunu sırasıyla üriner sistem USG (0,938) ve sitoloji (0,753) izlemiştir. ROC analizinde veri güvenilirliğinin göstergesi olan 95% aralığının dar olması mevcut tarama testinin güvenilirliğinin gösteren parametredir. Yine %95 güven aralıklarına baktığımızda en dar güven aralığı sitoloji ve üriner sistem USG birlikteliğine ait olup (0,97 - 0,998) bunu sırasıyla üriner sistem USG (0,905-0,963) ve sitoloji (0,700-0,802) izlemiştir.

ROC analizinde bir diğer parametre olan SE (Standart Hata) değeri testlerdeki hata oranını tespit etmede kullanıldı. Yine en düşük hata payı sitoloji ve üriner sistem USG'nin birlikte kullanımında elde edildi (0.00744).

Ayrıca tanı testlerinin ikili karşılaştırmaları sonucunda (yukarıda belirtilen Pairwise comparison of ROC curves) sitoloji ile üriner sistem USG arasında önemli derecede bir fark olduğu $p<0,001$, yine Sitoloji ile üriner sistem USG ve sitoloji'nin birlikte kullanımı arasında önemli derecede bir farkın olduğu $p<0,001$, fakat üriner sistem USG ile sitoloji ve üriner sistem USG birlikteliği arasında önemli derecede bir farkın olmadığı $p=0,005$, tespit edilmiştir.

Tartışma

Mesane kanserlerinin yaklaşık %80 kadarı tanı anında lokal ve adjuvan tedaviye iyi yanıt veren yüzeysel ve düşük dereceli tümörlerden oluşur. Ancak bu tümörlerin nüks etme ve %30 oranında daha yüksek ve/veya dereceli tümöre progresyon gösterme kapasitesine sahiptirler. Progresyona uğrayan mesane tümörlerinde ise hasta mortalitesi artmaktadır(10). Hastalık seyri yüksek dereceli tümörlerde de daha kötüdür ve nüks sıklığı fazladır. Bununla beraber, yüksek dereceli tümörlerin erken belirlenmesinin hastalık seyrine olumlu katkı sağladığı ve progresyonu azalttığı bilinmektedir(11). Bu nedenle, yüzeysel mesane tümörlerinde nüksü erken saptayarak tedavi uygulamak son derece önemlidir.

Yüzeysel mesane tümörlerinin tanı ve tedavisinden sonra olası nüksleri saptamak için uygulanan sistoskopik bakı hastalar tarafından zor kabul edilen invazif bir yöntemdir. Ayrıca sistit gibi durumlarda yöntemin nüksü saptama kapasitesi yetersiz kalabilmektedir. Mesane tümürlü hastaların uzun süreli izleminin gerekli olması ve sistoskopi ile ilgili sorunlar, hekimleri mesane kanseri için daha güvenilir, invazif olmayan tümör belirlemeye yönlendirmiştir (12).

İdrarla spontan olarak düşen tümör hücrelerinin Papanicolaou tekniği ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelenmesi oldukça sık kullanılan noninvazif tümör belirleme yöntemidir. Mesane yıkamasıyla elde edilen örneklerin, işeme sırasında alınan örneklerle göre daha üstün olduğu bildirilmektedir. Genel olarak sitolojinin duyarlılığı %16-90 arasında değişmektedir. İdrar sitolojisinde tanıyı etkileyen faktörler; normal değişici epitelin karmaşık yapısının tam bilinmemesi, kateter uygulanması, polyomavirus enfeksiyonları, immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi uygulanması, önceden uygulanan cerrahi girişimler ve taş öyküsüdür (13). Bu durumlarda malinite ile karışabilen hücreler görülebileceği için bunlar hakkında klinik bilginin patoloğa bildirilmesi yanlış tanıların önüne geçilmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca mesane tümörlerinin takibinde sitolojinin güvenilirliği, tümörün büyüklüğü, sayısı, derecesi, örneğin kalitesi, hazırlanma metodu, patoloğun deneyimi ve gerekli bilginin patoloğa verilmesi gibi pek çok faktöre bağlıdır. Tümörün diferansiyasyon derecesi arttıkça yöntemin duyarlılık düzeyi de yükselmektedir(14,15).

Çalışmamızdaki 296 olgunun 56 tanesinde sitolojik inceleme gerçek pozitiflik, 6 tanesinde yalancı pozitiflik tespit edildi. Bu testin özgüllüğü %97, duyarlılığı %45, pozitif prediktif değer %90, negatif prediktif değer %71 olarak tespit edildi. Planz ve ark.'nın(6) yapmış oldukları çalışmada duyarlılığı %38, özgüllüğü %98, negatif prediktif değeri %78 ve pozitif prediktif değeri %90 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucu bizim yaptığımız çalışmanın sonucu ile benzerlik göstermekle beraber tümörün derecesine bağlı olarak değişmektedir. Üriner sistem USG ile yapılan çalışmada 296 hastanın 90 tanesinde gerçek pozitiflik 8 tanesinde yalancı pozitiflik tespit edildi. Üriner sistem USG'nin duyarlılığı %73, özgüllüğü %95, pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %83 olarak tespit edildi. Alparslan ve ark.'nın(16) yaptıkları çalışmada USG'nin duyarlılığı %96, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %98 tespit edilmiştir. Bu çalışmada bizim yaptığımız çalışmayla benzer sonuçlar elde etmesine rağmen temel farklılığın lezyon büyüklüğü ve operatör tecrübesinden kaynaklandığı gözlemlenmektedir.

Üriner sistem USG'nin mesane tümörlü hastaların takibinde kullanımına dair klinik çalışmaların yeterli olması ile birlikte mevcut yöntemin başarısını etkileyen en önemli parametrenin operatörün tecrübesi, suprapubik yağ dokusu, barsak gazları, mesanedeki lezyonun büyüklüğü, yerleşim yeri ve mesane kapasitesine bağlı olarak değiştiği gözlenmektedir (17).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda her iki yöntemin tek başına kullanımının ortak kullanıma nazaran daha kötü sonuçlar verdiği, ancak birlikte kullanımının ise yüksek güvenilirlik (0,989) ve düşük hata payı (0,0074) ile tek kullanımlara göre daha iyi bir tarama testi olduğu kanısına varıldı. Yapılan çalışmada her iki tarama yönteminin birlikte pozitifliği dışında yalnız birinin pozitifliği tümör nüks ve progresyonu belirlemede anlamlı olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak yüzeysel mesane tümörlü hastaların takibinde sitolojik inceleme en değerli tanı yöntemi olmakla beraber üriner sistem USG ile kombinasyonu daha güvenilir bir tarama yöntemidir. Her iki yöntemde maliyet açısından düşük ve noninvazif yöntemlerdir. Sitolojik incelemede ürolog ve patologun korelasyonu kritik öneme sahiptir. Üriner sistem USG'de ise yöntemin operatör ba-

ğımlı olması en önemli dezavantajdır. Sitoloji yüksek dereceli tümörlerde daha iyi sonuç verirken düşük dereceli tümörlerde yanlış negatif sonuçlar vermektedir. Üriner sistem USG'de ise lezyon büyüklüğü ve sayısı arttıkça başarı oranı da artmaktadır. Her iki tarama yönteminin ortak kullanımı ise daha kabul edilebilir sonuçlar vermektedir. Genel durum bozukluğu sebebiyle sistoskopinin ertelenmesi gereken hastalarda, güvenilirliğinin yüksek olması ve hata payını düşük olması nedeni ile her iki yöntemin birlikte kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Takip programına alınmış yüzeysel mesane tümörlü hastalarda kullanılan tarama yöntemleri sonucunda tümör ekarte edilse dahi hastalar yanlış negatiflik konusunda bilgilendirilmeli ve maliyet ve olası komplikasyonlarına rağmen sistoskopi her zaman bir seçenek olarak sunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Şahinli S, Göğüş Ç, Göğüş O. Mesane tümörlerinde Tümör Belirleyicileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003; 5:27-35.
2. Kıvrak A.S, Kireşi D, Emlik D, Ödev K, Kılınç M. Mesane Tümörlerinin Tanısında Sanal BT Sistoskopi ve Konvansiyonel Sistoskopi Bulgularının Karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg 2007; 23:47-56.
3. Yazgan Ç, Fitoz S, Atasoy Ç, Türkömez K, Yağcı C, Akyar S. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8:71-75.
4. Canoğulları Z. Yüzeysel Mesane Tümörlerinin Takibinde Sistoskopi Sıklığının Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 49s. 2007 İstanbul.
5. Oosterlinck W, Meijden A, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Solsona E, Lobel N.B. TaT1 (Kas-İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Kılavuzu), Avrupa Üroloji Birliği, 2006 pp 22
6. Gaston K.E, Pruthi R.S. Value of Urinary Cytology in The Diagnosis and Management of Urinary Tract Malignancies. Urology 2004; 63: 1009-16.
7. Güney S, Karaman M.İ, Dalkılıç A, Selim G, Çaçkurlu T, Ergenekon E. Mesane Tümörlerinin Tanısında Akım Sitomتری ve Üriner Sitolojinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 2001; 1: 9-13.
8. Planza B, Jochimsb E, Deixa T, Caspersa H.P, Jakseb G, Boecking, A. The Role of Urinary Cytology for Detection of Bladder Cancer. EJSO 2005;31:304-308.
9. Kim K.D, Kim D.H. Diagnostic Efficacy of the Combination of Urine Cytology, Urinalysis and History in the Follow-up of Bladder Tumor. Korean J. Urol. 1991; 32: 894-901.
10. Herr HW: Natural history of superficial bladder tumor: 10-to20- year follow-up of treated patients. Word J Urol.

- 1997;15: 84-88,
11. Holt SE, Shay JW, Wright WE. Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nat Biotechnol* 1996;14: 836-839,
 12. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al: Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell carcinomas: *Cancer* 1984;53: 1555-65.
 13. Lamdan J, Chang Y, Kavalier E, et al: Sensitivity and specificity of NMP-22, Telomerase And BTA in the Detection of Human Bladder Cancer. *Urology* 1998; 52:398-402,.
 14. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salvo PR: Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of urinary tract. *Urol. Int* 1999; 62:26-30.
 15. Leyh H, Marberger M, Connort P, et al: Comparison of BTA Stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999;35:52-66.
 16. Ünsal A, Çalışkan K.E, Erol H, Karaman Z.C, The diagnostic of ultrasound guided imaging algorithm in evaluation of patients with hematuria. *European Journal of Radiology*. 2011;79:7-11.
 17. Bala G.K, Chou Hong-Y: Ultrasonography of the urinary bladder. *J Med Ultrasound* 2010;18:105-114.