

# Uputna dijagnoza hematurije pod velikim "povećalom" mikroskopa

---

Ivanković, Sandra

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:794961>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**SANDRA IVANKOVIĆ**

**UPUTNA DIJAGNOZA HEMATURIJE POD VELIKIM  
“POVEĆALOM” MIKROSKOPA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentor: dr. sc. Renata Beljan-Perak**

**U Splitu, srpanj 2015.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija i fiziologija mokraćnog sustava.....	2
1.1.1. Bubrezi.....	2
1.1.2. Mokraćovodi.....	2
1.1.3. Mokraćni mjehur.....	3
1.1.4. Mokraćna cijev.....	3
1.2. Histologija mokraćnog sustava.....	4
1.3. Bolesti mokraćnog sustava.....	5
1.4. Simptomi bolesti mokraćnog sustava.....	6
1.5. Hematurija.....	7
1.5.1. Definicija i epidemiologija hematurije.....	7
1.5.2. Uzroci hematurije.....	8
1.5.3. Obrada hematurije.....	9
1.6. Citologija urina.....	11
1.6.1. Citologija urina kao metoda.....	11
1.6.2. Citologija urina i karcinomi mokraćnog sustava.....	12
1.6.3. Priprema uzorka za citološku analizu.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
3. MATERIJALI I METODE.....	17
3.1. Pacijenti i materijali.....	18
3.2. Metode.....	18
3.3. Statistički postupci.....	21
4. REZULTATI.....	22
4.1. Demografski podaci.....	23
4.2. Uputne dijagnoze.....	23
4.3. Citološki nalazi.....	25

5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK.....	30
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	32
8. SAŽETAK.....	37
9. SUMMARY.....	39
10. ŽIVOTOPIS.....	41

*Veliku zahvalnost upućujem svojoj mentorici dr.sc.Renati Beljan Perak na nesebičnoj pomoći, savjetima i uputama pri izradi ovog rada.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj majci, cijeloj obitelji i Luki, bez čije ljubavi i podrške ništa ne bi bilo moguće. Veliko hvala!*

## **1. UVOD**

## 1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA

### 1.1.1. Bubrezi

Bubrezi (lat. ren) su parni organi ovalnog oblika, smješteni u stražnjem dijelu trbušnog zida, u visini gornjih slabinskih kralježaka. Desni bubreg obično leži nešto niže u usporedbi s lijevom, zbog jetre koja je smještena iznad njega (1). Bubrezi su crvenkastosmeđe boje, u odraslog čovjeka duljine oko 10 centimetara i veličine stisnute šake. Bubreg je ovijen vezivnom čahuricom oko koje se nalazi sloj masnog tkiva koji učvršćuje bubreg u svom položaju (2). Glavna uloga bubrega je filtriranje krvi čime se iz organizma odstranjuju štetni produkti metabolizma, toksini, lijekovi, višak soli i tekućine. Krv za filtraciju u bubreg dovodi bubrežna arterija, dok pročišćenu krv iz bubrega odvede bubrežna vena (3). Od viška vode i štetnih tvari u bubregu nastaje mokraća. Mokraća koja nastaje u bubrežnim kanalicima nakuplja se u nakapnici odakle se putem mokraćovoda (uretera) cijedi do mokraćnog mjehura i dalje putem mokraćne cijevi (uretre) izlučuje izvan tijela.

### 1.1.2. Mokraćovodi

Mokraćovodi (lat. urether) su parni cjevasti organi, smješteni retroperitonealno, koji provode urin od bubrežne nakapnice do mokraćnog mjehura. Kod ljudi prosječna dužina mokraćovoda iznosi 24-34 cm, a promjer im je oko 5mm. Ovi organi imaju isključivo provodnu ulogu i ne utječu na sastav mokraće (1).

### 1.1.3. Mokraćni mjehur

Mokraćni mjehur (lat.vesica urinaria) je neparni organ koji ima ulogu privremenog rezervoara urina, koji se odvodi izvan organizma putem mokraćne cijevi. Mokraćni mjehur je smješten duboko u zdjelici. To je membranska vrećica, ravna kad je prazna, a okrugla kad je puna. Može pohraniti do 600ml urina (1). Građen je od posebnog epitela,urotela (4). Na bazi mokraćnog mjehura nalaze se ušća dvaju mokraćovoda (urether), a na vrhu mokraćnog mjehura nalazi se otvor mokraćne cijevi (urethra).

### 1.1.4. Mokraćna cijev

Mokraćna cijev (lat.urethra) je cjevasti organ koji povezuje mokraćni mjehur sa okolinom i omogućuje izlučivanje mokraće u okolinu. Mokraćna cijev kod muškaraca služi i u reproduktivne svrhe jer se koristi kao odvod za spermiju tijekom snošaja. Kod žena, mokraćna cijev je kratka (3-5 cm) i vanjski otvor se nalazi u stidnici. Kod muškaraca je mokraćna cijev duža (15cm) i otvara se na vrhu penisa (1).



## 1.2. Histologija mokraćnog sustava

Bubreg je građen od tamnije kore i svjetlije srži. U kori možemo uočiti bubrežna tjelešca građena od glomerula (klupko krvnih kapilara) obavijenih visceralnim i parijetalnim listom Bowmanove čahure. Prostor između visceralnog i parijetalnog lista naziva se interkapsularni prostor i u preparatu se može uočiti kao prazni polumjeseci koji okružuju glomerule. Između bubrežnih tjelešaca, u vezivnom tkivu, smješten je velik broj različito presječenih proksimalnih i distalnih kanalića koje možemo razlikovati prema izgledu njihovog epitela i širini lumena. Stanice epitela proksimalnih zavijenih kanalića su piramidalnog oblika i izrazito eozinofilno obojene citoplazme te gotovo u potpunosti zatvaraju lumen kanalića. Na apikalnoj površini posjeduju četkastu prevlaku (mikrovile). Lateralne granice im se teško raspoznaju zbog brojnih međustaničnih interdigitacija. Stanice distalnih zavijenih kanalića su niže, pravilnog kubičnog oblika tako da je lumen širi nego kod proksimalnih kanalića. Citoplazma je blijedo obojena, a lateralne granice između susjednih stanica su lako uočljive. Srž bubrega sastoji se od sabirnih cjevčica silaznih i uzlaznih krakova Henleovih petlji i krvnih žila (vasa recta). Tanki segmenti Henleovih petlji su obloženi jednoslojnim pločastim epitelom, pa ih od kapilara razlikujemo po izgledu stanica i obliku jezgre.

Mokraćovod ima stijenku građenu od sluznice s prijelaznim epitelom i laminom proprijom, mišićnice i tunike adventicije. Mišićnicu izgrađuju spiralni snopovi glatke muskulature.

Unutarnja površina stijenke mokraćnog mjehura pokrivena je sluznicom koju izgrađuje prijelazni epitel i lamina proprija od rahlog vezivnog tkiva bez vezivno-tkivnih papila. U sluznici nalazimo još i laminu muscularis mucosae građenu od glatkih mišićnih stanica. Mišićnicu u mokraćnom mjehuru izgrađuju različito usmjereni snopovi glatkih mišićnih stanica, bez strogo odijeljenih slojeva.

Mokraćna cijev ima sluznicu građenu od prijelaznog epitela na početnom dijelu koji izlazi iz mjehura. Dalje epitel postaje cilindrični (kod muškaraca penilni dio mokraćne cijevi), a završni dio, područje Fossae navicularis građen je od višeslojnog pločastog epitela. Oko sluznice je mišićni sloj, a izvana vezivno tkivo. Mišić je glatki osim u dijelu gdje mokraćna cijev prolazi kroz mišićne urogenitale dijafragme. Tu se nalazi vanjski sfinkter mokraćne cijevi (4).

### 1.3. Bolesti mokraćnog sustava

U bolesti mokraćnog sustava spadaju razvojni poremećaji bubrega, bolesti glomerula, tubulointersticijske bubrežne bolesti, tubulointersticijske upale bubrega, bolesti bubrežnih krvnih žila, urolitijaza, bolesti mokraćvoda, mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi te tumori mokraćnog sustava (1).

Neke bolesti mokraćnog sustava, kao što su infekcije brzo se razvijaju, dok se druge, kao što je karcinom razvijaju sporije. Različita su sjela karcinoma mokraćnog sustava. Tumori bubrega mogu biti maligni i benigni. Benigni tumori bubrega su puno češći od malignih. Tumori mokraćnog mjehura su značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta te se, prema tome, ubrajaju među najvažnije novotvorine ljudskog tijela. Najčešći su tumori mokraćnog sustava. Na petom su mjestu incidencije malignih tumora kod muškaraca (1). Incidencija mu je 15/100000 u Republici Hrvatskoj, a najčešće se javlja u dobi oko 65-70 godina (5). Infekcija mokraćnog sustava bakterijska je infekcija koja zahvaća dio.

mokraćnih puteva. Ako zahvati donji dio mokraćnih puteva naziva se cistitis (upala mjehura), a ako zahvati gornji mokraćni sustav pijelonefritis (upala bubrega) (6). Infekcije mokraćnog sustava češće se javljaju u žena nego u muškaraca, i gotovo polovica žena u nekom trenutku svog života obole od ove bolesti. Recidivi su vrlo česti. Čimbenici rizika uključuju žensku anatomiju, seksualne odnose i obiteljsku povijest bolesti. Pijelonefritis, ako do njega dođe, obično slijedi nakon upale mjehura, ali može biti i posljedica infekcija koje se prenose krvlju. Bolest stvaranja kamenaca mokraćnih organa (urolitijaza) vjerojatno je stara kao i samo čovječanstvo. Većina kamenaca mokraćnog sustava nastaje u bubregu, te se onda spušta mokraćovodom u mokraćni mjehur, a zatim kroz mokraćnu cijev izlaze iz tijela. Neki kamenci mogu nastati i u mokraćnom mjehuru (1).

#### **1.4. Simptomi bolesti mokraćnog sustava**

Simptomi urinarnih poremećaja variraju od osobe do osobe. Simptome i tegobe vezane za bolesti mokraćnog sustava treba strpljivo i pažljivo analizirati jer se iza njih mogu kriti podmukle i teške bolesti. Groznica i opće loše osjećanje (slabost) su uobičajeni simptomi, premda mokraćna infekcija (cistitis) općenito ne uzrokuje vrućicu za razliku od bakterijske infekcije bubrega (pielonefritis). Vrućica može biti i jedan od simptoma karcinoma bubrega.

Većina ljudi mokri četiri do šest puta dnevno, uglavnom danju. Često mokrenje bez porasta dnevne količine mokraće je simptom infekcije mjehura ili nadražaja mjehura stranim tijelom, kamencem ili tumorom. Tumor ili druga tvorba koja pritišće mjehur također može uzrokovati učestalo mokrenje. Nadražaj mjehura može izazvati bol tijekom mokrenja (disurija) i prisilnu potrebu za mokrenjem (hitnost) koja se može osjećati kao bolno naprezanje (tenezam). Količina mokraće je obično mala, ali se može izgubiti kontrola mjehura ako se osoba smjesta ne pomokri (7).

Od ostalih simptoma koji prate bolesti mokraćnog sustava mogu se javiti: gubitak teka, tjelesne mase, povraćanje, umor, bol, grčevi u trbuhu, bol u zdjelici, ili u leđima, hematurija, zamućenost urina, smrdljiv urin, učestalo mokrenje, nevoljno istjecanje urina, bol ili peckanje za vrijeme mikcije, hitna potreba za mokrenjem (8,9).

## 1.5. Hematurija

### 1.5.1. Definicija i epidemiologija hematurije

Hematurija ili krv u mokraći je naziv za prisutnost eritrocita, crvenih krvnih stanica u mokraći. Prevalencija hematurije je 0.1%-2.6% (10). Otprilike 9-18% populacije će jednom tijekom života imati jednu vrstu hematurije (11). Krvav urin je najčešće znak velikog broja uroloških oboljenja u ljudskom organizmu (12). Jako je bitno ovaj simptom nikad ne zanemariti bilo od strane bolesnika ili od strane liječnika (13). Obično je intermitentna, pojavljuje se u intervalima od više dana, tjedana ili mjeseci (14). Hematurija može biti makroskopska (vidljiva golim okom ) ili mikroskopska (vidljiva mikroskopskim pregledom urina) (15,16). Makroskopska hematurija očituje se smeđkastim ili crvenim obojenjem urina, pojavom koaguluma krvi (Slika 1) (16). Hematurija može biti izolirana ili udružena sa ostalim poremećajima u sastavu mokraće kao što su npr. proteinurija ili leukociturija. Nalaz hematurije obično zahtjeva daljnju dijagnostičku obradu mokraćnog sustava.

Crvena boja urina ne mora uvijek biti znak prisustva eritrocita u urinu. Ona se može javiti nakon konzumacije pojedine vrste hrane, npr. cikle ili lijekova (rifampicin, sulfonamidi, pyruvinium). Hematurija iz bubrega brzo se bistri ispiranjem, dok ona iz mokraćnog mjehura ne bistri niti dužim ispiranjem. Pojava krvi u odnosu na protok urina kroz mokraćni sustav može biti: inicijalna kada je urin krvav samo na početku mokrenja. Javlja se kada je uzrok krvarenja leži u prednjom djelu mokraćne cijevi ili općenito kod oboljenja ili ozljede mokraćne cijevi. Terminalna hematurija javlja se samo na kraju mokrenja. Uzrok oboljenja leži u stražnjoj uretri ili trigonumu m. mjehura pa dolazi do krvarenja pri kontrakciji na kraju mokrenja. Kod totalne hematurije urin je krvav od početka do kraja mokrenja. Totalna, bezbolna, spontana hematurija mora se smatrati kao znak tumora mokraćnih organa sve dok se ispitivanjem takva mogućnost ne isključi. Spontana bezbolna hematurija pojavljuje se iznenada, bez bilo kakve fizičke provokacije i karakteristična je za tumore mokraćnih organa (17).



**Slika 1. Uzorak urina: hematurija.**

### 1.5.2. Uzroci hematurije

Najčešći uzroci koji dovode do pojave krvavog urina su: ozljede bubrega, mokraćovoda, mokraćnog mjehura, prostate i mokraćne cijevi, zatim tumori bubrega, mokraćovoda i mokraćnog mjehura, različite renalne malformacije ili policistične bubrežne bolesti, upale bubrega, uretre, mjehura ili prostate, bubrežni infarkt, kamenci, poremećaji zgrušavanja i različita druga stanja i bolesti (19). Važno je istaknuti da nema bezopasne hematurije. Uvijek je važno provesti osnovnu dijagnostičku obradu (biokemijski pregled krvi i urina, ultrazvučni pregled, nativna snimka urotrakta, intravenozna urografija, citološki urin i cistoskopija) da bi se postavila pravilna dijagnoza i na vrijeme započelo sa liječenjem.

Rano otkrivanje i temeljito istraživanje uzroka hematurije vodi ka ranijem otkrivanju bolesti i nudi veće mogućnosti za izlječenje (20).

### 1.5.3. Obrada hematurije

Hematurija kod pacijenata iznad 40 godina nosi veći rizik za maligne bolesti i takvi se pacijenti trebaju u cijelosti obraditi (20). Kod pronalaska hematurije kod pacijenta, važno je u kliničku sliku uklopiti i ostale simptome poput kolika ili pak jake probadajuće boli koja može upućivati na bubrežni infarkt. Nespecifični uretritis, kao i radijacijski cistitis se također mogu manifestirati sa hematurijom. Važno je napomenuti da je hematurija snažan indikator teške urinarne bolesti, dok se ne dokaže suprotno (17). Istraživanja pokazuju da se kod pacijenata sa makroskopskom hematurijom pronađe malignitet u 14.7%-21.8%, a kod onih sa mikroskopskom hematurijom u 2%-11% (21). Zbog toga se liječnici nalaze često pred dilemom, koja od hematurija je znak urološkog maligniteta i zahtjeva urgentnu i temeljitu obradu, a koja je pak beznačajna? Karcinom mokraćnog mjehura je česta dijagnoza u obradi hematurije. Unatoč tome, većina pacijenata sa mikroskopskom hematurijom kao i velik broj onih sa makroskopskom hematurijom nisu odgovarajuće obrađeni. Svi pacijenti sa makroskopskom hematurijom trebaju biti detaljno urološki obrađeni, jer će se kod otprilike 10% njih pronaći karcinom mokraćnog mjehura. (22). Pozitivna prediktivna vrijednost mikroskopske hematurije je niža, otprilike 2%-5% Američko urološko društvo preporuča cistouretroskopiju svim pacijentima sa mikroskopskom hematurijom iznad 35, i onima mlađima od 35 godina sa rizičnim čimbenicima. Rizični čimbenici uključuju dob, muški spol, pušenje.

Mnogi uzroci hematurije ne zahtjevaju punu dijagnostičku obradu, uključujući prekomjernu tjelesnu aktivnost, virusne infekcije, prehladu, menstruaciju, izloženost traumi ili nekim invazivnim urološkim procedurama (npr. kateterizacija). Ako postoji neki od ovih potencijalnih benignih uzroka hematurije, tada detaljnu obradu pacijenta treba odgoditi za najmanje 24 sata. Ako je hematurija i nakon toga prisutna onda zahtjeva daljnju obradu (23,24). Svim pacijentima sa potvrđenom asimptomatskom hematurijom bi trebalo uzeti detaljnu anamnezu i klinički pregled (25). Asimptomatska mikroskopska hematurija u pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji zahtjeva urološku i nefrološku evaluaciju, ovisno o tipu antikoagulantne terapije (23,26). Pretrage zdjelice bi se trebale napraviti kod žena radi otkrivanja eventualne uretralne novotvorine, divertikula, atrofičnog vaginitisa, ili materničnog uzroka krvarenja. Kod muškaraca su neophodne pretrage prostate. Prije kontrastnih pretraga bubrega, potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu (19). Važno je napraviti i ultrazvučnu pretragu bubrega i mjehura te radiološke pretrage mokraćnog sustava (20). Cistoskopija je preporučena svim pacijentima sa asimptomatskom mikroskopskom

hematurijom koja nosi rizik od malignoma mokraćnog sustava (23). Cistoskopija može otkriti uretralne strikture, benignu hiperplaziju prostate ili novotvorine. U pacijenata mlađih od 35 godina, rizik od maligne bolesti mokraćnog sustava je nizak, stoga u odsutnosti rizičnih faktora, cistoskopiju treba napraviti samo uz nalog urologa (27,28). U otkrivanju karcinoma mokraćnog mjehura, cistoskopija ima značajno veću osjetljivost od citološke pretrage urina (48% prema 87%) (29,30). Zbog nedovoljno definiranih kriterija u interpretaciji nalaza citološke pretrage urina, danas se prema AUA smjernicama, ne preporuča rutinska pretraga citologije urina pacijentima sa niskim čimbenicima rizika za razliku od pacijenata sa visokim čimbenicima rizika gdje može biti od velike koristi (29,30).

## 1.6. Citologija urina

### 1.6.1. Citologija urina kao metoda

Citološka analiza mokraće je specifična pretraga urina koja se upotrebljava u identifikaciji malignih stanica u mokraći i određivanju podrijetla eritrocita (31). Jedan je od najbitnijih modaliteta u otkrivanju neoplazmi mokraćnog sustava. Ona ima različite indikacije koje se generalno mogu podijeliti u dvije glavne grupe: evaluacija pacijenata sa genitourinarnim simptomima, osobito hematurijom, te kontrola pacijenata sa poviješću raka mokraćnog mjehura. Točnost citologije urina ovisi o nekoliko čimbenika koji se uglavnom odnose na stadij tumora, prirodu uzorka i sam proces uzorkovanja. Odavno je poznato da je citologija urina jako točna i pouzdana u otkrivanju urotelnih karcinoma visokog stupnja malignosti, sa citohistološkom točnošću u čak 98.0% (32). Nasuprot tome, puno je manji dijagnostički doprinos citologije urina za urotelne karcinome niskog stupnja malignosti koji uključuju papilarni urotelni karcinom niskog stupnja i papilarnu neoplazmu niskog malignog potencijala sa osjetljivošću i specifičnošću od 8.5%, odnosno 50.0% (32). Na prediktivnu vrijednost citologije urina utječe i način uzorkovanja (2). Viši stupanj specifičnosti kod neinstrumentaliziranog uzorkovanja može se dijelom objasniti izostankom instrumentom uzrokovanih reaktivnih promjena koje rezultiraju stvaranjem staničnog “clusteringa”, čineći interpretaciju citologije urina izravnijom. Konačno, neke studije su pokazale da broj uzoraka povećava osjetljivost citologije urina, osobito u otkrivanju karcinoma visokog stupnja malignosti. Važnost citologije urina opisana već prije više od 60 godina od strane Papanicolauoa i Mashalla (33). Unatoč tome veliko ograničenje citologije urina je nedostatak konsenzusa u vezi s terminologijom i dijagnostičkim kriterijima koje treba koristiti u dijagnostici atipije urotela. Ponekad se citološkom pretragom urina može pronaći atipija stanica koja i ne mora uvijek govoriti u prilog malignom procesu npr. u bolesnika sa nefrolitijazom i upalnim bolestima mokraćnog sustava (31).

Praćenje svih karcinoma mokraćnog sustava, a osobito karcinoma mokraćnog mjehura uključuje obavezno citološku pretragu urina, uz klinički pregled, ultrazvuk ili MSCT trbuha i male zdjelice, te krvnu sliku (5).



### 1.6.2. Citologija urina i karcinomi urinarnog trakta

Citološka pretraga urina je uklopljena u screening programe asimptomatskih osoba koje su izložene čimbenicima visokog rizika (industrijski radnici izloženi aromatskim kiselinama ili kadmiju), u dijagnostičkoj procjeni simptomatskih pacijenata, kontroli nakon terapije i u praćenju pacijenata sa već otkrivenim karcinomima (34). Screening programi jasno vode ranijem otkrivanju karcinoma mokraćnog mjehura i otkrivanju bolesti u ranijem stadiju. Karcinomi mokraćnog mjehura se pojavljuju sporadično i nisu zapažene dosljedne, prepoznatljive, virusne ili citopatološke promjene (35). Zapravo, postoje pretpostavke da je upravo neovaskularizacija, koja je skrivena od citološke detekcije, početni patološki mehanizam urotelnih karcinoma (36). Multiple biopsije i citološki uzorci su važni za rano postavljanje dijagnoza karcinoma niskog stupnja malignosti (37). Ukupna dijagnostička vrijednost citologije urina u otkrivanju papilarnih tumora prema bivšoj klasifikaciji Svjetske Zdravstvene Organizacije je oko <80.0%. Osjetljivost citologije urina raste sa porastom histološkog stadija tumora, pa je tako osjetljivost za stupanj 1 karcinoma prijelaznog epitela oko 16.0% odnosno 39.0% (38). Slaba citohistološka osjetljivost kod urotelnih karcinoma niskog stupnja malignosti je uzrokovana odsustvom stanica sa jasnim morfološkim nuklearnim abnormalnostima. Osim toga stanice karcinoma niskog stupnja malignosti nalikuju na normalne urotelne stanice (38). Poput osjetljivosti citologije urina u otkrivanju karcinoma niskog stupnja malignosti, također i pozitivna prediktivna vrijednost testa će biti niska u populaciji sa niskom prevalencijom bolesti. Nova klasifikacija Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 1998. za urotelne karcinome donijela je niz kontradiktornosti. Naime, pojedini autori smatraju da je ona donijela samo promjene u nomenklaturi, a još uvijek ne definira jasno histološki stadij 2. Studija Johnatan L. Curry i Wojick iz 2001. je pokazala da novo restrukturiranje histološkog klasifikacijskog sustava nije popravilo dijagnostičku vrijednost citologije urina. U drugom dijelu studije se naglasilo da su stanice karcinoma niskog stupnja malignosti uniformnog, monomorfnog izgleda, ali ove karakteristike nisu dovoljne da bi se mogla postaviti jasna dijagnoza (32).

**Tablica 1. Čimbenici rizika karcinoma mokraćnog mjehura**

<b>Vezani uz navike</b> Pušenje
<b>Kemijski</b> Arsen u vodi za piće
<b>Kronične infekcije</b> Bubrežni kamenci, kronična upala mjehura, tuberkuloza spolno-mokraćnog sustava, dugotrajna katetrizacija, shistosomijaza
<b>Jatrogeni</b> Ciklofosamid, zračenje zdjelice
<b>Profesionalni</b> Izloženost aromatskim aminima (posebno 2-naphtyl-amin) koji se koristi u industriji boja i kemijskoj industriji

**Tablica 2. Znakovi i simptomi karcinoma mokraćnog sustava**

<b>Hematurija</b> Makro ili mikroskopska
<b>Iritativni simptomi</b> Dizurija, polaksiurija, urgencija
<b>Opstruktivni simptomi</b> Slab mlaz, naprezanje, intermitentan mlaz, osjećaj nepotpunog pražnjenja
<b>Znakovi i simptomi metastatskog proširenja bolesti</b> Abdominalna, zdjelična, slabinska i koštana bol; anoreksija, kaheksija i blijedilo: edem donjih ekstremiteta; bubrežno zatajenje; respiratorne tegobe (kašalj, dispneja, hemoptiza); suprapubična palpabilna masa

### 1.6.3. Priprema uzorka za citološku analizu

U citološkom laboratoriju se najčešće obrađuje spontano izmokren urin. Rijede se obrađuje i analizira uzorak dobiven pri kateterizaciji, ispiranjem mokraćnog mjehura i uretera te onaj dobiven brisom četkice. Spontano izmokreni drugi jutarnji urin se uzima tri dana za redom. Noć prije pregleda se savjetuje uzimanje vitamina C kako bi se morfologija stanica što bolje očuvala, a ujutro uzimanje oko pola litre tekućine. Nakon toaleta spolovila daje se srednji mlaz urina i u što kraćem vremenu predaje se u laboratorij. Nakon toga slijedi tehnička obrada uzorka, a ona se sastoji u citocentrifugiranju (citocentrifuga-1500 okretaja kroz tri minute), sušenje materijala te bojanje po May-Grunwald-Giemsa (MGG) metodi. May Grunwald otopina sadrži eozin-metilen plavu boju koja jezgru boji plavo, a citoplazmu rozo-crveno. Ova otopina se ostavi do 5 min na preparatu i nakon toga se ispiru destiliranom vodom. Potom se stavlja otopina Giemsa koja sadrži metilen plavi klorid, eozin-metilen plavu i azuro II eozinat boju koje imaju ulogu u diferencijaciji staničnih struktura. Ova otopina se drži do 25 min na preparatu. Nakon toga preparat se ponovo ispiru destiliranom vodom i suši na zraku. Tako pripremljen preparat spreman je za mikroskopsku analizu i postavljanje dijagnoze.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Osnovni ciljevi ovog istraživanja bili su primjenom citomorfološke analize uzoraka urina odrediti:

- udio pojedinih uputnih dijagnoza po spolu i dobi
- raspodjelu citoloških dijagnoza po dobi i spolu
- učestalost uputne dijagnoze hematurije u ukupnom uzorku
- povezanost uputne dijagnoze hematurije sa kliničkim podacima (dob, spol)
- povezanost uputne dijagnoze hematurije sa citološkom dijagnozom
- raspodjela citoloških dijagnoza u uzorcima s uputnom dijagnozom hematurije

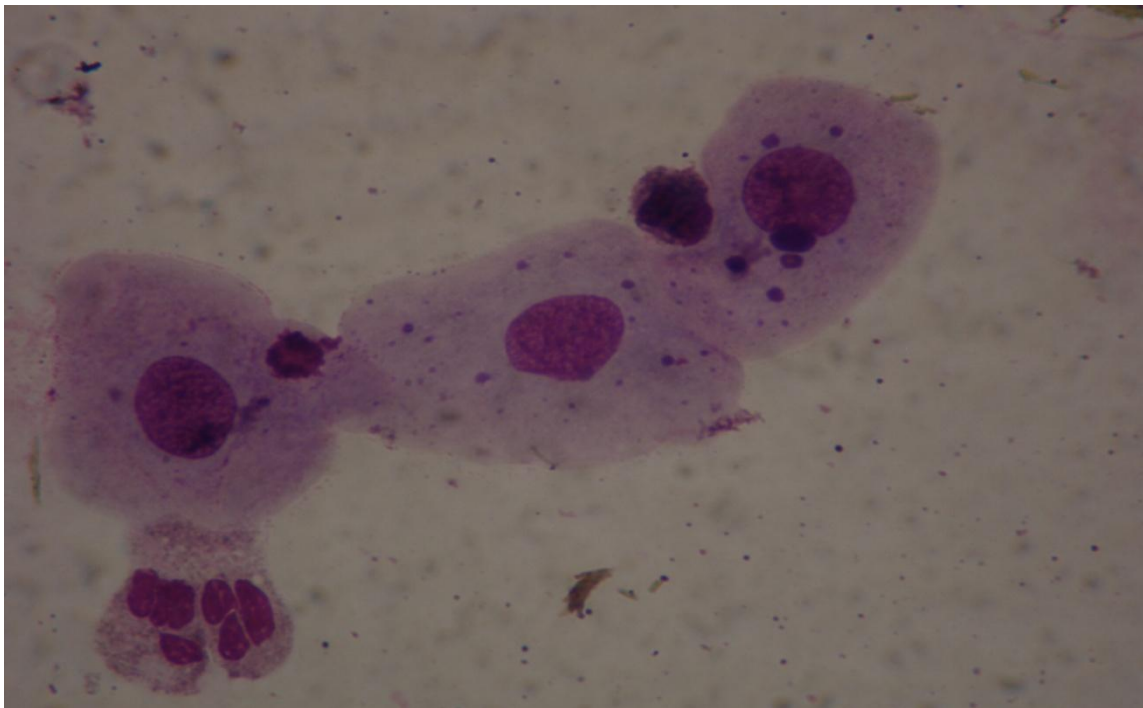
### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Pacijenti i materijali

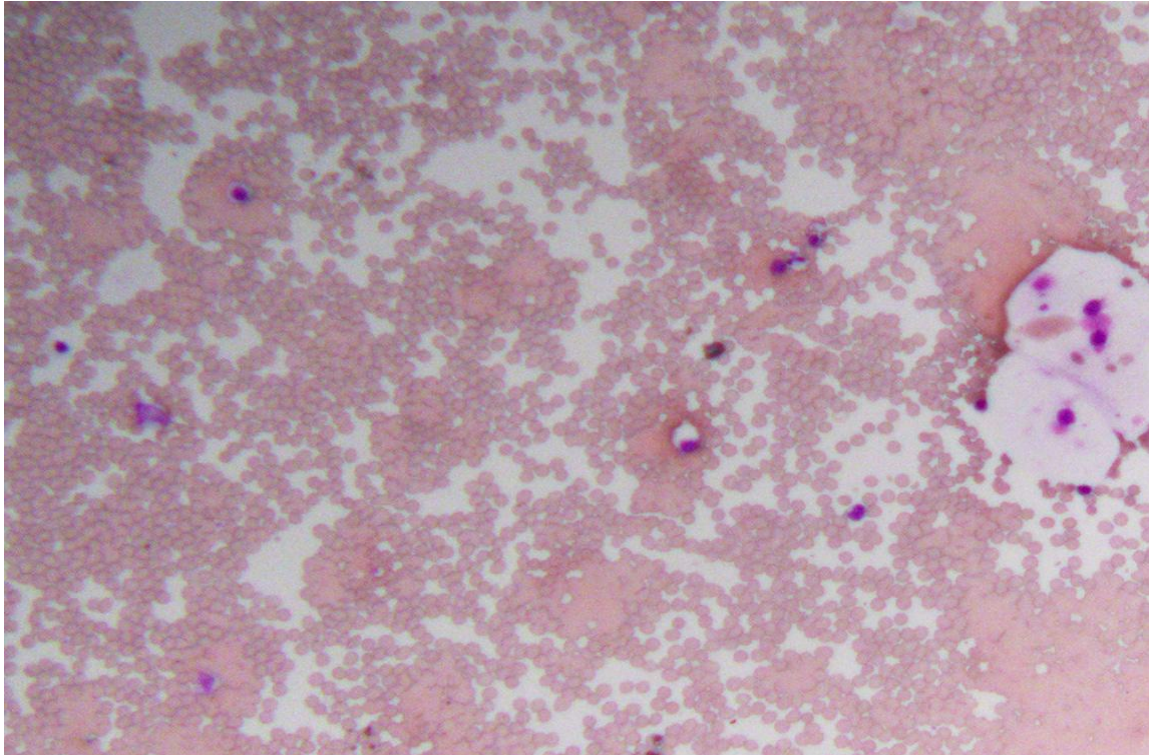
U istraživanju je obrađen uzorak od 304 urina pacijenata koji su u periodu od 15.11.2014.-15.12.2014. donjeli urin za citološku analizu na Odjel za citologiju Kliničkog zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Uvidom u uputnice pacijenata, prikupljeni su klinički podaci o dobi, spolu i uputnoj dijagnozi.

### 3.2. Metode

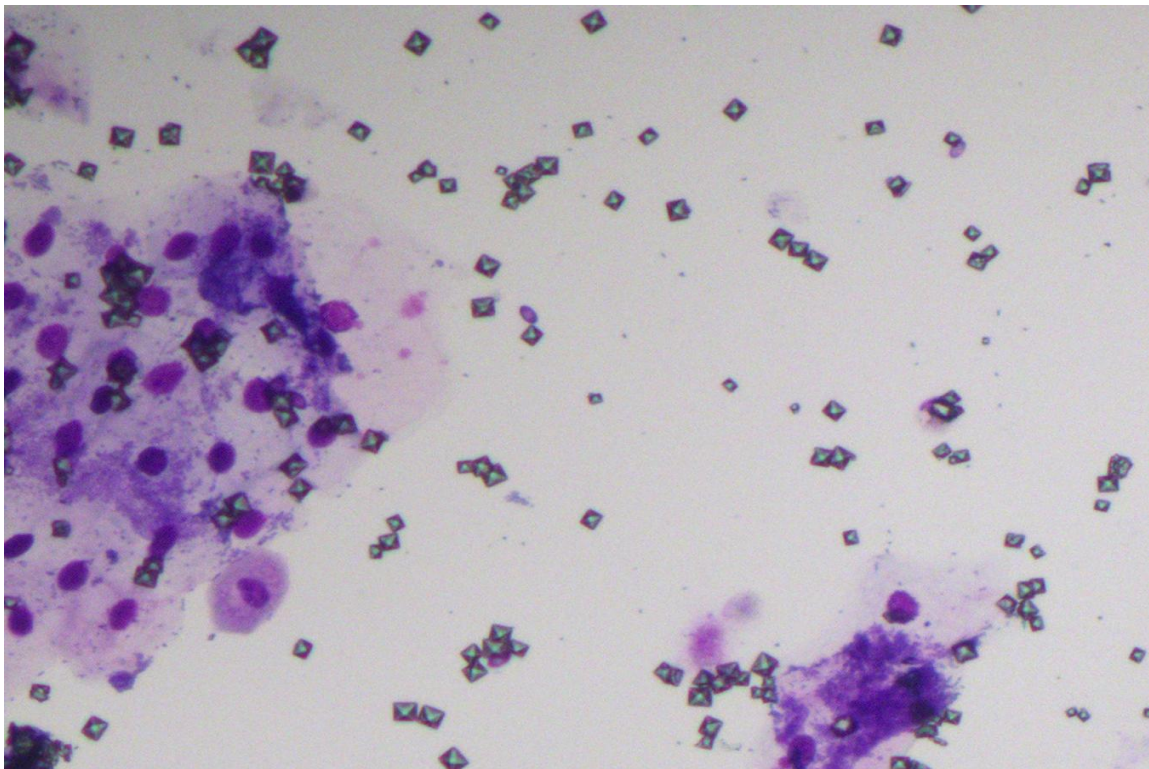
Mikroskopskim pregledom uzoraka urina obojenih po MGG metodi napravljena je citološka analiza. Uzorci su analizirani po standardnim citomorfološkim kriterijima za analizu urina Slike (1-6). Rezultati citološke analize uspoređeni su s uputnom dijagnozom.



**Slika 2. Stanice prijelaznog epitela u urinu (MGG, 40x)**

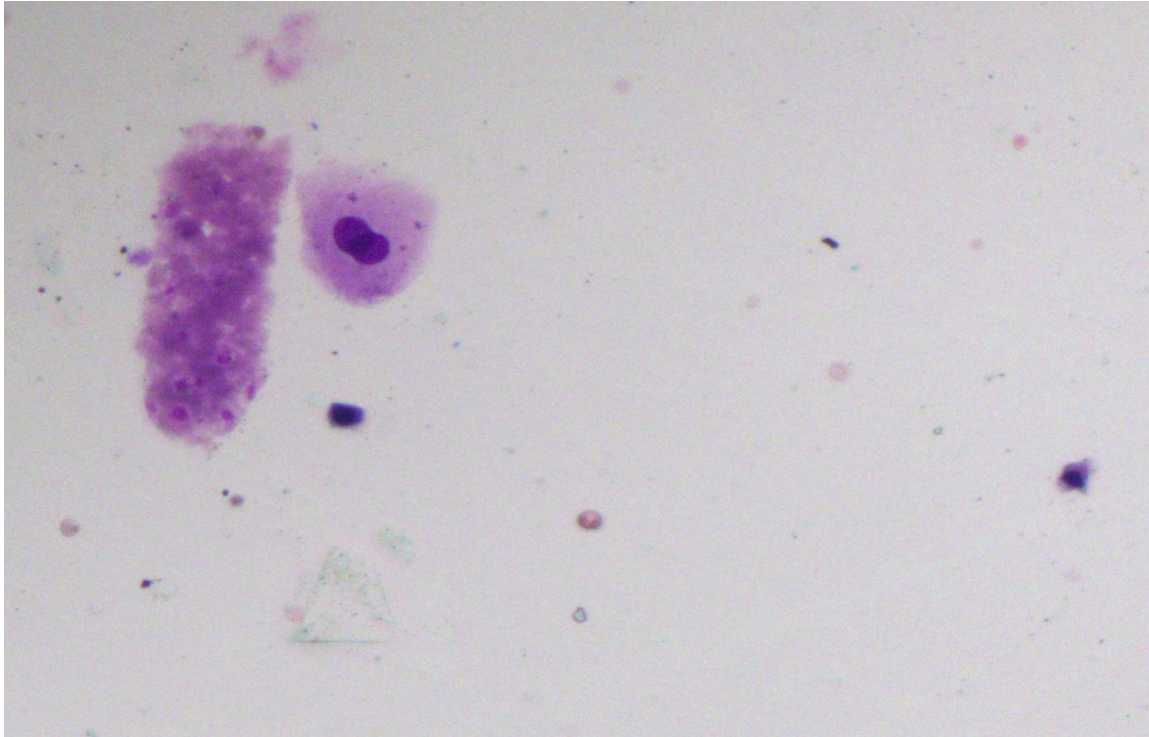


**Slika 3. Eritrociti u urinu (MGG,10x)**

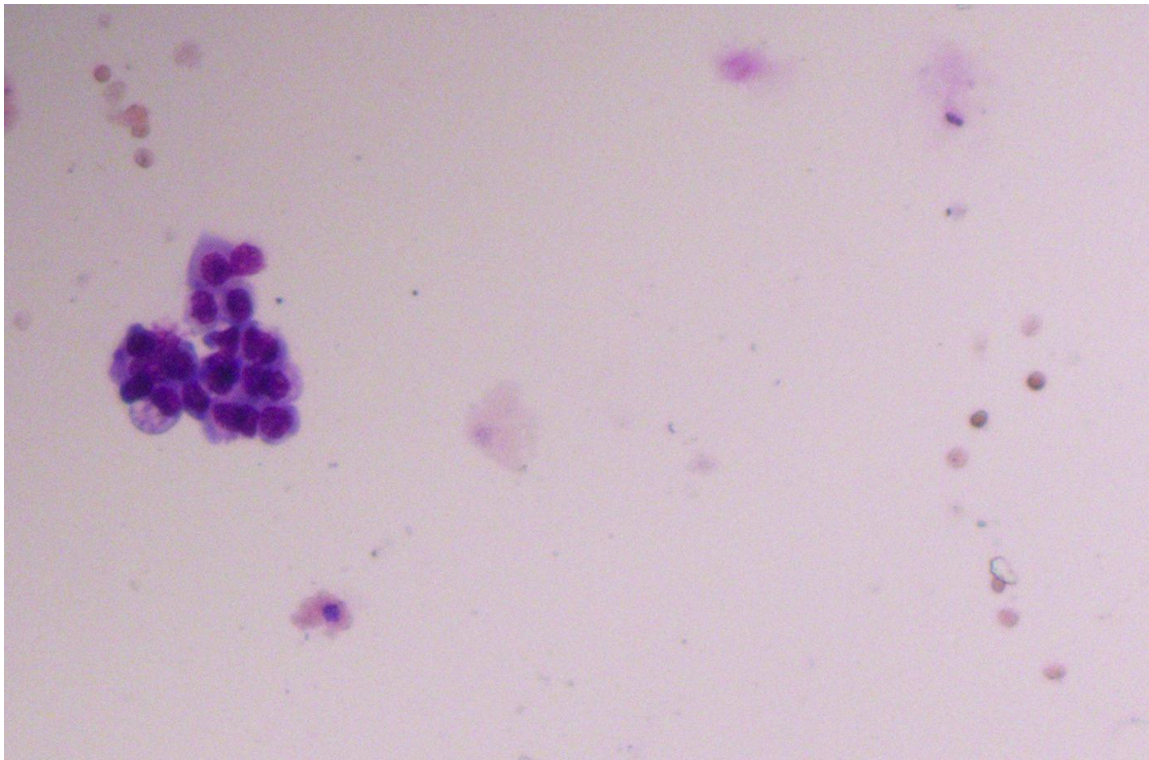


**Slika 4. Kristali u urinu (MGG, 20x)**

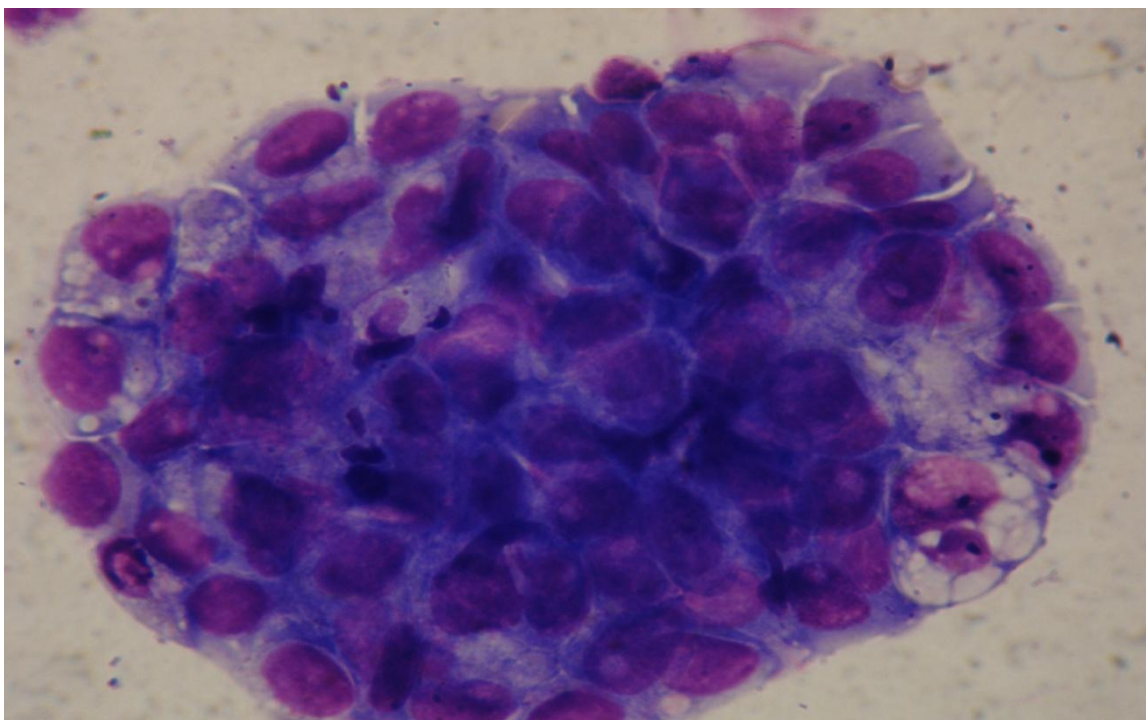




**Slika 5. Cilindar u urinu (MGG, 20x)**



**Slika 6. Epitel tubula u urinu (MGG, 20x)**



**Slika 7. Stanice karcinoma prijelaznog epitela u urinu (MGG,40x)**

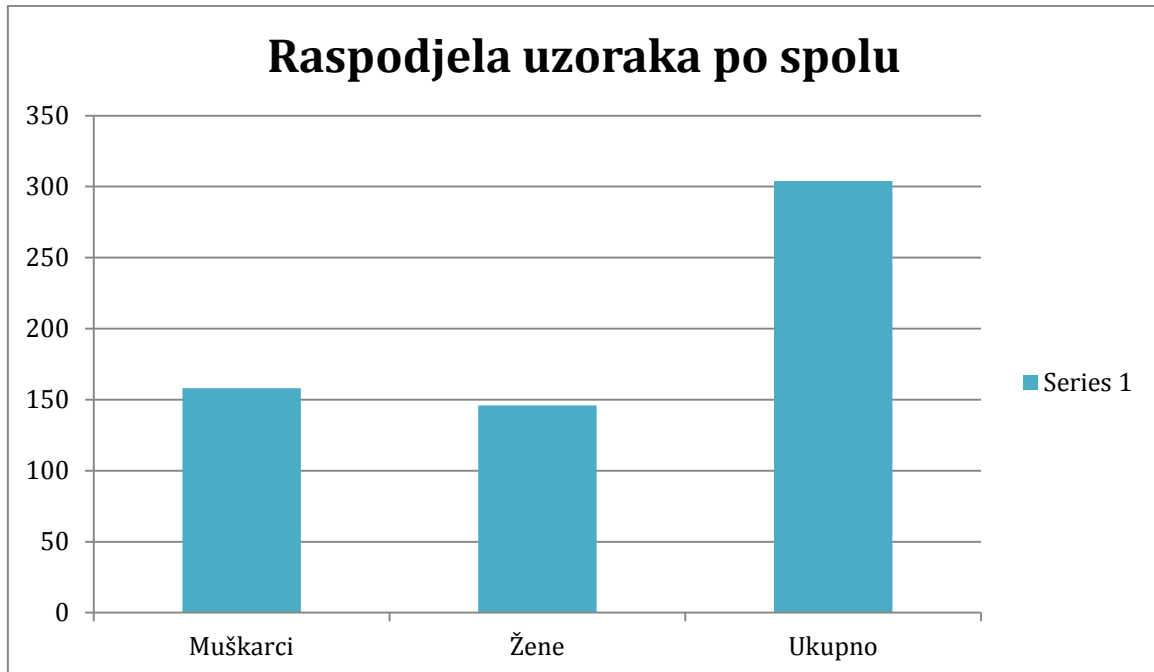
### **3.3. Statistički postupci**

Dobiveni rezultati analizirani su pomoću statističkih testova. T-test korišten je za usporedbu kvantitativnih varijabli, a  $\chi^2$  test za usporedbu kategorijskih varijabli. Zaključivanje o statističkim hipotezama provedeno je uz razinu značajnosti  $P \leq 0,05$  u svim primijenjenim testovima. Podaci su obrađeni MedCalc statističkim programom. Pri statističkoj obradi podataka korišten je Microsoft Office Excell program za Windows.

#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Demografski podaci

U istraživanju je analiziran urin 304 pacijenta. Među njima je bilo 158 (51,97%) urina muških, a 146 (48,03%) urina ženskih pacijenatica (Slika 7). Prosječna dob je bila 63 +/- 14 godine.



Slika 8. Raspodjela uzoraka po spolu.

#### 4.2. Uputne dijagnoze

Najučestalija uputna dijagnoza je bila hematurija (40,98%), što je bilo statistički značajno ( $\chi^2 = 18,480$ ;  $df=1$ ;  $p<0,0001$ ) (Tablica 3). Pacijenti s uputnom dijagnozom hematurije su imali statistički značajno manju dob u odnosu na ostale skupine ( $t=4,1672$ ;  $df=302$ ;  $p<0,0001$ ).

**Tablica 3. Raščlamba pojedine uputne dijagnoze po spolu i dobi**

Uputna dijagnoza	N (%)	Muški spol N	Dob***
Hematurija	125 (40,98)	51	59±16
Upale donjeg dijela mokraćnog sustava*	28 (9,21)	14	58±14
Nefropatija	2 (0,66)	1	73±7
Kamenci	3 (0,98)	2	38±26
Kronična renalna insuficijencija	9 (2,95)	7	68±10
Tumor mokraćnog mjehura	69 (22,62)	42	69±9
Stanje nakon operacije tumora mokraćnog mjehura	31 (10,16)	25	68±9
Hiperplazija prostate	7 (2,29)	7	71±12
Maligne neoplazme, isključujući mokraćni sustav**	6 (1,96)	1	61±11
Ostalo	24 (7,89)	8	61±18

\*Cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis

\*\* Karcinom dojke, endometrija, debelog crijeva

\*\*\* Aritmetička sredina ± SD

### 4.3. Citološki nalazi

Najučestaliji citološki nalaz bio je „bez osobitosti“, što se pokazalo statistički značajno ( $\chi^2 = 56,901$ ;  $df=1$ ;  $p<0,0001$ ) (Tablica 4). Pacijenti s citološkim nalazom „bez osobitosti“ su imali statistički značajno veću dob u odnosu na ostale skupine ( $t=2,3899$ ;  $df=208$ ;  $p=0,0017$ ).

**Tablica 4. Raščlamba dobivenih nalaza po spolu i dobi**

Citološki nalaz	N (%)	Muški spol N	Dob*
Bez osobitosti	105 (34,43)	53	64±14
Pokoji eritrocit	53 (17,38)	17	61±13
Brojni eritrociti	37 (12,13)	18	56±15
Upala	36 (11,80)	18	64±14
Dismorfija	13 (4,26)	8	60±12
Diskarioza	28 (9,18)	22	67±9
Papilarne nakupine	2 (0,66)	0	72±11
Suspektni urotelni karcinom	7 (2,29)	5	72±8
Karcinom	8 (2,62)	7	73±10
Kristalići	6 (1,97)	4	55±9
Stanice dubljih slojeva	1 (0,33)	0	55
Cilindri, stanice tubula	7 (2,29)	6	57±22

\*Aritmetička sredina ± SD

U uzorcima s uputnom dijagnozom hematurije najučestaliji citološki nalaz je bio pokoji eritrocit što se pokazalo kao statistički značajno ( $\chi^2 = 7,744$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0054$ ). Kada je uputna dijagnoza bila stanje nakon operacije tumora mokraćnog mjehura najučestaliji citološki nalaz je bio bez osobitosti, također statistički značajno ( $\chi^2 = 9,391$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0022$ ). Ostale navedene uputne dijagnoze nisu pokazale statistički značajnu učestaliju pojavnost pojedinih citoloških nalaza.

**Tablica 5. Učestalost pojedinih nalaza kod uzoraka sa uputnom dijagnozom hematurije**

Hematurija	N	%
Hematurija bez eritrocita	13	10,4
Hematurija s brojnim eritrocitima uredne morfologije	21	16,8
Hematurija s pokojim eritrocitom	47	37,6
Hematurija s eritrocitima i kristalićima	9	7,2
Hematurija s dismorfnim eritrocitima	14	11,2
Hematurija s eritrocitima i brojnim granulocitima	9	7,2
Hematurija s diskariozom	10	8,0
Hematurija s karcinomom	2	1,6

U skupini hematurija najučestaliji nalaz bio je hematurija s pokojim eritrocitom , što se pokazalo statistički značajno ( $p<0,00001$ ;  $\chi^2=84,984$ ;  $DF=7$ ).

## **5. RASPRAVA**



Citološka analiza urina je specifična pretraga urina. Od velikog je značaja u identifikaciji malignih stanica u mokraći i određivanju podrijetla eritrocita (31). Različite su indikacije za citološku pretragu urina, ali se generalno mogu podijeliti u dvije skupine: evaluacija pacijenata sa genitourinarnim simptomima i nadzor pacijenata sa poviješću karcinoma mokraćnog mjehura.

U ukupnom uzorku bilo je 225 (73,76%) pacijenata s uputnom dijagnozom hematurije, karcinoma mokraćnog mjehura i stanja nakon operacije tumora mokraćnog mjehura. Točnost ove metode ovisi o nizu čimbenika koji se uglavnom odnose na stadij tumora, prirodu uzorka i sam proces uzorkovanja. U literaturi i u praksi je već poznato da je citologija urina pouzdana i točna u otkrivanju karcinoma visokog stupnja malignosti sa točnošću do 98,0%, ali osjetljivost i specifičnost značajno padaju u dijagnostici karcinoma niskog stupnja malignosti (32). U uzorku od 304 urina, njih 69 (22,62%) je bilo sa uputnom dijagnozom tumora mokraćnog mjehura, a 31 (10,16%) sa uputnom dijagnozom stanja nakon operacije tumora mokraćnog mjehura. Nakon konačne obrade ovih uzoraka, najučestalija citološka dijagnoza bila je bez osobitosti, što je statistički značajno ( $\chi^2 = 9,391$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0022$ ). Nakon citološke analize cjelokupnog uzorka, u 8 (2,62%) uzoraka su pronađene stanice karcinoma prijelaznog epitela, 7 (2,29%) uzoraka stanice suspektne na karcinom, u 28 (9,18%) je pronađena diskarioza. U 13 (4,26%) uzoraka citološkom analizom je pronađena dismorfija. Važno je spomenuti da dismorfija stanica u citološkom uzorku ne upućuje na maligni proces. Naime, kod pacijenata sa nefrolitijazom ili upalnim bolestima mokraćnog sustava može se pronaći atipija stanica koje je benigne naravi (31). Od 100 uzoraka sa uputnom dijagnozom karcinoma mokraćnog mjehura ili stanja nakon resekcije karcinoma mokraćnog mjehura, njih 67 je bilo od muškog spola. Prosječna dob tih pacijenata je bila 69 godina. Ovi rezultati su u skladu sa literaturom u kojoj se navodi da su tumori mokraćnog sustava tri puta češći kod muškaraca, a prosječna dob bolesnika iznosi 65 godina (5).

Hematurija ili krv u mokraći je naziv za prisutnost eritrocita u mokraći. Prevalencija hematurije je 0.1%-2.6% (10). Otprilike 9-18% populacije će jednom tijekom života imati jednu vrstu hematurije (11). U cjelokupnom uzorku od 304 urina, 125 (40,98%) je bilo sa uputnom dijagnozom hematurije što je statistički značajno. Od toga je bilo 74 uzorka ženskog spola. Pacijenti s uputnom dijagnozom hematurije su imali statistički značajno manju dob u odnosu na ostale skupine. Ovi rezultati su u skladu s literaturom gdje se navodi da je hematurija češća kod žena zbog anatomskih razloga. Često se krv u urinu zamjeni sa krvarenjem iz rodnice. Nakon citološke analize uzoraka koji su zaprimljeni pod uputnom dijagnozom hematurije, u njih 60 (47%), najučestaliji nalaz bio je uredne stanice prijelaznog epitela bez eritrocita ili sa tek pokojim eritrocitom, što je bilo

statistički značajno. To ide u prilog dosadašnjim saznanjima koja govore u prilog tzv."lažne" hematurije. Crvena obojanost urina može potjecati od različitih obojenja bilo iz namirica ili iz lijekova. Hematurija je često i intermitentna te može se javljati u intervalima od svega nekoliko dana (14). Posljedica toga može biti da u trenutku dolaska pacijenta u laboratorij hematurije ne bude. Te pacijente ne smijemo zanemariti zbog mogućih malignih stanja koja mogu biti uzrok hematurije.

Od ostalih uzoraka sa uputnom dijagnozom hematurije, bilo je 9 (7,2%) uzoraka sa pokojim eritrocitom i brojnim granulocitima, što ide u prilog upali mokraćnog sustava. Također, 9 (7,2%) uzoraka je bilo s eritrocitima i kristalićima što govori o podrijetlu te hematurije. Navedene hematurije svrstavamo u grupu benignih hematurija. 14 (11,2%) uzoraka sa uputnom dijagnozom hematurije bilo je s dismorfnim eritrocitima koji upućuju na bubrežno porijeklo i zahtijevaju nefrološku obradu. Hematurije s citološkim nalazom diskarioze (8,0%) potrebno je detaljno urološki obraditi, po potrebi napraviti i cistoskopiju jer ona značajno povećava osjetljivost u otkrivanju karcinoma mokraćnog mjehura (37). U 21 (16,8%) uzorku sa uputnom dijagnozom hematurije, pronađeni su brojni eritrociti uredne morfologije. Pacijente sa ovakvim citološkim nalazom treba pazljivo pratiti jer se kod njih citološki nije pronašao uzrok hematurije (nema dismorfije, upale, kamenaca, tumora), a prisutni su brojni eritrociti. Tu posebnu ulogu imaju liječnici obiteljske medicine koji imaju uvid u povijest bolesti pacijenata i ukoliko nema jasnog uzroka eritrocitima u urinu važno ih je pratiti i učestalije slati na citološke preglede. To se posebno odnosi na osobe starije od 40 godina da se ne bi propustili "početni" karcinomi mokraćnog mjehura koji se u tom stadiju citološki ne mogu uočiti.

Važno je napomenuti da iako citologija urina kao pretraga ima bitan doprinos u otkrivanju karcinoma mokraćnog mjehura, ima i svoja ograničenja, a ona se odnose na otkrivanje karcinoma prijelazanog epitela niskog stupnja maligniteta. Citologija urina je brza, jeftina metoda, ali je isto tako i specijalistička metoda i zahtijeva racionalno upućivanje pacijenata na ovu pretragu. Svaka pojava krvi u urinu zahtijeva citološku obradu, ali isto tako je prethodno potrebno isključiti mogućnost "lažnih" hematurija jer se u ovom istraživanju pronašlo čak 10% uzoraka sa uputnom dijagnozom hematurije bez citološki potvrđenih eritrocita. Nasuprot tome, u 16,8% uzoraka su se citološki dokazali brojni, morfološki uredni eritrociti, te je pacijente sa takvim citološkim nalazom potrebno pratiti kako se nebi propustio mogući karcinom. Hematurija je ozbiljan simptom i zahtijeva temeljit multidisciplinarni pristup i obradu.

## **6. ZAKLJUČAK**

Temeljem ovog istraživanja došli smo do slijedećih zaključaka:

- distribucija po spolu kod pacijenata upućenih na citološku pretragu urina je otprilike podjednaka.
- najučestalija uputna dijagnoza bila je hematurija (40,98%).
- u 10% uzoraka s uputnom dijagnozom hematurije, citološkom analizom nisu pronađeni eritrociti.
- pacijenti sa uputnom dijagnozom hematurije su većinom bili ženskog spola i imali su statistički značajno manju dob u odnosu na ostale skupine.
- najučestaliji citološki nalaz kod uzoraka s uputnom dijagnozom hematurije je bio pokoji eritrocit.
- od ostalih uzoraka druge najučestalije uputne dijagnoze su bile karcinomi mokraćnog sustava i stanja nakon karcinoma mokraćnog sustava (32,78%).
- pacijenti sa ovim uputnim dijagnozama su bili u prosjeku starije životne dobi u odnosu na skupinu sa hematurijom kao uputnom dijagnozom.
- kad je uputna dijagnoza bila stanje nakon operacije tumora mokraćnog mjehura najučestaliji citološki nalaz je bio bez osobitosti.
- najučestaliji citološki nalaz bio je “bez osobitosti”.
- pacijenti s citološkim nalazom “bez osobitosti” su imali statistički značajno veću dob u odnosu na ostale skupine.

Hematurija je ozbiljan simptom i zahtjeva multidisciplinarni pristup. Citologija ima važnu ulogu u procesu dijagnostičke obrade pacijenata sa hematurijom. Ona ima brojne prednosti, ali i neka ograničenja koja se uglavnom odnose na otkrivanje karcinoma niskog stupnja malignosti zbog nejasno definiranih morfoloških kriterija. Isto tako, moramo naglasiti i važnu ulogu liječnika obiteljske medicine u isključenju “lažnih” hematurija već na razini primarne zdravstvene skrbi kako bi se smanjio broj pacijenata koji su nepotrebno upućeni na ovu pretragu.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Treće prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2001;688-90.
2. Zuher M. Naib. Cytopathology. 4th ed. Little, Brown and Company 1996;395-96.
3. Guyton CA, Hall EJ. Medicinska fiziologija. Jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2006;308-11.
4. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. Prema desetom američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga, 2005;383-401.
5. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013;146-50.
6. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S. Infektologija. Zagreb: Profil, 2006;196-205.
7. Ivančić Ž. MSD priručnik simptoma bolesti. Hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2010;74-6.
8. Šitum M, Gotovac J i sur. Urologija. Drugo dopunjeno i izmjenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011;19-25.
9. Pfenninger LJ and Fowler GC. Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care. 3rd Edition. Saunders 2010;1224-26.
10. King K, Steggall M. Haematuria: from identification to treatment, Br J Nurs 2014;23:28-32.
11. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practise policy-part I.definition,detection,prevalence,and etiology. Urology 2001;57:599-603.
12. McInnis MD, Newhouse IJ, von Duvillard SP, Thayer R. The effect of exercise intensity on hematuria in healthy male runners. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1998;79:99-105.

13. Friedlander DF, Resnick MJ, You C, et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: a target for primary care quality improvement. *Am J Med* 2014;127:633-40.
14. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study *JAMA* 1986;256:224.
15. Kotb AF, Attia D. High-grade microscopic hematuria in adult men can predict urothelial malignancy. *Can Urol Assoc J* 2014;8:481-4.
16. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practise. *J Urol* 2000;163:524-7.
17. Gillatt DA, O'Reill PH. Haematuria analysed - a prospective study. *J R Soc Med* 1987;80:559-60.
18. Ng KL, Htun TH, Dublin N, Ong TA, Razack AH. Assessment and clinical significance of haematuria in Malaysian patients - relevance to early cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2515-8.
19. Sharp JV, Barnes TK, Erickson AB. Assessment of Asymptomatic Microscopic Hematuria in Adults. *Am Fam Physician* 2013;88:747-54.
20. Rockall AG, Newmann-Sanders AP, Al-Kutoubi MA, Vale JA. Haematuria. *Postgrad Med J* 1997;73:129-36.
21. Summerton N, Mann S, Rigby AS, Ashley J, Palmer S, Hetherington JW. Patients with new onset haematuria: assessing the discriminant value of clinical information in relation to urological malignancies. *Br J Gen Pract* 2002;52:284-9.
22. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner C. et al. Accurate risk assessment of patients with asymptomatic hematuria for the presence of bladder cancer. *World J Urol* 2012;30:847-52.
23. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up os asymptomatic microhaematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012;188:2473-81.

24. Beltragy AM, Attia D, Kotb AF. Author response: Microscopic hematuria and urothelial malignancy. *Can Urol Assoc J* 2014;8:395-6.
25. Hale N, Choi K, Lohri J. Primary care evaluation and treatment of men with lower urinary tract symptoms. *J Am Osteopath Assoc* 2014;114:566-71.
26. Van Savage JG, Fried FA. Anticoagulant associated haematuria: a prospective study. *J. Urol* 1995;153:1594-96.
27. Hong SK, Ahn C, Kim HH. The value of cystoscopy as an initial diagnostic modality for asymptomatic microscopic haematuria. *J Korean Med Sci* 2001;16:309-12.
28. Tin SS, Wiwanitkit V. Microscopic hematuria and urothelial malignancy. *Can Urol Assoc J* 2014;8:395.
29. Cohen RA, Brown RS. Clinical Practise, Microscopic Haematuria, *N Engl. J Med* 2003;384:2330-38.
30. Brimo F, Vollmer TR, Cae B, Aprikan A, Kassaouf W. and Auger M. Accuracy of Urine Cytology and the Significance of an Atypical Category. *Am J Clin Pathol* 2009;132:785-93.
31. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina. Četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Naklada lijevak 2008;167-68
32. Jordan MA, Weingarten J, Murphy MW. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987;60:2766-74.
33. Papanicolaou GN, Marshall VF. Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of urinary tract. *Science* 1945;101:519-20.
34. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM. The accuracy of urinary cytology in daily practise. *Cancer* 1999;87:118-28.



35. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985;29:810-6.
36. Chaudhary R, Bromley M, Clarke NW, et al. Prognostic relevance of micro-vessel density in cancer of the urinary bladder. *Anticancer Res* 1999;19:3479-84.
37. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987;60:2766-74.
38. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS. Urinary cytology and bladder cancer: the cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53:1555-65.

## **8. SAŽETAK**

Citologija urina je visokospecifična pretraga urina od velike važnosti u otkrivanju karcinoma mokraćnog mjehura, praćenju pacijenata nakon operacije karcinoma mokraćnog mjehura te u otkrivanju podrijetla eritrocita u urinu. Hematurija je pojava eritrocita u mokraći. Može biti mikroskopska ili makroskopska, te stalna i intermitentna. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti najučestalije uputne i citološke dijagnoze pacijenata upućenih na citološku pretragu urina, te njihovu raspodjelu po spolu i dobi. Osnovni cilj je bio napraviti uvid u uzorke sa uputnom dijagnozom hematurije, te ih usporediti sa citološkom dijagnozom. Uzorak je činilo 304 urina pacijenata sakupljena u razdoblju od 15.11.2015. godine do 15.12. 2015.godine na Odjelu za citologiju, Kliničkog zavoda za patologiju, citologiju i sudsku medicinu KBC Split.

Nakon citološke analize postavljena je citološka dijagnoza. Od cjelokupnog uzorka najzastupljenije su bile uputne dijagnoze hematurije (40,98%) što je bilo statistički značajno. Pacijenti sa uputnom dijagnozom hematurije su bili mlađe životne dobi u odnosu na ostale skupine i većinom ženskog spola. Nakon citološke pretrage urina s uputnom dijagnozom hematurije, najčešća citološka dijagnoza je bila bez eritrocita ili s tek pokojim eritrocitom. Od ostalih uzoraka najzastupljeniji su bili uzorci sa uputnom dijagnozom karcinoma mokraćnog mjehura ili stanja nakon operacije karcinoma mokraćnog mjehura. Ovi pacijenti su bili uglavnom muškog spola i prosječne dobi 67 godina. U ovim uzorcima najčešća citološka dijagnoza je također bila bez osobitosti što se pokazalo statistički značajnim.

Na temelju ovoga istraživanja te dosadašnjih saznanja o hematuriji i citologiji urina kao pretrazi visoke specifičnosti i osjetljivosti u otkrivanju podrijetla eritrocita i maligniteta mokraćnog sustava, možemo zaključiti da još uvijek postoji određeni postotak pacijenata koji su bespotrebno upućeni na ovu pretragu. Naime, najučestaliji citološki nalaz kod uzoraka s uputnom dijagnozom hematurije je bio bez eritrocita ili s tek pokojim eritrocitom ili je dokazano da se radi o upali ili kamencima. Važno je kod sumnje na hematuriju isključiti "lažnu" hematuriju koja je osobito česta kod žena zbog anatomskih odnosa. Također je potrebno isključiti lijekove i hranu kao čimbenike koji mogu dovesti do crvene obojanosti urina. Kod skupine pacijenata sa tumorima mokraćnog mjehura ili stanjem nakon resekcije tumora mokraćnog mjehura, važno je naglasiti da unatoč negativnom nalazu koji je bio najčešći nakon citološkog pregleda urina, te pacijente treba aktivno pratiti zbog niske osjetljivosti i specifičnosti ove metode u otkrivanju karcinoma mokraćnog mjehura niskog stupnja malignosti, te po potrebi učestale citološke pretrage urina treba kombinirati sa cistoskopijom.

## **9. SUMMARY**

Urine cytology is highly specific urine test. It is important in bladder cancer follow-up, after surgery follow-up and the discovery of the erythrocytes origin in urine. Hematuria is the appearance of red blood cells in the urine. It can be microscopic or macroscopic, and permanent and intermittent. The aim of this study was to determine the distribution by sex and age of patients referred for cytological examination of urine, the most common referral and final diagnosis and their distribution by gender. The most important goal was to make a detailed insight into the patterns of hematuria and to see what is the general frequency of hematuria in the samples, and the most frequent cytological findings. The sample consisted of 304 urine patients collected in the period from 15.11.2015. until 15.12.2015 at the Department of Cytology, Clinical Institute of Pathology, Cytology and Forensic Medicine University Hospital Split.

After cytological analysis cytological diagnosis was made. The most common referral diagnosis was the hematuria (40.98%), and it was statistically significant. Patients with the diagnosis of hematuria were generally younger and mostly female. Cytological examination of urine with the diagnosis of hematuria, revealed that the most frequent cytological diagnosis was without erythrocytes, or with only few scattered erythrocytes. Among the other samples, the most common were samples with the diagnosis of bladder cancer or condition after surgery of bladder cancer. These patients were mostly male and with average age of 67 years. In these samples the most frequent cytological diagnosis was also unremarkable and that was statistically significant.

Based on this research and all of our current knowledge of haematuria and urinary cytology as the test of high specificity and sensitivity in detecting the origin of erythrocytes and malignancy of the urinary system, we can conclude that there is still a significant percentage of patients who are unnecessarily referred for this analysis. The most common cytological findings in samples with the referral diagnosis of hematuria was without erythrocytes or with few scattered erythrocytes. There is a significant number of patients with diagnosis of haematuria in which it has been proven signs of urinary infection or changes cause by stones. It is important in suspected haematuria to exclude "false" haematuria which is especially common in women because of female anatomy. It is also necessary to exclude some factors that may lead to red colouration of urine like use of some medicines or food.

In the group of patients with bladder cancer or the state after resection of bladder cancer, it is important to remember that despite normal cytological findings, these patients should be carefully monitored. If necessary repeated cytological urine tests should be combined with cystoscopy.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **Sandra Ivanković**

Datum i mjesto rođenja: 31. kolovoza 1991. godine u Splitu

Adresa i mjesto stanovanja: Bernarda Vukasa 19, 21000 Split

Broj telefona: +385 95 890 9999

Elektronska pošta: sandraivankovic@hotmail.com

### Obrazovanje:

1997.-2000. pohađala Osnovnu školu “Strožanac” u Podstrani.

2000.-2003. pohađala Osnovnu školu “Manuš” u Splitu.

2003.-2005. pohađala Osnovnu školu “Sućidar” u Splitu.

2005.-2009. pohađala Zdravstvenu školu Split, smjer farmaceutski tehničar.

2009. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine.

2015. izradila diplomski rad na temu “Uputna dijagnoza hematurije pod velikim “povećalom” mikroskopa” pod mentorstvom dr.sc. Renate Beljan Perak.

### Aktivnosti:

2014. godine: tečaj trajne edukacije “Hitna stanja u ORL”.

2014. godine: intenzivni tečaj njemačkog jezika u Švicarskoj.

2015. godine: stručna praksa u trajanju od mjesec dana u klinici Klagenfurt am Wörthersee u Austriji.

### Vještine:

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, a pasivno talijanskim i španjolskim jezikom.