

## HEMATÜRİ NEDENİNİN ARAŞTIRILMASINDA İDRARDAKİ ERİTROSİT MORFOLOJİSİNİN ÖNEMİ\*

Dr. Hulusi Koçak\*\*, Dr. Farabi Aydınol\*\*\*, Dr. Sabri Acar\*\*,  
Dr. İlhami Çuhadar\*\*\*, Dr. Nuran Gürses\*\*, Dr. Şükrü Küçüködük\*\*\*\*,  
Dr. Arman Bilgiç\*\*\*\*\*.

Key words : Hematuria, glomerular lesions, non - glomerular lesions  
Anahtar terimler : Hematüri, glomeruler lezyonlar, non - glomerüler lezyonlar

Hematuri nedenini araştırmada; öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulgularından elde edilen sonuçlar hematurinin muhtemel yeri hakkında önemli ip uçları vermekte ve kesin tanı için hangi yöntemlerin uygulanacağına ışık tutmaktadır. İdrarda eritrosit silindirlerinin sık görülmemesi, eritrosit silindirlerinin glomerul dışı hadiselerde de görülebileceği, bazı glomeruler patolojilerde proteinürinin belirgin olmayacağı göz önüne alındığında glomeruler ve glomerul dışı hematurilerin ayırımında idrar sedimentindeki eritrositlerin morfolojik değişiklikleri önem kazanmaktadır<sup>3,5</sup>.

Yapılan çalışmalarda sadece idrardaki eritrositlerin mikroskopik inceleme-  
sindeki şekil değişiklikleri ve hemoglobin kaybı vurgulanmaktadır. İdrar  
sedimentindeki eritrositlerin morfolojik değişikliklerini değerlendirmede  
olguların hematolojik ve idrar değişkenliklerinin de gözönüne alınması  
gerektiği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.

\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı çalışmalarından

\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Doçenti

\*\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Araştırma Görevlisi

\*\*\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Yardımcı Doçenti

\*\*\*\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Profesörü

## Materyal ve Metod

1/5/1985 ile 1/5/1986 tarihleri arasında klinik ve laboratuvar bulgularına göre tanımlanan ve Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında takip gören glomerüller hematürili 20 hasta çalışma kapsamına alındı. Olguların onaltısı postinfeksiyöz akut glomerülonefrit, ikisi Henoch - Schönlein nefriti ve ikisi membranoproliferatif glomerülonefritti. Akut glomerülonefritli hastalar dışındaki dört olguda tanı renal biyopsi çalışmalarıyla doğrulandı.

Çalışmanın ikinci grubu olarak klinik ve laboratuvar bilgilerinin ışığı altında glomerüler hastalığı olmayan hematürili 20 hasta seçildi. Bunlar, Üroloji bölümünde takip gören 1 folliküler sistit, 8 mesane tümörü, 4 üreter taşı, 4 böbrek taşı, 1 benign prostat hipertrofisi ve 2 renal tümörlü hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan 20 glomerüler ve 20 glomerül dışı hematürülü hastaların hemoglobin, hematokrit beyaz küre, periferik yayma, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum; idrarda pH, dansite, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kreatinin klirensi ve değerleri normal sınırlar içinde olup idrar kültürlerinde üreme yoktu.

Ayrıca, glomerüler lezyonlu hastalarda direkt karın grafileri değerlendirildi. Antistreptolizin -0 ve kompleman C<sub>3</sub> seviyeleri ölçüldü. Glomerüler hastalığı olmayanlarda ise cerrahi yaklaşım öncesinde intravenöz pyelogram, batin ultrasonografisi ve gerektiğinde sistoskopi uygulanmış, operasyon sonrası patoloji sonuçları öğrenilmişti.

Değerlendirmede subjektif hatalardan kaçınmak için, preparatlar hematoloji bilim dalında da değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde "t önemlilik testi" kullanabilmek için, önce yüzde değerlerine "arc sin" dönüşümü (açısal dönüşüm) uygulanmış ve iki grup -t- testi ile karşılaştırılmıştır.

## İdrar Örneklerinin Hazırlanması

Dansiteleri 1010 veya daha yüksek pH'sı 6'nın altında ve kültürleri negatif olan idrar örnekleri çalışma için kullanıldı. On mililitre orta akım taze idrar dakikada 1800 devirde beş dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra supernatant dikkatlice boşaltılarak tüpün dibinde yaklaşık olarak 0,5 mililitrelik miktar bırakıldı. Tüp hafifçe sallanarak dipte kalan sediment homojen hale getirildi. Sonra, bundan bir damla lamel üzerine konuldu ve diğer bir lamel ile üstü kapatıldı. Her iki lamel nazikce horizontal olarak

birbirinden ayrıldı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Daha sonra yayma preparatlar üç dakika wright boyası ile boyandı ve takiben üç dakika su ile yıkandı. Kuruyan lameller bir lam üzerine tesbit edildi ve ışık mikroskobunda 10x100 büyütme ile incelendi.

Glomerüler lezyonlu hastaların idrarlarında gözlenen eritrosit morfolojilerindeki değişikliklere idrarın içindeki maddelerin sebep olup olmadığını araştırmak için, glomerüler lezyonlu yedi hastadan alınan 0,2 ml. kan bu hastaların idrar supernatantları ile karıştırıldı. Bu karışım oda sıcaklığında dört saat bekletildikten sonra tarif edilen metod ile yayma hazırlanarak mikroskopta incelendi.

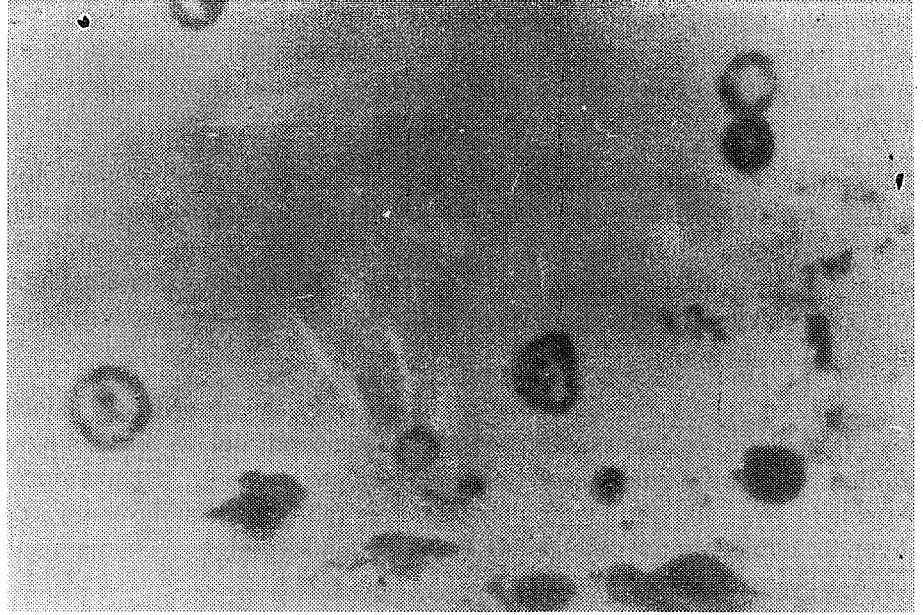
Preparatların incelenmesinde her bir hasta için ikiyüz eritrosit sayılarak şekil bozukluğu ve hipokromi yönünden değerlendirildi ve bu özelliklerin görülme oranları yüzde olarak belirlendi. Bu incelemeler, çalışmamıza alınan hastaların ilk görüldüğü gün yapıldığı gibi, değerlendirmenin daha güvenilir olması için oniki aylık süre sonunda rastgele numaralanmış preparatlar tekrar incelendi.

## **Bulgular**

Çalışmamızda glomerüler lezyonlu hastaların idrar sedimentindeki eritrositlerde şekil, büyüklük ve boyanma yönüyle normalden farklı bir görünüm gözlemlendi. Eritrositlerde anizositoz ve poikilositoz bulunmakta, yer yer hedef ve gözyaşı hücreleri görülmekte, ayrıca belirgin hipokromi, anizositoz beraber dikkati çekmekteydi. Eritrositlerdeki hemoglobinin genellikle hücre çeperi yanında ince bir şerit halinde görüldü (Resim 1).

Glomerül dışı hematürilerde idrardaki eritrositler periferik kan yaymasındaki normal eritrositlere benzemektedirler. Şekil, büyüklük ve hemoglobin miktarı bakımından bir bütünlük gösterdiler ve tipik bikonkav görünümleri vardı. Genellikle tüm hücre içeriğini dolduran bir boyanma gözlemlendi. (Resim 2). Bazı eritrositlerde hemoglobinin miktarlarının azaldığı tesbit edildiyse de, bunların hücre şekilleri ve büyüklükleri tamamen normaldi. Kenarları tırtıklı hücreler her iki grupta da bazı hastalarda görüldüğünden nonspesifik bir bulgu olarak kaydedildi.

Glomerüler lezyonlu hastaların idrarlarının supernatant kısımlarına aynı hastaların kanları ilave edilip dört saat bekletildikten sonra yapılan preparatların incelenmesinde, eritrositlerde belirgin bir morfolojik değişiklik gözlemlenmedi.



Resim 1  
Akut glomerulonefritte idrar sedimentinin wright boyası ile boyandıktan sonraki görünümü, "glomerüler hematüri"

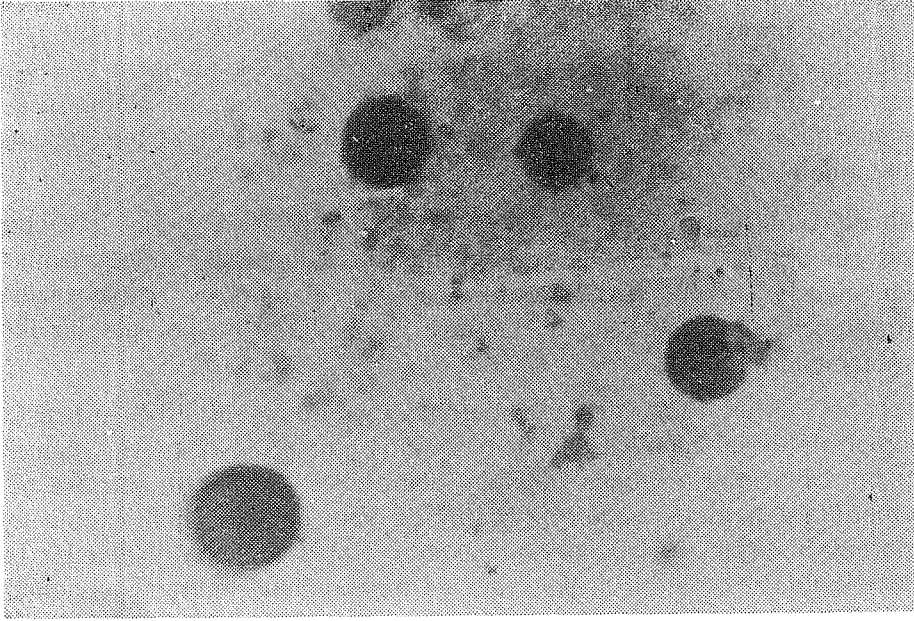
Glomerüler hematüri yirmi hastanın ondokuzunda idrardaki eritrositlerde dismorfik ve hipokromik hücre oranının % 81-95 arasında değiştiği görüldü. Membranoproliferatif glomerulonefritli bir hastada eritrositlerin çoğu (% 64) dismorfik ve hipokromik olmasına rağmen % 40 kadar normal yapıda eritrositler gözlemlendi. Glomerül dışı hematürilerde ise daima % 90'dan fazla bir oranda normal yapıda eritrositler vardı.

TABLO I

**Hematürilerde Dismorfik ve Hipokromik Eritrosit Değerleri.**

	n	X	S <sub>x</sub>
Glomerüler hematüri	20	85,9	1,547
Nonglomerüler hematüri	20	3,85	0,346

Dismorfik ve hipokromik hücre oranları glomerüler hematürilerde %  $85,9 \pm 0,34$  olarak bulundu. Yüzde değerlerine açısal dönüşüm (arc sin) uygulanıp iki grup t-testi ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,001$ , Tablo I).



Resim 2

**Mesane tümörlü hastanın idrar sedimentinin wright boyası ile boyandıktan sonraki görünümü, "glomerül dışı hematüri"**

Çalışmaya alınan hastaların tümünde yapılan hematolojik değerlendirme sonucunda hemoglobin hematokrit ve periferik yayma bulguları normaldi. Eritrositlerde hipokromi oluşturacak başta demir eksikliği anemisi olmak üzere diğer hipokrom mikrositer anemilere ait hikaye ve fizik muayene bulguları mevcut değildi.

### **Tartışma**

Normal bir idrarda çok az sayıda eritrosit bulunabilmekte, idrar sedimentinin dörtyüz büyütme ile incelenmesinde her sahada üç-beş veya daha fazla eritrosit görülmesi hematüri olarak tarif edilmektedir<sup>1,2,8,10,13,19</sup>. Hematüri hakkındaki klasik tavsiye; kanama ne kadar önemsiz görünürse görünsün, mutlaka tam bir araştırmaya gerekir şeklindedir.

Proteinüri ve eritrosit silendirleri uzun bir süre hematürinin glomerüler bir hastalıktan kaynaklandığının kesin göstergesi olarak yaygın bir şekilde kabul edilmiştir. Fakat bazı glomerüler hastalıklarda proteinürü olmamaktadır<sup>5,7</sup>. Ayrıca proteinüri olsa bile beraberindeki kanamanın başka bir lezyondan oluşması da mümkündür. Eritrosit silendirler ise glomerül dışı hematürilerde de görüldüğünden glomerüler hastalıklar için tam anlamıyla patognomonik değildir<sup>5,14,16</sup>.

1948 de Addis, idrarda şekilleri bozulmuş eritrositlerin varlığını fark etmiş fakat bunların glomerüler bir lezyonla ilişkisi olduğundan bahsetmemiştir. Aynı yıllarda Larcom ve Carter idrardaki parçalanmış ve bozuk şekilleri eritrositleri boyayarak daha iyi tanımak istemişlerse de belirgin bir ilişki kuramamışlardır<sup>9</sup>.

Birch ve Fairley 1979 yılında tarifledikleri yöntemle idrardaki eritrositlerin morfolojilerini inceleyerek hematürinin glomerülden veya glomerül dışı bir kaynaktan meydana geldiğini gösterdiler. Bu araştırmacılara göre glomerüllerden idrara geçen eritrositlerde yapı şekil ve hemoglobin miktarlarında belirgin değişiklikler olmaktadır. Halbuki glomerül dışı bir kaynaktan gelen eritrositler şekil, yapı ve hemoglobin miktarı bakımından normal olarak görülmüştür.

Bu zamana kadar yapılan tüm faz kontrast mikroskop çalışmaları ile, glomerüllerden kaynaklanan hematürilerde eritrositlerde belirgin şekil bozuklukları ve hemoglobin miktarlarında bazı değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Bu tür eritrositler Fairley ve Birch tarafından "disformik" terimi ile tanımlanmış ve o zamandan beri bu terim kullanılmıştır<sup>3,6</sup>. Diğer yandan glomerül dışı bir kaynaktan oluşan hematürilerde eritrositlerin şekil, yapı ve hemoglobin miktarları bakımından normal bir eritrosit görünümünde olduğu bildirilmiştir<sup>7,12,18</sup>. Bu konuda ışık mikroskopu ile yapılan çalışmada Chang, boyanmış idrar sedimentlerinde eritrositlerin morfolojilerini değerlendirerek hematüri kaynağının bulunabileceğini göstermiştir<sup>4,5</sup>.

Hematürinin orijinini belirleme çalışmalarında idrar dansitesi hariç, değişken idrar özellikleri, idrar kültürü ve klirens dikkate alınmamıştır. Bu özellikler idrardaki eritrositlerde yapı ve hemoglobin bakımından değişikliklere yol açabilecek niteliktedir. Bundan dolayı bahsedilen özellikler çalışmamızda dikkate alınmıştır.

Çalışmamızda glomerüler bir hasarı olmayan hematürili hastaların idrarlarındaki eritrositlerin % 90'ından fazlasında daima şekil, büyüklük ve hemoglobin miktarı bakımından bir benzerlik vardı. Bunlar normal periferik kandaki eritrositlerin niteliklerini gösteriyorlar, tipik bikonkav yapıla-

rını koruyorlardı. Bu eritrositlerin hemen hemen hepsinde wright boyası ile hücre hacminin tamamen boyandığı gözlemlendi. Buna karşılık, glomerüler hematürilerde idrardaki eritrositlerde anizositoz, poikilositoz, belirgin hipokromi, yer yer hedef ve gözyaşı hücreleri bulunmaktaydı. Bu dismorfik ve hipokromik eritrositlerin oranı olgudan olguya değişerek  $\% 65 \pm 95$  ortalama  $\% 85 \pm 1,54$  olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen bulgu ve değerlendirmeler Fairley ve Birch'un faz kontrast mikroskop kullanarak elde ettikleri gözlemleri destekler niteliktedir. Yani, glomerüler lezyonlu hastaların idrarlarındaki eritrositler, glomerül dışı hematürideki eritrositlerden belirgin olarak farklı görünmektedir. Dismorfizm ve hipokromi dereceleri Fassett ve arkadaşları tarafından bildirilen kriterlerle uyum göstermektedir<sup>7</sup>. Bu gözlemlere göre, idrarda dismorfik hücrelere  $\% 80$ 'den fazlası normal görünümde ise glomerül dışı hematüri tariflenmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar Chang'ın gözlemleriyle de bir paralellik göstermektedir<sup>4,5</sup>. Chang ışık mikroskopuyla elde ettiği değerlendirmede glomerüler hematüride dismorfizm ve hipokromi oranını  $\% 88,2 \pm 2,8$  olarak glomerül dışı hematürilerde ise idrardaki eritrositlerin  $\% 85$ 'den fazlası normal görünümde bulunmuştur. Çalışmamızdaki değerler bu oranlara oldukça yakındır.

Fairley ve Birch 88 olguluk çalışmalarında Berger Hastalığı olan üç olguda karma hematüri gözlediklerini belirtmişlerdir<sup>6</sup>. Fassett ve arkadaşları incelemelerinde olgularının  $\% 11$ 'ini teşkil eden bazı glomerüler hastalıklarda ve az sayıda böbrek taşı olan hastalarda, birbirlerine yakın sayıda dismorfik ve şekli bozulmamış eritrositlerin karma bir morfolojik tablo halinde görüldüğünü bildirmişlerdir<sup>7</sup>. Ayrıca, Rizzoni ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda, glomerüler lezyonlu hastaların bazılarında dismorfik eritrositlerin sadece  $\% 40-60$  oranında görüldüğüne dikkati çekerek glomerüler olaylarda karma hematüri olabileceğini önemle vurgulamışlardır<sup>12</sup>.

Çalışmamızda da membranoproliferatif glomerülo nefritli bir hastada karma hematüri gözlenmiştir. Hastanın idrar sedimentinde glomerüler eritrositler çoğunlukta (ortalama  $\% 64$ ) olmasına rağmen normal yapıdaki eritrositlerin sayısı dismorfik eritrositlerin sayısına yakın idi. Bu karma tabloyu bazı araştırmacıların ifade ettiği gibi basit bir üriner infeksiyona bağlamak mümkün değildir<sup>5</sup>. Çünkü, hastalarımızın idrarları steril olarak elde edilmiştir.

Genellikle glomerüler hastalıklarda görüldüğü kabul edilen karma hematüriye açıklamak için şimdiye kadar açık bir yorum getirilememiştir. Sadece Fairley ve Birch, mesangial IgA hastalığı olan üç olguda gözle-

dikleri karma hematüri için bu hastalığın özelliği olan IgA birikmesinin glomerüllerde olduğu gibi, üriner sistem damarlarında da benzer lezyonlar yapabileceğini; bunun da kanamaya yol açabileceğini ifade etmişlerdir<sup>6</sup>. Bu düşünce genelleştirilerek tüm glomerülofritler için geçerli olabileceğini söylemek mümkündür. Şöyle ki; immün reaksiyonlar sonucu glomerül bazal membranını etkileyerek hematüriye sebep olan etkenler, aynı üriner sistem mukozasındaki damarlarda da benzer lezyonlara yol açabilir. Böylece bir yandan glomerüler hematüri meydana gelirken, diğer yandan üriner mukozadaki damarlardan da eritrosit kaçıışı gerçekleşerek karma hematüri ortaya çıkabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kullanılan wright boyası ile boyanmış idrar sedimentinin incelenmesi glomerüler veya nonglomerüler hematürinin doğru olarak ayırt edilmesini sağlayan noninvaziv bir metot olup faz kontrast mikroskop çalışmalarına göre daha ucuz ve daha pratiktir. Bu metot hematurili hastalarda tam olarak tanıyı göstermez fakat, en uygun tanı yönteminin seçilmesine yardım ederek sıklıkla gereksiz yere vaşvurulan invaziv tanısal yaklaşımlardan uzak durulmasını sağlayabilir.

### Özet

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre tanımlanan 20 glomeruler lezyonlu ve 20 glomeruler lezyonu olmayan hastaların idrar sedimentleri lameller üzerinde yayma preparat haline getirilerek wright boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile incelendi. Glomeruler hematürilerde anizositoz, poikilositoz ve belirgin hipokromi gözlenirken; glomeruler dışı hematürilerde eritrositler normal periferik yaymadaki eritrositlerin özelliklerini gösterdiği tesbit edildi.

### SUMMARY

In this study urinary sediments of 40 cases, classified in two groups of 20 patients each, were stained with Wright technique and examined under light microscope. In the urinary sediments of patients with glomerular lesions red cells manifested anisocytosis, poikilocytosis and obvious hypochromia whereas those with non-glomerular lesions showed identical microscopic findings alike peripheric blood smears.



## KAYNAKLAR

1. Abuelo, J.G. The diagnosis of hematuria, *Arch. Intern. Med.* 143, 967, 1983.
2. Behraman, R.E., Vaughan, V.C. **Hematuria : in Nelson Textbook of Pediatrics**, 12 th. ed. Philadelphia : WB Saunders, 1983, 1310 - 1311.
3. Birch, D.F., Fairley, K.F. Hematuria : glomerular or non - glomerular, *Lancet*, 2, 845 - 846, 1979.
4. Chang, B.S. RBC morphology in glomerular and non-glomerular hematuria, *Kidney Int.* 21, 147, 1982.
5. Chang, B.S. Red cell morphology as a diagnostic aid in hematuria. *JAMA* 252 (13) 1747, 1984.
6. Fairley, K.F., Birch, D.F., Hematuria : A simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int.* 21, 105, 1982.
7. Fassett, R.G., Horgan, B.A., Mathew, T.H. Detection of glomerular bleeding by phase - contrast microscopy. *Lancet*, 1, 1432, 1982.
8. Kesson, A.M., Talbott, J.M., Gyory, A.Z. Microscopic examination of urine. *Lancet*, 2, 809 - 812, 1978.
9. Kincaid - Smith, P. Hematuria and exercise - related hematuria. *Br. Med. J.* 285, (6355), 1595 - 1597, 1982.
10. Northway, J.D., Hematuria in children. *J. Pediatr.* 78, 381, 1971.
11. Pellet, H., Thonnerieux, M., Depardan, J., Donne, C. Microscopic Hematuria: renal or extrarenal, phase contrast microscopy of urine sediment. *Kidney Int.* 21, 124, 1982.
12. Pizzoni, G., Braggion, F., Zaccello, G., Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase - contrast microscopy, *J. Pediatr.* 103, 370, 1983.
13. Poss, D.L., Neely, A.E., The routine examination of urine. **In textbook of Urinalysis and Body Fluids.** Norwalk, Appleton: Century Crofts, 1983, 84-89.
14. Schifferli, J.A., Primary renal origin of hematuria, Importance of RBC casts and urinary sediment exam technique. *A.M., Heart J.* 103, (4), 573 - 574, 1982.
15. Siegel, A.J., Hennekens, C.H., Solonon, H.S., Van Boeckel B. Exercise-Related Hematuria. *JAMA* 241, (3), 391, 1979.
16. Sigala, J.F., Biava, C.G., Hulter, H.N., Red cell casts in acute interstitial nephritis. *Arch. Intern. Med.* 138, 1419, 1978.
17. Sümbülođlu, K., **Sağlık Birimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik.** Ankara : Matis, Yayınları, 1978, 97 - 121.
18. Van Iseghen, P., Hauglustsine, D., Rollens, W., Michielsen, P. Urinary erythrocyte morphology in acute glomerulonephritis. *Br. Med. J.* 287, 1183, 1983.
19. Wright, W.T., Cell counts in urine. *Arch. Intern. Med.* 103, 76, 1959.

