



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL İNTERSTİSYEL SİSTİT MODELİNDE
İNTRAVEZİKAL HYALURONİK ASİT
UYGULAMASININ İNFLAMATUAR HÜCRELER
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlker Fatih ŞAHİNER

Antalya, 2015



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL İNTERSTİSYEL SİSTİT MODELİNDE
İNTRA VEZİKAL HYALURONİK ASİT
UYGULAMASININ İNFLAMATUAR HÜCRELER
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlker Fatih ŞAHİNER

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ahmet DANIŞMAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2014.04.0103.002 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince
emeği geçen tüm hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma;*

Tez konusunun bulunmasında desteğini esirgemeyen Prof Dr. Selçuk YÜCEL'e

*Tezimi hazırlamamda katkı ve yardımlarıyla her zaman destek olan, danışman
hocam Prof.Dr. Ahmet DANIŞMAN'a;*

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan;

Prof.Dr. İsmail ÜSTÜNEL'e,

Uzm.Dr.Nuray ACAR'a ,

Araş.Gör. Hakan SOYLU'ya,

Son olarak aileme ve beni her zaman destekleyen, yalnız bırakmayan sevgili eşim

*Melike ŞAHİNER'e ve canım kızım Azra ŞAHİNER'e en içten saygı, sevgi ve
teşekkürlerimi sunuyorum.*

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi ve komşulukları	3
2.1.3. Mesane'nin iç yapısı	3
2.1.3.1. Mukoza-submukoza	3
2.1.3.2. Kas yapısı	4
2.1.4. Mesane dolaşımı	4
2.1.5. Mesane innervasyonu	5
2.1.5.1. Sempatik innervasyon	5
2.1.5.2. Parasempatik innervasyon	5
2.2. Mesane Fizyolojisi	6
2.2.1. Mesane dolum ve işeme mekanizmaları	6
2.2.2. İdrar kaçırma (inkontinans)	7
2.3. İnterstisyel Sistit	8
2.3. 1. Tanımlama	8
2.3.2. Tanıda IC semptom kompleksi	10
2.3.3. Ağrı	10
2.3.4. Sık idrara çıkma / acil işeme hissi	10
2.3.5. Etiyoloji	10
2.3.5.1. Enfeksiyon	11
2.3.5.2. Mast hücre tutulumu	12
2.3.5.3. Nörojenik mekanizmalar	13
2.3.5.4. Koruyucu bariyer defekti (Epitelyal kaçak)	14
2.3.5.5. Otoimmün reaksiyonlar	15
2.3.6. IC'nin tarihsel gelişim süreci	16
2.3.7. Klinik	16
2.3.8. Patoloji	17
2.3.9. Tanı yöntemleri	17
2.3.9.1. Potasyum sensitivite testi	19
2.3.9.2. Glomerulasyon/hunner ülseri	19
2.3.9.3. Mesane biopsisi	21

2.3.10. Tedavi	21
2.3.10.1. Oral kullanılan ilaçlar	22
2.3.10.2. İntravezikal uygulanan ilaçlar	24
2.3.10.3. İntravezikal hyalüronik asit tedavisi	26
2.3.10.4. Nöromodülasyon-elektrostimülasyon	27
2.3.10.5. Cerrahi tedavi seçenekleri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hayvanlar ve Çalışma Düzeni	29
3.2. Deneklerde Kimyasal Sistit Oluşturma	30
3.3. Tedavi Protokolü	30
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	31
3.4.1. Immunohistokimya	31
3.4.2. Semi-Kantitatif Değerlendirme	32
3.4.3. Miyeloperoksidaz Assay	32
4. BULGULAR	33
4.1. İmmunohistokimya ve Semi-Kantitatif Değerlendirme Bulguları	33
4.2. Miyeloperoksidaz Assay Bulguları	43
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMS	Ağrılı mesane sendromu
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
BCG	Bacillus Calmette Guarin
Ca İnsitu	Karsinoma İnsitu
CD14	Cluster of Differentiation 14
CD19	Cluster of Differentiation 19
CD3	Cluster of Differentiation 3
CD56	Cluster of Differentiation 56
DAB	Diaminobenzidin
DMSO	Dimetilsülfoksit
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
ESSIC	Avrupa İntestisyel Sistit Çalışma Grubu
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glikozaminoglikan
HCl	Hidroklorik asit
IC	İnterstisyel sistit
ICS	Uluslararası Kontinans Birliği
IgE	İmmunglobulin E
IL-6	İnterlökin 6
KCl	Potasyum Klorür
MPO	Miyeloperoksidaz
NaCl	Sodyum klorür
NIDDK	Ulusal Diabet, Sindirim ve Böbrek hastalıkları Enstitüsü
NMDA	N-Metil D-Aspartat
PBS	Fosfat ile tamponlu salin
PPS	Pentozan Polisülfat Sodyum
PTNS	Perkutan tibial sinir stimülasyonu
S2	İkinci sakral sinir
S4	Dördüncü sakral sinir
SSS	Santral Sinir Sistemi
TENS	Transkutanöz sinir stimülasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Mesane'nin sempatik, parasempatik ve somatik sinirsel iletim sistemi	5
2.2. Mesane dolumunda ve işemede sinir sisteminin rolü	7
2.3. IC'de glomerulasyonun endoskopik görünümü	20
2.4. IC'de Hunner ülserinin endoskopik görünümü	20
2.5. Hyaluronik asitin kimyasal yapısı	26
4.1. Grup I deneklerin mesane dokusuna ait epitel ve düz kas tabakasında CD3 poliklonal antikorla negatif, stroma tabakasında zayıf pozitif boyandığı görülüyor	35
4.2. Grup I deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD14 poliklonal antikorla pozitif, stroma ve düz kas tabakasında zayıf pozitif boyandığı görülüyor	36
4.3. Grup I deneklerin mesane dokusuna ait epitel ve düz kas tabakasında CD19 poliklonal antikorla zayıf pozitif, stroma tabakasında negatif boyandığı görülüyor	36
4.4. Grup I deneklerin mesane dokusuna ait epitel stroma ve düz kas tabakasında CD56 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor	37
4.5. Grup I deneklerin mesane dokusuna ait epitel stroma ve düz kas tabakasında IL-6 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor	37
4.6. a) Grup II deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD3 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor, b) Grup II deneklerin mesane dokusuna ait stroma tabakasının CD3 poliklonal antikorla çok kuvvetli pozitif kas tabakasının kuvvetli pozitif boyandığı görülüyor	38
4.7. Grup II deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD14 poliklonal antikorla pozitif stromanın kuvvetli pozitif ve düz kas tabakasının zayıf pozitif boyandığı görülüyor	39
4.8. a - b: Grup II deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD19 poliklonal antikorla kuvvetli pozitif, stromanın çok kuvvetli pozitif ve düz kas tabakasının kuvvetli pozitif boyandığı görülmüştür.	39

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.9. a - b: Grup II deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD56 poliklonal antikorla pozitif, stromanın çok kuvvetli pozitif ve düz kas tabakasının kuvvetli pozitif boyandığı görülmüştür	40
4.10. a - b: Grup II deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında IL-6 poliklonal antikorla pozitif, stromanın ve düz kas tabakasını kuvvetli pozitif boyandığı görülmüştür	40
4.11. a: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD3 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor, b: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait stroma ve kas tabakasında CD3 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor	41
4.12. a: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD14 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor. b: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait CD14 poliklonal antikorla stromanın zayıf pozitif kas tabakasının pozitif boyandığı görülüyor	41
4.13. a: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD19 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor. b: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait stroma ve kas tabakasında CD19 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor	42
4.14. a: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında CD56 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor. b: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait stroma ve kas tabakasında CD56 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor	42
4.15. a - b: Grup III deneklerin mesane dokusuna ait epitel tabakasında kas ve stroma tabakasında IL-6 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor	43
4.16. Myeloperoksidaz aktivitesinin Grup I, Grup II ve Grup III'de değerlendirilmesi	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Mesane reseptörlerinin yerleşimi	6
2.2. National Institue of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) tarafından yayınlanan IC’de hasta seçme kriterleri	9
2.3. Non-nosiseptif ağrı: Karakteristik klinik bulguları	14
2.4. Pelvik ağrı, urgency, idrar sıklığı hasta semptom skalası	18
4.1. Grup I deneklerin mesanesinde CD3, CD14, CD19,CD56 ve IL6’nın immunohistokimyasal boyanmasının semi-kantitatif dağılımı	34
4.2. HCl (Hidroklorik asit) uygulanmış rat mesanesinde CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL6’nın immunohistokimyasal boyanmasının semi-kantitatif dağılımı	34
4.3. PBS uygulanmış rat mesanesinde CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL6’nın immunohistokimyasal boyanmasının semi-kantitatif dağılımı	35

1. GİRİŞ

Ağrılı Mesane Sendromu (AMS) / İnterstisyel Sistit (IC), primer olarak mesanede ağrı, sıkışma hissi ve sık idrara çıkma semptomlarına dayalı klinik bir tanıdır. Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu (ESSIC) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ağrılı mesane sendromu için "Üriner enfeksiyon veya başka patoloji yokken, gündüz ve gece artmış idrar yapma sıklığı gibi diğer semptomların eşlik ettiği mesane dolumuyla ilişkili suprapubik ağrı şikayeti" tanımını tercih etmektedirler. Amerikan Üroloji Derneği (AUA)'nin tanımında bu tür semptomların en az 6 haftalık süreklilik gerektiği belirtilmiştir. Yaygın bilimsel çabaya rağmen IC'in fizyopatolojisiyle ilgili genel bir uzlaşma ortaya konulamamıştır.

İlk defa 1887'de Skene tarafından tanımlanan IC tanısı, dışlama ile konulur. Ulusal Diabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'nün (NIDDK) dışlama kriterleri bu konuda temeldir (Çizelge 2.2).

IC'nin etiyolojisi henüz netleşmemiştir. Genel olarak mesane epitel disfonksiyonu, mast hücresi aktivasyonu, mesane duysal sinir upregülasyonunu içeren multifaktöriyel ve ilerleyici bir rahatsızlık olduğu düşünülmektedir. IC'in sebebi olarak enfeksiyon, otoimmünite, genetik, idrarda toksik maddelerin varlığı, sigara, kötü diyet ve psikiyatrik sebepler belirtilmiştir.

IC'de birkaç geçerli tedavi olmakla birlikte bunlar arasında en etkili olanı glikozaminoglikan (GAG)'ın intravezikal olarak hasta mesanelerindeki eksik GAG tabakasına eklenmesidir. Hyaluronik asitin intravezikal uygulanması mesane yüzeyini korumak için düşünülmektedir ve klinik çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir klinik çalışmada 4 haftalık intravezikal hyaluronik asit tedavisi sonucu faydalanım %56, yedi haftalık tedavi sonrasında ise faydalanım %71 olarak hesaplanmıştır.

Akut asit hasarlı fare ve sıçan mesanelerini kullanan çalışmalar intravezikal hyaluronik asit tedavisinin IL-6 seviyesini azaltmasının yanı sıra inflamasyonu ve işeme sıklığını da azalttığı yönündedir. IL-6 seviyesi ise inflamasyonun şiddeti ve işeme sıklığı ile doğru orantılıdır.

Biz de bu çalışmada denek olarak *rattus norvegicus* cinsi dişi sıçanların mesanelerini kullandık. Hedefimiz akut asit hasarı ile kimyasal sistit oluşturulan hayvanlarda, intravezikal tek doz hyaluronik asit tedavisinin etkilerini değerlendirmek ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktı.

Çalışmamızda inflamasyonun ve inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi için rabbit poliklonal antikorlar ve miyeloperoksidaz aktivitesi kullanıldı. T lenfosit infiltrasyonunu göstermek için CD3 poliklonal antikor, monosit infiltrasyonunu göstermek için CD14 poliklonal antikor, B lenfosit infiltrasyonunu göstermek için CD19 poliklonal antikor, Natural killer infiltrasyonunu göstermek için CD56 poliklonal antikor ve inflamasyonun şiddetini değerlendirmek için IL-6 poliklonal antikoruna bakıldı. Nötrofil infiltrasyonunu değerlendirmek için miyeloperoksidaz aktivitesi hesaplandı.

Literatür taramasında kimyasal sistit yapılan rat modelinde hyaluronik asit ile intravezikal tedavi ile ilgili benzer çalışmalar vardır. Ancak miyeloperoksidaz aktivitesi ve poliklonal antikorlarla immünohistokimyasal değerlendirmenin beraber yapıldığı benzer çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan orjinal nitelikli olup tedavinin kısa dönem etkilerini ortaya koymuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane

2.1.1. Embriyoloji

Mesane primitif ürogenital sinusun büyük kranial veziküler kısmından gelişir. Önceleri allantois ile devam eder. 15. haftada allantois umbilikus düzeyinde oblitere olur. Ancak allantoisin silinmesi ve mesanenin 18. haftada kaudale inmesi ile mesanenin apeksi gerilerek incelir ve kalın fibroz bir kordon olan urakusu oluşturur. Urakus mesane apeksini göbeğe bağlar (1).

2.1.2. Anatomi ve komşulukları

Mesane dolduğunda yaklaşık 500 ml kapasiteye ulaşabilen ovoid bir organdır. Boş mesanenin dört yüzeyi vardır. Superior yüzeyi ya da apeks, posteroinferior ya da taban ve iki adet inferolateral yüzey. Anteroinferior ve lateralde mesane retropubik ve perivezikal yağ ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvara komşudur. Bu potansiyel boşluğa (Retzius) transversiyel fasya önden kesilerek girilebilir. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üretere komşudur. Mesane boynu simfizis pubisin orta noktasının 3-4 cm arkasında bulunur. Mesane boynu pelvik fasyaya sıkı bir şekilde fiksedir ve prostat ile devam eder. Kadınlarda mesanenin süperior yüzeyindeki periton uterusun üzerinden devam ederek vezikouterin poşu oluşturur ve arkada rektouterin poşu yapar. Vajina ve uterus mesane ve rektus arkasında bulunur. Böylece mesane tabanı ve üretra ön vajinal duvara yaslanır (1).

2.1.3. Mesane'nin iç yapısı

2.1.3.1. Mukoza-submukoza

Mesanenin iç yüzeyi mesane dolduğunda düz bir zemin, boşaldığında ise katlantılar oluşturan değişici hücreli epitelle döşelidir. Ürotelyum ince bir bazal membran üzerine oturmuş altı kat hücre kalınlığındadır.

Bu tabakanın altında belli bir oranda distansiyona olanak sağlayan kalın fibroelastik bağ dokudan oluşan lamina propria vardır. Bu tabakada çeşitli kan damarları ve muskularis mukozayı oluşturan düz kas demetleri mevcuttur.

2.1.3.2. Kas yapısı

Detrüsor olarak isimlendirilen bu nispeten büyük kas lifleri birbiriyle bağlantılı olarak içte longitudinal, ortada sirkuler ve en dışta yine longitudinal kas demetlerinden oluşmuştur. Ancak mesanenin üst kısmında bu tabakalar birbiriyle iç içe geçmiş halde bulunan longitudinal ve sirkuler liflerden oluşmaktadır. Mesane boynunun yapısı erkek ve kadında farklıdır. Erkeklerde radial olan iç longitudinal fibriller, üretrada iç longitudinal düz kas tabakası ile devamlılık gösterip internal meatusdan geçerler. Orta tabaka mesane boynu seviyesinde sirkuler preprostatik sfinkteri oluşturur ve bu tabaka kontinanstı sorumludur. Dış longitudinal lifler mesane tabanında arkada en kalındır. Orta hatta bu lifler trigonun apeksine yapışırlar ve güçlü bir trigona destek sağlamak için prostatın düz kasları ile karışırlar. Lateralde ise bu lifler arka tabakadan öne geçerler ve mesane boynu çevresinde bir halka oluşturmak için kaynaşırlar. Bu halkanın kontinansa katkı sağladığı düşünülmektedir. Kadınlarda mesane boynunda iç longitudinal lifler radial bir şekilde üretranın iç longitudinal katını oluşturmak için aşağıya doğru uzanırlar. Orta sirkuler tabaka erkekte olduğu gibi güçlü değildir. Bu liflerin gerçekten olup olmadığını birçok araştırmacı tartışmaktadır. Bu araştırmacılar iç longitudinal düz kas tabakasının oluşmasında eksternal liflerin üretraya doğru oblik ve longitudinal ilerlediklerinden bahsederler (1).

2.1.4. Mesane dolaşımı

Mesanenin kanlanması büyük oranda A.iliaka internadan çıkan A.vezikalis superior ve A.vezikalis inferior ile olur. A.vezikalis superior mesanenin üst ve orta bölümünü, A.vezikalis inferior ise mesanenin tabanını, vezikula seminalis ve prostatı kanlandırır. Mesane çevresi ve adventisiyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bu pleksuslardan gelen kan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslarda toplanıp internal iliak vene drene olur.

Mesanenin lenfatikleri kas tabakaları arasında ve dışında iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf bezlerine alt kısmından çıkanlar ise internal iliak lenf bezlerine açılırlar (1).

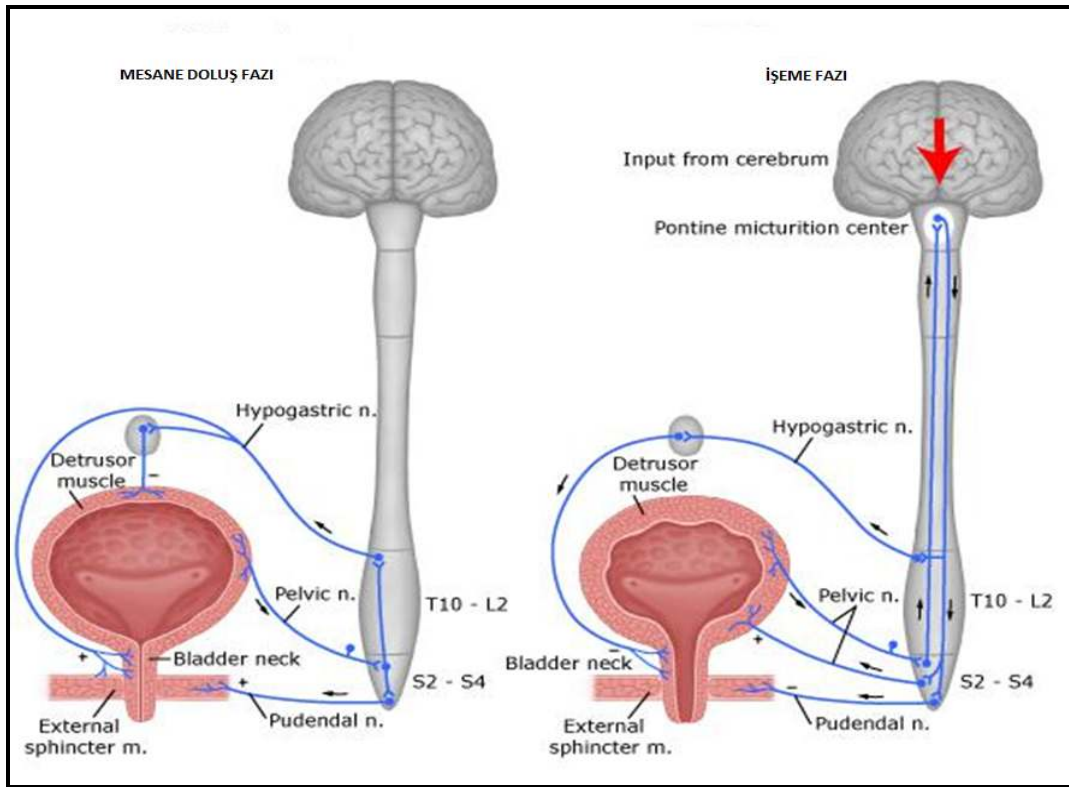
2.1.5. Mesane innervasyonu

2.1.5.1. Sempatik innervasyon

Sempatik lifler torakal 11-12 ve lomber 1-2 segmentlerden gelir. Bu sinirler alfa ya da beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğundur (Şekil 2.1).

2.1.5.2. Parasempatik innervasyon

Sakral 2-4 segmentlerden çıkan parasempatik kolinerjik liflerdir. Parasempatik sinirler afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik, ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır. Parasempatiklerin bir dalı olan kavernoöz sinir penisin erektile dokusu ve klitorisini innerve eder (1).



Şekil 2.1. Mesane'nin sempatik, parasempatik ve somatik sinirsel iletim sistem.

2.2. Mesane Fizyolojisi

2.2.1. Mesane dolum ve işeme mekanizmaları

a) **Dolum:** Fizyolojik mesane dolumu sırasında idrar volümü artarken intravezikal basınçta artış minimal veya sıfırdır. Akomadasyon denilen bu durum, mesane duvarındaki düz kas ve bağ dokusunun pasif elastik özelliklerine bağlıdır. Dolum sırasında mesane duvarındaki kas demetleri şekil ve boyut olarak değişikliğe uğrar ve kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkar. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteği oluşur. Mesane duvarındaki mekanoreseptörler aktive olur ve uyarı afferent parasempatik sinirlerle spinal kordun S2-S4 seviyesine ulaşır (2,3) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Mesanede reseptörlerin yerleşimi (2).

Reseptör	Yerleşim	Düz Kastaki Etkisi	Sonuç
α adrenerjik	Mesane tabanı, iç sfinkter	Kasılır	Depolama
β adrenerjik	Mesane superior bölümü	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesanenin tümü	Kasılır	Boşaltma

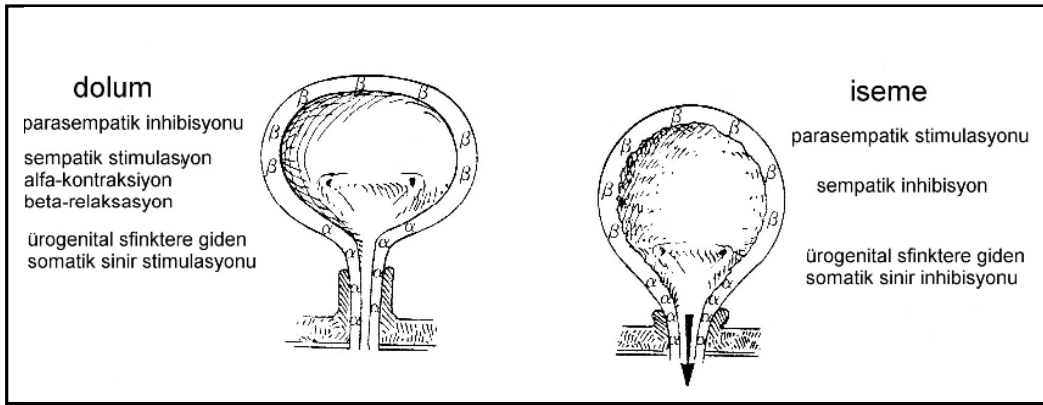
Mesane hacmi kritik intravezikal basınca ulaştığında veya hızlı mesane dolumunda detrusor kas kontraktilesi, spinal sempatik refleks aktivasyonu ile durdurulur. Artan mesane volümüne yanıt olarak üç çeşit sempatik nöral cevap saptanmıştır.

1. Detrusor kasının " **β** " reseptör aracılığıyla gevşemesi.
2. Üretral düz kas aktivitesinde ve basıncında " **α** " reseptör aracılığıyla artış.
3. Pelvik gangliyonda transmisyon inhibisyonu ile mesaneye sakral parasempatik akışın engellenmesi.

Mesane dolumu sırasında, mesane boynu ve proksimal üretra düz kasındaki alfa adrenerjik reseptörlerin refleks uyarılmasıyla çıkış direnci artar. Artan efferent somatik (pelvik ve pudental) aktiviteyle çizgili eksternal sfinkter uyarılır. Ürogenital sfinkterin (üretral sfinkter) proksimal intramural kısmı, pelvik plexus yoluyla pelvik sinirin somatik lifleri ile uyarılır. Eksternal üretral sfinkter (kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter) ise pudental sinir tarafından uyarılır. Bu nöral cevaplar, intraüretral basıncı arttırıp sakral spinal kordun

intermediolateral kısımdaki pregangliyonik detrüsör motor nöronlarını inhibe eder (2,3) (Şekil 2.2).

b. İşeme: Normal işeme, boşaltım tamamlanana kadar devam eden, üretranın refleks koordineli gevşemesini ve mesanenin kontraksiyonu ile olan istemli bir eylemdir. İşeme refleksinin istemli kontrolü, frontal serebral korteks ve pons arasındaki bağlantılar ile olur. Eksternal üretral sfinkterin istemli kontrolü, frontal korteks ile spinal korddaki pudental nükleusu birbirine bağlayan kortikospinal yollar aracılığı ile olur (2,3). İşeme, istemli olarak kortikal alanlar (frontal korteks), subkortikal alanlar (talamus, hipotalamus, bazal gangliyon ve limbik sistem) ve beyin sapı (mezensefalik pontin-meduller retikuler formasyon) arasındaki bağlantılarla kontrol edilir (2,3) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Mesane dolumunda ve işemede sinir sisteminin rolü (2).

2.2.2. İdrar kaçırma (İnkontinans)

Depolama sırasında üretral fonksiyon klinik olarak, ürodynamic olarak veya radyografik olarak gösterilebilir. Yetersiz bir üretral kapanma mekanizması (intrinsik sfinkter yetmezliği) detrüsör kontraksiyonu olmadan idrarın kaçışına olanak verir. İdrar kaçıışı intravezikal basıncın, intraüretral basıncı geçtiği her durumda (gerçek stres inkontinans) veya üretral basınçta istemsiz bir düşüş olduğunda (üretral instabilite) ortaya çıkar (2,4,5).

ICS (Uluslararası Kontinans Birliği) üriiier inkontinans ile ilgili üç klinik durum tanımlamaktadır:

- a) Gerçek stres inkontinans;** detrüör kontraksiyonu yokluğuunda intravezikal basınç maksimum üretral basıncı geçtiğinde oluşan istemsiz idrar kaçırmadır.
- b) Refleks inkontinans;** detrüör hiperrefleksisine, istemsiz üretral relaksasyona veya her ikisine birden bağlı bir durum olup, idrar hissinin olmadığı idrar kaçırmadır.
- c) Taşma (overflow) inkontinansı,** mesanenin aşırı distansiyonu ile ilişkili olan istemsiz idrar kaçırmadır (6).

2.3. İnterstisyel Sistit

2.3.1. Tanımlama

Ağrılı mesane sendromu / interstisyel sistit (AMS/IC) temel olarak hastalar tarafından ifade edilen ani işeme hissi ve sık idrara çıkma ile beraber görölen, bu semptomlara neden olan başka nedenlerin olmadığı, mesane ve/veya pelvik kaynaklı kronik ağrı semptomlarına dayanan bir klinik tanıdır. Uluslararası Kontinans Derneği (The International Contience Society, ICS); AMS/IC'i "Ek patolojilerin ve enfeksiyonun kanıtlanmadığı, gece ve gündüz artmış idrara çıkma sıklığına eşlik eden, mesane dolumu ile ilişkili suprapubik ağrı şikayeti" olarak tanımlamıştır (7,8).

IC tanısı için Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (National Institue of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: NIDDK) tarafından 1987 yılında yapılan bir çalışmada, dünyanın farklı bölgelerdeki hekimlerin tedavi yaklaşımları değerlendirilmiş ve IC tanısı için ortak kriterler olarak yayınlanmıştır. (7,9)

NIDDK kriterleri IC'li hasta seçimi ve IC'i ekarte etme olarak iki gruptan oluşmaktadır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Hasta seçim kriterleri (10).

1. IC kesin dahil etme kriteri
Endoskopide Hunner ülseri görülmesi
2. Pozitif faktörler:
a. Mesanenin dolması ile artan, boşaltılması ile azalan ağrı
b. Suprapubik, pelvik, uretral, vaginal veya perineal ağrı
c. Endoskopide glomerulasyon görülmesi
d. Sistometride azalmış mesane kompliansı
(IC denmesi için 2 pozitif faktör bulunması istenir).
2. IC dışında bırakma kriterleri
1. Gaz ya da sıvı dolum maddesi ile uyanık olarak yapılan sistometride kapasitenin 350 cc'den büyük olması
2. 30-100 cc / dk dolum hızıyla mesane, 100 cc gaz ya da 150 cc su ile doldurulduktan sonra hastada şiddetli işeme isteği yokluğu
3. Yukarıda bahsedilen dolum hızıyla sistometride fazik istemsiz mesane kontraksiyonların gösterilmesi
4. Semptomların süresinin 9 aydan kısa olması
5. Nokturinin yokluğu
6. Semptomların antimikrobiyal, üriner antiseptik, antikolinerjik ve ya antispazmolitiklerle hafiflemesi
7. Uyanıkken günde 8'den az idrara çıkma sıklığı
8. Üç aylık periyotta kronik sistit ve/veya kronik prostatit tanısı olması
9. Mesane ya da üreter taşı bulunması
10. Aktif genital herpes olması
11. Jinekolojik veya üretral kanser biri veya birkaçının bulunması
12. Üretral divertikül bulunması
13. Siklofoslamid veya herhangi bir tip kimyasal sistit
14. Tüberküloz sistiti
15. Radyasyon sistiti
16. Benign veya malign mesane tümörü
17. Vaginit
18. Yaşın 18'den küçük olması

Günümüzde de kullanılan bu kriterler hastalığı tanımlayıcı olmaktan çok diğer olası patolojilerin ekartasyonuna dayanmaktadır. Ancak buna rağmen birçok IC hastası tanı alamamakta ve gözden kaçmaktadır (7).

2.3.2. Tanıda IC semptom kompleksi

2003'te Japonya'da yapılan uluslararası IC konsültasyon toplantısında, IC'den şüphelenmek için pelvik ağrı, acil işeme hissi ve sık idrara çıkma semptom kompleksinin görülmesi gerektiği üzerinde fikir birliğine varılmıştır (11,12).

2.3.3. Ağrı

Özellikle pelvik bölgede, spesifik olarak mesanenin bulunduğu alanda, genital bölge veya rektumda hissedilir. Başka bir deyişle suprapubik bölge, perine ya da her iki alanda birlikte görülür. Yakınma sadece ağrı şeklinde değil, bir rahatsızlık hissi, basınç ya da yanma şeklinde ifade edilebilir. Cinsel ilişki ile ağrı uyarılabilir. Kronik denebilmesi için ağrının en az 3 aydır sürüyor olması gereklidir (11,12).

2.3.4. Sık idrara çıkma/acil işeme hissi

Her ikisi birlikte, ya da ikisinden birinin görülmesi beklenir. Sık idrara çıkma genelde 8 ya da 9 defanın üzerinde idrara çıkma olarak tanımlanmaktadır. Ancak idrara çıkma sıklığı değişik faktörlere bağlı olabilir ve 8 defadan az idrara çıkma, eğer birlikte acil işeme hissi varsa, IC'yi ekarte ettirmez (11,12).

Kronik pelvik ağrı ve acil işeme hissi/sık idrara çıkma semptom kompleksi olan hastalarda;

1. Tedavi edilebilir başka bir durum ya da patolojinin gösterilememiş olması
2. Kronik non-bakterial prostatit tanısı almış hastalarda
3. Vulvodini veya dispareni ile sık idrar çıkma ve/veya urgency olan hastalarda
4. Konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan aşırı aktif mesaneli hastalarda
IC olabileceği düşünülerek daha ileri incelemelere gidilmesi gereklidir.

2.3.5. Etiyoloji

IC ile ilgili birçok farklı bakış açısından hareketle çok sayıda araştırma yapılmasına karşın, nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Giderek IC'in tek bir nedene bağlı olmadığı, multifaktöriyel bir sendrom olduğu, değişik faktörlere karşı mesane duvarının inflamatuvar bir cevabı olduğu düşüncesi ağır basmaktadır.

Yapılan alışmalar ışığında üzerinde durulması gereken beş önemli teori bulunmaktadır (6,12)

1. Enfeksiyon
2. Mast hcreti tutulumu
3. Nörojenik mekanizmalar
4. Koruyucu Bariyer Defekti (epitelyal kaçak)
5. Otoimmunit/inflamasyon

2.3.5.1. Enfeksiyon

IC teşhisi kesinleşen hastaların, önceden birçok doktor tarafından görüldüğü ve üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edilip, değişik antibiyotiklerle tedavi edildiği saptanmıştır (14).

IC, genellikle hastaya ve doktora enfeksiyon süreci gibi görünmektedir (15). Teşhis konulmadan önce herhangi bir zamanda, birçok hasta antibiyotik kullanmış olduğundan, bu hastalarda antibiyotiklerin de sebep olabileceği problemler vardır. Aslında özellikle penisilin gibi bazı antibiyotiklerin sistiti indüklediği iyi bilinse de ‘yüzeyel aktif’ olduğu ileri sürülen nitrofurantoin, tetrasiklin ya da diğer antibiyotiklerin ilişkisinin olduğunu gösteren hiçbir bilgi yoktur (16-19).

Hastalığın başında enfeksiyöz etiyoloji suçlansa da ciddi veriler hiçbir zaman bulunamamıştır. Hunner, ilk başta IC’in hematogen disseminasyona sekonder mesane duvarındaki kronik bakteriyel enfeksiyon sonucunda olduğunu ileri sürmüştür (7).

IC’de enfeksiyonun rolü varsa, uygun tedavi ile mikroorganizmanın dokudaki varlığının en aza indirilmesi ile morbidite de düzelme sağlanacağı tahmin edilebilir (7).

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda, enfeksiyöz etiyolojiyi destekleyen çok az veri bulunmaktadır ve patogeneizde enfeksiyonun rolü tam olarak belirlenememiştir. IC’te enfeksiyöz etiyoloji değerlendirilirken, sadece idrar spesmeninde değil, ayrıca mesane epitelinde de bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar yönünden kültür yapılmalı, bazı organizmalar hızlı kültüre uygun olmadığı için özel kültür teknikleri kullanılmalıdır. Kültürde üretilmeyen

mikroorganizmaları tanımlayabilmek için özgün serolojik test teknikleri uygulanmalıdır (7).

2.3.5.2. Mast hücresi tutulumu

Mast hücreleri anjiogeneziste, yara iyileşmesinde, kemik remodelinginde, ateroskleroz ve neoplazmalarda oluşan reaksiyonlarda biyolojik cevap olarak rol oynamaktadır (21). Mast hücreleri stresle uyarılan intestinal ülserasyon, Romatoid artrit, Skleroderma ve Crohn hastalığı gibi birçok kronik inflamatuvar durumda önemli miktarda proinflamatuvar mediatörler salgılayarak bu süreçte katılırlar (7). Mast hücrelerinin görevi mikrobiyal patojenlere karşı konağın immun yanıtını başlatmak ve koordine etmektir (22).

Mast hücrelerinin sıklıkla IC ile ilişkili olduğu bildirilmekte olup, hem hastalık patogeneğinde rol aldığı, hem de tanı koydurucu bir marker olduğu kabul edilir (23,24,25). Mast hücreleri diğer mediatörlerle beraber histamin de salgılar. Histaminin dokuya salınımı, IC'in tüm belirgin bulguları olan ağrı, hiperemi ve fibrozise neden olur (26).

Mast hücreleri spesifik antijenlere olan cevapta immunoglobulin-E (Ig-E) sentezi sırasında oluşan allerjik reaksiyona (Tip I hipersensitivite) katılmaktadır. Ig-E mast hücre reseptörlerine tutunurken antijen de Ig-E'ye bağlanır bu da mast hücresinin granülasyonu ile sonuçlanır (27). Mast hücre sekresyonunu tetikleyen diğer maddeler; Asetilkolin, anafatoksinler, katyonik peptit benzeri P maddesi, kimyasallar, kontrast ajanlar, sitokinler, opioidler, hormonlar, bakteriyel toksinlerdir (28). Mast hücreleri nötrofil, T ve B lenfositler, monositler natural killer hücreleri ve eozinofillerin infiltrasyonunu başlatır. T lenfositler mast hücre aktivasyonunu gerçekleştiren maddeler salgılayabilir bu da inflamasyon siklusunu oluşturur (29).

Klasik İnterstisyel sistitli hastaların detrüsr kasında mast hücrelerinin predominant olarak bulunduğu rapor edilse de, boyanma özellikleri detrüsrdeki farklı olan lamina propria ve mesane epitelinde de mast hücresi bulunabilmektedir. Bu bulgular IC'li hastalarda mast hücrelerinin aynı zamanda transepitelyal migrasyon yapabildiklerini de göstermektedir (30).

IC teşhisinde mast hücrelerinin kendisi ya da ürünleri kullanılabilmesi hakkında değişik düşünceler vardır. Bazı araştırmacılar IC'li hastaların mesane

biyopsilerinde, mesane yıkamasında olduğu gibi yükselmiş histamin seviyeleri tespit etmişlerdir (31,32). İdrarda artmış histaminin ana metaboliti olan 1,4-metilimidazol asetik asitin artmış olduğunu bulunmuş. Diğer bir grup araştırmacı ise tam tersi olarak IC'li hastalarla kontrol grubu arasında randomize spot üriner histamin testlerinde anlamlı bir fark bulamamıştır (33,34).

İn vitro ortamda üretilen mast hücresi granüllerine dayanarak, mesane hasarından sonra epitelizeasyonun oluşamamasına, mast hücrelerinin neden oldukları belirtilmiş ve bu da iki olasılıklı mekanizmayla açıklanmıştır;

1. Epitelyal hücrelerin çoğalmasının baskılanması,
2. Endotelyum kaçağı sonuçlanan bazı hastalardaki epitelyal hücre dağılımında bozukluk (35).

Özetle IC araştırmasının önemli bir kısmı mast hücrelerinin üzerine odaklanmıştır, bu hücreler özellikle mesanede kan damarlarına, lenfatiklere, sinirlere ve detrüör düz kasına yakın olarak lokalize olmaktadır (36). Birçok hastada aktive olan mast hücreleri IC semptomatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (37).

Kadın hormonlarının aracılığıyla mast hücrelerinin aktivasyonu, hastalığın 10:1 olgu kadın-erkek dağılımını izah etmektedir (38). IC semptomlarına mesane mast hücrelerindeki östrojen reseptörlerinin, progesteron reseptörlerine oranındaki relatif dengesizliğin yol açtığı öne sürülmüştür (39).

2.3.5.3. Nörojenik mekanizmalar

Nöropeptit mediatörlerin mast hücrelerinden degranülasyona sebep oldukları, ayrıca potent inflamasyon mediatörlerinin salgısını artırdıkları ve bunun da epitelyal yüzeyde artmış geçirgenlik ve zedelenmeye yol açtığı bilinmektedir. Sinir sistemi, hemen her zaman IC'nin kronik tabiatına katılmaktadır. Tekrarlanan ve C-liflerini aktive edebilecek kadar yeterli şiddette periferik sinir stimülasyonları, dorsal boynuz nöronlarında ikinci sırada progresif artan elektriksel cevap olarak kayıt edilmektedir. Bu yukarı sarma fenomeni kronik ağrı konseptinin merkezindedir. Biyokimyasal olarak spinal korddaki reseptörler N-Metil-D-Aspartat (NMDA) aktivasyonuna bağlıdır (46). Sürekli NMDA reseptör aktivasyonu, spinal kord hücreleri trofik değişikliklere uğrar, takip eden stimülasyona bağlı abartılı ve uzamış ağrı olarak algılanır. Spinal kordaki bu 'Ağrı

hafızası' IC'li hastaların değişik tedavilere dirençli hale gelmesine sebep olabilir (47).

Bennet, SSS'nin upregülasyonu ve duysal işlemin tamamlanmasını non-nosiseptif ağrı olarak refere etmiştir. Non-nosiseptif ağrının dört karakteristik bulgusu IC'in klinik sendromuna çok iyi uymaktadır (48) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Non-nosiseptif ağrı: Karakteristik klinik bulguları (48).

1. Ağrının tanımını doku patolojisinin derecesi ile kıyaslamak doğru değildir ve bu yüzden doku patolojisi kayda alınmayabilir.
2. Ağrıya sebep olan uygunsuz stimulus normalde beklenenden fazla ve daha kötüdür (Hiperaleji).
3. Normalde uygun olan stimulus ağrı ile sonuçlanabilir (Allodinia).
4. Doku patolojisine bağlı olarak ağrının yayılımı beklenenden daha fazla olabilir.

Nörojenik inflamasyon bazı IC olgularında olayı başlatan neden olabileceği gibi, bazen de diğer etyolojik olayların tetiklemesi sonucu gelişebilir. Bu olay otoimmün görünümle sonuçlanabileceği gibi enfeksiyon atağıyla da sonuçlanabilir. SSS (santral sinir sistemi) pelvik duvarın disregülasyonuna katılabileceği gibi IC'de kronik pelvik ağrıya neden olabilmektedir (49).

2.3.5.4. Koruyucu bariyer defekti (Epitelyal kaçak)

1970'li yılların başına kadar birçok araştırmacı idrar içeriklerinin mesane interstisyumuna serbest akımına karşı olan bariyerin epitelyal seviyede olduğunu düşünmekteydi (7). Ürotelyal hücrelerin arasındaki sıkı bağlantılar olan 'şemsiye hücreleri' yüzeyi kaplar, böylece mesane mukozası idrardaki bakteri, iyon ve moleküllere karşı direkt bakterisidal aktivite ile bir savunma mekanizması sağlar (40). Lamina proprianın inflamasyonu, mesane geçirgenlik bariyerini etkileyerek sıkı bağlantıların ve apikal membranların hasarlanmasına yol açar. Böylece idrar içeriğinin hasarlı epitelden olan sızıntısı, kas tabakasında inflamasyonu başlatabilir (41,42).

Glikozaminoglikanlar (GAG) mesane ürotelyumunda daimi bir tabaka olarak bulunurlar. GAG'lar esas olarak hyaluronik asit, heparin sülfat, heparin,

kondroitin 4 sülfat, kondroitin 6 sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat'ı içermektedir. Heparin dışında tüm diğer GAG tipleri mesane yüzeyinde bulunur. GAG tabakası hücreye bağlanmayı önleyici bariyer olarak görev yapar, bozulduğunda ise ekzojen GAG'lar tarafından onarılabilir. Mesanede bu koruyucu tabakanın yokluğunda enfeksiyonlara olan hassasiyet artar (20).

Normal mesane epiteli mutlak olarak madde geçişine kapalı değildir ve genelde bir miktar kaçak olabilir ancak bu oran küçüktür (43). IC'li hastalara ve sağlıklı gönüllülere, intravezikal olarak 0,4 M Potasyum klorür (KCl) veya su instillasyonu uygulanmıştır, su her iki grupta da ağrıyı proveke etmemiş, KCl sağlıklı bireylerde %4.5, hastalarda ise %70 oranında ağrıyı başlatmıştır. Heparinoid tedavi ile bu semptomlar azalmaktadır. Ancak, benzer bulgular üriner enfeksiyon, detrussör instabilitesi ve karsinogeneze de ortaya çıkabilmektedir (44). Bu durum, IC'e spesifik olmadığı gibi permeabilite bozukluğuna ait ipucu da taşımamaktadır. Genel olarak IC popülasyonunda epitelyal permeabilite artmıştır. Artmış mukozal permeabilite mesane inflamasyonunun non-spesifik bir göstergesi olup siklofosfamitle indüklenen mesane zedelenmesinde, bakteriyel enfeksiyonda ve antijenle stimule edilmiş intravezikal müdahale sonrası gelişen sistitte de görülebilmektedir (45). Gerçekte bu durumun IC'in primer nedenini mi yoksa tanımlanamayan inflamasyonun sonucunu mu yansıttığı açık değildir (7).

2.3.5.5. Otoimmün reaksiyonlar

Uzun yıllar AMS/IC'nin otoimmün bir bozukluk tipi olabileceği göz önünde bulundurulmuştur. Dar tanımıyla otoimmün hastalıklar devam eden bir enfeksiyon yokluğunda veya diğer ayırt edilebilir sebeplerden T hücreleri veya B hücreleri veya ikisinin birden aktivasyonundan kaynaklanan klinik bir sendromdur (7).

Bir klinik antitenin otoimmün hastalık olarak nitelendirilmesi için ya patojene ait antikor ya T- hücrelerinin direkt transferine ait kanıt bulunmaması ya da bunların deney hayvanlarında oluşturulabilmesi gerekir. Bu koşullar incelendiğinde IC'teki otoimmünite olgusu çok da net değildir. Otoimmüniteyle ilgili antijenler, antikorlar incelenmiş ancak net bir bulgu ortaya konulamamıştır. IC'li hastalarda mesanenin tüm tabakalarında CD 4 hücre predominansı saptanmış IC'li ve bakteriyel sistitli hastaların mesane biyopsilerinde kontrollere oranla CD4 v CD8 T hücrelerinde artma tespit edilmiştir. IC'li hastalarda ve bakteriyel sistitli

grupta normal kontrol grubuna oranla plazma hücrelerinde önemli miktarda artış bulunmuştur (7).

2.3.6. IC'nin tarihsel gelişim süreci

IC ilk kez 19 YY. sonlarında tanımlanmıştır ve IC ismi Skene tarafından 1887'de yayınlanan “Kadınlarda mesane ve üretra hastalıkları” adlı kitapta kullanılmıştır. Hastalığın mesanenin inflamatuvar bir patolojisi olduğu 1914'de Guy Hunner tarafından gösterilmiş ve bazı hastalarında mesane duvarında tanımlanmış olduğu ülserler daha sonraları “Hunner ülseri” olarak isimlendirilmiştir. Bugün, Hunner tarafından tanımlanan bu ülserli hastaların, tüm IC popülasyonunda küçük bir oranını oluşturduğu bilinmektedir. Son yıllarda IC'li hastalar iki farklı tipte tanımlanmaktadır (6,7,11);

1. Klasik veya ülseratif IC
2. Ülseratif olmayan IC

Hastaların yaklaşık %5-10'unun klasik tipte olduğu tahmin edilmektedir. Daha ileri incelemeler muhtemelen daha çok sayıda subgrupların ortaya çıkmasına neden olacaktır. Hastaların büyük kısmının ülseratif olmayan tipte olması, Hunner'in tanımlamasından bu yana çok önemli oranda bir hasta grubunda tanı konamayıp, tedavi uygulanamadığını göstermektedir. Bu süreç içinde hastalığın hemen tümüyle kadınlarda görüldüğünün düşünülmesi de, günümüzde kabul edildiği gibi %10'luk bir erkek hasta popülasyonunun da gözden kaçmasına, yetersiz ya da gereksiz tedaviler yapılmasına neden olmuştur (11,12).

2.3.7. Klinik

1. Ani idrara çıkma isteği (Urgency)
2. Gece idrara çıkma (Nokturi)
3. Suprapubik ağrı (Pelvik ağrı)

En tipik şikayetler yavaş ilerleyen pollakuri, nokturi, urgency ve mesane dolmasıyla artan suprapubik ağrıdır. Ağrı, üretra, perine ve vajende hissedilebilir. Hasta miksiyon ile rahatlar. Sıklıkla hastalarda ağrı, basınç ve urgency hissini birbirinden ayırt etmek zordur. İnkontinans nadirdir. Hastaların bir kısmı pelvik veya gastrointestinal hastalıkları nedeniyle daha önce tedavi görmüşlerdir. Gergin ve anksiyete içindedirler. Araştırıldığında bunun nedeninin şiddetli ve uzun süreli

şikayetlere bağılı olduğu görülecektir. Nokturi değışkendir ancak genel olarak hastalarda gecede bir ya da iki kez idrara kalkma şikayetleri vardır ve hastalığın şiddet ve süresi ile doğru orantılı olarak nokturi artmaktadır.

Ortalama idrar volümü 75 ml'dir. IC'li hastaların büyük çoğunluğu kadındır ve seksüel olarak aktif olanlardan büyük çoğunluğu cinsel ilişki ile semptomların arttığından şikayet eder. Hastaların şikayetleri başladıktan sonra bir ürolog'a başvurma süreleri ortalama 3-4 yıldır (7).

2.3.8. Patoloji

IC tanısı için bu semptomlara yol açabilen diğ'er patolojilerin hariç tutulması gerektiğinden, hastalığın teşhisi kolay değıldir.

IC teşhisinde histopatolojinin yeri, primer olarak diğ'er muhtemel teşhislerin ekarte edilmesidir. Karsinoma, karsinoma insitu, eozinofilik sistit, tüberküloz sistiti ve diğ'er spesifik doku teşhisiyle birlikte olan antiteler mutlaka ekarte edilmelidir (7).

IC'li hastalarda yapılan biyopsilerin incelemesinde çok fazla varyasyon gözlemlenmekle beraber, zaman içinde aynı hastadan alınan biyopsi örneklerinde bile değışim tespit edilmiştir. Biyopsi spesmenlerinin teşhisi destekleme açısından sıklıkla faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda IC'li hastalarda yüksek insidans ve yüksek derecede epitelyal bozulma, ülserasyon ve submukozal inflamasyon olsa da bu bulguların hiç birisi patognomonik değıldir (7).

IC bir hariç tutma teşhisi olup, bu grup hastalarda patolojik olarak tanımlanabilen diğ'er hastalıklar ekarte edilmesi için mesane biyopsisinin primer olarak kullanılması faydalıdır.

2.3.9. Tanı yöntemleri

AMS/IC fonksiyonel ağrı bozukluğu olarak tanımlanabilir (50). Ürogenital ve rektal bölgeyi etkileyen, tanımlandığı kadar iyi anlaşılamamış kronik visseral ağrı sendromlarından biridir (51). Çok şüphelenmedikçe, semptomlar çok belirgin olana kadar tanı koymak zor olabilir (52). Mesaneyle ilişkili diğ'er bilinen sebeplerle ilişkisiz olarak algılanan sık ve uzun süreli pelvik ağrı tanıda esastır (7). NIDDK araştırma kriterlerinin diğ'er yönlerine çok bağılı kalmak hastaların yarısından fazlasında yetersiz tanıya yol açacaktır (53). Enfeksiyon, karsinoma,

eozinofilik sistit, malakoplaki, şistozomiazis, skleroderma, detrüör endometriozisi gibi az görülen durumlar ekarte edilmelidir (54-57).

İlk planda yapılması gereken minimal incelemeler;

1. İdrar analizi ve kültürü
2. Miksiyon çizelgesi doldurulmasıdır.

IC semptom skalası Benign Prostat Hiperplazisindeki Amerikan Üroloji Derneği Semptom Skoru gibi birçok skala semptomatolojinin şiddetini değerlendirmek için tasarlanmıştır (58). Parsons ve ark.'nın (59) yine yapmış oldukları anket sonucu yayınlamış olduğu semptom skalası Çizelge 2.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Pelvik ağrı, urgency, idrar sıklığı hasta Semptom Skalası (59).

	0	1	2	3	4
1. Günde kaç kere tuvalete gidiyorsunuz?	>3 <6	>7 <10	>11 <14	>15 <19	20+
2.a. Gecede kaç defa tuvalete gidiyorsunuz?	0	1	2	3	4+
2.b. Bundan rahatsızlık duyuyor musunuz?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
3. Seksüel olarak aktif misiniz?	Evet	Hayır			
4.a. Seksüel aktivite sırasında veya sonrasında ağrı oluyor mu?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
4.b. Ağrı nedeni ile seksüel aktiviteden kaçıyor musunuz?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
5. Mesane veya pelvik bölgede devam eden ağrınız var mı?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
6.a. Eğer ağrı varsa şiddeti?	Hafif	Orta	Şiddetli		
6.b. Ağrıdan rahatsızlık duyuyor musunuz?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
7. Tuvalete gittikten sonra sıkışıklık hala hissediyor musunuz?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
8.a. Hissediyorsanız şiddeti?	Hafif	Orta	Şiddetli		
8.b. Bundan rahatsızlık duyuyor musunuz?	Asla	Ara sıra	Genellikle	Her zaman	
Semptom skoru:(1,2a,4a,5,6a,7,8a)					
YKS(2b,4b,6b,8b)					
YKS:Yaşam skalası skoru			Total Skor:		

Yukarıdaki tabloda eğer total skor 15'den fazla ise, potasyum sensitivite testi %84 olasılıkla pozitif bulunmuştur. Ayrıca IC olma ihtimali %76 saptanmıştır. Eğer skor 20'nin üzerinde ise IC olma ihtimali %90 saptanmıştır. Bu skala IC için değerli bir tarama aracı olabilir (58).

Ürokinamik incelemeler genelde tanı koymada çok fazla yardımcı değildir. Bu nedenle, özellikle işeme bozukluğu olduğu düşünülen ve mesane kompliansında azalma olduğundan şüphelenilen hastalar gibi ancak gerekli olgularda yapılması uygun olur.

Aşırı aktif mesane ve IC'e ait semptomlar çoğu zaman örtüşebilir. İstemsiz detrüsör kontraksiyonu olup olmadığının gösterilmesi için sistometri yararlı olabilir. Ancak sistometride aşırı aktif detrüsör saptanması IC tanısını kesinlikle ekarte ettirmez (11,12,60).

Anestezi altında sistoskopi en çok tartışılan inceleme yöntemidir. Bunun mutlaka yapılması gerektiğini savunanların yanı sıra anestezi altında sistoskopinin gereksiz olduğunu, sadece hematüri olan hastalarda lokal anestezi ile maligniteyi ekarte etmek için uygulanmasının yeterli olacağını ileri sürenler de vardır (11,12).

İntravenöz Pyelografi, ultrasonografi ve idrar sitolojisinin de diğer patolojileri ekarte etmek amacıyla uygulanma tartışması süregelmektedir (11,12).

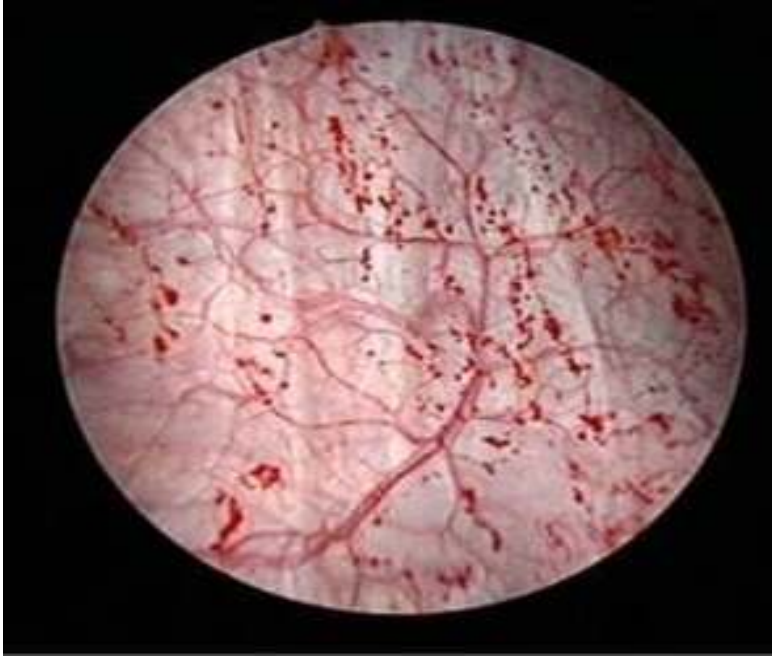
2.3.9.1. Potasyum sensitivite testi

İlk kez 1994'de uygulanmaya bağlanmış ve IC'li hastaların %75'inde pozitif olarak bulunduğu bildirilmiştir. Ancak aşırı aktif mesaneli hastalarda, radyasyon sistitinde ve bakteriyel sistitli hastalarda da pozitif bulunmaktadır. IC'de tanı amaçlı değil ama mukozada bir geçirgenlik olup olmadığının belirlenmesi ve buna göre tedavi düzenlenmesi için opsiyonel olarak yapılabilecek bir inceleme olarak kabul edilmelidir (6,7,11,12).

2.3.9.2. Glomerülasyonlar / Hunner ülseri

Endoskopide hidrodistansiyon sonrası glomerülasyon görülmesi, IC tanısı için uzun yıllar boyunca en önemli bulgu olarak kabul edilmiştir (Şekil 2.3). Belirgin bazı durumların ekarte edilmesi kaydıyla glomerülasyon görülmesi ile IC tanısı konulmuştur. Ancak IC olan birçok hastada sistoskopide hidrodistansiyonu takiben glomerülasyon görülmez. Diğer yönden tubal ligasyon yapılan birçok

normal kadında da glomerulasyon olduğu görülmüştür. Her ne kadar glomerulasyon terimi IC ile birlikte kullanılıyorsa da, bu bulgu ile histolojik inflamasyonun derecesi ve semptomlar arasında uyum olduğu gösterilememiştir (11,12). %5-10 hastada saptanan Hunner ülserinin varlığı sistoskopik bulgularla birleştirilerek bazı yayınlarda da açıklandığı gibi IC'in ülseratif ve non-ülseratif tip olacak şekilde 2 alt tipi olduğu tartışmalarına da yol açmıştır (11,12) (Şekil 2.4).



Şekil 2.3. IC'de glomerulasyonun endoskopik görünüm.



Şekil 2.4. IC'de Hunner ülserinin endoskopik görüntüsü.

Mayıs 2003'te Kopenhag toplantılarında IC'de mesane mukozası sistoskopik görüntülere göre sınıflandırılmıştır (61):

Grade 0: Normal mukoza

Grade 1: En az 2 kadranda görülen peteşiyel kanamalar

Grade 2: Geniş submukozal kanama (ekimoz)

Grade 3: Diffuz mukozal kanama

Grade 4: Kanamayla birlikte mukozal ayrılma

2.3.9.3. Mesane biyopsisi

IC'e spesifik histolojik özellikler tanımlamak mümkün olmamıştır. Spesifik mesane hastalıklarını (ör; Ca insitu) ekarte etmek için yararlı olabilir. İnflamasyonun alt tipini belirlemede, mesanede oluşmuş fibrozis derecesini göstermede faydalı olabilir.

Biyopside artmış mast hücre aktivitesinin saptanması artık IC'e özgü olarak kabul edilmemektedir (11,12,62).

Mesane biyopsisi sadece sistoskopik görünümün desteklediği diğer bozuklukları dışlamak açısından gereklidir. Mikroskopik bulgu mast hücrelerin yanında inflamatuvar hücreler ve ince bir mukoza görüntüsünü içerir (7).

2.3.10. Tedavi

Tanı konulduktan sonra tüm hastalara konservatif bekle gör yaklaşımı veya tedavi kararı verilmelidir. Stres azaltma, egzersiz, ve sıcak küvet banyoları genel yaşam kalitesine katkısı vardır(64). Tüm IC hastalarında etkili olan bir tedavi yoktur. Bu da hastalığın multifaktöriyel etiyolojiye dayanan özelliği ile örtüşür.

AMS/IC Tedavisi;

- 1) Oral kullanılan ilaçlar
- 2) İntravezikal uygulanan ilaçlar
- 3) Mesane distansiyonu
- 4) Nöromodülasyon
- 5) Cerrahi tedavi seçenekleri

Medikal tedaviye ek olarak diyet düzenlenmesi bir grup hastada semptomların giderilmesinde yararlı olabilir. Hastalara özellikle asidik içecek ve yiyeceklerden kaçınmaları, ekşi meyve ve meyve sularından uzak durmaları, kafeinli içecekler ve baharatlı, acılı gıdaları almamaları önerilmelidir (65).

2.3.10.1. Oral kullanılan ilaçlar

Değişik oral tedavi ajanları vardır. Ancak bunların etkileri oldukça geç görülür ve sistemik yan etkileri de ortaya çıkabilir. Genellikle kullanılan ajanlar (6,7,11,12);

1. Non-steroid antiinflamatuvarlar
2. Antispazmodik ve antikolinerjikler
3. L-arginin
4. Histamin reseptör antagonistleri
5. Analjezikler
6. Trisiklik antidepresanlardır
7. Pentozan polisülfat sodyum
8. Kortikosteroidler

Nonsteroid antiinflamatuvarlar özellikle inflamasyonun uyarılmasında önemli bir rol oynayan prostaglandin sentezini inhibe ederek, analjezik etkileri ile ağrıyı azaltarak yararlı olabilir. Öte yandan aynı gruptan tiaprofenic asid bazı hastalarda IC'e benzer semptomlar ortaya çıkarabilmektedir. Ratlarda yapılan bir araştırmada ise indometazinin mesane GAG tabakasında bozulmaya neden olarak tipik IC semptomlarına yol açtığı gösterilmiştir. Astım tedavisinde kullanılan montelukast, mast hücreleri ve diğer hücre tiplerinden leukotrienlerin salınımını bloke ederek IC'li hastalarda idrara çıkma sıklığını ve ağrıyı büyük oranda düzeltmektedir (66).

Antispazmodik ve antikolinerjikler mesane adalesi relaksasyonu sağlayarak bazı IC'li hastalarda mesane sedasyonu oluşturabilirse de uzun dönem kullanılmalarında semptomların giderilmesinde belirgin bir yararlarının olmadığı, bazı hastalarda idrar retansiyonuna yol açarak yakınmaları daha da arttırabildikleri görülmüştür (6,7,11,12).

L-arginin bir dönem oldukça yaygın olarak kullanılmış, ancak uzun dönem sonuçları IC üzerinde çok az bir etkilerinin olduğunu göstermiştir. Hafif derecede olgularda kullanılabilir (67).

Histamin reseptör antagonistleri olarak, gerek H₁ gerek H₂ reseptör blokerleri kullanılmaktadır. H₁ reseptör antagonisti olan hidroksizin IC semptomlarına mast hücrelerinden salgılanan histaminin neden olduğu görüşünden hareket ederek kullanılmıştır (68). Ancak bu ilaçlar histamin oluşumunu engelleyemez. Bu nedenle ancak alerji öyküsü olan hastalarda faydalı olabilir. H₂ reseptör blokerleri (simetidin, ranitidin) primer olarak peptik ülser tedavisinde ve asit emilimini önlemek için kullanılırken bazı IC'li hastalarda semptomları ve ağrıyı azaltabilmektedir (6,7,11,12).

Analjeziklerden özellikle uzun etkili opioidlerin IC tedavisinde yararlı oldukları görülmektedir. Kullanılacak analjeziklerin suppozituar ya da transdermal uygulanan preparatları IC'li hastalarda tercih edilmelidir (11,12).

Trisiklik antidepresanlar histamin blokajı yapmaları ve ağrı sedasyonu sağlamaları nedeni ile kullanılmaktadır. Aslında amitriptilin H₁ histaminerjik reseptörleri bloke etme açısından en güçlü trisiklik antidepresanlardan biridir (69). Aynı zamanda mesanede relaksasyon yapmaları ile sık idrara çıkma ve acil işeme hissinde de azalma sağlayabilirler. Bu tip ilaçların hastanın ağrı eşiğini yükseltmesi ve kişinin kendini daha iyi hissetmesini sağlaması da IC tedavisi için bir avantaj olarak kabul edilebilir (11,12).

Pentazonpolisilfat Sodyum, IC'li hastalarda mesane mukozası glikozaminoglikan tabakasında bir defekt olduğu teorisine dayanarak kullanılan heparinoid bir ajandır. Oldukça iyi sonuçlarının yanı sıra belirgin bir etkinliği olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (70). Son çalışmalarda etkisinin ortaya çıkması için en az 6 ay süre ile kullanılması gerektiği vurgulansa da 3 aylık ve 6 aylık sonuçların karşılaştırılmasında benzer etkiler görülmüştür (71). Bu ilacın diğer oral ajanlardan fayda görülmeyen durumlarda kullanılması önerilmektedir (11,12).

Antiinflamatuvar olarak bir dönem kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmış, ancak uzun dönem kullanılmaları durumunda osteoporoz, immün yetersizlik gelişebildiği için günümüzde önerilen bir tedavi ajanı değildir (11,12).

2.3.10.2. İntravezikal uygulanan ilaçlar

İnterstisyel sistitin medikal tedavisi etiyopatogenez ve tanıdaki belirsizlikten dolayı çok değişkenlik göstermektedir. Farmakolojik tedaviler bu patogenezin tek veya birçok basamağına etki eden geniş bir yelpazeyi içermektedir. Bu geniş yelpaze içinde intravezikal tedaviler genel anlamda, inflamasyonu ve mesanenin bariyer etkisini düzelterek idrarın zararlı etkisini azaltma üzerinden faydalı olmaktadır.

İntravezikal tedavi şekli, tek başına veya kombine tedavilerde AMS/IC’de semptomların alevlenmesi üzerinde hızlı düzelme sağlayabilecek yeni ve umut vadeden bir tedavi modalitesi olarak görülmektedir. İnvaziv bir işlem oluşu intravezikal uygulamanın bir dezavantajı olsa da tedavinin sistemik olmadan hedefe yüksek konsantrasyonlarda uygulanabilmesi en etkili tarafıdır (72). İlaç direkt mesane içine verildiği için etkisinin daha çabuk olması, sistemik kullanılmadığı için yan etki insidansının daha düşük olması beklenir. Bu amaçla intravezikal kullanılan ajanlar:

1. BCG
2. Kondroitin sülfat
3. Disodyum kromoglikat
4. Dimethylsülfoksit (DMSO)
5. Doxorubicin
6. Heparin
7. Pentazon polisülfat sodyum
8. Oksibutinin klorit
9. Oksiklorosen sodyum (chlorpactin)
10. Hyalüronik asit

Son yıllarda değişik ilaç kombinasyonları farklı uygulamalarla mesane içine tatbik edilmektedir. Elektromotive ilaç verme sistemi ile değişik ilaç kokteyllerinden oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (11,12).

BCG, IC'in otoimmün bir hastalık olabileceği görüşüne dayanarak kullanılmış ve bazı olgularda pozitif yanıtlar elde edilmiştir. Ancak günümüzde pek önerilmemektedir (73).

Kondroitin sülfat mesane GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Bu maddenin verilmesi ile GAG tabakasında mevcut olduğu düşünülen zedelenmenin onarılması amaçlanır (74).

Disodium kromoglikat, mast hücre inhibisyonu sağlar. Etkisi sınırlı ve kısa süreli olarak bulunmuştur (11,12).

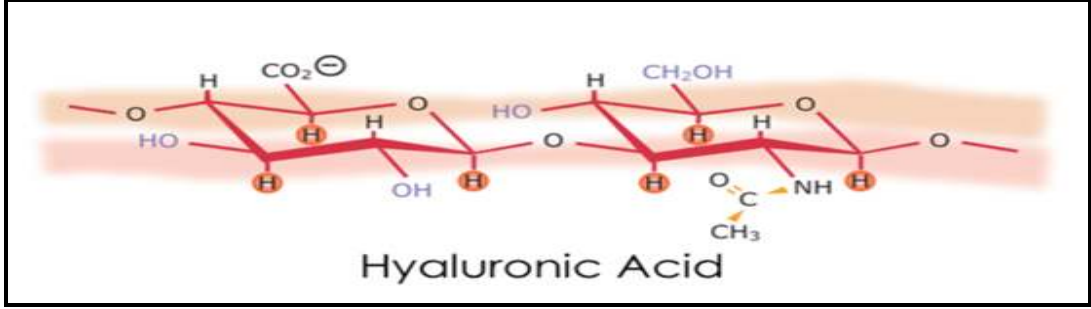
DMSO (dimethylsulfoxide) IC için en fazla kullanılmış ilaçlardan biridir ve FDA tarafından IC tedavisi için onaylanmış iki ilaçtan biridir. Antiinflamatuvar, analjezik ve mesane relaksan etkileri vardır. Uygulamayı takiben erken dönemde semptomlar arttırabilir ancak sonrasında düzelme olur. DMSO, heparin gibi ilaçlarla karıştırılıp kokteyl şeklinde de uygulanabilir. Son zamanlarda DMSO tedavisi ile pozitif yanıt alınan hastalarda, daha sonra aylık heparin uygulamalarının oldukça iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (17,18).

Heparinin mesane duvarı yüzeyindeki hücre tabakası üzerinde antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. GAG tabakasında geçici bir onarım sağlayabilir. Ancak pentazon polisülfat gibi etkinin ortaya çıkması için 2-3 aylık bir süreye gereksinim vardır (11,12).

Pentozanpolisülfat Sodyum (PPS) intravezikal kullanıldığı zaman oral kullanımından daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak maksimal etkinin ortaya çıkması için uzun dönem kullanılmasına ihtiyaç vardır (75).

Oksiklorosen sodyum (Chlorpactin)'un, klasik uygulama konsantrasyonu olan %4'lük solüsyonları, intravezikal topikal uygulanması çok ağırlı olduğu için anestezi altında yapılmalıdır. Bazı hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. IC'li hastalarda hidrodistanسیون yapmadan, %2'lik konsantrasyonlarının uygulanması önerilmektedir (76).

2.3.10.3. İntravezikal hyalüronik asit tedavisi



Şekil 2.5. Hyalüronik asitin kimyasal yapısı.

IC tedavisinde birkaç tedavi etkili olmakla birlikte, bunlar arasında en etkin olanı hasta mesanelerindeki eksik GAG tabakasının kuvvetlendirilmesidir. Hyaluronik asitin intravezikal uygulanması mesane yüzeyini korumak için düşünülmektedir ve klinik çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (77). Yapılan bir klinik çalışmada 4-6 haftalık haftada bir ve sonra ayda bir intravezikal hyaluronik asit tedavisi sonucu %30'dan %71'e kadar faydalanım olduğu hesaplanmıştır (77). Akut asit hasarlı fare ve sıçan mesanelerini kullanan çalışmalar intravezikal hyaluronik asit tedavisinin IL-6 seviyesini azaltmasının yanı sıra inflamasyonu ve işeme sıklığını da azalttığı yönündedir. IL-6 seviyesi ise inflamasyonun şiddeti ve işeme sıklığı ile doğru orantılıdır (78).

Hyaluronik asit, GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Sodyum hyalürinat olarak da bilinir. Heparin ve pentazon polisülfat sodyum gibi GAG tabakasında geçici onarım sağladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda işeme sıklığı ve ağrı şikayetlerini %70 düzelttiği ve etkinliğinin yaklaşık 20 hafta devam ettiği saptanmıştır (79). İlk bir ay haftada bir daha sonra ise semptomların durumuna göre 12 haftaya kadar kullanılmaktadır.

Hyaluronik asit etkinliğini; GAG tabakasıyla entegre olarak, idrar-doku bariyerini güçlendirerek ve inflamatuvar süreçte meydana gelen lökosit migrasyonu, immün komplekslerin adezyonu ve özel reseptörlere (I-CAM 1, CD 44) bağlanmayı inhibe ederek oluşturduğu antiinflamatuvar etkiyle sağlamaktadır (80,81,82). NIDDK kriterlerine göre AMS/IC olan 20 kadın hastayı kapsayan ve ilk ay haftada bir, takiben iki ay boyunca ayda bir intravezikal instillasyon

sekinde Hyaluronik asit uygulaması yapılan hastaların %65'i tedaviye yanıt vermiş (noktüride %40, ağrıda %30 gerileme) ve aylık instilasyona 3 yıl boyunca devam edilmiştir. Bu hastaların %50'sinde 3 yıl içinde tam remisyona nedeniyle tedaviye son verilmiş, kalan hastalar kısmi yanıt veren grup olarak aylık instillasyonlara devam edilmiştir (83).

Hyaluronik asit tedavi etkinliğini ürodinamik olarak öngörme üzerine yapılan bir çalışmada interstisyel sistitli 48 hasta incelenmiştir. Hastalar %0.9 NaCl çözeltisi ile saptanan maksimum mesane kapasiteleri ve mesanenin 0.2 mol/l KCl çözeltisi ile doldurularak belirlenen kapasite azalmasına göre 4 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalarda hyaluronik asitle semptomlarda düzelme görülmüştür. En belirgin düzelme, mesane kapasitesinde %30'dan fazla azalma saptanan grupta tespit edilmiştir. 350 ml'den daha az olan maksimum mesane kapasitesi ilerlemiş hastalığın göstergesi olabileceğinin öne sürülmesi bu çalışmadan elde edilen ikincil bir sonuçtur (72).

Hyaluronik asit tedavisinin 5 yıl gibi uzun takibine ait sonuçlarını içeren 48 hastanın 24'ünde 5 yıl içinde tam remisyona sağlanmış, semptomları tekrarlayan 20 hasta ise hyaluronik asit idame tedavisinden fayda görmüştür. Sadece dört hasta tedaviden fayda görmemiştir (72).

2.3.10.4. Nöromodülasyon / Elektrostimülasyon

Bu tedavilerin IC'li hastalarda genelde, standart tedavilerin başarısız olduğu durumlarda herhangi bir cerrahi girişimden önce uygulanması önerilmektedir. Etki mekanizmaları tam bilinmese de, gerek sık idrara çıkma ve acil işeme hissi ile birlikte idrar kaçırma durumlarında, gerekse nedeni bilinmeyen idrar retansiyonunda (tembel mesane) ve pelvik ağrılarda oldukça yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve perkütan tibial sinir stimülasyonu (PTNS) IC'de kullanılmaktadır (84,85). Tedavi öncesinde hangi hastaların bu uygulamalardan fayda göreceğini tahmin etmek mümkün değildir. Başarılı sonuçlar verenlerin yanı sıra, hiçbir yararlanmanın olmadığını belirten araştırmalar da dikkat çekmektedir (11,12).

2.3.10.5. Cerrahi tedavi seçenekleri

Bazı IC'li hastalarda cerrahi tedavi, tek seçenek haline gelmiştir. Ancak karar verilirken dikkatli olmak gerekir. IC'li hastalarda cerrahi sonrası başka komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hastanın ne yapılacağını ve ameliyat sonrası nelerle karşılaşabileceğini iyi anlaması gerekir. Önemli bir sorun da, mesanenin çıkarılmasını takiben hala ağrı hissedilebilmesidir. Bu fantom ağrılardan başka şiddetli mesane ağrısına bağlı olarak yeni ağrı sinirlerinin gelişmesi ile pelvik taban boyunca kalıcı ağrı olabilir (6,7,11,12).

Lazer Fulgurasyon özellikle klasik ülseratif tipte IC olan hastalarda önerilmektedir. Geçici bir etkisi vardır ama tekrarlanabilir (11,12).

Mesane öggmentasyonu sonuçları her zaman başarılı olmamaktadır. Genellikle gastrointestinal segment kullanılarak yapılan işlem sonrası ağrı, acil işeme hissi ve sık idrara çıkma yakınmaları ya hiç düzelmemekte ya da bir süre sonra tekrarlayabilmektedir. Daha da kötüsü bazı hastalar mesane büyütülmesi sonrası idrar yapamaz hale gelmekte ve temiz aralıklı kataterizasyon yapmak zorunda kalmaktadır. Tüm bu dezavantajlarına karşın sistektomi yapılması düşünülen olgularda, sistektomiden önce denenebilecek bir işlem olarak düşünülebilir (11,12).

Sistektomi çok şiddetli ağrısı olan ve mesane kapasitesi ileri derecede azalmış hastalarda düşünülebilir. Bu ameliyatla birlikte hastaya diversiyon yapılması gereklidir. IC'li hastalarda sistektomiyi takiben ortotopik mesane yapılması doğru değildir. Zira mesane ile birlikte üretra da tümüyle çıkarılmalıdır. Üretra bırakılacak olursa hasta aynı ağrıları hissetmeye devam edecek ve ikinci bir operasyon gerekebilecektir. Ancak bu ameliyattan sonra dahi ağrının devam edebileceği hastaya anlatılmalıdır (11,12).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar ve Çalışma Düzeni

Ağırlığı 200-250 gr arasında değişen 30 adet dişi beyaz *Rattus norvegicus* cinsi sıçan denek olarak seçildi. Çalışma planımıza göre denekler 3 gruba ayrıldı;

Grup I (Tedavi grubu): Kimyasal sistit oluşturulmuş hayvan modelinde çalışmamıza konu olan tek doz intravezikal hyalüronik asit instilasyonunun etkisini inflamasyon ve inflamatuvar hücreleri üzerinde gösterilmesini sağlayacak ana çalışma grubudur.

Tedavi grubu için 10 adet rat denek olarak seçildi. Birinci gün deneklere intraperitoneal genel anestezi uygulandı. Deneklerin mesaneleri intraüretral tüp yardımı ile kateterize edilip, önce mesane içerisindeki idrar tahliye edildi. Ardından aşağıda daha ayrıntılı bahsedilecek olan yöntemle kimyasal sistit oluşturuldu. Takip eden gün aynı anestezi işlemi uygulandıktan sonra deneklerin mesaneleri yeniden kateterize edildi. Tedavi amaçlı 0.5 mL, 0.8 mg/mL hyalüronik asit intravezikal instile edildi. İlacın mesanede 20 dk kalmasına müsaade edildi. Tedavi işleminden 2 gün sonrasında deneklere önce 50 mg/kg ketamin ile sakrifikasyon uygulandı. Ardından orta hat median insizyonla girilip deneklerin mesaneleri tahliye edildi.

Grup II (Hastalık grubu): Bu grubun amacı hedeflediğimiz kimyasal sistit modelinin oluşmasından histolojik olarak emin olmak ve modelin incelenmesinde inflamatuvar yanıtın ve inflamasyonun şiddetinin hastalık grubunda değerlendirilmesine olanak sağlamaktır.

Hastalık grubu için de 10 adet rat denek olarak seçildi. Tedavi grubunda birinci gün uygulanan ve yukarda kabaca bahsedilen prosedür bu gruptaki deneklere de uygulandı. Ancak bu gruba ikinci gün interstisyel sistitte tedavi edebilir özelliği olmayan fosfat ile tamponize edilmiş salin çözeltisi (PBS) plasebo amaçlı olarak intravezikal uygulandı. Plasebo işleminden 2 gün sonrasında deneklere önce 50 mg/kg ketamin ile sakrifikasyon uygulandı ve mesaneleri tahliye edildi.

Grup III (Kontrol grubu): Bu grubun amacı hastalısız deneklerin mesanelerinin histolojik olarak incelenerek bilgi edinilmesi, kimyasal sistit yapılan

Grup II deneklerle karşılaştırılarak modelin oluşmasından emin olunmasıdır.

Bu grup için de 10 adet rat denek olarak seçildi. Aynı şartları oluşturmak için ilk iki gruptaki deneklere yaşatılan stres bu gruptaki deneklere de uygulandı. İlk iki gruptan farklı olarak Grup III'deki deneklere birinci gün ve ikinci gün tedavi özelliği veya sistit yapma özelliği bulunmayan fosfat ile tamponlanmış salin (PBS) çözeltisi intaüretal kateter ile intravezikal olarak verildi. İlk iki grup gibi bu gruptaki deneklerin de ikinci işlemten 2 gün sonra mesaneleri tahliye edilerek histolojik inceme için saklandı.

Üç gruptaki deneklerin mesanelerindeki histolojik değişiklikleri göstermek amacıyla immünohistokimyasal değerlendirme ve miyeloperoksidaz assay uygulaması yapıldı.

3.2. Deneklerde Kimyasal Sistit Oluşturma

Grup I ve II'deki deneklere intraperitoneal, 30 mg/kg ketamin, uygulaması ile anestezi sağlandıktan sonra, kimyasal sistit oluşturmak için birer seans hidroklorik asit instilasyonu uygulandı (27). Bu uygulama için, steril 1.3 mm kedi sondası transüretal olarak implante edildi. Mesanedeki idrar aspire edildi. Ardından %37'lik fuming HCl'den 400 microL 10 mM olacak şekilde dilüe edilerek hazırlandı. Hazırlanan HCl her bir deneğe transüretal olarak intravezikal instille edilip 10 dakika beklendi. Ardından asit mesaneden aspire edilerek uzaklaştırıldı. Mesane nötralizasyonu için mesane içerisi önce %8.4 M sodyum bikarbonat ile ardından %0.9'luk NaCl solüsyonu ile yıkandı.

Grup III'deki denekler bu safhada Grup I ve Grup II'deki deneklerin stresini taklit etmek amaçlı intaüretal kateterize edilip mesanelerine intravezikal fosfat ile tamponize edilmiş salin (PBS) 400 microL uygulandı. Uygulanan bu solüsyon 10 dakika mesanede bırakıldıktan sonra aspire edilerek uzaklaştırıldı.

3.3. Tedavi Protokolü

10 mM HCl instilasyonu sonrasında denekler kimyasal sistit oluşması ve enflamasyon yanıtının gelişmesi için laboratuarda bir gece bekletildi. Ertesi gün tedavi grubunda (Grup I) yer alan 10 adet ratın mesaneleri yeniden intraüretal olarak kateterize edildi. Mesane içerisindeki idrar aspire edilip her bir deneğe tek

seans olmak üzere 0.5 mL, 0.8 mg/mL hyalüronik asit intravezikal olarak instile edildi. Hyalüronik asitin mesanede 20 dk kalmasına müsaade edildi. Sonrasında solüsyon mesaneden tahliye edilerek denekler sakrifikasyon işlemine kadar laboratuarda takip edildi.

Grup II ve Grup III'deki deneklere bu safhada tedavi amacı güdülmeden sadece Grup I'deki deneklerin stresini taklit etmesi için aynı kateterize işlemi uygulanıp intravezikal PBS solüsyonu instile edildi. PBS solüsyonu 20 dakika mesane içerisinde bekletildi. Ardından solüsyon aspire edilerek uzaklaştırıldı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

3.4.1. İmmünohistokimya

Deneklere tedavi ve plasebo işleminden 2 gün sonra 50 mg/kg ketamin ile irreversible anestezi sağlandı. Ardından bütün denekler sakrifiye edilerek mesaneleri tahliye edildi. Elde edilen mesane örneklerinin bir kısmı parafine gömülerek %4'lük formaline alındı. Diğer kısmı ise daha sonra miyeloperoksidaz assay uygulamak üzere sıvı nitrojende saklandı.

%4'lük formaldehitte yaklaşık 12 saat fikse edilen örnekler çeşme suyunda 2 saat yıkandı ve artan alkol serilerden geçirilerek dehidrate edildi. Daha sonra ksilol içerisinde şeffaflaştırılarak parafine gömüldü. Rutin ışık mikroskopik gözlemler yapmak ve immünohistokimya tekniği uygulamak için 5 µm kalınlığında kesitler polilizin kaplı lamalar üzerine alındı. Parafin uzaklaştırılması yapıldıktan sonra antijen retrieval için kesitler sitrat bufferda (pH: 6.0) 7 dakika (4 dk+ 3 dk) kaynatıldı ve 20 dk oda ısısında soğumaya bırakıldı. Daha sonra kesitler endojen peroksidaz aktivitesini bloklamak için %3'lük hidrojen peroksitde 20 dk bekletildi. Bu işlemten sonra kesitler oda ısısında nemlendirilmiş chamberda 7 dk Ultra V blok (Lab-Vision, Fremont, CA, USA) uygulandı.

Serumun fazlası uzaklaştırıldıktan sonra kesitler primer antikorlar: CD3 rabbit poliklonal antikor (Bioss Biotechnology; bs-0765R) 1:500 dilüsyonda; CD14 rabbit poliklonal antikor (Bioss Biotechnology; bs-1192R) 1:500 dilüsyonda; CD19 rabbit poliklonal antikor (Bioss Biotechnology; bs-4755R) 1:400 dilüsyonda; CD 56 rabbit poliklonal antikor (Bioss Biotechnology; bs-0805R) 1:500 dilüsyonda; IL-6 rabbit poliklonal antikor (Bioss Biotechnology;

bs-4540R) 1:500 dilüsyonda +4°C’de gece boyu nemlendirilmiş chamberda inkube edildi.

Sonraki gün kesitler 3 defa 5’er dk fosfat buffer salin (PBS) solüsyonu ile yıkandı ve sonra biyotinle işaretlenmiş sekonder antikor; anti-rabbit IgG (BA-1000) 1:500 dilüsyonda 30 dk oda ısısında nemlendirilmiş chamberda inkube edildi. Slaytlar PBS ile 3 defa 5’er dakika yıkandı ve elde edilen ışımlar diaminobenzidine (DAB) (K3466; Dako) ile geliştirildi. Kesitler hematoksilen ile zıt boyama yapıldı, artan alkol serilerinde dehidrate edildi ve Kaisers gliserin jelatin (Merck; OB514196, NJ, USA) ile kapatılarak ışık mikroskopunda (Zeiss, Oberkochen, Germany) incelendi.

3.4.2. Semi-kantitatif değerlendirme

Bütün gruplarda çalışılan belirteçlerle pozitif boyanan immunreaktif hücreler ve immunboyanma yoğunlukları iki gözlemci tarafından semi-kantitatif olarak değerlendirildi; 0= negatif; (+) = zayıf pozitif; + = pozitif; ++ = güçlü pozitif; +++ = çok güçlü pozitif, şeklinde skorlandı.

3.4.3. Miyeloperoksidaz assay

Alınan dokuların diğer yarısı -196°C olan azot tankı içerisine alınarak saklandı. Dokulardaki nötrofil birikimi ve aktivitesini tesbit etmek için Miyeloperoksidase Activity Assay Kit (Abcam, ab111749) kullanıldı. Dokular azottan çıkartılarak 400 µl assay buffer içerisine alınarak sonikatör ile homejenizasyon yapıldı ve 14000 g’de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatantlar ependorflara alındı ve 96’lık playte kuyucuklara her süpernatantdan 50 µl eklendi. Bir kuyucuğa 50 µl pozitif kontrol ve 6 kuyucuğa standart curve oluşturmak için sırasıyla içerisinde 0, 10, 20, 30, 40, 50 pmol/kuyucuk olacak şekilde flourescein standardı eklendi. Standart kuyucukları karıştırıldıktan 5 dk sonra 485/525 nm’de ELISA Reader’da okutuldu. En son olarak standartlar hariç, diğer kuyucuklara 46 µl assay buffer, 2 µl myeloperoksidaz substrat solüsyonu ve 2 µl myeloperoksidaz probe eklenerek reaksiyon başlatıldı ve 485/525 nm’de okutuldu. Bu okutma işleminden sonra plate karanlık bir ortamda 30 dk inkübe edilerek 485/525 nm’de tekrar okutularak örneklerin MPO konsantrasyonları tesbit edildi.

4. BULGULAR

4.1. İmmunohistokimya ve Semi-kantitatif Değerlendirme Bulguları

Hücre yüzey belirleyicileri (Cluster of differentiation=CD) lenfositler ve diğer hücreler yüzeylerinde çok sayıda farklı molekülü eksprese ederler ve bunlar hücrelerin ayırımında kullanılabilirler. 1983’de (1.Uluslararası HLA Çalışma Grubu), bir isimlendirme sistemi geliştirilmiş ve CD (Cluster of Diferentiation) adı verilmiştir. Hücre yüzeyindeki moleküller; hücre tipinin karakteristiği olabilir (sınıf markeri); örn. CD3 sadece T hücrelerinde bulunur. Hücre maturasyonunun farklı evrelerinin karakteristiği olabilir (maturasyon markeri); örn. CD1 sadece timustaki hücrelerde bulunur, periferel T hücrelerde bulunmaz. Hücre aktivasyonunun karakteristiği olabilir (aktivasyon makeri); örn. CD25 (IL-2R) (86).

Biz de çalışmamızda hücre yüzey belirleyicilerini enflamasyon sahasında tespit etmek için kullandık. T lenfosit yüzey belirleyicisi olarak CD3, monosit yüzey belirleyicisi olarak CD14, B lenfosit yüzey belirleyicisi olarak CD19, natural killer yüzey belirleyicisi olarak CD56 ve inflamasyonun şiddetini değerlendirmek için IL-6 belirleyicisi kullanıldı. IL-6, endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve mast hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından üretilen bir pro-enflamatuvar sitokindir ve inflamasyonun şiddetini gösterir.

Yapılan immunohistokimyasal değerlendirme kesitleri iki farklı gözlemci tarafından semi-kantitatif olarak değerlendirildi (Çizelge 4.1, 4.2 ve Çizelge 4.3). Boyama sonuçları semi-kantitatif olarak değerlendirildiği için çalışmamızın bu kısmında istatistiksel yöntem kullanılmadı.

Çizelge 4.1. HCL-HYA (Hidroklorik asit-hyaluronik asit) uygulanmış rat mesanesinde CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL6'nın immunohistokimyasal boyanmasının semi-kantitatif dağılımı.

	GRUP I		
	Epitel Hücreleri	Stroma Hücreleri	Düz Kas Hücreleri
CD3	0	(+)	0
CD14	+	(+)	(+)
CD19	(+)	0	(+)
CD56	(+)	(+)	(+)
IL-6	(+)	(+)	(+)

0: negatif; (+): zayıf pozitif; +: pozitif; ++: kuvvetli pozitif; +++: çok kuvvetli pozitif

Çizelge 4.2. HCl (Hidroklorik asit) uygulanmış rat mesanesinde CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL6'nın immunohistokimyasal boyanmasının semi-kantitatif dağılımı.

	GRUP II		
	Epitel Hücreleri	Stroma Hücreleri	Düz Kas Hücreleri
CD3	(+)	+++	++
CD14	+	++	(+)
CD19	++	+++	++
CD56	+	+++	++
IL-6	+	++	++

0: negatif; (+): zayıf pozitif; +: pozitif; ++: kuvvetli pozitif; +++: çok kuvvetli pozitif

Çizelge 4.3. PBS uygulanmış rat mesanesinde CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL6'nın immunohistokimyasal boyanmasının semi-kantitatif dağılımı.

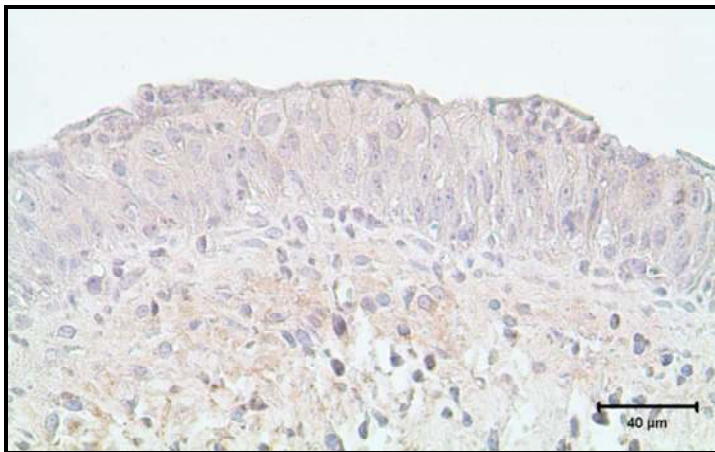
	GRUP III		
	Epitel Hücreleri	Stroma Hücreleri	Düz Kas Hücreleri
CD3	0	(+)	(+)
CD14	0	(+)	+
CD19	0	(+)	(+)
CD56	0	(+)	(+)
IL-6	(+)	(+)	(+)

0: negatif, (+): zayıf pozitif, +: pozitif, ++: kuvvetli pozitif, +++: çok kuvvetli pozitif.

Grup I'e ait immunohistokimyasal inceleme sonuçları:

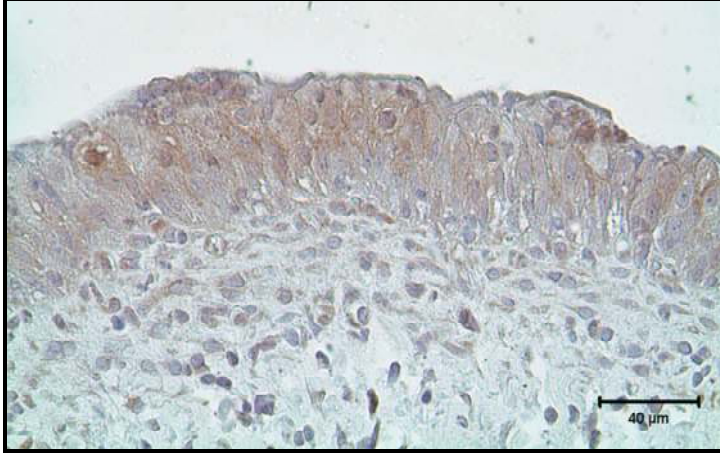
Hyaluronik asit ile tedavi edilen Grup I'deki deneklere ait mesane dokusunda yapılan CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL-6 poliklonal antikorlarla immunohistokimyasal boyanmanın semi-kantitatif değerlendirilmesi sonuçları şu şekildeydi;

CD3 mesane epitel hücrelerinde aktivite göstermedi. Stroma hücrelerinde zayıf pozitif aktivite gösterirken düz kas hücrelerinde aktivite göstermedi (Şekil 4.1).



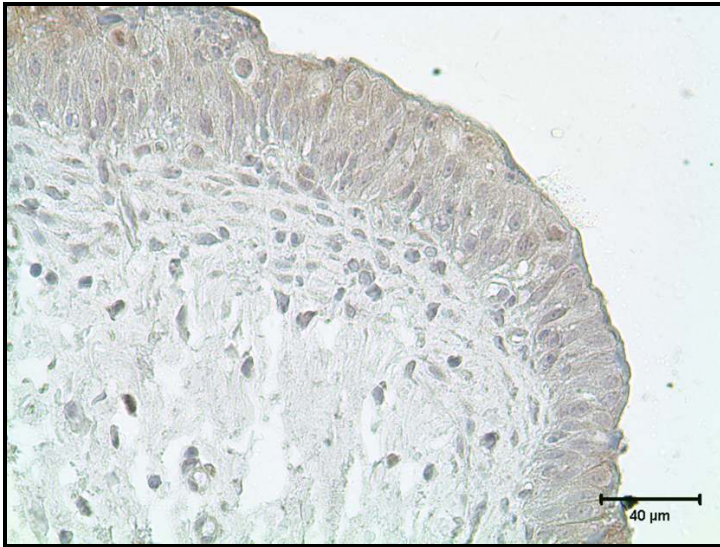
Şekil 4.1. Grup I'de epitel ve düz kas tabakasında CD3 poliklonal antikorla negatif, stroma tabakasında zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

CD14 mesane epitel hücresinde pozitif aktivite gösterirken stroma hücresinde ve düz kas hücresinde zayıf pozitif olarak aktivite gösterdi (Şekil 4.2).



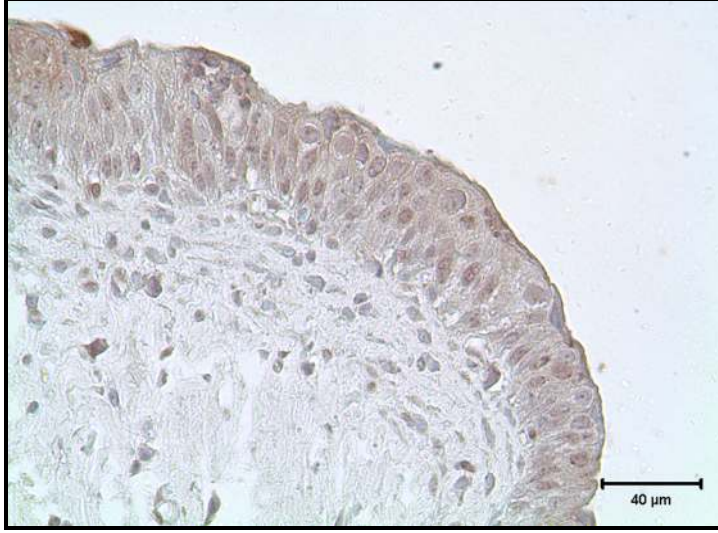
Şekil 4.2. Grup I deneklerin ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD14 poliklonal antikorla pozitif, stroma ve düz kas tabakasında zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

CD19 mesane epitel ve düz kas hücresinde zayıf pozitif olarak aktivite gösterdi. Stroma hücrelerinde negatif aktivite gösterdi (Şekil 4.3).



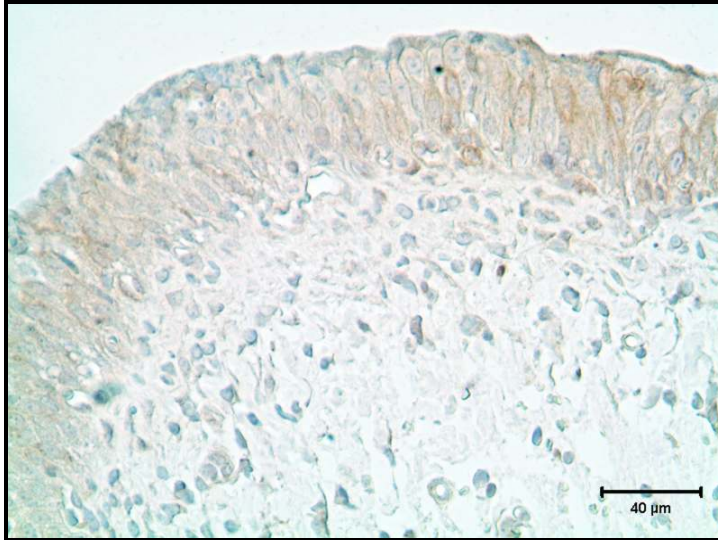
Şekil 4.3. Grup I deneklerine ait mesane dokusunun epitel ve düz kas tabakasında CD19 poliklonal antikorla zayıf pozitif, stroma tabakasında negatif boyandığı görülüyor.

CD56 mesane epitel hücresinde, stroma hücresinde ve düz kas hücresinde zayıf pozitif aktivite gösterdi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Grup I deneklerine ait mesane dokusunun epitel stroma ve düz kas tabakasında CD56 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

IL-6 ise hem epitel, hem stroma ve hem de düz kas hücrelerinde zayıf pozitif olarak boyandı (Şekil 4.5).

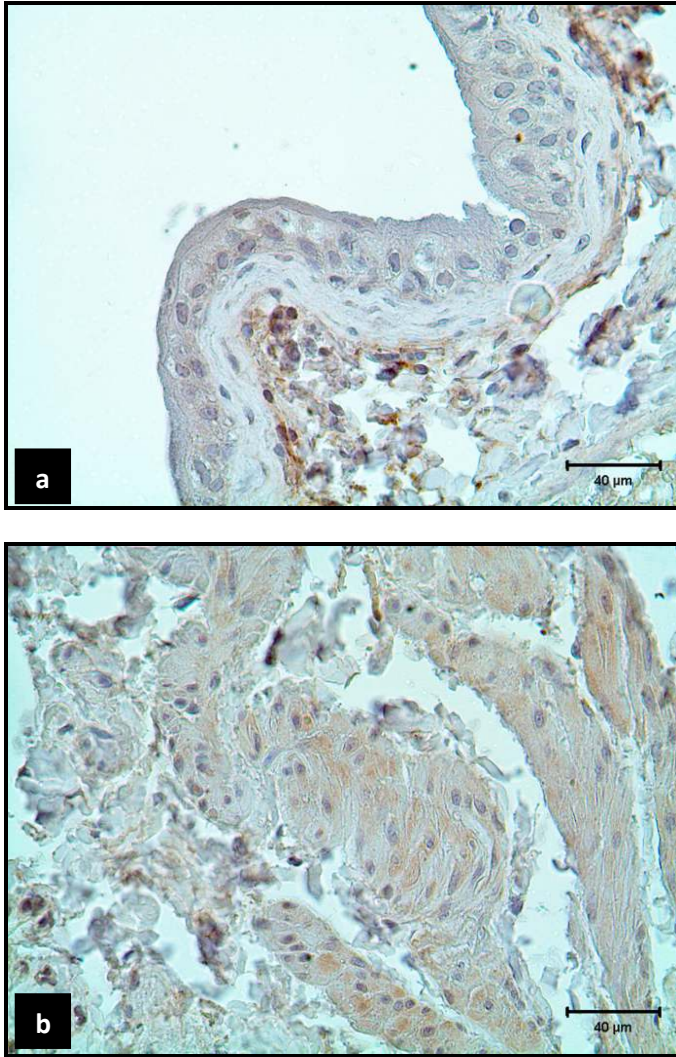


Şekil 4.5. Grup I deneklerine ait mesane dokusunda IL6 poliklonal antikorla epitel stroma ve düz kas hücrelerinin zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

Grup II'e ait immunohistokimyasal inceleme sonuçları

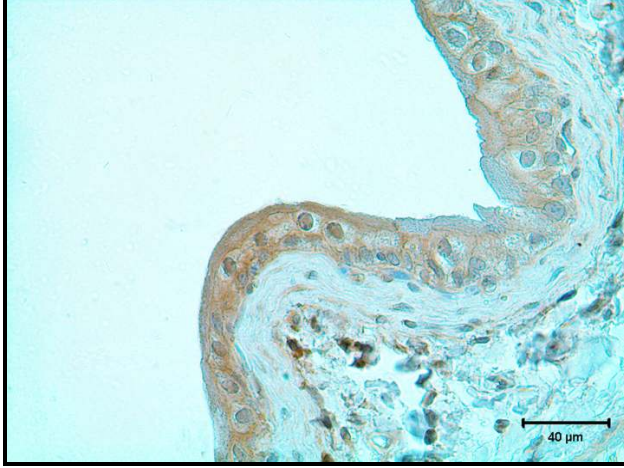
Hidroklorik asit verilen Grup II deneklerine ait mesane dokusunda yapılan CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL-6 poliklonal antikorlarla immunohistokimyasal değerlendirilmesinin semi-kantitatif analizi şu şekildeydi;

CD3 mesane epitel hücresinde zayıf pozitif aktivite gösterdi (Şekil 4.6.a). Stroma hücrelerinde çok kuvvetli pozitif boyanırken düz kas hücrelerinde ise kuvvetli pozitif olarak boyandı (Şekil 4.6.b).



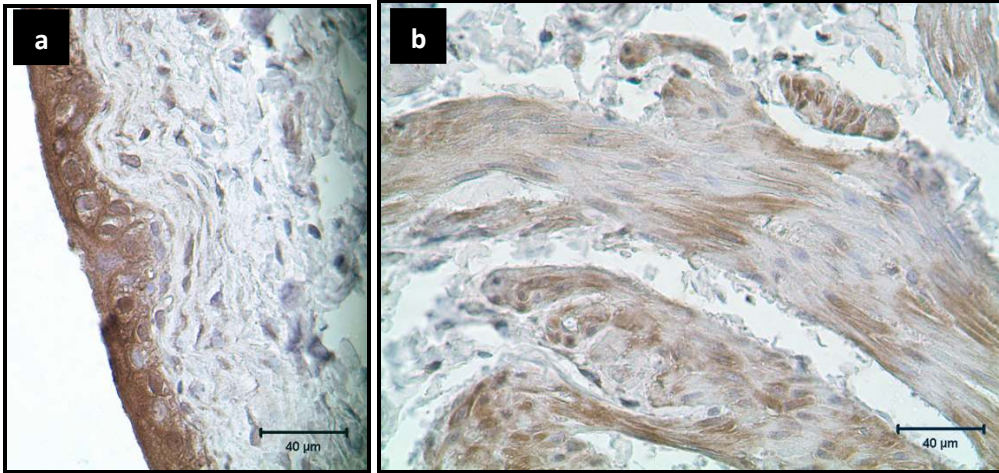
Şekil 4.6. a) Grup II deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD3 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor, **b)** Grup II deneklerine ait mesane dokusunun stroma tabakasında çok kuvvetli pozitif kas tabakasında CD3 poliklonal antikorla şiddetli pozitif boyandığı görülüyor.

CD14 mesane epitel hücresinde pozitif aktivite gösterdi. Stroma hücrelerinde kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterirken düz kas hücrelerinde ise zayıf pozitif olarak boyandı (Şekil 4.7).



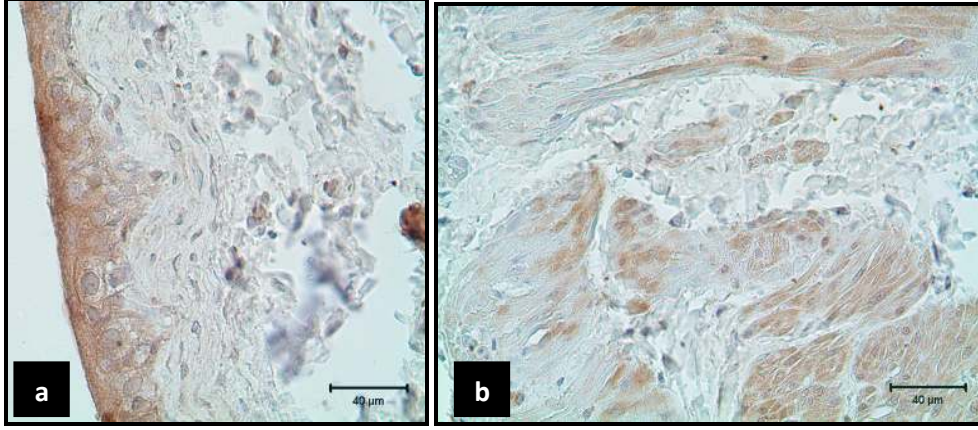
Şekil 4.7. Grup II deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD14 poliklonal antikorla pozitif stromanın kuvvetli pozitif ve düz kas tabakasında zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

CD19 mesane epitel hücresinde kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterdi (Şekil 4.8.a). Stroma hücrelerinde çok kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterirken düz kas hücrelerinde ise kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterdi (Şekil 4.8.b).



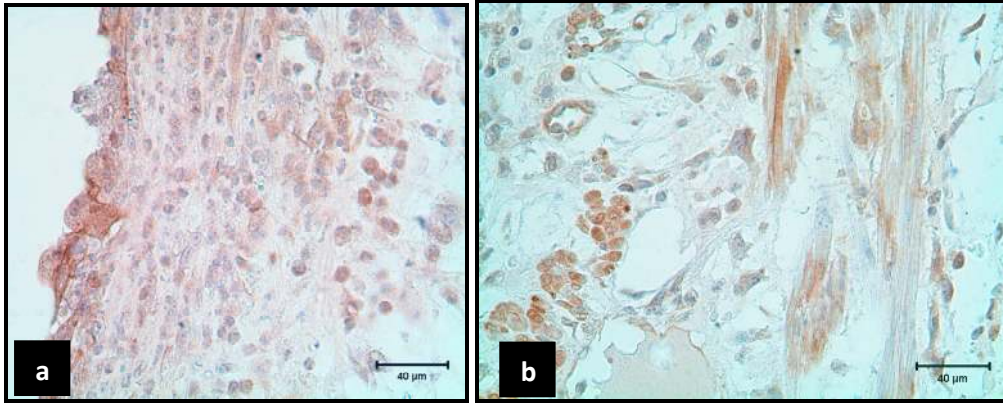
Şekil 4.8. a-b: Grup II deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD19 poliklonal antikorla kuvvetli pozitif stromanın çok kuvvetli pozitif ve düz kas tabakasında kuvvetli pozitif boyandığı görülmüştür.

CD56 mesane epitel hücresinde pozitif olarak aktivite gösterdi (Şekil 4.9.a). Stroma hücrelerinde çok kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterirken düz kas hücrelerinde ise kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterdi (Şekil 4.9.b).



Şekil 4.9. a-b: Grup II deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD56 poliklonal antikorla pozitif stromanın çok kuvvetli pozitif ve düz kas tabakasında kuvvetli pozitif boyandığı görülüyor.

IL-6 ise epitel hücrelerinde pozitif aktivite gösterirken hem stroma, hem de düz kas hücrelerinde kuvvetli pozitif olarak aktivite gösterdi (Şekil 4.10. a-b).

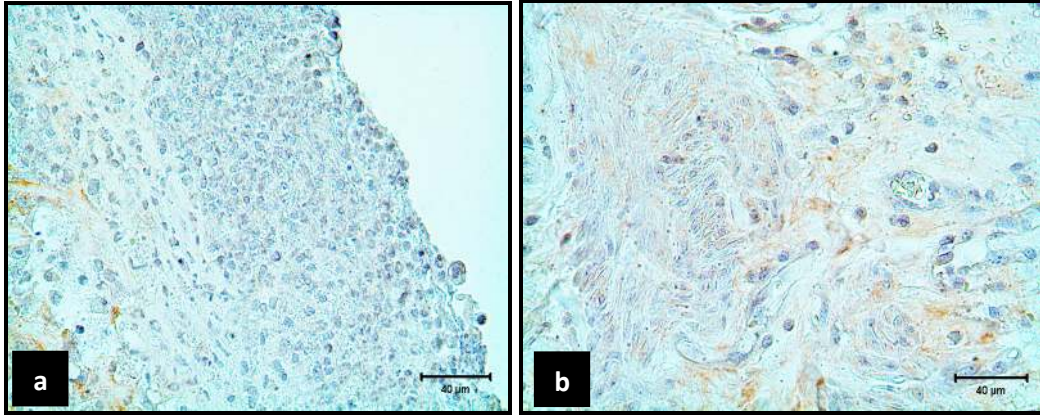


Şekil 4.10. a-b: Grup II deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında IL-6 poliklonal antikorla pozitif stromanın ve düz kas tabakasında kuvvetli pozitif boyandığı görülüyor.

Grup III'e ait immunohistokimyasal inceleme sonuçları:

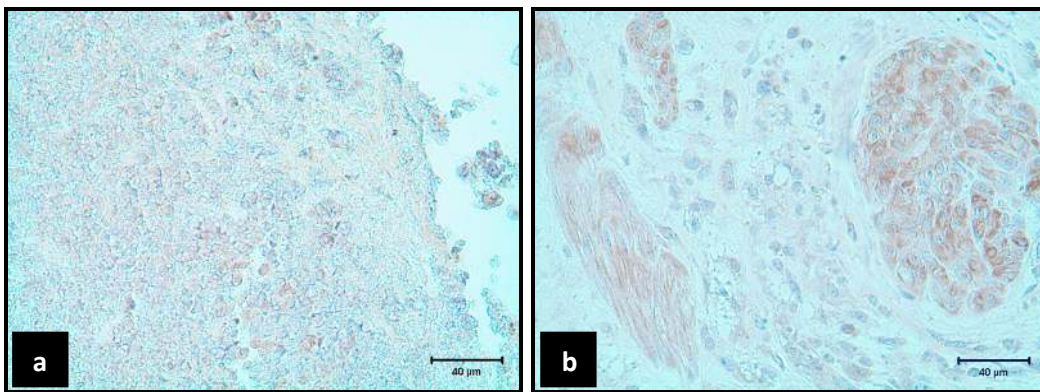
Fosfat ile tamponlanmış salin (PBS) verilen Grup III deneklerine ait mesane dokusunda yapılan CD3, CD14, CD19, CD56 ve IL-6 immunohistokimyası şu şekildeydi;

CD3 mesane epitel hücresinde aktivite göstermedi (Şekil 4.11.a). Stroma hücreleri ve düz kas hücrelerinde ise zayıf pozitif olarak boyandı (Şekil 4.11.b).



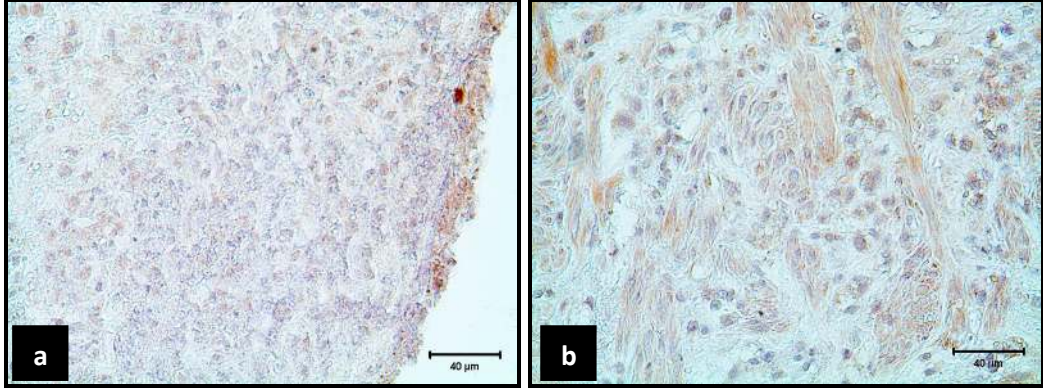
Şekil 4.11. a: Grup III deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD3 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor. **b:** Kontrol grubunda stroma ve kas tabakasında CD3 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor

CD14 mesane epitel hücresinde aktivite göstermedi (Şekil 4.12.a). Stroma hücrelerinde zayıf pozitif aktivite gösterirken düz kas hücrelerinde ise pozitif olarak boyandı (Şekil 4.12.b).



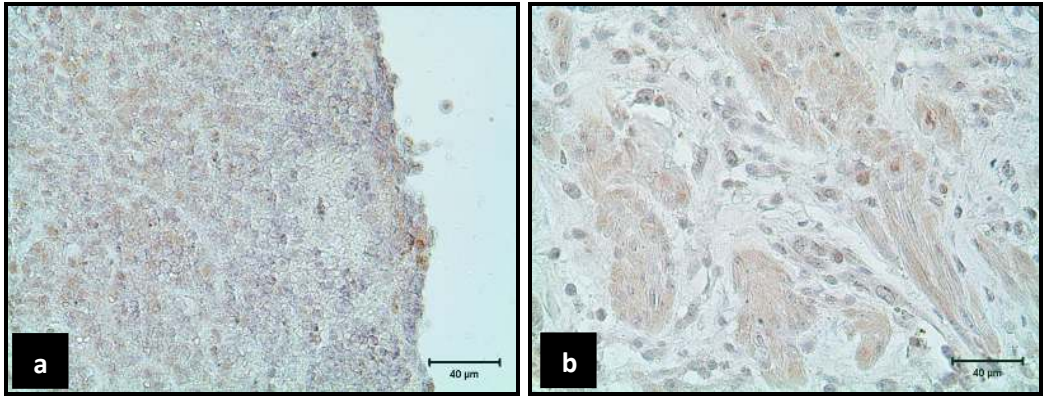
Şekil 4.12. a: Grup III deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD14 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor, **b:** Grup III deneklerine ait mesane dokusunun CD14 poliklonal antikorla stromanın zayıf pozitif kas tabakasının pozitif boyandığı görülüyor.

CD19 mesane epitel hücresinde aktivite göstermedi (Şekil 4.13.a). Stroma hücreleri ve düz kas hücrelerinde ise zayıf pozitif olarak boyandı (Şekil 4.13.b).



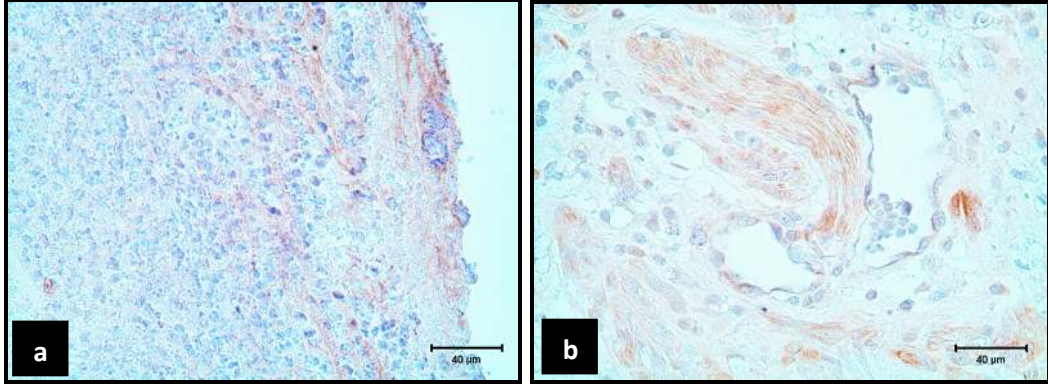
Şekil 4.13. a: Grup III deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD19 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor, **b:** Grup III deneklerine ait mesane dokusunun CD19 poliklonal antikorla stromanın ve kas tabakasının zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

CD56 mesane epitel hücresinde aktivite göstermedi (Şekil 4.14.a). Stroma hücreleri ve düz kas hücrelerinde ise zayıf pozitif olarak boyandı (Şekil 4.14.b).



Şekil 4.14. a: Grup III deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında CD56 poliklonal antikorla negatif boyandığı görülüyor, **b:** Grup III deneklerine ait mesane dokusunun CD56 poliklonal antikorla stromanın ve kas tabakasının zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

IL-6 ise hem epitel hem stroma ve hem de düz kas hücrelerinde zayıf pozitif olarak boyandı (Şekil 4.15.a - Şekil 4.15.b).



Şekil 4.15. a - b: Grup III deneklerine ait mesane dokusunun epitel tabakasında kas ve stroma tabakasında IL-6 poliklonal antikorla zayıf pozitif boyandığı görülüyor.

Poliklonal rabbit antikorlarla yapılan immunohistokimyasal boyalamalar sonrasında kimyasal sistit yapılan grupta mesane dokusunda özellikle stroma tabakasında T lenfosit, B lenfosit ve Natural killer hücrelerince çok zengin, monosit hücrelerince zengin infiltrasyona uğradığı sonucuna varıldı. Tek doz intravezikal hyaluronik asit ile tedavi edilen grupta yapılan poliklonal antikorla immunohistokimyasal boyamalar sonrasında inflamasyon hücrelerince mesane stroma tabakasında oluşan zengin infiltrasyonun ve inflamasyon şiddetinin kontrol grubu seviyelerine gerilediği görüldü (Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3).

Bu bulgular ışığında kimyasal sistit tedavisinde deneklere verilen 0.5mL, 0.8 mg/mL intravezikal hyalüronik asit instilasyonunun inflamatuvar yanıtı baskıladığı saptandı.

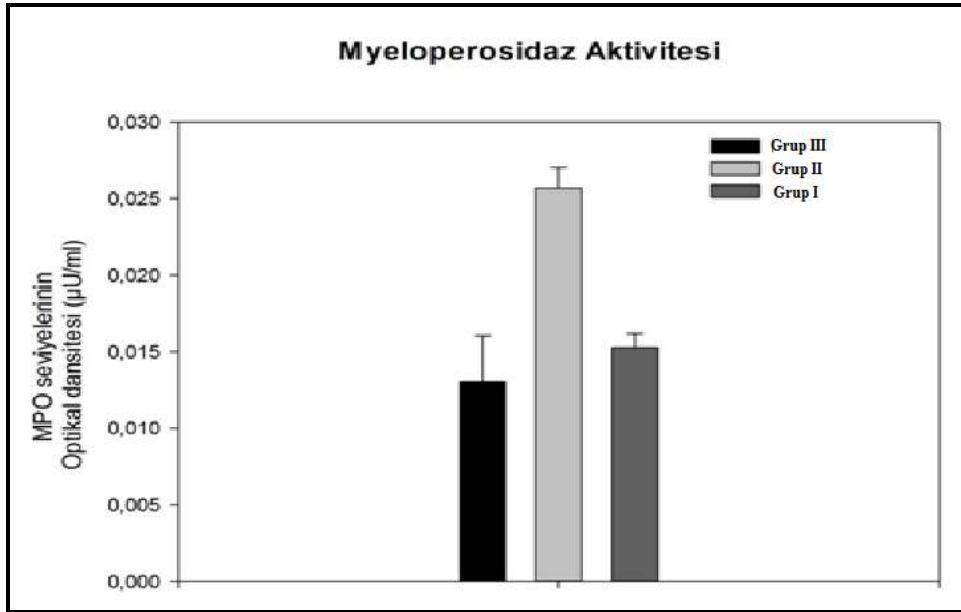
4.2. Myeloperoksidaz Assay Bulguları

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Enzimin I, II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur. Kristal yapısı X ışınlarıyla incelenmiş olup, her MPO molekülünün 2 alt birimden oluştuğu tespit edilmiştir. Toplam molekül ağırlığı 140.000 olup, iki uzun iki de kısa poliopeptit

zinciri vardır. MPO 1940'lı yıllarda Verdoperoksidaz olarak anılmakta iken sonradan Myeloperoksidaz olarak isimlendirilmiştir. Enzimin total ağırlığının ortalama %3-4'ü karbonhidrattır. Ortamda Miyeloperoksidaz aktivitesinin ölçülmesi dolaylı olarak nötrofil yoğunluğunu gösterdiği için çalışmamızda nötrofil markerı olarak MPO kullanılmıştır (87).

Çalışma verileri değerlendirildiğinde kimyasal sistit sonrasında hyalüronik asit tedavisi alan grubun (Grup I) miyeloperoksidaz aktivitesinin azaldığı ve fosfat ile tamponlanmış saline alan kontrol grubu (Grup III) seviyesine yaklaştığı gözlemlendi. Bulunan sonuçlar sigma plot programında Student T Test istatistiksel yöntemi ile hesaplandı. Ancak karşılaşılan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.16).

Bu bulgular ışığında kimyasal sistit tedavisinde deneklere verilen 0.5 mL, 0.8 mg/mL intravezikal hyalüronik asit instilasyonunun inflamatuvar yanıtı baskıladığı saptandı.



Şekil 4.16. Myeloperoksidaz aktivitesinin Grup I, Grup II ve Grup III'de değerlendirilmesi.

5. TARTIŞMA

Ağrılı Mesane Sendromu / İnterstisyel Sistit (AMS/IC) temel olarak hastalar tarafından ifade edilen ani işeme hissi ve sık idrara çıkma ile beraber görülen, bu semptomlara neden olan başka nedenlerin olmadığı, mesane ve/veya pelvik kaynaklı kronik ağrı semptomlarına dayanan bir klinik tanıdır.

Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu (ESSIC) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ağrılı mesane sendromu için "Üriner enfeksiyon veya başka patoloji yokken, gündüz ve gece artmış idrar yapma sıklığı gibi diğer semptomların eşlik ettiği mesane dolumuyla ilişkili suprapubik ağrı şikayeti" tanımını tercih etmektedirler. Amerikan Üroloji Derneği (AUA)'nin tanımında bu tür semptomların en az 6 haftalık süreklilik gerektiği belirtilmiştir. Yaygın bilimsel çabaya rağmen IC'in fizyopatolojisiyle ilgili genel bir uzlaşma ortaya konulamamıştır.

İlk defa 1887'de Skene tarafından tanımlanan IC tanısı dışlama ile konulur. NIDDK dışlama kriterleri bu konuda temeldir (Çizelge 2.2).

İntersitisyel sistitin etiyolojisi henüz netleşmemiştir. Genel olarak mesane epitel disfonksiyonu, mast hücresi aktivasyonu, mesane ve duysal sinir upregülasyonunu içeren multifaktöriyel ve ilerleyici bir rahatsızlık olduğu düşünülmektedir. İnterstisyel sistitin sebebi olarak enfeksiyon, otoimmünite, nörojenik, glikozaminoglikan (GAG) tabakası fonksiyon bozukluğu ve mast hücre anormallikleri gibi birçok neden düşünülmüştür.

İntertisyel sistit hayvan modellerindeki çalışmalar semptomların kaynağı olarak, nötrofil infiltrasyonu, mesanede bazı inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve inflamatuvar gen ekspresyonunda artışı göstermişlerdir (88,89). Mast hücre aktivasyonu ve mesane bariyerindeki bozulmanın interstisyel sistitteki inflamasyonun diğer önemli sebepleri olduğuna inanılmaktadır. C-liferi, mesane üroepitelyum ve submukoza içinde bulunmaktadır. Mesaneden kaynaklanan afferent sinirlerin çoğunluğu sessizdir. Fakat uzun süreli stimülasyon, bu sessiz C-liferi aktif hale getirir. GAG tabakasının koruyucu etkileri bir şekilde azaldığında, potasyum iyonları, C-lifleri depolarize edip aktifleştirerek ağrıya neden olurlar. Mast hücreleri çoğu hastada aktive edilebilir ve salınan histamin, ağrı

nörotransmitteri substans P salınımına neden olur. Sonuçta ağrı yayan C lifleri prolifer eder (90).

IC, etiyolojik olarak multifaktoriyel bir hastalık olup, bununla bağlantılı olarak gerek tanı gerekse tedavi seçenekleri açısından günümüzde yetersizlikler içermektedir. Mevcut tedavi metodları ile hastalarda sınırlı semptomatik ve histopatolojik iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca klinik düzelme gösteren hastaların çoğunda semptomlar bir süre sonra tekrarlayabilmektedir (7). Kyoto'daki IC konulu uluslararası toplantıda, IC'nin tanı ve tedavisine yönelik bilimsel temeller gözden geçirilmiş, bir çok tanı ve tedavi yönteminin yetersiz olduğu onaylanmıştır (91). Sendromun tanısında kullanılan NIDDK kriterleri hastalarda birçok hastalığın ekarte edilmesini gerektirmektedir (7,58). 1987 yılında oluşturulan NIDDK kriterlerinin gerekliliği günümüzde halen tartışma konusudur (92). Çeşitli alternatif kriterler (Interstitial Cystitis Data Base Study-ICDB Study) ile nispeten daha katı olan NIDDK kriterlerinde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır.

Halen sendrom ile ilgili olarak tanı kriterlerinde tam bir fikir birliği sağlanmış değildir (7,92). Bazı otörler herhangi bir kriter kullanmadan sadece semptomatoloji ve sistoskopi ile diğer hastalıklar dışlanarak IC tanısı konulabileceğini söylemektedirler (93).

Sendromun saptanma yaşı yaklaşık 4. dekattır (7). Driscoll ve arkadaşları çalışmalarında IC'in saptanmasında ortalama yaşı 44 olarak vermişlerdir. Yine aynı çalışmada semptomların başlangıcından sonra geçen süre 5 yıl olarak bulunmuştur (94).

Staehelin ve ark'nın 1972'de luminal membran geçirgenliğinde bariyer oluşturabilecek lipid veya benzeri yapıların önemini belirtmelerinden sonra, Parsons ve arkadaşları, mesane epitel yüzeyini örten ve glikozaminoglikanlardan oluşan yüzey mukus tabakasının, bakteri veya potansiyel zararlı idrar içeriklerine karşı birincil savunma mekanizması olabileceğini ileri sürmüşlerdir (44).

Yakın bir zamana kadar interstisiyel sistit araştırmalarında yalnızca klinik materyal kullanılabilirken, deneysel çalışmalarla birlikte hayvan modelleri oluşturulmuştur. İlk olarak otoimmün fare modeli (95), kobay modeli (96) ve kedigillerde doğal olarak görülen "feline" modelinin bildirilmesinden sonra

Parsons ve arkadaşları tarafından, sıçanlarda protamin sülfat ve lipopolisakkarid verilmesi ile oluşan mesane hasarı modeli ortaya atılmıştır (95).

Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan kimyasal sistit modelleri gerek lökosit sayıları gerekse mast hücre sayıları yönünden karşılaştırıldıklarında intersitisyel sistit ile benzerlik gösterdiği, bu yüzden de intersitisyel sistitin hayvan modeli oluşturulabileceği ve çalışmaların bu şekilde yapılabileceği gösterilmiştir. İntersitisyel sistit modeli, protamin sülfat, sisklofosfamid, HCL ve sükralfat ile oluşturulabilmektedir (97,98). Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada intersitisyel sistit oluşturmak için HCL kullandık ve patolojik olarak IC ile benzerlik literatürler ile uyumlu bulundu.

Parsons ve arkadaşları daha önceleri interstisyel sistitli hastalarda yaptıkları çalışmalarda protamin sülfat ile glikozaminoglikan inaktivasyonuna değinmişlerdir. Yüzey GAG tabakasının bildirilen çok sayıda fonksiyonu arasında, yüzeye madde tutunmasına engel olması ve transepitelyal molekül hareketlerinin düzenlenmesi sayılabilir. Negatif yüklü sülfat içeren bu polisakkaridler, yüksek oranda hidrofilik özellikte olduklarından, hücre yüzeyi ile idrar arasında, fiziksel bir bariyer niteliğinde ince bir tabaka oluşturmaktadırlar (99).

İnterstisyel sistitte mast hücrelerinin rolüne ait farklı görüşler bulunmaktadır (100). Kontrollere oranla IC'li hastalarda mast hücre sayısı artışı bildirilse de diğer mesane hastalıkları ile karşılaştırıldığında durum tartışmalıdır (100). IC'te mast hücrelerinin sayıca artışından çok aktivasyonu (degranulasyon göstermesi) ayırt edici bir özellik olarak düşünülmektedir.

IC'te neredeyse hastaları takip eden hekim sayısı kadar farklı sayıda tedaviyi belirleme yolları vardır. Genel bir kural olarak nadir izlenen Hunner ülserlerinin transüretal fulgurasyonu ya da rezeksiyonu haricinde, cerrahi son seçenek olmalıdır. Hastalığın doğal öyküsü nedeniyle, en iyi yaklaşım tedavi seçenekleri arasında dikkatlice ilerlemektir (101).

Yeni teşhis edilmiş hastaları eş zamanlı olarak çok sayıda ilaca başlatmak beraberinde bir takım sorunlar da getirmektedir. Otörler en azından başlangıç aşamasında sadece bir tedavi yönteminin uygulanması gerektiğini savunmaktadırlar. Hekimler hastalarının aktivitelerini maksimum düzeye

çıkarmalarını ve yaşamlarını mümkün olduğunca normal yaşayarak, içinde bulundukları durumun esiri haline gelmemeleri doğrultusunda yönlendirmelidirler. Bazı aktivitelerin ya da yiyeceklerin semptomları arttırdığı biliniyorsa da, hastalığın doğal seyrini negatif yönde etkileyen bu tip bir etken ortaya konulamamıştır. Katı kısıtlamalar ve diyet, belli hastalarda semptomlarda iyileşme yaptığı kesin olarak bilinmiyorsa uygulanmamalıdır.

Kural olarak, eğer hasta ilk yapılan mesane distansiyonu ve kişisel yardım protokollerinden fayda görmüyorsa, tedaviye noninvaziv bir yolla başlamak için oral olarak amitriptilin ya da hidroksizin kullanılabilir. 6 ile 10 hafta arasında yeterli cevap alınamayan ya da tedaviyi tolere edemeyen hastalarda oral sodyum pentozan polifosfat (PPS) başlanabilir. Eğer hiç bir yanıt yoksa antihistaminik ya da trisiklik antidepresan kesilebilir, sınırlı bir yanıt varsa kullanılmaya devam edilebilir. Sodyum PPS'in hastaların yaklaşık 1/3'ünde etkili olması beklenir. Eğer 6- 9 ay içerisinde herhangi bir yanıt yoksa daha fazla devam etmenin hiç bir yararı yoktur.

Hastalar oral tedaviden hiç veya kısa süreli fayda görüyorlarsa, 2. basamakta intravezikal ilaçları kullanmak doğru olur. Bu maddeler genel anlamda, inflamasyonu ve mesanenin bariyer etkisini düzeltmekte, idrarın kimyasal zararını azaltmaktadırlar. İntravezikal tedaviler, tek başına veya kombine kullanılmalarında AMS/İC'de semptomların alevlenmesi üzerinde hızlı düzelmeye sağlayabilecek yeni ve umut vaat eden bir tedavi modalitesi olarak görülmektedir. İntravezikal uygulamanın invaziv bir işlem olması bir dezavantaj olsa da tedavinin sistemik olmadan hedefe yüksek konsantrasyonlarda uygulanabilmesi en önemli avantajıdır.

Hyaluronik asit mesanenin mevcut GAG tabakasında normelde bulunan bir ajandır. Hyaluronik asit etkinliğini; GAG tabakasına entegre olarak, idrar-doku bariyerini güçlendirerek ve inflamatuvar süreçte meydana gelen lökosit migrasyonu, immün komplekslerin adezyonu ve özel reseptörlere (I-CAM 1, CD 44) bağlanmayı inhibe ederek oluşturduğu antiinflamatuvar etkiyle sağlamaktadır (102,103,104).

NIDDK kriterlerine göre AMS/İC olan 20 kadın hastayı kapsayan ve ilk ay haftada bir, takiben iki ay boyunca ayda bir intravezikal instillasyon şeklinde

hyaluronik asit uygulaması yapılan hastaların %65'i tedaviye yanıt vermiş (noktüride %40, ağrıda %30) ve aylık instilasyona 3 yıl boyunca devam etmişlerdir. Bu hastaların %50'si 3 yıl içinde tam remisyona nedeniyle tedaviye son vermişler, kalan hastalar kısmi yanıt veren grup olarak aylık instillasyonlara devam etmişlerdir (85).

Hyalüronik asit tedavi etkinliğini ürodinamik olarak öngörme üzerine yapılan bir çalışmada interstisyel sistitli 48 hasta incelenmiştir. Hastalar %0.9 NaCl çözeltisi ile saptanan maksimum mesane kapasiteleri ve mesanenin 0.2 mol/l KCl çözeltisi ile doldurularak belirlenen kapasite azalmasına göre 4 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalarda hyalüronik asitle semptomlarda düzelme görülmüştür. En belirgin düzelme, mesane kapasitesinde %30'dan fazla azalma saptanan grupta tespit edilmiştir. 350 ml'den daha az olan maksimum mesane kapasitesi ilerlemiş hastalığın göstergesi olabileceğinin öne sürülmesi bu çalışmadan elde edilen ikincil sonuçtur (105).

Hyaluronik asit tedavisinin 5 yıl gibi uzun takibine ait sonuçları içeren bir çalışmada, 48 hastanın 24'ünde 5 yıl içinde tam remisyona sağlanmış, semptomları tekrarlayan 20 hasta ise hyaluronik asit idame tedavisinden fayda görmüştür. Sadece dört hasta tedaviden fayda görmemiştir (106).

Yapılan başka bir çalışmada IC'li hastalara hyaluronik asit verilmesi mesane yüzeyini korumak için düşünülen ve çalışma sonucunda yarar gösteren bir tedavi olmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre hyaluronik asit tedavisinin 25 hasta üzerinde IC'de semptomları geriletme oranı ilk 4 hafta %56, yedinci haftanın sonunda %71 olarak bildirildi. Ancak tedavinin etkinliği 24. haftadan sonra azalmıştır. Çalışmaya kabul edilen hastalar arasında hyaluronik asit tedavisine ait anlamlı toksisite saptanmamıştır (77).

İntravezikal hyaluronik asit tedavisi AMS/IC tedavisinde bir umut olmuştur (107,108). Aslına bakılırsa hyaluronik asit mesane epitelinin GAG tabakasının önemli bir bileşenidir. Hyaluronik asidin dışarıdan verilmesi ile miktarını artırma formülü bariyer fonksiyonunu kuvvetlendirerek GAG tabakasının bütünlüğünü geri verebilir. Ancak GAG replasman tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için bazı anketlerin dışında herhangi bir objektif değerlendirme aracı bulunmamaktadır (109).

Çalışmamızda HCl verilerek oluşturulan kimyasal sistitin yarattığı histopatolojik değişiklikler benzer literatür bulguları ile karşılaştırıldığında hayvan modelimizin çalışma için uygun olduğunu gösterilmiştir.

Ardından uygulanan tek dozluk hyaluronik asit tedavisinin oluşan sistit tablosunu düzelttiği de gerek immunohistokimyasal, gerekse myeloperoksidaz aktivitesi değerlendirilmesi ile kanıtlanmıştır. MPO seviyesindeki düzelmelerin istatistiksel değerinin olmaması ise tedavinin tek doz olmasından kaynaklanabilir. İntravezikal idame tedavileri üzerinde yapılacak çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olabilir.

Literatürde çalışmamıza en yakın araştırmalardan birisi Yi Song Lv. ve ark. tarafından 2013 yılında Japonya'dan yayınlanmıştır. Protamin sülfat ile kimyasal sistit yapılan rat modelleri intravezikal hyaluronik asit ile tedavi edilmiş bulgular immunohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiş ve inflamasyonun şiddeti için IL-6 seviyelerine bakılmıştır. İnflamasyonun şiddeti ile korelasyon gösteren IL-6 seviyeleri kimyasal sistit oluşturulan grupta pik seviyelere yükselmiş, kimyasal sistit sonrasında tek doz hyaluronik asit ile tedavi edilen grupta ise IL-6 seviyelerinde anlamlı düşme saptanmıştır (78). Bunun için belki de IL-6 seviyesi GAG replasman tedavisinin başarısını göstermek için en objektif parametredir (78).

Bizim çalışmamızda da HCl ile kimyasal sistit yapılan Grup II deneklerin immunohistokimyasal değerlendirilmesinde IL-6 seviyeleri özellikle stroma ve düz kas tabakasında kuvvetli pozitif saptanmıştır. Tek doz intravezikal hyaluronik asit tedavisi sonrasında Grup I deneklerin mesanesinin immunohistokimyasal değerlendirilmesinde IL-6 seviyeleri zayıf pozitif boyanarak anlamlı düşme göstermiştir. Elde edilen bu sonuçlar önceki literatür çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur.

Ayrıca myeloperoksidaz aktivite seviyesi ve immunohistokimyasal diğer belirteçler olan CD3, CD14, CD19 ve CD56'da hyaluronik asit tedavisi alan grupta uygulama sonrasında kontrol grubu ratların düzeyine yaklaştığı saptanmış, normale yakın mukoza, sağlam epitel ve bazal membran tabakasının varlığı gözlenmiştir.

Hyaluronik asitin intravezikal uygulanması mesane yüzeyini korumak ve mevcut GAG tabakasını güçlendirmek için düşünülmektedir ve klinik çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (77). Yapılan bir klinik çalışmada 4-6 haftalık haftada bir ve sonra ayda bir intravezikal hyaluronik asit tedavisi sonucu %30'dan %71'e kadar faydalanım olduğu hesaplanmıştır (77).

Literatür incelemelerince hyaluronik asit ile intravezikal tedavi sonrası hastanın yaşam kalitesini düşürecek önemli morbiditeden bahsedilmemektedir. Ancak tedavinin intraüretral bir kateter ile uygulanması ve sağlık personeli yardımı ile sağlık kuruluşunda tatbik edilmek zorunda olması oral tedaviyle kıyaslanınca göreceli handikaplarıdır.

Literatürde IC'de intravezikal hyaluronik asit tedavisi ile yapılan benzer çalışmalar vardır. Ancak hyaluronik asit tedavisi sonuçlarının miyeloperoksidaz assay ve immunohistokimyasal çalışmalar ile beraber değerlendirildiği başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan orjinal nitelikli olup, bulgular hyaluronik asit tedavisinin söz konusu enflamatuvar hücreleri kontrol grubuyla kıyaslanabilir düzeyde azalttığı yönündedir (Bkz. Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3).

Gerek maliyetinin, gerekse yan etkilerinin az olması hyaluronik asit'in IC tedavisinde en başta tercih edilebilecek ilaçlardan biri olmasını sağlayabilir. Bununla beraber hyaluronik asit tedavisinin uzun dönem sonuçlarının, mesane kapasitesi ve kompliansı üzerine fonksiyonel etkilerinin, GAG tabakasının onarımını sağlayan diğer yöntemler ile kombine kullanılmasının, hyalüronik asitin saptadığımız topikal etkilerini ne derecede etkileyeceğini belirlemek için geniş kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

- ✓ İntravezikal hyalüronik asit tedavisi ile inflamatuvar hücreler olan nötrofil (miyeloperoksidaz aktivitesi) monosit (CD14) natural killer (CD56) ve T lenfosit (CD3), B lenfosit (CD19) hücrelerinin baskılandığı, mesane mukozal ve basal membran bütünlüğünün korunduğu ve böylece histopatolojik düzelme saptandığı görülmüştür.
- ✓ İntravezikal hyaluronik asit, kullanım kolaylığı, yan etkilerinin az olması, maliyetinin ucuzluğu, ayaktan uygulanabilir olması bakımından IC tanılı hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir.
- ✓ Çalışmamızda tek doz intravezikal hyaluronik asit tedavisi değerlendirilmiş olup uzun dönem idame tedavisinin sonuçları konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Deneyisel İnterstisiyel Sistit Modelinde İntravezikal Hyaluronik Asit Uygulamasının İnflamatuvar Hücreler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Ağrılı Mesane Sendromu (AMS) / İnterstisiyel Sistit (IC) üroloji dünyasında büyük önemini sürdürmektedir. Tanımı, terimlendirilmesi hatta epidemiyolojisi henüz kesinlik kazanmamış olup, doğal seyri hala takip edilmektedir.

Steril bir mesane hastalığı olan IC daha çok genç ve orta yaş kadınlarda görülen ve bu bulgulara neden olabilecek diğer patolojilerin dışlanması ile ortaya konulan bir hastalıktır. IC 6 aydan uzun süren idrara sık çıkma ve irritatif semptomlar, suprapubik/pelvik ağrı gibi klinik semptomları olan steril bir mesane hastalığıdır.

IC etiyooloji kesin olarak bilinmemekle birlikte, teoriler arasında enfeksiyon, otoimmunité, genetik, idrarda toksik maddelerin varlığı, sigara, kötü diyet ve psikiyatrik sebepler belirtilmiştir.

Her ne kadar IC başlı başına bir mesane problemi olarak görülse de, ek hastalıkların yaygınlığını araştıran modern çalışmalar IC'nin "kronik pelvik ağrısı" denilen ve mesane rahatsızlığı belirtilerinden daha geniş sistemik visseral problemlerle ortaya çıkan bir tablo olduğunu ortaya koymuştur.

Sıklıkla beraberinde bulunabilen hastalıklar inflamatuvar barsak hastalığı, endometriozis, fibromyalji, panik bozukluklar jinekolojik hastalıklar, crohn hastalığı sıralanabilir.

Sebebi kesin bilinmemekle birlikte, mesane semptomları transizyonel epitel hücre duvarında lokalize olan bariyerin impermeabilite eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Normalde mesane ürotelyumu memeli membranlar içinde en az geçirgenliğe sahiptir. IC durumunda ürotelyum şemsiye hücrelerinin kısmi kaybından kaynaklı disfonksiyonel bir hal almakta ve düz kaslarda multipl değişikliklerin diferansiyasyonundan ve bariyer kaynaklı proteinlerdeki bozukluklardan ortaya çıkabilmektedir.

Birçok teori ortaya atılmasına karşın IC patogenezindeki merkezi rolün inflamasyon olduğu elektron mikroskobu kullanılan hayvan ve insan

alışmalarında teyit edilmiştir. Etiyoloji ne olursa olsun eğer zararlı uyaran kronik olarak devam ediyorsa inflamasyona neden olur. Sonuç olarak bu kısır döngü mesane epitelyumunda ve glikozaminoglikan (GAG) tabakasında yaralanma ile sonuçlanır.

Normal mesane epitelyumu kondroitin sülfat, hyaluronik asit, müsin gibi glikozaminoglikan tabakası ile kaplıdır. IC sonucunda ise üroepitelyumun bu musinöz ve GAG tabakasında artmış permabilite artışı ve K gibi ürener katyonlara karşı değişken geçirgenlik söz konusu olur. Hasar ayrıca ürotelyumda aşırı sitokin üretimi ve mast hücre aktivasyonu ile sonuçlanır. K iyonu permabilitesindeki değişkenlik ise bu aktivasyonu tetikler. Üroepitelyumdaki artan sitokinler, nörotransmitterler, antiproliferatif faktör (AFP) ve mast hücreleri ise IC'li hastalarda hiperaleji ile sonuçlanır. AFP normal ürotelyal epitelde permabilite artışına neden olurken, aynı zamanda sitokinlerin salınımını ise artırır. Enflamasyon sonucunda submukoza tabakasında ve daha az oranda olmak üzere detrusör tabakasında lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücre sayısı artışı izlenir. Daha az olarak nötrofil eozonofil lenfositler ve histiyositler izlenir.

Klasik olarak IC'li hastanın mesane mukazasında Hunner's ülseri görülür. İmmunohistokimyasal tekniklerle yapılan incelemelerde klasik ülseratif IC vakalarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu 6-10 kat artarken, klasik olmayan non-ülseratif IC vakalarında yaklaşık 2 kat artış gösterir.

IC'de birkaç tedavi etkili olmakla birlikte, bunlar arasında en etkili olanı GAG'ın intravezikal olarak hasta mesanelerindeki eksik GAG tabakasına eklenmesidir. Hyaluronik asitin intravesikal uygulanması mesane yüzeyini korumak için düşünülmektedir ve klinik çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir klinik çalışmada 4 haftalık intravesikal hyaluronik asit tedavisi sonucu faydalanım %56, yedi haftalık tedavi sonrasında ise faydalanım %71 olarak hesaplanmıştır. Akut asit hasarlı fare ve sıçan mesanelerini kullanan çalışmalar intravesikal hyaluronik asit tedavisinin IL-6 seviyesini azaltmasının yanı sıra inflamasyonu ve işeme sıklığını da azalttığı yönündedir. IL-6 seviyesi ise inflamasyonun şiddeti ve işeme sıklığı ile doğru orantılıdır.

Çalışmamızda inflamasyonun ve inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi için rabbit poliklonal antikorlar ve miyeloperoksidaz aktivitesi kullanıldı. T lenfosit

infiltrasyonunu göstermek için CD3, monosit infiltrasyonunu göstermek için CD14, B lenfosit infiltrasyonunu göstermek için CD19, natural killer infiltrasyonunu göstermek için CD56 nötrofil yanıtını değerlendirmek için miyeloperoksidaz aktivitesi ve inflamasyon yanıtını değerlendirmek için IL-6 poliklonal antikorlarına bakıldı.

Çalışmanın sonucunda kimyasal sistit sonrasında hyaluronik asit ile intravezikal tek doz tedavi edilen grupta miyeloperoksidaz aktivitesinin kontrol grubuna yaklaştığı saptandı. Rabbit poliklonal antikorlarla bakılan ve semikantitatif değerlendirme ile hesaplanan inflamasyon ve inflamatuvar diğer hücrelerin seviyelerinin (B lenfosit, T lenfosit, Natural Killer, Monosit) tedavi grubunda çalışma sonrasında kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığı saptandı.

Bu çalışma sonucunda intravezikal hyalüronik asit tedavisi ile inflamatuvar hücreler olan nötrofil (miyeloperoksidaz aktivitesi), monosit (CD14), natural killer (CD56), T lenfosit (CD3) ve B lenfosit (CD19) hücrelerinin baskılandığı, mesane mukozal bütünlüğünün korunduğu ve böylece histopatolojik düzelme saptandığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: İnterstisyel sistit, GAG, hyaluronik asit, inflamasyon.

8. ABSTRACT

The Evaluation of Intravesicale Hyaluronic Acid Application Effect at the Inflammatory Cells in the Experimental Model of Interstitial Cystitis

The great importance of painful bladder syndrome/interstitial cystitis is continuing in the urology. Definition, nomenclature even the epidemiology has not obtained certainly, the natural progress has been still following up.

Interstitial cystitis (IC) complex is a syndrome characterized by a variety of symptoms lasting longer than 6 months-lower abdominal pain, compression and irritative symptoms. IC is a disease often seen in young and middle-aged women and revealed by exclusion of other pathologies without basing on any reason. It is thought that autoimmunity, subclinical and/or chronic infection, smoking poor diet and etc. may cause the genetic etiology of IC of which the exact cause is still unknown. Much as IC is mainly considered as a bladder problem, modern studies investigating the prevalence of comorbid diseases have revealed the fact that IC can be found along with systemic visceral problems called as "chronic pelvic pain" which have broader symptoms than bladder disease. Inflammatory bowel diseases, endometriosis, fibromyalgia, panic disorders, gynecological diseases, Crohn's disease and etc. are the diseases usually accompanied with it.

Nevertheless, although the cause is still not known precisely, bladder symptoms stem from the lack of impermeability of the barrier is localized in the cell wall of transitional epithelium. Normally, the bladder urothelium has the least permeability in mammalian membranes, however in case of IC, it becomes dysfunctional due to the partial loss of the urothelium umbrella cells and as we mentioned earlier this case may occur because of the differentiation of multiple changes in the smooth muscles and the protein disorders due to barrier. Although many theories have been put forward, it has been confirmed in animal and human studies in which electron microscope is utilized that inflammation has the central role in the pathogenesis of IC. Whatever the etiology is, persisting noxious stimulus causes chronic inflammation. As a result, this vicious cycle results with injury in bladder epithelium and the glycosaminoglycan (GAG) layer. Normal

bladder epithelium is covered by a glycosaminoglycan layer such as chondroitin sulfate, hyaluronic acid and mucin. As a result of IC, increased permeability in this mucinous and GAG layer and variable permeability against urinary cations such as K take place. Damage can also result in excessive production of cytokines in urothelium and mast cell activation. Variability in the K ion permeability triggers the activation. The cytokines, neurotransmitters, antiproliferative factor (AFP) and mast cells increasing in the urothelium result in hyperalgesia in the IC patients. AFP may cause increase in permeability in normal urothelial epithelium and increases the release of cytokines at the same time. An increase in number of mast cells both in the submucosal layer and the detrusor layer is observed as a result of inflammation. Hunner's ulcer is seen classically in the bladder mucosa of the patient. Mast cells have increased by 6 to 10 times in examinations performed with immunohistochemical techniques in classic cases of ulcerative IC while increase of mast cells in the non-classical ulcerative IC cases is approximately by 2 times.

Although several treatments are effective in the treatment of IC the most effective one among them is the replacement of GAG with deficient GAG layer in the bladder of patients. Applying hyaluronic acid intravesically is thought to protect the bladder surface and has proved to be useful in clinical studies. In a clinical study benefit obtained from a 4-week intravesical hyaluronic acid therapy was calculated as 56% and as 71% after a 7-week treatment. Studies using acute acid damaged mouse and rat bladders have revealed that intravesical hyaluronic acid treatment reduces the IL-6 level as well as reducing the inflammation and frequency of urination. And IL-6 level is directly proportional to the severity of inflammation and frequency of urination.

In our study we used rabbit polyclonal antibodies and myeloperoxidase activity to indicate inflammation and inflammatory cells. We investigated CD3 to indicate T cell Lymphocytes infiltration, CD14 to indicate the monocyte infiltration, CD19 to indicate the B cell lymphocytes infiltration, CD56 to indicate the natural killer infiltration, myeloperoxidase activity to evaluate the response of the neutrophils, IL-6 to evaluate the response of inflammation.

At the end of the study, it was seen that the activity at MPO in the group which was treated with single dose intravesical hyaluronic acid was close to that in the control group. Also it was found that the levels of inflammation and inflammatory cells (B cell Lymphocytes, T cell lymphocytes, Natural killer, Monocytes) in the therapy group determined by using rabbit polyclonal antibodies and were evaluated with semi-quantitative methods were close to that in the control group.

The result of this study with the intravesical hyaluronic acid treatment inflammatory cells neutrophils (myeloperoxidase activity), monocytes (CD14), Natural killers (CD56), B cell Lymphocytes (CD19), and T cell lymphocytes (CD3) are suppressed, bladder mucosal integrity is protected, thus histopathologic improvement is detected.

Key words: Interstitial cystitis, GAG, hyaluronic acid, inflammation.

9. KAYNAKLAR

1. Lewis Warren H, The Urinary Bladder. In: Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH. Anatomy of the human body by Henry Gray (37 ed.). Churchill Livingstone London 1989; 1416-21.
2. Chancellor MB, Yoshimura N. Voiding Function And Dysfunction. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. Campbell's Urology (8.ed.). Philadelphia, WB Saunders Co 2006; 2: 829-75.
3. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL. The standardization of terminology lower tract function. Scand J Urol Nephrol 1988; 114: 5.
4. Blaivas JG, Olsson JA. Stress incontinence; classification and surgical approach. J Urol 1988; 139: 727.
5. McGuire EJ, Lytton B, Pepe V. Stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1976; 47: 255.
6. Wein AJ, Barret DM. Flow evaluation and simultaneous external sphincter electromyography in clinical urodynamics. J Urol 1981; 125(4): 538-41.
7. Hanno PM. Ağrılı mesane sendromu(İnterstisyel sistit) ve ilişkili hastalıklar Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. Campbell's urology (10.ed). Philadelphia, WB Saunders Co 2002; 1: 357-401.
8. Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-78.
9. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, MD, August 28–29, 1987. J Urol 1988; 140: 203-6.
10. Held PJ, Hanno PM, Wein AJ: Epidemiology of interstitial cystitis: 2. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, ed. Interstitial cystitis, London: Springer-Verlag 1990; 29-48.
11. Rabe HH, Gotoh M, Momose H. The place of cystoscopy and hydrodistension in the diagnosis of interstitial cystitis: a potpourri of opinions emanating from an International Consultation on IC in Kyoto. Int J Urol 2003; 10 Suppl: S16-8.
12. Meijlink JM. Interstitial cystitis: Diagnosis and Treatment 2004, IICPN Publ Nr
13. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: Report of cases. Boston Med Surg 1915; 172: 660-4.

14. Held PJ, Hanno PM, Wein AJ: Epidemiology of interstitial cystitis: 2. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, ed. *Interstitial cystitis*, London: Springer-Verlag 1990; 29-48.
15. Porru D, Politano R, Gerardini M. Different clinical presentation of interstitial cystitis syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 198-202.
16. Bracis R, Sanders CV, Gilbert DN: Methicillin hemorrhagic cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 438-9.
17. Moller NE. Carbenicillin-induced hemorrhagic cystitis. *Lancet* 1978; 2: 946.
18. Marx CM, Alpert SE: Ticarcillin-induced cystitis. *Am J Dis Child* 1984; 138: 670-2.
19. Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM: Nitrofurantoin not surface active agent in rabbit urinary bladder. *Urology* 1987; 29: 534-7.
20. Trelstad RL. Glycosaminoglycans, mortar, matrix, mentor. *Lab Invest* 1985; 53: 1-4.
21. Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 1993; 328: 257-65.
22. Abraham SN, Malaviya R: Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun* 1997; 65: 3501-8.
23. Simmons JL. Interstitial cystitis: an explanation for the beneficial effect of an antihistamine. *J Urol* 1961; 85: 149-55.
24. Bhone AW, Hodson JM, Rebuck JW, et al: An abnormal leukocyte response in interstitial cystitis. *J Urol* 1962; 88: 387-91.
25. Hofmeister MA, He F, Ratliff TL, et al: Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). *Urology* 1997; 49: 41-7.
26. Larsen S, Thompson SA. Mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 1982;54: 283-6.
27. Lagunoff FD, Martin TW, Read G: Agents that release histamine from mast cells. *AnnRev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 331-51.
28. Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast cell in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 41-53.
29. Kaplan AP, Haak-Frendscho M, Fuci A. A histamine-releasing factor from activated human mononuclear cells. *J Immunol* 1985; 135: 2027-32.
30. Aldenborg F, Fall M, Enerback L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology* 1986; 58: 411-6.

31. Kastrup J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG: Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol* 1983; 55: 495-500.
32. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L. Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *Br J Urol* 1993; 71: 427-9.
33. Holm-Bentzen M, Sondergaard I, Hald T. Urinary excretion of a metabolite of histamine (1,4-methyl-imidazole-acetic-acid) in painful bladder disease. *Br J Urol* 1987; 59: 230- 3.
34. Yun SK, Laub DJ, Weese DL. Stimulated release of urine histamine in interstitial cystitis. *J Urol* 1992; 148: 1145-8.
35. Rickard A, Lagunoff D: A novel model for the role of mast cells in interstitial cystitis. Bethesda, MD, National Institutes of Health 1995; 69.
36. Saban R, Keith IM, Bjorling DE. Neuropeptide-mast cell interaction in interstitial cystitis. In: Sant GR, ed. *Interstitial cystitis*, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 53-66.
37. Kurtoglu B, Yörükoğlu K, Sevinç M. İntersitisyel sistitin patogenezi üzerine histokimyasal ve immunohistokimyasal bir çalışma. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1998; 5: 2-39.
38. Bjorling DE, Wang ZY. Estrogen and neuroinflammation. *Urology* 2001; 57: 40-6.
39. Letourneau R, Pang X, Sant GR, Theoharides TC: Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1996; 77: 41-54.
40. Ratliff TL, Klutke CG, McDougall EM: The etiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 21-30.
41. Lavelle JP, Apodaca G, Meyers SA, et al: Disruption of guinea pig urinary bladder permeability barrier in noninfectious cystitis. *Am J Physiol* 1998; 274: F205-14.
42. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F540-53.
43. Hohlbrugger G. Disintegrity of the vesical blood-urine barrier in interstitial cystitis: a vicious circle. In: Sant GR, ed. *Interstitial cystitis*, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 87-92.
44. Parsons CL. A model for the function of glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 38-42.

45. Kim YS, Levin RM, Wein AJ, Longhurst PA: Effects of sensitization on the permeability of urothelium in guinea pig urinary bladder. *J Urol* 1992; 147: 270-3.
46. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 385-98.
47. Brookoff D. The causes and treatment of pain in interstitial cystitis. In: Sant GR, ed. *Interstitialcystitis*, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 177-92.
48. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromiyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 385-98.
49. Zermann D-H, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA: Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999; 161: 903-8.
50. Mayer EA, Bushnell M: Functional pain disorders: time for a paradigm shift. In: Mayer EA, Bushnell CD, ed. *Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology*, Seattle: IASP Press 2009; 531-65.
51. Wesselmann U: Interstitial cystitis: a chronic visceral pain syndrome. *Urology* 2001; 57: 32-9.
52. Porru D, Politano R, Gerardini M, et al: Different clinical presentation of interstitial cystitis syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 198-202.
53. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999; 161: 553-7.
54. Tissot WD, Diokno AC, Peters KM: A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 478-80.
55. Abramov Y, Goldberg RP, McGuire M. Eosinophilic cystitis after bladder instillation with dimethyl sulfoxide. *Urology* 2004; 63: 1182-3.
56. Batra AK, Hanno PM. Interstitial cystitis in association with scleroderma. *Indian J Urol* 1997; 13: 93.
57. Sircus SI, Sant GR, Ucci Jr AA. Bladder detrusor endometriosis mimicking interstitial cystitis. *Urology* 1988; 32: 339-42.
58. Moldwin R, Kushner L: The diagnostic value of interstitial cystitis questionnaires. *J Urol* 2004; 171(Suppl 4): 96.
59. Parsons C, Dell J, Stanford EJ. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new

- symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002; 60: 573-8.
60. Irwin PP, Takei M, Sugino Y. Summary of the Urodynamics. *Int J Urol* 2003; 10(Suppl): 19-23.
 61. Mishra N, Meijlink J. International survey on interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; 10: 59-60.
 62. Rosamilia A, Igawa Y, Higashi S. Pathology of interstitial cystitis. *J Urol* 2003; (10 Suppl): 11-5.
 63. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE: Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females: can doxycycline help?. *J Urol* 2004; 172: 232-5.
 64. Whitmore KE. Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 121-30.
 65. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 178: 145-52.
 66. Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P: Treatment of interstitial cystitis with montelukast, a leukotriene D(4) receptor antagonist. *Urology* 2001; 57: 118.
 67. Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of l-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2000; 85: 421-6.
 68. Simons F. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-17.
 69. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman SS, Rall TW, et al ed. *The pharmacological basis of therapeutics*, New York: Macmillan Publishing Company 1985; 387-445.
 70. Barrington JW, Stephenson TP. Pentosanpolysulphate for interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 293-5.
 71. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810-5.
 72. Oksay T, Çapar E. İnterstisyel sistitte intravezikal tedavilerde güncelleme. *Kadın ve İşlevsel Üroloji Bülteni* 2012; 29-34.
 73. Peters K, Diokno A, Steinert B. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette- Guérin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997; 157: 2090-4.

74. Hurst R. A deficit of proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Eur Urol* 2003; 2(Suppl): 10-3.
75. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997; 79: 168-71.
76. Messing EM, Stamey TA: Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978; 12: 381-92.
77. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156: 45-8.
78. Lv YS, Yao YS, Lin ME, Rong L, Deng BH, Huang J, Hao WP. Interleukin-6 levels in female rats with protamine sulfate-induced chronic cystitis treated with hyaluronic acid. Source Department of Urology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China; Department of Urology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, China. *Int J Urol* 2013 Feb 4. doi: 10.1111/iju.12090. [Epub ahead of print].
79. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3(2): 126-9.
80. Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 3-10.
81. Leppilahti M, Hellström P, Tammela TLJ. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical Hyaluronan Instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2002; 60: 46-51.
82. Schulz A, Vestweber AM, Dressler D. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulphate preparation in an in vitro bladder model. *Akt Urol* 2009; 40(2): 109-12.
83. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 143-7.
84. Fall M. Transcutaneous electrical nerve stimulation in interstitial cystitis: update on clinical experience. *Urology* 1987; 29: 40-2.
85. van Balken M, Vandoninck V, Gisolf K. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2001; 166: 914-8.

86. Şentürk T. ADÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD İmmünoloji-Romatoloji BD İmmun Yanıt Dergisi 19.03.2012.
87. Fena RE. Crystallization and Subunit Structure of Canine Myeloperoxidase. J Mol Biol 1987; 196: 919-25.
88. Smaldone MC, Vodovotz Y, Tyagi V. Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. Urology 2009; 73: 421-6.
89. Chung MK, Butrick CW, Chung CW. The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder. JSLS 2010; 14: 83-90.
90. Tyagi P, Tyagi V, Yoshimura N. Genderbased reciprocal expression of transforming growth factor-beta1 and the inducible nitric oxide synthase in a rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. J Inflamm (Lond) 2009; 6: 23.
91. Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, Busser BW, Saban MR. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. J Urol 1999; 162: 231.
92. Probert KJ, Schaeffer AJ, Brensinger CM. A prospective study of interstitial cystitis: Results of longitudinal follow-up of the interstitial cystitis data base cohort. J Urol 2000; 163: 1434-9.
93. Parsons C. İnterstisyel sistitin saptanması ve tedavisine yönelik kanıta dayalı stratejiler. Guncel Uroloji Ocak, Şubat, Mart 2003; 37-44.
94. Driscoll A, Teichman MH. How do patients with interstitial cystitis present? The J Urol 2001; 166: 2118-20.
95. Bullock AD, Becich MJ, Klutke CG, Ratliff TL. Experimental Autoimmune Cystitis: A Potential Murine Model for Interstitial Cystitis. J Urol 1992; 148: 1951-6.
96. Kim YS, Levin R, Wein A, Longhurst P. Effects of Sensitization on The Permeability of Urothelium in Guinea Pig Urinary Bladder. J Urol 1992; 147: 270-3.
97. Stein PC, Pham H, Ito T, Parsons CL. Bladder Injury Model Induced in Rats by Exposure to Protamine Sulfate Followed by Bacterial Endotoxin. J Urol 1996; 155: 1133-8.
98. Acar D, Cayan S, Aktas S, Tek M, Akbay E. The effect of tamoxifen on bladder function and histology, and the role of estrogen receptor β in a rat chemical cystitis model. Neurourology and Urodynamics 2007; 26: 309-16.
99. Lilly JD, Parsons L. Bladder Surface Glycosaminoglycans Is a Human Epithelial Permeability Barrier. Surg Gynecol Obstet 1990; 171: 493-6.

100. Sant GR, Propert J, Hanno M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810-5.
101. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansouiy M, Letoumeau R, Ucci A, Meares E. Activation of Bladder Mast Cells in Interstitial Cystitis: A Light and Electron Microscopic Study. *J Urol* 1995; 153: 629-36.
102. Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 3-10.
103. Leppilahti M, Hellström P, Tammela TLJ. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical Hyaluronan Instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2002; 60: 46-51.
104. Schulz A, Vestweber AM, Dressler D. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulphate preparation in an in vitro bladder model. *Akt Urol* 2009; 40(2): 109-12.
105. Daha LK, Riedl CR, Lazar D. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005; 47: 393-7.
106. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2011; 22(4): 401-5.
107. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011; 22: 401-5.
108. Lv YS, Zhou HL, Mao HP, Gao R, Wang YD, Xue XY. Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1715-20.
109. Bassi PF, Costantini E, Foley S, Palea S. Glycosaminoglycan Therapy for bladder diseases: emerging new treatments. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 451-9.