

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL SİSTİT RAT MODELİNDE İNTRAVEZİKAL TARANTULA CUBENSİS EKSTRAKTININ İNFLAMASYONA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdullah AKDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Erhan ATEŞ

‘Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir’

AYDIN–2020

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Yönetim Birimi tarafından TPF-19014 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim boyunca hem cerrahi hem klinik hekimlik sanatını, bir ustanın çırağına öğrettiği gibi öğreten, üzerimde büyük emekleri olan, tecrübelerini sabırla ve cömertçe paylaşan başta tez hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Erhan ATEŞ'e, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet DÜNDAR'a, diğer hocalarım sayın Prof. Dr. Haluk EROL'a, Prof. Dr. Hakan GEMALMAZ'a, Prof. Dr. İzzet KOÇAK'a ve Dr. Öğr. Üyesi Arif KOL'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin ortaya çıkmasında büyük emekleri olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e, Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Erkmen Tuğrul EPİKMEN'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mevlüt TÜRE'ye uğraşları ve hoşgörülerini için teşekkür ederim.

Bazen hiç bitmeyecekmiş gibi uzun, bazen nasıl geçtiğini anlamadığım şekilde hızlı geçen bu eğitim sürecimde bana hem tababette, hem sosyal hayatta bildikleriyle, gördükleriyle, söyledikleriyle destek olan kıdemli asistan abilerim Dr. Mehmet Şirin ERTEK ve hala destek olmaya devam eden Dr. Alper Nesip MANAV'a teşekkür ederim. Bu süreçte bir ağaç gibi birlikte büyüüp olgunlaştığımızı düşündüğüm, birlikte çalışma fırsatım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim, çalışma arkadaşlarım Dr. Hakan Gökem KAZICI'ya, Dr. Ahmet Emre YILDIZ'a, Dr. Gökhan ŞAHİN'e, Dr. Saparali SULEIMANOV'a, Dr. Toygar ÖZLÜTURHANLAR'a ve Dr. Ahmet Emre ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bana en büyük ve en zor edinilen mesleğin insan olmak olduğunu öğreten, emeğin değerini bilmemi sağlayan, mutluluğun sadece sevdiklerimle daha çok geçirilen zaman olduğunu anlatan anneme, babama ve kardeşime minnetlerimi sunarım. En büyük mutluluğum olan ve hayat yolumu paylaşacağım, bu yolun güneşli güzel günlerin yolu olmasını sağlayan sevgili eşim Tansu AKDAĞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Abdullah AKDAĞ

AYDIN, 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ ve ANATOMİSİ.....	4
2.1.1. Embriyoloji.....	4
2.1.2. Anatomi.....	4
2.1.2.1. İç Yapısı	5
2.1.2.2. Kanlanması.....	7
2.1.1.3. İnnervasyon	7
2.2. MESANE FİZYOLOJİSİ	8
2.3. İNTERSTİSYEL SİSTİT	9
2.3.1. Tanım ve Tarihsel Süreç	9
2.3.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.3.3. Etiyoloji - Patofizyoloji.....	11
2.3.3.1 Hunner Lezyonlu.....	11
2.3.3.2. Hunner Lezyonsuz.....	14
2.3.4. Tanı.....	15
2.3.5. Klinik.....	18
2.3.5.1. Sistoskopi ve Biyobelirteçler	25
2.3.6. Tedavi	27
2.3.6.1. Birinci Basamak Tedavi	27
2.3.6.2. İkinci Basamak Tedavi.....	28

2.3.6.3. Üçüncü Basamak Tedavi.....	31
2.3.6.4. Dördüncü Basamak Tedavi	32
2.3.6.5. Beşinci Basamak Tedavi	32
2.3.6.6. Altıncı Basamak Tedavi	33
2.3.6.7. Önerilmemesi Gereken Tedaviler	33
2.4. TARANTULA CUBENSİS VENOM	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ.....	37
3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	39
3.3. İMMÜNOLOJİK İNCELEME	39
3.3.1. Doku Örneklerinin Hazırlanması	39
3.3.2. Doku Örneklerinde Hidroksiprolin (HYP) Saptanması	40
3.3.3. MPO Ölçümü	40
3.3.4. Nitrik Oksit Ölçümü.....	41
3.3.5. Dokularda ELISA Yöntemiyle TNF- α ve IL-6 Moleküllerinin Saptanması	42
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR	44
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	44
4.2. İMMÜNOLOJİK BULGULAR	48
4.3. BULGULARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	49
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7. ÖZET	60
8. ABSTRACT	62
9. KAYNAKLAR.....	64

TABLO LİSTESİ

Tablo I:	Hunner lezyonları olan ve olmayan IC / AMS arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıklar.....	10
Tablo II:	İnterstisyel Sistit Ayırıcı Tanısı.....	16
Tablo III:	Kılavuzlara göre İS tanı kriterleri.....	17
Tablo IV:	İnterstisyel Sistit İkinci Basamak Tedavide Medikal ve İntravezikal ilaçlar.....	29
Tablo V:	Çalışma Düzeni.....	38
Tablo VI:	Histopatolojik değişiklikler.....	47
Tablo VII:	İmmunolojik inceleme sonuçları.....	48
Tablo VIII:	Kanama, ülser, fibroblast proliferasyonu Chi-square testi karşılaştırması.....	49
Tablo IX:	Ürotelyal dejenerasyon, ürotelyal nekroz/dökülme, ödem, yangı, mast hücre sayısı Kruskal Wallis karşılaştırması.....	51
Tablo X:	MPO, IL-6 ve TNF-alfa değerleri One Way ANOVA testi karşılaştırması.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Erkek mesane kas yapısı.....	6
Şekil 2:	Sol Pelvik Otonomik Pleksus ve Pelvik Visera İle İlişisini Gösteren Lateral Görünüm.....	8
Şekil 3:	Hunner Lezyonlu İS histolojisi.....	11
Şekil 4:	ICSI ve ICPI.....	22
Şekil 5:	GUPI	23
Şekil 6:	İnterstisyel Sistit Sistoskopi Görüntüsü.....	25
Şekil 7:	Ketamin/Ksilazin ile anestezi, Sistektomi.....	38
Şekil 8:	Santrifüj ve homojenizasyon.....	40
Şekil 9:	Hidroksiprolinin kolorimetrik ölçümü.....	40
Şekil 10:	Miyeloperoksidaz konsantrasyonu kolorimetrik görünümü.....	41
Şekil 11:	Nitrik Oksit konsantrasyonu kolorimetrik görünümü.....	42
Şekil 12:	Plakların 37°’de çalkalandığı cihaz, Plakların 450 nm’de okunduğu cihaz...	42
Şekil 13:	Grup 1 normal mesane örnekleri.....	44
Şekil 14:	Grup 2 HE Boyama.....	44
Şekil 15:	Grup 2 Toluidin mavisi ve Masson’s trichrome Boyama.....	45
Şekil 16:	Grup 3 HE boyama.....	46
Şekil 17:	Grup 3 Toluidin mavisi ve Masson’s trichrome Boyama.....	46
Şekil 18:	Ürotelyal dejenerasyon, ürotelyal nekroz/dökülme, ödem, yangı, mast hücre sayısı Kruskal Wallis karşılaştırması.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

İS:	İntersitisyel Sistit
AMS:	Ağrılı Mesane Sendromu
TNF- α :	Tümör Nekrozu Faktörü - alfa
IL-6:	İnterlökin 6
Foxa1:	Forkhead Box A1
mL:	Mililitre
H ₂ O:	Di-Hidrojen Monoksit, Su
cm:	Santimetre
CPP:	Cell Penetrating Peptides
NGF:	Nerve Growth Factor)
cm:	Santimetre
mm:	Milimetre
YKL-40:	Kitinaz Benzeri Protein
VEGF:	Vascular Endotelial Growth Factor
ACT:	Alfa ₁ -antikimotripsin
FSS:	Fonksiyonel Somatik Sendrom
GAG:	Glikozaminoglikan
ESSIC:	European Society for the Study of IC/PBS
AUA:	American Urological Association
NIDDK:	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
TGF- β :	Transforming Büyüme Faktörü - beta
il:	İnterlökin

kg:	Kilogram
m ² :	Metrekare
COX:	Siklooksijenaz
ng:	Nanogram
mL:	Mililitre
SICJ:	Society of Interstitial Cystitis of Japan
ICS:	International Continence Society
İYE:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
PDT:	Potasyum Duyarlılık Testi
MAPP:	Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain
UPOINT:	Ürolojik, Psikososyal, Organa özgü, Enfeksiyon, Nörolojik, Kas hassasiyeti
IBS:	İrritabl Bağırsak Sendromu
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
ICSI:	İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi
ICPI:	İnterstisyel Sistit Problem İndeksi
GUPI:	Genitoüriner Ağrı İndeksi
EGF:	Epitel Büyüme Faktörü
PD-	Trombosit Kaynaklı Endotel Hücre Büyüme Faktörü
ECGF:	
GP:	Proteoglikan
PGE2:	Prostaglandin E2
DMSO	Di- methyl Sulfoxide
BCG	Bacillus-Calmette-Guerin
i.p.:	İntraperitoneal

i.v.:	İntravezikal
s.f.:	Serum Fizyolojik
NaCl:	Sodyum Klorür
TCE:	Tarantula Cubensis Ekstrakt
µm:	Mikrometre
HE:	Hematoksilen ve Eozin
PMSF:	Phenylmethanesulphonyl Fluoride
EDTA:	Ethylenediamin Tetra Acetic Acid
µm:	Mikrometre
MPO:	Miyeloperoksidaz
rpm:	Round per minute
HYP:	Hidroksiprolin
µg:	Mikrogram
TMB:	3,3',5,5'-tetramethyl benzidine
NO:	Nitrik Oksit
ZnSO ₄ :	Çinko Sülfat
NED:	N-(1-Naphtyl) Ethyl-Enediamine dihydrochloride
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
MAMP:	Membran Etkili Antimikrobiyal Peptitler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel sistit (İS) / Ağrılı Mesane Sendromu (AMS) kronik inflamatuvar mesane hastalığı olup; suprapubik ağrı ve herhangi bir bakteriyel enfeksiyon veya tanımlanmış patoloji olmaksızın, pollaküri ve ani sıkışma hissi ile karakterizedir. Ayrıca İS hastalarında uyku problemleri, kronik stres, anksiyete, depresyon ve seksüel fonksiyon bozukluğu da görülebilir. İnterstisyel sistit hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan ve halen ürologlar açısından zorlu bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1). Epidemiyolojik çalışmalar, İS'nin primer olarak kadınları etkilediği (Kadın/Erkek:10/1) fakat bu hastalığın aynı zamanda erkeklerde ve adolesanlarda da görüldüğünü ortaya koymuştur (2).

İnterstisyel sistitin etiyolojisi tam anlamıyla anlaşılamamış olup, inflamatuvar, nörojenik, otoimmün, vasküler ve lenfatik hastalıkların potansiyel sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Ek olarak, yüzeye yakın olan ürotelyal hücrelerde glikozaminoglikan kaybı ve idrarda toksik bileşiklerin bulunması İS'nin patofizyolojik mekanizmasını açıklamak için önerilmiştir (3). Proinflamatuvar sitokinlerin inflamasyon durumlarında mesanenin duyarlı hale gelmesine yol açtığı ve bunun da İS'nin patogenezinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (4). Tümör Nekrozu Faktörü – alfa (TNF- α) inflamatuvar yanıtın ve immunitenin regülasyonunun potansiyel bir tetikleyicisi olup; büyümenin farklılaşması ve bazı hücre tiplerinin proliferasyonunun modülasyonunda görevlidir. Birçok hücre tipi TNF- α üretebilmektedir. Bunlar; makrofajlar, monositler, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller, fibroblastlar, epitel hücreleri ve düz kas hücreleridir. Bu hücrelerden; fiziksel, kimyasal veya immünolojik bir uyaran yoluyla üretim hemen indüklenmekte ve TNF- α salınmaktadır (5). Mast hücrelerinin TNF- α salgıladıkları ve buna yanıt verdikleri bilinmekte olup, bu hücrelerde pozitif otokrin bir siklus bulunmakta bu da mast hücre aktivasyonunu arttırmaktadır (6). İnterlökin 6 (IL-6), pro-inflamatuvar bir sitokin olup, endotel hücreler, makrofajlar, fibroblastlar ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir. Rat sistit modelinde semptomların şiddeti ile salınımının korele olduğu bildirilmiştir. İnterlökin 6'nın detrusor düz kas kasılmasını arttırdığı ve bunun da boşaltım sıklığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (7).

İnterstisyel sistit çalışmalarında inflamasyon düzeyini kantitatif değerlendirmek için kullanılabilen Miyeloperoksidaz (MPO), esas olarak nötrofillerde ve daha az derecede

monositlerde eksprese edilen hem içeren bir peroksidazdır. Miyeloperoksidazın, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda doku hasarının ve bunun sonucunda oluşan inflamasyonun lokal bir aracı olduğu gösterilmiştir (8). Benzer şekilde; tüm türlerin kollajen yapısında bulunan tekrarlayan kollajen Gly-Xaa-Yaa triadındaki sekansa özgü hidroksilazlar tarafından posttranslasyonel olarak oluşturulan bir imino asit olan hidroksiprolin de doku fibrozisini değerlendirmede kullanılan bir parametredir (9).

İnterstisyel sistitin patofizyolojisinin tam anlaşılammış olması etkili tedavi modellerinin geliştirilmesini de zorlaştırmaktadır. Her ne kadar, oral olarak kullanılan pentosan polisülfat sodyum ve amitriptilin, intravezikal instilasyonlar ve sistoskopik olarak hidrodistansiyon tedavileri klinik uygulamalarda kullanılmakta olsa da, İS için herhangi standart bir tedavi metodu henüz ortaya konamamıştır (10).

Her ne kadar kronik inflamasyon, mast hücre aktivasyonu, geçirgenliği artmış bir epitel, idrar sıklığı artışı ile karakterize olan İS etyopatogenezini açıklayabilmek ve etkili bir tedavi geliştirebilmek amacıyla hem in vivo hem de in vitro 20 den fazla hayvan modeli çalışılmışsa da, İS için insanlardakine benzer özellikler gösteren standart bir hayvan modeli oluşturulamamıştır (11). Yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin teyid edilmesi için öncelikle uygun bir hayvan modelinde in vivo olarak değerlendirme gereklidir. Bu modellerde tedavi yanıtı öngörüsü için, nötrofil infiltrasyonunun, mesanedeki bazı inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun histolojik ve immünolojik yöntemlerle ölçülmesi suretiyle mesane dokusundaki inflamasyon düzeyi değerlendirilmektedir (12). Literatürde; İS rat modelinde intravezikal tedavi ajanı sonrası inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mesane inflamasyonunun şiddetinde azalma ortaya koyan çalışmalar vardır. (13,14).

Herhangi bir ilaç sağlıklı kişilerde bir hastalığın semptomlarına neden olabiliyorsa, benzer semptomları da iyileştirebilir düşüncesi ile homeopati kavramı ortaya çıkmıştır. Homeopati terimi Yunanca ὁμοιος (hómoios: benzer) ve πάθος (páthos: ıstırap, hastalık) sözcüklerinden türetilmiştir. Alman hekim Samuel Christian Hahnemann tarafından 1796 yılında kullanılan bu yöntem; yoğun şekilde seyreltilmiş madde preparatları ile semptomlara benzer etkilere neden olarak hastalıkları tedavi etmektedir (15). Mineral, bitki ve hayvan dünyasından elde edilen maddelerden başlayarak iyi tanımlanmış bir prosedürle hazırlanan homeopatik ilaçlar kullanılmaktadır.

Tarantula Cubensis; Mygale cubensis, Küba tarantula, tüylü örümcek ve kahverengi örümcek olarak da adlandırılır. Güney Carolina, Teksas ve Küba'ya özgü büyük

bir örümcektir. Isırığı giderek genişleyen kızıl bir areolaya ve ısırılan bölgenin çevresinde şişmeye sonrasında geniş abseye neden olur (16). Bununla birlikte, *Tarantula cubensis* venom homeopatik bir ilaç olup örümceğinin zehirinden alkol ekstraksiyonu yoluyla hazırlandığı bilinmektedir ⁽¹⁷⁾. Bu homeopatik ilaç veteriner hekimlikte önemli ve başarılı bir şekilde “Theranechron” (Richter Pharma, Wels, Austria) ticari ismi ile kullanılmaktadır. Her ne kadar *Tarantula cubensis* venomunun etki mekanizması çok açık değilse de, vücuttaki savunma mekanizmasını stimüle ettiği, herhangi proliferatif bir lezyonda inflamasyonu spontan olarak bastırdığı düşünülmektedir. Bu ilacın köpeklerde meme adenokarsinomunu sınırlandırdığı, sığırlarda tırnak iltihabını iyileştirdiği, birçok tipte ülser ve abseyi tedavi ettiği, aynı zamanda hayvanlarda nekrotik, inflamatuvar ve proliferatif olgularda başarılı sonuçlar alındığı rapor edilmiştir (18). Cerrahi onarımdan hemen sonra nekrotik doku çevresinde demarkasyon hattı sağladığı, enflamatuvar süreçleri ve katabolik enzimlerin nekrotik dokudan çevre alanlara hareketini engellediği ve daha fazla doku yapısı bozulmadan bağları koruduğu belirtilmiştir (19).

Bu çalışmada; etyopatogenezinde kronik inflamasyonun sorumlu olduğu öne sürülen İS’nin rat modelinde, hayvanlarda antiinflamatuvar etkinliği bildirilmiş *Tarantula Cubensis* Ekstraktıyla intravezikal tedavinin histopatolojik immünolojik sonuçlarının ortaya konulması, böylece bu ajanın mesane inflamasyonu üzerine etkisinin ve yeni bir tedavi seçeneği olarak etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ ve ANATOMİSİ

2.1.1. Embriyoloji

Primitif ürogenital sinüs, pelvik bölgede bulunan gastrointestinal ve ürogenital sistemlerde ortak bir epitel odası olan kloakadan 4. haftada ortaya çıkar. Gebeliğin 5-6. haftaları boyunca, ürorektal septum kloakayı ventral olarak primitif ürogenital sinüse ve dorsal olarak anorektal kanala ayırır (20). Mesane; primitif ürogenital sinüsün Wolffian (mezonefrik) kanallarla kesişiminin üzerindeki kraniyal kısımdan oluşur. Mezonefrik kanallar, kraniyal vezikoüretal kanal ile kaudal ürogenital sinüs arasında demarkasyon görevi görür. Primitif ürogenital sinüs, göbek kordonunda kör bir şekilde sona ermek üzere kraniyalden vücut ön duvarına kadar uzanan allantois olarak devam eder. Allantois 15. haftada umbilikus seviyesinde kör sonlanır. Allantoisin oblitere olması ve mesanenin 18. haftada kaudale iner ve mesanenin apeksi gerilerek incelir. Bu şekilde fibröz bir yapı olan urakusu oluşur. Urakus mesane apeksini umblikusa bağlar. Erkeklerde primitif ürogenital sinüsün kaudal kısmı prostat, prostatik üretra, bulbouretral bezleri ve membranöz üretrayı oluşturur. Primitif ürogenital sinüsün bu kaudal kısmına basitçe ürogenital sinüs denir. Kadınlarda ürogenital sinüs mesane boynunun altında üretrayı oluşturur (21).

Mesane, Forkhead Box A1 (Foxa1) reaktif endodermal epitel hücrelerinden ve mezodermik olarak türetilmiş mezenkimden gelişir. Foxa1, pelvis içinde ve başka yerlerde endodermal epitel hücrelerinin bilinen bir belirtecidir (22). Vücuttaki birçok organ gibi, mesanenin epitelyal ve fibromüsküler tabakalarının gelişimi karşılıklı epitelyal-mezenkimal etkileşimlere bağlıdır. Mesanede uygun epitelyal farklılaşma, gelişim sırasında ilişkili olduğu mezenkimden etkilenir. Mesane mezenkimi ile birlikte gelişen embriyonik mesane epitelyumu normal ürotelyal farklılaşmaya uğrarken, prostat mezenkimi ile birlikte gelişen embriyonik veya yetişkin mesane epitelyumu prostatik farklılaşmaya uğrar (23).

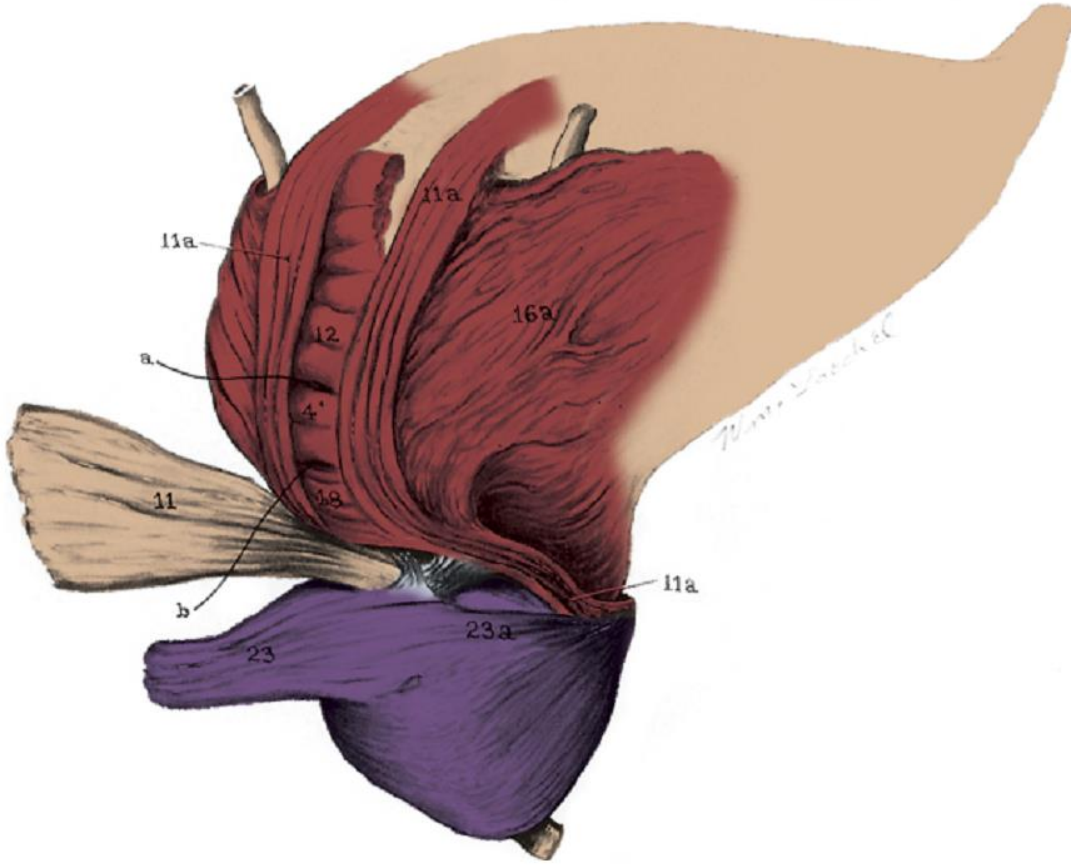
2.1.2. Anatomi

Mesane yaklaşık 500 mL (mililitre) kapasiteye sahip, dolu iken oval şekil alan bir organdır. Boş iken tetrahedral olup; apeksinde urakus olan superior yüzey, iki inferolateral yüzey ve tabanda mesane boynu bulunan posteroinferior yüzeyden oluşur. Urakus; mesane duvarı longitudinal kaslarından oluşur ve mesaneyi karın ön duvarına asar. Umblikus yakınlarında fiböz hale gelir ve oblitere umblikal arterlerle birleşir. Mesane duvarı kas yapısı urakusa tutunma noktasında göreceli incelmıştır. Mesanenin superior yüzeyi periton ile

kaplıdır. Posteriorıda, periton seminal veziküllerin seviyesine geçer ve rektovezikal alanı oluşturmak için rektum ön yüzündeki peritonla birleşir. Mesane, anteroinferior ve lateralden pelvik yan duvardaki retropubik ve periferik yağ ve gevşek bağ dokusu ile desteklenir. Mesane tabanı seminal veziküller, vas deferensin ampullası ve terminal üreter ile ilişkilidir. İç üretral meatusta yer alan mesane boynu, simfizis pubisin orta noktasının 3 ila 4 cm arkasında durur. Bebeklerde gerçek pelvis sığdır ve mesane boynu simfizis pubisin üst sınırı ile aynı seviyededir. Kadınlarda, mesanenin üst yüzeyindeki periton, vezikouterin poşu oluşturmak üzere uterusun üzerine ilerler ve daha sonra uterusun üzerinden posteriora ilerleyerek rektouterin poşu oluşturur. Vajina ve uterus mesane ve rektum arasında uzanır, böylece mesane ve üretranın tabanı ön vajinal duvara yaslanır.

2.1.2.1. İç yapısı

Mesanenin iç yüzeyi, mesane dolduğunda pürüzsüz görünen ancak mesane boşaldığında çok sayıda kıvrıma dönüşen geçici epitel ile kaplıdır. Bu ürothelium genellikle altı hücre kalınlığındadır ve tabanında ince bir bazal membran bulunur. Bunun altında lamina propria, önemli ölçüde distansiyona izin veren nispeten kalın bir fibroelastik bağ dokusu tabakası oluşturur. Bu tabakada çok sayıda vasküler yapı ve muskularis mukozaya toplanmış düz kas lifleri içerir. Altında mesane duvarının düz kası bulunur. İçte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal olarak dallanma gösteren görece daha büyük kas demetlerinden meydana gelir. Bununla birlikte, mesanenin üst kısmında, bu katmanlar açıkça ayrılamaz ve herhangi bir lif, katmanların her biri arasında hareket edebilir, yönünü değiştirebilir ve dalını uzunlamasına ve dairesel liflere dönüştürebilir. Detrusor kasının bu ağ örgüsü, küresel mesaneyi boşaltmak için en uygun yapıdır (Şekil 1) (24).



Şekil 1: Erkek mesane kas yapısı (24).

Mesane boynuna yaklaştıkça üç katman daha belirgin hale gelir. Burada düz kasın büyük çaplı kas fasikülleri daha ince liflere dönüşür. Mesane boynunun yapısı erkek ve kadında farklıdır. Erkeklerde, radyal olarak yönlendirilmiş iç longitudinal lifler, internal meatustan geçer ve üretradaki düz kasın iç longitudinal tabakası olarak devam eder. Orta tabaka, mesane boynu seviyesinde kontinastan sorumlu dairesel bir preprostatik sfinkter oluşturur. Mesane boynunda, İç üretral meatusa uzanan posterior mesane duvarı ve prostatın ön fibromüsküler stroması halka benzeri yapı oluşturur (25). Bu kas, uyarıldığında mesane boynunun kapanmasını sağlayan adrenerjik lifler tarafından zengin bir şekilde innerve edilir. Dış longitudinal lifler mesane tabanı posteriorunda en kalın haldedir. Orta hatta, trigonun apeksinde güçlü bir trigonal destek sağlamak üzere prostatın düz kasıyla karışırlar. Devamında lateralden ilerleyerek önden geçer ve mesane boynu etrafında bir halka oluşturmak üzere kaynaşır. Bazı ön lifler, erkeklerde puboprostatik ligamentlere ve kadınlarda pubouretral ligamentlere katılarak devam eder. Kadın mesane boynunda ise iç lifler aynı

şekilde devam etmekle birlikte orta ve dış liflerin longitudinal üretral düz kas liflerine katılmak üzere devam ettiği düşünülmektedir. Erkek mesane boynundan daha az adrenerjik innervasyonu mevcuttur (26).

2.1.2.2 Kanlanması

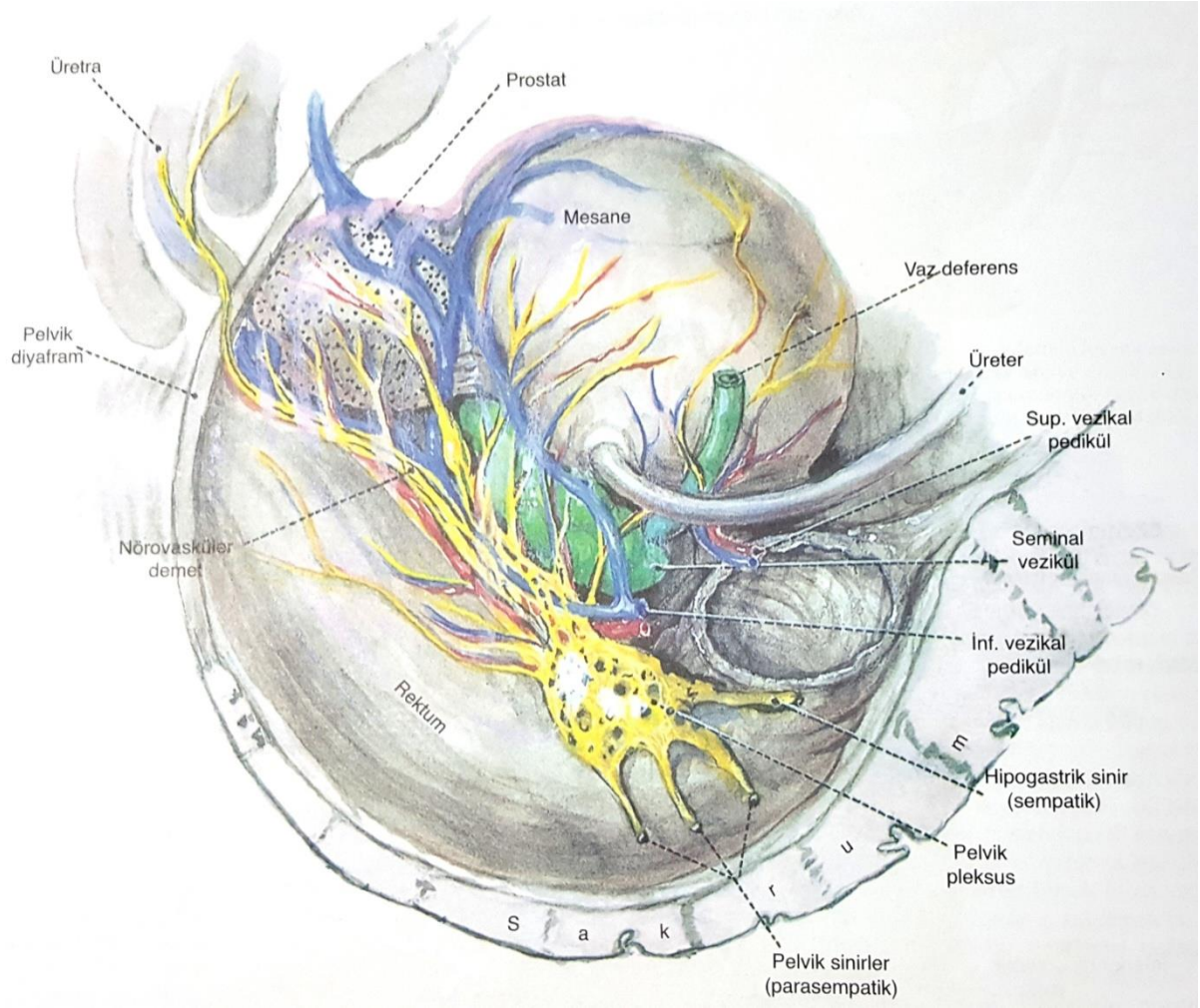
Mesane beslenmesi vezikal dallara ek olarak, internal iliyak arterden kaynaklanan herhangi bir komşu arter tarafından sağlanabilir. Mesanenin venleri vezikül pleksusunda birleşir ve internal iliak vene boşaltılır. Lamina propria ve muskuler tabakadaki lenfatikler, mesane yüzeyinde ince viseral fasya içindeki yüzeysel damarlarla seyreden kanallara akar. Lenfatik drenajın büyük kısmı eksternal iliyak lenf düğümlerine olur. Bazı ön ve lateral lenfatikler obturator ve internal iliak nodlarına; mesane tabanı ve trigondaki lenfatikler internal ve common iliak gruplara drene olabilir.

2.1.2.3 İnnervasyon

Pelvik pleksusun (vezikal pleksus) ön kısmındaki otonomik efferent lifler, lateral ve posterior ligamentlerden geçerek mesaneyi innerve eder. Mesane duvarı zengin parasempatik kolinerjik sinir uçları ile beslenir ve bol miktarda postganglionik hücre gövdesine sahiptir. Trigonal kas adrenerjik ve nitrik oksit sentaz içeren nöronlar tarafından innerve edilir. Mesane boynu gibi, işeme sırasında gevşer.

Mesanedan aferent innervasyon, torakolomber ve sakral seviyelerde bulunan dorsal kök gangliyonundaki hücre gövdelerine ulaşmak üzere hem sempatik (hipogastrik sinirler yoluyla) hem de parasempatik sinirlerle seyreder.

Sempatik lifler; alfa ya da beta adrenerjik olarak torakal 11-12 ve lomber 1-2 segmentlerden gelir. Mesane kubbesi ve lateral duvarlarda beta adrenerjik reseptörler yoğun iken taban ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler daha yoğundur. Parasempatik kolinerjik lifler sakral 2-4 segmentlerden çıkar. Afferent ve efferent lifler taşırlar. Mesanenin gerilme ve dolma duygusu parasempatik; ağrı, dokunma ve ısı duygusu sempatik sinirlerle iletilir (27) (Şekil 2).



Şekil 2: Sol Pelvik Otonomik Pleksus ve Pelvik Visera İle İlişkisini Gösteren Lateral Görünüm (28).

2.2. MESANE FİZYOLOJİSİ

Normal miksiyon, mesanenin dolduğu bilgisi iletildiğinde, fiziksel ve sosyal olarak uygun olunduğunda istemli olarak gerçekleşen bir eylemdir. Depolama ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenir. Depolama evresinde artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı sayesinde mesane içi basınç düşük tutulur. Üretral sfinkter tonusu artar. Mesane içi basınç normalde 0-6 cm H₂O seviyesindedir. Kompliyans ile 10 cmH₂O basınca kadar mesane duvarı desteklenebilir. Mesanenin dolması (sıkışma hissi) ile birlikte (300 mL) detrüsörü gevşeten, sfinkteri kasan yolaklar aktiflenir. Mesane kapasitesi 400-750 mL arasında değişebilir. İlk doluluk hissi 100-200 mL, doluluk hissi 300-400 mL, acil boşaltma hissi “urgency” ise 400-500 mL’de hissedilir. Depolama evresinde düşük

mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudendal (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudendal sinirler aracılığıyla detrüsör refleksi inhibisyonu sağlar. Ara nöronlar sakral segment arka boynuza gelen afferent aktiviteyi baskılayabilir. Buna kalın somatik duyu lifleri ile ince mesane afferentleri (Aδ ve C) arasındaki inhibitör etkileşim de katkıda bulunur (Kapı-kontrol teorisi). Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde artan aktivite ile işeme eşiği düşer. Üretral sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasından sakral işeme merkezine refleksi inhibisyon durur, sempatik yollar inhibe olur, parasempatik yollar aktiflenir ve detrüsör kasılır. Detrüsör basınçları kadında <30 cm H₂O, erkekte 30-50 cm H₂O arasında seyreder. Karın içi basınç normal işeme sırasında artmaz. Maksimum akım hızı 15 - 20 ml/sn arasındadır. Normalde işeme sonrası rezidü idrar kalmaz (29).

2.3. İNTERSTİSYEL SİSTİT

2.3.1. Tanım ve Tarihsel Süreç

İnterstisyel sistit, mesaneden kaynaklı persistan ağrı ve bunla ilişkili idrar sıklığında artma ve/veya sıkışma hissi ile karakterize edilen ve çok çeşitli klinik fenotiplerle ortaya çıkan bir semptom sendrom kompleksini ifade eder (30). Parrish tarafından 1836 yılında ilk olarak tarif edilmiştir. Trigeminal nevralji için tanımlanan bir nörojenik ağrı bulgusunun mesane için de geçerli olabileceğini ortaya sürmüştür. İnterstisyel sistit terimi olarak ilk kez 1876 yılında Samuel D. Gross tarafından kullanılmıştır (31). Guy Hunner uzun süreli suprapubik ağrı sık işeme sıkışma hissi olan hastalarında kanamalı lezyonlar olduğunu ortaya koymuştur. Küçük, birbirinden ayrı kanama noktaları olan sistoskopi bulgusu, 1949 yılında glomerülasyon olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1951'de ağrılı mesane hastalığı terimi kullanılmıştır. Yeni bulguların ortaya konmasıyla hastaların standardize edilmesi ve tanı kriterlerinin belirlenmesi amacıyla 1987'de National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases toplanmıştır. Ancak bu ölçütler kullanıldığında İS olan hastaların atlanabildiği görülmüştür. Bunun üzerine 1997'de çok merkezli Interstitial Cystitis Data Base çalışması yapılmış ve dahil edilme kriterleri yayınlanmıştır. International Consultation of Incontinence grubu 2004 yılında, İS'yi daha geniş bir semptom kompleksi içerisinde bir alt grup olarak tanımlamış ve ağrılı mesane sendromu/interstisyel sistit teriminin beraber kullanımını önermiştir. Güncel olarak 4. Uluslararası İnterstisyel Sistit Japonya Toplantısı'nda klinik özellikleri, epidemiyolojisi ve mesane histolojisi açısından fenotipleme amaçlanarak İS'nin potansiyel sınıflandırmasını tartışılmıştır. Hunner lezyonlu İS'nin, farklı

bir hastalık varlığı olarak kabul edilmesi gereken klinik bir alt tip olduğu oy birliğiyle kabul edildi. Bununla birlikte, diğer İS formları, belirsiz patofizyolojileri ve histolojileri ve çeşitli klinik tezahürleri nedeniyle açıkça tanımlanamamıştır (Tablo I) (32).

Tablo I. Hunner lezyonları olan ve olmayan İS arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıklar

	Hunner Lezyonlu	Hunner Lezyonsuz
Tanı yaşı	Yaşlı	Genç
Semptomlar	Mesane içi	Mesane dışı
Mesane merkezli semptom şiddeti	Daha şiddetli	Eşit veya daha az şiddetli
Mesane Kapasitesi	Daha küçük	Daha büyük
Komorbit durumlar*	Az	Çok
Endoskopik cerrahi**	Etkili	Az etkili
Mesane patolojisi	Kanıtlanmış	Kanıtlanmamış

- * Somatoform bozukluklar, psikososyal sağlık sorunları dahil mesane dışı durumlar veya affekt düzensizliğini içerir.
- ** Hunner lezyonları için eliminasyon / steroidal enjeksiyon.

2.3.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

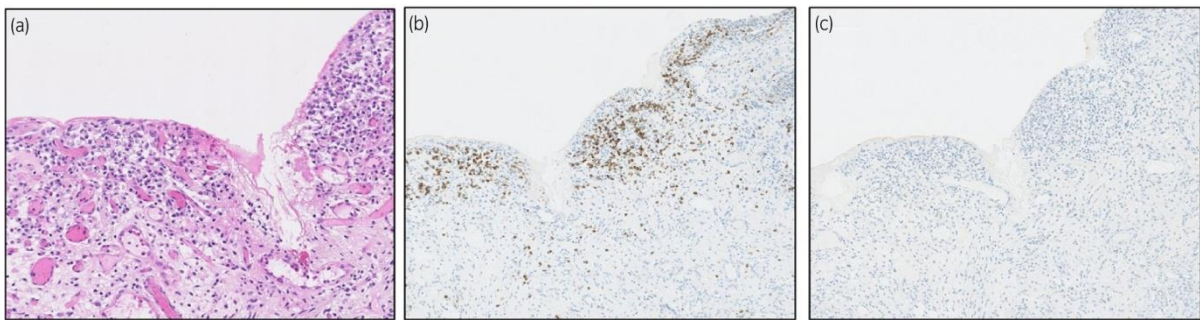
İnterstisyel sistit prevalans sonuçları yıllar içinde tanı kriterlerinin de düzenlenmesi nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Son çalışmalarda %0,06-30 arasında değişmektedir (33). Yaklaşık 10:1 oranında kadınlarda daha sık görülmektedir. Ancak ırk veya etnik köken açısından muhtemelen fark yoktur (34). Klasik (Hunner lezyonlu) ve lezyonsuz hastalığın göreceli oranları belirsizdir. Çalışmalardaki klasik tip insidansı %5 ile %50 arasında değişmektedir (35). Çocuklarda görülme oranı düşük olmasına rağmen, etkilenebileceğine dair artan kanıtlar vardır; bu nedenle İS yaş temelinde dışlanamaz (36).

Mesanede ürotelyal hasara, nörojenik inflamasyona ve ağrıya yol açan tam olarak tanımlanamayan bir etkinin İS'nin nedeni olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte sistemik bir bozukluğun lokal bir tezahürü olabilir. Henüz altta yatan bir enfeksiyon gösterilmemiştir. Bununla birlikte, yetişkin İS'li hastalarda çocukluk ve ergenlik döneminde üriner enfeksiyon önemli ölçüde daha sıktır (3). İnterstisyel sistitin; Cell Penetrating Peptides (CPP) O-antijeni eksik bakteri suşları tarafından deneysel olarak indüklenmesi, bakteriyel hipotezi tekrar gündeme getirmiştir (37). Temel ve klinik çalışmalar, sempatik ağırlıklı otonomik disfonksiyonun İS'de yer alabileceğini göstermektedir (38). Fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu, vulvodini, depresyon, panik bozukluklar, migren, sicca sendromu, temporomandibular eklem bozukluğu, alerji, astım ve sistemik lupus eritematozus gibi mesane dışı sendromlar ile İS arasında bir ilişki bildirilmiştir (39). İnterstisyel sistit riski, her hastada bir dizi mesane dışı sendromla ilişkilidir. Lezyonsuz İS hastalarının, lezyonlu hastalardan anlamlı derecede daha fazla fibromiyalji, migren, temporomandibular eklem bozukluğu ve depresyona sahip olduğu gösterilmiştir (40).

2.3.3. Etiyoloji - Patofizyoloji

2.3.3.1. Hunner Lezyonlu

Hunner lezyonları ile İS inflamasyonu devam ettiren altta yatan mekanizmaların ilişkisi hala belirsizdir. Bununla birlikte, mesanede plazma hücrelerinin birikiminin ve hafif zincirle sınırlı B hücrelerinin sık sık genişlemesinin, Hunner lezyonlu İS'nin karakteristik histolojik özellikleri olduğu gösterilmiştir (32) (Şekil 3.).



Şekil 3: Hunner Lezyonlu İS histolojisi: Hunner lezyonları ile İS'ye sızan hafif zincirle sınırlı B hücreleri(a – c). (a) Hematoksilen-eozin boyaması, epitel altı tabakada yoğun plazma hücresi infiltrasyonu. (b, c) (b) kappa zinciri veya (c) lambda zinciri için yerinde hibridizasyon. Çoğu plazma hücresi kappa zinciri ile sınırlıdır (büyütme: $\times 200$) (32).

RNA sekans analizleri; hücre proliferasyonu, bağışıklık sistemi ve bulaşıcı hastalıkla ilgili biyolojik yollarda yer alan genlerin, Hunner lezyonları olan İS’de up-regüle olduğunu ortaya koymuştur (41). Hunner lezyonlu hastaların mesane dokusunda immünoglobulin ve kompleman birikintileri ve kemokin reseptörü CXCR3 ve ligandlarının (CXCL9, 10 ve 11) artmış ekspresyonu bildirilmiştir. Bundan yola çıkarak B hücresi klonal genişlemesinin eşlik ettiği bir immünolojik inflamatuvar sürecin Hunner lezyonlu İS alt grubunda patofizyolojide önemli olabileceği düşünülmektedir (42).

Hunner lezyonlu İS’nin diğer karakteristik histolojik özelliği ürotelyal soyulmadır. Hunner lezyon bölgelerinde ürotelyumun sıklıkla tüm katmanları sıklıkla sıyrılırken, lezyon olmayan bölgelerde bazı katmanlar kısmen bağlı kalır (43). Lezyon bölgelerindeki ürotelyal bariyerin komplet kaybı, üriner uyarıların mesanedeki afferent periferik sinirlerle doğrudan temasına neden olabilir. Bu da diyete bağlı aşırı duyarlı mesane semptomlarının olası bir açıklaması olabilir (44). Hunner lezyonlu İS’li hastalarda ürotelyal soyulma ile subepitelyal inflamasyon arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (32).

Primer otoimmünite/enfeksiyon: Hunner lezyonlarındaki ürotelyal denudasyon ve artmış immün yanıtları, mesane dokusuna otoimmünite ile ilişkilendirilebilir. Bazı çalışmalar İS’li hastalarda anti-ürotelyal otoantikorlar saptamıştır (45). İnterstisyel sistitli hastaların serum ve mesanesinde yüksek otoantikor insidansı ve titreleri de bildirilmiştir (46). Benzer şekilde Sjogren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve otoimmün tiroidit gibi sistemik otoimmün hastalıkları olan hastalarda, mesanede immünoglobulin ve kompleman birikimleri kaydedilmiştir (47). Ayrıca, bu hastalardaki alt üriner sistem semptomları, Hunner lezyonları olan İS hastalarınıninkine benzemektedir. Yine benzer şekilde, kadınlarda fazla görülmesi ve komorbid sistemik otoimmün bozuklukların sık eşlik etmesi, İS’nin epidemiyolojik özelliklerindendir (48).

Hayvan modellerinde, mesane dokusuna karşı oluşturulan otoimmünite, insan İS benzeyen histoloji ve semptomatolojide kronik sistiti indükleyebilmektedir (49). Ancak, Hunner lezyonlu İS hastalarında mesane dokusuna karşı spesifik otoantikorlar bildirilmemiştir, bu nedenle bu hipotez tartışmalıdır. Son yıllarda, Hunner lezyonlu İS’deki immün yanıtların mesane enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (41). Bu bağlamda, kadın İS hastalarının kontrollere göre daha yüksek oranda pozitif idrar kültürleri veya farklı idrar bakteri florasına sahip olması hipotezi desteklemektedir (50). Ek olarak, Hunner lezyonları olan İS’li hastalarda Epstein-Barr virüs enfeksiyonu sıklığında artış

bildirilmiştir (51). Ürotelyal bariyer disfonksiyonu, mesane mukozasına mikrobiyal invazyona yardımcı olabilir (52). Sonuç olarak ürotelyal soyulma enfeksiyon ve otoimmünite arasındaki ilişki henüz net değildir ancak daha güçlü kanıtlar için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Mesane hasarına sekonder enflamatuvar reaksiyon: Hunner lezyonlarının immünolojik enflamatuvar reaksiyonu; mekanik / kimyasal maruziyet, anormal metabolizma veya enfeksiyonun neden olduğu hücresel hasardan sonra oluşan hasarla ilişkili moleküler yapılar (endojen patojenler) nedeniyle oluşmaktadır ⁽³²⁾. Klinik olarak Hunner lezyonları ile İS'yi taklit ettiği bilinen ketamin kaynaklı sistitin, ketaminin idrar metabolitlerinin ürotelyuma doğrudan zarar vermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (53). Katyonik üriner bileşenlerin potansiyel olarak ürotelyal hücreler için sitotoksik olabileceği ve mesane mukozal hasarına yol açabileceği öne sürülmüştür (54). Bazı diyet metabolitleri, ilaçlar ve besin takviyeleri de ürotelyum üzerinde sitotoksik etkiler gösterir (55). İnterstisyel sistitte normalden farklı antiproliferatif faktör veya büyüme faktörü seviyeleri ve artmış apoptotik aktivite bildirilmiştir (56). Kronik idrar yolu enfeksiyonunun, ürotelyal hücre apoptozunu arttırabileceği gösterilmiştir (57). Sonuç olarak, bu hücresel bozulmalara sekonder; proteinler ve peptitler, polisakkaritler ve proteoglikanlar, nükleik asitler ve fosfolipitler gibi endojen patojenlere karşı inflamatuvar reaksiyon oluşur (58).

İnterstisyel sistitte mast hücresi (MH) infiltrasyonu: Mast hücre infiltrasyonu, İS için karakteristik bir hastalık belirtici olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda insan MH'ye özgü bir antikor (anti-triptaz antikor) geliştirildikten sonraki çalışmalar bu hipotezi sorgulatmaya başlamıştır. Yeni çalışmalar artmış MH yoğunluğunun İS'nin spesifik bir histolojik özelliği olmayabileceğini ileri sürmüştür (59).

Sinir-MH etkileşimi: Duyusal ve/veya sempatik sinirlerden artan nöropeptit salınımı, kalıcı afferent sinir duyarlılaşmasına ve lokal enflamatuvar değişikliklere yol açar. Nörojenik inflamasyon olarak adlandırılan bu süreçlere MH'ler aracılık eder (60). Vazoaktif peptidler, kalsitonin gen ilişkili peptid, taşıkininler veya P maddesi gibi periferik nöronlar tarafından salınan nörotransmitterler; MH degranülasyonunu ve histamin, serotonin, triptaz, TNF- α ve nerve growth factor (NGF) gibi pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınımını indükler. Bu da lokal mesane inflamasyonuna sebep olur. İnflamatuvar mediyatörler, afferent nöronlar üzerinde pozitif feedback yaparak, MH degranülasyonunu ve inflamatuvar yanıtı daha da kötüleştiren nöropeptitlerin salınımının artmasına neden olur (sinir-MH etkileşim aksı) (61-63). Kalıcı afferent sinir stimülasyonu, dorsal kök ganglionlarında ve üst omurilikte

değişen nöral plastisiteye ve merkezi sinir duyarlılığına neden olarak İS'de semptomların kalıcılığına katkıda bulunur (64). Mast hücre granüllerinde bulunan başka bir protein olan kitinaz benzeri protein (YKL-40) de stromal ödem ve fibrozu teşvik eder (65). Bu nedenle, MH'ler pro -inflamatuvar sitokinlerin sentezi, lökosit alımı, afferent sinir duyarlılığı ve vasküler yeniden modelleme dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır (66). Ancak bazı araştırmalarda MH'lerin İS'deki rolüne dair şüpheli bir görüş mevcuttur. Gamper vd. sadece MH sayımlarının değil, aynı zamanda MH degranülasyonunun derecesinin de İS olan ve İS olmayan kontroller arasında anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir (67).

Mesane mukozasında artmış anjiyogenez: Artmış anjiyogenez, ürotelyal hasarla birlikte glomerülasyonların oluşumu ile ilişkili olabileceğinden İS'nin başka bir patojenik özelliği olarak kabul edilir (52). Subepitelyal mikrovaskülatürün kantitatif analizi, Hunner lezyonları ile İS'de mikrodamar yoğunluğunun arttığını göstermiştir (41). Hunner lezyonlu İS'de, neovaskülarizasyonu indükleyen proinflamatuvar bir büyüme faktörü olan yüksek VEGF (vascular endotelial growth factor) seviyeleri de bildirilmiştir (68). Hunner lezyonları ile İS'deki güçlü kronik inflamatuvar değişiklikler göz önüne alındığında; artan anjiyogenenin subepitelyal inflamasyondan kaynaklandığı düşünülebilir.

Genetik, çevresel ve bulaşıcı faktörlerin tümü, Hunner lezyonlu İS'nin patogenezinde rol oynayabilir.

2.3.3.2. Hunner Lezyonsuz

Hunner lezyonsuz İS'nin patofizyolojisi mesane patolojisinin yokluğunda nosiseptif amplifikasyon mekanizmaları ile açıklanmaktadır.

Somatoform bir bozukluk olarak İS: Artan kanıtlar, Hunner lezyonları olmayan İS ile somatoform bozukluklar arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Kronik pelvik ağrı sendromlu ve fibromiyaljili hastaların ve ağrısız kontrol grubunun beyin manyetik rezonans görüntülemesininin incelendiği bir çalışma, kronik pelvik ağrı sendromlular ve fibromiyajililerin benzer anormal beyin aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuştur (69). Spesifik diyet alımı ile semptom değişiklikleri arasındaki ilişki genellikle İS ve fonksiyonel somatik sendromlu (FSS) hastalarda görülür (70,71). Bazı diyet metabolitleri uyarıcı nörotransmitterler olarak hareket edebilir ve bu da merkezi sinir duyarlılığına neden olabilir (72). Bu bulgular ışığında İS ile FSS'nin benzer nörofizyolojik patogenezi olabileceği düşünülmektedir. Fonksiyonel somatik sendromun altında yatan patofizyoloji henüz

belirsizdir ancak anormal nöroimmün veya belirli stresörlerle endokrin süreçler, merkezi sinir duyarlılığı ve sistemik aşırı duyarlılık altta yatan sebep olarak düşünülmektedir (73).

Ürotelyal değişiklikler: Parsons vd. Glikozaminoglikan (GAG) katmanındaki anormalliklerin İS'nin ürotelyal disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini varsaymıştır (74). Glikoproteinlerden ve proteoglikanlardan oluşan GAG tabakası, koruyucu bariyer fonksiyonunda çok önemli bir rol oynar (75). Glikozaminoglikan tabakasının bozulması, ürotelyal geçirgenliğin artmasına neden olur. Heparan sülfat, kondroitin sülfat veya hyaluronik asit gibi GAG ailesi bileşenleri ile geleneksel intravezikal tedavilerin İS'de kullanılması, GAG tabakasının yenilenmesinin ürotelyal tabaka iyileşmesini destekleyebileceği hipotezine dayanmaktadır (76). Liu vd. E-cadherin ve zonula occludens-1 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin Hunner lezyonsuz İS'li hastalarda; stres üriner inkontinansı veya aşırı aktif mesane sendromu olan hastalara kıyasla down-regüle edildiğini bildirmişlerdir (77). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, ürotelyumda E-kaderin ekspresyonunun aşağı regülasyonuna yol açabilir, bu da İS'li hastalarda bakteriyel enfeksiyondan sonra ortaya çıkan semptom alevlenmelerini açıklayabilir (78). Tüm İS'li hastalarda elektron mikroskobu görüntülerinde; şemsiye hücrelerinde soyulma, mikropika ve bütünlükte bozulmalar, şiddetli pleomorfizm gibi şemsiye hücresi hasarlarının semptom şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Bu ürotelyal değişiklikler, bariyer işlevini bozarak, artan geçirgenliğe neden olup, idrar uyaranlarının epitel altı dokuya erişmesini ve afferent nöronları kalıcı olarak uyarmasını sağlar ve optik mikroskopi ile saptanamayan ince histolojik mesane bozulmasının eşlik ettiği merkezi sinir amplifikasyonuna yol açar (79).

Değişen nosiseptif duyuşal yollar: Kim vd. Hunner lezyonsuz İS'de fibrozis ve MH sayımlarının arttığını bildirmiştir, bu da patofizyolojisinde nörojenik inflamasyonun potansiyel rol oynadığını düşündürmektedir (80). Hunner lezyonsuz İS'de NGF ve geçici reseptör potansiyeli vanilloid tip 2'nin artmış gen ekspresyonu da bildirilmiştir (42). Bu bulgular, değişen duyuşal yolları göstermektedir.

2.3.4. Tanı

İnterstisyel sistit, ağrı ile birlikte artan urgency ve/veya sıklık hissi açısından mesane hassasiyetinin duyuşal düzensizliğiyle seyreden bir bozukluktur. Bu semptomların bilinen diğer nedenler dışlandıktan sonra devam etmesi gerekmektedir: akut veya tekrarlayan enfeksiyon, radyasyon veya ilaç kaynaklı yaralanma, malignite veya nefrolitiaz gibi.

İnterstisyel sistit için tanı kriterleri, çeşitli merkezlerin kılavuzlarında tek bir mutabakat tanımı olmaksızın yıllar içinde gelişmiştir.

En yaygın olarak kullanılanlar arasında European Society for the Study of IC/PBS (ESSIC) ve American Urological Association (AUA) kriterleri bulunmaktadır. European Society for the Study of IC'nin tanımı; >6 ay süren kronik pelvik ağrı, mesane ile ilişkili olarak algılanan basınç veya rahatsızlığın, sürekli işeme dürtüsü veya sıklık gibi en az bir başka idrar semptomunun eşlik ettiği semptomları içerir. Semptomların nedeni olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır (Tablo II). Hidrodistansiyonlu sistoskopi bulguları ve mesane biyopsilerindeki morfolojik bulgulara göre İS'nin daha fazla dokümantasyonu ve sınıflandırılması yapılabilir. Diğer organ semptomlarının yanı sıra bilişsel, davranışsal, duygusal ve cinsel semptomların varlığı da ele alınmalıdır. Ayrıca, sistoskopide normal glomerülasyonlu hidrodistansiyon bulguları ve Hunner lezyonları ile biyopsi sonucunda inflamatuvar infiltratlar ve/veya detrusor mastositozu ve/veya granülasyon dokusunun ve/veya intrafasiküler fibrozun saptanması tanıya dahil edilmiştir (81).

American Urological Association, İS tanısı için klinik bir yaklaşım önerir ve hidrodistansiyonlu sistoskopi kesin tanı için gerekli görülmez. Enfeksiyon ve diğer tanımlanabilir nedenlerin yokluğunda, 6 haftadan uzun süren alt idrar yolu semptomlarıyla ilişkili hoş olmayan bir his (ağrı, basınç, rahatsızlık) olarak tanımlar (82). Diğer merkezlerin kılavuzlarında küçük farklılıklar mevcuttur (Tablo III).

Tablo II: İnterstisyel Sistit Ayırıcı Tanısı

Karışabilen Hastalıklar	
Karsinom veya karsinoma in situ	Ürogenital prolapsus
Enfeksiyon	Endometriozis
Radyasyon	Vajinal kandidiazis
Siklofosfamid ile kemoterapi	Servikal, uterin ve ovaryan kanser
Tiaprofenik asit ile anti inflamatuvar tedavi	Yetersiz mesane boşaltımı (retansiyon)
Mesane boynu darlığı ya da nörojenik çıkım darlığı	Aşırı aktif mesane
Mesane taşı ve alt üreter taşı	Prostat kanseri
Pelvik taban kası ilişkili ağrı	Benign prostatik obstruksiyon
Üretral divertikül	Kronik bakteriyel prostatit
Kronik non-bakteriyel prostatit	Pudendal sinir tuzak nöropatisi

Tablo III: Kılavuzlara göre İS tanı kriterleri

Organizasyon	Tanım	Süre	Sistoskopi gerekliliği
NIDDK ^{*(83)}	- Sistoskopide glomerülasyonlar veya Hunner ülserleri, - İdrar kesesinin dolması veya idrar aciliyetiyle ilişkili ağrı - Sistometri, tedavi yanıtı ve diğer tanılardan kapsamlı dışlama kriterlerini karşılamama	9 ay	Evet
ESSIC	İdrar kesesi ile ilişkili olduğu algılanan kronik pelvik ağrıya, basınç veya rahatsızlık, sürekli işeme dürtüsü veya sıklık gibi en az bir başka idrar semptomunun eşlik etmesi. Semptomların nedeni olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır.	6 ay	Evet (diğer hastalıkları ekarte etmek için)
AUA	Enfeksiyon veya diğer tanımlanabilir nedenlerin yokluğunda alt idrar yolu semptomları ile ilişkili olarak mesanede algılanan hoş olmayan bir his (ağrı, basınç, rahatsızlık)	6 hafta	Opsiyonel
SICJ ^{** (84)}	İdrar sıklığı, aşırı duyarlılık ve / veya mesane ağrısı gibi semptomlar, mesanede patolojileri kanıtlayan sistoskopik bulgular ve diğer benzer semptomlu hastalıkların dışlanması	3 ay	Evet
ICS ^{*** (85)}	AMS: Kanıtlanmış idrar enfeksiyonu veya diğer bariz patolojinin yokluğunda, gündüz ve gece sıklığında artış gibi diğer semptomların eşlik ettiği mesane dolmasıyla ilişkili pelvik ağrı İS: Histolojik bulgular veya sistoskopik özellikler var ise	Süre yok	Evet (tanı İS ise)

*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)

**Society of Interstitial Cystitis of Japan (SICJ).

*** International Continence Society (ICS)

2.3.5. Klinik

İnterstisyel sistit klinik prezentasyonu ve şiddeti, hastadan hastaya değişir. Tipik olarak, hafif ve aralıklı olarak ortaya çıkan semptomların giderek kötüleşmesiyle devam eden hastalık ilerlemesi görülür. İnterstisyel sistit için orijinal NIDDK kriterleri çalışması, hastaların çoğunluğunun (% 89,8) kadın ve % 94,1'inin beyaz olduğunu ve ortalama başvuru yaşının 53,8 yıl olduğunu bulmuştur (86). Ancak daha sonraki çalışmalarda semptomların ortalama başlangıcının 30'lu yaşlarda olduğu ortaya konmuştur (87,88,89). Bazı belirtilerin erken çocukluk döneminde bile ortaya çıkmaya başladığı görülmüş olup (disüri) ve erkeklerde daha yaygın olabileceğine dair çalışmalar artmaktadır (90). Hastalığın zamanla progrese olmasının sonucu olarak, semptomların başlangıcı ile İS tanısı arasında gecikme olmaktadır. Ortalama 5 yıl olmak üzere 1 ay ile 30 yıl arasında değişebilen bir gecikme ortaya konmuştur (91).

Çalışmalar tarihsel olarak İS'nin periferik mukozal defektlerine odaklanmış olup ortak bir semptom tablosu ortaya konamamıştır. Hastaların çoğu mesanede ve pelvik bölgede ağrı ile başvurur, ancak % 30'a kadarı başlangıçta hiç ağrı olmaksızın gelebilir (92). İnterstisyel sistit ağrısı klasik olarak dizüriyi kapsar, ancak suprapubik ağrı, bel ağrısı veya kasık ağrısı şeklinde deneyimlenebilir. İnterstisyel sistitin klinik belirtileri olan hastaları incelemeyi amaçlayan geniş bir kohort çalışmasında, hastaların% 93,6'sında ağrı olduğu bildirilmiştir (93). Sadece ağrı ve irritatif semptomları olan hastaların dahil edildiği daha yeni bir NIDDK çalışmasında, katılımcıların polisindromik tanılarla birlikte geniş bir semptom dağılımına sahip olduğunu gösterilmiştir (94).

İnterstisyel sistitin ayırıcı tanısı; kronik idrar yolu enfeksiyonu (İYE), üretral divertikül, aşırı aktif mesane sendromu ve endometriozis, vulvodini ve vajinal kandidiyaz gibi pelvik ağrının diğer birçok nedenini içerir (95). İnterstisyel sistitin aşırı aktif mesaneye kıyasla geceleri dahi daha küçük hacimlerde ve fazla işeme frekansı sergilediği gösterilmiştir (94). Dikkatli klinik değerlendirme, işeme günlükleri, sistoskopi (kalıcı hematüri gibi nedenler olduğunda) yoluyla diğer hastalıklardan ayırt edilebilir.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases kriterlerini karşılayan hastalar incelendiğinde İS olanların %30-90'ında belirli besinlerle semptomların tetiklendiği bildirmiştir (96). İnterstisyel sistit semptomlarını şiddetlendirdiği gözlemlenen besinler arasında turunçgiller, kafeinli içecekler, alkollü içecekler ve baharatlı yemekler yer alır (55). Bu besinlerdeki tahriş edici çözünen maddelerin bozulmuş bir ürotelyumdan

geçişinin İS'yi tetikleyebildiği düşünülmektedir (97). Diyetin İS ağrısını tetiklemesinin bir başka nedeni olarak, gastrointestinal yolun iltihaplanması ve tahrişinin gastrointestinal ve idrar yolları arasındaki nöronal çaprazlar nedeniyle idrar yolu ağrısına yol açması gösterilmektedir (98).

Parsons vd. potansiyel İS'yi değerlendirmenin bir yolu olarak Potasyum Duyarlılık Testini (PDT) önermiştir. İntravezikal olarak uygulandığında yüksek potasyum seviyelerinin, ürotelyal mukozanın GAG tabakasını geçerken ağrıyı tetiklediğini göstermişlerdir (95). Yine aynı ekip tarafından bir semptom sorgu formu geliştirilmiş ve bu formla birlikte testin kullanımı zaman içinde semptom iyileşmesini izlemek amacıyla kullanılabileceği öne sürülmüştür (99). Ancak testin özgüllüğü düşük olduğu için güncel kullanımda yeri kalmamıştır.

İnterstisyel sistit semptomlarının bazı davranışsal faktörlerle şiddetlenebildiği düşünülmüştür. Bunlar arasında stres, kısıtlayıcı giysiler ve cinsel ilişki yer alır (100). Bununla birlikte, Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) çalışmasında cinsel aktivite hariç semptomların tetiklenmesinin genelleştirilemeyeceğini ve daha çok kişiye özgü olduğunu ortaya koymuştur (101).

İnterstisyel sistitin hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği net ortaya konmuştur (102). Ağrı yönetimi, yaşam kalitesini bozan en önemli faktördür ve bu nedenle AUA tarafından İS yönetiminin temel taşı olarak kabul edilmiştir. Cinsel işlev üzerindeki etkilerin genel yaşam kalitesini de bozduğu gösterilmiştir (103). İnterstisyel sistit semptom anketleri yaşam kalitesine odaklanmaya başlamıştır (104). Ayrıca MAPP verileri; polisemptomatik, polisendromik bir prezentasyon ile başvuran hastaların daha yüksek ağrı skorlarına ve daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermektedir (94). Azalan yaşam kalitesi sadece ağrı sebebiyle değil, aynı zamanda eşlik eden anksiyete, zayıf uyku, depresyon ve stresten de kaynaklanır (103). Stres daha sonra bir kısır döngü etkisine sahip olabilir ve İS semptomlarını kötüleştirebilir ve yaşam kalitesini daha da düşürebilir. Nickel vd. hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin bu çok boyutlu görüşüne paralel olarak, İS tedavisini optimize etmek için hastaların daha geniş bir şekilde değerlendirilmesini önermişlerdir ve birçok alanda geniş fenotipleme amacıyla UPOINT(ürolojik, psikososyal, organa özgü, enfeksiyon, nörolojik ve kas hassasiyeti) felsefesini ortaya atmışlardır. Kadınlardan oluşan 100 hastalık bir analizde (ortalama yaş: 48) neredeyse yarısının diğer nörolojik sorunlar ve benzer şekilde ilişkili kas hassasiyeti için kriterleri karşıladığını bulmuşlardır (105).

Bazı çalışmalar yaşlı hastalarda daha küçük mesane kapasitesinin ve daha fazla inflamatuvar belirtinin bulunduğunu göstermiştir (106). Popülasyon bazlı 5.506 hasta ile yapılan kesitsel bir araştırmada, İS'li genç hastaların yaşlı hastalara göre daha az semptom gösterdiği bulunmuştur (107). Klinik olarak İS tanısı konmuş 349 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, yaşlı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek intrafasiküler fibroz olduğu ve mast hücre infiltrasyonunun daha çok olduğu gösterilmiştir (65). Gözlemsel bir 190 hastalık çalışma, başlangıç yaşının semptomların şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir⁽¹⁰⁸⁾. Hunner lezyonları da yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (109).

Genç hastalarda daha fazla aciliyet, sıklık, dizüri ve alevlenme gibi aralıklı semptomlar görülürken, yaşlı hastalarda daha fazla nokturi ve inkontinans vardır (110). Semptom başlama yaşı düştükçe, İS şiddetinin arttığı gösterilmiştir (108). Doğal seyir hastadan hastaya değişmektedir ve hastalığın seyri, tedavinin ne kadar agresif başlatıldığına göre yön bulmaktadır (111). KÜRatif değil; semptom ve patoloji yönetimine yönelik tedavisi olan diğer kronik hastalıklar gibi, İS seyri de progresif olmaktadır (112).

Ekstraürolojik ağrı sendromları ile İS arasında önemli ilişki mevcuttur. İlişkili komorbid bozukluklar ilk etapta iki kategoriye ayrılır: Kronik ağrı bozuklukları ve otoimmün bozukluklar. En yüksek komorbidite oranları fibromiyalji, kronik yorgunluk ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) ile görülmektedir. Ek olarak, endometriozis, astım, migren, inflamatuvar bağırsak hastalığı, temporomandibular eklem bozukluğu ve sistemik lupus eritematosus (SLE) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). Alagiri vd. randomize kontrollü çalışmasında İS'li hastaların SLE olma olasılığının 30 ila 50 kat; inflamatuvar bağırsak hastalığı olma olasılığının 100 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (114). İnterstisyel sistitin komorbiditelerini değerlendiren MAPP çalışmasında, İS veya İS benzeri semptomları olan hastaların % 7 ila 48'inin IBS'ye sahip olduğu ve % 38'inin ürolojik olmayan kronik ağrı sendromlarına sahip olduğugösterilmiştir. İnterstisyel sistitli hastaların yalnızca IBS açısından değerlendirildiği çalışmalarda, İS veya İS benzeri semptomları olan hastaların % 30 ila 75'inin IBS veya benzer semptomlara sahip olduğu gösterilmiştir (115). Bu ilişkinin patogenezinde, nörolojik olarak aracılık edilen yansıyan ağrı suçlanmaktadır. Literatürde etyopatogenezi aydınlatmak üzere multidisipliner yaklaşımlar mevcuttur. Örneğin; gastroözofagial reflü ve IBS'nin yüksek oranda birlikte görüldüğü gösterilmiştir. İnterstisyel sistitli hastaların ürotelyal patolojisinde ve gastroözofagial reflü hastalarının özofagus epitel patolojisinde, epitel disfonksiyonu gibi, altta yatan dokunun bariyer korumasının eksikliği gibi benzerlikler

vardır (116). Bu da benzer bir epitelyum patolojisinin farklı organlarda klinik sonuçlarının olabileceğini düşündürmektedir.

Ürolojik ve nonürolojik kronik ağrı sendromları olan hastalarda daha şiddetli ve yaygın ağrı ve daha şiddetli ürolojik semptomlar görülmektedir (117). Nickel JC vd. çok merkezli bir çalışmada 173 kadının % 81'inin "pelvik ağrının ötesinde" fenotipine sahip olduğu ve daha fazla depresyon, uyku bozukluğu, yaşam kalitesi bozukluğu ve ağrıya sahip olduğunu göstermiştir (118). Kadın hastaların polisendromik İS'ye sahip olma olasılığı erkeklerden daha fazla saptanmıştır. Genel ağrı şiddeti hem erkek hem de kadınlar için benzer olsa da, kadınların aciliyet, sıklık ve suprapubik ağrı gibi daha fazla mesane odaklı semptomlar bildirdiği gözlenmiştir (119). Başka bir çalışmada, polisendromik İS saptanan kadınların bu komorbiditeler neticesinde histerektomi geçirme riskinin büyük oranda arttığı gözlenmiştir (120).

İnterstisyel sistit seyrini hem belirlemek hem de takip etmek amacıyla birkaç anket geliştirilmiştir. O'Leary ve Sant 1997'de, NIDDK araştırma kriterlerini karşılayan ve İS tanımlayıcı özellikleri (ağrı, aciliyet, sıklık, noktüri) belirlenmiş hastaların yanıtlarına dayalı olarak interstisyel sistit semptom indeksi (ICSI) ve interstisyel sistit problem indeksini (ICPI) geliştirmiştir (Şekil 4). ICSI/ICPI yalnızca sekiz sorudan oluşur ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olarak kullanılmaktadır (121). Alternatif olarak, NIDDK kronik prostatit semptom indeksini geliştirerek; genitoüriner ağrı indeksini (GUPI) ortaya koymuştur. Genitoüriner ağrı indeksi, hem kadınlarda hem de erkeklerde sadece ağrı ve idrar semptomlarını değil, aynı zamanda yaşam kalitesini de ele almaktadır (Şekil 5). Ve ayırt edici (prostatit ile İS, inkontinans ile İS ayırt etmek için) yönünün de olduğu ortaya konmuştur (104). Ancak bu semptom indeksleri hasta bazlı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, ICSI/ICPI indekslerinin Türkçe validiye edilmiş sorgu formları mevcut iken GUPI henüz validiye edilmemiştir. Semptom indeksleri validiye edilmiş halleriyle belirtilmiştir.

İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi	İnterstisyel Sistit Problem İndeksi
S1- Geçen ay içinde, hangi sıklıkla hiç uyarı olmadan ya da çok az bir uyarı ile aniden şiddetli idrar yapma ihtiyacı duydunuz? 0. Hiçbir zaman 1. Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında 2. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında 3. Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında 4. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında 5. Neredeyse her zaman	Aşağıda sıralananlar geçen ay sizin için ne kadar sorun yarattı? S1- Gün içinde sık idrara çıkma? 0. Sorun olmadı 1. Çok az sorun oldu 2. Az sorun oldu 3. Orta derecede sorun oldu 4. Çok sorun oldu
S2- Geçen ay içinde, idrar yapmanızı takiben 2 saatten daha kısa bir süre içinde tekrar idrar yapmak zorunda kaldınız mı? 0. Hiçbir zaman 1. Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında 2. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında 3. Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında 4. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında 5. Neredeyse her zaman	S2- Gece idrara kalkma? 0. Sorun olmadı 1. Çok az sorun oldu 2. Az sorun oldu 3. Orta derecede sorun oldu 4. Çok sorun oldu
S3- Geçen ay içinde tipik olarak hangi sıklıkta geceleri idrar yapmak için uyandınız? 0. Hiçbir zaman 1. Gecede bir kez 2. Gecede iki kez 3. Gecede üç kez 4. Gecede dört kez 5. Gecede beş ya da daha fazla	S3- Hafif bir uyarı ile ani idrar hissi? 0. Sorun olmadı 1. Çok az sorun oldu 2. Az sorun oldu 3. Orta derecede sorun oldu 4. Çok sorun oldu
S4- Geçen ay içinde idrar kesenizde ağrı yada yanma hissi oldu mu? 0. Hiçbir zaman 2. Birkaç kere 3. Oldukça sık 4. Genellikle 5. Hemen hemen her zaman	S4- Mesanenizde yanma, ağrı, rahatsızlık veya baskı hissi? 0. Sorun olmadı 1. Çok az sorun oldu 2. Az sorun oldu 3. Orta derecede sorun oldu 4. Çok sorun oldu
TOPLAM SKOR: ____	TOPLAM SKOR: ____

Şekil 4. ICSI ve ICPI

Male Genitourinary Pain Index

1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?

- | | | |
|--|--------|-------|
| a. Area between rectum and testicles (perineum) | -1 Yes | -0 No |
| b. Testicles | -1 Yes | -0 No |
| c. Tip of penis (not related to urination) | -1 Yes | -0 No |
| d. Below your waist, in your pubic or bladder area | -1 Yes | -0 No |

2. In the last week, have you experienced:

- | | | |
|--|--------|-------|
| a. Pain or burning during urination? | -1 Yes | -0 No |
| b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)? | -1 Yes | -0 No |
| c. Pain or discomfort as your bladder fills? | -1 Yes | -0 No |
| d. Pain or discomfort relieved by voiding? | -1 Yes | -0 No |

3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?

-0 Never -1 Rarely -2 Sometimes -3 Often -4 Usually -5 Always

4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days you had it, over the last week?

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No										Pain as bad as you
Pain										can imagine

5. How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating, over the last week?

-0 Not at all -1 Less than 1 time in 5 -2 Less than half the time -3 About half the time -4 More than half the time -5 Almost always

6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?

-0 Not at all -1 Less than 1 time in 5 -2 Less than half the time -3 About half the time -4 More than half the time -5 Almost always

7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?

-0 None -1 Only a little -2 Some -3 A lot

8. How much did you think about your symptoms, over the last week?

-0 None -1 Only a little -2 Some -3 A lot

9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last

-0 Delighted

Female Genitourinary Pain Index

1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?

- | | | |
|--|--------|-------|
| a. Entrance to vagina | -1 Yes | -0 No |
| b. Vagina | -1 Yes | -0 No |
| c. Urethra | -1 Yes | -0 No |
| d. Below your waist, in your pubic or bladder area | -1 Yes | -0 No |

2. In the last week, have you experienced:

- | | | |
|---|--------|-------|
| a. Pain or burning during urination? | -1 Yes | -0 No |
| b. Pain or discomfort during or after sexual intercourse? | -1 Yes | -0 No |
| c. Pain or discomfort as your bladder fills? | -1 Yes | -0 No |
| d. Pain or discomfort relieved by voiding? | -1 Yes | -0 No |

3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?

-0 Never -1 Rarely -2 Sometimes -3 Often -4 Usually -5 Always

4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days you had it, over the last week?

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No										Pain as bad as you
Pain										can imagine

5. How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating, over the last week?

-0 Not at all -1 Less than 1 time in 5 -2 Less than half the time -3 About half the time -4 More than half the time -5 Almost always

6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?

-0 Not at all -1 Less than 1 time in 5 -2 Less than half the time -3 About half the time -4 More than half the time -5 Almost always

7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?

-0 None -1 Only a little -2 Some -3 A lot

8. How much did you think about your symptoms, over the last week?

-0 None -1 Only a little -2 Some -3 A lot

9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last -0 Delighted

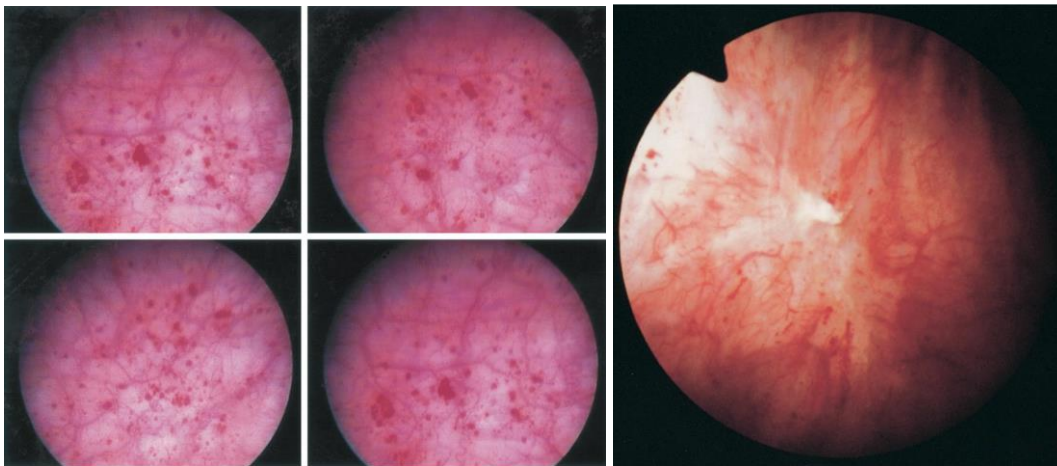
Şekil 5. GUPI

Sistoskopik bakıda görünüm kriterlerine dayalı tanı, kılavuzlarda netleşmemiştir. Derece II ila III glomerülasyonlar olması ESSIC'e göre, İS'yi düşündürür. Derece II: büyük submukozal kanama, derece III: yaygın global submukozal kanama olarak tarif edilmiştir (122). Ancak, glomerülasyonları sistoskopik olarak değerlendirme öznelidir. Bir çalışmada, beş kör ürologdan sistoskopik görüntüler verilen glomerülasyonların derecesini atamaları istenmiştir ancak diğerleri arasındaki tutarsızlık nedeniyle sadece üç tanesi nihai sonuçlara dahil edilebilmiştir (123).

2.3.5.1. Sistoskopi ve Biyobelirteçler

İnterstisyel sistit tanısında dışlanması gereken durumların (mesane tümörü, mesane taşları, divertiküller ve yabancı cisim varlığı gibi) saptanmasında sistoskopi önemli yere sahiptir. Temel olarak İS sistoskopi bulguları; glomerülasyon ve Hunner lezyonlarıdır.

Değerlendirme için mesanenin önce 80 cm/H₂O basınçla 1-2 dk doldurulup boşaltılması ve sonrasında sistoskopi yapılması önerilir. Hunner lezyonu, bir santral skar çevresinde hiperemik mukozal alan ve bu skardan çevreye yayılan küçük vasküler yapılar şeklinde; glomerülasyonlar ise mesanede yaygın noktasal kanama odakları olarak görülür (Şekil 6). Bu bulgular ile ağrı ve semptomlar ilişkili olmadığı gibi İS için patognomonik değildir. Glomerülasyonlar İS dışında; aktif mesane kanserinde, radyasyon alan hastalarda, kemoterapötik ya da toksik ilaç maruziyetinde, fonksiyonsuz mesanelerde ve tamamen asemptomatik hastalarda görülebilir (124). Benzer şekilde sistoskopi bulguları tüm İS hastalarında görülmez. Hunner lezyonları İS hastalarının yaklaşık %7'sinde görülmektedir (125).



Şekil 6: İnterstisyel Sistit Sistoskopi Görüntüsü: Glomerülasyonlar (solda) ve Hunner Lezyonu (sağda) (124).

Altın standart bir tanı prosedürünün olmaması ve hastanın kliniğinin sistoskopik bulgular ile zayıf korelasyonu, biyobelirteçlerin klinik tanı için daha iyi bir seçenek yapmaktadır. İdeal bir biyobelirteç; patolojik başlangıcı tespit eder, hastalığın varlığını veya yokluğunu diğer benzer semptomlardan ayırır ve hastalık yoğunluğu hakkında bilgi sağlar. Epitel geçirgenliğinde bozulma, MH aktivitesinde değişiklikler, nöral sinyallerin aktivasyonu, büyüme faktörlerinde ve proinflamatuvar moleküllerde artış gibi tanı için yararlı olabilecek patofizyolojik mekanizmalar biyobelirteç potansiyeli nedeniyle araştırılmıştır (126).

İdrar örnekleri; epitel yapışma, hücresel farklılaşma ve mesane geçirgenliği gibi çeşitli yönleri içeren ürotelyal hücrelerin histolojisini ve moleküler modifikasyonunu yansıtır. Yapılan çalışmalarda; İS hastalarında idrarda epitel büyüme faktörleri (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 ve üroplakin III-delta4 seviyeleri yüksek saptanmıştır. Ürotelyal replasmanı teşvik etmede rol oynayan heparin bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörünün seviyesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Anti-proliferatif faktörün sadece İS hastalarının idrarında görüldüğü bulunmuştur. Bu yönüyle duyarlı ve özgül olmasının yanı sıra en yaygın olarak çalışılan biyobelirteçtir (127). Anti-proliferatif faktör ve heparin bağlayıcı EGF idrar seviyeleri hem Hunner lezyonlu hem de lezyonsuz tip İS'de yüksektir. Ancak EGF seviyeleri Hunner lezyonlu İS tipinde daha yüksektir (128). İnterstisyel sistitli hastaların mesanesinde trombosit kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü (PD-ECGF), VEGF ve NGF dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonu bulunmuştur (129). İdrar yolu enfeksiyonu, mesane çıkış tıkanıklığı ve idrar yolu taşları gibi birkaç alt idrar yolu durumundaki varlığı nedeniyle NGF spesifik bir biyobelirteç değildir, ancak idrar seviyeleri İS hastalarının VAS skoru ile yakından ilişkili saptanmıştır (130).

Bazı proinflamatuvar kemokin ve interlökinler de biyobelirteç olarak araştırılmıştır. Bunlar: TNF- α , granülosit koloni uyarıcı faktör ve EGF reseptörü, IL1, IL2, IL6, IL8. Sadece ciddi hastalıkta tespit edilen IL6 seviyeleri İS'de yükselmektedir. Ayrıca ağrı skoru ile de ilişkilidir. İnterstisyel sistit tanısında; % 70 duyarlılık, % 72.4 özgüllük, % 77.8 pozitif prediktif değer ve % 63.6 negatif prediktif değere sahiptir (131). Epitelyal büyümede rol oynayan IL8 seviyeleri de azalmaktadır. Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1-alfa, PD-ECGF, VEGF gibi anjiyojenik büyüme faktörleri, İS tanısında yararlı biyobelirteçler olarak yakın zamanda araştırılmıştır (132).

Ürotelyum yüzeyinden ayrılan GAG'lar idrarda kaybolur ancak üronatlı ve sülfatlanmış GAG seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Bu nedenle GAG idrar seviyeleri, İS hastalarının hem tanısında hem de izlenmesinde kullanılabilir (133). Proteoglikanlar (GP), ürotelyum yüzey geçirgenliğinde merkezi bir rol oynar. Bunlardan biri olan GP51, mesane ürotelyal hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan bir bakteriyel savunma molekülüdür. İnterstisyel sistit hastalarında, GP51 daha düşük miktarlarda üretilir ve idrar seviyeleri daha düşüktür (134). İdrar PGE2 salgılanması açısından; Hunner lezyonları olan hastalarla lezyonsuz hastaların farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bununla birlikte, her iki grupta da PGE2 seviyeleri normale göre yüksek saptanmıştır (135).

2.3.6. Tedavi

İnterstisyel sistit tedavisi, ideal olarak olası altta yatan patofizyolojik nedenlerle eşleştirilmeye çalışılarak semptom kontrolünü hedef alır. Tedavi çalışmaları, hastaların çoğu için zaman içinde tek bir tedavinin işe yaramadığını göstermektedir. Küratif tedaviler belirlenene kadar, tedavi yaklaşımı yaşam kalitesini optimize edecek şekilde her hastanın kendine özgü semptomlarına göre uyarlanmalıdır. Hastaları en iyi şekilde tedavi etmek için ürologların; diyetisyen, fizyoterapist, ağrı uzmanları, gastroenterologlar ve/veya jinekologlar ile ortak çalışması gerekebilir.

İnterstisyel sistitin tanı ve tedavisi için AUA altı kademeli kılavuz geliştirmiştir (82). Tedavinin daha konservatif seviyelerde başlaması ve ardından gerektiğinde daha invazif seçeneklere doğru ilerlemesi temeline dayanmaktadır. Hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle ağrı yönetimi düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir. Tedavi protokolü güncel AUA kılavuzlarına göre anlatılacaktır.

2.3.6.1. Birinci Basamak Tedavi

Tedavi stratejileri konservatif tedavilerden daha az konservatif tedavilere doğru ilerlemelidir. İlk tedavi türü ve seviyesi semptom şiddetine, klinisyenin kararına ve hasta tercihlerine bağlı olmalıdır. Hastalara tedavi sonuçlarına ilişkin makul beklentiler konusunda danışmanlık verilmelidir. Hastanın yararına olacaksa birden çok, eşzamanlı tedavi düşünülebilir. Tedavi etkinliğini belgelemek için temel semptom değerlendirmesi ve düzenli semptom seviyesi yeniden değerlendirmesi gereklidir. Etkisiz tedaviler, klinik olarak anlamlı bir aralık geçtikten sonra durdurulmalıdır. Ağrı yönetimi, yaşam kalitesi açısından önemi nedeniyle etkinlik açısından sürekli olarak değerlendirilmelidir. Ağrı yönetimi yetersizse, multidisipliner bir yaklaşım düşünülmeli ve hasta uygun şekilde yönlendirilmelidir. Çoklu

tedavi yaklaşımlarından sonra iyileşme olmazsa İS tanısı yeniden değerlendirilmelidir. Hastalar; normal mesane işlevi, İS hakkında ne bilindiği ve ne bilinmediği, mevcut tedavi alternatiflerinin yararlarına karşı riskleri, hastaların çoğunluğu için tek bir tedavinin etkili bulunmaması, kabul edilebilir semptom kontrolüne ulaşılmadan önce birden fazla terapötik seçeneğin (kombinasyon tedavisi dahil) denenmesi gerekebileceği gerçeği hakkında eğitilmelidir.

Semptomları iyileştirebilecek kişisel bakım uygulamaları ve davranış değişiklikleri mümkün olduğu kadar tartışılmalı ve uygulanmalıdır. Davranış değişikliği stratejileri şunları içerir: Sıvı kısıtlaması veya ek hidrasyon yoluyla idrar konsantrasyonunun ve/veya hacminin değiştirilmesi, mesane veya perine üzerine lokal sıcak veya soğuk uygulama, kahve veya turuncgil ürünleri gibi İS hastaları için yaygın mesane iritanları olduğu bilinen belirli gıdalardan kaçınma, hangi yiyeceklerin veya sıvıların semptomlara katkıda bulunabileceğini belirlemek için bir eliminasyon diyetinin kullanılması, tetiknoktalarına uygulanan teknikler (sıcak veya soğuk uygulama), İS alevlenmelerini yönetme stratejileri (meditasyon, imgeleme), pelvik taban kası gevşemesi ve dürtü baskılama ile mesane eğitimi (96, 136). Diğer kontrol edilebilir davranışlar veya durumlar arasında belirli egzersiz türleri (Pelvik taban kas egzersizleri), cinsel ilişki, dar giysiler giyilmesi ve kabızlık gibi durumlar vardır.

Hastalar, stresin neden olduğu semptom alevlenmelerini yönetmek için stres yönetimi uygulamalarına teşvik edilmelidir. Psikolojik stres, genel olarak artmış ağrı duyarlılığı ile ilişkilidir ve İS semptomlarını artırır (137). Klinisyen ve hastalar, semptom alevlenmesinin tetikleyicisi olarak stresörlerin farkında olmalıdır ve hastalar, stres yönetimi veya psikolojik danışmanlardan bu konu için uygun desteği aramaya teşvik edilmelidir. Endometriozis, IBS, tekrarlayan vajinit/vestibülit, adet döngüsü evresinde meydana gelen ciddi öngörülebilir alevlenmeler, panik ataklar, depresyon gibi eşlik edebilen/hastalığı şiddetlendirebilen durumlar multidisipliner olarak kontrol edilmelidir.

2.3.6.2. İkinci Basamak Tedavi

Pelvik taban hassasiyeti olan hastalara eğitim almış klinisyenlerce, uygun manuel fizik tedavi teknikleri (Pelvik, abdominal ve/veya kalça kası tetik noktalarını çözen, kas kontraktürlerini uzatan ve ağrılı yara izlerini ve diğer bağ dokusu kısıtlamalarını serbest bırakan manevralar) önerilmelidir. Pelvik taban güçlendirme egzersizlerinden (Kegel egzersizleri) kaçınılmalıdır. Kılavuzda Standart ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Ağrı, yaşam kalitesini güçlü bir şekilde bozar; ağrı yönetimi, tedavi yaklaşımının ayrılmaz bir parçası olmalı ve her klinik karşılaşmada etkinlik açısından değerlendirilmelidir. İnterstisyel sistit kronik bir ağrı sendromu olmasına rağmen, bu hastalarda kronik ağrı için etkili farmakolojik tedavi hakkında çok az şey bilinmektedir (138). Belirli bir İS hastasında hangi ilacın ağrıyı hafifletme olasılığının en yüksek olduğunu tahmin etmek için bir yöntem yoktur. Multimodal ağrı yönetimi yaklaşımları (farmakolojik, stres yönetimi, varsa manuel tedavi) başlatılmalıdır. Farmakoterapinin amacı, minimum yan etki ile ağrıyı önemli ölçüde azaltan ilaçlar bulmaktır. Ağrı yönetimi araçları, üriner analjezikler, non-steroid anti-inflamatuarlar, narkotikler ve depresyon, epilepsi, aritmiler gibi kronik ağrı için kullanılan ilaçları içerir. Artan ilaç dozları, sadece ağrının giderilmesinden ziyade günlük yaşam aktivitelerindeki (örneğin, iş, ebeveynlik, cinsel yakınlık, egzersiz yapma yeteneği) işlevin iyileştirilmesine bağlanmalıdır. Sürekli narkotik tedaviye ihtiyaç duyan hastalar, öncelikle uzun etkili narkotiklerle tedavi edilmelidir. Ani ağrı için küçük dozlarda kısa etkili narkotikler kullanılabilir. Multimodalite tedavisi, narkotik kullanımını ve tolerans riskini en aza indirmeye yardımcı olabilir. Narkotik ilaçlar, narkotik olmayan ilaçlardan biri ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Tamamlayıcı tedavi (örn. Fizik tedavi, danışmanlık/ağrı psikolojisi, stres yönetimi) ağrı kesici ilaçlara bağımlılığı en aza indirebilecekleri için düşünülmelidir. Başlangıç dozu her zaman mevcut olan en küçük doz olmalıdır ve titrasyon, ağrı skorları ve yan etkilere göre sık aralıklarla yapılmalıdır. Hastalar ve klinisyenler ağrının tamamen giderilmesinin genellikle başarılamayacağını farkında olmalıdır. Ağrı yönetiminin odak noktası, rahatsızlığı en aza indirmek ve hastanın günlük yaşamda işlev görme yeteneğini en üst düzeye çıkarmaktır.

Amitriptilin, simetidin, hidroksizin veya pentosan polisülfat, ikinci basamak oral ilaçlar olarak uygulanabilir.

Di- methyl sulfoxide (DMSO), heparin veya lidokain, ikinci basamak intravezikal tedaviler olarak uygulanabilir (Tablo IV).

Tablo IV: İnterstisyel Sistit İkinci Basamak Tedavide Medikal ve İntravezikal ilaçlar

İlaç	İlk doz, Doz ayarlama	Ana yan etkiler
Pentosan polysulfate	100 mg, Günde 2 kez, oral.	Saç dökülmesi, gastrointestinal rahatsızlık

Trisiklik antidepresanlar* Nortriptyline, amitriptyline, imipramine, desipramine	10-25 mg, Gece 1 kez, oral. Her 4–7 günde bir 100-150 mg'a kadar kademeli olarak artırılabilir.	Sedasyon, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık, aritmler (günlük 100 mg'ı aşan düzeyde kan metabolitleri kontrol edilmelidir) tramadol kombinasyonu halinde nöbet eşiği düşebilir.
Antiepileptikler* • Gabapentin • Pregabalin	• 100–300 mg, Günde 3 kez, oral Her 4–7 günde bir 900–1.200 mg'a kadar kademeli olarak artırılabilir. • 75 mg, Günde 2 kez, oral. Her haftada maks. 450 mg/gün olacak şekilde arttırılabilir.	Sedasyon, baş dönmesi, ataksi, duygudurum değişiklikleri, kolay morarma
Hidroksizin	25 mg, Gece 1 kez, oral.	Sedasyon
Simetidin	100 mg, Günde 2 kez, oral.	Baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, B12 eksikliği (kalıcı kullanımda), yaşlılarda konfüzyon
İntravezikal ilaçlar • Markain, Kenalog, heparin • Tamponlu lidokain • DMSO	• Markain: 30mL, Kenalog: 40mg,Heparin (40,000 unite), Haftada 2 kez 6 Hafta • Lidokain:(30mL)+Sodyum bikarbonat: (10 mL), Haftada 2 kez 6 Hafta • 50 mL Haftada 1 kez 6 Hafta	Üretral tahriş, üriner retansiyon (nadir), İYE, lokal anestetiklerin merkezi etkileri (sersemlik, dilde uyuşma) Kötüleşmiş ağrı, sarımsak kokusu

*:Semptomlar düzelirse veya yan etkiler bir veya iki günden fazla sürüyorsa, doz ayarlama durdurulmalı. Maksimum faydayı belirlemek için hasta 2 haftaya kadar önceden tolere edilen en düşük dozda tutulmalıdır.

2.3.6.3. Üçüncü Basamak Tedavi

Birinci ve ikinci basamak tedaviler kabul edilebilir semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlamamışsa veya hastanın mevcut semptomları daha invaziv bir yaklaşımın uygun olduğunu gösteriyorsa; kısa süreli (10 dakikadan az), düşük basınçlı (60 - 80 cm/H2O) hidrodistansiyon ile anestezi altında sistoskopi yapılabilir. Prosedür üç amaca yöneliktir. İlk olarak; distansiyondan önce, mesane diğer olası semptom nedenleri (taşlar, tümörler) ve Hunner lezyonları açısından incelenir. Bunlar bulunursa, uygun şekilde tedavi edilirler. İkinci olarak; mesane anormalliği veya ülseri bulunmazsa, distansiyon yapılabilir ve bir tedavi görevi görebilir. Çatlama ve mukozal kanama belirgin hale geldiğinde, Hunner lezyonlarının distansiyondan sonra tanımlanması daha kolay olabilir. Üçüncü olarak; distansiyon fibrozun bir sonucu olarak kapasitesi azalmış hasta alt kümesini belirleyerek hastalık evrelemesine yardımcı olur. Güncel literatür incelemesinde, 6 ila 9 aylık takipte % 65 ila >% 90 arasında değişen çeşitli semptomlar için iyileşme oranları görülmektedir (139). Gerçek tedavi etkisi ve fayda/risk arasındaki kesin denge boyutunu anlamak için plasebo kontrolleri olan çalışmalar gerekmektedir.

Hunner lezyonları mevcutsa fulgurasyon (lazer veya elektrokoter ile) ve / veya triamsinolon enjeksiyonu yapılmalıdır. Diyatermiyi kullanan bir gözlemsel çalışma, 2 ila 42 ay arasında değişen takip aralıklarında hastaların % 100'ünün tam ağrı rahatlaması yaşadığını ve % 70'inin azalmış veya normalleştirilmiş idrar sıklığı yaşadığını bildirmiştir (140). Lazer çalışmaları, 10 ila 23 aylık takip aralıklarında hastaların %80 ila 100'ünün ağrıdan ve diğer semptomlardan sürekli ve klinik olarak anlamlı bir rahatlama yaşadığını bildirmiştir. Ancak hastaların büyük bir bölümünün (% 46'ya kadar) semptom kontrolünü sürdürmek için periyodik yeniden tedaviye ihtiyaç duyabileceğini görülmüştür (141). Hastalar, periyodik yeniden tedavinin gerekli olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Hunner lezyonları için lazer tedavisi gören hastalar ayrıca ileri saçılma ve gecikmiş bağırsak perforasyonu olasılığı konusunda önceden uyarılmalıdır. Lezyonlar ayrıca submukozalkortikosteroid enjeksiyonları (10 ml triamsinolon asetonid, 40 mg/ml, bir endoskopik iğne kullanılarak ülserlerin merkezindeki ve çevresinin submukozal boşluğuna 0.5 ml'lik alikotlar halinde enjekte edilir) uygulanabilir. Bu prosedürle hastaların % 70'inin yedi ila 12 aylık bir ortalama iyileşme süresi ile iyileştiği gösterilmiştir (142).

2.3.6.4. Dördüncü Basamak Tedavi

Diğer tedaviler yeterli semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlamazsa veya klinisyen ve hasta semptomların bu yaklaşımı gerektirdiğini kabul ederse Intradetrusor botulinum toksin A (BTX-A), uygulanabilir. Hasta, tedaviden sonra aralıklı kendi kendine kateterizasyonun gerekli olabileceği olasılığını kabul etmelidir. Tedaviden sonra birkaç ay boyunca semptomlarda iyileşme ve zaman içinde başlangıç semptom seviyelerine dönüş görülmektedir. Tarihsel olarak 100U dozunda ve 200U dozunda kullanımlar mevcut olup; 200U dozu ile ilişkili yan etkilerin ciddiyeti ve özellikle süresi nedeniyle kullanımı azalmıştır. Yaygın yan etkiler arasında dizüri, abdominal boşaltma ihtiyacı, işeme sonrası rezidü idrar (100 ml'den fazla) ve bir ila üç ay ve bazı durumlarda daha uzun süren aralıklı kendi kendine kateterizasyon ihtiyacı vardır. Bu nedenle güncel kullanımda 100U dozunda önerilmektedir. Tedaviyi tekrarlama konusunda çeşitli görüşler olmakla birlikte ortalama 6 ayda bir tekrar edilebilmektedir.

Hastalara nörostimülasyon denemesi yapılabilir ve başarılı olursa; diğer tedaviler yeterli semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlamazsa veya klinisyen ve hasta semptomların bu yaklaşımı gerektirdiğini kabul ederse, kalıcı nörostimülasyon cihazlarının implantasyonu yapılabilmektedir. Prosedürün invazivliği ve yeterli sayıda hasta ile ilgili uzun vadeli takip verilerinin eksikliği göz önüne alındığında; sakral/pudental nörostimülasyon dikkatle seçilmiş hastalarda etkili olabilmektedir. Prosedürün sıklık/aciliyet semptomları için endike olduğu ve ağrı için çok daha az etkili ve hatta etkisiz olabileceği konusunda hastalar uyarılmalıdır (143). Bir çalışmada başarı oranlarının %72 ile %80 arasında değiştiği saptanmıştır. Başarı olarak; aciliyet, sıklık, noktüri, işeme hacimleri ve ağrı skorlarında önemli gelişmelerin yanı sıra diğer ilaçların kullanımındaki azalmalar da rapor edilmiştir. Hastaların %0 ila %28'inde etkisizlik veya inatçı yan etki nedeniyle cihaz eksplantı uygulanmıştır. Ortalama pil ömrü 93 ay olarak bildirilmiştir (144).

2.3.6.5. Beşinci Basamak Tedavi

Siklosporin A, diğer tedaviler yeterli semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlamazsa veya klinisyen ve hasta semptomların bu yaklaşımı gerektirdiğini kabul ederse oral bir ilaç olarak uygulanabilmektedir. Karşılaştırma için bir oral pentosan polisulfate grubu ile yapılan randomize bir çalışma, Siklosporin A (3 mg / kg / gün iki doza bölünmüş) alan hastaların, altı aylık tedaviden sonra, karşılaştırma grubuna kıyasla semptomlarda klinik olarak anlamlı iyileşme yaşadığını bildirmiştir. Siklosporin A grubunda % 75; pentosan

polisulfate gurubunda %19 iyileşme bildirilmiştir (145). Özellikle Hunner lezyonları veya aktif mesane iltihabı olan hastalarda sürekli etkinlik göstermektedir. Ancak ciddi yan etki için potansiyeli (immünosupresyon, nefrotoksiste) nedeniyle beşinci basamak tedavi seçeneğidir. Deneyimsiz klinisyenlerin, dozajlama ve hasta izleme prosedürlerinde uzman bir klinisyenden rehberlik almaları şiddetle tavsiye edilmektedir.

2.3.6.6. Altıncı Basamak Tedavi

Diğer tüm tedavilerin yeterli semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlamada başarısız olduğu, dikkatlice seçilmiş hastalarda, majör cerrahi (ikame sistoplasti, sistektomili veya sistektomisiz üriner diversiyon) yapılabilir. Majör cerrahi ile ilişkili risklere ve ömür boyu değişikliklere maruz kalmaya motive olan şiddetli, yanıtızsız hastalığı olan hastaların küçük bir kısmı için düşünülmelidir. Ciddi sınırlı mesane kapasitesine sahip hastalarda, hiçbir konservatif tedavinin önemli ölçüde iyileştirme olasılığı olmayacağı hastalardaerken dönemde düşünülebilir. Hastalar ağrının azalmasının garanti edilmediği ve mesane çıkarılsa dahi ağrının devam edebileceğini anlamalıdır.

İkame sistoplastide trigonun kaldırılması, aralıklı kateterizasyon gerektiren idrar retansiyonu riskini artırır (146). Bununla birlikte, korunmuş bir trigon, kalıcı ağrı ve tekrarlayan ülserler için bir kaynak olabilir (147). Ağrının ana bölgesi olarak üretrayı tanımlayanlar, Hunner lezyonsuz hastalar ve daha büyük mesane kapasitesi olanlar başarısız olma olasılığı en yüksek hastalardır (148,149).

Sistektomili veya sistektomisiz üriner diversiyon; doğru seçilmiş refrakter hastada, sıklığı, noktüriyi ve bazen ağrıyı azaltabilmektedir. 41 hastanın tarandığı bir retrospektif gözlemsel çalışmada; 5 hastaya sistektomi, kalan hastalara subtotal sistektomi ve mesane büyütme veya sağlam mesane ile supravazikal üriner diversiyon yapılmıştır. 20 subtotal sistektomili hastadan 13'ünün daha sonra ağrının devam etmesi nedeniyle sistektomi geçirdiği belirtilmiştir. Genel olarak, hastaların % 74'ünün, medyan 66 aylık takip süresinde ağrısız olduğu bildirilmiştir (150). Küçük mesane kapasitesive nöropatik ağrının olmamasıdaha iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur (151).

2.3.6.7. Önerilmemesi Gereken Tedaviler

Uzun süreli oral antibiyotik uygulaması önerilmemelidir. Calmette-Guerin (BCG) basilinin intravezikal uygulanması, araştırma çalışması ortamlarının dışında önerilmemelidir. Sistemik (oral) uzun süreli glukokortikoid uygulaması önerilmemelidir.

2.4. TARANTULA CUBENSIS VENOM

Örümcekler, tahmini 100.000 türle başarılı bir şekilde soyunu devam ettirmiş zehirli canlılardır (152). Örümceklerin büyük çoğunluğu avlarını hızla etkisiz hale getirmek için öldürücü bir kokteyl kullanırlar. Hayatta kalabilmek için zehir kullanan türler arasında örümcekler; en başarılı, coğrafi olarak en yaygın olanlardır ve en çeşitli avları tüketirler. Bu nedenle, örümcek zehirleri, çeşitli omurgalı ve omurgasız türlerinde çok çeşitli reseptörleri, kanalları ve enzimleri hedefleyen zengin bir toksin içerir. Bilim insanları örümcek zehirlerinin olağanüstü farmakolojik çeşitliliğini keşfetmeye başlamak için yarım asırdan fazla bir süre önce harekete geçmiştir.

Örümcek zehirleri; tuzlar, küçük organik moleküller, peptitler ve proteinler gibi çeşitli bileşiklerden oluşan karmaşık kokteyllerdir (153). Bununla birlikte, peptitler örümcek zehirlerinin birincil bileşenleridir ve bazı türler, 2-8 kiloDalton kütleli binden fazla peptit içeren zehir üretir (154). Peptitler, in vivo proteolitik bozunmaya yatkınlıkları ve bağırsak mukozasına sınırlı penetrasyonları nedeniyle genellikle insan terapötikleri için zayıf adaylar olarak kabul edilmiştir (155). Ancak çoğu peptidin aksine, örümcek zehiri toksininde bir inhibitör sistin düğümünün varlığı, bu peptitlere olağanüstü stabilite sağlar (156).

Son yıllarda, yüksek verimli proteomik ve transkriptomik yaklaşımların veya bunların bir kombinasyonunun uygulanması nedeniyle rapor edilen örümcek toksin sekanslarının sayısında bir artış olmuştur (157). Bununla birlikte, örümcek zehiri peptitlerinin çeşitliliği hakkındaki bilgilerimiz, potansiyel peptitlerin onbinde birinden daha azının izole edilmiş ve çalışılmış olması nedeniyle, hala temel düzeydedir.

Örümcek zehirleri iyi bilinen nörotoksik etkilerine ek olarak, antiaritmik, antimikrobiyal, analjezik, antiparazitik, sitolitik, hemolitik ve enzim inhibe edici aktiviteye sahip peptidler içerirler (158). Örneğin; Macrothele raveni cinsi örümceğin ham zehiri antitümör aktivitesine sahiptir, ancak sorumlu molekül henüz belirlenmemiştir (159). Kara dul örümceğinin (*Latrodectus mactans*) latrotoksini gibi daha büyük toksinlerin, nörotransmitter salınımını indüklediği görülmüştür ve sinaptik vezikül ekzositozu sürecinde önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (160).

Örümcekler zehirlerini öncelikle avını felç etmek için kullandıklarından, bu zehirler nöronal iyon kanallarının ve reseptörlerinin aktivitesini regüle eden çok sayıda peptid içermektedir. Karakterize edilen örümcek zehiri peptidlerinin çoğu, voltaj kapılı potasyum, kalsiyum veya sodyum kanallarını hedefler (161). Daha yakın zamanlarda, ligand kapılı

kanallarla, asit algılayıcı iyon kanallarıyla, mekanosensitif kanallarla ve geçici reseptör potansiyel kanalları ile etkileşime giren yeni örümcek zehiri peptidleri bulunmuştur (158). Bu peptitlerin çoğu, hedeflerine yüksek afinite ve seçicilik potansiyeli göstermektedir. Bu da, örümcek zehiri peptitlerini yeni terapötiklerin keşfi için ideal bir doğal kaynak haline getirmiştir (162).

Güney Amerika'da, silahlı örümcek adıyla bilinen *Phoneutria nigriventer* tarafından ısırılan insanların, priapizm ön planda olarak bazı semptomlar yaşadıkları görülmüştür. 1992'de bu etkiden sorumlu olan toksin, delta-ctenitoxin-Pn2a izole edilmiş ve daha sonra sodyum kanallarının aktivitesini modüle ettiği bulunmuştur (163). Bu toksinin sıçanlara deri altından enjeksiyonu, ereksiyonu indüklemiştir ve erektil disfonksiyonu olan sıçanların tedavi edilebildiği gösterilmiştir (164). Doğrudan korpus kavernozauma enjekte edildiğinde farelerde 0.006 ug / kg'lık bir doz ile ereksiyon sağlandığı ve bu dozda, hiçbir lokal ve sistemik yan etki görülmediği belirtilmiş; ereksiyonun 120-140 dakika sonra kaybolduğu gözlenmiştir (165).

Tarantula Cubensis; *Mygale cubensis*, Küba tarantula, tüylü örümcek ve kahverengi örümcek olarak da adlandırılır. Güney Carolina, Teksas ve Küba'ya özgü büyük bir örümcektir. Koyu kahverengidir, *Tarantula hispanica*'dan daha az zehirlidir ve daha fazla tüyle kaplıdır. Isırığı giderek genişleyen kızıl bir areolaya ve ısırılan bölgenin çevresinde şişmeye neden olur. Sonraki günlerde çok ağrılı bir apse gelişir; dejenere olmuş dokularla (deri, fasya, tendonlar) kanlı bir madde eksüde ederek drene olur ve daha sonra geniş bir boşluk oluşturur (16). Isırmadan sonraki ikinci veya üçüncü günde yüksek ateşi içeren sistemik semptomlar başlar (166).

Homeopati terimi Yunanca ὁμοιος (hómoios: benzer) ve πάθος (páthos: ıstırap, hastalık) sözcüklerinden türetilmiştir. Homeopatinin, temel ilkesi "gibi tedaviler gibi" (Latince: similia similibus curentur) ile şifa için bütünsel bir yaklaşımdır. Homeopatinin hastalıklarla ilgili kendi görüşleri ve kendi teşhis ve tedavi ilkelerinin yanı sıra ürün ve uygulamaları vardır. Alman hekim Samuel Christian Hahnemann tarafından 1796 yılında kullanılan bu yöntem; yoğun şekilde seyreltilmiş madde preparatları ile semptomlara benzer etkilere neden olarak hastalıkları tedavi etmektedir (15). Mineral, bitki ve hayvan dünyasından elde edilen maddelerden başlayarak iyi tanımlanmış bir prosedürle hazırlanan homeopatik ilaçları kullanılmaktadır. Bu ilaçların hazırlanma teknikleri, hammaddenin hidroalkolik solüsyonlarda veya diğer ekspiyanlar içinde seyreltilmesini ve ürünün farklı

derecelerde potensizasyonunu içermektedir. Homeopatik ilaçlar; günümüzde sadece Avrupa bölgesinde değil, Güney Asya ülkeleri ile Kuzey ve Güney Amerika ülkelerinde de yaygındır. Artan kullanım ve ilaç üretimi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 yılında ilaç hazırlama kılavuzu geliştirmiştir.

Theranechron (Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) alkolde *Tarantula cubensis* ekstraktı içeren ve sığır, at, koyun, keçi ve köpeklerde kullanılabilen farmasötik bir üründür. Homeopatik bir seyreltmedir ve WHO tarafından kabul edilmiş 'Homöopathisches Arzneibuch' a göre üretilir (167). Her mililitre Theranechron, *Tarantula cubensis*'ten Avrupa Homeopatik Farmakopesinin 4b yöntemine göre gerçekleştirilmiş alkollü ekstraktını içerir. Yardımcı maddeler etanol ve sudur.

Tarantula Cubensis ekstraktı; tümörler, apseler, septisemi ve toksemik yaralanmalara kadar geniş bir yelpazedeki durumları tedavi etmek için kullanılmıştır (168). İneklerde yaralanmadan sonraki ilk 14 gün boyunca iltihaplanmayı azalttığı ve tam kalınlıktaki deri yaralarının yeniden epitelizasyonunu uyardığı gösterilmiştir (169). Başka bir çalışmada geniş bir lezyon yelpazesinde enfeksiyonun iyileşmesini veya çözülmesini arttırdığı gösterilmiştir (18). Sığır kutanöz papillomatoz, köpek oral papillomatozis ve köpek meme tümörleri gibi tümörlerin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (18,170,171). Sığırlarda ayak ve ağız hastalığı lezyonlarını ve mavi dil hastalığı lezyonlarını iyileştirmek için kullanılmıştır (172,173). Erken lohusalık döneminde ineklerde endometrit, uterus gelişmesi ve vajinal akıntı gibi genital problemlerin tedavisinde de başarılı olduğu gösterilmiştir (174). *Tarantula cubensis* zehirinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Herhangi bir enflamatuvar veya proliferatif lezyonun remisyonuna yardımcı olmak için vücudun savunma mekanizmalarını uyardığı düşünülmektedir (175). Cerrahi onarımdan hemen sonra nekrotik doku çevresinde bir sınır çizgisi sağladığı, enflamatuvar süreçleri ve katabolik enzimlerin nekrotik dokudan çevre alanlara hareketini engellediği ve daha fazla doku yapısı bozulmadan bağları koruduğu belirtilmiştir (19).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 26/03/2019 tarihli, 64583101/2019/033 sayılı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarındaki deney hayvanları kullanılarak yapıldı.

Toplam 30 adet wistar albino cinsi, 6-8 haftalık, 270-300 gr'lık dişi rat kullanıldı. Ratlar 12 saatlik gece gündüz siklusunda, oda sıcaklığında takip edildi ve Ad libitum beslendi. Tüm hayvanların vücut ağırlıkları haftalık olarak kaydedildi. Kilo kaybının % 5'in üzerinde olması halinde ratlar, klinik veteriner hekimler tarafından yerinde değerlendirildi. Çalışma sırasında medikasyon yan etkisi nedeniyle eksitus olan hayvanlar veteriner gözleminde çalışmadan çıkarıldı. Araştırma bitiminde ratlar, operasyon sonrasında eksanguinasyon ile sakrifiye edildi.

Mesane örnekleri histopatolojik ve immunolojik yöntemlerle incelendi. Histopatolojik olarak; inflamasyon derecesi, fibrozis, vaskülarizasyon ve mast hücre sayısı değerlendirildi. İmmunolojik olarak IL-6, TNF-alfa, MPO, hidroksiprolin parametreleri değerlendirildi.

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Toplam 30 adet wistar albino cinsi dişi rat; grup 1 (kontrol), grup 2 (hastalık) ve grup 3 (tedavi) olmak üzere 3 gruba (n=10 her grup için) ayrıldı. Haftada 2 kez, 2 hafta siklofosfamid (CYP) (purity >99%, Fischer scientific labs) 50mg/kg, 0,7ml intraperitoneal uygulanarak daha önceden tanımlanmış olan İS rat modeli ile hastalık oluşturuldu (11). Grup 3'e model oluşturulduktan sonra haftada 2 kez, 2 hafta Theranekron (Tarantula Cubensis Ekstraktı) (Theranekron, 1:100 / D2, Richter Pharma, Austria) intravezikal (i.v.) olarak 0,3ml verildi (176). İntravezikal uygulamalar anestezi altında yapıldı. Anestezi için intraperitoneal ketamine (40 mg/kg) ve xylazine (5mg/kg) kullanıldı. İntravezikal instilasyonlarda steril 20G/1,1ml branül kullanıldı. Ratlar transüretal olarak kateterize edildikten sonra mesane boşaltıldı ardından instilasyonlar gerçekleştirildi. Grup 1 ve 2'ye aynı tedavi ve hastalık günlerinde serum fizyolojik (BIOFLEKS, %0.9 IZOTONİK Sodyum Klorür (NaCl) solüsyon) (s.f.) uygulanarak sham prosedürü oluşturuldu (Tablo V).

Grup 1 (Kontrol grubu n=10): Sham prosedürü uygulanmış olup; tüm haftalar boyunca hastalık ve tedavi grubu karşılığı olarak i.p. ve i.v. serum fizyolojik verildi.

Grup 2 (Hastalık grubu n=10): Hastalık oluşturmak için haftada iki kez, 2 hafta boyunca 50 mg/kg siklofosfamid (0,7 ml) intraperitoneal uygulandı (1-5-9-14. günlerde). Ardından tedavi grubu karşılığı günlerde intravezikal serum fizyolojik 0,3 ml verildi.

Grup 3 (Tedavi grubu n=10): İlk 2 hafta tanımlanan şekilde CYP uygulaması yapılmış ratlara 15. günde ve sonrasında Tarantula cubensis ekstraktı (TCE) (Theranekron, 1:100 / D2, Richter Pharma, Austria) 0,3 ml intravezikal olarak uygulandı. (15-19-24. günlerde)

Tablo V: Çalışma Düzeni (11,176)

	1.gün	5.gün	9.gün	14.gün	15. gün	19.gün	24.gün	25.gün
Grup 1	s.f.-i.p. ⁽¹⁾	s.f.-i.p.	s.f.-i.p.	s.f.-i.p.	s.f.-i.v. ⁽²⁾	s.f.-i.v.	s.f.-i.v.	Sistektomi
Grup 2	CYP ⁽³⁾	CYP	CYP	CYP	s.f.-i.v.	s.f.-i.v.	s.f.-i.v.	Sistektomi
Grup 3	CYP	CYP	CYP	CYP	TCE ⁽⁴⁾	TCE	TCE	Sistektomi
1.s.f.-i.p.: %0,9 NaCl solusyonu; 50mg/kg (0,7 ml) intraperitoneal olarak uygulandı.								
2. s.f.-i.v.:%0,9 NaCl solusyonu; 0,3 mlintravezikal olarak uygulandı.								
3.CYP: Siklofosfamid 50mg/kg (0,7 ml)intraperitoneal olarak uygulandı.								
4.TCE: Tarantula Cubensis Ekstraktı 0,3ml intravezikal olarak uygulandı.								

Son intravezikal uygulamadan 24 saat sonra ratlar sistektomi yapıp her bir rat için mesaneler vertikal eş parça olarak ikiye ayrıldı. Preparatlar eş parçalar şeklinde immunolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Sistektomi sonrası ratlar eksanguinasyon ile sakrifiye edildi (Şekil 7).



Şekil 7: Ketamin/Ksilazin ile anestezi(solda), Sistektomi(sağda)

3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

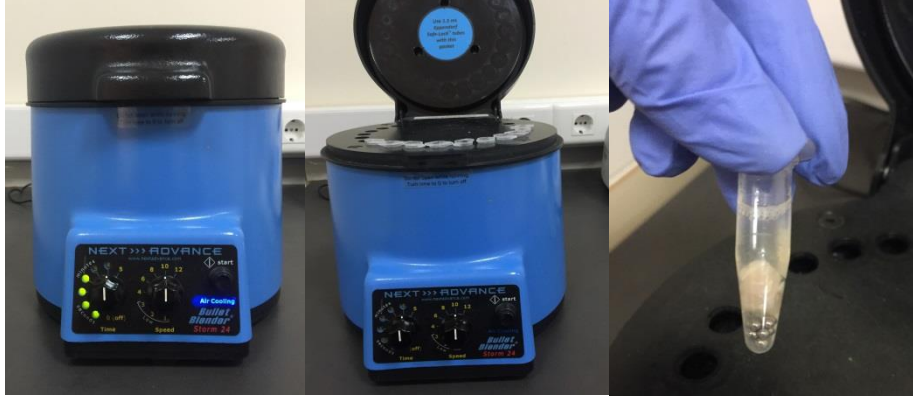
Her bir hayvandan alınan örnekler 24 saat süreyle formalin solüsyonunda tespit edildi. Trimlenen dokular 6-8 saat boyunca akan suda yıkanarak, doku takip cihazına (Leica TP1020) alındı ve alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ile ksilol serilerinde işlem gördükten sonra parafinblokladı. Bu bloklardan, lamlara 5-7 mikrometre (µm) kalınlığında seri kesitler alındı (Mikrotom, Leica RM 2135). Kesitler, hematoksilen ve eozin (HE), Toluidine mavisi ve Masson's trichrome ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51) incelenerek kaydedilen histopatolojik değişiklikler lezyonların varlığı ve şiddetine göre (0: yok, +1: hafif; +2 orta; +3; şiddetli) skorlandı. Ayrıca daha önce İS rat modellerinde uygulanmış olan 4 puanlı skorlama sistemi ile derecelendirildi (14). Her parafin blok için 5 rastgele alan incelendi. Skor sistemi: 0; hiç veya epitelden morfolojik olarak ayırt edilemeyen minimum inflamasyon. 1; hafif kronik ödem, kanama veya üretelyal değişiklikler ile birlikte lamina propria içine saçılmış lenfosit veya monosit içeren hafif inflamatuvar değişiklikler. 2; orta derecede kronik ödem, kanama, fibrin birikimi veya üretelyal değişiklikler ile birlikte lamina propriada orta derecede inflamasyon ve inflamasyonun muskularis propriaya fokal uzanımı. 3; şiddetli kronik ödem, kanama, fibrin birikimi, üretelyal ülserasyon ile birlikte lamina propria ve muskularis propriada şiddetli inflamasyon. Toluidine mavisi ve mason tricrome boyası ile de mast hücre ve fibrozis bakıldı. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi patoloji bölümünden patolog tarafından kör bir şekilde değerlendirildi.

3.3. İMMUNOLOJİK İNCELEME

3.3.1.Doku Örneklerinin Hazırlanması

Doku örnekleri, proteaz inhibitörü olan 0.2µm phenyl methane sulphonyl fluoride (PMSF) ve 1 mm Ethylenediamin tetra acetic acid (EDTA) içeren 50 mm fosfat tamponunda (pH 7.4) (1/10 g/ml) olacak şekilde 4°C'de homojenize edildi. Homojenatlar, MPO için örnek ayrıldıktan sonra, 10.000 Round per minute (rpm) 5 dakika santrifüj edildi ve üstteki supernatant eşit olarak ependorflara ayrılarak diğer parametrelerin bakılabilmesi için -80° C'de donduruldu (Şekil 8).

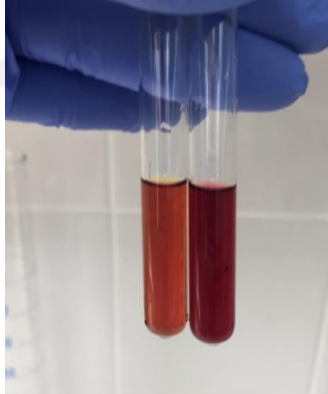
Lizis tamponu eklenen (1/10) eklenen doku örnekleri soğutmalı homojenizatör yardımıyla çelik bilyeler kullanılarak otomatik olarak 600 rpm'de 4 dakikada homojenize edildi.



Şekil 8: Santrifüj ve homojenizasyon

3.3.2. Doku Örneklerinde Hidroksiprolin (HYP) Saptanması

Mesane dokularında HYP saptanması daha önce tanımlanmış olan metoda göre saptandı (177). Alkali hidroliz kullanarak biyolojik dokulardaki HYP miktarı saptandı. Dokulardaki hidroliz aşaması otoklav kullanılarak gerçekleştirildi. Hidrolizatın üzerine kloramin-T reaktifi eklenerek oda ısısında okside olması sağlandı. Erlich reaktifi ile renkli bileşik oluşumu sağlanarak, oluşan portakal sarısı renk 550 nm’de spektrofotometrede okundu (Şekil 9). Sonuçlar mg doku başına μg HYP olarak verildi.

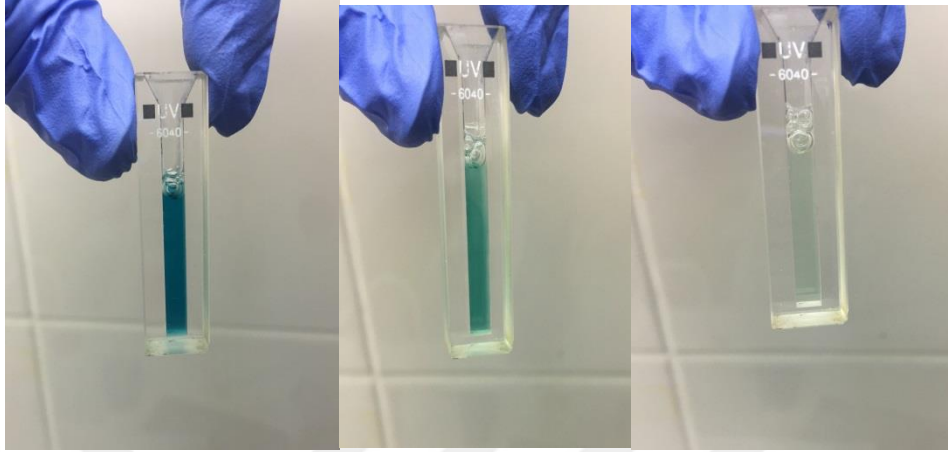


Şekil 9: Hidroksiprolinin kolorimetrik ölçümü.

3.3.3 MPO Ölçümü

Dokuda MPO aktivitesi daha önce tanımlanmış yöntemle göre saptandı (178). Yöntem sentetik bir substrat olan 3,3',5,5'-tetramethyl benzidine (TMB)'in MPO yoluyla yıkılımının ölçülmesine dayanmaktadır. Belli miktardaki doku homojenatı 7.000 rpm 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki kısım atıldı ve alttaki kalan doku kısmı deterjanlı tampon ile çözüldü (160 mM potassium phosphate buffer, pH 5.4, 1% hexadecyltrimethylammonium bromide, HETAP). Reaksiyon H_2O_2 'in 37°C’de reaksiyon karışımına eklenmesi yoluyla başlatıldı. Miyeloperoksidazın katalizlediği reaksiyonda TMB oksidasyona uğramakta olup, reaksiyon

sırasında absorbans artışı 655 nm’de 15 saniye ölçülmekte ve 1 dakikadaki MPO aktivitesi hesaplanmaktadır. Rengin koyuluğu MPO konsantrasyonu ile orantılıdır. MPO aktivitesi Unite/g yaş doku olarak verildi (Şekil 10).



Şekil 10: Miyeloperoksidaz konsantrasyonu kolorimetrik görünümü

3.3.4. Nitrik Oksit (NO) Ölçüm Yöntemi

Nitrik oksit (nitrit+nitrat) Navarro-Gonzalves’in kadmiyum indirgeme yöntemine göre saptandı (179). Doku süpernatantı önce % 30’luk Çinko Sülfat ($ZnSO_4$) ile muamele edildi ve proteinler çöktükten sonra 10.000 rpm 10 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki süpernatant NO saptanması için kullanıldı. Glisin-sodyum hidroksit tamponu; glisin (MERCK, Kat. No. K23214990) ve sodyum hidroksit (PROLABO, Katolog No. EMB 45053) kullanılarak hazırlandı. Tampon içindeki bakır sülfat çözeltisi; glisin, sodyum hidroksit ve bakır sülfat (MERCK, Katolog No. 4187427) kullanılarak hazırlandı. Sülfanilamid çözeltisi; hidroklorik asid %37 (MERCK, Katolog No. K24016914) ve sülfanilamid (Sigma, Katolog No. S-9251) ile hazırlandı. NED çözeltisi (N-(1-Naphtyl) Ethyl-Enediamine dihydrochloride, Sigma, Katolog No. N-5889) kullanılarak hazırlandı. Standartlar, sodyum nitrit (Sigma, Katolog No. S-3421) kullanılarak, 10-100 mg konsantrasyonlarda hazırlandı.

Örneklerdeki nitrit ve nitrat konsantrasyonları Griess reaksiyonu sonucunda oluşan pembe renk sonucunda kolorimetrik olarak ölçüldü. Rengin koyuluğu örnekteki NO konsantrasyonu ile orantılı idi. Örnekler ve standartlar, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) mikropate okuyucuda 540 nm’de okutuldu. Konsantrasyon hesapları otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanmış olup, sonuçlar $\mu M/mg$ yaş doku olarak verildi (Şekil 11).

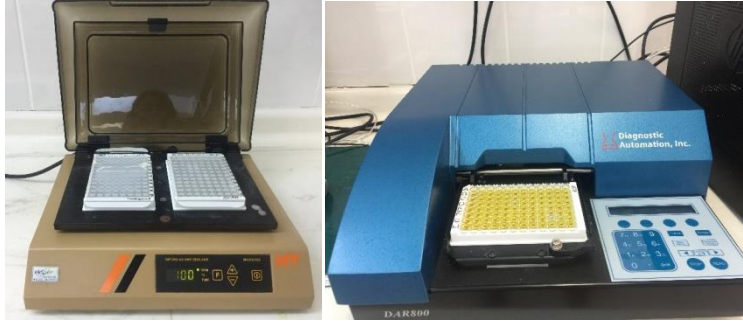


Şekil 11: Nitrik Oksit konsantrasyonu kolorimetrik görünümü

3.3.5. Dokularda ELISA Yöntemiyle TNF- α ve IL-6 Moleküllerinin Saptanması

Doku süpernatantlarında TNF- α molekülü Invitrogen firmasının ticari kiti ile saptandı (Katalog No: KRC3011). Testin analitik sensitivitesi <4 pg/mL, saptama aralığı ise 11.7-750 pg/mL olarak verildi. Sonuçlar mikropalak okuyucuda otomatik olarak çizilen standart eğriden hesaplandı.

Doku süpernatantlarında IL-6 molekülü Invitrogen firmasının ticari kiti ile saptandı (Katalog No: ERA31RB). Testin analitik sensitivitesi 30 pg/mL, saptama aralığı ise 30-10.000 pg/mL olarak verildi (Şekil 12).



Şekil 12: Plakların 37°'de çalkalandığı cihaz (solda), Plakların 450 nm'de okunduğu cihaz (sağda)

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

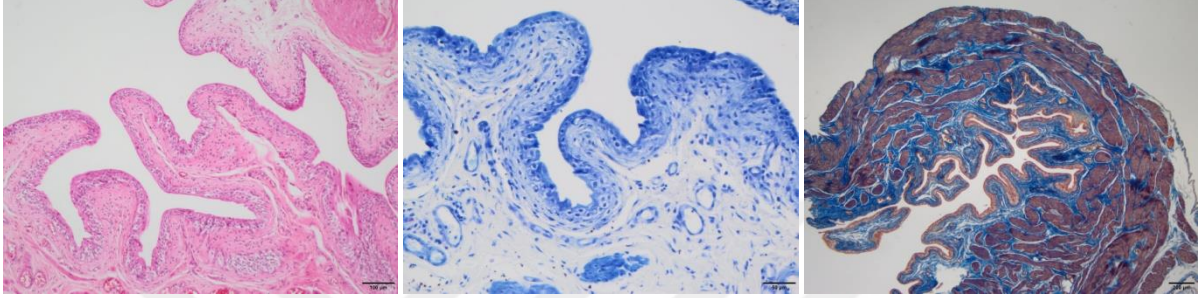
Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, US) bilgisayar programının 21.0.0 versiyonu kullanıldı. Normal dağılım gösterenler değişkenler için, One Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Chi-square, Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

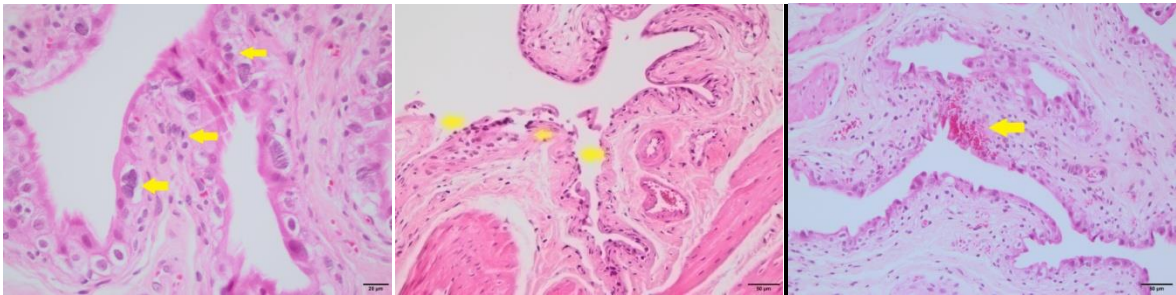
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Grup 1'deki ratların sadece birinde lamina propriyada görülen hafif ödemin dışında diğer hayvanlarda herhangi bir lezyona rastlanmadı (Şekil 13). Lamina propriyada damarlar etrafında nadir mast hücreleri görüldü. Fibroblast proliferasyonu belirlenmedi.



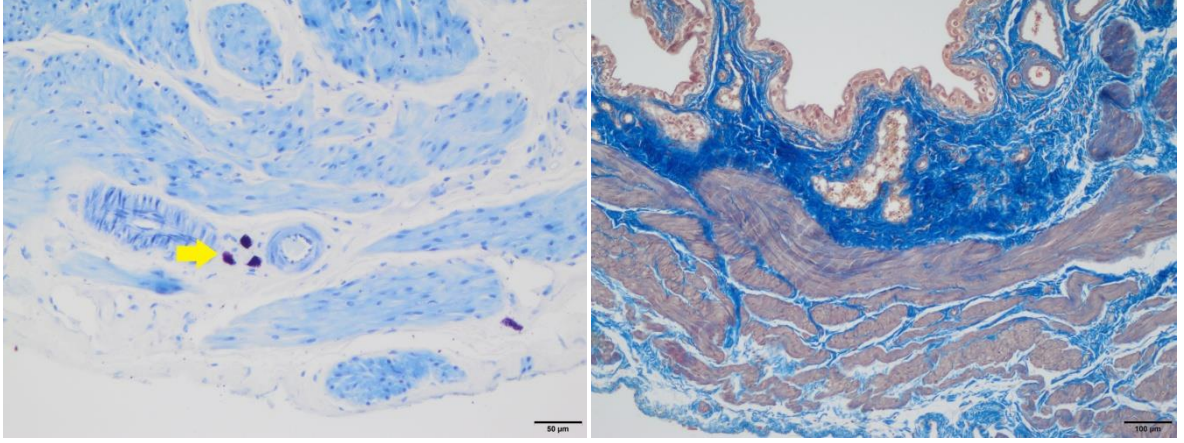
Şekil 13: Grup 1 normal mesane örnekleri: Solda HE boyama, ortada Toluidine mavisi boyama, sağda Masson's trichrome boyama ile kontrol grubu normal mesane örnekleri

Grup 2'deki ratlarda histopatolojik değişiklikler incelendiğinde; ürotelyumda görülen lezyonlar hafif şiddette dejeneratif değişiklikler ve lamina propriyada ödem ile sınırlıydı. Olguların hiçbirinde ülsera rastlanmadı. Bunun yanı sıra bir olguda yangısal reaksiyon ve bir olguda fokal kanama mevcuttu (Şekil 14). Bazı olgularda nükleus anomalileri görüldü.



Şekil 14: Grup 2 HE Boyama: Okla işaretli alanlar; solda nükleus değişiklikleri, ortada epitelyum dejenerasyonu, sağda kanama

Mast hücrelerinin gösterilmesi için seri kesitlere uygulanan Toluidin mavisi boyamalar değerlendirildiğinde; bu hücrelerin genel olarak laminapropriyadaki damarlar çevresinde lokalize olduğu belirlendi. Masson's trichrome boyamada ise incelenen kesitlerde lamina propriyada belirgin fibroblast proliferasyonlarına rastlanmadı (Şekil 15).



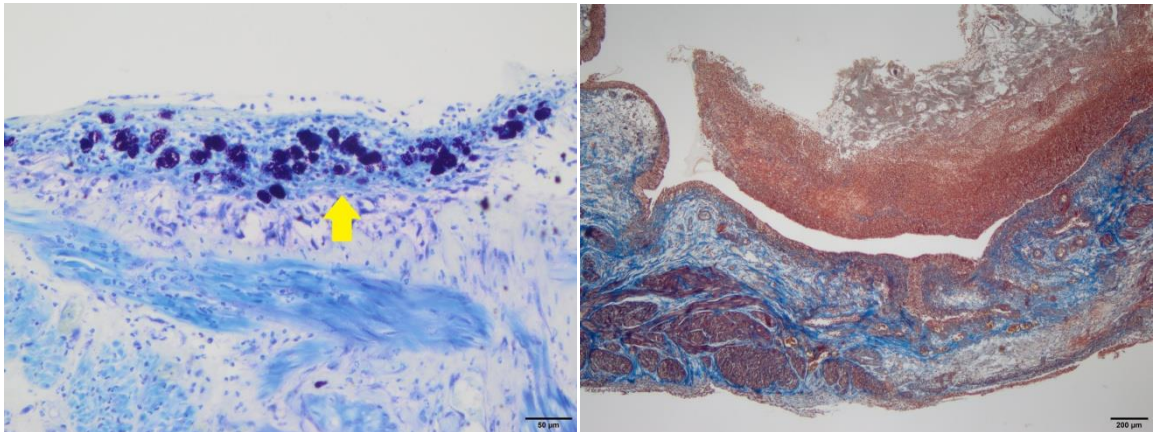
Şekil 15: Grup 2 Toluidin mavisi ve Masson's trichrome Boyama: Solda Toluidin mavisi boyamada ok ile işaretli alanda damar kenarı mast hücreleri, sağda Masson's trichrome boyama hastalık grubu mesane dokusu.

Grup 3'teki ratların tamamında ürotelyumda; olgulara göre değişen şiddette dejenerasyon, nekroz ve deskuamasyon görüldü. Bazı epitel hücrelerin çekirdeklerinde morfolojik bozukluklar dikkati çekti. Bunlar; çekirdek büyüklüğünün normalden 3-4 kat artması, çekirdek sınırlarında çentiklenme ve düzensiz görünüm şeklinde idi. Altı olguda epitel katmanının yer yer tamamen yıkımlanarak ülserlerin şekillendiği ve bu sahaların fibrin ağları, çok sayıda eritrosit, yoğun nötrofil lökosit ve bakteri kümelerini de içeren psödomembranlar ile örtüldüğü görüldü. Farklı şiddetlerde olmak üzere bütün olgularda, lamina propriyada ödem ve damarlarda hiperemi ile birlikte çoğunluğu nötrofil lökositlerden ve az sayıda mononükleer hücrelerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonları mevcuttu. Bunlara ek olarak 9 olguda fokal kanamalar görülürken, ödem ve yangısal infiltrasyonun kas ve seroza katmanına kadar yayıldığı belirlendi (Şekil 16).



Şekil 16: Grup 3 HE boyama: 1 numaralı ok: epiteleyal dejenerasyon, 2 Numaralı ok: nötrofil lökosit kümeleri, 3 numaralı ok: kanama odakları, 4 Numaralı ok: kanama, ödem ve yangısal infiltrasyonun seroza katmanına kadar yayılımı

Toluidin mavisi boyama uygulanan kesitlerde mast hücrelerinin lamina propriyada damar çevresinde lokalize olduğu; yangısal reaksiyonların serozaya dek yayıldığı olgularda ise serozal yüzeylerde de mast hücreleri bulunduğu görüldü.



Şekil 17: Grup 3 Toluidin mavisi ve Masson's trichrome Boyama: Solda Toluidin mavisi boyamada serozaya dek yayılmış mast hücreleri, sağda Masson's trichrome boyamada lamina propriyada fibroblast proliferasyonları

Masson's trichrome boyamada ise incelenen ratların tamamında ödematöz değişiklikler ve laminapropriyada mekik şekilli ve iri çekirdeklere sahip fibroblast proliferasyonları görüldü (Şekil 17).

Aşağıdaki tabloda histopatolojik değişiklikler gruplara göre verilmiştir (Tablo VI).

Tablo VI: Histopatolojik değişiklikler

Olgu no	Histopatolojik Değişiklikler							
	Ürotelyal Dejenerasyon	Ürotelyal Nekroz/Dökülme	Ödem	Kanama	Yangı	Ülser	Mast hücre sayısı	Fibroblast proliferasyonu
Grup 1/1	0	yok	yok	yok	yok	yok	1	yok
Grup 1/2	0	yok	+1	yok	yok	yok	2	yok
Grup 1/3	0	yok	yok	yok	yok	yok	2	yok
Grup 1/4	0	yok	yok	yok	yok	yok	3	yok
Grup 1/5	0	yok	yok	yok	yok	yok	1	yok
Grup 1/6	0	yok	yok	yok	yok	yok	2	yok
Grup 1/7	0	yok	yok	yok	yok	yok	2	yok
Grup 1/8	0	yok	yok	yok	yok	yok	1	yok
Grup 1/9	0	yok	yok	yok	yok	yok	3	yok
Grup 1/10	0	yok	yok	yok	yok	yok	1	yok
Grup 2/1	+1	yok	+1	yok	+1	yok	6	yok
Grup 2/2	+1	yok	+1	yok	yok	yok	4	yok
Grup 2/3	+1	yok	+1	yok	yok	yok	4	yok
Grup 2/4	+1	yok	+1	yok	yok	yok	8	yok
Grup 2/5	+1	yok	+1	yok	yok	yok	4	yok
Grup 2/6	+1	yok	+2	var	yok	yok	4	yok
Grup 2/7	+1	yok	+1	yok	yok	yok	2	yok
Grup 2/8	+1	yok	+1	yok	yok	yok	3	yok
Grup 2/9	+1	yok	+1	yok	+1	yok	2	yok
Grup 2/10	+1	yok	+1	yok	yok	yok	4	yok
Grup 3/1	+1	+1	+3	yok	+1	yok	4	+1
Grup 3/2	+1	+1	+2	var	+1	yok	0	+1
Grup 3/3	+3	+3	+2	var	+3	var	6	+1
Grup 3/4	+3	+3	+2	var	+3	var	3	+1
Grup 3/5	+2	+2	+2	var	+1	yok	4	+1
Grup 3/6	+3	+3	+3	var	+3	var	3	+1
Grup 3/7	+2	+2	+2	var	+1	yok	3	+1
Grup 3/8	+1	+1	+2	var	+1	yok	3	+1
Grup 3/9	+1	+1	+3	var	+1	var	7	+1
Grup 3/10	+2	+2	+3	yok	+1	yok	4	+1

4.2. İMMUNOLOJİK BULGULAR

Grup 1’de; ortalama MPO, hidroksiprolin, TNF-alfa ve IL-6 seviyeleri diğer gruplara göre belirgin düşük izlendi. Grup 2’de; ortalama MPO, TNF-alfa ve IL-6 seviyeleri diğer iki guruba göre yüksek görüldü. Grup 3’te ise ortalama hidroksiprolin seviyeleri diğer gruplara göre yüksek izlendi (Tablo VII).

Tablo VII: İmmunolojik inceleme sonuçları

Olgu no	İmmünolojik İnceleme			
	MPO (Unite/g yaş doku)	TNF-alfa (pikogram/ g yaş doku)	IL-6 (pikogram/g yaş doku)	Hidroksiprolin(mikrogram/ mg yaş doku)
Grup 1/1	195,61	371,67	471,67	0,54281
Grup 1/2	231,32	385,00	485,00	0,47027
Grup 1/3	219,20	321,67	421,67	0,27336
Grup 1/4	154,74	265,00	598,33	0,54476
Grup 1/5	75,82	345,00	345,00	0,57844
Grup 1/6	292,83	375,00	408,33	0,47813
Grup 1/7	144,49	188,33	288,33	0,66777
Grup 1/8	242,15	191,67	191,67	0,53478
Grup 1/9	112,99	318,33	385,00	0,27137
Grup 1/10	190,66	238,33	278,33	0,56046
Grup 2/1	548,31	1028,33	1728,33	0,49810
Grup 2/2	182,89	1055,00	2121,67	0,56174
Grup 2/3	543,82	1428,33	2328,33	0,57641
Grup 2/4	455,40	605,00	1405,00	0,55074
Grup 2/5	227,69	385,00	2351,67	0,46907
Grup 2/6	453,95	841,67	1375,00	0,55037
Grup 2/7	469,71	431,67	2031,67	0,52322
Grup 2/8	590,88	485,00	2018,33	0,51054
Grup 2/9	469,60	395,00	1391,67	0,49216
Grup 2/10	768,46	328,33	1728,33	0,51938
Grup 3/1	127,33	448,33	1351,67	0,75503
Grup 3/2	294,07	585,00	1051,67	0,53826
Grup 3/3	208,05	475,00	675,00	1,31328
Grup 3/4	155,51	331,67	975,00	0,64384
Grup 3/5	126,30	438,33	1005,00	0,65461
Grup 3/6	267,78	495,00	975,00	0,67771
Grup 3/7	103,25	518,33	1351,67	0,71546
Grup 3/8	144,96	498,33	1031,67	0,75769
Grup 3/9	123,43	408,33	908,33	1,51477
Grup 3/10	267,53	531,67	1131,67	0,62666

4.3. BULGULARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik değişikliklerinin analizinde Chi-square, Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kanama, ülser ve fibroblast proliferasyonu değerleri; grup 1 ve 2’de tüm grup içi değerler ‘0’ bulunduğu için grup 1-2, 1-3 şeklinde ikili analiz edildi. Bunun için Chi-square testi kullanıldı (Tablo VIII). Grup 1 ve 2’deki ratların ülser oranı %0 iken; grup 3’teki ratların ülser oranı %40 bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,087$, $p>0,05$). Grup 1’deki ratların kanama oranı %0 iken; grup 3’teki ratların kanama oranı %80 bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p<0,05$). Grup 2’deki ratların kanama oranlarına bakıldığında bu oran %10 iken; grup 3’teki ratlarda kanama oranı %80 idi. Bu iki grup arasında fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$, $p<0,05$). Fibroblast proliferasyonu açısından incelendiğinde grup 1 ve 2’deki ratlarda oran %0 iken; grup 3’teki ratların %100’ünde fibroblast proliferasyonu görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2(1)=20,000$, $p<0,001$)

Tablo VIII: Kanama, ülser, fibroblast proliferasyonu Chi-square testi karşılaştırması

		Grup 1	Grup 3	P değeri
Ülser	Var	0 (%0)	4 (%40)	0,087
	Yok	10 (%100)	6 (%60)	
Kanama	Var	0 (%0)	8 (%80)	0,001
	Yok	10 (%100)	2 (%20)	
Fibroblast Proliferasyonu	Var	0 (%0)	10 (%100)	<0,001
	Yok	10 (%100)	0 (%0)	
		Grup 2	Grup 3	
Ülser	Var	0 (%0)	4 (%40)	0,087
	Yok	10 (%100)	6 (%60)	
Kanama	Var	1 (%10)	8 (%80)	0,005
	Yok	9 (%90)	2 (%20)	
Fibroblast Proliferasyonu	Var	0 (%0)	10 (%100)	<0,001
	Yok	10 (%100)	0 (%0)	

Ürotelyal dejenerasyon, ürotelyal nekroz/dökülme, ödem, yangı, mast hücre sayıları ve normal dağılıma uymayan hidroksiprolin parametreleri Kruskal Wallis testi ile analiz edildi (Tablo IX) (Şekil 18). Tüm gruplarda; ürotelyal dejenerasyon dağılımları farklı bulundu ($\chi^2(2)=25,198$, $p<0,001$). Grup 2’de ortalanca dejenerasyon şiddeti 1 (1-1), grup 3’te 2 (1-3) olup; fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 1’de ürotelyal dejenerasyon şiddeti ortalancası 0 (0-0) olup; grup 2 ve 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$).

Ürotelyal nekroz/dökülme açısından değerlendirildiğinde tüm gruplar birbirinden farklı bulundu ($\chi^2(2)= 27,645$, $p<0,001$). Grup 1 ve 2’de ortalanca nekroz şiddeti 0 (0-0) olup fark bulunmadı. Grup 3’te ürotelyal nekroz/dökülme şiddeti ortalancası 2 (1-3) olup; grup 1 ve 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Tüm gruplarda; ödem dağılımları farklı bulundu ($\chi^2(2)= 25,937$, $p<0,001$). Grup 1’de ortalanca ödem 0 (0-0), grup 2’de 1 (1-1), grup 3’te 2 (2-3) olup; tüm gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı izlendi (sırasıyla $p=0,039$, $p<0,001$, $p=0,028$).

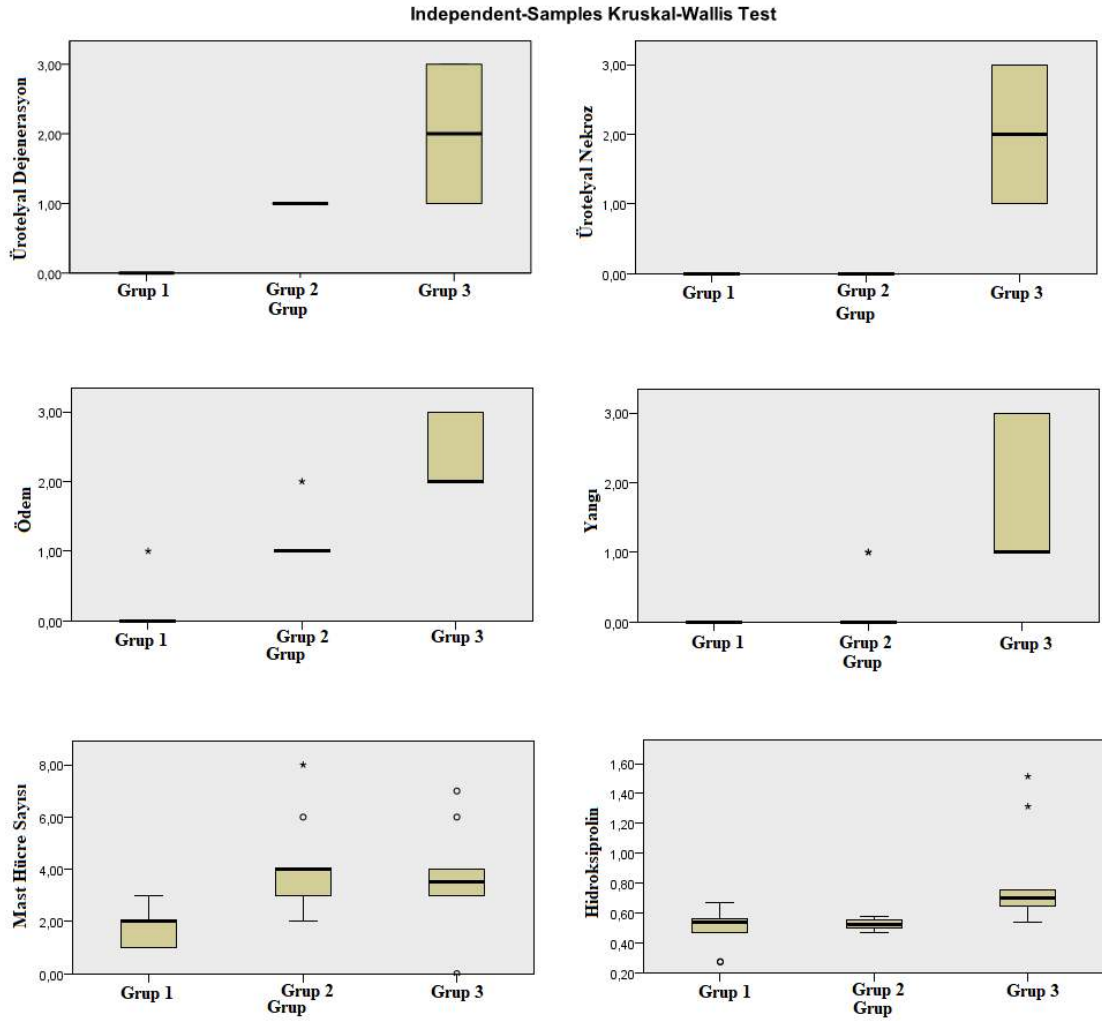
Yangı açısından değerlendirildiğinde tüm gruplar farklı bulundu ($\chi^2(2)=22,740$, $p<0,001$). Grup 1’de ortalanca yangı şiddeti 0 (0-0), grup 2’de ortalanca yangı şiddeti 0 (0-0,25) olup fark bulunmadı. Grup 3’te yangı şiddeti ortalancası 1 (1-3) olup; grup 1 ve 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$).

Tüm gruplarda; mast hücre sayıları dağılımları farklı bulundu ($\chi^2(2)= 12,165$, $p=0,002$). Grup 2’de ortalanca mast hücre sayısı 4 (2,75–4,5), grup 3’te 3,5 (3–4,5) olup; fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 1’de ortalanca mast hücre sayısı 2 (1–2,25) olup; grup 2 ve 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,017$).

Tüm gruplarda; hidroksiprolin değerlerinin dağılımı farklı bulundu ($\chi^2(2)= 14,988$, $p=0,001$). Grup 1’de ortalanca hidroksiprolin değeri 0,5388 (mikrogram/mg yaş doku) (0,4210-0,5650), grup 2’de ortalanca hidroksiprolin değeri 0,5213 (mikrogram/mg yaş doku) (0,4966-0,5535) olup fark bulunmadı. Grup 3’te hidroksiprolin değeri ortalancası 0,6966 (mikrogram/mg yaş doku) (0,6395 - 0,8966) olup; grup 1 ve 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$).

Tablo IX: Ürotelyal dejenerasyon, ürotelyal nekroz/dökülme, ödem, yangı, mast hücre sayısı Kruskal Wallis karşılaştırması

	Grup 1 median (25-75 persentil)	Grup 2 median (25-75 persentil)	Grup 3 median (25-75 persentil)	P değeri
Ürotelyal Dejenerasyon	0 (0 – 0) *	1 (1 – 1)	2 (1 – 3)	<0,001
Ürotelyal Nekroz/Dökülme	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	2 (1 – 3) *	<0,001
Ödem	0 (0 – 0) *	1 (1 – 1) *	2 (2 – 3) *	<0,001
Yangı	0 (0 – 0)	0 (0 – 0,25)	1 (1 – 3) *	<0,001
Mast Hücre Sayısı	2 (1 – 2,25) *	4 (2,75 – 4,5)	3,5 (3 – 4,5)	0,002
Hidroksiprolin (mikrogram/mg yaş doku)	0,5388 (0,4210-0,5650)	0,5213 (0,4966-0,5535)	0,6966 (0,6395 - 0,8966) *	0,001
*:İşaretli grup ikili analizde diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.				



Şekil 18: Ürotelyal dejenerasyon, ürotelyal nekroz/dökülme, ödem, yangı, mast hücre sayısı Kruskal Wallis karşılaştırması

İmmunolojik bulgulardan MPO, IL-6 ve TNF-alfa değerlerinin analizi için One Way ANOVA testi uygulandı (Tablo X). Miyeloperoksidaz değerlerine bakıldığında grup 1’de ortalama değer $185,9810 \pm 64,98379$ (Unite/g yaş doku), grup 2’de $471,0710 \pm 168,94378$ (Unite/g yaş doku) ve grup 3’te $181,8210 \pm 71,26519$ (Unite/g yaş doku) olup; fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı ($F(2,27)=21,795, p<0,001$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde grup 1 ve 3’ün farklı olmadığı ($p=0,996$), grup 2’de ise hem grup 1 hem grup 3’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek MPO değerlerinin olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

İnterlökin-6 değerleri incelendiğinde grup 1’de ortalama değer $387,3330 \pm 117,64164$ (pikogram/g yaş doku), grup 2’de $1848,0000 \pm 376,96146$ (pikogram/g yaş doku) ve grup 3’te $1045,6680 \pm 200,77657$ (pikogram/g yaş doku) olup; fark istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde saptandı ($F(2,27)=81,801, p<0,001$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde tüm grupların istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklı olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001, p<0,001, p<0,001$). Grup 2’de en yüksek düzeyde IL-6 ortalaması olduğu görüldü.

Grup 1’de ortalama TNF-alfa değeri $300,0000 \pm 74,57355$ (pikogram/g yaş doku), grup 2’de $698,3330 \pm 371,47938$ (pikogram/g yaş doku) ve grup 3’te $472,9990 \pm 70,81869$ (pikogram/g yaş doku) olup; fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı ($F(2,27)=8,056, p=0,002$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde grup 2 ve 3’ün istatistiksel olarak farklı olmadığı ($p=0,246$), grup 1’de ise hem grup 2 hem grup 3’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük TNF-alfa değerlerinin olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,024, p<0,001$).

Tablo X: MPO, IL-6 ve TNF-alfa değerleri One Way ANOVA testi karşılaştırması

	Grup 1 Mean $\pm$ Standart Deviation	Grup 2 Mean $\pm$ Standart Deviation	Grup 3 Mean $\pm$ Standart Deviation	P değeri
MPO (Unite/g yaş doku)	185,9810 $\pm 64,98379$	471,0710 $\pm 168,94378^*$	181,8210 $\pm 71,26519$	<0,001
TNF-alfa (pikogram/g yaş doku)	300,0000 $\pm 74,57355^*$	698,3330 $\pm 371,47938$	472,9990 $\pm 70,81869$	0,002
IL-6 (pikogram/g yaş doku)	387,3330 $\pm 117,64164^*$	1848,0000 $\pm 376,96146^*$	1045,6680 $\pm 200,77657^*$	<0,001
*:İşaretli grup ikili analizde diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.				

5. TARTIŞMA

İntersitisyel sistit mesaneden kaynaklanan tekrar edici ağrı ve bunla ilişkili işeme semptomlarıyla karakterize, çok çeşitli klinik belirtilerle de seyredabilen, prevalansı yüksek olan bir hastalıktır. Hastalığın tanı kriterlerinin de yıllar içinde güncellenmesiyle birlikte son yıllardaki prevalans çalışmalarında toplumda %30'lara varan oranda görülebildiği ortaya konmuştur (33). Yaygın semptom spektrumu ve toplumda sık görülmesi nedeniyle hastaların yaşam kalitesini ciddi seviyede etkileyen bu hastalık üzerine literatürdeki çalışmaların sayısı artmaktadır. Ancak hastalığın etyolojisi ve patofizyolojisi henüz net ortaya konamamıştır.

İnterstisyel sistit patolojisine bakıldığında epitelyal bütünlüğün bozulması, mesanede plazma hücrelerinin birikimi, vaskülarizasyonun artışı, mast hücre artışı ve fibrozisin karakteristik özellikler olarak bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle Hunner lezyonu olan hastalarda bu bulguların daha karakteristik olduğunu belirtmişlerdir (180). Çalışmamızda da histopatolojik olarak ürotelyal nekroz/dökülme, ödem, yangı, kanama ve fibroblast proliferasyonlarının TCE uygulanan ratlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Sistoskopik inceleme yapılmamış olmasına rağmen bu bulgular; ratların mesanesinde makroskopik olarak da benzer bir görüntü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda TCE verilen grupta tüm İS özelliklerinin histopatolojik olarak daha çarpıcı şekilde geliştiği, CYP ile sistit modelinden daha güçlü bir İS benzeri tablo olduğu saptanmıştır. İntersitisyel sistit rat modeli oluşturmak üzere protamin sülfat, siklofosamid, hidroklorik asit, asetik asit, lipopolisakkarit ve üroplakin uygulamaları karşılaştırılmıştır (11). Çalışmamızda TCE uygulaması CYP ile hastalık oluşturulan ratlara yapılmıştır. Ancak direk TCE uygulamasıyla oluşacak mesane cevabı incelendiğinde diğer rat modelleriyle karşılaştırılabilecektir.

Mast hücreleri İS patolojisinde sık araştırılmış ve suçlanmış hücrelerdir. 2018 yılında Malik ST vd. İS'de mast hücre alt tiplerini araştırdıkları çalışmalarında mesane dokusunun tüm katmanlarında mastositozun mevcut olduğunu göstermişlerdir (181). Yeni çalışmalar ise artmış MH yoğunluğunun İS'nin spesifik bir histolojik özelliği olmayabileceğini ileri sürmektedir. Son zamanlarda patolojiye yönelik çalışmalarda Hunner lezyonları olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı incelenmesiyle inflamatuvar süreçler daha iyi anlaşılmaktadır. Akiyama Y vd. kontrol grupları ile Hunner lezyonları olan ve olmayan İS hastalarını; MH yoğunlukları ve bir anti-triptaz antikoru kullanarak inflamasyon seviyeleri açısından değerlendirmişlerdir. Mast hücre yoğunluklarının İS ve kontroller arasında farklılık göstermediğini saptamışlardır (182). Çalışmamızda ise; kontrol grubunda, tedavi ve hastalık

grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük sayıda mast hücresi saptanmıştır. Tarantula cubensis ekstraktı uygulanması sonrası mast hücre sayısında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Tarantula cubensis ekstraktının mast hücre dışı yolaklar ile inflamasyona etki ettiği düşünülmüştür. Literatürde mast hücre-TCE etkisi üzerine çalışma bulunmamaktadır. İntersitisyel sistit patolojisinde mast hücrelerinin yerinin tartışıldığı günümüzde hayvan modellerinin de bu açıdan tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. İki açıdan da çalışmamız literatüre önemli katkıda bulunmaktadır.

Etyopatogenez ile ilgili bilgilerin sınırlılığına paralel olarak İS tedavi alternatifleri çok çeşitli olup kesin ve yeterli bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Oral tedavilerden istenilen yanıt düzeyi elde edilememektedir. En sık çalışılan oral ajan pentosan polisülfat olmakla birlikte plaseboya (% 13-49) kıyasla iyileşme oranları % 21-56 arasında değişmektedir (145). Bununla birlikte Hunner lezyonlu hastalarda etkisinin daha da az olduğu gösterilmiştir (183). Oral tedavilerin sınırlılığı nedeniyle intravezikal tedaviler gündeme gelmiştir. İntravezikal tedaviler mesanede terapötik ajanların daha yoğun kullanımını sağlayıp daha az sistemik yan etkiye sahiptir. Ürotelyumun hasarlanması göz önüne alınarak uygulanan birçok intravezikal tedavi ajanı mevcuttur. Bunlardan biri olan heparin; intravezikal olarak uygulandığında hastaların %72'sinde düzelme görülmüştür (184). Yine başka bir çalışmada kondroitin sülfat ile semptom skorlarında yaklaşık %70 iyileşme gözlenmiştir (185). Hyaluronik asit tedavisi için yapılan bir çalışmada ise, haftada bir instilasyon tedavisi alan kadın hastaların % 65'inde semptomlarda iyileşme görülmüştür (186). Ancak bu tedavilerde de dizüri, üretral irritasyon, mesane ağrısı, üriner enfeksiyon gibi yan etkiler görülebilmektedir.

İnterstitiyel sistit tanısı için enfeksiyon gibi benzer tablo oluşturabilecek etkenlerin dışlanması gerekmektedir. Ancak literatürde İS etyopatolojisinde Ebstein Barr Virus gibi etkenlerin olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (51). Tarantula Cubensis Ekstraktının sıgır kutanöz papillomatoz, köpek oral papillomatozis gibi geniş bir lezyon yelpazesinde enfeksiyonun iyileşmesini veya çözülmesini arttırdığı gösterilmiştir (18,170). Bu açıdan da TCE bir tedavi alternatifi olarak değerlidir. Literatürdeki çalışmalarda daha çok subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan TCE; daha az invaziv olması ve intravezikal tedavilerin İS tedavisinde daha etkili olması nedeniyle çalışmamızda intravezikal olarak uygulanmıştır.

İnterstitiyel sistit tedavi ve etyopatolojisine yönelik çalışmalarda hayvan deneyleri sık kullanılmaktadır. Bu nedenle insan İS patolojisine benzer çeşitli hayvan modelleri

oluşturulmuştur. Kimyasal sistit modellerinde lökosit sayıları, mast hücre sayıları gibi parametreler açısından İS'ye benzer tablo oluşturulması amaçlanmıştır. Bu amaçla İS modeli oluşturmak için protamin sülfat, siklofosfamid, hidroklorik asit, asetik asit, lipopolisakkarit ve üroplakin kullanılabilir (11). Ayrıca İS rat modellerinde histopatolojik inceleme için standardizasyon sağlamak üzere 4 puanlı skorum sistemi planlanmıştır (14). Çalışmamızda da bu skorum sistemi ile değerlendirme yapılmıştır. İnterstitiyel sistit rat modeli oluşturmak üzere siklofosfamid kullanılmıştır (187). Hastalık grubunda kantitatif ölçümlerde de desteklenen, daha önce tanımlanan skorum sistemi kullanılarak incelenen histopatolojik değişiklikler; literatürle uyumlu İS modeli oluşturulduğunu göstermiştir. Histopatolojik değişiklikler hem skorum sistemi ile hem de ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Literatüre ek olarak; fibrin/kollajen birikimini kantitatif ölçmek amacıyla hidroksiprolin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalar, nötrofil infiltrasyonuna, mesanedeki bazı inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna ve inflamatuvar genlerin artmış ekspresyonuna işaret etmiştir (188). Lv vd. inflamasyonu değerlendirdiği İS rat modeli çalışmasında tek doz intravezikal hyarülonik asit ile tedavi sonrası IL-6 seviyelerinde önemli bir düşüş gözlemiştir (14). Benzer şekilde Şahiner vd. de İS rat modelinde tek doz intravezikal hyaluronik asit instilasyonu sonrası enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mesane inflamasyonunun şiddetinde azalma ortaya koymuştur (13). Bu çalışmada hastalık oluşturulan ratlarda tedavi sonrası IL-6 düşüşüne ek olarak mast hücre sayısında ve MPO aktivite düzeyinde de azalma gösterilmiştir. Ayrıca diğer immünohistokimyasal belirteçler olan CD3, CD14, CD19 ve CD56 düzeylerinin de sağlıklı ratlardan oluşan kontrol grubunun düzeylerine gerilediği görülmüştür. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, intravezikal Tarantula cubensis ekstraktı uygulaması sonrası IL-6, MPO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür. Ayrıca inflamasyon düzeyini değerlendirmede kullanılan TNF-alfa düzeylerinin de grup 2'ye (hastalık grubu) göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular Tarantula Cubensis ekstraktının inflamasyonu geriletilici etkisini ortaya koymaktadır.

Son yıllarda homeopatik ilaçların kullanımının artması, WHO tarafından ilaç standardizasyonunda düzenleme yapılması; bu ilaçların mevcut tedavilere alternatif olarak daha sık araştırılmasının önünü açmıştır. Yüksek verimli proteomik ve transkriptomik yaklaşımların uygulanması sonucu örümcek toksin sekanslarının sayısındaki artış ile örümcek zehirleri bu homeopatik ilaçların en yaygın kullanılanları olmuştur.

Tarantula cubensis ekstraktı homeopatik tedavi alternatiflerinden biri olarak son yıllarda insanlar üzerine etkileri araştırılan ve veterinerlik alanında yaygın kullanımı olan bir ilaçtır. Tarantula cubensis zehirinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Herhangi bir enflamatuar veya proliferatif lezyonun remisyonuna yardımcı olmak için vücudun savunma mekanizmalarını uyardığı düşünülmektedir. Bu düşünce ile kanser, inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi çeşitli patolojilerde TCE'nin etkili olduğu gösterilmiştir (168). Enfeksiyondan, enflamatuar ve proliferatif patolojilere, yara iyileşmesinden epitelizasyona kadar çeşitli alanlarda etkili olduğu gösterilen TCE'nin İS etyopatolojisinde de ortak olan birçok yolak üzerinden efektif olabileceği düşünülmüştür. Örneğin ineklerde yaralanmadan sonraki ilk 14 gün boyunca inflamasyonu azalttığı ve tam kalınlıktaki deri yaralarının yeniden epitelizasyonunu uyardığı, erken lohusalık döneminde ineklerde endometrit, uterus gelişmesi ve vajinal akıntı gibi genital problemlerin tedavisinde de başarılı olduğu gösterilmiştir (169, 174). Ancak bu çalışmalarda yara iyileşmesi ve enflamatuar süreçlerin gerilemesi, tümöral yapıların küçülmesi gibi tedavi yanıtları histopatolojik olarak değil semptomlarda ve lezyonlarda gerileme/iyileşme olarak ortaya konmuştur. Çalışmamız; TCE'nin mesane dokusundaki antiinflatuvar etkilerinin histopatolojik ve immunolojik olarak ortaya konduğu ilk çalışmadır.

Oryan A vd. tavşan tendon iyileşmesi üzerine TCE etkilerini araştırdıkları çalışmalarında inflamasyonu azaltıp fibroplaziyi hızlandırarak tendon iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir (189). Çalışmamızda da TCE uygulanan ratların hem hidroksiprolin düzeylerinin, hem de fibroblast proliferasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte hastalık grubunda MPO ortalaması, TCE uygulanan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde hastalık grubunda TNF-alfa ortalaması tedavi grubundan daha yüksek bulunmuştur. Kantitatif ölçümler; literatürle uyumlu olarak TCE'nin inflamasyonu fibrozis benzeri bir tablo oluşturarak gerilettiğini düşündürmektedir.

Örümcek zehirleri, tuzlar, küçük organik moleküller, peptidler ve proteinler gibi çeşitli bileşiklerden oluşur (153). Peptitler birincil bileşenlerdir ve bazı türler, binden fazla birbirinden farklı peptit içeren zehir üretir (154). Özellikle araneomorf ailesi örümceklerde izole edilmiş olan membran etkili antimikrobiyal peptitler (MAMP) yapıları ve etki biçimleri bakımından diğer örümcek zehiri peptitlerinin çoğundan farklıdır (190). Birincil rollerinin disülfitten zengin nörotoksik peptitlerin aktivitesini yaymalarını kolaylaştırarak artıran

membran bozucu ajanlar olduğu düşünölmektedir (191). Bununla birlikte, bu peptitler kısa plazma yarı ömürleri ve proteolize olan doğal duyarlılıkları ile bilinmektedir (191). *Tarantula Cubensis* toksinleri arasında MAMP yapıları henüz gösterilmemiştir ancak bu konu literatürde yeterince aydınlatılmamıştır. TCE'nin de buna benzer bir yapı nedeniyle mesane epitelinde dökölme, nekroz ve kanama oluşturması olasıdır. MAMP'lerin sitolitik aktivitesinin, antimikrobiyal aktivitelerini önemli ölçüde kesintiye uğratmadan, minimize edilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (192). Çalışmamız TCE toksin yapısının bu yönden de araştırılmasına öncü olabilecektir. Gelecekte deneysel aşamadaki modifikasyonların yaygınlaşmasıyla TCE'nin daha az yan etki profiliyle daha efektif bir İS antiinflamatuvar etkisi de gösterilebilir.

Tarantula cubensis ekstraktı etki mekanizmalarının tam aydınlatılmamış olması ve bu nedenle mesane etkilerinin öngörülememesi çalışmamızın limitasyonlarındanr. Ayrıca daha fazla rat ile özellikle kontrol grubuna TCE uygulaması sonrası değışikliklerin incelenmesi; TCE'nin mesane etkisini daha sağlıklı gösterebilecektir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İnterstistisyel sistit rat modelinde intravezikal *Tarantula cubensis* ekstraktı instilasyonu sonrası mesane dokusunda, IL-6, TNF-alfa ve MPO seviyelerinin azaldığı ve böylece antiinflamatuvar etkinlik olduğu görülmüştür. Bununla beraber bu ajanın hidroksprolin düzeyi ve fibroblast proliferasyon artışı ile fibrozis oluşturucu etkisinin de olduğu saptanmıştır. *Tarantula cubensis* ekstraktının interstisyel sistit tedavisinde yan etki oluşturmadan etkili doz seviyelerinin belirlenebilmesi ve mesane uygulamalarının uzun dönem sonuçlarının ortaya konulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

İTERSTİSYEL SİSTİT RAT MODELİNDE İNTRAVEZİKAL TARANTULA CUBENSİS EKSTRAKTININ İNFLAMASYONA ETKİSİ

Abdullah Akdağ

Tıpta Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Erhan ATEŞ

2020, VII+82 sayfa

Amaç: İnterstisyel sistitin rat modelinde Tarantula Cubensis Ekstraktıyla intravezikal tedavinin histopatolojik ve immünolojik sonuçlarının ortaya konulması, böylece bu ajanın mesane inflamasyonu üzerine etkisinin ve yeni bir tedavi seçeneği olarak etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 30 adet wistar albino cinsi dişi rat; grup 1 (kontrol), grup 2 (hastalık) ve grup 3 (tedavi) olmak üzere 3 gruba (n=10 her grup için) ayrıldı. Haftada 2 kez, 2 hafta boyunca siklofosamid uygulanması suretiyle daha önce tanımlanmış olan interstisyel sistit rat modeli oluşturuldu. Grup 3'e, model oluşturulduktan sonra Tarantula Cubensis Ekstraktı intravezikal olarak uygulandı. Histopatolojik olarak; ürotelyal dejenerasyon, nekroz, ülser, kanama, ödem, inflamasyon ve mast hücre sayısı değerlendirildi. İmmunolojik olarak IL-6, TNF-alfa, MPO, hidroksiprolin parametreleri değerlendirildi. One Way ANOVA testi, Chi-square, Kruskal Wallis testleri kullanılarak SPSS 21.0.0 programıyla istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Grup 1'deki ratlarda tüm immünolojik ve histolojik parametrelerin diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüş olup, grup 2'de IL-6, MPO değerlerinin anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). TNF-alfa ortalaması grup 2'de en yüksek seviyede olmasına rağmen istatistiksel olarak grup 3 ile fark saptanmadı ($p=0,078$). Grup 1'de, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük sayıda mast hücresi saptandı ($p=0,002$). Grup 3 ile 2 arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Ülser açısından incelendiğinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,087$). Histopatolojik olarak

Ürotelyal nekroz/d k lme, ürotelyal dejenerasyon, ödem, yangı, kanama ve fibroblast proliferasyonları, immünolojik olarak hidroksiprolin değerleri grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: İnterstitisyonel sistit rat modelinde intravezikal Tarantula cubensis ekstraktı instilasyonu sonrası mesane dokusunda, IL-6, TNF-alfa ve MPO seviyelerinin azaldığı ve hidroksiprolin düzeyi ve fibroblast proliferasyonunun arttığı görülmüştür. Böylece antiinflamatuvar ve fibrozis oluşturucu etkisi ortaya konmuştur. Daha az yan etki ile efektif doz belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnterstitisyonel Sistit, Tarantula Venom, İnflamasyon, Mesane



8. ABSTRACT

THE EFFECT OF INTRAVESICAL TARANTULA CUBENSIS EXTRACT ON INFLAMMATION IN INTERSTITIAL CYSTITIS RAT MODEL

Abdullah Akdağ

Thesis of Specialization in Medicine, Department of Urology

Supervisor: Assistant Professor Erhan ATEŞ

2020, VII+82 pages

Introduction and Objective: It was aimed to reveal the histopathological and immunological results of intravesical treatment with Tarantula Cubensis Extract in a rat model of interstitial cystitis, thus evaluating the effect of this agent on bladder inflammation and its effectiveness as a new treatment option.

Materials and Methods: A total of 30 wistar albino female rats; group 1 (control), group 2 (disease) and group 3 (treatment) were divided into 3 groups (n = 10 for each group). By applying cyclophosphamide twice a week for 2 weeks, the previously described interstitial cystitis rat model was created. In group 3, Tarantula Cubensis Extract was administered intravesically after the model was created. Histopathologically; urothelial degeneration, necrosis, ulcer, bleeding, edema, inflammation and mast cell count were evaluated. IL-6, TNF-alpha, MPO, hydroxyproline parameters were evaluated immunologically. Statistical analysis was performed with SPSS 21.0.0 program using One Way ANOVA test, Chi-square, Kruskal Wallis tests.

Results: It was observed that all immunological and histological parameters were significantly lower in rats in group 1 than in other groups, and IL-6 and MPO values were significantly higher in group 2 ($p < 0,001$). Although the mean of TNF-alpha was the highest in group 2, there was no statistically significant difference with group 3 ($p = 0,078$). In group 1, significantly lower number of mast cells were detected from other groups ($p = 0,002$). There was no difference between group 3 and 2 ($p > 0,05$). When examined in terms of ulcers, no

statistically significant difference was found between the three groups ($p=0,087$). Histopathologically, urothelial necrosis / spillage, urothelial degeneration, edema, inflammation, bleeding and fibroblast proliferation, and immunologically hydroxyproline values were found to be statistically significantly higher in group 3 ($p<0,001$).

Conclusion: In the interstitial cystitis rat model, after intravesical instillation of *Tarantula cubensis* extract, IL-6, TNF-alpha and MPO levels decreased and hydroxyproline level and fibroblast proliferation increased in the bladder tissue. Thus, its anti-inflammatory and fibrosis-forming effect has been demonstrated. Further studies are needed to determine the effective dose with fewer side effects.

Key Words: Interstitial Cystitis, Tarantula Venoms, Inflammation, Bladder

9. KAYNAKLAR

1. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., Van Kerrebroeck, P., Victor, A., & Wein, A. (2003). The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 61(1), 37–49.
2. Adams, M. E. (2004). Agatoxins: ion channel specific toxins from the American funnel web spider, *Agelenopsis aperta*. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 43(5), 509–525.
3. Adão, R., Seixas, R., Gomes, P., Pessoa, J. C., & Bastos, M. (2008). Membrane structure and interactions of a short Lycotoxin I analogue. *Journal of Peptide Science : An Official Publication of the European Peptide Society*, 14(4), 528–534.
4. Akiyama, Y., Homma, Y., & Maeda, D. (2019). Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *Histology and Histopathology*, 34(1), 25–32.
5. Akiyama, Y., Luo, Y., Hanno, P. M., Maeda, D., & Homma, Y. (2020). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association*, 27(6), 491–503.
6. Akiyama, Y., Maeda, D., Katoh, H., Morikawa, T., Niimi, A., Nomiya, A., Sato, Y., Kawai, T., Goto, A., Fujimura, T., Fukuhara, H., Nakagawa, T., Igawa, Y., Ishikawa, S., Fukayama, M., Kume, H., & Homma, Y. (2019). Molecular Taxonomy of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Based on Whole Transcriptome Profiling by Next-Generation RNA Sequencing of Bladder Mucosal Biopsies. *The Journal of Urology*, 202(2), 290–300.
7. Akiyama, Y., Maeda, D., Morikawa, T., Niimi, A., Nomiya, A., Yamada, Y., Igawa, Y., Goto, A., Fukayama, M., & Homma, Y. (2018). Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourology and Urodynamics*, 37(2), 650–657.
8. Alagiri, M., Chottiner, S., Ratner, V., Slade, D., & Hanno, P. M. (1997). Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*, 49(5A Suppl), 52–57.

9. Albay, M., Sahinduran, S., Kale, M., Karakurum, M., & Sezer, K. (2010). Influence of *Tarantula cubensis* Extract on the Treatment of the Oral Lesions in Cattle with Bluetongue Disease. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 16, 593–596.
10. Anand, P., Singh, B., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2012). Mast cells: an expanding pathophysiological role from allergy to other disorders. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385(7), 657–670.
11. Andersen, A. V., Granlund, P., Schultz, A., Talseth, T., Hedlund, H., & Frich, L. (2012). Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 46(4), 284–289.
12. Anderson, G., Berk, M., & Maes, M. (2014). Biological phenotypes underpin the physio-somatic symptoms of somatization, depression, and chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(2), 83–97.
13. Andrade, E., Villanova, F., Borra, P., Leite, K., Troncone, L., Cortez, I., Messina, L., Paranhos, M., Claro, J., & Srougi, M. (2008). Penile erection induced in vivo by a purified toxin from the Brazilian spider *Phoneutria nigriventer*. *BJU International*, 102(7), 835–837.
14. Aratani, Y. (2018). Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 640, 47–52.
15. Argade, S., Chermansky, C., & Tyagi, P. (2016). Biomarkers for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Women's Health (London, England)*, 12(1), 87–90.
16. Baskin, L. S., Hayward, S. W., Sutherland, R. A., DiSandro, M. J., Thomson, A. A., Goodman, J., & Cunha, G. R. (1996). Mesenchymal-epithelial interactions in the bladder. *World Journal of Urology*, 14(5), 301–309.
17. Bassaly, R., Downes, K., & Hart, S. (2011). Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, 17(1), 36–39.
18. Bernie, J. E., Hagey, S., Albo, M. E., & Parsons, C. L. (2001). The intravesical potassium sensitivity test and urodynamics: implications in a large cohort of patients with lower urinary tract symptoms. *The Journal of Urology*, 166(1), 158–161.
19. Besnard, V., Wert, S. E., Hull, W. M., & Whitsett, J. A. (2004). Immunohistochemical localization of Foxa1 and Foxa2 in mouse embryos and adult tissues. *Gene Expression*

Patterns : GEP, 5(2), 193–208.

20. Birder, L. A., Hanna-Mitchell, A. T., Mayer, E., & Buffington, C. A. (2011). Cystitis, co-morbid disorders and associated epithelial dysfunction. *Neurourology and Urodynamics*, 30(5), 668–672.
21. Bosch, P. C., & Bosch, D. C. (2014). Treating interstitial cystitis/bladder pain syndrome as a chronic disease. *Reviews in Urology*, 16(2), 83–87.
22. Boye, E., Morse, M., Huttner, I., Erlanger, B. F., MacKinnon, K. J., & Klassen, J. (1979). Immune complex-mediated interstitial cystitis as a major manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 13(1), 67–76.
23. Braunstein, R., Shapiro, E., Kaye, J., & Moldwin, R. (2008). The role of cystoscopy in the diagnosis of Hunner's ulcer disease. *The Journal of Urology*, 180(4), 1383–1386.
24. Brooks, J. D., Chao, W. M., & Kerr, J. (1998). Male pelvic anatomy reconstructed from the visible human data set. *The Journal of Urology*, 159(3), 868–872.
25. Bschiepfer, T., Doggweiler, R., Schultz-Lampel, D., de Jong, J., Gonsior, A., Hensen, J., Heßdörfer, E., Kaftan, B. T., Kuhn, A., Kunzendorf, U., Lampel, A., Landmesser, A., Loch, A., Moormann, O., Müller, B., Neuhaus, J., Reich, A., Roth, R., Schumacher, S., ... Münder-Hensen, B. (2019). Diagnosis and treatment of interstitial cystitis (IC/PBS): S2k guideline of the German Society of Urology. *Urologe*, 58(11), 1313–1323.
26. Bullones Rodríguez, M. Á., Afari, N., & Buchwald, D. S. (2013). Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *The Journal of Urology*, 189(1 Suppl), S66-74.
27. Cam, Y., Kibar, M., Atasever, A., Atalay, O., & Beyaz, L. (2007). Efficacy of levamisole and *Tarantula cubensis* venom for the treatment of bovine cutaneous papillomatosis. *The Veterinary Record*, 160(14), 486–488.
28. Carrico, D. J., Peters, K. M., & Diokno, A. C. (2008). Guided imagery for women with interstitial cystitis: results of a prospective, randomized controlled pilot study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 14(1), 53–60.
29. Chakravarti, A., Ganta, S., Somani, B., & Jones, M. A. (2004). Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results. *European Urology*, 46(1), 114–117.
30. Charrua, A., Pinto, R., Taylor, A., Canelas, A., Ribeiro-da-Silva, A., Cruz, C. D.,

- Birder, L. A., & Cruz, F. (2015). Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *Neurourology and Urodynamics*, 34(5), 489–496.
31. Chen, M. C., Blunt, L. W., Pins, M. R., & Klumpp, D. J. (2006). Tumor necrosis factor promotes differential trafficking of bladder mast cells in neurogenic cystitis. *The Journal of Urology*, 175(2), 754–759.
 32. Chuang, F.-C., & Kuo, H.-C. (2013). Increased urothelial cell apoptosis and chronic inflammation are associated with recurrent urinary tract infection in women. *PloS One*, 8(5), e63760.
 33. Chung, M. K., Butrick, C. W., & Chung, C. W. (2010). The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 14(1), 83–90.
 34. Clemens, J. Q., Calhoun, E. A., Litwin, M. S., McNaughton-Collins, M., Kusek, J. W., Crowley, E. M., & Landis, J. R. (2009). Validation of a modified National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index to assess genitourinary pain in both men and women. *Urology*, 74(5), 983–987, quiz 987.e1-3.
 35. Clemens, J. Q., Clauw, D. J., Kreder, K., Krieger, J. N., Kusek, J. W., Lai, H. H., Rodriguez, L., Williams, D. A., Hou, X., Stephens, A., & Landis, J. R. (2015). Comparison of baseline urological symptoms in men and women in the MAPP research cohort. *The Journal of Urology*, 193(5), 1554–1558.
 36. Clemens, J. Q., Link, C. L., Eggers, P. W., Kusek, J. W., Nyberg, L. M. J., & McKinlay, J. B. (2007). Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *The Journal of Urology*, 177(4), 1390–1394.
 37. Coddington, J. A., & Levi, H. W. (1991). Systematics and Evolution of Spiders (Araneae). *Annual Review of Ecology and Systematics*, 22, 565–592.
 38. Corzo, G., Villegas, E., Gómez-Lagunas, F., Possani, L. D., Belokoneva, O. S., & Nakajima, T. (2002). Oxyopinins, large amphipathic peptides isolated from the venom of the wolf spider *Oxyopes kitabensis* with cytolytic properties and positive insecticidal cooperativity with spider neurotoxins. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(26), 23627–23637.
 39. Cox, M., Klutke, J. J., & Klutke, C. G. (2009). Assessment of patient outcomes

- following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *The Canadian Journal of Urology*, 16(2), 4536–4540.
40. Craggs MD, V. C. (1999). No Title. In *Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction*. (pp. 19–32).
 41. Daha, L. K., Riedl, C. R., Lazar, D., Hohlbrugger, G., & Pflüger, H. (2005). Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *European Urology*, 47(3), 393–397; discussion 397.
 42. Day, C. (1998). Veterinary Homeopathy. In S. G. Schoen, A.M., Wynn (Ed.), *Complementary and Alternative Veterinary Medicine*.
 43. Doggweiler-Wiygul, R., Blankenship, J., & MacDiarmid, S. A. (2000). Interstitial cystitis: the painful bladder syndrome. *Current Review of Pain*, 4(2), 137–141.
 44. Driscoll, A., & Teichman, J. M. (2001). How do patients with interstitial cystitis present? *The Journal of Urology*, 166(6), 2118–2120.
 45. Elhilali, M. M., Khaled, S. M., Kashiwabara, T., Elzayat, E., & Corcos, J. (2005). Sacral neuromodulation: long-term experience of one center. *Urology*, 65(6), 1114–1117.
 46. Ellis, H. (1989). *Gray's anatomy. 37th ed. P. L. Williams, R. Warwick, M. Dyson, L. H. Bannister. 305 235mm. Pp. 1598. Illustrated. 1989. Edinburgh: Churchill Livingstone.*
 47. Erickson, D. R., Morgan, K. C., Ordille, S., Keay, S. K., & Xie, S. X. (2001). Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 166(2), 552–557.
 48. Erickson, D. R., Simon, L. J., & Belchis, D. A. (1994). Relationships between bladder inflammation and other clinical features in interstitial cystitis. *Urology*, 44(5), 655–659.
 49. Erkan Duz, Hasan Icen, Neval B. Arserrim, Firat Cakmak, B. B. and E. U. (2012). Comparison of classic, Theranekron and classic-plus Theranekron treatment on the foot and mouth disease lesions in cattle in Van, Diyarbakir and Ankara Regions in Turkey. *J Anim Vet Adv*, 11, 3258–3261.
 50. Ernst, E. (1997). Homoeopathy: past, present and future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 44(5), 435–437.
 51. Escoubas, P., & Bosmans, F. (2007). Spider peptide toxins as leads for drug development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2(6), 823–835.

52. Escoubas, P., Sollod, B., & King, G. F. (2006). Venom landscapes: mining the complexity of spider venoms via a combined cDNA and mass spectrometric approach. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 47(6), 650–663.
53. Forrest, J. B., & Vo, Q. (2001). Observations on the presentation, diagnosis, and treatment of interstitial cystitis in men. *Urology*, 57(6 Suppl 1), 26–29.
54. Friedlander, J. I., Shorter, B., & Moldwin, R. M. (2012). Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU International*, 109(11), 1584–1591.
55. Fritjofsson, A., Fall, M., Juhlin, R., Persson, B. E., & Ruutu, M. (1987). Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *The Journal of Urology*, 138(3), 508–512.
56. Gamper, M., Regauer, S., Welter, J., Eberhard, J., & Viereck, V. (2015). Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *The Journal of Urology*, 193(6), 1994–2000.
57. Gao, L., Shan, B., Chen, J., Liu, J., Song, D., & Zhu, B. (2005). Effects of spider *Macrothele raven* venom on cell proliferation and cytotoxicity in HeLa cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(3), 369–376.
58. Geppetti, P., Nassini, R., Materazzi, S., & Benemei, S. (2008). The concept of neurogenic inflammation. *BJU International*, 101 Suppl, 2–6.
59. Gillenwater, J. Y., & Wein, A. J. (1988). Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *The Journal of Urology*, 140(1), 203–206.
60. Gillespie, L. (1993). Metabolic appraisal of the effects of dietary modification on hypersensitive bladder symptoms. *British Journal of Urology*, 72(3), 293–297.
61. Giusto, L. L., Zahner, P. M., & Shoskes, D. A. (2018). An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(10), 1097–1108.
62. Gul Satar, N. Y., Cangul, I. T., Topal, A., Kurt, H., Ipek, V., & Onel, G. I. (2017). The effects of *Tarantula cubensis* venom on open wound healing in rats. *Journal of Wound Care*, 26(2), 66–71.
63. Gültiken, N., Vural, M., & Ankara, D. (2007). *Köpek Meme Tümörlerinde Pre ve*

Postoperatif Dönemde Uygulanan Tarantula Cubensis Ekstraktinin Etkisi.

64. Hanno, P. M. (2002). Interstitial cystitis-epidemiology, diagnostic criteria, clinical markers. *Reviews in Urology*, 4 Suppl 1(Suppl 1), S3-8.
65. Hanno, P. M., Burks, D. A., Clemens, J. Q., Dmochowski, R. R., Erickson, D., Fitzgerald, M. P., Forrest, J. B., Gordon, B., Gray, M., Mayer, R. D., Newman, D., Nyberg, L. J., Payne, C. K., Wessellmann, U., & Faraday, M. M. (2011). AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of Urology*, 185(6), 2162–2170.
66. Hanno, P. M., Erickson, D., Moldwin, R., & Faraday, M. M. (2015). Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *The Journal of Urology*, 193(5), 1545–1553.
67. Hanno PM., Alan J. Wein LRK, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. (2016). Bladder Pain Syndrome(Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In *Campbell-Walsh Urology* (pp. 334–370).
68. Hauser, P. J., Dozmorov, M. G., Bane, B. L., Slobodov, G., Culkin, D. J., & Hurst, R. E. (2008). Abnormal expression of differentiation related proteins and proteoglycan core proteins in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 179(2), 764–769.
69. Heizer, W. D., Southern, S., & McGovern, S. (2009). The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(7), 1204–1214.
70. Henderson, L. J. (2000). Diagnosis, treatment, and lifestyle changes of interstitial cystitis. *AORN Journal*, 71(3), 525-530,533-536,538.
71. Holton, K. F., Kindler, L. L., & Jones, K. D. (2009). Potential dietary links to central sensitization in fibromyalgia: past reports and future directions. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35(2), 409–420.
72. Homma, Y., Nomiya, A., Tagaya, M., Oyama, T., Takagaki, K., Nishimatsu, H., & Igawa, Y. (2013). Increased mRNA expression of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 190(5), 1925–1931.
73. Homma, Y., Ueda, T., Ito, T., Takei, M., & Tomoe, H. (2009). Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *International Journal of Urology* :

- Official Journal of the Japanese Urological Association*, 16(1), 4–16.
74. Hsieh, C.-H., Chang, W.-C., Huang, M.-C., Su, T.-H., Li, Y.-T., Chang, S.-T., & Chiang, H.-S. (2012). Hydrodistention plus bladder training versus hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 51(4), 591–595.
 75. Hughes, O. D., Kynaston, H. G., Jenkins, B. J., Stephenson, T. P., & Vaughton, K. C. (1995). Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. *British Journal of Urology*, 76(2), 172–174.
 76. Icen, H., Sekin, S., Simsek, A., Kochan, A., & Tunik, S. (2011). The Efficacy of *Tarantula cubensis* Extract (Theranekron) in Treatment of Canine Oral Papillomatosis. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 6, 744–749.
 77. Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, 50(3), 184–195.
 78. Ito, A., Hagiyaama, M., & Oonuma, J. (2008). Nerve-mast cell and smooth muscle-mast cell interaction mediated by cell adhesion molecule-1, CADM1. *Journal of Smooth Muscle Research = Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi*, 44(2), 83–93.
 79. Ito, T., Ueda, T., Honma, Y., & Takei, M. (2007). Recent trends in patient characteristics and therapeutic choices for interstitial cystitis: analysis of 282 Japanese patients. *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association*, 14(12), 1068–1070.
 80. Izgi, K., Altuntas, C. Z., Bicer, F., Ozer, A., Sakalar, C., Li, X., Tuohy, V. K., & Daneshgari, F. (2013). Uroplakin peptide-specific autoimmunity initiates interstitial cystitis/painful bladder syndrome in mice. *PloS One*, 8(8), e72067.
 81. J, C. M. and H. (2008). Pharmacotherapy for neuropathic Pain with Special Reference to Urogenital Pain. In M. A. Baranowski, P. Abrams (Ed.), *Urogenital Pain in Clinical Practice* (p. 427).
 82. Janssen, D. A. W., van Wijk, X. M. R., Jansen, K. C. F. J., van Kuppevelt, T. H., Heesakkers, J. P. F. A., & Schalken, J. A. (2013). The distribution and function of chondroitin sulfate and other sulfated glycosaminoglycans in the human bladder and their contribution to the protective bladder barrier. *The Journal of Urology*, 189(1), 336–342.

83. Jhang, J.-F., Ho, H.-C., Jiang, Y.-H., Lee, C.-L., Hsu, Y.-H., & Kuo, H.-C. (2018). Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition. *PloS One*, 13(6), e0198816.
84. Jhang, J.-F., Hsu, Y.-H., & Kuo, H.-C. (2015). Possible pathophysiology of ketamine-related cystitis and associated treatment strategies. *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association*, 22(9), 816–825.
85. Jhang, J.-F., Hsu, Y.-H., Peng, C.-W., Jiang, Y.-H., Ho, H.-C., & Kuo, H.-C. (2018). Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *The Journal of Urology*, 200(3), 590–596.
86. Jokinen, E. J., Alfthan, O. S., & Oravisto, K. J. (1972). Antitissue antibodies in interstitial cystitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 11(3), 333–339.
87. Kaçar, C., Zonturlu, A., ORAL, H., YILDIZ, S., & Ari, U. (2007). The Effects of Theranekron® Application on Uterus Involution and Vaginal Efluence in Cows Early Puerperal Period. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13, 11–15.
88. Keay, S., Zhang, C. O., Marvel, R., & Chai, T. (2001). Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis. *Urology*, 57(6 Suppl 1), 104.
89. Keay, Susan, Seillier-Moiseiwitsch, F., Zhang, C.-O., Chai, T. C., & Zhang, J. (2003). Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. *Physiological Genomics*, 14(2), 107–115.
90. Keller K, Greiner S, S. P. (1995). *Homöopathische arzneimittel materialien zur bewertung, einschlieblich* (6th ed.). Govi-Verlag.
91. Kim, A., Han, J.-Y., Ryu, C.-M., Yu, H. Y., Lee, S., Kim, Y., Jeong, S. U., Cho, Y. M., Shin, D.-M., & Choo, M.-S. (2017). Histopathological characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome without Hunner lesion. *Histopathology*, 71(3), 415–424.
92. Kim, J., & Freeman, M. R. (2011). Antiproliferative factor signaling and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *International Neurourology Journal*, 15(4), 184–191.
93. King, G. F., Gentz, M. C., Escoubas, P., & Nicholson, G. M. (2008). A rational nomenclature for naming peptide toxins from spiders and other venomous animals.

- Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 52(2), 264–276.
94. Klingler, C. H. (2016). Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? *Urologia*, 83 Suppl 1, 11–14.
 95. Koch, H., & Stein, M. (1980). Konservative Behandlung von Neoplasmen der Milchdrüse des Hundes mit Theranekron. *Praktische Tierarzt*.
 96. Koziol, J. A. (1994). Epidemiology of interstitial cystitis. *The Urologic Clinics of North America*, 21(1), 7–20.
 97. Krieger, J. N., Stephens, A. J., Landis, J. R., Clemens, J. Q., Kreder, K., Lai, H. H., Afari, N., Rodríguez, L., Schaeffer, A., Mackey, S., Andriole, G. L., & Williams, D. A. (2015). Relationship between chronic nonurological associated somatic syndromes and symptom severity in urological chronic pelvic pain syndromes: baseline evaluation of the MAPP study. *The Journal of Urology*, 193(4), 1254–1262.
 98. Kromer, P. (1996). Development of the urorectal septum and differentiation of the urogenital sinus in human embryos of stages 13 to 19. *Folia Morphologica*, 55(4), 362–363.
 99. Krumins, S. A., & Broomfield, C. A. (1993). C-terminal substance P fragments elicit histamine release from a murine mast cell line. *Neuropeptides*, 24(1), 5–10.
 100. Kuhn-Nentwig, L., Muller, J., Schaller, J., Walz, A., Dathe, M., & Nentwig, W. (2002). Cupiennin 1, a new family of highly basic antimicrobial peptides in the venom of the spider *Cupiennius salei* (Ctenidae). *The Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11208–11216.
 101. Kuo, H.-C. (2014). Potential urine and serum biomarkers for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association*, 21 Suppl 1, 34–41.
 102. Kuo, H. C. (2001). Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 100(5), 309–314.
 103. Kutch, J. J., Ichesco, E., Hampson, J. P., Labus, J. S., Farmer, M. A., Martucci, K. T., Ness, T. J., Deutsch, G., Apkarian, A. V., Mackey, S. C., Klumpp, D. J., Schaeffer, A. J., Rodriguez, L. V., Kreder, K. J., Buchwald, D., Andriole, G. L., Lai, H. H., Mullins, C., Kusek, J. W., ... Harris, R. E. (2017). Brain signature and functional impact of centralized pain: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain

- (MAPP) network study. *Pain*, 158(10), 1979–1991.
104. Lai, H. H., North, C. S., Andriole, G. L., Cupps, L., Song, D., Ness, T. J., & Hong, B. A. (2014). Urological symptoms in a subset of patients with urological chronic pelvic pain syndrome and a polysymptomatic, polysyndromic pattern of presentation. *The Journal of Urology*, 191(6), 1802–1807.
 105. Lamale, L. M., Lutgendorf, S. K., Zimmerman, M. B., & Kreder, K. J. (2006). Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *Urology*, 68(4), 702–706.
 106. Langrock, T., & Hoffmann, R. (2019). Analysis of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysates. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2030, 47–56.
 107. Larsen, M. S., Mortensen, S., Nordling, J., & Horn, T. (2008). Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis. *BJU International*, 102(2), 204–207; discussion 207.
 108. Lee, J.-D., & Lee, M.-H. (2011). Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor associated with glomerulation formation in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 78(4), 971.e11-5.
 109. Leventhal, L., & Strassle, B. (2008). A model of cystitis pain in the mouse. *Current Protocols in Pharmacology*, Chapter 5, Unit 5.52.
 110. Liaw, A., Cunha, G. R., Shen, J., Cao, M., Liu, G., Sinclair, A., & Baskin, L. (2018). Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation; Research in Biological Diversity*, 103, 66–73.
 111. Linn, J. F., Hohenfellner, M., Roth, S., Dahms, S. E., Stein, R., Hertle, L., Thüroff, J. W., & Hohenfellner, R. (1998). Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *The Journal of Urology*, 159(3), 774–778.
 112. Liu, H.-T., Shie, J.-H., Chen, S.-H., Wang, Y.-S., & Kuo, H.-C. (2012). Differences in mast cell infiltration, E-cadherin, and zonula occludens-1 expression between patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*, 80(1), 225.e13-8.
 113. Lotenfoe, R. R., Christie, J., Parsons, A., Burkett, P., Helal, M., & Lockhart, J. L. (1995). Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *The Journal of Urology*,

154(6), 2039–2042.

114. Lotz, M., Villiger, P., Hugli, T., Koziol, J., & Zuraw, B. L. (1994). Interleukin-6 and interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 152(3), 869–873.
115. Lv, Y.-S., Yao, Y.-S., Lin, M.-E., Rong, L., Deng, B.-H., Huang, J., & Hao, W.-P. (2013). Interleukin-6 levels in female rats with protamine sulfate-induced chronic cystitis treated with hyaluronic acid. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 20(10), 1017–1022.
116. Maeda, D., Akiyama, Y., Morikawa, T., Kunita, A., Ota, Y., Katoh, H., Niimi, A., Nomiya, A., Ishikawa, S., Goto, A., Igawa, Y., Fukayama, M., & Homma, Y. (2015). Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation. *PloS One*, 10(11), e0143316.
117. Malik, S. T., Birch, B. R., Voegeli, D., Fader, M., Foria, V., Cooper, A. J., Walls, A. F., & Lwaleed, B. A. (2018). Distribution of mast cell subtypes in interstitial cystitis: implications for novel diagnostic and therapeutic strategies? *Journal of Clinical Pathology*, 71(9), 840–844.
118. Malloy, T. R., & Shanberg, A. M. (1994). Laser therapy for interstitial cystitis. *The Urologic Clinics of North America*, 21(1), 141–144.
119. Marentette, J. O., Hurst, R. E., & McHowat, J. (2015). Impaired Expression of Prostaglandin E2 (PGE2) Synthesis and Degradation Enzymes during Differentiation of Immortalized Urothelial Cells from Patients with Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *PloS One*, 10(6), e0129466.
120. Marshak-Rothstein, A. (2006). Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews. Immunology*, 6(11), 823–835.
121. Matavel, A., Fleury, C., Oliveira, L. C., Molina, F., de Lima, M. E., Cruz, J. S., Cordeiro, M. N., Richardson, M., Ramos, C. H. I., & Beirão, P. S. L. (2009). Structure and activity analysis of two spider toxins that alter sodium channel inactivation kinetics. *Biochemistry*, 48(14), 3078–3088.
122. Mattila, J., & Linder, E. (1984). Immunoglobulin deposits in bladder epithelium and vessels in interstitial cystitis: possible relationship to circulating anti-intermediate filament autoantibodies. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 32(1), 81–89.
123. Mattox, T. F. (2004). Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *Journal*

- of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 17(1), 7–11.
124. ML, T. (1992). *Homeopathic drug pictures*. B Jain Publishers.
 125. Navarro-González, J. A., García-Benayas, C., & Arenas, J. (1998). Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clinical Chemistry*, 44(3), 679–681.
 126. Nestor, J. J. J. (2009). The medicinal chemistry of peptides. *Current Medicinal Chemistry*, 16(33), 4399–4418.
 127. Nickel, J. C., Shoskes, D., & Irvine-Bird, K. (2009). Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *The Journal of Urology*, 182(1), 155–160.
 128. Nickel, J. C., & Tripp, D. A. (2015). Clinical and psychological parameters associated with pain pattern phenotypes in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of Urology*, 193(1), 138–144.
 129. Nickel, J. C., Tripp, D. A., Pontari, M., Moldwin, R., Mayer, R., Carr, L. K., Doggweiler, R., Yang, C. C., Mishra, N., & Nordling, J. (2010). Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *The Journal of Urology*, 183(1), 167–172.
 130. Nordling, J., Anjum, F. H., Bade, J. J., Bouchelouche, K., Bouchelouche, P., Cervigni, M., Elneil, S., Fall, M., Hald, T., Hanus, T., Hedlund, H., Hohlbrugger, G., Horn, T., Larsen, S., Leppilähti, M., Mortensen, S., Nagendra, M., Oliveira, P. D., Osborne, J., ... Wyndaele, J. J. (2004). Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). In *European urology* (Vol. 45, Issue 5, pp. 662–669).
 131. Norton, R. S., & Pallaghy, P. K. (1998). The cystine knot structure of ion channel toxins and related polypeptides. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 36(11), 1573–1583.
 132. Nunes, K. P., Costa-Gonçalves, A., Lanza, L. F., Cortes, S. F., Cordeiro, M. N., Richardson, M., Pimenta, A. M. C., Webb, R. C., Leite, R., & De Lima, M. E. (2008). Tx2-6 toxin of the Phoneutria nigriventer spider potentiates rat erectile function. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 51(7), 1197–1206.
 133. O’Leary, M. P., Sant, G. R., Fowler, F. J. J., Whitmore, K. E., & Spolarich-Kroll, J. (1997). The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology*, 49(5A Suppl), 58–63.

134. Ochodnický, P., Cruz, C. D., Yoshimura, N., & Michel, M. C. (2011). Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target. *Neurourology and Urodynamics*, 30(7), 1227–1241.
135. Oravisto, K. J. (1975). Epidemiology of interstitial cystitis. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae Fenniae*, 64(2), 75–77.
136. Oryan, A., Moshiri, A., & Raayat, A. R. (2012). Novel application of Theranekron® enhanced the structural and functional performance of the tenotomized tendon in rabbits. *Cells, Tissues, Organs*, 196(5), 442–455.
137. Ottem, D. P., & Teichman, J. M. H. (2005). What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology*, 66(3), 494–499.
138. Parsons, C L, Bautista, S. L., Stein, P. C., & Zupkas, P. (2000). Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 164(4), 1381–1384.
139. Parsons, C L, Bullen, M., Kahn, B. S., Stanford, E. J., & Willems, J. J. (2001). Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. *Obstetrics and Gynecology*, 98(1), 127–132.
140. Parsons, C L, Lilly, J. D., & Stein, P. (1991). Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *The Journal of Urology*, 145(4), 732–735.
141. Parsons, C Lowell. (2002). Interstitial cystitis: epidemiology and clinical presentation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 45(1), 242–249.
142. Parsons, C Lowell. (2007). The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology*, 69(4 Suppl), 9–16.
143. Parsons, C Lowell. (2015). How does interstitial cystitis begin? *Translational Andrology and Urology*, 4(6), 605–610.
144. Parsons, C Lowell, Dell, J., Stanford, E. J., Bullen, M., Kahn, B. S., Waxell, T., & Koziol, J. A. (2002). Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology*, 60(4), 573–578.
145. Parsons, J. K., & Parsons, C. L. (2004). The historical origins of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 171(1), 20–22.
146. Peeker, R., & Fall, M. (2002). Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *The Journal of Urology*,

- 167(6), 2470–2472.
147. Peters, K. M., Killinger, K. A., & Ibrahim, I. A. (2009). Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 73(2), 258–262.
 148. Powell, C. R., & Kreder, K. J. (2010). Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *The Journal of Urology*, 183(1), 173–176.
 149. Propert, K. J., Schaeffer, A. J., Brensinger, C. M., Kusek, J. W., Nyberg, L. M., & Landis, J. R. (2000). A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal followup of the interstitial cystitis data base cohort. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *The Journal of Urology*, 163(5), 1434–1439.
 150. R., J. A. (1955). *The Anatomy of the Human Body*. Henry Gray, F.R.S. Ed. 26. Edited by Charles May Goss, M.D. Philadelphia, Lea and Febiger, 1954. *JBJS*, 37(6).
 151. Rash, L. D., & Hodgson, W. C. (2002). Pharmacology and biochemistry of spider venoms. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 40(3), 225–254.
 152. Reddy, G. K., & Enwemeka, C. S. (1996). A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clinical Biochemistry*, 29(3), 225–229.
 153. Richardson-Boedler, C. (2002). The brown spider *Loxosceles laeta*: source of the remedy *Tarentula cubensis*? *Homeopathy : The Journal of the Faculty of Homeopathy*, 91(3), 166–170.
 154. Richter, B., Roslind, A., Hesse, U., Nordling, J., Johansen, J. S., Horn, T., & Hansen, A. B. (2010). YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology*, 57(3), 371–383.
 155. Rofeim, O., Hom, D., Freid, R. M., & Moldwin, R. M. (2001). Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *The Journal of Urology*, 166(1), 134–136.
 156. Rothrock, N. E., Lutgendorf, S. K., Kreder, K. J., Ratliff, T., & Zimmerman, B. (2001). Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology*, 57(3), 422–427.

157. Rudick, C. N., Chen, M. C., Mongiu, A. K., & Klumpp, D. J. (2007). Organ cross talk modulates pelvic pain. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(3), R1191-8.
158. Rudick, C. N., Jiang, M., Yaggie, R. E., Pavlov, V. I., Done, J., Heckman, C. J., Whitfield, C., Schaeffer, A. J., & Klumpp, D. J. (2012). O-antigen modulates infection-induced pain states. *PloS One*, 7(8), e41273.
159. Saez, N. J., Senff, S., Jensen, J. E., Er, S. Y., Herzig, V., Rash, L. D., & King, G. F. (2010). Spider-venom peptides as therapeutics. *Toxins*, 2(12), 2851–2871.
160. Sahiner, I. F., Soylu, H., Ates, E., Acar, N., Ustunel, I., & Danisman, A. (2018). Impact of intravesical hyaluronic acid treatment on bladder inflammation in interstitial cystitis rat model. *International Braz j Urol : Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 44(5), 1014–1022.
161. Sairanen, J., Tammela, T. L. J., Leppilahti, M., Multanen, M., Paananen, I., Lehtoranta, K., & Ruutu, M. (2005). Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *The Journal of Urology*, 174(6), 2235–2238.
162. Sardari, K., Kakhki, E., & Mohri, M. (2006). Evaluation of wound contraction and epithelialization after subcutaneous administration of Theranekron in cows. *Comparative Clinical Pathology*, 16, 197–200.
163. Schlegel, P. N., & Walsh, P. C. (1987). Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *The Journal of Urology*, 138(6), 1402–1406.
164. Shorter, B., Lesser, M., Moldwin, R. M., & Kushner, L. (2007). Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 178(1), 145–152.
165. Siddiqui, H., Lagesen, K., Nederbragt, A. J., Jeansson, S. L., & Jakobsen, K. S. (2012). Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiology*, 12, 205.
166. Simon, L. J., Landis, J. R., Erickson, D. R., & Nyberg, L. M. (1997). The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology*, 49(5A Suppl), 64–75.
167. Smaldone, M. C., Vodovotz, Y., Tyagi, V., Barclay, D., Philips, B. J., Yoshimura, N., Chancellor, M. B., & Tyagi, P. (2009). Multiplex analysis of urinary cytokine levels in

- rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Urology*, 73(2), 421–426.
168. Song, P. H., Chun, S. Y., Chung, J.-W., Kim, Y. Y., Lee, H. J., Lee, J. N., Ha, Y.-S., Yoo, E. S., Kwon, T. G., Kim, J., Kim, D. H., & Kim, B. S. (2017). Comparison of 5 Different Rat Models to Establish a Standard Animal Model for Research Into Interstitial Cystitis. *International Neurourology Journal*, 21(3), 163–170.
 169. Song, Y., Zhang, W., Xu, B., Hao, L., & Song, J. (2009). Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourology and Urodynamics*, 28(1), 22–25.
 170. Stampa, S. (1986). A field trial comparing the efficacy of sulphamonomethoxine, penicillin, and tarantula poison in the treatment of pododermatitis circumspecta of cattle. *Journal of the South African Veterinary Association*, 57(2), 91–93.
 171. Stanford, E., & McMurphy, C. (2007). There is a low incidence of recurrent bacteriuria in painful bladder syndrome/interstitial cystitis patients followed longitudinally. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*, 18(5), 551–554.
 172. Steers, W. D., & Tuttle, J. B. (2006). Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nature Clinical Practice. Urology*, 3(2), 101–110.
 173. Steinhoff, G., Ittah, B., & Rowan, S. (2002). The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *The Canadian Journal of Urology*, 9(1), 1454–1458.
 174. Suskind, A. M., Berry, S. H., Ewing, B. A., Elliott, M. N., Suttorp, M. J., & Clemens, J. Q. (2013). The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *The Journal of Urology*, 189(1), 141–145.
 175. Sutcliffe, S., Jemielita, T., Lai, H. H., Andriole, G. L., Bradley, C. S., Clemens, J. Q., Gallop, R., Hooton, T. M., Kreder, K. J., Krieger, J. N., Kusek, J. W., Labus, J., Lucia, M. S., Mackey, S., Naliboff, B. D., Robinson, N. A., Rodriguez, L. V., Stephens-Shields, A., van Bokhoven, A., ... Colditz, G. A. (2018). A Case-Crossover Study of Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome Flare Triggers in the MAPP Research Network. *The Journal of Urology*, 199(5), 1245–1251.
 176. Suzuki, K., Ota, H., Sasagawa, S., Sakatani, T., & Fujikura, T. (1983). Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. *Analytical*

- Biochemistry*, 132(2), 345–352.
177. Teichman, J. M. H. (2009). Hunner's lesions. *Canadian Urological Association Journal = Journal de l'Association Des Urologues Du Canada*, 3(6), 478.
 178. Teichman, J. M. H., & Parsons, C. L. (2007). Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology*, 69(4 Suppl), 41–47.
 179. Temml, C., Wehrberger, C., Riedl, C., Ponholzer, A., Marszalek, M., & Madersbacher, S. (2007). Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *European Urology*, 51(3), 803–808; discussion 809.
 180. Tyagi, P., Killinger, K., Tyagi, V., Nirmal, J., Chancellor, M., & Peters, K. M. (2012). Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 187(6), 2243–2248.
 181. Uhlenthuth, E. (1953). *Problems in the anatomy of the pelvis: an atlas*. Lippincott.
 182. Ushkaryov, Y. A., Volynski, K. E., & Ashton, A. C. (2004). The multiple actions of black widow spider toxins and their selective use in neurosecretion studies. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 43(5), 527–542.
 183. van de Merwe, J. P. (2007). Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice. Urology*, 4(9), 484–491.
 184. van de Merwe, J. P., Nordling, J., Bouchelouche, P., Bouchelouche, K., Cervigni, M., Daha, L. K., Elneil, S., Fall, M., Hohlbrugger, G., Irwin, P., Mortensen, S., van Ophoven, A., Osborne, J. L., Peeker, R., Richter, B., Riedl, C., Sairanen, J., Tinzl, M., & Wyndaele, J.-J. (2008). Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *European Urology*, 53(1), 60–67.
 185. van Houwelingen, A. H., Kool, M., de Jager, S. C. A., Redegeld, F. A. M., van Heuven-Nolsen, D., Kraneveld, A. D., & Nijkamp, F. P. (2002). Mast cell-derived TNF-alpha primes sensory nerve endings in a pulmonary hypersensitivity reaction. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 168(10), 5297–5302.
 186. Veiga, S. S., Feitosa, L., dos Santos, V. L., de Souza, G. A., Ribeiro, A. S., Mangili, O. C., Porcionatto, M. A., Nader, H. B., Dietrich, C. P., Brentani, R. R., & Gremski, W. (2000). Effect of brown spider venom on basement membrane structures. *The Histochemical Journal*, 32(7), 397–408.

187. Warren, J. W., Clauw, D. J., Wesselmann, U., Howard, F. M., Gallicchio, L., & Morozov, V. (2014). Functional somatic syndromes as risk factors for hysterectomy in early bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(5), 363–367.
188. Warren, J. W., Wesselmann, U., Morozov, V., & Langenberg, P. W. (2011). Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 77(2), 313–319.
189. Waxman, J. A., Sulak, P. J., & Kuehl, T. J. (1998). Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *The Journal of Urology*, 160(5), 1663–1667.
190. Webster, G. D., & Maggio, M. I. (1989). The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *The Journal of Urology*, 141(2), 287–291.
191. Yang, W., Searl, T. J., Yaggie, R., Schaeffer, A. J., & Klumpp, D. J. (2018). A MAPP Network study: overexpression of tumor necrosis factor- α in mouse urothelium mimics interstitial cystitis. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 315(1), F36–F44.
192. Zeng, Y., Wu, X.-X., Homma, Y., Yoshimura, N., Iwaki, H., Kageyama, S., Yoshiki, T., & Kakehi, Y. (2007). Uroplakin III-delta4 messenger RNA as a promising marker to identify nonulcerative interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 178(4 Pt 1), 1322–1327; discussion 1327.