



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KİMYASAL SİSTİT OLUŞTURULAN DENEYSEL
HAYVAN MODELİNDE; İNTRAVEZİKAL OZON
UYGULAMASININ MESANEYE TOPİKAL ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdulkerim ÜSTÜN
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet ERBAĞCI
GAZİANTEP – Kasım 2007**

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KİMYASAL SİSTİT OLUŞTURULAN
DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE;
İNTRA VEZİKAL OZON UYGULAMASININ
MESANEYE TOPIKAL ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Dr. Abdulkerim ÜSTÜN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet ERBAĞCI

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini bana aktaran başta Anabilim Dalı Başkanım sayın Prof. Dr. Faruk Yağcı'ya, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ahmet Erbağcı'ya, sayın Yard. Doç. Dr. Sakıp Erturhan'a, sayın Yard. Doç. Dr. İlker Seçkiner'e sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Manevi desteğini eksik etmeyen eşim Züleyha ve hayatıma renk katan biricik kızım Nazlı'ya şükranlarımı sunar, tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı sayın Doç. Dr. Metin Karakök'e de teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarım başta Dr. Haluk Şen'e, Dr. Mehmet Çelik, Dr. Mehmet Solakhan, Dr. Hanifi Özgül, Dr. Ömer Bayrak, Dr. Sedat Mızrak ve Dr. Ersan Bulut'a ayrıca teknisyen arkadaşımız Ahmet Temir'e ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Abdulkerim ÜSTÜN

Gaziantep – Kasım 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
ÖZET	VII
ABSTRAKT	VIII
KISALTMALAR	IX
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
RESİM LİSTESİ	XII
GRAFİK LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2-28
2.1. MESANE ANATOMİSİ	2
2.1.1. Tunika seroza	3
2.1.2. Tunika muskularis	3
2.1.3. Tela submukoza	3
2.1.4. Tunika mukoza	3
2.1.5. Arterleri	3
2.1.6. Venleri	4
2.1.7. Lenf drenajı	4
2.1.8. Sinirleri	4

2.2. MESANE FİZYOLOJİSİ	5
2.2.1. Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları	5
2.2.2. İdrar Kaçırma (İnkontinans)	7
 2.3. İNTERSTİSYEL SİSTİT	 9
2.3.1. Tanıda IC Semptom Kompleksi	10
2.3.2. Ağrı	11
2.3.3. Sık idrar çıkma/acil işeme hissi	11
 2.3.4. ETİYOLOJİ	 12
2.3.4.1. Enfeksiyon	12
2.3.4.2. Mast Hücre Tutulumu	13
2.3.4.3. Epitelial Permeabilite	15
2.3.4.4. Nörojenik Mekanizmalar	16
 2.3.5. IC'nin Tarihsel Gelişim Süreci	 17
 2.3.6. TANI YÖNTEMLERİ	 19
2.3.6.1. Potasyum Sensitivite Testi	20
2.3.6.2. Glomerülasyonlar/Hunner Ülseri	20
2.3.6.3. Mesane Biopsisi	21
 2.3.7. TEDAVİ	 22
2.3.7.1. Oral Tedavi Seçenekleri	22
2.3.7.2. İntravezikal Kullanılan ilaçlar	24
2.3.7.3. Nöromodülasyon/Elektrostimülasyon	26
2.3.7.4. Cerrahi Tedavi	27
2.3.7.4.1. Lazer Fulgurasyonu	27
2.3.7.4.2. Mesane Ögmentasyonu	27
2.3.7.4.3. Sistektomi	27

2.4. OZON	28
2.4.1 Ozonun Kullanıldığı Alanlar	29
2.4.2. Medikal Ozon ve Etki Mekanizması	31
2.4.3. Ozonlu Su	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33-37
3.1. Hayvanlar ve Çalışma Düzeni	33
3.2. Deneklerde Kimyasal Sistit Oluşturma	34
3.3. Tedavi Protokolü	34
3.3.1. Grup I-a	34
3.3.2. Grup I-b	35
3.3.3. Grup II-a	35
3.3.4. Grup II-b	35
3.3.5. Grup III-a	35
3.3.6. Grup III-b	36
3.3.7. Histopatolojik Değerlendirme	36
3.3.8. Ozon Dozunun Hesaplanması	37
3.3.9. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38-45
5. TARTIŞMA	46-52
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54-59

ÖZET**KİMYASAL SİSTİT GELİŞTİRİLEN DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE;
İNTRAVEZİKAL OZON UYGULAMASININ MESANEYE TOPIKAL ETKİSİ**

Dr. Abdulkerim ÜSTÜN
Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet ERBAĞCI
2007, 59 Sayfa

Kimyasal sistit oluşturulan deneklere, intravezikal ozonun topikal etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Denekler üç gruba ayrıldı. Grup I ve II'deki deneklerde transüretal intravezikal hidroklorik asit(HCl), (0.2 ml, 0.4 N) instillasyonu ile kimyasal sistit oluşturuldu. Grup I'deki deneklerde transüretal intravezikal olarak haftada iki kez ozonlu serum fizyolojik (20-25 mcg/mL ozon içeren 2 ml % 0.9 NaCl solüsyonu), grup II'deki deneklere ise transüretal intravezikal % 0.9 NaCl instillasyonu uygulandı. Grup III'deki deneklere ise aynı stresi oluşturmak amacıyla kimyasal sistit oluşturulmaksızın, transüretal intravezikal olarak % 0.9 NaCl instillasyonu uygulandı. Çalışmanın erken dönem sonuçlarını göstermek amacıyla gruplardaki deneklerin yarısına (grup Ia, IIa, IIIa) 2 doz tedavi sonrası, geç dönem sonuçlarını göstermek amacıyla da kalan deneklere (grup Ib, IIb, IIIb) 6 doz tedavi sonrası sistektomi ve takibinde sakrifikasyon uygulandı. Mesanedeki değişiklikleri göstermek amacıyla histopatolojik inceleme yapıldı.

Çalışmamızda ozon tedavisi alan grup Ia ve Ib'de bazal membran ve mukozal bütünlüğün korunduğu, enflamatuvar hücrelerin baskılandığı görüldü, ancak % 0.9 NaCl uygulanan grup IIa ve IIb'de mukozal bütünlüğün bozulduğu, bazal membranda çok sayıda enflamatuvar hücre birikiminin olduğu gözlemlendi.

Bulgularımız ışığında, intravezikal ozon tedavisi, düşük maliyet ve kabul edilebilir yan etkisiyle, kimyasal sistit tedavisinde yeni tedavi yaklaşımı olabilir. Deneysel hayvan modelimiz dikkate alındığında, ozon IC tedavisinde alternatif seçenek olabileceğine, ancak bunun ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Deneysel, Kimyasal sistit, Ozon

ABSTRACT**THE CHEMICAL CYSTITIS INDUCED ON EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL;
THE TOPICAL EFFECT OF OZONE APPLIED BY INTRAVESICALLY**

Dr. Abdulkерim ÜSTÜN
Residency Thesis, Department of Urology
Supervisor: Ass.Prof. Dr. Ahmet ERBAĞCI
2007, 59 pages

In our study, we aimed to show the topical therapeutic effects of the ozon intravesically on which the animal models had cystitis induced chemically.

According to our study desing, we set three groups. Group I and II got hydrochloric acide (HCl) intravesically in consantration of 0.4 N, 0.2 ml. In the next step, group I treated by ozone intravesically in consantration of 20-25 mcg/ml plus 2 ml isotonic saline solution at two times a weak. However, group II treated by sole 2 ml isotonic saline solution intravesically. Group III was set as sham group and got only isotonic saline solution intravesically. Moreover, we subdivided each group as group Ia, IIa, IIIa and group Ib, IIb, IIIb in order to outline short term versus long term therapeutic effects. According to methodology; the experimental animal on each group were applied cystectomy and sacrificed after one weeks (two doses treatment) and 3 weeks (six doses treatment). The material were eveluated histopathology.

According to our result, group Ia and Ib had showed that mucosal integrity and the basement membrane of bladder were protected well enaugh additionally the cells related with inflamation were seen attenuated. Hovewer, in group IIa and IIb, it was clearly evident that mucosal integrity and the basement membrane destroyed. Likewise, cells releated with inflamation were accumulated at the basement membran at aforementioned group.

In the light of our findings, intravesically ozone being with its lower cost and acceptable side effect, could be new modality on treatment of chemically induced cystitis. Being related with experimental model, we believe it could be as alternative treatment for interstitial cystitis. However it will needed more complicated and detailed investigated study.

Key words: Experimental, Chemical cystitis, Ozone

KISALTMALAR

IC	İnterstisyel Sistit
ICS	Uluslar arası Kontinans Birliği
NIDDK	National Institute of Diabetes, Digestive, Kidney Disease
ICS	Uluslar Arası Kontinans Birliği
GAG	Glikoz Amino Glikan
KCI	Potasyum klorür
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
GP-51	Glycoprotein-51
DMSO	Dimethylsulfoxide
BCG	Bacille Calmette-Guerin
PPS	Pentozanpolysulfat
TENS	Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
PTNS	Perkütan tibial sinir stimülasyonu
O	Oksijen atomu
O₂	Oksijen molekülü
O₃	Ozon
HbO₂	Hemoglobin oksijen dissiasiyon eğrisi
UV-B	Ultraviole-B
HCl	Hidroklorik Asit
NaCl	Sodyum kloarür
H&E	Hematoksilin-eosin
IFN-γ	İnterferon-gama
PDGF	Platelet derived growth faktor
TGF-β1	Transforming growth factor- β 1
HOT	Hiperbarik oksijen tedavisi
BTX-A	Botulinum toksini A
CFU	Colony Forming Unit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Mesanede reseptörlerin yerleşimi.....	6
Tablo 2. Hasta Seçim Kriterleri.....	9-10
Tablo 3. Non-Nosiseptif Ağrı: Karakteristik Klinik Bulguları.....	17
Tablo 4. Erken dönemde grupların lökosit ve mast hücre sayıları bakımından karşılaştırılması.....	38
Tablo 5. Geç dönemde grupların lökosit ve mast hücre sayıları bakımından karşılaştırılması.....	39
Tablo 6. Ozon tedavisi alan grubun erken ve geç dönem lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması	39
Tablo 7. % 0.9 NaCl tedavisi yapılan grubun erken ve geç dönem lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması karşılaştırması.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mesane fonksiyonunda etkin olan nörolojik yollar.....	5
Şekil 2. Mesane dolumunda ve işemede sinir sisteminin rolü.....	7
Şekil 3. Oksijen ve ozon moleküllerindeki oksijen atomu sayısı.....	28
Şekil 4. Ozonun oluşum mekanizması.....	29

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Hunner ülserinin endoskopik görünümü	21
Resim 2. Hematoxylin & Eosin ile grup Ia ve Ib’de lökosit hücre yapıları	42
Resim 3. Toluidine Blue ile grup Ia ve Ib’de mast hücre yapıları	43
Resim 4. Hematoxylin & Eosin ile grup IIa ve IIb’de lökosit hücre yapıları	44
Resim 5. Toluidine Blue ile grup IIa ve IIb’de mast hücre yapıları.....	45

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı.....	40
Grafik 2. Lökosit hücre sayılarının gruplara göre dağılımı.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel sistit (IC), ilk defa 1887 yılında Skene tarafından kompleks boşaltım semptomları olarak tanımlanmıştır. 1915'te Hunner'in suprapubik ağrı ve sık idrara çıkma yakınması olan kadın hastalarda, sistoskopi ile mesane duvarındaki ülseri ya da çizgisel çatlakları tanımlamasından sonra 1951'de, Bourque, ağrılı mesane hastalığı kavramını ortaya atmıştır. Bu kavramın sinonimlerinden biri olduğu düşünülen IC, çoğunlukla kadınlarda görülen, etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış, başka bir hastalık belirtisi olmaksızın sık idrara çıkma ve tipik sistoskopik bulgularla karakterize bir sendrom olarak bilinmektedir.

Hastalığın teşhisinde sistoskopi ve biopsi bulguları önemlidir. Sistit, üroloji pratiğinde özellikle bayan popülasyonunda oldukça yaygın olarak gözlenmekte ve ciddi semptomatolojisi (değişen derecelerde işeme disfonksiyonu, idrar kaçırmaya ve sosyal problemler) ile önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

2004 yılında Türkiye İnkontinans Derneği'nin yaptığı çalışmada Türkiye'de erişkin bayan popülasyonunun yaklaşık %17'sinde sözkonusu rahatsızlıktan dolayı inkontinans olduğu saptanmıştır. Planlanan çalışmanın klinik yansıması bu bağlamda ülkemizde oldukça geniş bir hasta kitlesini etkileyen bu patolojinin tedavisinde büyük yarar sağlayacaktır.

Daha önceleri dezenfektasyon ve sterilizasyon amacıyla kullanılan bir ajan olan ozon, günümüzde medikal tedavinin yetersiz olduğu bir çok hastalıkta kullanılmakta ve etkin sonuçlar gözlenmektedir. Bu bağlamdan yola çıkarak çalışmamızda, mesane ürotelyumunda oluşturulan kimyasal sistit tablosu sonucu ortaya çıkması muhtemel epitelyal hücre hasarı ve inflamasyon üzerine intravezikal ozonoterapinin olası koruyucu (antiinflamatuvar ve rejeneratif) etkilerinin patolojik olarak gösterilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE ANATOMİSİ

Mesane; muskulomembranöz yapıda olup, fonksiyonu idrarın kabul edilebilir aralıklarla boşaltılmasını sağlayan bir kesedir. Şekli içindeki idrarın miktarına bağlı olarak değişmekte olup, süperior, inferior, vertex ve fundus olmak üzere dört yüzeye sahiptir. **Fundus**; üçgen şeklindedir, inferoposteriora doğru ilerler ve rektumla komşudur. Rectumla birbirinden; rectovezikal fascia, vesicula seminalis ve vas deferensin terminal kısmı ile ayrılır. **Vertex**; symphysis pubis ile umbilikal ligament arasında yer alan peritonla kaplı olan bölümdür. **Süperior yüzey**; mesanenin inferior yüzeyinden lateral katlantılarından, posteriorda da her iki üreter giriminden itibaren fundustan ayrılır. Peritonla kaplı olan bölümdür. Sigmoid kolon ve ince barsakla komşudur. **İnferior yüzey**; prostatik üretradan başlar ve üreterlere kadar devam eder (1).

Mesanenin, ostium üretra interna'ya uyan bölümüne serviks vesika denilir. Burası erkeklerde prostata, kadınlarda ise doğrudan pelvis döşemesinin üst yüzüne oturur (1).

Dolu mesane, ~ 350-500 cm³ sıvı ile fizyolojik doluluk durumuna gelerek oval bir şekil alır (1,2).

Kadınlarda mesane; arka tarafta uterus ve vagina'nın üst bölümü ile komşudur. Uterus ile aralarında excavatio vesicouterina denilen bir periton çıkmazı bulunur. Bunun aşağısında ise komşu organlar arasında gevşek bir bağ dükusu bulunur. Mesane boşaldığı zaman, uterus mesanenin üst yüzeyine oturur. Kadınlarda prostat bulunmadığı için, serviks vezika doğrudan pelvis döşemesine oturur. Üst yüzün arka bölümü ile arka yüz peritonsuzdur (1,2).

Mesanenin iç yüzü tunika mukoza ile kaplıdır. Mukoza, gevşek bir tela submukoza tabakası ile kas tabakasına gevşek olarak bağlanmıştır. Bu nedenle boş bir mesanenin iç yüzü incelendiğinde, buruşuk ve plikalı bir görünüm arzeder. Bu buruşukluklar mesane dolunca duvarının genişlemesiyle kaybolurlar. Üçgen şeklinde olan trigonum vezika'nın üst köşelerine üreterler açılır (1).

Mesane; tunika seroza, tunika muskularis, tela submukoza ve tunika mukoza olmak üzere 4 tabakalıdır (1).

2.1.1. Tunika seroza: Mesaneyi örten periton kısmına tunika seroza denilir. Kadınlarda üst yüz, excavatio vezikouterina'nın arkasında kalan bölümü hariç olmak üzere, peritonla kaplıdır. Erkeklerde üst yüzün tamamı peritonla kaplı olduğu gibi, arka yüzün üst bölümü de peritonla kaplıdır (1).

2.1.2. Tunika muskularis: Dış, orta ve iç olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Dış tabakasındaki kasların büyük kısmı uzunlamasına; orta tabakadaki liflerin büyük kısmı sirküler; iç tabakadaki lifler ise uzunlamasına seyredir. Mesane duvarındaki kaslara m. detrusor vezika denilir (1).

2.1.3. Tela submukoza: Mukozaya daha sıkı yapışık olan bu tabakaya, mukozayı kas tabakasına gevşek olarak bağlar. Mesane trigonunda tela submukoza bulunmaz (1).

2.1.4. Tunika mukoza: Kas tabakasına gevşek olarak bağlanır. Mesane boş iken mukoza (mesane trigonu hariç), buruşuk ve plikalıdır. Dolduğu zaman bu plikalar kaybolur (1,2).

2.1.5. Arterleri: A. İliaka interna'nın dalları olan a. vezika superior ve inferior'dan beslenir. A. obturatoria ve a. glutea inferior'dan da ince dallar gelir. Ayrıca kadınlarda a. uterina ve a. vaginalis'ten de ince dallar gelir (1,2).

2.1.6. Venleri: V. vezikalis süperior ve inferior, hipogastrik vene dökülür (1,2).

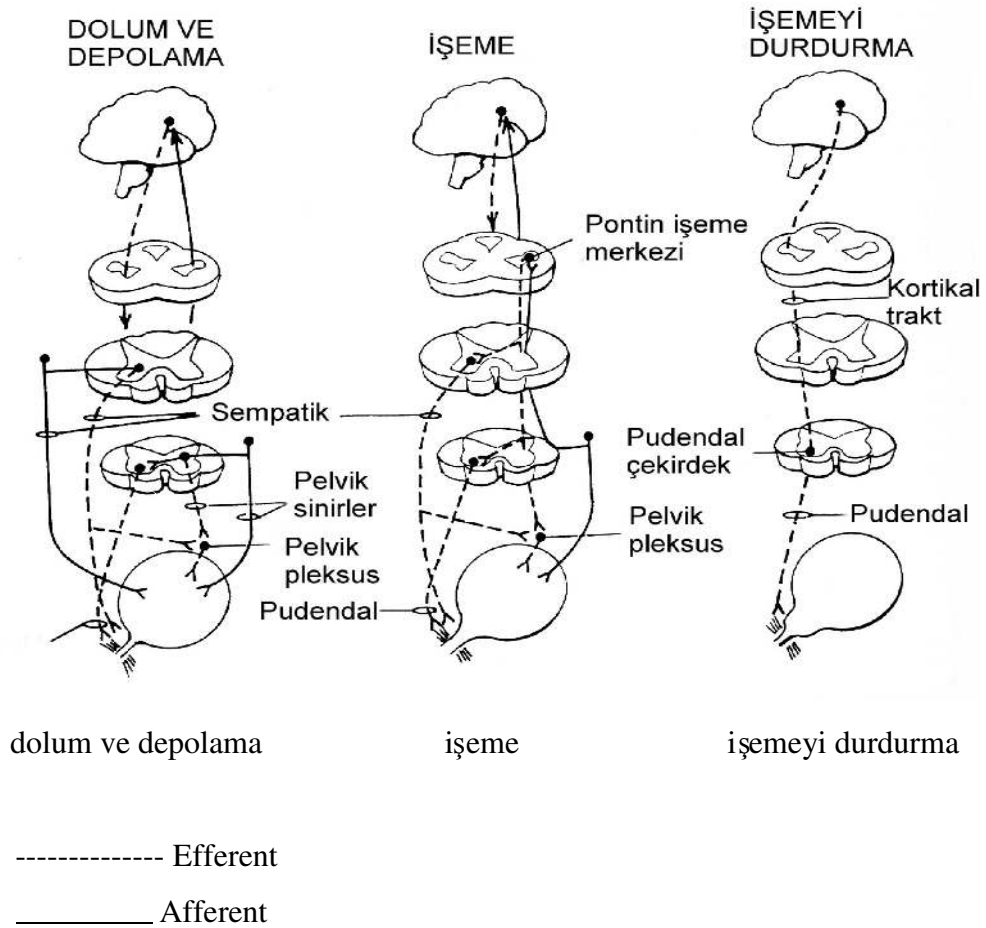
2.1.7. Lenf drenajı: Mesanenin lenfatikleri iki plexusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf nodlarına, alt kısmından çıkanlar ise internal iliak lenf nodlarına açılırlar (1,2).

2.1.8. Sinirleri: Pelvik pleksusun (vezikal pleksus) ön kısmından çıkan otonomik efferent lifler mesaneyi uyarmak için lateral ve posterior ligamentlerden geçerler. Mesane duvarı parasempatik kolinerjik sinir uçlarından ve postganglionik sinir yapılarından son derece zengindir. Mesanenin seyrek olan sempatik innervasyonu detrusör relaksasyonunu sağlar ancak fonksiyonel önemi azdır. Erkek mesane boynu oldukça fazla miktarda sempatik innervasyona sahiptir ve alfa-1 adrenerjik reseptör içerir, kadın mesane boynunda ise az miktarda alfa adrenerjik reseptör bulunur. Özellikle mesane boynunda olmak üzere detrusorde işeme esnasında relaksasyonu kolaylaştıran nitrik oksit sentez eden nöronlar bulunmuştur. Trigonal kas ise adrenerjik ve nitrik oksit sentaz içeren nöronlar tarafından uyarılır. Mesane boynunda olduğu gibi trigon da işeme esnasında gevşer. İşeme hissi oluştuğunda parasempatik merkez (S2-4), mesanenin boşalması için sfinkteri (m. sfinkter vezika) gevşetir ve mesane duvarındaki kasları (m. detrusor vezika) kasar. Ancak şartlar uygun değilse, m. sfinkter üretra (m. sfinkter eksternus) adı verilen çizgili kas, beyin korteksindeki miksiyon merkezinin emri altında idrar yapılmasını geciktirir (1-3).

2.2. MESANE FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları

a) **Dolum:** Fizyolojik mesane dolumu sırasında idrar volumu artarken intravezikal basınçta artış minimal veya sıfırdır. Akomadasyon denilen bu durum, mesane duvarındaki düz kas ve bağ dokusunun pasif elastik özelliklerine bağlıdır. Dolum sırasında mesane duvarındaki kas demetleri şekil ve boyut olarak değişikliğe uğrar ve kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkar. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteği oluşur. Mesane duvarındaki mekanoreseptörler aktive olur ve uyarı afferent parasempatik sinirlerle spinal kordun S2-S4 seviyesine ulaşır (3,4).



Şekil 1. Mesane fonksiyonunda etkin olan nörolojik yollar (3)

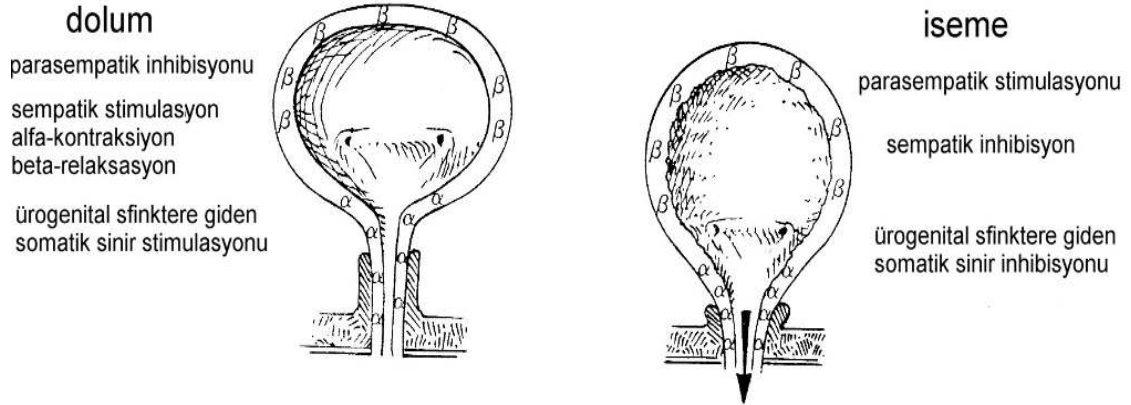
Tablo 1. Mesanede reseptörlerin yerleşimi (3)

Reseptör	Yerleşim	Düz kastaki etki	Sonuç
A adrenerjik	Mesane tabanı, boynu, iç sfinkter	Kasılır	Depolama
B adrenerjik	Mesane superior bölümü	Gevşer	Depolama
Kolinerjik	Mesanenin tümü	Kasılır	Boşaltma

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

- 1) Detrusor kasının beta reseptör aracılığıyla gevşemesi.
- 2) Üretral düz kas aktivitesinde ve üretral basınçta alfa reseptör aracılığıyla artış.
- 3) Pelvik gangliyonda transmisyon inhibisyonu ile mesaneye sakral parasempatik akışın engellenmesi.

Mesane dolumu sırasında, mesane boynu ve proksimal üretra düz kasındaki alfa adrenerjik reseptörlerin refleks uyarılmasıyla çıkış direnci artar. Artan efferent somatik (pelvik ve pudental) aktiviteyle çizgili eksternal sfinkter uyarılır. Ürogenital sfinkterin (üretral sfinkter) proksimal intramural kısmı, pelvik plexus yoluyla pelvik sinirin somatik lifleri ile uyarılır. Eksternal üretral sfinkter (kompresör üretra ve üetrovajinal sfinkter) ise pudental sinir tarafından uyarılır. Bu nöral cevaplar, intraüretral basıncı artırıp sakral spinal kordun intermediolateral kısmındaki preganglionik detrusor motor nöronlarını inhibe eder (3,4).



Şekil 2. Mesane dolumunda ve işemede sinir sisteminin rolü (3)

b. İşeme: Normal işeme, boşaltım tamamlanana kadar devam eden, üretranın refleks koordineli gevşemesini ve mesanenin kontraksiyonu ile olan istemli bir eylemdir. İşeme refleksinin istemli kontrolü, frontal serebral korteks ve pons arasındaki bağlantılar ile olur. Eksternal üretral sfinkterin istemli kontrolü, frontal korteks ile spinal korddaki pudental nükleusu birbirine bağlayan kortikospinal yollar aracılığı ile olur (3,4). İşeme, istemli olarak kortikal alanlar (frontal korteks), subkortikal alanlar (talamus, hipotalamus, bazal gangliyon ve limbik sistem) ve beyin sapı (mezensefalik pontin-meduller retikuler formasyon) arasındaki bağlantılarla kontrol edilir (3,4).

2.2.2. İdrar Kaçırma (İnkontinans)

Depolama sırasında üretral fonksiyon klinik olarak, ürodinamik olarak veya radyografik olarak gösterilebilir. Yetersiz bir üretral kapanma mekanizması (intrinsik sfinkter yetmezliği) detrusor kontraksiyonu olmadan idrarın kaçışına olanak verir. İdrar kaçışı intravezikal basıncın, intraüretral basıncı geçtiği her durumda (gerçek stres inkontinans) veya üretral basınçta istemsiz bir düşüş olduğunda (üretral instabilite) ortaya çıkar (3,5,6).

ICS (Uluslar arası Kontinans Birliği) üriuer inkontinans ile ilgili üç klinik durum tanımlamaktadır:

- a) Gerçek stres inkontinans; detrusor kontraksiyonu yokluğuunda intravezikal basınç maksimum üretral basıncı geçtiğinde oluşan istemsiz idrar kaçırmadır.
- b) Refleks inkontinans; detrusor hiperrefleksisine, istemsiz üretral relaksasyona veya her ikisine birden bağlı bir durum olup idrar hissinin olmadığı idrar kaçırmadır.
- c) Taşma (overflow) inkontinansı, mesanenin aşırı distansiyonu ile ilişkili olan istemsiz idrar kaçırmadır (7).

2.3. İNTERSTİSYEL SİSTİT

İnterstisyel sistit (IC) değişen derecelerde acil işeme hissi, sık idrara çıkma ve mesane ağrısı ile karakterize; mesanenin nonbakterial, inflamatuvar bir hastalığıdır. Çok sayıda IC hastası olmasına karşın halen kesin tanı koydurucu bir semptom, bulgu yada inceleme yöntemi mevcut değildir (8,9).

1987’de “National Institute of Diabetes, Digestive, Kidney Disease” (NIDDK) IC için bir tanımlama kriteri yayınlamış, bu kriterler 1988’de yeniden düzenlenmiş ve günümüze kadar, IC tanısında bu kriterler göz önüne alınmıştır. Aslında bunlar hastalığın tanısından çok, bu konuda yapılacak araştırmalarda hasta gruplarının oluşturulmasında belli bir standart sağlamaya yöneliktir. Ancak bu kriterlere göre hasta tanısı ve seçimi ile istenen sonuçlara ulaşamamıştır. Sorun uygulanan kriterlerin temelde ekartasyona dayanması ve somut kanıtlara bağlı olmamasından kaynaklanmıştır (8,9).

NIDDK kriterleri IC’li hasta seçimi ve IC’yi ekarte etme olarak iki gruptan oluşmaktadır (8-10) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Hasta Seçim Kriterleri (8-10)

-
1. Kesin dahil etme kriteri: Endoskopide Hunner ülseri görülmesi.
 2. Pozitif faktörler:

- a. Mesanenin dolması ile artan, boşaltılması ile azalan ağrı
- b. Suprapubik, pelvik, üretral, vaginal veya perineal ağrı
- c. Endoskopide glomerülasyon görülmesi
- d. Sistometride azalmış mesane kompliansı

(IC denmesi için 2 pozitif faktör bulunması istenir)

IC Dışında Bırakma Kriterleri

1. 18 yaş altında olma
 2. Benign veya malign mesane tümörü
 3. Radyasyon sistiti
 4. Tüberküloz sistit
 5. Bakterial sistit
 6. Vaginit
 7. Siklofosfamid sistiti
 8. Semptomatik üretral divertikül
 9. Uterus, vagen, serviks, üretral kanser
 10. Aktif herpes
 11. Mesane veya alt üreter taşı
 12. Uyanırken 12 saatte 5 defadan az idrara çıkma
 13. Gece 2'den az idrara çıkma
 14. Semptomların antibiyotik, üriner antiseptik ve üriner analjeziklerle düzelmesi
 15. Semptom süresinin 12 aydan az olması
 16. Ürodinamik olarak istemsiz detrüör kontraksiyonları bulunması
 17. Mesane kapasitesinin 400 ml üzerinde olması ve sensorial acil işeme hissi olmaması
-

Günümüzde NIDDK kriterleri klinik uygulamalarda aşırı sınırlayıcı olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere kesin olarak uyulduğu takdirde %60'a varan bir hasta gurubunun gözden kaçırılacağı ileri sürülmektedir (8-10).

2.3.1. Tanıda IC Semptom Kompleksi

2003'te Japonya da yapılan uluslararası IC konsultasyon toplantısında, IC'den şüphelenmek için pelvik ağrı, acil işeme hissi ve sık idrara çıkma semptom kompleksinin görülmesi gerektiği üzerinde fikir birliğine varılmıştır (8,9).

2.3.2. Ağrı

Özellikle pelvik bölgede, spesifik olarak mesanenin bulunduğu alanda, genital bölge veya rektumda hissedilir. Başka bir deyişle suprapubik bölge, perine ya da her iki alanda birlikte görülür. Yakınma sadece ağrı şeklinde değil, bir rahatsızlık hissi, basınç ya da yanma şeklinde ifade edilebilir. Cinsel ilişki ile ağrı uyarılabilir. Kronik denebilmesi için ağrının en az 3 aydır sürüyor olması gereklidir (8,9).

2.3.3. Sık idrar çıkma/acil işeme hissi

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

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

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

2.3.4. ETİYOLOJİ

IC ile ilgili birçok farklı bakış açısından hareketle çok sayıda araştırma yapılmasına karşın, nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Giderek IC'in tek bir nedene bağlı olmadığı, multifaktöriyel bir sendrom olduğu, değişik faktörlere karşı mesane duvarının inflamatuvar bir cevabı olduğu düşüncesi ağır basmaktadır. Yapılan çalışmalar ışığında üzerinde durulması gereken beş önemli teori bulunmaktadır (8-10):

1. Enfeksiyon
2. Otoimmün Reaksiyonlar
3. Nörojenik Bozukluk
4. Koruyucu Bariyer Defekti (Epitelyal Kaçak)
5. Endokrin Nedenler

2.3.4.1. Enfeksiyon

IC teşhisi kesinleştikten sonra, hastaların önceden birçok doktor tarafından görüldüğü ve üriner trakt enfeksiyonu olarak kabul edilip, değişik antibiyotiklerle tedavi edildiği saptanmıştır. IC, genellikle hastaya ve doktora enfeksiyöz bir hastalık imajı vermektedir. Teşhis konulmadan önce herhangi bir zamanda, birçok hasta antibiyotik kullanmış olduğundan, bu hastalarda antibiyotiklerin de sebep olabileceği problemler vardır. Aslında özellikle penisilin gibi bazı antibiyotiklerin sistiti indüklediği iyi bilinse de 'yüzeyel aktif' olduğu ileri sürülen nitrofurantoin, tetrasiklin ya da diğer antibiyotiklerin ilişkisinin olduğunu gösteren hiçbir bilgi yoktur (10).

Hastalığın başında enfeksiyöz etyoloji suçlansa da ciddi veriler hiçbir zaman bulunamamıştır. Hunner, ilk başta IC'in hematojen disseminasyona sekonder mesane duvarındaki kronik bakteriyel enfeksiyon sonucunda olduğunu ileri sürmüştür (11).

IC’de enfeksiyonun rolü varsa, uygun tedavi ile mikroorganizmanın dokudaki varlığının en aza indirilmesi ile morbidite de düzelme sağlanacağı tahmin edilebilir. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda, enfeksiyöz etiyojiiyi destekleyen çok az data bulunmaktadır ve patogeneizde enfeksiyonun rolü tam olarak belirlenmemiştir. IC’te enfeksiyöz etiyojii değeriendirilirken, sadece idrar spesmeninde değil, ayrıca mesane epitelinde de bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar yönünden kültür yapılmalıdır. Bazı organizmalar hızlı kültüre uygun olmadığı için özel kültür teknikleri kullanılmalıdır. Kültürde üretilemeyen mikroorganizmaları tanımlayabilmek için özgün serolojik test teknikleri uygulanmalıdır (10).

2.3.4.2. Mast Hücre Tutulumu

Mast hücrelerinin anjiogeneizde, yara iyileşmesinde, kemik remodelinginde, ateroskleroz ve neoplazmalarda oluşan reaksiyonlarda biyolojik cevap olarak rol oynamaktadır. Mast hücreleri stresle uyarılan intestinal ülserasyon, Romatoid artrit, Skleroderma ve Crohn hastalığı gibi bir çok kronik inflamatuvar durumda önemli miktarda proinflamatuvar mediatörler salgılayarak bu süreçse katılırlar. Mast hücrelerinin görevi mikrobial patojenlere karşı konağın immün yanıtını başlatmak ve koordine etmektir (10).

Mast hücrelerinin sıklıkla IC ile ilişkili olduğu bildirilmekte olup, hem hastalık patogeneizde rol aldığı, hem de tanı koydurucu bir marker olduğu kabul edilir. Mesane mastositozu, irritabl barsak sendromu ve kronik ürtikerin ilişkisi oldukça çarpıcıdır. Mast hücreleri diğer mediatörlerle beraber histamin de salgılar. Histaminin dokuya salınımı, IC’in tüm belirgin bulguları olan ağrı, hiperemi ve fibrozise neden olur (12).

Yapılan deneysel çalışmalarda, mast hücrelerinin özgül antijenlere cevap olarak, immunglobulin-E (IgE) sentezi sırasında oluşan alerjik reaksiyona (Tip-I hipersensitivite) katıldığı gösterilmiştir. Ig-E mast hücre reseptörlerine tutunurken antijen de Ig-E'ye bağlanır, bu da granulasyona neden olur. Mast hücreleri nötrofil, T ve B lenfositler, monositler ve eozinofillerin infiltrasyonunu başlatır. T lenfositler mast hücre aktivasyonunu gerçekleştirebilen maddeler salgılayarak inflamasyon siklusunu meydana getirirler (13).

Ürotelyal hücrelerde, mast hücre sayısındaki artış etiyolojiden bağımsız olarak genel bir inflamatuvar hücre reaksiyonunun bir parçası olarak görülmekle beraber IC'in spesifik özelliği değildir. Artmış mast hücre sayısının detrusörde tespiti ise IC için daha spesifiktir. Mast hücre aktivasyonu ülseratif formda daha çok bulunmakta olup ek olarak ülser bulunmayan IC'e oranla belirgin inflamasyon göstermektedir (10).

IC'li hastaların mesane biyopsilerinde olduğu gibi mesane yıkamasında da yükselmiş histamin seviyeleri tespit edilmiştir. İdrarda histaminin ana metaboliti olan 1,4-metilimidazol asetikasitin, belirgin olarak artmış sekresyonu tespit edilmiştir. IC'li hastalarda hidrodistanسیون sonrası histamin seviyesinde yükselme, muhtemel mast hücre degranulasyonu sonucudur (14).

IC sendromu ile mast hücrelerinin ilişkisinin anlaşılması sebebe yönelik teorileri azaltmamıştır. Mast hücrelerinin varlığı, IC etyolojisini açıklayan teorilerde öne sürülen hasarlanmayla ilişkili olduğu gibi degranulasyon, ağrı ve idrara sıkışıklıkla sonuçlanan son ortak noktayı da yansıtmaktadır. Rickard ve arkadaşları, doku kültüründeki epitelyal hücrelerdeki mast hücre granüllerine dayanarak, mesane yüzeyinde meydana gelen hasardan sonra epitelizasyonun oluşmamasına, mast hücrelerinin katkıda bulunduğunu belirtmiş ve bunu da iki potansiyel mekanizmayla açıklamıştır:

1. Epitelyal Hücre Çoğalmasının İnhibisyonu
2. Epitelyal Hücreler Arasında Bağlantı Hasarına Bağlı Kaçak ile sonuçlanan, bazı hastalardaki epitelyal hücre dağılımında bozukluğun var olması (10,15).

Kadın hormonlarının aracılığıyla mast hücrelerinin mediatörlüğü, hastalığın 10:1 kadın-erkek dağılımını izah etmektedir. IC semptomlarının mesane mast hücrelerindeki östrojen reseptörlerinin, progesteron reseptörlerine olan oranında relatif dengesizliğin semptomlara yol açtığı öne sürülmüştür (10).

2.3.4.3. Epiteliyal Permeabilite

1970’li yılların başına kadar bir çok araştırmacı mesane interstisyumuna idrar içeriklerinin serbest akımına karşı olan bariyerin epitelyal seviyede olduğunu düşünmekteydi. Ürotelyal hücrelerin arasındaki sıkı bağlantılar ‘şemsiye hücreleri’ yüzeyi kaplar böylece mesane mukozası; idrardaki bakteri, iyon ve moleküllere karşı direkt bakterisidal aktivite ile bir savunma mekanizması sağlar. Lamina proprianın inflamasyonu, mesane geçirgenlik bariyerini etkileyerek sıkı bağlantıların ve apikal membranların hasarlanmasına yol açar. Böylece idrar içeriğinin hasarlı epitelden olan sızıntısı, kas tabakasında inflamasyonu başlatabilir (10).

Glikozaminoglikanlar (GAG) mesane ürotelyumunda daimi bir tabaka olarak bulunurlar. GAG’lar esas olarak hyaluronik asit, heparin sülfat, heparin, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve keraton sülfatı içermektedir. Heparin dışında tüm diğer GAG tipleri mesane yüzeyinde bulunur. GAG tabakası hücreye bağlanmayı önleyici bariyer olarak görev yapar, bozulduğunda ise eksojen GAG’lar tarafından onarılabılır. Mesanede bu koruyucu tabakanın yokluğunda enfeksiyonlara olan hassasiyet artar (16).

Normal mesane epiteli mutlak olarak madde geçişine kapalı değildir ve genelde bir miktar kaçak olabilir. IC'li hastalarda, intravezikal olarak 0,4 M Potasyum klorür (KCI) instillasyonu, hastaların %70'inde semptomları başlatabilmektedir, heparinoid tedavi ile bu semptomlar azalmaktadır. Ancak, benzer bulgular üriner enfeksiyon, detrussör instabilitesi ve karsinogenezde de ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, IC'e spesifik olmadığı gibi permeabilite bozukluğuna ait ipucu da taşımamaktadır. Genel olarak IC popülasyonunda epitelial permeabilite artmıştır. Artmış mukozal permeabilite mesane inflamasyonunun non-spesifik bir göstergesi olup siklofosfamidle indüklenen mesane zedelenmesinde, bakteriyel enfeksiyonda ve antijenle stimule edilmiş intravezikal müdahale sonrası gelişen sistitte de görülebilmektedir. Gerçekte bu durumun IC'in primer nedenini mi yoksa tanımlanamayan inflamasyonun sonucunu mu yansıttığı açık değildir (10).

2.3.4.4. Nörojenik Mekanizmalar

Nöropeptit mediatörlerin mast hücrelerinden degranulasyona sebep oldukları, ayrıca potent inflamasyon mediatörlerinin salgısını artırdıkları ve bunun da epitelyal yüzeyde artmış geçirgenlik ve zedelenmeye yol açtığı bilinmektedir. Sinir sistemi, hemen her zaman IC'nin kronik tabiatına katılmaktadır. Tekrarlanan ve C-liflerini aktive edebilecek kadar yeterli şiddette periferik sinir stimülasyonları, dorsal boynuz nöronlarında ikinci sırada progresif artan elektriksel cevap olarak kayıt edilmektedir. Bu 'yukarı sarma' fenomeni kronik ağrı konseptinin merkezindedir. Biyokimyasal olarak spinal korddaki reseptörler N-Metil-D-Aspartat (NMDA) aktivasyonuna bağlıdır. Kalıcı yoğun NMDA reseptör aktivasyonu, spinal kord hücreleri trofik değişikliklere uğrar, takip eden stimülasyona bağlı abartılı ve uzamış ağrı olarak algılanır. Spinal kordaki bu 'Ağrı hafızası' IC'li hastaların değişik tedavilere dirençli hale gelmesine sebep olabilir. Bennet, SSS'nin upregülasyonu ve duyuşal işlemin tamamlanmasını non-nosiseptif ağrı olarak ifade etmiştir. Non-nosiseptif ağrının dört karakteristik bulgusu IC'in klinik sendromuna çok iyi uymaktadır (10,17) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Non-Nosiseptif Ağrı: Karakteristik Klinik Bulguları (10)

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

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

2.3.5. IC’nin Tarihsel Gelişim Süreci

IC ilk kez 19 yy. sonlarında tanımlanmıştır ve IC ismi A.J.C. Skene tarafından 1887 de yayınlanan “Kadınlarda mesane ve üretra hastalıkları” adlı kitapta kullanılmıştır. Hastalığın mesanenin inflamatuvar bir patolojisi olduğu 1914’de Guy Hunner tarafından gösterilmiş ve bazı hastalarında mesane duvarında tanımlanmış olduğu ülserler daha sonraları “Hunner ülseri” olarak isimlendirilmiştir. Bugün, Hunner tarafından tanımlanan bu ülserli hastaların, tüm IC popülasyonunda düşük bir oranını oluşturduğu bilinmektedir. Son yıllarda IC’li hastalar iki farklı tipte tanımlanmaktadır (8-10);

1. Klasik veya ülseratif IC
2. Ülseratif olmayan IC

Hastaların yaklaşık %5-10'unun klasik tipte olduğu tahmin edilmektedir. Daha ileri incelemeler muhtemelen daha çok sayıda subgrupların ortaya çıkmasına neden olacaktır. Hastaların büyük kısmının ülseratif olmayan tipte olması, Hunner'ın tanımlamasından bu yana çok önemli oranda bir hasta grubunda tanı konamayıp tedavi uygulanamadığını göstermektedir. Bu süreç içinde hastalığın hemen tümüyle kadınlarda görüldüğünün düşünülmesi de, günümüzde kabul edildiğı gibi %10'luk bir erkek hasta popülasyonunun da gözden kaçmasına, yetersiz ya da gereksiz tedaviler yapılmasına neden olmuştur (8,9).

2.3.6. TANI YÖNTEMLERİ

Günümüzde halen IC tanısı temel olarak klinik özelliklere dayanmaktadır. Burada daha standart ve güvenilir olunabilmesi için uygulanan değişik semptom skorlarını değerlendirmek ve pratikte uygulamak önemlidir (8-10).

İlk planda yapılması gereken minimal incelemeler;

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

Ürodinamik incelemeler genelde tanı koymada çok fazla yardımcı değildir. Bu nedenle, özellikle işeme bozukluğu olduğu düşünülen ve mesane kompliansında azalma olduğundan şüphelenilen hastalar gibi ancak gerekli olgularda yapılması uygun olur. Aşırı aktif mesane ve IC'e ait semptomlar çoğu zaman örtüşebilir. İstemsiz detrüsrör kontraksiyonu olup olmadığının gösterilmesi için sistometri yararlı olabilir. Ancak sistometride aşırı aktif detrüsrör saptanması IC tanısını kesinlikle ekarte ettirmez (8-10,18).

Anestezi altında sistoskopi en çok tartışılan inceleme yöntemidir. Bunun mutlaka yapılması gerektiğini savunanların yanı sıra anestezi altında sistoskopinin gereksiz olduğunu, sadece hematüri olan hastalarda lokal anestezi ile maligniteyi ekarte etmek için uygulanmasının yeterli olacağını ileri sürenler de vardır (8-10).

İntravenöz Pyelografi, ultrasonografi ve idrar sitolojisinin de diğer patolojleri ekarte etme amacıyla uygulanma tartışması süregelmektedir (8-10).

2.3.6.1. Potasyum Sensitivite Testi

ilk kez 1994 de uygulanmaya bağlanmış ve IC'li hastaların %75'inde pozitif olarak bulunduğu bildirilmiştir. Ancak aşırı aktif mesaneli hastalarda, radyasyon sistitinde ve bakterial sistitli hastalarda da pozitif bulunmaktadır. IC'de tanı amaçlı değil ama mukozada bir geçirgenlik olup olmadığının belirlenmesi ve buna göre tedavi düzenlenmesi için opsiyonel olarak yapılabilecek bir inceleme olarak kabul edilmelidir (8-10).

İdrar belirleyicileri IC'de en çok çalışılan konulardan biridir. Son yıllarda idrarda antiproliferatif faktörün IC'li hastalarda yükseldiği belirtilmiş, keza üriner glycoprotein-51'in (GP-51) de bir belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür. Değerlendirilen tüm belirleyiciler başlangıçta çok ümit verici olarak bulunmuşlarsa da ileri dönemlerde yetersiz oldukları görülmüştür. Yüksek sensitif ve spesifik bir belirleyici bulunabilirse, hastalığın daha kolay tanımlanması ve hastalıkla ilgili kriterlerin daha doğru ortaya konabilmesi mümkün olacaktır (8,9).

2.3.6.2. Glomerülasyonlar/Hunner Ülseri

Endoskopide hidrodistanسیون sonrası glomerülasyon görülmesi, IC tanısı için uzun yıllar boyunca en önemli bulgu olarak kabul edilmiştir. Belirgin bazı durumların ekarte edilmesi kaydıyla glomerülasyon görülmesi ile IC tanısı konmuştur. Ancak IC olan birçok hastada sistoskopide hidrodistanسیونu takiben glomerülasyon görülmez. Diğer yönden tubal ligasyon yapılan birçok normal kadında da glomerülasyon olduğu görülmüştür. Hernekadar glomerülasyon terimi IC ile birlikte kullanılıyorsa da bu bulgu ile histolojik inflamasyonun derecesi ve semptomlar arasında uyum olduğu gösterilememiştir (8-10).



Resim 1. Hunner ülserinin endoskopik görünümü

2.3.6.3. Mesane Biopsisi

IC'e spesifik histolojik özellikler tanımlamak mümkün olmamıştır. Spesifik mesane hastalıklarını (ör;Ca insitu) ekarte etmek için yararlı olabilir. İnflamasyonun alt tipini belirlemede, mesanede oluşmuş fibrozis derecesini göstermede faydalı olabilir. Biopside artmış mast hücre aktivitesinin saptanması artık IC'e özgü olarak kabul edilmemektedir (8-10,19).

2.3.7. TEDAVİ

Tüm IC hastalarında etkili olan bir tedavi yoktur. Bu da hastalığın multifaktöriyel etiyolojiye dayanan özelliği ile örtüşür. Tedavi oral yoldan kullanılacak ilaçlar, mesane içine uygulanacak ilaçlar, mesane distansiyonu, lazer tedavisi, nöromodülasyon veya cerrahi tedavi seçeneklerinden oluşur. Medikal tedaviye ek olarak diyet düzenlenmesi bir grup hastada semptomların giderilmesinde yararlı olabilir. Hastalara özellikle asidik içecek ve yiyeceklerden kaçınmaları, ekşi meyve ve meyve sularından uzak durmaları, kafeinli içecekler ve baharatlı, acılı gıdaları almamaları önerilmelidir. Hasta hangi gıdaların semptomlarını arttırdığını deneyerek belirlemeli ve bunlardan uzak durmalıdır (8-10).

2.3.7.1. Oral Tedavi Seçenekleri

Değişik oral tedavi ajanları vardır. Ancak bunların etkileri oldukça geç görülür ve sistemik yan etkileri de ortaya çıkabilir. Genellikle kullanılan ajanlar:

1. Antiinflamatuvarlar
2. Antispazmodik ve antikolinerjikler
3. Antikonvulsanlar
4. L-arginin
5. Histamin reseptör antagonistleri
6. Analjezikler
7. Pentozanpolysulfat sodyum
8. Trisiklik antidepresanlardır.

L-arginin bir dönem oldukça yaygın olarak kullanılmış, ancak uzun dönem sonuçları IC üzerinde çok az bir etkilerinin olduğunu göstermiştir. Hafif derecede olgularda kullanılabilir (8-10).

Pentazonpolysulfat, IC’li hastalarda mesane mukozası glikozaminoglikan tabakasında bir defekt olduğu teorisine dayanarak kullanılan heparinoid bir ajandır. Oldukça iyi sonuçların yanı sıra belirgin bir etkinliği olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Son çalışmalarda etkisinin ortaya çıkması için en az 6 ay süre ile kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu ilacın diğer oral ajanlardan fayda görülmeyen durumlarda kullanılması önerilmektedir (8-10).

Antiinflamatuvar olarak bir dönem kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmış, ancak uzun dönem kullanımları durumunda osteoporoz, immün yetersizlik gelişebildiği için günümüzde önerilen bir tedavi ajanı değildir. Nonsteroid antiinflamatuvarlar özellikle inflamasyonun uyanılmasında önemli bir rol oynayan prostaglandin sentezini inhibe ederek, analjezik etkileri ile ağrıyı azaltarak yararlı olabilir. Öte yandan aynı gruptan tiaprofenic asid bazı hastalarda IC’e benzer semptomlar ortaya çıkarabilmektedir. Ratlarda yapılan bir araştırmada ise indometazinin mesane GAG tabakasında bozulmaya neden olarak tipik IC semptomlarına yol açtığı gösterilmiştir. Astım tedavisinde kullanılan montelukast, mast hücreleri ve diğer hücre tiplerinden leukotrienlerin salınımını bloke ederek IC’li hastalarda idrara çıkma sıklığını ve ağrıyı büyük oranda düzeltmektedir (8-10).

Antispazmodik ve antikolinerjikler mesane adalesi relaksasyonu sağlayarak bazı IC’li hastalarda “mesane sedasyonu” oluşturabilirse de uzun dönem kullanımlarında semptomların giderilmesinde belirgin bir yararlarının olmadığı, bazı hastalarda idrar retansiyonuna yol açarak yakınmaları daha da arttırabildikleri görülmüştür (8-10).

Histamin reseptör antagonistleri olarak, gerek H1 gerek H2 reseptör blokerleri kullanılmaktadır. H1 reseptör antagonisti olan hydroxyzine (atarax) IC semptomlarına mast hücrelerinden salgılanan histaminin neden olduğu görüşünden hareket ederek kullanılmıştır. Ancak bu ilaçlar histamin oluşumunu engelleyemez. Bu nedenle ancak allerji öyküsü olan hastalarda faydalı olabilir. H2 reseptör blokerleri (simetidine, ranitidine) primer olarak peptik ülser tedavisinde ve asid emilimini önlemek için kullanılırken bazı IC’li hastalarda semptomları ve ağrıyı azaltabilmektedir (8-10).

Analjeziklerden özellikle uzun etkili opioidlerin IC tedavisinde yararlı oldukları görülmektedir. Kullanılacak analjeziklerin suppozituar ya da transdermal uygulanan preparatları IC'li hastalarda tercih edilmelidir (8-10).

Trisiklik antidepresanlar histamin blokajı yapmaları ve ağrı sedasyonu sağlamaları nedeni ile kullanılmaktadır. Aynı zamanda mesanede relaksasyon yapmaları ile sık idrar çıkma ve acil işeme hissinde de azalma sağlayabilirler. Bu tip ilaçların hastanın ağrı eşiğini yükseltmesi ve kişinin kendini daha iyi hissetmesini sağlaması da IC tedavisi için bir avantaj olarak kabul edilebilir (8-10).

2.3.7.2. İntravezikal Kullanılan İlaçlar

Direkt mesane içine verildiği için etkilerinin daha çabuk olması, sistemik kullanılmadığı için yan etki insidansının daha düşük olması beklenir. Bu amaçla:

1. BCG
2. Chondroitin sulfat
3. Disodyum cromoglycat
4. Dimethylsulfoxide (DMSO)
5. Doxorubicin
6. Heparin
7. Hyaluronic asid
8. Lidocain
9. Pentazon polysulfate sodyum
10. Oxybutinin chloride
11. Oxychlorosene sodyum (chlorpactin)
12. Gümüş nitrat
13. Steroidler kullanılmıştır.

Son yıllarda değişik ilaç kombinasyonları farklı uygulamalarla mesane içine tatbik edilmektedir. Elektromotive ilaç verme sistemi ile değişik ilaç kokteyllerinden oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (8-10).

BCG, IC'in otoimmün bir hastalık olabileceği görüşüne dayanarak kullanılmış ve bazı olgularda pozitif yanıtlar elde edilmiştir. Ancak günümüzde pek önerilmemektedir (8-10).

Chondroitin sulfate (Uracyst-S) mesane GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Bu maddenin verilmesi ile GAG tabakasında mevcut olduğu düşünülen zedelenmenin onarılması amaçlanır (8-10).

Disodium cromoglycat, mast hücre inhibisyonu sağlar. Etkisi sınırlı ve kısa süreli olarak bulunmuştur (8,9).

DMSO (dimethylsulfoxide) IC için en fazla kullanılmış ilaçlardan biridir ve FDA tarafından IC tedavisi için onaylanmış iki ilaçtan biridir. Antiinflamatuvar, analjezik ve mesane relaksan etkileri vardır. Uygulamayı takiben erken dönemde semptomlar artabilir ancak sonrasında düzelme olur. DMSO, heparin gibi ilaçlarla karıştırılıp kokteyl şeklinde de uygulanabilir. Son zamanlarda DMSO tedavisi ile pozitif yanıt alınan hastalarda, daha sonra aylık heparin uygulamalarının oldukça iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (8-10, 20-22).

Heparinin mesane duvarı yüzeyindeki hücre tabakası üzerinde antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. GAG tabakasında geçici bir onarım sağlayabilir. Ancak pentazonpolysulfat gibi etkinin ortaya çıkması için 2-3 aylık bir süreye gereksinim vardır (8-10).

Hyaluronic asid (Cystistat), GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Sodyum hyalürinat olarak da bilinir. Heparin ve pentazon polysulfat gibi GAG tabakasında geçici onarım sağladığı düşünülmektedir (8-10).

Pentozanpolysulfat (PPS) intravezikal kullanıldığı zaman oral kullanımından daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (8,9).

Oxychlorosene sodium (Chlorpactin), klasik uygulama konsantrasyonu olan %4'lük solüsyonları, intravezikal topikal uygulanması çok ağırlı olduğu için anestezi altında uygulanmalıdır. Bazı hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. IC'li hastalarda hidrodistansiyon yapmadan, %2'lik konsantrasyonlarının uygulanması önerilmektedir (8-10).

Steroidler de intravezikal olarak tek başına yada kokteyl şeklinde diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir (8-10).

2.3.7.3. Nöromodülasyon/Elektrostimülasyon

Bu tedavilerin IC'li hastalarda genelde, standart tedavilerin başarısız olduğu durumlarda herhangi bir cerrahi girişimden önce uygulanması önerilmektedir. Etki mekanizmaları tam bilinmese de gerek sık idrara çıkma ve acil işeme hissi ile birlikte idrar kaçırma durumlarında, gerekse nedeni bilinmeyen idrar retansiyonunda (tembel mesane) ve pelvik ağrılarda oldukça yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve perkütan tibial sinir stimülasyonu (PTNS) IC'de kullanılmaktadır. Tedavi öncesinde hangi hastaların bu uygulamalardan fayda göreceğini tahmin etmek mümkün değildir. Başarılı sonuçlar verenlerin yanı sıra, hiçbir yararlanmanın olmadığını belirten araştırmalar da dikkat çekmektedir (8,9).

2.3.7.4. Cerrahi Tedavi

Bazı IC'li hastalarda cerrahi tedavi, tek seçenek haline gelmiştir. Ancak karar verilirken dikkatli olmak gerekir. IC'li hastalarda cerrahi sonrası başka komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hastanın ne yapılacağını ve ameliyat sonrası nelerle karşılaşabileceğini iyi anlaması gerekir. Önemli bir sorun da, mesanenin çıkarılmasını takiben hala ağrı hissedilebilmesidir. Bu fantom ağrılardan başka şiddetli mesane ağrısına bağlı olarak yeni ağrı sinirlerinin gelişmesi ile pelvik taban boyunca kalıcı ağrı olabilir (8-10).

2.3.7.4.1. Lazer Fulgurasyon

Özellikle klasik ülseratif tipte IC olan hastalarda önerilmektedir. Geçici bir etkisi vardır ama tekrarlanabilir (8-10).

2.3.7.4.2. Mesane Ögmentasyonu

Sonuçları her zaman başarılı olmamaktadır. Genellikle gastrointestinal segment kullanılarak yapılan işlem sonrası ağrı, acil işeme hissi ve sık idrara çıkma yakınmaları ya hiç düzelmemekte ya da bir süre sonra tekrarlayabilmektedir. Daha da kötüsü bazı hastalar mesane büyütülmesi sonrası idrar yapamaz hale gelmekte ve temiz aralıklı kataterizasyon yapmak zorunda kalmaktadır. Tüm bu dezavantajlarına karşın sistektomi yapılması düşünülen olgularda, sistektomiden önce denenebilecek bir işlem olarak düşünülebilir (8-10).

2.3.7.4.3. Sistektomi

Çok şiddetli ağrısı olan ve mesane kapasitesi ileri derecede azalmış hastalarda mesanenin tümüyle çıkarılması düşünülebilir. Bu ameliyatla birlikte hastaya diversiyon yapılması gereklidir. IC'li hastalarda sistektomiyi takiben ortotopik mesane yapılması doğru değildir. Zira mesane ile birlikte uretrada tümüyle çıkarılmalıdır. Uretra bırakılacak olursa hasta aynı ağrıları hissetmeye devam edecek ve ikinci bir operasyon gerekebilecektir. Ancak bu ameliyattan sonra dahi ağrının devam edebileceği hastaya anlatılmalıdır (8-10).

2.4. OZON

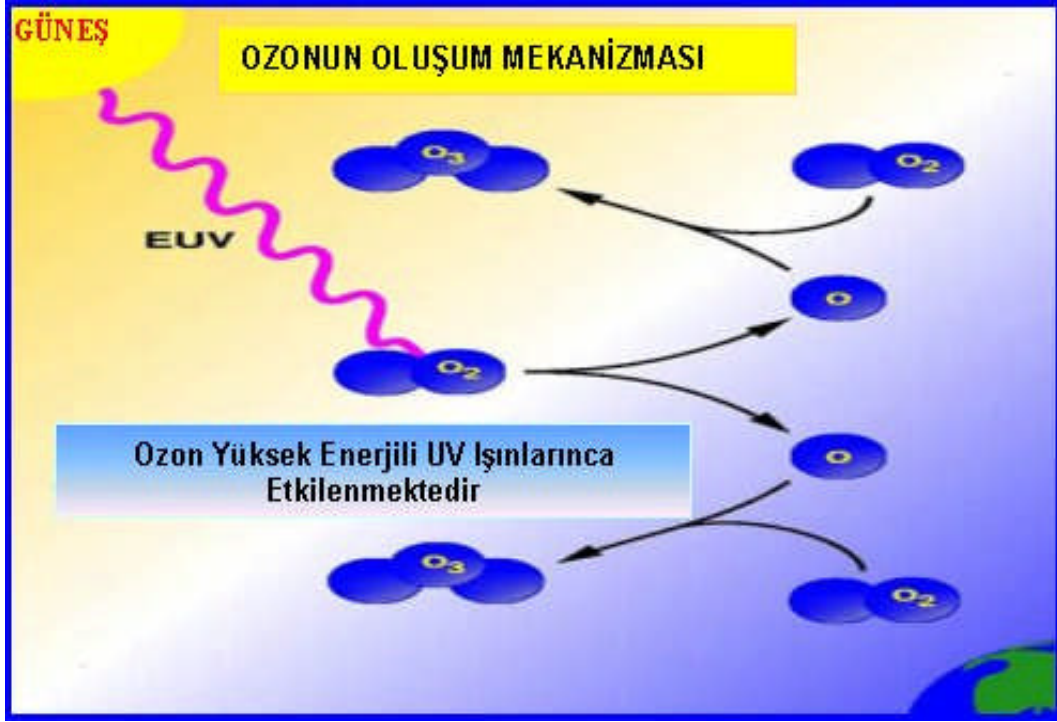
Ozon, oksijenden elektrik ile elde edilen, yüksek enerjili, 3 atomlu bir moleküldür. Oksijen atmosferde; oksijen atomu (O), oksijen molekülü (O₂) ve ozon (O₃) olarak üç değişik biçimde bulunur ve ozon normal oksijenden daha az kararlıdır.



Şekil 3. Oksijen ve ozon moleküllerindeki oksijen atomu sayısı

Atmosferi oluşturan azot, oksijen ve karbondioksit gibi temel gazlara göre oldukça düşük oranda bulunan ozon, gerek iklimi etkilemekte ve gerekse yer yüzeyindeki canlıların korunmasında önemli rol oynamaktadır. Atmosferdeki ozonun % 90'ına yakını, yer yüzeyinden itibaren 10-50 km seviyeleri arasında bulunan Stratosfer tabakası içinde yer alır. Maksimum ozon yoğunluğu ise 10 ppm ile 19-23. km'ler civarındadır. Geri kalan %10'luk ozon miktarı ise yerden 10-15. km'ye kadar uzanan Troposfer tabakası içinde bulunmaktadır. Yüksek enerjiye sahip güneş ışınlarının normal oksijen moleküllerine (O₂) çarpmasıyla ortaya çıkan oksijen atomlarının (O) diğer oksijen molekülleriyle (O₂) birleşmesi sonucunda ozon (O₃) meydana gelir.

Yer yüzeyindeki canlılar için büyük bir tehlike oluşturan Ultraviole-B (UV-B) ışınlarının tamamına yakını stratosfer tabakasındaki ozon tarafından absorbe edilir.



Şekil 4. Ozonun Oluşum Mekanizması (23)

Ozonun ya da oksijenli suyun yararları ilk kez İsviçre'de 1840 yılında Alman kimyacı Christian Fredrick Schönbein tarafından keşfedildi. 1856 yılında ameliyathane dezenfeksiyonunda kullanılmaya başlandı. 1860'da Monaco'da suların ozonla temizlenmesine başlandı. Ozonun, bakteri ve virüsleri öldürmenin yanı sıra sudaki koku ve kötü tadı da ortadan kaldırdığı görüldü. 1900 yılında Nicola Tesla, ilk ozon jeneratörünün patentini aldı. 1902'de H.J. Clarke ozonun anemi, kanser, diyabet, influenza ve morfin zehirlenmesinde kullandı. 1915'te Dr. Albert Wolf, 1. Dünya Savaşı sırasında kangren ve yaraları ozonla tedavi etti. 1926'da Dr. Otto Warburg Berlin'de kanserin hücre düzeyinde, oksijen azlığından meydana geldiğini bildirip, bu saptaması ile 1931 ve 1944 Nobel ödüllerini aldı. 1977'de Dr. Renate Viebahn ozonun vücuttaki etkilerini teknik olarak açıkladı.

Ülkemizde henüz spekülâtif bir tedavi olarak görülen Medikal Ozon tedavisi, dünyada etkili bir medikal tedavi ve hastalık önleyici olarak kullanılmaktadır. Batıda 100 yılı aşkın süredir ozon tedavisi kullanılmaktadır.

Güçlü antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkisi, immünomodülatör etkisi, oksijenin dokulara taşınması ve salıverilmesi üzerine olan olumlu etkisi, hızlı ve etkili yara iyileştirici özellikleri sayesinde medikal ozon çok geniş bir endikasyon spekturumunda kullanım imkanı bulmaktadır. Ozon tedavisi tek başına veya diğer tedavi yöntemlerine ek olarak etkinliklerini artırmak amacıyla bugün yaklaşık 350 hastalıkta uygulanmaktadır. Avantajları (23);

Basit uygulama yöntemleri,
Hastalarca iyi tolere edilmesi,
Hiçbir yan veya istenmeyen etki olmaması
Düşük maliyetinin olması
Pratik, güvenli ve etkili bir hastalık önleyici tedavi olması

2.4.1. Ozonun Kullanıldığı Alanlar

1. İçme suyu temizliğinde (Suların dezenfeksiyonunda)
2. Gıda endüstrisinde
3. Endüstri de soda, bira , şişe temizliğinde
4. Atık suların temizlenmesinde
5. Hava ve koku temizlemesinde
6. Soğuk hava depolarında
7. Yüzme havuzlarında
8. Renk gideriminde
9. Nitrit, amonyak gideriminde
10. Demir, mangan gideriminde
11. Yaşanan ortam havasının dezenfeksiyonun da
12. Tıbbi tedavide

2.4.2. Medikal Ozon ve Etki Mekanizması

%100 saf oksijenden elde edilmiş % 0.05 O₃-% 99.95 O₂ veya % 5 O₃ -% 95 O₂ karışımıdır. Tıbbi oksijenden elektronik boşalmalarla üç atomlu (O₃) ozon oluşur. Ozon çok yüksek oksidasyon gücüne sahip olduğu için tıpta “aktif oksijen” olarak tanımlanır. Ozonun metabolizmadaki etkisi, konsantrasyonuna ve kullanıldığı doza bağlı olarak değişiklik gösterir. Ozonun bilinen etkileri (23);

1. Bakterisidal, virusidal ve funigisidal etki.
2. Sistemik hemostazı onarıcı etki.
3. Kanın oksijen taşıma fonksiyonunun restorasyonu.
4. Pro ve anti-oksidan sistemlerin optimizasyonu.
5. Mikrodolaşım ve periferik kan dolaşımının restorasyonu.
6. Kanın pıhtılaşmasının azaltılması.
7. Hematopoezin stimülasyonu.
8. Karbohidrat, protein ve lipid gibi biyolojik substratların metabolizmalarının optimizasyonu (biyoenerjetik, biyosentetik etki).
9. Biyolojik aktif maddelerin üretiminin aktivasyonu.
10. İmmünomodülatör etki (küçük dozlarda immünoestimülasyon, yüksek dozlarda immünosüpresyon).
11. Analjezik etki.
12. Detoksifikasyon

2.4.3. Ozonlu Su

Ozonlama için distile veya iki kere distile edilmiş su kullanılması önerilir. Ozonun bozulma hızı solüsyonun hidrojen içeriğinde bağlıdır, asit ortamda ozon/oksijen gaz karışımı daha stabil iken, alkali ortamda ozon parçalanması çok daha hızlı gerçekleşir. Ozonlu distile suyun 20°C sıcaklıkta, pH 7 iken yarılanma ömrü 25-30 dakikadır. Düşük sıcaklıkta çözünmüş ozon, su içinde daha uzun süre korunur.

Suyu ozonlamak için 2500-10000 mcg/L arasında ozon konsantrasyonları kullanılır. 1 L suyun ozonlanması için gereken süre 20 dk dır. Ozon/oksijen gaz karışımının akım hızı 1 L/dk dır. Daha uzun süre ozonlama su içindeki çözünmüş ozonun miktarını artırmaz. Suyu ozonlamak için cam veya plastik bir kap kullanılır, kapağı contalı olmalı ve kapakta ozon/oksijen karışımını vermek için özel yayıcı ve artık ozonu parçalayıcıya götürecek başka bir çıkışı olmalıdır.

Gastroenterolojide; gastrit, özefajit, peptik ülser ve kronik kolesistitte oral alımı endikedir. Kolit, proktit, anal fistül ve primer olarak anüs bölgesindeki operasyonlardan sonra ozonlu su ile lavman ve rektal yıkamalar tavsiye edilir. Yüksek miktarda aktif oksijen içeren taze hazırlanmış su (veya serum fizyolojik) üretra, mesane, abdomen yıkanmasında ve vajinal spreyleme için dezenfektan olarak çok etkilidir. KBB hastalıklarının tedavisinde, boğaz gargarası, paranasal sinüslerin yıkanması ve inhalasyon için kullanılır. Ozonlu su stomatolojide yaygın olarak kullanılır; stomatit, diş çekimi sonrası, yumuşak dokuların enfekte yaralarının tedavisi, cerrahi işlemlerden önce oral kavitenin genel dezenfeksiyonunda da kullanılır.

Ozonun yarı ömrü distile su içinde, oda ısısında yaklaşık 30 dakika olduğundan, ozonlu suyun elde edilmesinden hemen sonra kullanılması önerilir. Yeni hazırlanmış ozonlu distile su buzdolabında yaklaşık 1 saat saklanabilir (23).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar ve Çalışma Düzeni

Ağırlığı 1500-2000 gr arasında değişen 38 adet dişi beyaz Yeni Zellanda tavşanı denek olarak seçildi. Çalışma planımıza göre denekler 3 gruba ayrıldı; grup I ve II'deki deneklerde transüretal intravezikal hidroklorik asit (HCl) instillasyonu ile kimyasal sistit oluşturuldu. Detayları aşağıda belirttiğimiz üzere kimyasal sistit oluşturulduktan sonra, grup I'deki deneklerde transüretal intravezikal olarak haftada iki kez ozonlu serum fizyolojik, grup II'deki deneklere ise transüretal intravezikal %0.9 NaCl instillasyonu uygulandı. Grup III'deki deneklere ise aynı stresi oluşturmak amacıyla kimyasal sistit oluşturulmaksızın, transüretal intravezikal olarak %0.9 NaCl instillasyonu uygulanacak şekilde düzenlendi. Tüm deneklere belirlenen uygulama, tedavi ve takip süresi sonrası sonrası sistektomi ve takibinde sakrifikasyon uygulandı. Mesanedeki histolojik değişiklikleri göstermek amacıyla histopatolojik inceleme yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerden, çalışma öncesi alt üriner sistem enfeksiyonu varlığını değerlendirmek amacıyla alınan idrar örnekleri, kültür ortamında incelendi. 8 denekte koloni sayısı 300 CFU/ml'den fazla olarak saptandı ve çalışma dışı kabul edildi.

3.2. Deneklerde Kimyasal Sistit Oluşturma

Grup I ve II'deki deneklere intramusküler, 50 mg/kg ketamin, 10 mg/kg ksilazın uygulaması ile anestezi sağlandıktan sonra, kimyasal sistit oluşturmak için birer seans hidroklorik asit (0.2 ml, 0.4 N HCl) instillasyonu uygulandı (24,25). Bu uygulama için, steril 8 f feeding sonda transüretral olarak implante edildi. Mesanedeki idrar aspire edildikten sonra HCl, transüretral olarak instille edilip 4 dakika beklendi. Deneklere her instillasyon öncesi, üriner enfeksiyonlara yönelik profilaksi amaçlı ciprofloxacın (20 mg/kg i.m.) ile antibiyoterapi uygulandı (24).

3.3. Tedavi Protokolü

HCl ile kimyasal sistit oluşturulduktan bir hafta sonra, haftada iki seans olmak üzere toplam üç haftalık ozon terapisine başlandı. Ozonun sistitli mesanedeki etkilerinin erken dönem sonuçlarını değerlendirme amacıyla birinci haftanın sonunda, grup I-a (n:5), grup II-a (n:5) ve Grup III-a'daki (n=5) denekler, geç dönem etkilerini değerlendirmek amacıyla da üçüncü haftanın sonunda Grup I-b (n:5), Grup II-b (n:5) ve Grup-III-b'deki(n:5) deneklerin mesaneleri histopatolojik olarak incelendi.

3.3.1. Grup I-a (n=5) : Kimyasal sistit oluşturulduktan yedi gün sonra deneklere transüretral olarak toplam 2 doz, haftanın 4 ve 7. günlerinde, 20-25 mcg/mL ozon içeren 2 ml %0.9 NaCl solüsyonu 8 f üretral feeding sonda aracılığıyla intravezikal olarak transüretral yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca ozon içeren %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Birinci haftanın sonunda, ozonlu solüsyonun erken dönem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3.2. Grup I-b (n=5) : Kimyasal sistit oluşturulduktan sonra deneklere, transüretal olarak toplam 3 hafta boyunca (6 doz), haftanın 4 ve 7. günlerinde, 20-25 µg/mL ozon içeren 2 mL %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal 8 f üretal feeding sonda aracılığıyla transüretal yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca ozon içeren %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Üçüncü haftanın sonunda, ozonlu solüsyonun geç dönem etkilerini değerlendirmek amacıyla, denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3.3. Grup II-a (n=5) : Kimyasal sistit oluşturulduktan yedi gün sonra deneklere transüretal olarak toplam 2 doz, haftanın 4 ve 7. günlerinde 2 ml %0.9 NaCl solüsyonu 8 f üretal feeding sonda aracılığıyla intravezikal olarak transüretal yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Birinci haftanın sonunda, erken dönem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla, denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3.4. Grup II-b (n=5) : Kimyasal sistit oluşturulduktan sonra deneklere, transüretal olarak toplam 3 hafta boyunca (6 doz), haftanın 4 ve 7. günlerinde 2 ml %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal 8 f üretal feeding sonda aracılığıyla transüretal yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Üçüncü haftanın sonunda, ozonlu solüsyonun geç dönem etkilerini değerlendirmek amacıyla, denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3.5. Grup III-a (n=5) : Deney hayvanlarında kimyasal sistit oluşturmaksızın, transüretal yoldan haftanın 4 ve 7. günlerinde 2 cc, %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal 8 f üretal feeding sonda aracılığıyla transüretal yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Birinci haftanın sonunda, erken dönem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla, denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3.6. Grup III-b (n=5) : Deney hayvanlarında kimyasal sistit oluşturmaksızın, transüretal yoldan toplam 3 hafta boyunca (6 doz), haftanın 4 ve 7. günlerinde 2 cc, %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal 8 f üretal feeding sonda aracılığıyla transüretal yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Denekler üçüncü haftanın sonunda sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Denekler öldürücü doz olan 200mg/kg pentobarbital ile sakrifiye edildiler. Takiben denekler abdominal orta hat insizyon ile eksplore edildi. Üreterler bulunup bağlandı. Transüretal olarak yerleştirilen kateterden % 10'luk formalin ile mesane distansiyonu sağlandı ve mesane açıldı. Doku örnekleri alınıp parafine yatırıldı, 4 µm' luk parçalar mikrotom yardımıyla ayrıldı ve hematoksin-eosin (H&E) ile boyanıp inflamatuvar değişiklikler ve lökosit sayıları, toluidine blue ile de mast hücreleri değerlendirildi. Slayt görüntülemeleri için Olympus BX50 ışık mikroskobu ve Olympus PM10SP fotoğraf makinesi kullanıldı. İntravezikal instillasyon sonrası lökosit infiltrasyonunun şiddetini değerlendirmek amacıyla her bir spesmen on eşit alanda incelendi, lökosit infiltrasyonu her alanda $\times 400$ büyütme ile değerlendirilip aşağıdaki skalaya göre değerler verildi.

- 0: ekstrasvasküler lökosit yok,
- 1: < 20 lökosit
- 2: 20–45 lökosit
- 3: > 45 lökosit

Elde edilen toplam değer 100 ile çarpılarak lökosit sayısı hesaplandı. Mast hücre sayısı için de, her bir spesmenin rastgele 10 alanında sayılan mast hücre sayısının ortalaması alınarak mast hücre sayısı hesaplandı (26).

3.3.8. Ozon Dozunun Hesaplanması

Ozon jeneratörü olarak MEDOZONS-BM kullanıldı. Solüsyonun ozonlanması için kullanılan ozon konsantrasyonu 20-25 mcg/mL olarak hesaplandı. Serum fizyolojik içinde çözünen ozon konsantrasyonu, verilen gaz karışımındaki ozon konsantrasyonunun yaklaşık % 20'si olup, bozunum katsayısı 0,2 dir. Hastaya infüze edilen ozonun dozu ise, aşağıda belirtildiği şekilde hesaplandı (23):

$$\text{Tedavi Dozu (mcg)} = 0.2 \times \text{konsantrasyon } O_3 \text{ (mcg/L)} \times \text{serum hacmi (L)}$$

30 dakikalık tedavi sürecinde deneğe infüze edilen toplam doz, sürekli ozonlama yöntemi ile hesaplanan dozun % 67'sidir.

$$\text{İnfüze Edilen Doz (mcg)} = 0.67 \times 0.2 \times \text{konsantrasyon } O_3 \text{ (mcg/L)} \times \text{serum hacmi (L)}$$

3.3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda “SPSS 11 for Windows” istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Karşılaştırılacak ikili gruplar arasında Wilcoxon Ranks eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Karşılaştırılacak grup sayısı ikiden fazla olduğundan tekrarlı ölçümlerde Friedman varyans analizi kullanıldı. Önemlilik belirlenmesi durumunda ise Wilcoxon Ranks testi ile önemliliği oluşturan gruplar belirlendi.

4. BULGULAR

Deneklerin ortalama ağırlıkları grup I, grupII ve grup III için sırasıyla, 1700 ± 200 kg, 1800 ± 150 kg, 1750 ± 100 kg olarak ölçüldü. Gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmanın erken dönem verileri değerlendirildiğinde, ozon tedavisi alan grubun (grup Ia) mast ve lökosit hücre sayılarının, %0.9 NaCl alan gruba (grup IIa) ve kontrol grubuna (grup IIIa) göre belirgin azaldığı gözlemlendi. Bu veriler ışığında yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre de istatistiksel anlamlı farklılık gösterildi (mast ve lökosit hücreleri için sırasıyla $p=0.015$, $p=0.015$) (**Tablo 4, Grafik 1-2**). Çalışmanın geç dönem verileri değerlendirildiğinde ise ozon tedavisi alan grupta (grup Ib), lökosit ve mast hücre sayılarının, grupIIb ve IIIb'e göre belirgin azaldığı gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizde bu değişimin de anlamlı farklılık içerdiği gösterildi (mast ve lökosit hücreleri için sırasıyla $p=0.012$, $p= 0.015$) (**Tablo 5, Grafik 1-2**).

Tablo 4. Erken dönemde grupların lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması

Hücre Sayısı	Grup Ia	Grup IIa	Grup IIIa	P <0,05
Mast	0,1-1 (0,34)	1-3 (1,52)	0,1-1 (0,12)	0,015
Lökosit	100-1000 (400)	1000-1400 (1180)	100-200 (120)	0,015

Tablo 5. Geç dönemde grupların lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması

Hücre Sayısı	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	P < 0,05
Mast	0,1-1 (0,3)	1-3 (1,66)	0,1-0,2 (0,14)	0,012
Lökosit	100-500 (220)	1000-3000(1500)	100-200 (160)	0,015

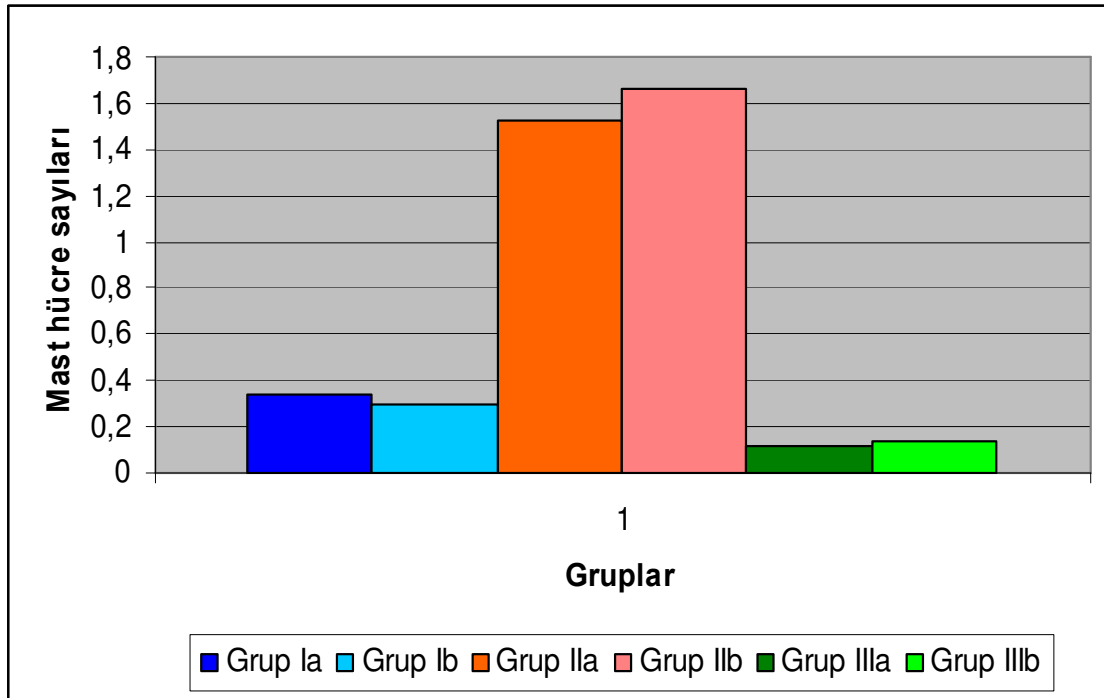
Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise erken ve geç tedavi kolları arasında lökosit ve mast hücre sayılarının, ozon tedavisi alan grupta erken döneme kıyasla geç dönemde daha az olduğu görüldü ancak, yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (**Tablo 6**). %0.9 NaCl tedavisi alan grupta erken ve geç dönem tedavi kollarında, lökosit ve mast hücre sayıları arasında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı. ($p>0.05$) (**Tablo 7, Grafik 1-2**).

Tablo 6. Ozon tedavisi alan grubun erken ve geç dönem lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması

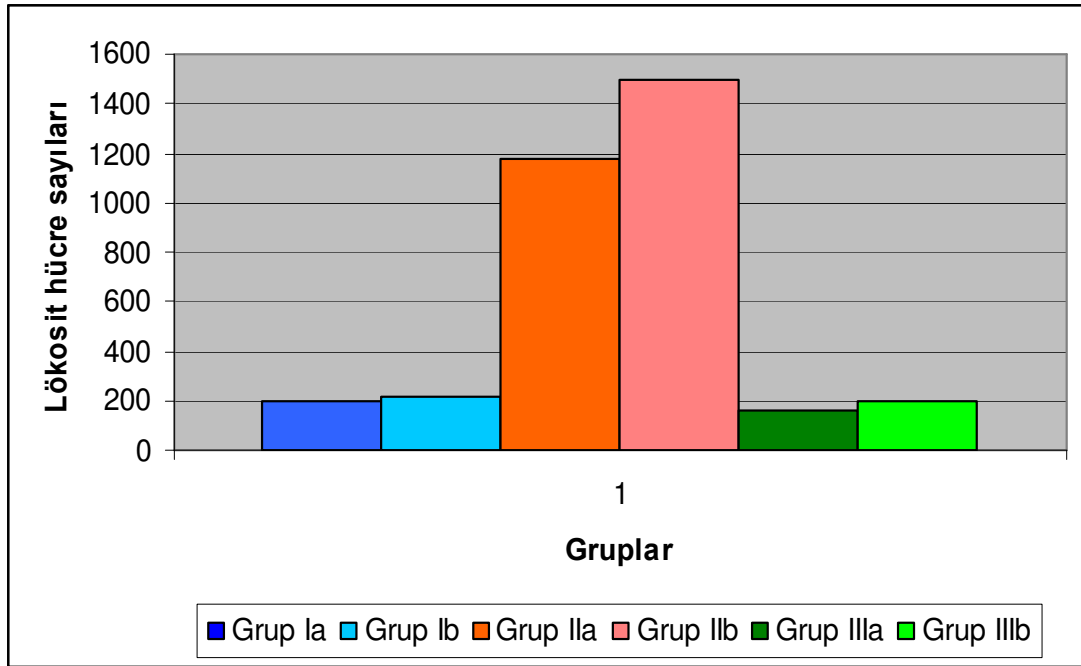
Hücre Sayısı	Grup Ia	Grup Ib	P
Mast	0,1-1(0,34)	0,1-1(0,3)	0,317
Lökosit	100-1000 (400)	100-500 (220)	0,180

Tablo 7. %0.9 NaCl tedavisi yapılan grubun erken ve geç dönem lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması karşılaştırması

Hücre Sayısı	Grup IIa	Grup IIb	P
Mast	1-3 (1,52)	1-3 (1,66)	0,102
Lökosit	1000-1400 (1180)	1000-3000 (1500)	0,414



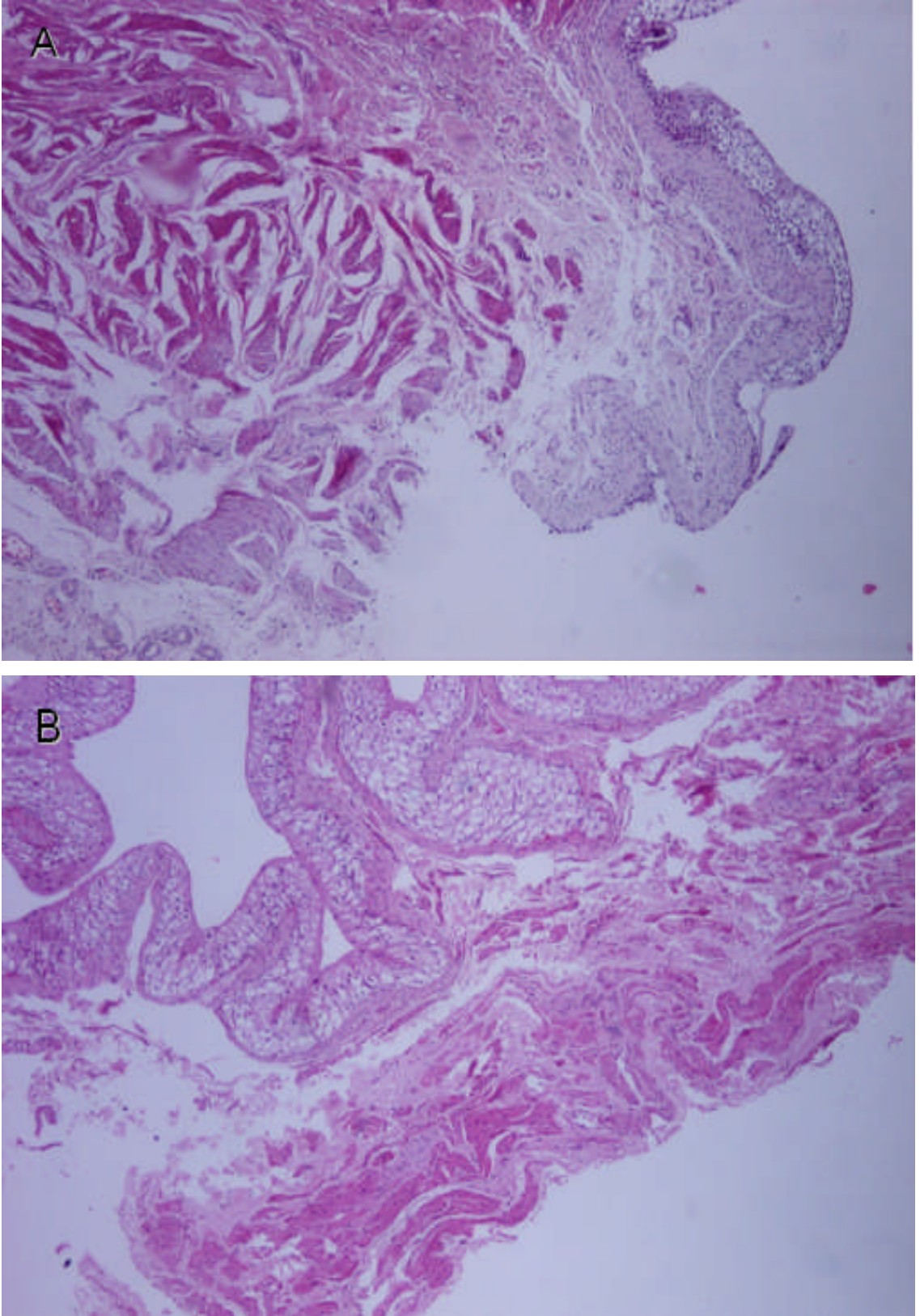
Grafik 1. Mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı. Mast hücrelerinin grup II'de grup I ve III'e göre belirgin yüksek olduğu grafik olarak da gösterilmiştir.



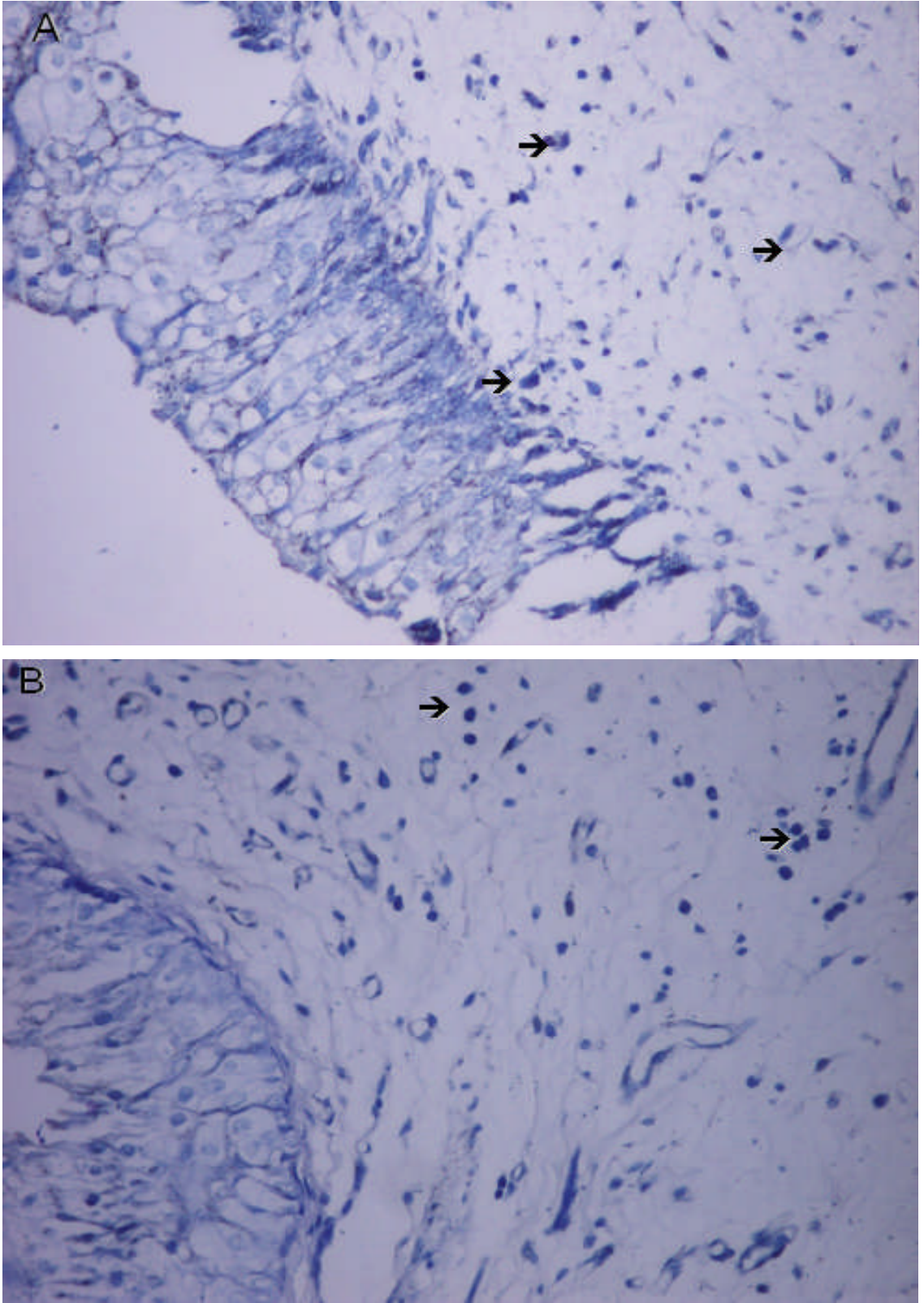
Grafik 2. Lökosit hücre sayılarının gruplara göre dağılımı. Lökosit hücrelerinin grup II'de grup I ve III'e göre belirgin yüksek olduğu grafik olarak da gösterilmiştir.

Her grubun histopatolojik değerlendirmesi hematoxylin-eosin (H&E) ve toluidine blue ile yapıldı. Ozon tedavisi uygulanan deneklerden oluşan grup Ia (2 seans tedavi) ve grup Ib (6 seans tedavi)'deki deneklerin mesane örneklerinde, mukozal bütünlüğün korunduğu, oluşan enflamasyona yanıt olarak, bazal membranda az sayıda mast ve lökosit hücresinin varlığı gösterildi (**Resim 2-3**). Bu bulgular sonucunda, kimyasal sistit tedavisinde, 20-25 mcg/mL ozon içeren %0.9 NaCl solüsyonunun intravezikal instillasyonu ile enflamatuvar hücrelerin baskılandığı saptandı.

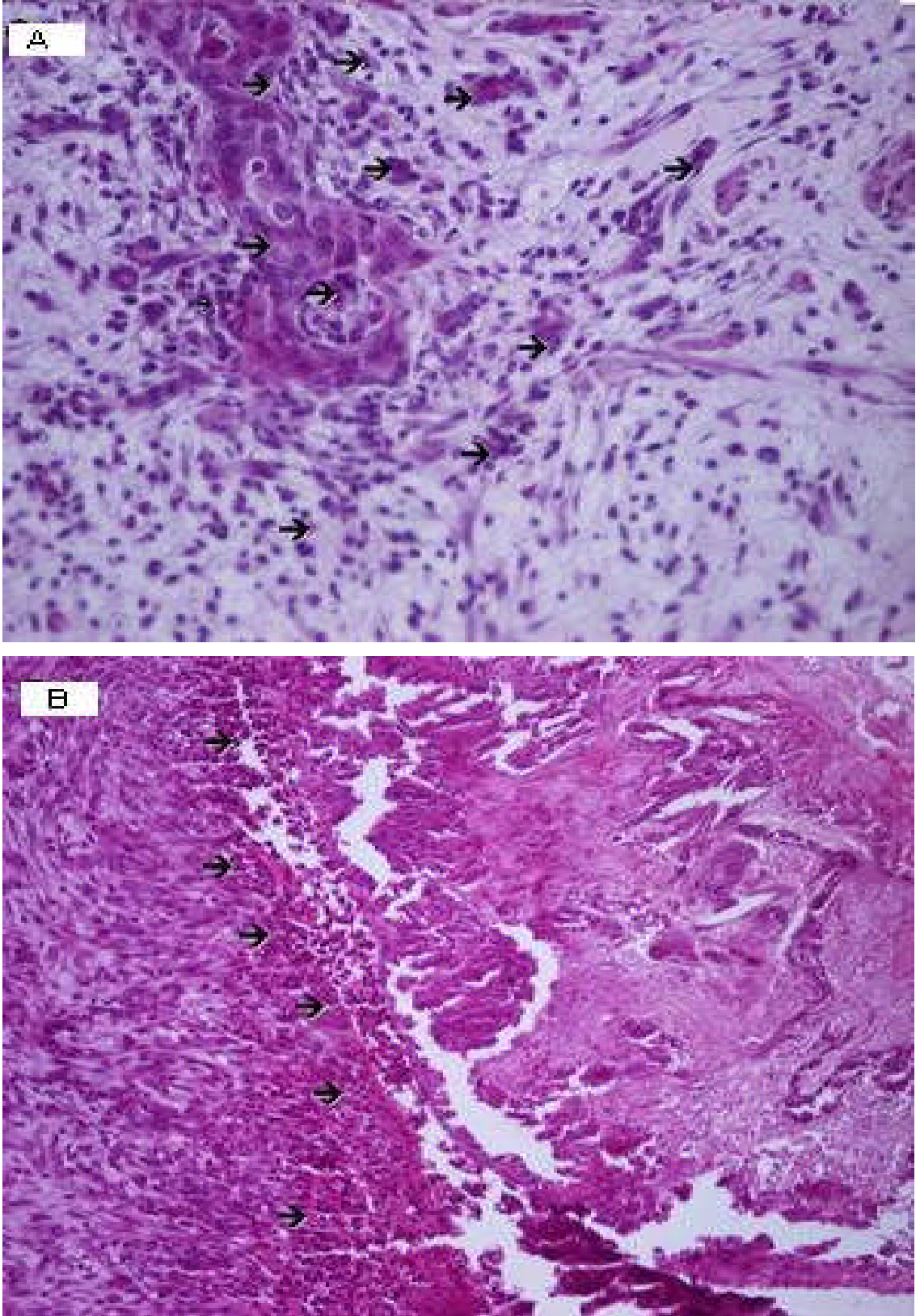
%0.9 NaCl uygulanan deneklerden oluşan, grup IIa (2 seans tedavi) ile grup IIb (6 seans tedavi)'deki deneklerin mesane örneklerinde, mukozal bütünlüğün bozulduğu, oluşan enflamasyona yanıt olarak, bazal membranda çok sayıda mast ve lökosit hücresinin varlığı gösterildi (**Resim 4-5**). Bu bulgular sonucunda, kimyasal sistit tedavisinde %0.9 NaCl'in intravezikal instillasyonunun, enflamatuvar hücreleri baskılamadığını, yani tedavi edici etkisinin olmadığını göstermektedir.



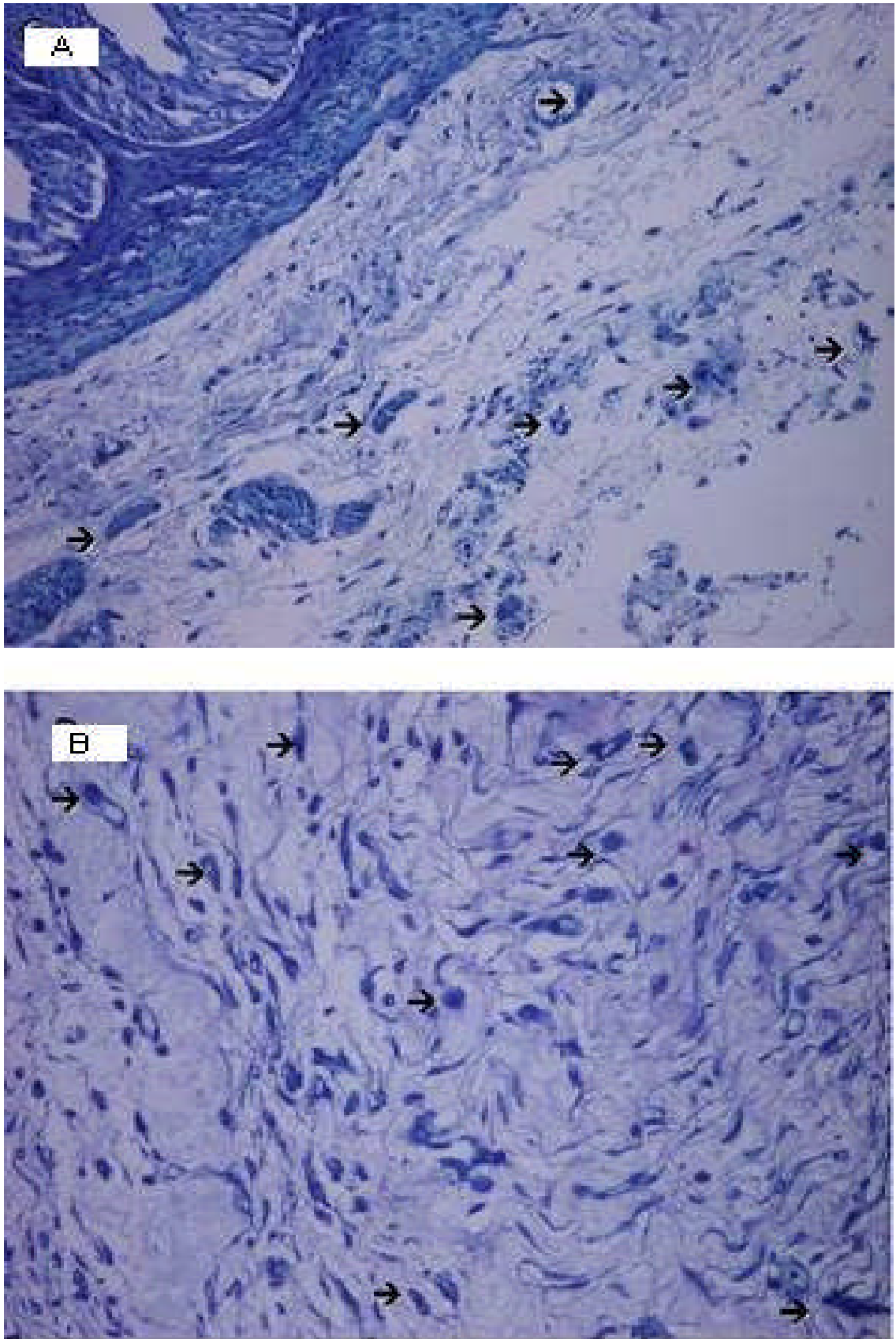
Resim 2. *Sınırlı enflamatuvar değişiklikler, normale yakın mukozal bütünlük, sınırlı lökosit hücreleri (Hematoxylin & Eosin ile grup Ia ve Ib’de lökosit hücre yapıları; (A) x 40, (B) x 40).*



Resim 3. *Sınırlı enflamatuvar değışiklikler, normale yakın mukozal bütünlük, sınırlı mast hücresi (Toluidine Blue ile grup Ia ve Ib’de mast hücre yapıları; (A) x 200, (B) x 200).*



Resim 4. Oluşan enflamasyona bağlı bozulmuş mukozal bütünlük, çok sayıda lökosit hücreleri (Hematoxylin & Eosin ile grup IIa ve IIb’de lökosit hücre yapıları; (A) x 200, (B) x 100).



Resim 5. Oluşan enflamasyona bağlı bozulmuş mukozal bütünlük, çok sayıda mast hücreleri (Toluidine Blue ile grup IIa ve IIb’de mast hücre yapıları; (A) x 100 ,(B) x100).

5. TARTIŞMA

IC, etiyolojik olarak multifaktoriyel bir hastalık olup, bununla bağlantılı olarak gerek tanı gerekse tedavi seçenekleri açısından günümüzde yetersizlikler içermektedir. Mevcut tedavi metodları ile hastalarda, sınırlı semptomatik ve histopatolojik iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca klinik düzelme gösteren hastaların çoğunda semptomlar bir süre sonra tekrarlayabilmektedir (10). Kyoto'daki IC konulu uluslararası toplantıda, IC'nin tanı ve tedavisine yönelik bilimsel temeller gözden geçirilmiş, bir çok tanı ve tedavi yönteminin yetersiz olduğu onaylanmıştır (27). Bu veriler ışığında IC tedavisinde hem histopatolojik hem de semptomatik düzelme sağlayabilecek ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Daha önceleri dezenfeksiyon ve sterilizasyon amacıyla kullanılan bir ajan olan ozon, günümüzde medikal tedavinin yetersiz olduğu bir çok hastalıkta kullanılmakta ve etkin sonuçlar gözlenmektedir (23).

Ozon, elektronlara güçlü bir afiniteye sahiptir, bu da ozona oksidatif özellik kazandırmaktadır (28). Bir çok araştırmacı tarafından, ozonun fagositozu stimüle edici etkisinin lokal etki yoluyla olduğu açıklanmıştır. Çok sayıda endojen ve eksojen faktöre cevap olarak, oksijen kullanımında ani artıştan dolayı nötrofillerin metabolik aktivasyonu gerçekleşir. Aktif oksijen formları, enfeksiyöz ajanlar üzerinde öldürücü etkili olup, yıkım ürünleri ve bu ajanlar daha sonra fagositlerce yok edilir. Bu aktivitede ozonun, fagositleri nasıl stimüle ettiği açık olmamakla birlikte, sitokinlerin hafif stimülatörü gibi davranarak periferik insan dolaşımındaki mononükleer hücreleri etkilediği gösterilmiştir (29,30). 1990'da V. Bocci (31), ozon etkisi altında (interferon-gama) IFN- γ 'nın arttığını saptamış, daha sonra da çok sayıda sitokinin ozon tedavisi ile arttığını gösterilmiştir.

Ozon immünomodülator etkisini, lenfosit ve monositlerde enerji üretimini artırarak, kronik enfeksiyonlarda da, H_2O_2 'nin lökositlerde üretimini indükleyerek fagositozu stimüle etme yoluyla gösterir. Ozon, başta interlökinler olmak üzere sitokin üretimini de artırır. Sitokinler de bozulmuş olan hücrel ve hümorale immüniteyi normalize ederler. Hücre bağımlı immünitenin etkinliğini T hücrelerinin artışı yoluyla, hümorale immüniteyi ise immünglobulin sentezinden sorumlu olan B lenfositlerin aktivitesini regüle ederek sağlar. Böylece ozon tedavisi immünmodülator etki gösterir (28,32).

Ozon tedavisinde, gaz karışımının % 95-99'u oksijen olsa da, tedavinin ana hedefi direkt olarak kanı oksijenlendirmek değildir. Tüm tedavi amaçlı uygulama şekillerinde arteriyel O_2 basıncında in vivo olarak çok az artış olur ve klinik olarak önemsiz kabul edilir. Literatür verileri ışığında ozon tedavisi etkisini; dezenfektan, immünomodülator, hipoksik dokularda vazodilatasyon ile oksijen sağlanması ve hemoglobin-oksijen (HbO_2) dissosiyasyon eğrisinde sağa kayma, büyüme faktörlerinin salınımı (PDGF–Platelet derived growth faktör, TGF- β 1–Transforming growth factor- β 1 vs) dolayısıyla doku iyileşmesini hızlandırarak, ani hemostatik değişim nedeniyle hormonal salınımına etki ile sağlamaktadır. Bir çok çalışmada görüldüğü üzere ozon, en önemli etkisini antioksidan savunma kapasitesini artırarak, genel ve lokal bir antienflamatuar etki ile sağlamaktadır (28,31-34).

Ozonun in vivo ortamda toksisitesini değerlendirmek amacıyla ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; hızlı intravenöz ozon (0.07 mmol/100g) uygulamalarında, az dahi olsa akciğerler başta olmak üzere toksik etkili olabileceği saptanmıştır (35). Bocci (32, 36), insan kanının ozonlanması için kullanılacak ozon konsantrasyonunun 0.21-1.68 mM değerleri arasında olması gerektiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise 3.36 mM değerinin üzerindeki dozların hemolize neden olabileceği bildirilmiştir (36). İntravezikal uygulamalarda önerilen doz aralığı ise, 20-25 mcg/mL'dir (23,37). Yaptığımız çalışmada, ozon tedavisi alan gruptaki deneklerde toksisiteyle ilgili hiçbir bulguya rastlanılmadı, bu da önerilen dozda ozon uygulamasının toksik etkisinin olmadığını desteklemektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, sisplatin nefrotoksisitesine yönelik rektal ozon insuflasyonu uygulanan deneklerin serum kreatinin düzeylerinin düştüğü, süperoksit distimulaz, katalaz ve glutatyon peroksidazın inhibe olduğu gözlenmiştir. Böbrek dokusunun ozon uygulanan deneklerde toksik etkidenden daha hızlı temizlendiği bildirilmiş ve bu etkisi sayesinde böbreği oksidatif hasardan koruyabileceği düşünülmüştür. Dokudaki hızlı iyileşmenin sebebi olarak da ozonun böbrekte stimüle ettiği antioksidan enzim aktivitesi gösterilmiştir (38-40). Renal dokudaki apoptotik markerlerden olan Bax proteini ekspresyonunun önlenmesinin de bu mekanizmada önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (41).

Deneysel renal iskemi sonrasında rektal insuflasyon yoluyla, ozon tedavisi uygulanan denek böbreklerinde morfolojik değişiklik oranı %30 iken, saf oksijen uygulanan denek böbreklerinde morfolojik değişiklik oranı %88 olarak saptanmıştır (39). Jos'e Luis Calunga ve arkadaşlarının (42) 2005 yılında yaptığı bir başka deneysel çalışmada, subtotal nefrektomi uygulanan ratlara rektal ozon insuflasyonu uygulanmış ve ozon tedavisi alan deneklerde, böbrekteki kompanzasyon mekanizmasının ozon tedavisi almayan deneklere oranla daha aktif olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucundan; ozon tedavisinin deneklerdeki vasküler hasarı, anjiogenezisi arttırarak ve oksidatif hasarı geri çevirerek önlediği düşünülmüştür.

Streptomisin, izoniazid, rifampisin ve kanamisin dirençli mikobakterium tüberkülozis suşlarına karşı medikal tedavi ile birlikte ozon tedavisi uygulanan deneysel çalışmalarda, akciğer dokusundaki lezyonun daha küçük olduğu, tüberküloz mikroorganizmalarının izoniazide hassaslaştığı gösterilmiştir. Ozon tedavisinin, ilaca direnç gelişimini önlenmesine ek olarak, mikroorganizmanın da ilaca olan hassiyetini arttırdığı saptanmıştır (43-45).

Üriner sistem enfeksiyonları, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalardan kaynaklanıyorsa, intravezikal ozonlu salin kullanımı ile bakterilerin ilaç direncinin azaldığı gösterilmiştir (46). Özellikle enterokok, proteus ve koli basili çoğalmasında ozonun baskılayıcı rolü ve/veya uygulanan deneklerde bu mikroorganizmaların kültürde üreme konsantrasyonlarında belirgin azalma sağlandığı da gösterilmiştir (47,48). Ozonun bu etkisinin bakterisidal ve anti-inflamatuvar etki ile olduğu düşünülmüş olup, dizüri semptomunu tamamiyle ortadan kaldırabildiği savunulmuştur (46).

Kronik üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak ozon / oksijen gaz karışımı hacminin 20-40 ml, konsantrasyonun da 10000 mcg/L olması önerilmektedir. Tedavi amaçlı uygulamada, ozonun boşaltılmış mesaneye kateter yoluyla instille edilerek, ortalama 30 dakika mesane içinde tutulması tavsiye edilmektedir (49,50). Çalışmamızda, deneklerin çalışma öncesi ve sonrasında alınan idrar örneklerinde koloni sayıları 300 CFU/ml'den az olarak saptandı (koloni sayısı 300 CFU/ml'den fazla saptanan ve çalışmanın başında, çalışma dışı bırakılan 8 denek hariç). Bu da ozonun çalışmamızda, bakterisidal etki ile değilde daha çok antienflamatuvar ve immünomodülatör etki ile fayda sağladığını destekler niteliktedir.

İmmun sistemi hasarlı olan hastalarda ortaya çıkan dirençli enfeksiyonlarda, ortopedik ve vasküler problemleri olan hastalarda ozon tedavisinin tek başına veya medikal tedavi ile kombine edilerek kullanılmasının uygun olacağı görüşü oluşmuştur (34,51). Di Paolo ve arkadaşlarının (52) 2002'de yaptığı bir vaka sunumunda nekrotizan fasiitis oluşan bir diyaliz hastasına ozonu, ekstrakorporeal kan oksijenlenmesi ve ozonlanması tekniği yoluyla uygulanmıştır (otohemoterapi). Bu uygulamanın henüz uzun dönemli sonuçlarının olmamasına ve rutinde kullanılmamasına rağmen, tedavide başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir.

Metodolojide kurguladığımız hayvan modelinde, deneysel sistit ve bunun ozon ile tedavisi hakkında henüz randomize edilmiş insan modeli çalışmaları yapılmamıştır. Ancak Bernardino Clavo ve arkadaşları (37) bir vaka sunumunda, radikal prostatektomi sonrasında lokal nüks gelişen bir hastaya radyoterapi uygulamış. Tedavi sonrasında radyasyonun indüklediği sistite yönelik, 10 gün boyunca intravezikal olarak, sodyum hyaluronat ile kombine edilmiş ozonlu serum tedavisi verilmiştir. Hastada ilk haftadan itibaren makroskopik hematürinin kaybolduğu, üçüncü haftadan itibaren idrar tetkikinde hematürinin kalmadığı, sekizinci haftanın sonunda ise, yapılan sistoskopik ve patolojik incelemeler sonucunda doku hasarının iyileştiği ve sonuçta; ozonun hasarlı dokuda oksidatif hasarı geri çevirerek etki gösterdiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda sistit oluşturulan deneklere ozon tedavisi ile kombine, GAG tabakasını onaran herhangi bir madde uygulanmadı. Böylece ozon tedavisinin tek başına mesane üzerinde oluşturduğu histopatolojik değişimleri gözlemlemeyi amaçladık. Verilerimiz ışığında sadece ozon tedavisinin mesane mukozası ve bazal membran bütünlüğünün sağlanmasında yeterli olabileceği gösterildi (Resim 2-3).

İC tedavisinde kullanılan bir başka metod da mesane hidrodistansiyonudur. Sonuçları hastaya göre değişebilmektedir ve düzelme olduğu takdirde bunun ne kadar süreceğini tahmin etmek mümkün olmamaktadır. Çoğu hastada semptomlar 3 ay içinde tekrarlamaktadır (8-10,53). Çalışmamızda hidrodistansiyonun tedavi edici etkisinden uzak kalmak için, deneklerin mesaneleri olağan kapasitelerinin daha altında ozonlu serumla instille edildi. İntravezikal ozon tedavisiyle beraber hidrodistansiyon uygulanmasının hem semptomatik hem de histopatolojik daha fazla düzelme sağlayacağı düşüncesini taşımaktayız. Bir sonraki çalışma aşaması olarak değerlendirmeyi planlıyoruz.

Son yıllarda oksijen tedavisinin farklı bir yöntemi de medikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi (HOT) olarak adlandırılan bu yöntem uygulama kolaylığı, etkinliği ve maliyetinin düşük olması sebebiyle özellikle doku oksijenasyonunun bozulduğu patolojilerde (nekrotizan fasitis, doku yanıkları ..vs) tercih edilmektedir. Ürolojide ise Weis ve arkadaşları (54), 13 hastalık bir çalışmada radyasyona bağlı gelişen sistiti bir hasta hariç başarı ile tedavi ettiklerini

bildirmişlerdir. HOT'den kaynaklanan yan etkiler minimal düzeyde görülmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisi (HOT) sonrasında 30 dakika ile 4 saat arasında değişen sürelerle yüksek doku oksijen düzeyleri devam etmektedir. Relatif hipoksi dönemleri içeren değişmeli HOT uygulamaları; doku iyileşmesi için gerekli anjiogenezis, fibroblast proliferasyonu, kollajen formasyonu ve lökosit aktivasyonu sağlamaktadır. HOT kaynaklı yüksek doku oksijenasyonuna bağlı olarak dokuların daha fazla iskemik olması önlenmektedir. Bu etkilerine bağlı olarak HOT, radyasyon sistiti tedavisinde iyi sonuçlar vermiştir (55). Ozon tedavisi ise bu etkilerinin yanı sıra bakterisidal, virusidal, immünomodülatör ve antienflamatuvar etki ile ek yarar sağlamaktadır (23,28,30-32,34,47,48). Ozon tedavisiyle kıyaslandığında, HOT tedavisinin dezavantajları ise; ilk HOT'nin hemen sonrasında artmış DNA hasarı saptanmış olup bir gün sonrasında hiçbir etki görülmemiştir (37), HOT'inde yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı gerekli olup, tedavi edici etkisi kısa süreli olmakta ve tedavi süresi uzamaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, haftada iki seans olmak üzere toplamda 6 seans ozonlu salin uygulamanın yeterli doku iyileşmesi sağladığı görülmüştür (Resim 2-3).

Plastik cerrahi ve Nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşan botulinum toksini A (BTX-A), uygulandığı bölgede kas denervasyonuna neden olarak kasılmayı inhibe etme yoluyla etki göstermektedir. IC tedavisinde BTX-A'nın, alt üriner sistemdeki sinir terminallerinden asetilkolin ve norepinefrin salınımını inhibe ederek etki gösterdiği bildirilmiş olup son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan uzun dönemli takiplerde BTX-A'nın, mesane kasında atrofiye neden olduğu da gösterilmiştir (56). Literatürde ozon tedavisinin uzun dönem takibine yönelik bir veriye rastlamadık. Ancak, yapılan çalışmalarda, ozonun uygulandığı dokularda morfolojik değişikliğe neden olmadığı bunun aksine morfolojik değişiklikleri sınırladığı gösterilmiştir (39). Çalışmamızda ozon tedavisi uygulanan grupların mesanelerinde; normale yakın mukoza, sağlam epitel ve bazal membran tabakasının varlığı gözlenmiştir. Ozonun bu etkilerini kapiler anjiogenezis, fibroblast proliferasyonu ve kollajen formasyonunu artırıp, ödemi azaltıcı etkisi ile oluşturduğu düşünülmektedir.

Literatür verilerini incelediğimizde, kimyasal sistit oluşturulan deneklerde %0.9 NaCl'ün IC, tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir (26). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %0.9 NaCl tedavisinin lökosit ve mast hücrelerinin sayısını ne erken dönemde ne de geç dönemde etkilemediği gösterilmiştir (Tablo 7). Literatür verilerinde, IC'te yalnız ozon tedavisi yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan orijinal nitelikli olup, bulgularımız ozon tedavisinin erken dönemde daha fazla olmak üzere söz konusu enflamatuvar hücreleri kontrol grubuyla kıyaslanabilir düzeyde azalttığı yönündedir (Tablo 4,5).

Gerek maliyetinin gerekse yan etkilerinin az olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle ozon, IC'de tercih edilecek tedavi yaklaşımlarından biri olmaya adaydır. Bununla beraber ozon tedavisinin uzun dönem etkilerinin, mesane kapasitesi ve kompliansı üzerine olan fonksiyonel etkilerinin, GAG tabakasının onarımını sağlayan diğer yöntemler ile kombine kullanılmasının, ozonun saptadığımız akut topikal etkilerini ne derecede etkileyeceğini belirlemek için geniş kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Kliniğimizde yapılan bu araştırmada, aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

- İntravezikal ozon tedavisi ile enflamatuvar hücrelerden olan mast ve lökosit hücrelerinin baskılandığı, mesane mukoza bütünlüğünün korunduğu ve böylece histopatolojik düzelme sağlandığı gösterilmiştir.
- İntravezikal ozon tedavisi; kullanım kolaylığı, yan etki profilinin az olması, maliyetinin ucuzluğu, ayaktan uygulanabilir olması ve hastalarca iyi tolere edilebilir olması bakımından, IC tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olabilir.
- İnterstisyel sistit günümüzde halen etiyolojisi kesinleşmemiş, mesanenin multifaktoriyel, enflamatuvar bir hastalığı olmakla beraber mevcut tedavi yaklaşımları ile hastalığı tedavi eden hastalarda standart tedavi protokolleri tam olarak oluşmamıştır.
- İnterstisyel sistit tedavisinde kullanılan diğer medikal yaklaşımlarla, intravezikal ozon kombinasyon tedavisi sonuçlarını değerlendiren kapsamlı çalışmalarla beraber, ozon tedavisinin uzun dönemdeki etkilerini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Lewis.Warren H. The Urinary Bladder. In: Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH. Anatomy of the human body by Henry Gray (37^{ed.}). Churchill Livingstone London 1989, 1416-1421.
2. Tanagho E, McAnindo J. Smith's General Urology, (14.^{ed.}), London. Prentice-Hall International Inc, 1999 : 226-229.
3. Michael B. Chancellor, Naoki Yoshimura. Voiding Function And Dysfunction. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. Campbell's urology (8.^{ed.}). Philadelphia, W.B. Saunders Com. Volume 2-2006, 829-875.
4. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, et al . The standardization of terminology lower tract function, Scand J Urol Nephrol. 1988;114:5
5. Blaivas JG. Olsson JA. Stress incontinence; classification and surgical approach. J Urol. 1988; 139:727
6. McGuire EJ, Lytton B, Pepe V, et al: Stress urinary incontinence Am J Obstet Gynecol. 1976;47:255
7. Wein AJ, Barret DM. Flow evaluation and simultaneous external sphincter electromyography in clinical urodynamics. J Urol. 1981 Apr;125(4):538-41
8. Rabe HH, Gotoh M, Momose H. The place of cystoscopy and hydrodistension in the diagnosis of interstitial cystitis: a potpourri of opinions emanating from an International Consultation on IC in Kyoto. Int J Urol. 2003 Oct; 10 Suppl : S16-8
9. Meijlink JM. Interstitial cystitis: Diagnosis and Treatment 2004, IICPN Publ Nr 1.
10. Philip M. Hanno MD. Interstitial Cystitis And Related Disorders. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. Campbell's urology (8.^{ed.}). Philadelphia, W.B. Saunders Com. Volume 1-2002, 631-660

11. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: Report of cases. *Boston Med Surg.* 1915; 172:660-664
12. Larsen S, Thompson SA. Mast cells in interstitial cystitis. *J Urol.* 1982;54:283-286
13. Lagunoff FD, Martin TW, et al. Agents that release histamine from mast cells. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983;23:331-335
14. Yun SK, Laub DJ, et al. Stimulated release of urine histamine in interstitial cystitis. *J Urol.* 1992;148:1145-1148
15. Rickard A, Lagunoff D. A novel model for the role of mast cells in interstitial cystitis symposium. National Institutes of Health. Bethesda, 1995 January 9-11.
16. Trelstad RL. Glycosaminoglycans, mortar, matrix, mentor. *Lab Invest.* 1985; 53:1-4
17. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:385-398
18. Irwin PP, Takei M, Sugino Y. Summary of the Urodynamics. *Int J Urol.* 2003; 10(Suppl): 19-23
19. Rosamilia A, Igawa Y, Higashi S. Pathology of interstitial cystitis. *J Urol.* 2003; (10 Suppl): 11-15
20. Ehren I, Hosseini A, Lundberg JO. Nitric Oxide: a useful gas in the detection of lower urinary tract inflammation. *J Urol.* 1999;162:327-329
21. Logadottir YR, Ehren I, Fall M et al. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol.* 2004;171:1148-1150
22. Melchior D, Packer CS, Johnson TC, Kaefer M. Dimethyl sulfoxide: does it change the functional properties of the bladder wall? *J Urol.* 2003; 170:253-258
23. Bocci V. Ozone. A new medical drug. Dordrecht, the Netherlands: Springer, 2005;1-295.

24. Çayan S, Chermansky C, Schlote N, Sekido N, Nunes L, Dahiya R, Tanagho EA. The bladder acellular matrix graft in a rat chemical cystitis model: functional and histologic evaluation. *J Urol*. 2002; 168: 798
25. Rivas DA, Chancellor MB, et al. A molecular marker for the development of interstitial cystitis in a rat model: Isoactin gene ekspression. *J Urol*. 1997;157:1937-1940
26. Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, Busser BW, Saban MR. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. *J Urol*. 1999;162: 231
27. Ito T, Tomoe H, Ueda T et al. Clinical symptoms scale for interstitial cystitis for diagnosis and for following the course of the disease. *Int J Urol*. 2003;10 (suppl):S24-S26
28. Washuttl J, Viebahn R and Steiner I. Immunological examinations in patients with chronic conditions under adnlinistration of ozone/oxygen mixtures. *Ozone Sci&Engin* 1989.
29. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonetherapy today. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1996 Apr-Sep;10(2-3):31-53
30. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Silvestri S. Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transforming growth factor 1 by human blood after ozene treatment. *J Biol Requil Homeost Agents*. 1994 Oct-Dec; 8(4):108-12
31. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*. 1990 Nov-Dec;75(6): 510-5
32. Bocci V, Aldinucci C. Biochemical Modifications Induced in Human Blood by Oxygenation-Ozonation. *J Biochem Molecular Toxicology*. 2006:Volume 20, Number 3
33. Bocci V. Hyperbaric oxygen therapy (HOT) versus ozonetherapy: A Critical Evaluation. Kluwer Academic Publishers. 2002:359–362

34. Biedunkiewicz B, Tylicki L, Rachon D, Hak L, Nieweglowski T, Chamienia A et al. Natural killer cell activity unaffected by ozonated autohemotherapy in patients with end-stage renal disease on maintenance renal replacement therapy. *Int J Artif Organs*. 2004 Sep;27(9):766-71
35. Hempenius RA, Dellevoet SM, Marsman G, Koeman JH, de Vries J. Toxicity of methyl linoleate ozonide in the rat. *Toxicology*. Jun 11-1993;80(2-3):189-98
36. Travagli V, Zanardi I, Bocci V. A realistic evaluation of the action of ozone on whole human blood. *Int J Biol Macromol*. 2006 Nov 15;39(4-5):317-20
37. Bernardino Clavo et al. Intravesical Ozone Therapy for Progressive Radiation-Induced Hematuria: *The Journal Of Alternative And Complementary Medicine*. Volume 11, Number 3, 2005, Pp. 539–541
38. Gonzalez R, Borrego A et al. Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Mediators Inflamm*. 2004 Dec;13(5-6):307-12
39. Barber E, Menendez S, Leon OS, Barber MO, Merino N, Calunga JL et al. Prevention of renal injury after induction of ozone tolerance in rats submitted to warm ischaemia. *Mediators Inflamm*. 1999;8(1):37-41
40. Borrego A, Zamora ZB, Gonzalez R, Romay C, Menendez S, Hernandez F et al. Protection by ozone preconditioning is mediated by the antioxidant system in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Mediators Inflamm*. 2004 Feb;13(1):13-9
41. Borrego A, Zamora ZB, Gonzalez R, Romay C, Menendez S, Hernandez F et al. Ozone/oxygen mixture modifies the subcellular redistribution of Bax protein in renal tissue from rats treated with cisplatin. *Arch Med Res*. 2006 Aug;37(6):717-22
42. Jos e Luis Calunga et al. Ozone Therapy on Rats Submitted to Subtotal Nephrectomy: Role of Antioxidant System. *Mediators of Inflammation*. 2005;4 221–227
43. Belianin II, Shmelev EI, Martynova LP, Nikonenko BV. Use of dissolved ozone in the treatment of experimental tuberculosis in mice. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2004;(10):36-9

44. Belianin II, Martynova LP, Shmelev EI. Dissolved ozone treatment-induced change in the resistance of multi-resistant mycobacterial strain to isoniazid and rifampicin. *Probl Tuberk.* 2002;(1):46-9.
45. Dobkin VG, Sadovnikova SS, Kuz'min GP, Bondarev GB. Local ozone therapy in the complex surgical treatment of pulmonary and pleural tuberculosis patients. *Probl Tuberk.* 2001;(7):18-20.
46. Null G. Bio-oxidative therapies; Ozone: a wide-spectrum healer 1996, 212-218.
47. Li CS, Wang YC. Surface germicidal effects of ozone for microorganisms. *AIHA J (Fairfax, Va).* 2003 Jul-Aug;64(4):533-7
48. Tanner BD, Kuwahara S, Gerba CP. Evaluation of electrochemically generated ozone for the disinfection of water and wastewater. *Water Sci Technol.* 2004; 50(1):19-25
49. Rilling S, Viebahn R. *The Use of Ozone in Medicine* (Heidelberg: Haug Publishers, 1987), p.17.
50. Werkmeister H. Ozone-Oxygen Treatment under Negative Pressure in Therapy-Resistant Ulcerations. *IOA 6th Ozone World Congress.* May 1983
51. Tylicki L, Nieweglowski T, Biedunkiewicz B. The influence of ozonated autohemotherapy on oxidative stress in hemodialyzed patients with atherosclerotic ischemia of lower limbs. *Int J Artif Organs.* 2003 Apr ; 26(4):297-303
52. Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO). *Int J Artif Organs.* 2002 Dec;25(12):1194-8
53. Yamada T, Murayama T, Andoh M. Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2003;10:463-468

54. Weis JP, Neville EC. Hyperbaric Oxygen: Primary Treatment of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. J Urol. 1989;142-143
55. Norkool DM. Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. J Urol. 1993 Aug 1;150(2 pt 1):332-334
56. Smith C.P., Franks M.E., McNeil B.K. et al. Effect of botulinum toxin a on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. J Urol. 2003; 169:1896