

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNERSTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE
İNTRAVEZİKAL HYALÜRONİK ASİT,
KONDROİTİN SÜLFAT VE HYALÜRONİK
ASİT-KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYON
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Mart, 2018

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İTERSTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE
İNTRAVEZİKAL HYALÜRONİK ASİT,
KONDROİTİN SÜLFAT VE HYALÜRONİK
ASİT-KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYON
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent EROL

İSTANBUL
Mart, 2018

Yazar Bildirimi

"İTERSTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE İNTRAVEZİKAL HYALÜRONİK ASİT, KONDROİTİN SÜLFAT VE HYALÜRONİK ASİT-KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" isimli uzmanlık tezinde Dr. Yavuz Onur Danacıoğlu;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerin üreticileri ile hiçbir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek (Proje Kodu: T-UZM-2017-1067); proje amacı doğrultusunda gerekli malzemeler proje bütçesinden alınarak tamamlanmıştır.
- Tez çalışmam kapsamında üniversitemiz vizyonuna uygun araştırmalar yapılmasına imkan sağlayan başta BAP Komisyonumuz ile güler yüz ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen BAP birimi personeline teşekkürlerimi sunarım.

Mart, 2018

Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU

İmza:

- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Bülent EROL
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Yavuz Omur DANACIOĞLU



Hekimlik mesleğinin öğrenilmesi sürecinde önemli bir yer tutan uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden, insani ve ahlaki değerlerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya, tez danışmanım, sosyal ve akademik hayatta her zaman beni destekleyen, akademisyen kimliği, insani değerleri ile her zaman örnek almaktan gurur duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Bülent Erol'a, uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ve yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tanıştığımız ilk günden itibaren yetişmemde büyük emeği olan hocalarım Prof. Dr. Asif Yıldırım'a, Doç. Dr. R.Gökhan ATIŞ'a ve Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ'e, Doç. Dr. M. Selçuk SILAY'a, almış olduğum eğitimin her alanında büyük katkıları bulunan kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Turgay TURAN'a, Op. Dr. Bilal GÜNAYDIN'a, Op. Dr. Utku SARI'ya, asistanlığım boyunca sıcak ve samimi çalışma ortamını paylaştığım kendilerinden çok şey öğrendiğim abilerim ve arkadaşlarım Op. Dr. E. Sabri PELİT'e, Op. Dr. Mert KILIÇ'a, Op. Dr. Özgür ARIKAN'a, Op. Dr. Cengiz ÇANAKÇI'ya, Op. Dr. İsmail ULUS'a, Op. Dr. Özgür EFİLOĞLU'NA, Op. Dr. Meftun ÇULPAN'A, Dr. Furkan ŞENDOĞAN'a, Dr. Taha UÇAR'a, Dr. H. Özgür KAZAN'a, Dr. Kenan TOPRAK'a ve Dr. Ferhat KESER'e, Dr. Muhammet ÇİÇEK'E, Dr. Mustafa Kaan AKALIN'A tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hastanemizin patoloji uzmanlarından Doç. Dr. Şeyma ÖZKANLI'ya, üniversitemiz biyoistatistik ve tıp bilişimi anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, ihtisasım boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline, son olarak hayatımın en stresli ve yoğun günlerini geçirdiğim bu süre boyunca hayatımı güzelleştiren, varlığı ile mutluluğumu arttıran ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Yasemin DANACIOĞLU'na, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim annem Zerrin DANACIOĞLU'na, babam Necdet DANACIOĞLU'na, abim Fatih DANACIOĞLU'na ve en iyi dostum Mehmet Ölmez'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU

yavuzonurd@gmail.com

Özet

İTERSTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE İNTRAVEZİKAL HYALÜRONİK ASİT, KONDRİTİN SÜLFAT VE HYALÜRONİK ASİT-KONDRİTİN SÜLFAT KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda ratlarda oluşturulan interstisyel sistit modelinde, üç farklı intravezikal tedavi ajanı; kondroitin sülfat, hyalüronik asit ve hyalüronik asit-kondroitin sülfat kombinasyonun etkinlik açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 35 adet Wistar Albino cinsi, dişi rat dahil edildi. Ratlar kontrol, izotonik verilen, kondroitin sülfat verilen, hyalüronik asit verilen ve hyalüronik asit-kondroitin sülfat verilen gruplar olarak 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu hariç tüm deneklerde kimyasal sistit oluşturuldu. Kimyasal sistit oluşturmak için bir seans 1 ml'lik %5'lik hidrojen peroksit uygulandı. Kimyasal sistit oluşturulduktan sonra tüm deneklere intravezikal tedaviler uygulandı. Tedavi süresi 7 güne tamamlanarak tüm deneklere sistektomi uygulandı. Sistektomi spesmenleri histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

Bulgular: Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda kontrol grubunda vasküler konjesyon derecesi hem izotonik hem de hyalüronik asit gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulundu bunun dışındaki gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p=0.002$). Kontrol grubunda submukozal ödem derecesi, hyalüronik asit-kondroitin sülfat verilen, izotonik verilen ve hyalüronik asit verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Kondroitin sülfat grubunun ödem derecesi de hyalüronik asit grubundan anlamlı düzeyde düşük çıktı. ($p=0.001$). Kontrol grubunda mononükleer lenfosit derecesi, kondroitin sülfat verilen, izotonik verilen ve hyalüronik asit verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu ayrıca hyalüronik asit-kondroitin sülfat grubunun derecesi de hyalüronik asit grubundan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$). Kontrol grubunda granülasyon dokusunun derecesi, diğer dört gruptan anlamlı düzeyde düşük bulundu ancak bu dört grup arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0.016$). Kontrol grubunda nötrofil derecesi, izotonik ve hyalüronik asit gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulundu. Kombine grubunun nötrofil derecesi izotonik

grubundan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$). Lökosit sayısının en düşük kontrol grubunda olduğu bunu ise sırasıyla hyalüronik asit-kondroitin sülfat grubunun ve kondroitin sülfat grubunun izlediği belirlenmiştir. İzotonik ve hyalüronik asit gruplarının lökosit sayısının diğer gruplardan yüksek olduğu belirlendi ($p=0.001$). En düşük mast hücre sayısının da kontrol ve hyalüronik asit-kondroitin sülfat grubunda olduğu gözlemlendi ($p=0.001$).

Yapılan immunohistokimyasal değerlendirmede izotonik grubunda ZO-1 ve UP-3'in anormal immunreaktivite oranının kontrol, kondroitin sülfat, hyalüronik asit-kondroitin sülfat grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca hyalüronik asit grubunda anormal oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.002$) ($p=0.010$). E-cadherin anormalliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0.562$). Kontrol grubunda IL-8 derecesi kondroitin sülfat, izotonik ve hyalüronik asit gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulundu. Hyalüronik asit-kondroitin sülfat grubunun IL-8 derecesi de izotonik grubundan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$).

Sonuç: Başta hyalüronik asit-kondroitin sülfat kombinasyon tedavisi olmak üzere intravezikal tedavi yöntemleri ile inflamatuvar sürecin baskılandığı ve histopatolojik düzelmenin sağlandığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel sistit; mesane ağrı sendromu; kondroitin sülfat; hyalüronik asit

Abstract

COMPARISON OF INTRAVESICAL HYALURONIC ACID, CHONDROITIN SULFATE AND COMBINATION OF HYALURONIC ACID-CHONDROITIN SULFATE THERAPIES IN ANIMAL MODEL OF INTERSTITIAL CYSTITIS

Objective: In our study, three different intravesical treatment agents were compared by the effectiveness; chondroitin sulphate, hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate combination in a rat interstitial cystitis model

Methods: Thirty-five Wistar Albino female rats were included in the study. Rats were divided into 5 groups by treatment; given isotonic, chondroitin sulphate, hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate. Chemical cystitis was performed in all subjects except the control group. 1ml of 5% hydrogen peroxide was applied to create a chemical cystitis. After chemical cystitis was performed, intravesical treatments were applied to all subjects. The duration of the treatment was completed in 7 days and cystectomy was performed on all subjects. Cystectomy specimens were sent to the pathology laboratory for histopathological and immunohistochemical examination.

Results: As a result of the histopathological examinations, there was no significant difference between the groups except vascular congestion grade is found to be significantly lower in the control group and both isotonic and hyaluronic acid groups ($p = 0.002$). The submucosal edema grade was significantly lower in the control group than in the hyaluronic acid-chondroitin sulphate, isotonic and hyaluronic acid groups. The edema level of the chondroitin sulphate group was also significantly lower than the hyaluronic acid group. ($p = 0.001$). In the control group, the mononuclear lymphocyte grade was significantly lower than those given chondroitin sulphate, isotonic and hyaluronic acid, and the same grade in the hyaluronic acid-chondroitin sulphate group was significantly lower than the hyaluronic acid group ($p = 0.001$). In the control group, the grade of granulation tissue was significantly lower than the other four groups, but no significant difference was found between these four groups ($p = 0.016$). In the control group, neutrophil grade was significantly lower than isotonic and hyaluronic acid groups. The neutrophil grade of the combined group

was significantly lower than the isotonic group ($p = 0.001$). It was determined that the leukocyte count is lowest in the control group. Hyaluronic acid-chondroitin sulphate and chondroitin sulphate groups follows respectively. The leukocyte counts of isotonic and hyaluronic acid groups were higher than the other groups ($p = 0.001$). The lowest mast cell count was also observed in the control and hyaluronic acid-chondroitin sulfate groups ($p = 0.001$). Immunohistochemical evaluation revealed that the abnormal immunoreactivity of ZO-1 and UP-3 in the isotonic group was higher than that of chondroitin sulfate, hyaluronic acid-chondroitin sulphate group. In addition, an abnormal ratio of hyaluronic acid group was found to be significantly higher than control group ($p = 0.002$) ($p = 0.010$). There was no significant difference between the groups in terms of e-cadherin abnormality ($p = 0.562$). In the control group, IL-8 levels were significantly lower than chondroitin sulphate, isotonic and hyaluronic acid groups. The IL-8 level of the hyaluronic acid-chondroitin sulphate group was significantly lower than the isotonic group ($p = 0.001$).

CONCLUSION: Intravesical treatment with hyaluronic acid-chondroitin sulphate combination therapy has been shown to suppress inflammatory process and provide histopathological correction.

Keywords: Interstitial cystitis; bladder pain syndrome; chondroitin sulphate; hyaluronic acid

İçindekiler

Resim Listesi	xi
Grafik Listesi	xiii
Tablo Listesi	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. MESANE	3
2.1.1. Mesane Embriyolojisi	3
2.1.2. Mesane Anatomisi	4
2.1.2.1. Mesane Dolaşımı	5
2.1.2.2. Mesane İnnervasyonu	5
2.1.3. Mesane Histolojisi	6
2.2. İNTERSTİSYEL SİSTİT/ MESANE AĞRI SENDROMU	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. İlişkili Hastalıklar	12
2.2.4. Etiyoloji	14
2.2.4.1. Enfeksiyon	14
2.2.4.2. Otoimmünite	15
2.2.4.3. Mast Hücre Tutulumu	16
2.2.4.4. Epitelyal Geçirgenlik	18
2.2.4.5. Nörojenik Mekanizmalar	19
2.2.4.6. Nitrik Oksit Metabolizması	21
2.2.4.7. İdrar Anormallikleri	21
2.2.4.8. Pelvik Organ Çapraz-Duyarlılık	21
2.2.4.8. İnterstisyel Sistitte Genetik Yatkınlık	22
2.2.4.9. Mikrobiyom	22
2.2.4.10. Diğer Muhtemel Sebepler	24
2.2.5. Hayvanda İnterstisyel Sistit Modelleri	24
2.2.6. Tanı	25

2.2.7. Tedavi	30
2.2.7.1. Konservatif Tedaviler	30
2.2.7.2. Diyet	31
2.2.7.3. Oral Tedaviler	31
2.2.7.3.1. Amitriptilin	31
2.2.7.3.2. Antihistaminikler	32
2.2.7.3.3. Pentosan Polisülfat	32
2.2.7.3.4. İmmünsüpresifler	33
2.2.7.3.5. Analjezikler ve Antienflamatuvar İlaçlar	33
2.2.7.3.6. Diğer Ajanlar	34
2.2.7.4. İntravezikal Tedaviler	35
2.2.7.4.1. Basillus Calmette-Guerin	36
2.2.7.4.2. Kondroitin Sülfat	36
2.2.7.4.3. Hyalüronik Asit	37
2.2.7.4.4. Heparin	37
2.2.7.4.5. Pentosan Polisülfat	38
2.2.7.4.6. Lidokain	38
2.2.7.4.7. Kapsaisin/Resiniferatoksin	39
2.2.7.4.8. Oksibutinin	39
2.2.7.4.9. Gümüş Nitrat	39
2.2.7.4.10. Dimetil Sülfoksit	40
2.2.7.4.11. Botulinum Toksin	40
2.2.7.4.12. Diğer Ajanlar	41
2.2.7.5. Nöromodülasyon	42
2.2.7.6. Cerrahi Tedavi	43
GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI	46
3.2. DENEK GRUPLARI	46
3.3. DENEKLERDE KİMYASAL SİSTİT OLUŞTURMA	47
3.4. TEDAVİ PROTOKOLÜ	48
3.5. CERRAHİ TEKNİK	49
3.6. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	50
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ	53

BULGULAR	54
TARTIŞMA ve SONUÇ	65
5.1. SONUÇLAR	74
Kaynaklar	75
Etik Kurul Onay Formu	104
Tez Değerlendirme Formu	105



Resim Listesi

2.1.	Mukozal kanama ve glomerülasyon alanları	27
2.2.	Hunner Ülseri.....	28
2.3.	Hunner ülser fulgurasyonu.....	45
3.1.	Deneklere anestezi uygulaması, üretral kateterizasyon işlemi ve kimyasal sistit oluşturma işlemi	47
3.2.	Cerrahi teknik	50
4.1.	A: İzotonik verilen grupta mesane duvarındaki şiddetli vasküler konjesyon bulguları (H&E, 10X) B: Hyalüronik asit verilen grupta mesane duvarındaki şiddetli vasküler konjesyon bulguları (H&E, 10X) C: Hyalüronik asit-kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta mesane duvarındaki normal vasküler yapılanma (H&E, 10X)	54
4.2.	A: İzotonik tedavisi verilen grupta orta derecede ödem görülen submukozal alan (H&E, 20X) B: Hyalüronik asit tedavisi verilen grupta şiddetli derecede ödem görülen submukozal alan (H&E, 20X) C: Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta ödem görülmeyen submukozal alan (H&E, 20X).....	55
4.3.	A: İzotonik tedavisi verilen grupta mesane mukozasında yer alan sayıca artmış lökosit infiltrasyonu (H&E, 40X) B: Hyalüronik asit tedavisi verilen grupta mesane mukozasında yer alan sayıca artmış lökosit infiltrasyonu (H&E, 40X) C: Hyalüronik asit-Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta az sayıda lökosit infiltrasyonun izlendiği mesane mukozası (H&E, 40X)	57
4.4.	A: İzotonik tedavisi verilen grupta yer alan mesane mukozasında çok sayıda mast hücre infiltrasyonu (Mast Cell Triptaz, 40X) B: Hyalüronik asit tedavisi verilen grupta mesane mukozasında sayıca artmış mast hücre infiltrasyonu (Mast Cell Triptaz, 40X) C: Hyalüronik asit-kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta mast hücre infiltrasyonu izlenmeyen mesane mukozası (Mast Cell Triptaz, 40X)	57

4.5.	A: Kontrol grubunda ürotelyal epitelde ZO-1 ile luminal yüzeyde pozitif immünreaktivite (ZO-1, 20X) B: İzotonik tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde ZO-1 ile tam kat pozitif immünreaktivite (ZO-1, 20X) C: Hyalüronik asit-Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde ZO-1 ile luminal yüzeyde zayıf pozitif immünreaktivite (ZO-1, 20X)	59
4.6.	A: Kontrol grubunda ürotelyal epitelde UP-III ile luminal yüzeyde pozitif immünreaktivite (UP-III, 20X) B: İzotonik tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde UP-III ile tam kat pozitif immünreaktivite (UP-III, 20X) C: Hyalüronik asit- Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde UP-III ile luminal yüzeyde zayıf pozitif immünreaktivite (UP-III, 20X)	59
4.7.	A: Kontrol grubunda IL-8 ile negatif immünreaktivite (IL-8,20X) B: İzotonik tedavisi verilen grupta IL-8 ile şiddetli pozitif immünreaktivite (IL-8,40X) C: Hyalüronik asit-Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta IL-8 ile hafif şiddette pozitif immünreaktivite (IL-8,40X)	60
5.1.	HCL ile kimyasal sistit oluşturulan denek mesane duvarında tam kat nekroz (H&E, 10X)	66
5.2.	Protamin ile kimyasal sistit oluşturulan denek mesane duvarında normale yakın görünüm (H&E, 10X)	67

Grafik Listesi

4.1.	Vasküler konjesyon derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri	61
4.2.	Submukozal ödem derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri	62
4.3.	Mononükleer lenfoid hücre yoğunluğunun gruplar arasındaki medyan değerleri	62
4.4.	Granülasyon dokusunun yoğunluk derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri	62
4.5.	Nötrofil yoğunluk derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri	63
4.6.	Lökosit sayısının gruplar arasındaki medyan değerleri	63
4.7.	Mast hücre sayısının gruplar arasındaki medyan değerleri	63
4.8.	IL-8 derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri	64

Tablo Listesi

2.1.	Ulusal Diyabet, Sindirim Ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'nün (NIDDK) İnterstisyel Sistit için Diagnostik Tanı Kriterleri	10
2.2.	İS/MAS ile Karışabilecek Hastalıklar	11
2.3.	ESSIC kılavuzuna göre sınıflandırma.....	26
2.4.	İnterstisyel Sistit Tanısı için Öneriler Testler	26
2.5.	Uluslararası Sistit Derneği'nin önerdiği 'Kısıtlanması Gereken Gıdalar' Listesi.....	31
4.1.	Grupların Histopatolojik Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması	56
4.2.	Lökosit Sayısı ve Mast Hücre Sayısının Gruplara Göre Tanımlayıcı Değerleri.....	58
4.3.	Grupların İmmunohistokimyasal Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması	61

Kısaltmalar

AUA	Amerikan Üroloji Derneği
AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomu
BCG	Basillus Calmette-Guerin
BoNT-A	Botulinum toksin tip A
DMSO	Dimetil Sülfoksit
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
ESSIC	Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu
E-Cadherin	Epitelyal Cadherin
FDA.....	Food and Drug Administration
G.....	Gauge
GAG	Glikozaminoglikan
HA.....	Hyalüronik asit
HCl.....	Hidroklorik asit
HMP	İnsan mikrobiyom projesi
H2O2	Hidrojen Peroksit
ICA.....	Uluslararası Sistit Derneği
ICS	Uluslararası Kontinans Derneği
ICSI	İnterstisyel sistit semptom indeks
ICPI	İnterstisyel sistit problem indeks
Ig-E.....	Immunglobülin E
IL	İnterlökin
İBS	İrritabl barsak sendromu
iNOS.....	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İS	İnterstisyel Sistit
KCl	Potasyum klorür
KS.....	Kondroitin sülfat
MAS	Mesane ağrı Sendromu
Mg	Miligram
Mm	milimetre
NGF.....	Sinir büyüme faktörü
NIDDK.....	Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü
NIH.....	Ulusal sağlık enstitüsü
NO	Nitrik oksit

Kısaltmalar

NOS.....	Nitrik oksit sentaz
NSAID	Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar
PHQ-9	Hasta Sağlık Anketi
PPS	Pentosan polisülfat
PUF	Pelvik ağrı ve sıkışma/sık idrara çıkma semptom skalası
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
SF-36	Short form 36
SLE.....	Sistemik lupus eritematozus
SUFU	Ürodinami ve kadın ürolojisi derneği
TENS.....	Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TGF	Transforming büyüme faktörü
UP-III	Uroplakin-III
VAS.....	Visüel Ağrı Skorlaması
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid
ZO-1	Zonula Okludens-1

GİRİŞ ve AMAÇ

İnterstisyel sistit (İS)/ mesane ağrı sendromu (MAS) sık idrar yapma, acil idrar yapma isteği, noktüri ve pelvik ağrı ile karakterize olan etiyolojisi bilinmeyen kronik bir mesane hastalığıdır [1]. Kronik pelvik ağrı ise aralıklı veya aralıksız olarak pelviste yoğun hissedilen, fonksiyonel yetersizliğin ortaya çıkabildiği ve medikal tedavilere dirençli 6 aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanmaktadır [2]. İS'i Uluslararası Kontinans Derneği (The International Continence Society; ICS) ve Ürodinami ve Kadın Ürolojisi Derneği (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction; SUFU), mesanenin dolumu sonrası enfeksiyon, malignite veya altta yatan başka bir neden olmaksızın 6 haftadan uzun süreli suprapubik ağrı ve sık idrar yapma şikayetlerinin olması olarak tanımlamaktadır [3]. Hastalar genellikle suprapubik bölge, pelvis, perineum, vajina ve üretraya yayılan bir ağrı tarif etmektedir. Bu şikayetler hastalığın erken dönemlerinde alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyretse de, hastalığın ileri dönemlerinde şikayetler artarak hastalık daha şiddetlenmektedir. Hayat kalitesini bozan bu hastalık her iki cinsi etkilese de, yapılan çalışmalarda insidansın kadın ağırlıklı olduğu bildirilmektedir [4]. Hastalık her hastayı farklı seviyelerde etkiliyor olsa da, hastaların günlük ve iş hayatını olumsuz yönde etkilemesinin yanında sosyal ve aile ilişkileri üzerinde çeşitli zararlara yol açmaktadır. İS'in kesin etiyolojisi bilinmemektedir ve buna bağlı olarak tanı ve tedavi konusundaki gelişmeler yetersiz kalmaktadır [5]. İS hastaları genellikle alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) yanı sıra anksiyete/depresyon, uyku bozuklukları, cinsel fonksiyon bozuklukları, iş hayatında başarısızlık, seyahatten kaçınma, duygusal ilişki kuramama gibi problemlere de sahiptir [6]. Mevcut literatürdeki etiyolojiye yönelik teoriler; otoimmün nedenler, belirlenemeyen bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, idrarda bulunan toksik

maddelerin neden olduğu mesane yüzeyindeki hasarlar ve nörojenik inflamasyon olarak sayılabilir [7]. Günümüzde İS tedavi seçenekleri arasında davranış tedavileri, oral tedaviler, intravezikal tedaviler, nöromodülasyon ve cerrahi yer almaktadır [8]. Glikozaminoglikan (GAG) tabakasının yerine koyulmasını esas alan bazı intravezikal ajanlar ve bunların kombinasyonları klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu ajanların birbirine üstünlüğü konusunda literatürde kesin bir sonuç olmamakla beraber bunların klinik pratiğe yansımadaki boşluk hekimlerin karar verme aşamasında zorluk çekmelerine, bu da hastaların tedavisinde eksikliklere yol açmaktadır. Bu çalışmada deneysel hayvan modelinde kimyasal sistit, bir nevi interstisyel sistit oluşturularak intravezikal ajanlardan; kondroitin sülfat (KS), hyalüronik asit (HA) ve bu iki molekülü ihtiva eden hyalüronik asit-kondroitin sülfat kombinasyon (HA-KS) ajanlarının tedavideki etkinliklerinin (antiinflamatuvar ve rejeneratif) karşılaştırılması planlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE

2.1.1. Mesane Embriyolojisi

Organizmada oluşan metabolizma artıklarının atılmasını sağlayan idrar (üriner sistem) ve genital organlar (genital sistem) ortak bir boşaltım yoluna (kloaka) sahiptir. Kloaka önceleri kör bir kese şeklindedir. Üst ve arka tarafından son barsak, ön taraftan ise embriyolojik gelişiminin 16. günü civarında kloaka zarının gelişmesiyle eş zamanlı olarak vitellüs kesesi, arka duvarında da allantoenterik divertikül veya allantois adı verilen bir divertikül olarak adlandırılan bağlantı sapı, yanlarda ise Wolf kanalının açtığı deliklerle sınırlanmıştır [9].

Yedinci haftada membrana kloakalisin septum ürorektale ile birleştiği yerde primitif perinei oluşurken, bu membran da üstte membrana ürogenitalis ve altta membrana analis olarak ikiye bölünür. Böylece kloaka boşluğu da ön ve arka olmak üzere iki parçaya ayrılır. Ventralden membrana ürogenitalis ve septum ürorektale ile sınırlanan kloakanın ön bölümünden primitif sinüs ürogenitalis ortaya çıkar [10]. Bunun üstte kalan büyük bölümünden mesane oluşur.

Mesaneyi oluşturmak üzere ürogenital sinüsün kranialde allantoisle devam eden vezikal parçası, ortada erkeklerde prostatik üretrayı (dişilerde üretranın tamamını) oluşturan pelvik parçası, kaudalde fallik parça ile 3 kısma ayrıldığı kabul edilir. Mesanenin büyük kısmı vezikal kısımdan oluşurken, trigonal kısım ise mezonefrik duktuslardan köken alır. Kloakanın bölünmesi sırasında mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Mezonefrik kanallar ve üreterlerin her ikisi birden mezodermal kaynaklı olduğundan bu kanalların

birleşmesiyle oluşan mesane mukozası da (mesane trigonu) mezodermal kaynaklıdır ve her iki kanal çiftinin arkasında kalan bölüm bu kısmı oluşturur. Mesanenin geri kalan kısmı sinüs ürogenitalis'ten geliştiği için endodermal kaynaklıdır. Zamanla trigondaki mezodermal epitel endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane içi endodermal kaynaklı epitelle döşenmiş olur. Mesanenin allantois uzantısı göbekten mesane apeksine dek uzayan kalın bir fibröz kordon halinde kasılınca urakus, sonra da median umbilikal ligament adını alır. Mezonefrik duktusların mesaneye girdiği yer erkeklerde üretranın prostatik kısmına açılır ve kaudal uçları ejakülatuar duktusları oluştururken dişilerde dejenere olurlar [11].

2.1.2. Mesane Anatomisi

Mesane; muskulomembranöz yapıda olup, idrarın kabul edilebilir aralıklarla boşaltılmasını sağlayan fonksiyonel bir kesedir. Şekli yaşa, cinsiyete, boş, veya dolu olmasına bağlı olarak değişmektedir. Mesane dolduğunda yaklaşık 500 ml'lik kapasiteye sahiptir ve boş mesane simfizis pubis'in arkasında yer alırken, çocuklarda ve yenidoğanlarda desensus tamamlanmadığından daha yukarı konumda bulunmaktadır. Dolu iken ovoid şekilde olan mesanenin boş durumda iken dört adet yüzeyi vardır; superior yüzeyini urakusla ilişkili olan apeks oluşturur, posteroinferior yüzeyinin ya da tabanının en aşağıdaki noktası mesane boynudur ve iki adet inferolateral yüzeyi vardır. Urakus mesaneyi karın ön duvarına asmaktadır. Urakus fibröz yapıda olup oblitere umbilikal arterlerden biri ile kaynaşır. Mesanenin superior yüzeyi peritonla kaplıdır. Superior yüzeyi ince barsaklar ve sigmoid kolonla komşudur. Mesanenin posterior yüzeyinde periton seminal veziküllerin seviyesine doğru uzanır ve rektumun ön tarafında rektovezikal boşluğu oluşturmak için birleşir. Anteroinferior ve lateral yüzeyde mesane, retropubik ve perivezikal yağ ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvara komşudur. Mesane anteriorda bulunan boşluğa retzius boşluğu adı verilmektedir. Bu boşlukta bir ven pleksusu (Santorini) ve gevşek bağ dokusu bulunmaktadır. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üretere komşudur. Mesane boynu, simfizis pubis'in orta noktasının 3-4 cm arkasında bulunur. Mesane boynu pelvik fasyaya sıkı şekilde bağlıdır ve prostat ile devam etmektedir.

Kadında mesanenin superior yüzeyindeki periton vezikouterin poşu oluşturmak için uterusun üzerinden gelir ve arkaya doğru uterusun üzerinden devam edip rektouterin poşu oluşturur. Anterior vajinal duvar lateralde levator ani kasına yapışmaktadır. Pelvik kasların kontraksiyonunda mesane boynu yükselebilmektedir. Stres inkontinanslı birçok kadında mesane boynu simfizis pubisin altına düşer. İnfantlarda gerçek pelvis sığdır ve mesane boynu simfizis'in üst sınırı seviyesindedir. Mesane gerçek bir batın içi organ olup, dolduğunda göbeğin üzerine kadar çıkabilir. Pubertede ise mesane gerçek pelvise doğru yukarı çıkar [12].

2.1.2.1. Mesane Dolaşımı

Mesanenin arteryal dolaşımını, arteria iliaca interna'nın dalı olan arteria vesica inferior ve arteria vesica superiordan alır. A. vesikalis superior mesanenin üst ve orta bölümünü, a. vezikalis inferior ise mesane tabanını ve prostatı beslemektedir. Ayrıca komşuluk yaptığı organları besleyen a. glutealis inferior, a. obturatoria, a. vaginalis ve a. uterina da mesaneyi besleyebilmektedir. Venleri ise plexus halinde vena iliaca internaya drene olur. Lenfatikleri ise iliak ve paraaortik lenf nodlarına drene olur [13].

2.1.2.2. Mesane İnnervasyonu

İdrarın depolanması ve belirli aralıklarla boşaltılması; mesane, mesane boynu, üretra ve üretranın çizgili kas yapısındaki sfinkterini de kapsayan fonksiyonel yapıların birlikte görev alması ile gerçekleşmektedir [14]. Depolama fazında mesane çıkışı kapanır. Depolama fazında mesane duvarlarındaki gerilim eşik değerin üstüne çıkıncaya kadar mesane dolmaya devam eder. Mesanenin doluluk ve gerilimi pelvik sinirler içerisinde afferent yolaklar ile sakral spinal kordun dorsal boynuzuna taşınmaktadır. İdrar yapma esnasında ise mesane çıkışındaki kaslar gevşer ve mesane düz kası kasılır, mesane içi basınç artar. Bu değişimler üç çeşit periferik sinir tarafından kontrol edilmektedir. Bu sinirler; parasempatik sinirler (pelvik sinir), torakolumbar sempatik sinirler (hipogastrik sinir) ve somatik sinirler (pudendal sinir) olarak sıralanmaktadır. Bu periferik sinirler, efferent motor aksonlarının yanı sıra afferent yolakları da içermektedir. Mesaneden çıkan afferent innervasyon, sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile torakolumbar ve sakral seviyelerdeki dorsal kök ganglionlarındaki hücrelere ulaşır.

Mesanein kontraksiyonu esas olarak parasempatik sistem sayesinde olur ve parasempatik sistem mesane içinde asetilkolinin ana nörotransmitter olduğu muskarinik reseptörler üzerinden etki göstermektedir [15, 16].

Ana nörotransmitter olarak norepinefrini kullanan hipogastrik sinirler ile gerçekleşen sempatik innervasyon, detrüör kas relaksasyonunu sağlarken, adrenerjik uyarı ile detrüörün kasılabilirliği azaltmaktadır. İdrarın mesanede depolanmasında parasempatik sinirin etkinliği azaldığında adrenerjik inhibitör yolağın daha etkin olduğu tespit edilmiştir [14].

Mesanein somatik innervasyonu sakral 1-3. ön boynuz ventrolateral bölgede bulunan onufrowicz nükleusundan köken alır. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kaslarını ve dış sfinkteri kasar [17].

2.1.3. Mesane Histolojisi

Mesane duvarı epitel (ürotelyum), lamina propria, muskularis propria ve adventisya olarak dört tabakadan oluşmaktadır. Mesanein iç yüzeyi, mesane dolduğunda düz bir zemin, boşaldığında ise katlantılar oluşturan transizyonel hücreli epitel ile döşelidir. Bu tabakanın altında belli bir oranda distansiyona olanak sağlayan kalın fibroelastik bağ dokudan oluşan lamina propria bulunmaktadır. Bu tabakada çeşitli kan damarları ve muskularis mukozayı oluşturan düz kas demetleri mevcuttur. Lamina proprianın altında mesane duvarının düz kası mevcuttur. Kas lifleri birbiriyle bağlantılı olarak içte longitudinal, ortada sirküler ve en dışta yine longitudinal kas demetlerinden oluşmuştur. Detrüör kasının bu durumu sferik şekilde mesane yapısının boşalması için ideal bir yapı oluşturmaktadır.

Mesane, üreter ve renal pelvis bölgelerindeki epitel tipi değişici (transizyonel) epiteldir. Transizyonel epitel kalındır ve mesane boşaldığında 6-8 tabaka epitel hücrelerinden oluşurken, dolu mesanede bu tabaka sayısı 2-3'e inmektedir [18]. Epitel tabakasının altında küçük, düzensiz kas lifi gruplarından oluşan kesintili muskularis mukoza bulunur. Epitel tabakası 3 katmandan oluşmaktadır; süperfisyel, intermedial ve bazal. Süperfisyel katmandaki tek sıra halinde, geniş eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, mesanein fonksiyonu ile uyumlu büyüme ve küçülme özelliğine sahip olan hücreler şemsiye hücreleri olarak adlandırılırlar. İntermedial

hücreler küboidal veya alçak kolumnar şekildedir. Bazal tabaka, ince bazal lamina üzerine oturmuş tek sıralı küboidal hücrelerden oluşmaktadır [19]. Lamina propria mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında yer alır. Lamina propria gevşek bağ doku içerisinde vasküler ağ ve lenfatik damarlardan zengin olup, az oranda elastif liften oluşmaktadır. Lamina propria genellikle ince bir tabaka halinde düz kas hücreleri izlenebilir. Düz kas hücreleri tabaka halinde izlenirse muskularis mukoza olarak isimlendirilir [20]. Muskularis propria iç ve dış longitudinal tabaka ile bunlar arasında yer alan sirküler tabakalara ayrılmıştır. Bu tabakalar en fazla mesane boyun bölgesinde farklılaşmıştır. Mesane boyununun yapısı kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Erkeklerde radyal olan iç longitudinal fibriller, üretrada iç longitudinal düz kas tabakası ile devamlılık gösterip internal meatustan geçerler. Orta tabaka mesane boynu seviyesinde sirküler preprostatik sfinkteri oluşturur ve bu tabaka kontinanstı sorumludur. Dış longitudinal lifler mesane tabanında en kalındır. Lateralde ise bu lifler arka tabakadan öne geçerler ve mesane boynu çevresinde sirküler bir halka oluşturarak kontinansa katkı sağlarlar. Muskularis proprianın kalınlığı kişiden kişiye, yaşa ve gerilmenin derecesine göre farklılık gösterir [20].

Mesaneenin en dış yüzeyinde adventisya tabakası bulunmaktadır. Bu tabaka damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşur ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Mesaneyi örten periton kısmı ise tunika seroza olarak adlandırılmaktadır. Kadınlarda üst yüz, excavatio vezikouterina'nın arkasında kalan bölümü hariç olmak üzere peritonla kaplıdır. Erkeklerde üst yüzün tamamı peritonla kaplı olduğu gibi arka bölümün üst yüzü de peritonla kaplı olabilir [21].

2.2. İNTERSTİSYEL SİSTİT/ MESANE AĞRI SENDROMU

2.2.1. Tanım

İnterstisyel sistit/mesane ağrı sendromu (İS/MAS) kronik pelvik ağrı, sık idrara gitme, acil işeme hissi ile karakterize nonbakteriyel, inflamatuvar bir hastalıktır. İS, şikayetlerin çeşitli yöntemlerle azaltılabildiği fakat tam tedavisinin mümkün olmadığı bir semptomlar kompleksidir. Kronik ağrı sendromları içinde yer alan İS tanımı tipik sistoskopik ve histolojik bulgular

ile ayırt edilebilir. Tanı için mesane duvarında glomerülasyonun görülmesi şarttır [22]. Mesane dolumu ile artan bası hissinin olması, alt üriner sisteme ait en az bir şikayetin eşlik ediyor olması ve diğer tanıların ekarte edilebilmesi teşhis için gereklidir [23]. ICS, İS tanısında ağrıyı ön plana çıkararak, bu klinik durumu İS/MAS olarak tanımlamıştır. Bu tanıma göre kanıtlanmış enfeksiyon ve tespit edilmiş başka bir patoloji olmaksızın mesane dolumuna bağlı oluşan suprapubik ağrının olması, buna eşlik eden günlük işeme sıklığında artma durumu ifade edilmiştir [24]. İS hastanın klinik bulgularına dayalı teşhis edilen bir durumdur ve klinisyen tarafından tanı aşamasında yüksek oranda şüphe gerektirmektedir. Genellikle diğer durumlar ekarte edildikten sonra teşhis edilen bir sendrom olarak kabul edilir. Ek patolojilerin ve enfeksiyonun kanıtlanamadığı, gece ve gündüz artmış idrara çıkma sıklığının eşlik ettiği, mesane dolumu ile artan suprapubik ağrı şikayetlerinin birlikte gözlendiği bu klinik durum, 2004 yılındaki 3. uluslararası inkontinans danışma kurulu (International Consultation on Incontinence) tarafından 'ağrılı mesane sendromu' olarak tanımlanmıştır. 2008 yılındaki 4. uluslararası inkontinans danışma kurulu tarafından bu terminoloji 'mesane ağrı sendromu' olarak tekrar tanımlanmıştır [25, 26]. Bu tanım ağrıyı suprapubik bölgede sınırlamaktadır ve oluşan bu ağrı mesane dolumunu takiben görüldüğünden hastaların %36'sında tanı atlanabilir [27]. İS, hastaların hayat kalitesini oldukça bozan bir hastalıktır. Simon ve ark. SF-36 (Short Form-36) hayat kalitesi formu kullanarak yaptığı bir çalışmada hastaların %80'nin hayat kalitelerinin bozulduğunu tespit etmiştir [28]. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, İS hastalarının hayat kalitesinin diyalize giren kronik böbrek yetmezliğine sahip hastalardan daha kötü olduğu tespit edilmiştir [29]. 19. yüzyılda İS patolojik bir antite olarak tanımlanmaktaydı [30]. 1887'de Skene mukozayı tamamen veya kısmen kaslara kadar tahrip eden inflamasyonu tanımlamada interstisyel sistit terimini kullanmıştır. 20. yüzyılın başlarında Guy Hunner, ortalama 17 yıldır suprapubik ağrı, sık idrara çıkma, noktüri ve sıkışma şikayetleri olan sekiz kadın hasta bildirdi. Bu hastalarda mesane duvarındaki kırmızı kanama alanlarını ve Hunner ülserini tarifledi. Yapılan çalışmalarda Hunner ülserine sahip hastaların daha yaşlı, mesane kapasitelerinin daha düşük ve işeme sıklıklarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir [31]. Fakat İS'li hastaların ancak %5-20'sinde bu ülser saptanabilmektedir [32]. Borque ve ark. İS hastalarını kronik

mesane ağrı şikayeti olan, sürekli olarak gündüz ve gece idrara çıkma sıklığında artışı olan, her miksiyonda ağrı hissi duyan ve başlangıçta sadece genel durum bozukluğuna sahip fakat daha sonra fiziksel ve mental durumlarının da etkilendiği hasta grubu olarak tariflemiştir [33]. 1949 yılında JR Hand, ilk defa İS hakkında 223 hasta ile en geniş vaka serisini yayınlamış ve mesanenin dolumuyla oluşan peteşiyel kanamaları tariflemiştir [34]. Walsh ve ark. 1978 yılında Hand'ın tariflediği peteşiyel kanamaları tarif etmek için glomerülasyon terimini kullanmıştır. Messing ve Stamey ise İS'in bir dışlama tanısı olduğunu belirtmişlerdir. Tanıda ülser aramaktan ziyade semptomları olan hastalarda genel anestezi altında mesane distansiyonu ile oluşan bulgular ve glomerülasyonların hastalığın ayırt edici özelliği olduğunu belirtmişlerdir. [35]. İS tanımlaması için farklı coğrafi bölgelerdeki tedavi yaklaşımları Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; NIDDK) tarafından karşılaştırılarak 1987'de İS tanısı için bir konsensüs oluşturulmuştur [36]. 2006 yılında NIDDK tarafından İS araştırma konferansında Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu (European Society for the Study of Interstitial Cystitis; ESSIC) mesane ağrı sendromunun tanısını, iki kriterin mevcut olması durumunda koyulmasını önermiştir. Bunlar hidrodistsansiyonla oluşan sistoskopi bulguları ve mesaneden alınan biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesi olarak sayılabilir. Mesane ağrı sendromu semptomların özellikle mesanede toplandığı, ani idrar sıkışmalarının olduğu, sık idrara gitme şikayetlerinin olduğu ve tedavisinin tam mümkün olmadığı bir kronik ağrı sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu durum visseral-nöral ağrı sendromu olarak ta tanımlanabilir.

1987 yılında NIDDK tarafından yapılan konsensusta oluşturulan kriterler hastalığı tanımlamak için değil, temel ve klinik araştırma çalışmalarına dahil edilen hasta gruplarını standardize ederek karşılaştırılabilir hale getirmek için yayınlanmıştır. İS birçok hastalık ile karışabilmektedir ve bu da tanıda karmaşıklığa sebep olmaktadır. Bu nedenle NIDDK çift yönlü tanı kriterleri oluşturarak spesifik semptom ve bulgularla tanıya giderken aynı zamanda karışabilecek olan hastalıkları da dışlamaktadır. 1988 yılında revize edilen bu kriterler 2008 yılına kadar kullanılmıştır [26].

NIDDK kriterlerine göre hastaların kesin dahil edilme kriterleri; klasik Hunner ülserinin mevcut olması, sistoskopik incelemede glomerülasyonların olması ve ek olarak mesane ile ilişkili ağrı ya da ani sıkışma şikayetinin bulunması olarak tanımlanmaktadır. Glomerülasyonların incelenmesi için anestezi altında mesane 80-100 cmH₂O basınca kadar doldurularak 1-2 dak kadar beklenilmeli ve böyle değerlendirilmelidir. Değerlendirmeden önce mesane yaklaşık iki katına kadar distandü hale getirilebilir. Glomerülasyonlar diffüz olmalı ve en az mesanenin üç kadranında bulunmalı ayrıca her kadranda en az 10 glomerülasyon bulunmalıdır. Glomerülasyonlar sistoskopi yapılan yol boyunca bulunmamalıdır (enstrümantasyona bağlı artefaktları dışlamak için).

NIDDK kriterleri İS'li hasta seçimi ve İS'i ekarte etme olarak iki gruptan oluşmaktadır (Tablo 2.1) [26].

Tablo 2.1. Ulusal Diyabet, Sindirim Ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'nün (NIDDK) Interstisyel Sistit için Diagnostik Tanı Kriterleri

Hasta Seçim Kriterleri:
1- Kesin dahil edilme kriteri: Endoskopide Hunner ülseri görülmesi
2- Pozitif faktörler:
a- Mesanenin dolması ile artan, boşalması ile azalan ağrı
b- Suprapubik, pelvik, üretral, vajinal veya perineal ağrı
c- Endoskopide glomerülasyon görülmesi
d- Sistometride azalmış mesane kompliyansı (İS denmesi için 2 pozitif bulunması gerekmektedir)
İS Dışlama Kriterleri;
1- Gaz veya sıvı bir madde kullanılarak mesaneyi 350 ml'den daha fazla doldurabilmek
2- 30-100 cc/dak dolum hızıyla, 100 ml gaz veya 150 ml sıvı ile doldurulmuş mesanede acil sıkışma hissinin yokluğu
3- Sistometride yukarıda tarif edilen dolum miktarıyla istemsiz fazik mesane kasılmalarının varlığı
4- Semptomların süresinin 9 aydan kısa olması
5- Noktürinin yokluğu
6- Semptomların antimikrobiyal, üriner antiseptik, antikolinerjik ve antispazmodiklerle hafiflemesi
7- Uyanırken günde 8'den az sayıda idrara çıkma sıklığı
8- Üç aylık periyotta kronik sistit ve/veya kronik prostatit tanısı almış olmak
9- Mesane ve/veya üreter taşının olması
10- Aktif genital herpes olması
11- Uterin, servikal, vajinal ve üretral kanserlerin biri veya birkaçının olması
12- Üretral divertikül
13- Siklofosfamid veya herhangi bir çeşit kimyasal sistit
14- Tüberküloz Sistit
15- Radyasyon Sistit
16- Benign veya malign mesane tümörü
17- Vajinit
18- Yaşın 18'den küçük olması

NIDDK ile İS hastalarının %30'undan fazlasına tanı koyulamamaktadır. Son olarak, tanı kriterleri ve sınıflamaları üzerinde ESSIC, uluslararası konsensüs oluşturmak için yeni tanı kriterleri belirlemiştir. Buna göre İS ya da ağırlı mesane sendromu yerine “mesane ağrı sendromu” teriminin kullanılması önerilmiştir. 2008 yılında ESSIC tanı kriterleri belirlenirken İS ile karışabilecek hastalıklar ve bunların dışlama yöntemleri de tanımlanmıştır (Tablo 2.2) [22]. ESSIC'e göre İS tanısı için, semptomlar kronik (>6 ay) olmalı, pelvik ağrı, basınç ve rahatsızlık hissinin, mesane dolumu, sıkışma ve artmış idrar sıklığı ile ilişkisi olmalı ve pelvik bölgeye ait semptom veya semptomları yaratabilecek pek çok hastalığın da eşlik etmemesi gerektiği vurgulanmıştır [22].

Tablo 2.2. İS/MAS ile Karışabilecek Hastalıklar

Karışabilecek Hastalıklar	Dışlama veya Tanı Yöntemleri
Karsinoma ve karsinoma in situ	Sistoskopi ve Biopsi
Ortak intestinal bakteriler	Rutin bakteri kültürü
Radyoterapi	Medikal anamnez
Siklofosamid ile birlikte uygulanan kemoterapi	Medikal anamnez
Tiaprofenik asit ile yapılan antiinflamatuvar tedavi	Medikal anamnez
Mesane boynu obstrüksiyonu ve nörojenik obstrüksiyon	Üroflowmetri ve Ultrasonografi
Mesane taşı	Görüntüleme veya Sistoskopi
Distal üreter taşı, ürogenital prolapsus, endometriozis, vajinal kandidiyazis	Medikal anamnez ve/veya hematüri: BT veya IVP ile üst üriner sistem görüntülemesi
Servikal, uterin ve over kanseri	Fizik muayene
İdrar retansiyonu	Ultrasonografi ile postmiksiyonel rezidü ölçümü
Aşırı aktif mesane	Fizik muayene ve ürodinami
Prostat kanseri	Fizik muayene ve PSA
Benign prostat hiperplazisi	Üroflowmetri ve basınç akım çalışması
Kronik bakteriyel prostatit ve kronik non-bakteriyel prostatit	Medikal anamnez, fizik muayene ve kültür
Pudendal sinir tuzaklanması	Medikal anamnez, fizik muayene ve sinir bloğu tanısı kanıtlayabilir
Pelvik taban ilişkili ağrı	Medikal anamnez ve fizik muayene

2.2.2. Epidemiyoloji

İS'in kabul edilen bir tanımının olmaması, etiyoloji ve patofizyoloji ile ilgili belirsizliklerin bulunması literatürdeki çalışmaların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Literatürde birkaç popülasyon bazlı çalışma bulunmaktadır. İlk popülasyon bazlı çalışma 1975 yılında Oravisto tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 1 milyon kişiye yakın bir popülasyonda teşhis konulan tüm vakalar araştırılmıştır. Hastalığın kadınlardaki prevelansı 300/100.000 ve her iki cinsteki toplam prevelans 10.6/100.000 olarak tespit edilmiş [37]. Roberts ve ark. çalışmasında İS'in insidansı %5-50, prevelansı da %0.06-30 arasında değiştiği belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada 18 yaşından küçük hastaların etkilendiği bildirilse de bunun düşük oranlarda olduğu belirtilmektedir [38].

Hemşire Sağlık Çalışması 1 ve 2, Birleşik Devletler'deki prevelansın 56-67/100.000 olduğunu ve bunun Avrupa'da bildirilen prevelans değerinden üç kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir [39]. Amerikan Üroloji Birliği (AUA)'nin raporuna göre kadın nüfusunun %2.5-2.7'sinin İS tanımına uyduğunu belirtmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, İS'in erkek popülasyonunun sadece %9-11'de ortaya çıktığı gösterilmektedir [28]. Farklı ülkelerden çeşitli prevelans değerleri bildirilmektedir; Avusturyalı kadınlarda 306/100.000, Japon kadınlarda 265/100.000 olarak belirtilmektedir [40, 41]. 1990 yılında yapılan Held ve ark. çalışmasında, hastalığın başlangıç medyan yaşının 40 olduğu, hastalığın oldukça şiddetli olabildiği, bu nedenle hastaların hayat kalitesinin diyaliz hastalarından daha kötü olduğu ve İS'in yarattığı ekonomik kaybın 427 milyon \$ olduğu tespit edilmiştir [42]. Ortalama 40 yaş civarında başlayan İS hastalarının % 25'i 30 yaşın altındadır [43]. Roberts ve ark. yaptığı çalışmada kadınlardaki yıllık insidansın 1.6/100.000 ve erkeklerde yıllık insidansın 0.6/100.000 olduğu, erkek ve kadınlardaki kümülatif insidansın 70 yaşında 69.7/100.000 ve 80 yaşında 114.1/100.000 değerlerine yükseldiği tespit edilmiştir [38].

2.2.3. İlişkili Hastalıklar

İlişkili hastalıkların bilinmesi, etiyolojisi ve olası tedavisi net olarak bilinmeyen kronik ağrı sendromunun tedavi aşamasında hekimler için çeşitli fikirler sunabilmektedir. İS'li hastalarda pelvik rahatsızlık, sırt ağrısı,

göğüs ağrısı, eklemlerde ağrı, karında ağrı ve baş dönmesi şikayetlerinin topluma göre daha yüksek oranlarda olduğu belirtilmektedir [44]. Bazı İS'li hastaların tiroid, otoimmün ve nöromusküler hastalıkları içeren ailesel bir sendromun parçası olabileceği öne sürülmüştür [45]. İS'in mesane ürotelyal karsinomuna öncülük edebileceğine dair bir kanı bulunsa da güncel literatürde İS'in premalign bir lezyon olduğunu destekleyen hiçbir rapor bildirilmemiştir. 1973 yılında Mayo klinikte yapılan bir çalışmada İS için tedavi alan 53 erkeğin 12'sinde mesane kanseri, 224 kadının üçünde mesane kanseri tespit edilmiştir [46]. Ayrıca yine bu kliniğin takibindeki hastaların hiçbirinde karsinoma in situ saptanmamıştır [47]. Tissot ve ark. ise daha önce İS tanısı alan 600 hastanın %1'inde şikayetlerin nedeninin transizyonel hücreli karsinom olduğunu bildirmiştir [48]. Bu nedenle İS'li hastalardan sistoskopi esnasında idrar sitolojisi alınmalı ve herhangi bir şüpheli lezyonun varlığında mesane biyopsisi uygulanmalıdır. Murphy ve ark. yaptığı bir çalışmada da İS'in zaman içinde ürotelyal karsinoma dönüşebileceğini gösteren herhangi bir kanıtın olmadığını bildirmiştir [47].

İS ile en sık ilişkisi gösterilen hastalığın, alerjik patolojiler olduğu ve İS hastalarının %45'inde alerji semptomlarının mevcut olduğu bildirilmektedir [34]. Başka bir çalışmada belirtildiği üzere; 40 yaşından önce İS tanısı konulan hastaların alerjik hastalıklarla daha fazla oranda karşılaşma riski bulunmaktadır. Bu hastaların %4'ünde gıda maddelerine karşı alerji, %36'sında polen alerjisi ve %15'inde astım bulunmaktadır [49].

İS'li hastaların %30'unda irritabl barsak sendromu (İBS) bulunmaktadır. İS'li hastalarda İBS varsa, visseral algılardaki değişiklikler sonucu mesane dolumu sonrası oluşan ağrıya benzer şekilde düşük hacimlerdeki gaz ile birlikte hastalar karın ağrısı hissedebilirler. İS'li hastalarda normal sağlıklı popülasyona göre daha fazla bel ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, kalp çarpıntısı, karın ağrısı ve baş ağrısı görülmektedir. Belirli bir biyokimyasal veya yapısal nedeni bulunmadığı kabul edilen fibromiyalji, İS hastalarında sıklıkla görülmektedir. Fibromiyalji başlıca kasları tutan kronik ağrılı bir hastalıktır. Benzer semptomlara ve benzer tedavilere cevap veren bu iki hastalık birbirleriyle ilintili kabul edilmektedir [50].

Bazı çalışmalarda İS ile sistemik lupus eritematozus (SLE) arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir [51]. Burada ki belirsizlik hastalarda açığa çıkan ağrının, SLE'nin mesane tutulumundan mı yoksa SLE'nin sakral kord

tutuluma mı bağı olarak ortaya çıkan miyelopatinin sonucu olup olmadığıdır [52, 53]. SLE'de gözlenen sistitin, tedavi amacıyla kullanılan steroidlere başarılı şekilde yanıt vermesi ikinci sunulan görüşü desteklemektedir [51]. Ayrıca İS hastalarında SLE insidansının 30-50 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir [54].

İS popülasyonunda inflamatuvar barsak hastalıklarının insidansı %7 civarındadır ve bu rakam genel popülasyona göre 100 kat daha fazladır [55].

İS ile göz kuruluğu, ağız kuruluğu, artrit, ateş, cilt kuruluğu, gastrointestinal ve akciğer problemlerini de kapsayan ve kadın popülasyonunda daha sıklıkla görülen, otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromu arasında bir ilişki gösterilmiştir. İS hastalarında ki Sjögren sendromu insidansının %28 olduğu rapor edilmiştir [56].

2.2.4. Etiyoloji

İS'in etiyojisinde bir veya daha fazla etkenin söz konusu olduğu ileri sürülmektedir ve son yıllarda yapılan çalışmalar bu konuyu aydınlatmak amacıyla yapılmaktadır. Sebep olarak epitelyum hasarı, mast hücre aktivasyonu, nörojenik enflamasyon, otoimmün sebepler ve enfeksiyon gibi birçok mekanizma üzerinde durulmaktadır [57].

2.2.4.1. Enfeksiyon

Genellikle İS şikayetleri olan hastalar birkaç doktorun muayenesinden geçtikten sonra tanı almakta ve başlangıçta hastalar idrar yolu enfeksiyonu gibi değerlendirilmektedir [42]. Çoğu hastaya teşhis konulmadan önce bir ya da birkaç kez antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. İS'li hastada nedenin bulaşıcı bir etkenden kaynaklandığını tespit etmek için idrardan ve mesane epitelyumundan bakteri, virüs ve mantar kültürü yapmak gerekmektedir.

İlk olarak Hunner, İS'in hematojen disseminasyonuna ikincil olarak mesane duvarının kronik bakteriyel enfeksiyonunun bir sonucu olduğu fikrini ileri sürmüştür. 1973 yılında Harn ve ark. İS ile streptokokal ve post-streptokokal enflamasyon arasında bir ilişki olabileceğini düşünmüşler [58]. 1989 yılında 20 İS ön tanılı hastanın 12'sinden alınan idrar örneklerinde ve mesane biyopsilerinde bakteri izole edilebilmiştir. Bakteri izole edilen 12 hastanın sekizinde ise bu bakterilerin zor üreyen bakteriler olduğu tespit

edilmiştir [59]. Ayrıca *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* ve *Lactobasillerin* etiyolojide rol oynayabilecekleri öne sürülmüştür.

Ancak literatürde pozitif üreme elde edilen çalışmalardan daha çok negatif yönlü çalışmalar mevcuttur. Ayrıca etkenin tespitinde standart kültürler haricindeki tekniklerin de uygulanması önerilmektedir. Bunlar DNA veya RNA sekanslarına yönelik polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi yöntemlerdir. 1994 yılında sekiz hasta ile yapılan bir çalışmada DNA sekansları kullanılarak mikobakteri tespit edilmeye çalışılsa da bu konuda bir başarı elde edilememiştir [60]. Hukkanen ve ark. İS hastalarının mesane biyopsilerinde adenovirüs ve BK virüs genomlarının bulunmadığını bildirmişlerdir [61]. Başka bir çalışmada da İS hastalarında Klamidya pneumonia'nın majör dış membran protein geninin idrar PZR'da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş [62].

Sonuç olarak üriner enfeksiyonun hastalarda İS'i indüklediği kavramı üzerine tartışmalar sürse de mevcut literatürde enfeksiyöz kaynaklı bir etiyolojik etkeni destekleyen çok az çalışma bulunmaktadır.

2.2.4.2. Otoimmünite

İmmün mekanizmaların İS patogeneğinde önemli bir role sahip olabileceği üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Mesanedeki inflamasyon sonucunda mesaneye ait sinir büyüme faktöründe (NGF), mesanenin duysal ve motor innervasyonunda morfolojik değişikliklerin olduğu gözlenebilmektedir. İnflamasyonun gerilemesi sonrası oluşan ağrının devamlılığına sebep olarak nöroplastisite sayılabilir [63]. Mesane dışı oluşan inflamasyonların da mesanede hissedilen ağrıya yol açabileceği bildirilmektedir. Visseral hiperaljezi ile ilişkili irritabl barsak sendromu gibi ağrı sendromları sıklıkla kronik pelvik ağrı veya İS ile ilişkilidir. Bunun sebebi inflamasyon sonrası etkilenen organa ait duyarlılığı artmış olan nöronlardan kaynaklanan nosiseptif duyu ile etkilenmeyen visseral organdan kaynaklanan duyunun aynı dorsal kökte birleşmesi nedeniyle bir visero-viseral çapraz duyarlanmanın oluşmasıdır [64, 65].

İS'in otoimmün nedenli olabileceği ihtimali hakkında üç farklı mekanizma ileri sürülmüştür. Mesaneye doğrudan otoimmün saldırı olmasından kaynaklı, başka etkenlerden oluşan inflamasyona bağlı doku hasarının bir

sonucu olarak ve son mekanizma ise bu otoimmün yolağın rastlantısal olabileceği ihtimalidir [66].

47 İS'li hasta ile yapılan çalışmada, 33 hastada mesane duvarında immün depozitler tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda serum incelemesi yapılarak, immün bir yanıtın varlığı desteklenmiş ve klasik kompleman sisteminin aktivasyon yolunun etkisi kanıtlanmıştır [67].

Held ve ark. İS'li hastaların mesanelerinde tüm tabakalarda CD4+ hücre predominansı saptamışlardır [42]. Ayrıca İS'li ve bakteriyel sistitli hastalarda ürotelyumda ve submukozada CD4+ ve CD8+ hücre artışı tespit edilmiştir [68]. Birçok inflamatuvar medyatörlerin İS ile ilişkileri araştırılmıştır. İS'teki mesane inflamasyonu, interlökin-6 (IL-6)'nın yükselmesiyle ve mesane hidrodistansiyonu sonrası oluşan kallikrein sisteminin aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Kininler potent inflamatuvar peptidlerdir ve İS'deki inflamasyondan sorumlu potansiyel medyatörlerdir [69].

Enfeksiyonda artış gösteren ve İS'li hastaların mesanelerinde de artış saptanması beklenen nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin, İS'li hastalarda tam tersi olarak azalmış üriner NOS aktivitesinin saptanması etiyolojideki beklenen immün mekanizmaya uymamaktadır [70].

İS'in etiyolojisindeki yeri henüz kesin olarak belirlenemeyen immün sistemin rolü, bu mekanizmanın hastalar için hedef tedavi seçeneği olma olasılığını ortadan kaldırmaktadır.

2.2.4.3. Mast Hücre Tutulumu

Mast hücreleri insanda 30 µm büyüklüğündedir ve sitoplazmalarında 50-500 adet salgı granülü ihtiva eden bağ doku hücreleridir. Mast hücrelerinin başlıca akut inflamatuvar cevaplarda ve alerjik bozukluklarda görev aldıkları bilinse de bu görevlerinin yanı sıra yara iyileşmesi, kemik remodelling, angiogenezis ve neoplazmlara karşı olan reaksiyonlarda cevap yanıt olarak görev aldığı da bilinmektedir. Genellikle gastrointestinal sistem mukozasında, solunum yollarında, deride, merkezi sinir sisteminde, periferik sinir sisteminde, mesanede, kan ve lenf damarlarında bulunmaktadır. Mast hücreleri çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda proinflamatuvar medyatörler salgılayarak crohn, skleroderma, romatoid artrit gibi hastalıkların seyrine katkıda bulunurlar. Konağın inflamatuvar ve

immün yanıtını başlatmak ve koordine etme görevi bulunan mast hücreleri, stress ile kötüleşen ve aralarında İS'in de sayılabileceği birçok nöroinflamatuvar hastalığın patogeneziinde yer almaktadır [71].

Mast hücrelerinin sıklıkla İS'in patogeneziyle ilişkisi olduğu bilinmekte ayrıca patognomonik bir belirleyici olarak da kabul edilmektedir [72]. İlk olarak Simmons ve ark. İS sebepleri arasında mast hücrelerini öne sürmüştür [73]. Mast hücreleri immunglobulin-E (Ig-E) sentezi sırasında granüllerine histamin sentezler ve oluşan allerjik reaksiyonlarda (Tip 1 hipersensivite) inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır. Ig-E mast hücre reseptörlerine tutunurken, antijen Ig-E'ye bağlanır ve bu süreç degranülasyonla sonuçlanır. Mast hücreleri nötrofil, T ve B lenfositler, monositler ve eozinofillerin infiltrasyonunu başlatır. T lenfositler mast hücrelerini aktive ederek inflamasyonu başlatırlar [74].

İS'li hastaların detrüsor kasında mast hücrelerinin baskın olarak bulunduğu tespit edilse de boyanma özellikleri detrüsor kasından farklı olan lamina propria ve mesane epitelinde de çeşitli sebeplerle mast hücresi bulunmaktadır [75].

İS'li hastalarda yapılan çalışmalarda diğer durumlardan farklı olarak mast hücrelerinin bu hastalarda aktive edilmiş durumda olduğu elektron mikroskopik incelemelerde tespit edilmiştir [76-78]. Bouchelouche ve ark. İS'li hastalarda mesane duvarında mast hücrelerinden veya makrofajlardan üretilmiş sisteinil içeren lökotrienlerin İS'li hastaların mesanesindeki inflamatuvar reaksiyonda tespit edildiğini bildirmiştir [79]. Bakteriyel enfeksiyon, primer nöral inflamasyon, mesane travması ve otoimmün hastalıklar gibi hastalıkların mesane epitel hasarı, GAG defekti yarattığı ve mesanede antiproliferatif faktörleri artırarak mesane epitelinde hasara yol açtığı bilinmektedir. Bu aşamadan sonra idrardaki bazı toksik maddeler epitele sızarak mast hücre aktivasyonu ve histamin deşarjı oluşmaktadır. Histamin deşarjı sonrası ilerleyici mesane hasarı artarak inaktif C lifleri aktive olur ve substans P salgılanır. Ardından spinal kord uyarımı olarak nöropatik ağrı, visseral ağrı ve hiperaljezi oluşur. Kanıtlanmış bu yollar göz önünde bulundurulduğunda mast hücre artışının, İS için spesifik olmasa da, teşhis için kullanılabileceği fikri ileri sürülmüştür [80]. İS'li hastaların mesane biyopsilerinde mesane yıkamasında olduğu gibi artmış histamin seviyeleri gözlenmiştir [81]. Ayrıca El-Mansoury ve ark. kontrol

grubuna göre İS'li hastalarda spot ve 24 saatlik idrar örneklerinde bir histamin metaboliti olan metilhistamin artışı olduğunu tespit etmişler [77]. Letourneau ve ark. İS semptomlarına, mesane mast hücrelerindeki östrojen reseptörlerinin progesteron reseptörlerine olan oranındaki rölâtif dengesizliğin yol açtığını bildirmiştir [82].

Mast hücre degranülasyonunu uyaran birçok ajanın sinir uçlarından salındığı gösterilmiştir. Substans P içeren liflerin İS hastalarının mesanelerinde artmış olduğu saptanmış ve bu artış mast hücre düzeyi ile ilişkilendirilmiştir [83]. İS hastalarında adrenerjik nöronlarda ayrıca sempatik sinirleri uyaran vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve nöropeptid Y salınımını sağlayan sinir hücrelerinde de artış izlenmiştir. Deneysel rat modelinde fizyolojik stresin, duyuşal nöropeptid hareketi ile mesane mast hücrelerini aktive edebileceği gösterilmiştir [84].

Sonuç olarak mast hücre aktivasyonun İS patogenezindeki yeri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Mast hücrelerinin İS için patognomik bir belirleyici olabileceği ve sendromun patogenetik mekanizmanın bir göstergesi olabileceği önemlilik arz etmektedir. Meydana gelen semptomlarda ortak yolak olarak işlev görürler. İS'deki ağrı, hiperemi ve fibrozis gibi durumlarda mast hücreleri tarafından üretilen histaminin önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır [85].

2.2.4.4. Epitelyal Geçirgenlik

Ürotelyal hücrelerin arasındaki sıkı bağlantılar “şemsiye hücreleri” mesane yüzeyini kaplar ve mesane mukozasında, idrardaki bakteri, iyonlar ve moleküllere karşı direkt bakterisidal aktivite ile savunma mekanizması sağlamaktadır [86]. Mesanede oluşabilecek detrüşör ve lamina proprianın inflamasyonu, mesane geçirgenlik bariyerini etkileyerek epitelyal sıkı bağlantıların ve apikal membranların hasarlanmasına neden olabilmektedir [87].

Mesane mukozası GAG adı verilen ince bir tabaka ile örtülüdür. GAG tabakası permeabilite ve antiadherens fonksiyonları sayesinde bariyer görevi yapmaktadır. GAG tabakası hyalüronik asit, heparin sülfat, heparin, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat gibi proteoglikan yapıda birçok molekül içermektedir. GAG tabakası üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü koruma görevinde yer

almakta ve ürotelyumda daimi bir tabaka olarak bulunmaktadır. Heparin dışında diğer tüm GAG tipleri mesane yüzeyinde bulunur. Parsons ve ark. İS'in patogenezinde mesane yüzeyindeki GAG'ların oluşturduğu epitelyal geçirgenlik bariyerinin bozulması nedeni olabileceğini ve böylece ürotelyum üzerinde toksik etkisi olan üre, kalsiyum ve potasyumun ürotelyumdan geçişi sonrası sinir depolarizasyonuna bağlı ağrının oluştuğunu ileri sürmüştür [88]. Üriner sistemin koruyucu görevini üstlenen bu tabakanın hasarlanması durumunda enfeksiyonlara olan hassasiyet artarak ürotelyal hücrelerde bulunan nitrik oksit (NO) ve epitelyal afferent C sinir liflerindeki substans P madde seviyesi yükselmektedir. Bu da hem ürotelyumda geçirgenliği artırır hem de kan damarlarında vazodilatasyona neden olur [89]. Yapılan bir deneysel araştırmada, protamin sülfat kullanılarak oluşturulan kimyasal sistit sonrası epitelde difüzyonun arttığı ve bu hastalara verilen ekzojen GAG tedavisi ile iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir [90]. Slobodov ve ark. 27 İS hastası üzerinde yaptığı çalışmada, 24'nün mesane biyopsi spesmenlerinde E-cadherin, zonula occludens-1 (ZO-1), üroplakin ve kondroitin sülfat'ın immünohistokimyasal incelemesinde anormallik saptanmıştır [91]. Deneysel hayvan modellerinde İS'li hayvanlarda kontrol gruplarına göre mesanelerinde daha fazla miktarda mukozal tabaya spontan Ca^{++} geçişinin olduğu ve bunun mukozadaki muskarinik reseptörlerin duyarlılığının artışı ile birlikteliği sonucunda mesanede artmış spontan kasılmalara neden olduğu bildirilmiştir [92].

Genel olarak İS hastalarında epitelyal geçirgenlik artmıştır. Fakat mukozal geçirgenlik mesane inflamasyonunun non-spesifik bir göstergesi olup mesane mukoza hasarında, bakteriyel enfeksiyonlarda ve antijenle stimüle edilmiş intravezikal ajanlarla indüklenen sistitte de görülebilmektedir [93]. Bu durumun İS'in primer nedeni mi yoksa bilinmeyen bir inflamasyon sürecinin sonucu mu olduğu halen belirlenememiştir.

2.2.4.5. Nörojenik Mekanizmalar

İS gibi kronik inflamasyon durumlarında, diğer patolojik durumlarda veya periferik sinir hasarından sonra peptit ve peptit alıcılarının üretimi birçok fonksiyonel sonuçlara sebep olur. İS gibi tekrarlayan inflamatuvar hastalıklarda santral ağrı mekanizmaları aktive olabilmektedir [63]. Duyusal sinirlerin aktivasyonu özellikle ağrı lifleri, P maddesi, nörokinin A

ve kalsitonin gibi maddelerin salınımıyla indüklenen nörojenik inflamasyon neticesinde lökosit adezyonu, doku ödemi ve vasküler geçirgenlik artışı ortaya çıkmaktadır. Mast hücrelerinde degranülasyon oluşmasında ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımında nöropeptit mediyatörler rol almaktadır. Bu mediyatörlerin salınımı neticesinde epitelde permeabilite artışı ve hasarlanma ortaya çıkmaktadır [94]. Yapılan çalışmalarda sinir liflerinin sayısı, mast hücreleri ve histamin miktarı arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. İS'li hastalarda da sinir lifleri sayısının detrüsör kası ve subürotelyumda arttığı gözlenmiştir [95]. Harrison ve ark. yaptığı bir çalışmada mesane duvarındaki bazı sinir liflerinin işeme refleksinde rol almadıkları onun yerine inflamatuvar reaksiyonu aktive ederek ağrı hissinde rol aldıkları belirlenmiştir [96]. İS hastalarında gözlenen ağrının patofizyolojisi hakkında yapılan çalışmalarda bu konudaki primer sorumlu molekülün periferik kapsaisin olduğu ve bunun da nörojenik inflamasyona yol açtığı tespit edilmiştir [97].

Bazı çalışmalar İS hastalarında sempatik aktivite artışının olduğunu göstermektedir. İS'teki sempatik deşarj sonucundaki değişimlerin, kol ve bacakların refleks sempatik distrofisinde görülen analog mekanizmasındaki artışla açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Refleks sempatik distrofideki patoloji, sempatik efferent nöronlar ile duyu afferent nöronları arasında anormal bir sinaptik aktivitenin gelişmiş olmasıdır. Omurilikte bulunan sinir hücreleri afferent uyaranlara aşırı duyarlı hale gelir ve bu durum anormal sempatik yanıt, vazomotor düzensizliğe yol açar [98]. Fakat bu zamana kadar yapılan birçok çalışmaya rağmen refleks sempatik distrofi sendromu doğrulanamamıştır.

Sonuç olarak İS'te artmış sempatik aktivite ve afferent liflerin aktivasyonu mevcuttur. P maddesi, nörokinin ve kalsitonin gibi nöropeptidlerin salınımı nörojenik inflamasyona sebep olmaktadır. Fakat çeşitli tedavilerle inflamatuvar sürecin önüne geçilse de bir kronik nöropatik ağrı olan İS'te, spinal kordun sahip olduğu "ağrı hafızası" nedeniyle hastaların pelvik ağrıya bağlı şikayetleri devam edebilmektedir.

2.2.4.6. Nitrik Oksit Metabolizması

İS hastalarının idrarında nitrik oksite ait enzimler ve metabolitlerinin yüksekliği tespit edilmiştir [99]. Doku hasarı ve zedelenmesi sonucu endojenlerle oluşan ve iNOS'un aracılık ettiği NO artışının İS'in patogenezendeki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

2.2.4.7. İdrar Anormallikleri

İdrarın toksik, alerjik ve immünolojik mekanizmalarla mesane mukozasında inflamasyona sebep olduğu ve bunun da İS'in patogenezendeki yer aldığı teorisi mevcuttur. Parsons ve ark. İS'li hastaların idrarında toksik bir birleşen olabileceği teorisi üzerinde durmuş ve bu hastaların idrarında normal hastalara göre daha fazla miktarda transizyonel hücre tespit edilmiştir [100].

İS hastalarında mesane kapasitesini arttırmak için kullanılan sistoplasti ve kontinan diversiyonlarda belirli bir süre sonra ogmente edilen barsak segmentinde tekrar meydana gelen ağrı ve İS benzeri histolojik bulguların yeniden gelişmesi idrar toksisite teorisini kanıtlar niteliktedir [101].

2.2.4.8. Pelvik Organ Çapraz-Duyarlılık

Gastrointestinal ve genitoüriner bozukluğu olan hastalarda nöro-humoral mekanizmalar neticesinde visero-viseral yansıyan ağrılar oluşabilmektedir. Ayrıca visero-viseral konverjans supraspinal seviyelerde devam etmektedir (ör: talamus, beyin sapı, serebral korteks). Pelvik organlar arasındaki çapraz duyarlanma sayesinde iki veya daha fazla organdan gelen zararlı uyarılar benzer sinir yolları üzerinden kronik pelvik ağrıya katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle kronik pelvik ağrının kaynağı karın boşluğundaki viseral organların yakınlığı sebebiyle net belirlenememektedir. İnflamasyon, sinir yaralanması, iskemi, periferik hiperaleji, metabolik bozukluklar ve diğer patolojik durumlar primer etkilenen pelvik organın yanında komşu organların fonksiyonlarını da etkileyebilir [102].

İBS hastalarının %22-56'sında İS benzeri semptomlar bulunmaktadır. Barsak şikayetleri ile İS'in ilişkisi göz önünde bulundurularak merkezi duyarlılaşma ve pelvik hassasiyet nedeniyle İS hastalarındaki şikayetlerin şiddetini azaltmak amacıyla diyet değişikliği önerilebilir.

Sonuç olarak ortak nöral yollarda, bir veya ikisi zararlı uyaran iletimi taşıyan iki veya daha fazla organa ait sinir lifleri birleşebilir. Bu da direkt etkilenen organla beraber yakında bulunan organlarda da fonksiyon kaybına yol açabilir.

2.2.4.8. İnterstisyel Sistitte Genetik Yatkınlık

Warren ve ark. yaptığı çalışmada monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre İS uyumunun daha fazla olduğunu tespit etmişler ve bu da İS'in patogeneğinde genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir [103]. Ayrıca İS hastalarının birinci derece akrabalarında normal popülasyona göre 17 kat daha fazla İS tespit edilmiştir [104]. Talati ve ark. ise İS'e sahip olan hastaların anksiyete bozukluklarına da sahip olabileceğini ve bu durumun 13. kromozom bozukluğu olan hastalarda daha sık görülebileceğini tespit etmiştir [105].

Mesanedeki epigenetik yeniden programlama mekanizması İS'deki üroepitelyal, mast ve sinir hücresi anormalliklerine neden olabilir. Tıbben açıklanamayan semptomlar altta yatan gelişimsel etkiler açısından değerlendirildiğinde izole, organa spesifik bir hastalık olmaktan çok gen ekspresyonunun altta yatan epigenetik nedenine yönelik yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır [106].

2.2.4.9. Mikrobiyom

Birçok doktor, İS hastalarının ağırlı dönemlerinde etkenin enfeksiyöz olabileceği ihtimalini göz önünde bulundurarak tedavide antibiyotik kullanımına yönelmektedir. Bu nedenle hastalar ve doktorlar standart idrar kültürüne başvurarak başarısız sonuçlar elde etmektedir. İnsan vücudu; kendine ait hücrelerden 10 kat daha fazla mikrobiyal hücre içermektedir. Mikrobiyom terimi, vücut ile mikroorganizmaların genlerinin ve çevresel faktörleri kapsayan canlı ve cansız faktörlerin birleşmesi ile oluşan habitat olarak tanımlanmaktadır. Steril olarak bilinen beyin, plasenta ve üriner sistemde bile nadir bakteriyel topluluklar bulunmaktadır. Mikrobiyomların, bireyin sağlıklı olmasını sağlamanın yanı sıra birçok hastalığa da yol açtığı ileri sürülmektedir. Genetik, diyet, çevresel etkenler, bağışıklık sisteminin durumu, nörotransmitterler ve birçok metabolitler bireyin mikrobiyom yapısını belirlemektedir. Bireyin mikrobiyom yapısının doğumdan itibaren oluştuğu iddia edilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde bazı ürolojik

patolojiye sahip hastalara özgü mikrobiyatanın sağlıklı bireylere göre değişikliğe uğradığı anlaşılmaktadır [107].

Teknolojik gelişmeler sayesinde PCR ve 16s RNA dizileme teknolojisi ile üriner sistemdeki mikrobiyatanın tanımlanması mümkün kılınmıştır. 2008 yılında ulusal sağlık enstitüsü (NIH) yaklaşık 250 sağlıklı gönüllünün dahil olduğu insan mikrobiyom projesini (HMP) başlatmıştır. Bu proje kapsamında 16s RNA tekniği kullanılarak mikrobiyal gen sekansları belirlenecek ve bu mikrobiyomların insan sağlığı üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır [108].

İS hastalarında genitoüriner sistemdeki mikrobiomlar üzerine birçok çalışma yapılmıştır. İS hastalarında mikrobiyom çeşitliliğinde ve dağılımında normal hastalara göre farklılıkların olduğunu tespit etmişlerdir [109]. Horwitz ve ark. çalışmasında mikrobiyomlardaki dağılımın kateter ile takip edilen hastalarda oluşabilecek üriner sistem enfeksiyonlarına koruyucu etki yaratabileceğini bildirmişlerdir [110]. Fleming ve ark. çalışmasında İS hastalarının tedavisi için gaita mikrobiyomlarının kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada *E.sinensis*, *C.aerofaciens*, *F.prausnitzii*, *O.splanchnicus* ve *L.longoviformis* gibi farklı türler tanımlanmış ve bunların İS hastalarında hedef tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür. [111]. MAPP çalışmasında 400 İS hastası değerlendirilmiş; alevlenme gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında mikrobiyom çeşitliliği açısından fark gözlenmemiş ve hasta başına 2.5 mikrobiyom türü saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada alevlenmeye sahip olan hastalarda *kandida* ve *saccharomyces prevelans*ının, alevlenmesi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [112].

Sonuç olarak üriner hastalıkların çoğunun patogenezinde merak konusu olan mikrobiyomlar, hedef tedavi veya hastalıklardan korunma yönünde yeni tekniklerin gelişmesi ve çeşitli çalışmalar neticesinde umut verici olmaktadır. Bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının mikrobiyota değişimine yol açabileceği ve bunun da bu hastalarda şikayetleri artırabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır [111].

2.2.4.10. Diğer Muhtemel Sebepler

İS'in etiyolojisine yönelik çeşitli teoriler hakkında çalışmalar yapılsa da hiçbiri bilimsel olarak kanıtlanamamıştır. Stresin İS'i tetiklediği ve semptomlarını şiddetlendirdiğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır [113]. İS'li kadın hastalarda istirahat durumunda bile kalp hızlarının daha yüksek seyrettiği fakat bu durumun otonomik reaksiyona yol açtığı gösterilememiştir [114].

Kadın erkek oranının 5:1 olması nedeniyle hormonal faktörlerin İS'in etiyolojisinde rolü olabileceğini akla getirmektedir [115]. Mesane mast hücrelerinin östrojene yüksek affiniteleri bulunmaktadır. Fakat bu bilgi İS'in kadın predominansını açıklasa da etiyolojisine yönelik bir kanıt sunmamaktadır.

Pelvik taban müsküler bozukluklarının kronik pelvik ağrı sendromu ile ilişkisi literatürde kabul görmüştür. Pelvik disfonksiyonun düzeltilmesi ile hastaların semptomlarının iyileştiği belirlense de, bu anormalliğin İS ile direkt ilişkisi henüz kanıtlanamamıştır [116, 117].

2.2.5. Hayvanda İnterstisyel Sistit Modelleri

Deneysel sistit modelleri çeşitli iritan ajanların kullanılması ile oluşturulmaktadır. Literatürde 20 farklı deneysel kimyasal sistit oluşturma yöntemi tanımlanmıştır. Fakat bu yöntemler arasında bir standart henüz oluşmamıştır [118]. Bu ajanlar arasında lipopolisakkarid, asitler, terebentin, hardal yağı, akrolein bulunmaktadır. Hayvan modelinde kimyasal sistit oluşturulması için en sık kullanılan ajan siklofosfamid'dir. Sistemik siklofosfamid uygulaması ile sistit oluşturulması yaklaşık 40 yıldır kullanılmaktadır [118, 119]. Siklofosfamid antineoplastik bir ajandır ve en sık yan etkisi hemorajik sistit oluşturmaktadır [120]. Yukarıda belirtilen kimyasal iritanlar ürotelyum veya mesanenin diğer katları üzerinde direkt etki oluşturarak çeşitli derecelerde hasar oluşturmaktadır. Bu yöntemle oluşturulan modellerle inflamasyonun zamanını, süresini ve şiddetini kontrol etme gibi avantajlar elde edilmektedir. İntravezikal veya sistemik yoldan verilen E.Coli lipopolisakkaridi de mesanede ödem, hemoraji ve mesane duvarında nötrofil birikimi yaparak kimyasal sistit oluşturan bir diğer yöntemdir [121]. Ayrıca lipopolisakkarid ile birlikte veya tek başına kullanılan protamin sülfat ta diğer bir kimyasal sistit oluşturma modeli

örneğidir [122, 123]. Kronik maruziyeti sonucu kanser gelişimine neden olan ve intravezikal instillasyonu sonucu hemorajik sistit gelişimine neden olan akrolein, çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmıştır [124, 125]. Song ve ark. yaptığı çalışmada hidroklorik asit (HCl), asetik asit, siklofosfamid, lipopolisakkarit ve uroplakin 2 ajanlarını deneysel hayvan modelinde histopatolojik ve fonksiyonel olarak karşılaştırarak İS oluşturmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada İS oluşturma konusunda en iyi ajanın uroplakin olduğu tespit edilmiştir [118]. Fakat Rivas ve ark. bulduğu HCl yöntemi esas alınarak yapılan bir diğer model de çeşitli araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir [7, 126, 127]. Literatürde sıklıkla tercih edilen diğer bir yöntem ise hidrojen peroksit (H₂O₂) kullanılarak oluşturulan kimyasal sistit modelidir. Bu yöntemle de istenilen düzeyde kimyasal sistit oluşturulduğu ve bunun İS'i yansıttığı belirlenmiştir [128-130]. Palma ve ark. yaptıkları çalışmada, iritan bir ajan olmayan nitrik oksit kullanarak oksidatif stress oluşturma prensibi üzerinden başarılı şekilde İS modeli ortaya konmuştur ve böylece yeni bir deneysel model tanımlanmıştır[3].

2.2.6. Tanı

ICS, İS tanımının kullanımı sadece spesifik sistoskopik ve histolojik bulgular varlığında önermiştir. ICS'e göre mesane dolumuyla artan ve sık idrara çıkma şikayetinin eşlik ettiği kronik pelvik ağrı olgularında ayırıcı tanıda mutlaka İS akla gelmelidir. Mesaneyle ilişkili diğer bilinen sebeplerle ilişkisiz olarak algılanan sık ve uzun süreli pelvik ağrının olması tanıda esastır.

NIDDK araştırma kriterlerinin diğer yönlerine çok bağlı kalmak hastaların yarısından fazlasında yetersiz tanıya yol açabilmektedir. Tanı kronik semptomları olan hastalarda enfeksiyon, karsinoma in situ, eozinofilik sistit, malakoplaki, şistomiazis, skleroderma ve detrüsör endometriozis gibi daha az sıklıkla karşılaşılan durumların mutlak ekarte edilmesiyle konur [131, 132]. 2008 yılında ESSIC, tanı için dikkat edilmesi gereken hususları, ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalıkları ve İS sınıflandırmasını yayınlamıştır (Tablo 2.3). En az bir üriner semptomun eşlik ettiği, mesane kaynaklı olduğu düşünülen pelvik ağrının olması, 6 aydır eşlik eden baskı veya rahatsızlık hissinin var olması durumunda İS tanısı konulması hususunda fikir birliği oluşmuştur [22]. Ayrıca İS hastalarının tanısında

kullanılması önerilen iki sorgu formu mevcuttur. Bu formlar O'leary-Sant semptom skorlaması ve Pelvik ağrı sıkışma/idrar sıklığı semptom skalası (PUF)'dır [133]. O'leary-Sant semptom skorlamasında idrar sıklığı, sıkışma, gece idrar sıklığı, ağrının derecesi ve ağrı tipleri sorgulanmaktadır. PUF semptom sorgulamasında ise 12 soruda sıkışma, sıklık, mesane, pelvik ağrı ve seksüel fonksiyon sorgulanır [134].

Tablo 2.3. ESSIC kılavuzuna göre sınıflandırma

	Sistoskopik Hidrodistansiyon			
	Yok	Normal	Glomerülasyon^a	Hunner lezyonu^b
Biyopsi Yok	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Yetersiz	XB	1B	2B	3B
Pozitif	XC	1C	2C	3C

a: Sistoskopik glomerülasyon grade 2-3

b: Glomerülasyondan bağımsız

c: İnflamatuvar infiltrasyon / detrüssör mastositoz / granülasyon dokusu / intrafasiküler fibrozis

2009 yılında Japon interstisyel sistit tanı ve tedavi kılavuzuna göre tanı için önerilen testler sınıflandırılmıştır (Tablo 2.4) [135].

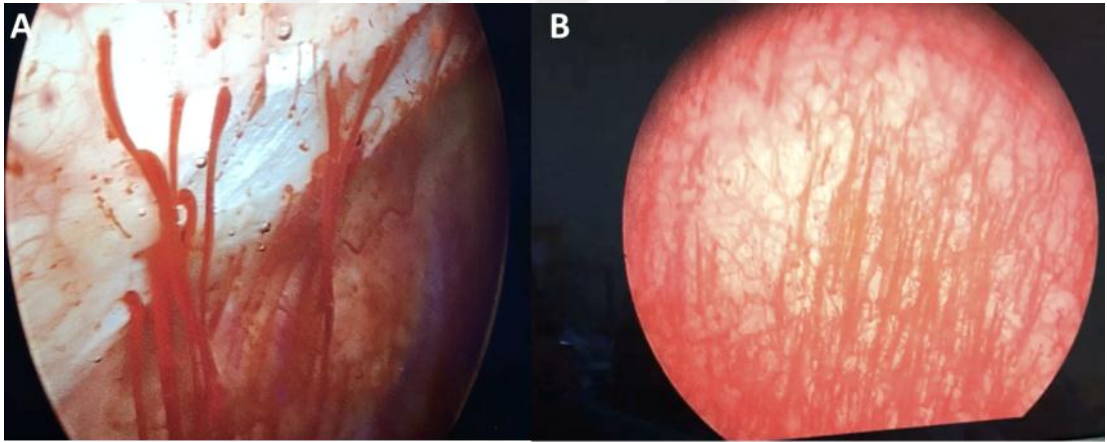
Tablo 2.4. İnterstisyel Sistit Tanısı için Öneriler Testler

Zorunlu Testler	Tavsiye Edilen	Opsiyonel
Klinik hikaye	İdrar kültürü	Ultrasonografi
Fizik muayene	İdrar sitolojisi	Ürodinami
İdrar tahlili	Semptom skoru	Radyolojik
	Hayat kalitesi skoru	değerlendirme
	Frekans-hacim grafiği	Potasyum testi
	Rezidü idrar ölçümü	Biyopsi
	Prostat spesifik antijen	
	Sistokopi	
	Hidrodistansiyon	

İS hastalarında ani sıkışma hissi görülebilmekte ve bu hastalara yapılan ürodinamik inceleme sonucunda %14'ünde aşırı aktif mesane hastalarının sahip olduğu gibi detrüssör aşırı aktivitesi saptanmaktadır [136, 137]. Mesane dolumu sırasında ağrı tarifleyen kadınlar, detrüssör aşırı aktivitesi olanlardan ayırt edilemeyebilir. Aşırı aktif mesane tedavisine rağmen semptomlar ve ağrı devam ediyor ayrıca istemsiz kontraksiyonlar eşlik ediyorsa İS tanısı kuvvetle düşünülür. Hipersensivitesi olan ve mesane kapasitesi azalmış olan hastalar hariç, İS hastalarının sistometrik

fonksiyonları genelde normaldir. İS hastalarında kompliyans normaldir ve hipersensivite kompliyansı etkileyecek düzeye gelinceye kadar normal değerlere sahiptir [138].

Bir tanı aracı olan sistoskopi ve mesanenin hidrodistansiyonu uzun süredir İS'in hem tanısında hem de tedavisinde tercih edilmektedir. Bu prosedür anestezi altında yapıldığında fibrozisin, glomerülasyonların veya Hunner ülserlerinin görülebilmesi için uygun mesane distansiyonu elde edilebilmektedir [139]. Mesane 1-2 dakika süresince 80 cmH₂O'da doldurulup boşaltıldıktan sonra tekrar doldurulur ve genelde hastaların mesane kapasiteleri 500 cc'den düşüktür. Yeniden içerisi doldurulduğunda mesane içinde farklı boyutlu, farklı şiddetlerde noktasal peteşiyel kanamaların olduğu görülür ve bu kanamalar anestezi olmadan görülemeyecektir. Bu noktasal submukozal kanamalar glomerülasyon olarak adlandırılır (Resim 2.1).



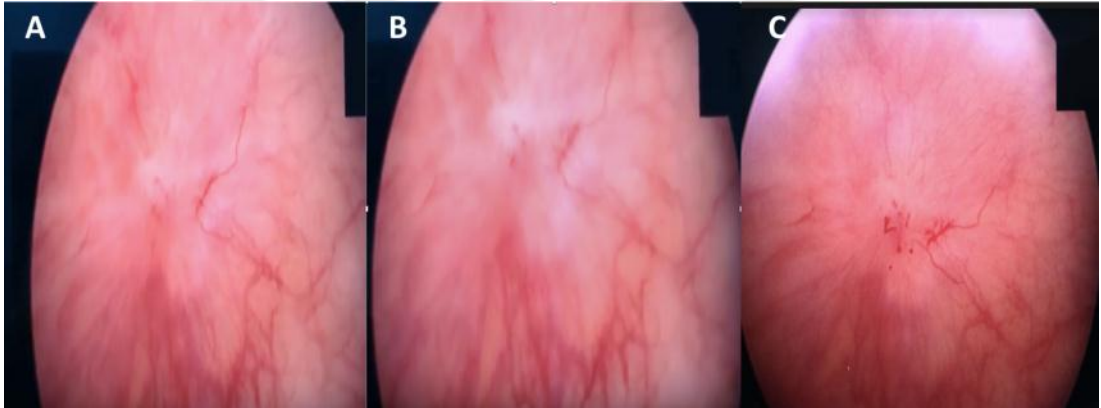
Resim 2.1. Mukozal kanama ve glomerülasyon alanları

(B. Erol Medeniyet Üniversitesi Arşivi)

İnterstisyel sistit veritabanı çalışmasına göre İS hastalarının %90'ında orta dereceli glomerülasyon tespit edilmiştir [28]. NIDDK'nın pozitif dahil etme kriterleri içinde ülserin varlığı ve glomerülasyonun tespiti yer almaktadır. Erickson ve ark. çalışmasına göre klinik İS hastalarının %33'ü NIDDK'nın sistoskopik kriterlerine uymamaktadır [140]. Glomerülasyonlar ayrıca radyoterapi, toksik kimyasallara veya kemoterapötik ajanlara maruziyet sonrasında görülebilir. Glomerülasyonların oluşum mekanizması tam

olarak anlaşılamamış olsa da mesane epitelinden salgılanan yüksek miktarlardaki anjiogenik büyüme faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [141].

Hunner'ın 8 hastalık ilk vaka serisinden ve Skene'nin 1887 yılında kitabında ilk kez Hunner ülseri terimini kullanmasından günümüze kadar bu bulgu İS tanısı için gerekmektedir. Hunner ülseri İS hastalarının %10-20'sinde tespit edilebilmektedir [142]. İS'in sistoskopik bulgularına göre ülseratif ve non-ülseratif tip olacak şekilde 2 alt tipi olduğu belirtilmektedir. Hunner ülseri bulunanların ülseri bulunmayanlara göre mesane kapasitelerinin daha düşük olduğu ve hastaların daha fazla idrar sıkışıklığı şikayeti olduğu tespit edilmiştir [31]. Çalışmalar çeşitli ülser tipleri tarif etse de santrali erozyone görünümlü skarlı ve santralinden periferik doğru uzanım gösteren vaskülarizasyon varlığı ortak görünümüdür (Resim 2.2). Hunner ülserleri genellikle sağlıklı mesane mukozası ve lokal inflamasyon ile birlikte bulunmaktadır.



Resim 2.2. Hunner Ülseri

(B. Erol Medeniyet Üniversitesi Arşivi)

2003 yılında interstisyel sistit, mesanenin sistoskopik görüntüsüne göre sınıflandırılmıştır [143]:

Grade 0: Normal mukoza

Grade 1: En az 2 kadranda görülen peteşiyel kanamalar

Grade 2: Geniş submukozal kanama

Grade 3: Diffüz mukozal kanama

Grade 4: Kanama ile birlikte görülen mukozal ayrılma

Potasyumun duyuşal sinirler üzerindeki provakatif etkisini esas alan ve 4 molar KCL (potasyum klorür) çözeltisi kullanılan potasyum klorid testi ilk olarak Parsons ve ark. tarafından denenmiştir [144]. Çözeltinin mesane içine instillasyonu sonrası ağrı ve semptomların provakasyonu ile test pozitif kabul edilir. Test pozitif hastalarda, hassasiyetin nedeninin, epitelyal geçirgenliğin bozulmasından dolayı kaynaklanmakta olduğu ihtimali kabul edilir. Potasyum klorid testinin İS tanısında kullanılmasından ziyade epitelyal geçirgenlik düzeyinin belirlenmesi ve buna göre tedavinin düzenlenmesi için kullanılabilecek bir yöntem olduğu kabul edilir [145].

Bazı araştırmacılar İS tanısında kullanılması amacıyla çeşitli biyobelirteçler üzerinde çalışmalar yapmıştır. Mast hücrelerinin İS için tanısai bir belirteç olup olmayacağı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan detrüsör kas biyopsisinde mm³'de 27 mast hücresinin görölmesi mastositozu düşündürür [146]. Bir histamin metaboliti olan metilhistaminin idrarda saptanmasının, mast hücre aktivitesini yansıttığı düşünölse de triptaz boyamalı çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir [147]. İleride yapılacak çalışmalara spesifik mast hücre mediatörlerinin belirlenmesi ve bunların inhibisyonu, bir tedavi seçeneği olarak kullanılabılır [148]. Eozinofilik katyonik protein ve GAG salınımı üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır [149]. Düz kas izoaktin ekspresyonun, nörotropin-3'ün, sinir büyüme faktörünün, glial hücre dizini kökenli nörotrofik faktörün ve triptazın, üriner seviyelerinin İS hastalarında kontrol edilmesi önerilmiştir [150]. Ayrıca İS hastalarında yüksek endojen NO düzeyleri, yüksek iNOS mRNA ekspresyonu ve protein düzeyleri mevcuttur. İNOS'un ürotelyumda ve mesane mukoza makrofajlarında tespit edilmesiyle, bunun tedaviye olan cevabı belirlemek için objektif bir belirteç olabileceği düşünölmektedir [151].

Epitelyal hücrenin proliferasyon ve gen ekspresyon bozuklukları İS hastalarının mesane biyopsilerinde saptanabilmektedir. Epitelyal hücre gen ekspresyon bozukluklarının yol açtığı epitelyal defektler ve çeşitli seviyelerde epitelyal sıkı bağlantı proteinlerindeki ekspresyon artışı veya azalması İS hastalarında tespit edilmektedir [5]. Epitelyal permeabilitenin düzenlenmesinde görev alan ZO-1, üroplakin-3 (UP-III) ve ürotelyal adhezyon proteini olan E-Cadherin gibi epitelyal proteinlerindeki ekspresyon anormallikleri, İS için bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır

[91, 152]. Deneysel olarak İS oluşturulan hayvanlarda tedavi sonrası epitelyal proteinlerin anormal ekspresyonlarında gözlenen düzelme bu proteinlerin tedavi takibinde de kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir [153].

YKL-40, fibrinojenlerin aktivasyonundan ve böylece fibrozisin modülasyonundan sorumlu bir glikoproteindir. Richter ve ark. yaptığı çalışmada, serum ve idrar YKL-40'ın artışının belirlenmesi, İS hastalarında mesanedeki fibrozis hakkında fikir elde edilmesini sağlamaktadır. Böylece YKL-40'ın İS'te bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir [154].

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Konservatif Tedaviler

İS tanısı konulduktan sonra hastaya konservatif bekle gör yaklaşımı veya tedavi kararı verilmelidir. Konservatif yaklaşım seçeneklerinden biri olarak eğer hastaya verilmemişse ampirik antibiyoterapi verilebilir. Yapılan çalışmalara göre bunun için Doksisisiklin önerilmektedir. Fakat burada hekimin dikkat etmesi gereken nokta, hastanın idrar kültüründe üreme yok ise bu tedavi önerilmemelidir [155]. Konservatif yaklaşım olarak stresin azaltılması, egzersiz yapmak ve sıcak su banyolarının genel yaşam kalitesine katkı sağladığı bilinmektedir [156]. İS'li hastalarda stres düzeyinin artması ile şikayetlerin şiddetlendiği tespit edilmiştir [113, 157]. Pelvik taban kas gevşemesine fayda sağlayacak olan biofeedback ve yumuşak doku masajı önerilebilecek seçenekler arasındadır [116]. Elektromiyografik biofeedback ile tedavi edilen hastalarda %69 başarı sağlandığı bildirilmiştir [158]. Sıvı alımının kontrol altında tutulması, stresin azaltılması, pelvik taban kaslarına yönelik biofeedback, akupunktur ve mesane eğitimi gibi konservatif yaklaşımlar AUA tarafından birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [159, 160].

Miyofasyal fizyoterapi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Trigger nokta enjeksiyonu ile İS hastalarında %72 oranında semptomlarda düzelme, %33 oranında ise tamamen iyileşme sağlanmıştır [161]. Miyofasyal fizyoterapi AUA kılavunda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu tarafından ise 1a derecesinde önerilmektedir [159, 160].

2.2.7.2. Diyet

Mevcut literatürde diyet kısıtlamaları hakkında spesifik olarak belirtilen bir bilgi bulunmamaktadır. Fakat hasta bazlı yaklaşımla şikayetleri provake eden belirli gıdaların tüketiminin azaltılması ile şikayetlerin gerilemesi sağlanabilir [133]. Shorter ve ark. yaptığı çalışmada kahve, domates, alkollü içecekler, karbonatlı içecekler, narenciyeler ve baharatlı yiyeceklerin, İS hastalarında semptomları arttırdığı tespit edilmiştir. Özellikle idrar pH'nı arttırdığı tespit edilen potasyum ve sitrattan zengin olan portakal ve greyfurt suyu İS hastalarında kısıtlanmalıdır [162]. Bade ve ark. ise kafein alımının azaltılması dışında diyet veya sıvı alımında yapılan bir değişikliğin İS hastalarının semptomlarında herhangi bir gelişme sağlamadığını bildirmişlerdir [163, 164]. 2009 yılında Uluslararası Sistit Derneği (International Cystitis Association; ICA) tarafından İS hastalarının kısıtlamasını önerdiği gıda listesi yayınlanmıştır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Uluslararası Sistit Derneği'nin önerdiği 'Kısıtlanması Gereken Gıdalar' Listesi

Alkol	Kafeinli içecekler	Çay
Elma	Konserve et ve balık	Havyar
Domates	Yoğurt tütünü	Muz
Şeftali	Çikolata	Kolalı içecekler
Kayısı	Üzüm	Soğan
Kahve	Mayonez	
Aspartam (tatlandırıcı)	Nitratlı yiyecekler	

2.2.7.3. Oral Tedaviler

İS tedavisinde çeşitli oral ajanlar denenmiştir ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Bu başlık altında İS tedavisi için kullanılan oral ajanlar ele alınacaktır.

2.2.7.3.1. Amitriptilin

Trisiklik bir antidepresan olan amitriptilin, İS'de kullanılan en önemli oral tedavi seçeneklerindendir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de en az üç temel farmakolojik mekanizma ile etki gösterirler. Bazı alanlarda santral ve periferik antikolinergik etkilere sahiptirler. Serotonin ve norepinefrinin geri alımından sorumlu aktif transporter sistemini bloke ederek ağrılı uyaranların iletimini düzenlemektedir. Ayrıca H1 reseptör blokajı yaparak

antihistaminik özellikleri ile sedatif etki oluşturlar [165]. Mesane düz kasında α -adrenerjik reseptörleri ve serotonin reseptörlerini bloke ederek, β -reseptörlerini de uyararak daha fazla idrarın depolanmasını sağlamaktadır [166]. Hanno ve ark. yaptığı çalışmada antikolinergik özellikleri, mesaneye α -adrenerjik etkileri, sedatif özellikleri ve güçlü H1-antihistaminik etkinlikleri sayesinde kronik ağrı sendromlarının birçok türü için amitriptilin'in tedavi seçeneği olabileceğini bildirmiştir [167]. Günlük 75 mg amitriptilin tedavisinde 14.4 aylık sürede hastaların semptomlarında tamamen düzelme sağlanmıştır [168].

NIDDK tarafından yapılan randomize, çift kör çalışmada davranış tedavisine oral amitriptilin tedavisi eklendiğinde, eklenmeyen gruba göre semptomların gerilemesi açısından istatistiksel fark saptanmamış fakat amitriptilin grubunda cevabın daha iyi olduğu saptanmıştır [169].

Uzamış QT sendromu olan hastalarda, son 6 ay içinde miyokard infarktüsü geçirenlerde, dal bloğu olanlarda, konjestif kalp yetmezliği olan ve ventriküler aritmisi olan hastalarda amitriptilin tedavisi kontrendikedir. Amitriptilin tedavisi AUA kılavuzu tarafından ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [159].

2.2.7.3.2. Antihistaminikler

İS tedavisinde antihistaminiklerin yeri konusunda ilk çalışmalar mast hücre araştırmalarına öncülük eden Theoharides ve ark. aittir [148]. Mast hücrelerinin nöronal aktivasyonunu bloke eden H1 reseptör antagonisti olan hidroksizin kullanılarak yapılan çalışmalarda hastaların semptomlarında %30 iyileşme sağlanmıştır [170]. Ancak daha sonra NIDDK'nın hidroksizin ile yaptığı plasebo kontrollü çalışmada semptomların remisyonunda anlamlı yanıt sağlanamamıştır [171]. Antihistaminik ajanlardan sadece hidroksizin AUA kılavuzu tarafından İS tedavisinde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [159].

2.2.7.3.3. Pentosan Polisülfat

Heparin analogu olan sentetik sülfatlı polisakkarit sodyum pentosan polisülfat (PPS), ürotelyumda bulunan glizoaminoglikan tabakadaki eksikliğin onarılması amacıyla kullanılmaktadır. 100 mg'lık formu İS/MAS tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. İlk olarak Parsons ve ark. yaptığı plasebo kontrollü randomize çalışmada PPS

tedavisinin İS hastalarında plaseboya göre üstün olduğunu tespit edilmiştir [90, 172]. Semptomatik rahatlama için tedavi süresinin en az 6 ay-1 yıl olması gerektiği önerilmektedir. EAU kılavuzu, PPS tedavisinin İS hastalarında hayat kalitesini arttırdığını bildirmektedir [160]. 2015 yılında Nickel ve ark. yaptığı plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmada İS hastalarına tedavi olarak PPS günlük 100 mg ve PPS günlük 3x100 mg verilmiş. Fakat bu çalışmaya göre her iki tedavi rejiminin, semptomların düzelmesinde plaseboya bir üstünlüğü gösterilememiştir [173].

2.2.7.3.4. İmmünsüpresifler

Organ transplantasyonlarında sıklıkla kullanılan siklosporin ilk olarak Forsell ve ark. tarafından İS hastalarının tedavisinde denenmiştir. On bir hasta ile yapılan çalışmada 3-6 ay süresince yapılan tedavi neticesinde hastaların işeme sıklığı azalmış, ortalama ve maksimum idrar hacimleri anlamlı şekilde artmış ayrıca hastaların suprapubik ağrılarında da azalma saptanmıştır [174]. Sairanen ve ark. yaptığı çalışmada İS hastalarının tedavisinde PPS ile siklosporin karşılaştırılmıştır. 6 aylık tedavi sürecinde siklosporin'in şikayetlerin gerilemesinde ve irritatif semptomların düzelmesinde PPS'e üstün olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmada siklosporin'in yan etkilerinin PPS'e göre çok daha fazla olduğu gözlenmiştir [175].

Azotioprin'in İS tedavisindeki yeri hakkında literatürde Oravisto ve Alfthan'ın 1976 yılına ait olan çalışması mevcuttur. 38 İS hastası azotioprin ile tedavi edildiğinde, 22 hastanın ağrı skorlarında gerileme saptanmıştır. Bu çalışma, diğer tedavi seçeneklerinin faydasız olduğu hastalarda azotioprin gibi immünsüpresif ajanların denenmesini önermektedir [176]. AUA kılavuzu da diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda siklosporin başta olmak üzere immünsüpresif tedavileri beşinci basamak tedavi olarak önermektedir [159].

2.2.7.3.5. Analjezikler ve Antienflamatuvar İlaçlar

Kronik ağrı sendromlarından biri olan İS'in tedavisinde çeşitli analjeziklerin kullanımı tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır. Kronik ağrı sendromu hastalarında IL-1 ekspresyonunun ve İS hastalarında IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [177]. Kronik nöropatik ağrı sendromlarının

tedavi seçenekleri arasında yer alan antidepresanlar, antikonvülzanlar ve opioidlerden de yarar sağlanabilir. Asetaminofen içeren nonopioid analjezikler, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAID) ve antispazmodik ilaçların kronik ağrı sendromlarında kullanımları mevcuttur [178]. Nickel ve ark. kronik ağrı sendromlu hastalarda NSAID olan rofecoxib ile yaptığı çalışmanın sonucunda, hastaların semptom skorlarında azalma sağlanırken, hastaların hayat kalite skorlarında iyileşme gözlenmemiştir [179]. 64 hasta ile yapılan ve NSAID olan celecoxib'in kullanıldığı başka bir çalışmada, tedavi grubunda semptom skorlarında plaseboya göre anlamlı bir iyileşme olmuş fakat bu gelişme tedavinin kesilmesinden iki hafta sonra ortadan kaybolmuştur [178].

Opioidler kronik ağrı durumlarında nadiren ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Kuvvetli analjeziklere rağmen devam eden ağrı durumlarında opioidler bir tedavi alternatifi olarak akılda tutulmalıdır [180].

EAU kılavuzu da NSAID'lerin uzun dönem yan etkilerini göz önünde bulundurmak şartıyla kullanılmasını önermektedir [160].

2.2.7.3.6. Diğer Ajanlar

2000 yılında Warren ve ark. 50 hasta ile yaptığı randomize kontrollü çalışmada 25 hastaya 3 hafta boyunca doksisisiklin, eritromisin, metronidazol, klindamisin, amoksisilin ve siprofloksasin tedavisi, 25 hastaya ise plasebo verilmiştir. Çalışma sonunda tedavi grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. Antibiyotik verilen grupta %80 oranında, plasebo grubunda ise %40 oranında yan etkilerin olduğu saptanmıştır [181]. 2004 yılında Burkhard ve ark. yaptığı çalışmada kronik pelvik ağrı şikayeti olan 103 hastaya yapılan doksisisiklin tedavisi sonrası, hastaların %71'inde şikayetlerinin gerilediği gözlenmiştir [155]. EAU kılavuzu da en az 6 haftalık antimikrobiyal tedavinin kullanılmasını önermektedir [160].

L-arginin kullanımı cGMP, L-sitrulin ve NO artışı yaratarak üriner sistem düz kaslarında gevşeme sağlamaktadır. Ayrıca L-arginin hastanın baskılanmış bağışıklık sistemini düzeltir. L-arginin, analjezik etkisi olan kyotophin adlı nöropeptid üretimini sağlar. İS tedavisinde L-arginin kullanımı ilk olarak 1997 yılında Foster tarafından denenmiştir. 8 hastanın

dahil olduğu bu çalışmada 7 hastanın semptomlarında ve işeme sıklıklarında düzelme sağlanmıştır [182]. L-arginin ile yapılan farklı çalışmalarda İS hastalarından farklı sonuçlar elde edilmiş ve bunun sonucunda bu hasta grubunda kullanımına dair kesin bir görüş birliği oluşmamıştır.

Literatürde İS hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere montelukast, metotreksat, nifedipin, misoprostol, quercitin gibi farklı moleküllerle yapılmış birçok çalışma da mevcuttur.

2.2.7.4. İntrevezikal Tedaviler

İS tedavisinde oral tedavilerin yanı sıra direkt mesane içine verilen ve daha kısa sürede etki etmesi beklenen birçok molekül denenmiştir. Güncel bilgiler ışında bazı moleküller halen birçok hekim tarafından kullanılmaktadır. Bu başlık altında aşağda sıralanan moleküllerin literatürdeki yeri anlatılacaktır.

- 1- Basillus Calmette-Guerin (BCG)
- 2- Kondroitin Sülfat (KS)
- 3- Hyaluronik asit (HA)
- 4- Heparin
- 5- Pentosan polisülfat (PPS)
- 6- Lidokain
- 7- Kapsaisin/resiniferatoksin
- 8- Oksibutinin
- 9- Gümüş nitrat
- 10- Steroidler
- 11- Dimetil Sülfoksit (DMSO)
- 12- Botulinum toksin (BoNT-A)
- 13- Diğer ajanlar

2.2.7.4.1. Basillus Calmette-Guerin

İS tedavisi için intravezikal Basillus Calmette-Guerin (BCG) kullanımı ilk olarak 1994 yılında Zeidman ve ark. tarafından kullanılmıştır. Bağışıklık sisteminde görev alan T1/T2 lenfosit oranındaki bozukluğun İS patofizyolojisinde rol oynadığı hipotezi üzerinden yola çıkılarak yapılan intravezikal BCG tedavisi ile T1 helper stimülasyonu amaçlanarak semptomların hafifletilmesi planlanmaktadır. Peters ve ark. yaptığı çalışmada intravezikal BCG tedavisi alan hastaların %60'ında iyileşme sağlanırken, plasebo grubunun %27'sinde iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca BCG tedavisi alan ve iyileşme sağlanan hastalarda 2 yıldan uzun süre şikayetlerinin olmadığı gözlenmiştir [183]. Arasteh ve ark. yaptığı İS tanılı on üç hastanın dahil edildiği çalışmada, 6 hafta boyunca intravezikal BCG tedavisi uygulanmış. Tedavi sonrası 3 hastada nezle benzeri semptomlar gözlenmiş ve tüm hastalarda İS'e bağlı şikayetlerde gerileme olduğu ve bunun 24 ay kadar sürdüğü tespit edilmiş [184]. Etkinliği birçok çalışma tarafından gösterilen intravezikal BCG tedavisi günümüz klinik pratiğinde pek tercih edilmemektedir. Ayrıca EAU kılavuzuna baktığımızda BCG tedavisinin İS'de etkin olmadığı ifade edilmektedir [160].

2.2.7.4.2. Kondroitin Sülfat

KS mesane GAG tabakasında yer alan ve İS'li hastalarda mesane lümeni yüzeyinde eksikliği gösterilen bir proteoglikandır [185]. İS tedavisinde GAG tabakasının yerine konulması 1990'lardan beri tercih edilen bir yöntemdir. GAG tabakasının yerine konulması, diğer kronik sistit çeşitlerinden ziyade İS'te daha çok fayda sağlamaktadır [186]. Hauser ve ark. yaptığı deneysel hayvan çalışmalarında, KS kullanılarak mesanenin bariyer tabakasının yenilenmesinin sağlanabileceği tespit edilmiştir [187]. 2002 yılında Seinhoff ve ark. tarafından yapılan çalışmada, İS hastalarını 4 hafta boyunca haftalık olarak ardından 12 ay boyunca ayda bir kez 40 ml % 0.2'lik intravezikal KS ile tedavi etmiş. Tedavinin üçüncü ayından sonra hastaların %46.2'sinde başarı sağlanmıştır [188]. Çok merkezli kontrollü başka bir çalışmada ise İS hastalarına 8 hafta boyunca intravezikal 20 ml'lik %2 KS tedavisi ve kontrol grubuna da 20 ml'lik solüsyon verilmiş. 98 hastanın katıldığı bu çalışmada KS tedavisi alan hastaların %38'inin, kontrol hastalarının %31.3'ünün şikayetlerinde gerileme olmuştur [189]. İS hastalarında KS tek başına kullanılacağı gibi kombinasyon tedavisi olarak

da kullanılabilmekte ve tek başına yapılan tedaviden daha iyi neticeler elde edilebilmektedir [190]. EAU kılavuzu da intravezikal KS'in daha invaziv tedavilerin denenmesinden önce uygulanması gerektiğini bildirmektedir [160].

2.2.7.4.3. Hyalüronik Asit

Sülfatlanmamış GAG olan HA çeşitli çalışmalarda İS'in bir intravezikal tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır ve sodyum hyalüminat olarak da bilinmektedir. Heparin, pentosan polisülfat ve kondroitin sülfat gibi hyalüronik asitin de ürotelyumdaki GAG tabakasında onarım sağladığı düşünülmektedir. Morales ve ark. dirençli İS'e sahip 25 hasta ile yaptığı çalışmada hastalara 4 hafta boyunca haftalık 40 mg HA ve daha sonra 6 ay boyunca aylık HA tedavisi uygulamıştır. Dördüncü haftanın sonunda tedavinin başarı oranı %56, 12. haftada ise bu başarının %71'e çıktığı gözlenirken bunun 20. haftaya kadar sürdüğü gösterilmiştir [191]. Literatürdeki en geniş hasta serili çalışmada, 121 İS'li hastaya 10 hafta süreyle 40 mg'lık HA tedavisi verilmiş. Tedavi sonunda hastaların %55'nin hiçbir şikayeti kalmazken, %84'ünün hayat kalitesinde artış sağlanmıştır ve bu çalışma bu zamana kadar en iyi sonuçlara sahip olan çalışmadır [192]. Literatürde İS tedavisinde birçok olumlu yönde araştırma bulunurken halen kontrollü-kör olarak planlanan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. EAU kılavuzu intravezikal HA uygulamasını İS hastalarında bir tedavi seçeneği olarak önermektedir [160].

2.2.7.4.4. Heparin

Mesanein kendi mukopolisakkarid tabakasının özelliklerini taklit eden heparinin görevleri arasında antienflamatuvar etki, fibroblast proliferasyonu, anjiogenez ve düz kas hücre proliferasyon inhibisyonu gibi çeşitli özellikler sayılabilir. Mesanein GAG yapısını oluşturan heparinin intravezikal olarak verilmesi ile epitelyal bariyerin tekrar oluşturulmasını amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır [193, 194].

Heparin ile yapılan çalışmalar neticesinde inflamasyonlu mesanelerde bile intravezikal kullanımında çok az boyutlarda emilimin olduğu tespit edilmiştir [195]. Bazı kontrol grubu olmayan çalışmalarda subkutan heparinin kullanımı neticesinde başarılı sonuçlar elde edilmiş fakat bu tedaviye bağlı osteoporoz ve pıhtılaşma bozuklukları gibi yan etkilerin

görülmesi nedeniyle bu çalışmalar daha ileriye taşınamamıştır [196]. İntravezikal olarak 10.000 U heparin steril su içerisinde tek başına veya Dimetil Sülfoksit (DMSO) ile beraber verildiğinde başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir [197]. 2001 yılında Kuo ve ark. 40 İS hastası ile yaptığı çalışmada hastalara intravezikal 25.000 U heparin verildiğinde, 29 hastanın semptom skorunda %50'den fazla, 8'de %50'den az oranda gelişme sağlanırken, noktüri şikayetlerinde düzelme elde edilebilmiştir [198]. Parsons ve ark. intravezikal 5000 U heparin ile şikayetlerde gerileme sağlanabileceğini fakat maliyet düşüklüğü imkanı sağlayan heparine alkali lidokain eklenmesi ile de başarı elde edilebileceğini bildirmiştir [197, 199].

2.2.7.4.5. Pentosan Polisülfat

GAG tabakasındaki hasarı esas alan araştırmacılar heparin analogu olan ve GAG tabakasında yer alan PPS tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Oral PPS tedavisi ile farklı sonuçlar elde edilse de, idrar ekskresyon özelliği nedeniyle klinik kullanımı denenmiştir [90]. Bade ve ark. yaptığı çalışmaya 20 İS hastası dahil edilmiş. 10 hastaya intravezikal PPS (300 mg) ve 10 hastaya plasebo verilmiş. PPS ile tedavi edilen gruptaki hastalarda sistometrik mesane kapasitesinde artma tespit edilmiş [200]. Daha ve ark. tarafından yapılan prospektif non-randomize çalışmada 29 İS hastasına 10 hafta süreyle haftalık olarak, ardından 3 ay süreyle aylık olarak intravezikal PPS tedavisi verilmiş. Tedavi sonrası hastalar değerlendirildiğinde O'leary Sant semptom-problem indeksinde ve vizüel ağrı skorlamasında (VAS) gelişmenin olduğu belirlenmiştir [201].

Bu çalışmalar neticesinde oral PPS ile kombine intravezikal PPS kullanımın İS hastaları için güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu ve kombinasyon tedavisinin tek başına intravezikal tedaviye göre daha etkili olduğu belirtilmektedir [202].

2.2.7.4.6. Lidokain

İntravezikal lidokain uygulaması ile özellikle lokal anestezi etkisi sayesinde ağrının giderildiği ve tedavide başarılı sonuçların elde edildiği bildirilse de tek başına intravezikal olarak verilmesinden ziyade heparin ve sodyum bikarbonatla kombine olarak verilmektedir. Heparin veya lidokain kullanımı AUA kılavuzunda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [159].

2.2.7.4.7. Kapsaisin/Resiniferatoksin

Çeşitli araştırmacılar mesanedeki ağrı ileten C lifleri üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlar ve mesanedeki ağrı duyumunun etkenden bağımsız blokajını hedeflemişlerdir. Vaniloidlerin agonisti olarak bilinen kapsaisin ve resiniferatoksin, spesifik olarak afferent C liflerini desensitize eden moleküllerdir. Resiniferatoksin, kapsaisinin ultrapotent bir analogudur ve intravezikal uygulanmasında daha az ağrı ve irritasyon yaratarak etki edebilmektedir. Her iki molekülle ağrı iletimi bloke edilerek C liflerinin duyarsızlaştırıldığı öne sürülmektedir [203]. Bu moleküllerle yapılan çalışmalar sonucunda net bir kanı elde edilememiştir ve daha iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalara gerek duyulmaktadır.

2.2.7.4.8. Oksibutinin

Aşırı aktif mesane sendromunda kullanılan ve bir antikolinergik ilaç olan oksibutin'in intravezikal formunun fonksiyonel mesane kapasitesini, ilk idrar hissindeki kapasiteyi ve sistometrik mesane kapasitesini arttırdığı belirtilmektedir. Fakat ağrılı bir hastalık olan İS'te etkisi henüz gösterilememiştir [204]

2.2.7.4.9. Gümüş Nitrat

Gümüş nitrat, İS tedavisi için kullanılan en eski ajanlardan biridir. 1855 yılında Mercier, gümüş nitrat kullanarak yaptığı mesane lavajlarında başarılı sonuçlar elde etmiştir. Pool ve Rives de İS hastalarında mesaneyi borik asitle satüre edilmiş bir solüsyonla yıkadıktan sonra 1/5000'lik gümüş nitratlı solüsyonu mesaneye vermişlerdir. İnstillasyon sonrası ciddi bir reaksiyon gözlenmeden sadece kısa süreli mesanede ağrı ve yanma şikayetleri görülse de mesane içi uygulamalara devam ederek başarılı neticeler elde etmişler [205]. 1977 yılında De-Juana ve ark. yaptığı çalışmada, intravezikal gümüş nitrat uygulaması ile 102 İS hastasının %50'de semptomlarda gerileme sağlanmıştır [206]. Son yıllarda yeni ajanların çıkması ve gümüş nitrat konusundaki çalışmaların yetersiz olması nedeniyle günümüzde bu tedavi seçeneği terk edilmiştir.

2.2.7.4.10. Dimetil Sülfoksit

İS hastalarında intravezikal tedavi seçeneklerinden biri olan dimetil sülfoksit (DMSO) önemli bir yer tutmaktadır. Lignin derivesi olan DMSO, aslen bir kağıt hamuru ürünüdür. Canlı bitkilerde lignin maddesi hücre duvarının selüloz ve diğer karbonhidratlarıyla birlikte dirençli bir doku oluşturmaktadır. Farmakolojik özellikleri arasında membran penetrasyonu, artmış ilaç absorpsiyonu, antiinflamatuvar etki, analjezik etki, kollajen inhibisyonu, kas relaksasyonu ve mast hücrelerinden histamin salınımı olarak sayılabilir [207]. Klinik pratikte 50 ml'lik %50'lik DMSO'ın 6 haftalık kullanımı önerilmektedir [168]. 1960 yıllarında Stewart ve ark. İS hastalarının suprapubik bölge cilt dokusuna DMSO uygulamasının başarısızlıkla sonuçlanması sonrası 50 ml'lik %50'lik DMSO solüsyonunun intravezikal olarak verilmesini tanımlamışlardır [208]. Perez-Marrero ve ark. yaptığı çalışmada DMSO ile tedavi edilen İS hastalarının %53'ünde semptomlarda düzelme gözlenirken, bu düzelme plasebo grubunda %18 olarak saptanmıştır [209]. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada ise DMSO ile intravezikal BCG karşılaştırılmış ve İS hastalarında DMSO tedavisinin BCG'e göre çok daha etkili olduğu tespit edilmiştir [210, 211]. Kolay uygulanabilirliği, yan etki profilinin düşük olması ve anlamlı semptomatik sonuçlar alınabiliyor olması nedeniyle İS tedavisi için uygun bir ajandır. Ancak hastalar DMSO'a ait sarımsağa benzer kokusu nedeniyle ilacı bırakmak istemektedirler. AUA kılavuzunda DMSO, İS hastalarında ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir [159].

2.2.7.4.11. Botulinum Toksin

Botulinum toksin tip A (BoNT-A) asetilkolin salınımını geçici olarak engellemesinden ötürü doz bağımlı olarak kaslarda flask bir paralize durum oluşturmakta ve tıbbın birçok alanında bir tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Kas içine enjekte edildiğinde bölgesel kas tonusunda zayıflık yaratmasının yanı sıra subürotelyumdaki pürinerjik P2X₃ ve TRPV1'in innervasyonunu azaltır ve sinir büyüme faktörünü de azaltarak aşırı aktif mesane hastalığında semptomlarda düzelme sağlayabilmektedir [212]. Ayrıca BoNT-A, glutamat ve substans P salınımını azaltarak ayrıca c-FOS gen salınımını azaltarak periferel duyarlılıkta azalma yaratmaktadır. Mesane ürotelyum bariyerinde hasar oluşturulmuş hayvan modeli çalışmalarında, intravezikal BoNT-A ile mesanenin hassasiyet düzeyi

azalmaktadır [213]. İntravezikal BoNT-A uygulaması, 2004 yılından beri tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Pinto ve ark. 26 hasta ile yaptığı çalışmada, 100 U BoNT-A mesane içi 10 farklı kadrana uygunlamış ve hastaların birinci ve üçüncü ay takiplerinde semptomlarda düzelme tespit edilmiştir [214]. Son yıllarda yapılan çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada konvansiyonel tedaviye yanıtı 60 İS hastası çalışmaya dahil edilmiş, 40 hastaya intravezikal BoNT-A ile birlikte hidrodistansiyon uygulanmış ve 20 hastaya ise normal saline verilmiş. Hastaların VAS değerlendirilmesi yapıldığında BoNT-A grubunda %63'lük, saline grubunda ise %15'lik bir düzelme sağlanmıştır [215]. EAU ve AUA kılavuzlarına baktığımızda, İS hastalarında diğer tedavilerin başarısızlığı durumunda intravezikal BoNT-A uygulaması önerilmektedir [159, 160]

2.2.7.4.12. Diğer Ajanlar

İS tedavisinde hangi ilacın en etkin olduğuna dair net bir bilgi olmaması, bu alandaki boşluğun doldurulma ihtiyacı, bunun yanında her geçen gün teknolojinin daha da gelişmesi çeşitli araştırmaların yapılmasına neden olmaktadır. Bu gelişmeler İS tedavisi için yeni ajanların ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

Lipozomlar, sulu ortamda dağılmış hava yerine su ile dolu çift tabaka fosfolipidlerden oluşmuş veziküllerdir. Bu özellikleri lipozomların daha uzun etki süresine ve daha az toksisiteye sahip olmasını sağlamaktadır. Chuang ve ark. 40 ml distile suyla dilüe edilmiş intravezikal 80 mg lipozom ile 100 mg PPS'ın etkinliğini karşılaştırmıştır. 24 İS hastasında 4 haftalık tedavi sonrasında her iki tedavinin idrar sıklığını ve noktüriyi azalttığı belirlenmiştir. Lipozom grubunda en fazla sıkışma yakınması iyileşirken bunu VAS ve O'leary Sant semptom skorundaki iyileşmeler izlemiştir [216]. Son yıllarda yayınlanmış başka bir çalışmada ise, 12 İS hastasına 4 hafta süresince haftada bir kez 80 mg lipozom, 5 hastaya ise haftada iki kez 80 mg lipozom tedavisi verilmiş ve iki instillasyon seçeneğinin iyi tolere edildiği, yan etki profili açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Lipozomlar için umut verici sonuçlar elde edilse de, daha geniş hasta sayılı plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [217].

Gen sessizleştirme yaklaşımı olan antisense veya siRNA, mesanede hedef proteine geri dönüşümlü veya dönüşümsüz bağlanmayı amaçlamaktadır. Diğer tedavi seçeneklerinin aksine proteinin hedef mRNA'sını sessizleştirmeyi hedeflemektedir. İS ile ilişkili kronik inflamasyonda sorumlu olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforming büyüme faktörü (TGF- β 1) gibi proteinlerin bu tedavide hedef alınabileceği düşünülmektedir [218].

RDP58, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu için erken sinyal yollarını engelleyerek bağışıklık sistemini baskılayan yeni kuşak sentetik d-amino asit dekaeptittir. Daha önce yapılan çalışmalar, inflamatuvar barsak hastalığına sahip hayvanlar üzerinde yapılan deneylere dayanmaktadır [219]. Gonzalez ve ark. yaptığı deneysel hayvan çalışmasında, lipopolisakkarit instilasyonu ile sistit modeli oluşturularak tedavide intravezikal RDP58 kullanılmıştır. RDP58'in intrakaviter yolla verilmesinden sonra mesane dokusu TNF-alfa, IFN-gamma, P maddesi, sinir büyüme faktörü (NGF) gibi inflamatuvar parametreler açısından değerlendirilmiş, bu parametrelerin tümünde ve apoptotik hücre ölümünde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre etiyopatogenezinde otoimmün mekanizmanın yer aldığı bir hastalık olan İS'te oluşan mesane inflamasyonunun tedavisinde etkili olabileceği belirlenmiştir [220].

Gelecekteki alternatif tedavi seçeneği olabilecek bir diğer tedavi şekli de nanoteknoloji kullanılarak GAG tabakası içeriklerinin mesaneye taşınabileceği düşüncesidir. Bu konu ile ilgili henüz deneysel aşamada çalışmalar devam etmektedir [221].

2.2.7.5. Nöromodülasyon

Sinir iletim sisteminin, kronik pelvik ağrı ve İS'in etiyopatogenezinden sorumlu tutulması nedeniyle, sinir sistemini hedef alan tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Pelvik taban disfonksiyonu ve pelvik ağrı sendromları arasındaki ilişkinin ortaya konması ile bu tedavi yöntemi hekimler tarafından da destek bulmaya başlamıştır [222]. Ağrının yönlendirilmesi esasına dayanan ve çeşitli ağrı sendromlarında tercih edilen transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uzun yıllardan beri kullanılmaktadır.

İlk olarak 1980 yılında Fall ve ark. çalışmasında, 14 İS hastasının intravajinal stimülasyon veya TENS ile tedavi edilmesiyle kullanılmaya başlanmıştır [223]. İS'te periferel elektriksel sinir uyarımının birincil amacı, ağrının azaltılması ve segmental inhibitör devreleri aktive etmek için myelinize afferentleri stimüle etme esasına dayanmaktadır. İkincil bir etki olarak bu hastalarda işeme sıklığında azalma izlenebilir.

1981 yılında gündeme gelen ve nöromodülasyon olarak adlandırılan sakral sinir stimülasyonu, İS'in tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak Tanagho ve ark. çalışması ile denenmiştir [224]. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber sakral sinirler üzerinden mesane, sfinkter ve pelvik tabanı etkileyen nöral reflekslerin modülasyonunun sağlandığı düşünülmektedir. Ancak supraspinal seviyede de değişikliklere neden olabilmektedir [225]. Bu tedavi seçeneğinde, başlangıçta deneme uyarımları başarıya ulaşıncaya kadar perkutan geçici elektrotlar kullanılmaktadır.

Pudental sinir, mesane dahil birçok pelvik organın ve pelvik tabanın sinirsel uyarımını sağlar. Pudental sinirin %70'ini 3. sakral sinir kökünden çıkan lifler oluşturduğu için bu tedavide en sık bu sinir kullanılmaktadır. Eğer bu tedavi başarılı olursa kalıcı nöral protezin yerleştirilmesi için hasta değerlendirilir [226]. Ayrıca nöromodülasyon tedavisinin dirençli üriner urge inkontinans tedavisinde de etkili olduğu belirlenmiştir [227].

AUA ve EAU kılavuzlarında İS tedavisinde nöromodülasyon diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olması halinde daha invaziv işlemlerden önce bir seçenek olarak önerilmektedir [159, 160].

2.2.7.6. Cerrahi Tedavi

Bazı İS hastalarında daha az invaziv olan yöntemlerin başarısızlığında, cerrahi tedavi tek seçenek olabilmektedir. Cerrahi tedaviler arasında mesanenin fonksiyonel kapasitesini artırma veya diversiyon gibi yöntemleri içeren bazı müdahaleler sayılabilir. Sistektomili ya da sistektomi yapılmaksızın yapılan üriner diversiyon, seçilmiş hastalarda iyi sonuçlar verebilmektedir. Diversiyon ile birlikte sistektomi yapılması her zaman İS'li hastada ağrının tamamen geçeceği sonucunu garanti etmeyebilir. Fantom ağrılardan başka şiddetli mesane ağrısına bağlı olarak yeni ağrı yollarının oluşması ile pelvik taban kaynaklı olan ağrılar kalıcı olabilmektedir [228]. Dolayısıyla böyle geri dönüşsüz girişimler tercih edilmeden önce hastalar

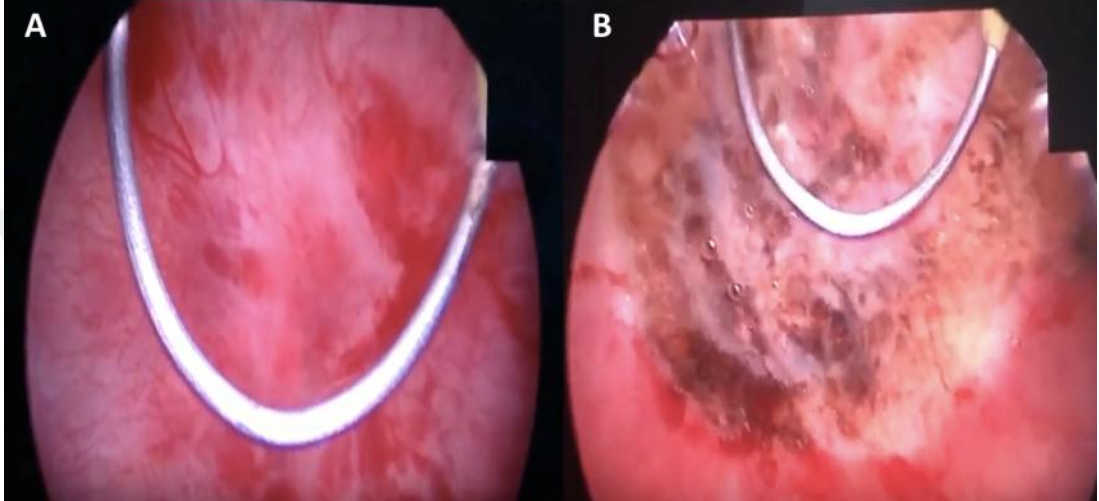
iyice bilgilendirilmeli ve bu konuda motive olmuş hastalar seçilmelidir [229]. İS hastalarında en sık tercih edilen cerrahi tedavi, ogmentasyon sistoplasti ve sistektominin dahil edildiği veya edilmediği üriner diversiyondur [230]. Tedaviye yanıtızsız İS hastalarında rekonstrüktif cerrahide hastaların semptomları başarıyla tedavi edilmektedir. İdrarın yapısında bulunan ve mesane üzerinde zararlı etkiler oluşturan maddeler ile ürotelyumun daha az karşılaşması sağlanır. Ayrıca daha fazla kapasiteli mesaneye sahip olunması ile mesane duvarlarındaki gerilim azaltılmakta böylece hasta daha az ağrı duymaktadır [231].

Redmoond ve Flood tarafından yapılan ve literatürdeki en yeni çalışmada, 12 İS hastasına rekonstrüktif cerrahi uygulanmış, bunlardan dördüne ogmentasyon ileosistoplasti yapılmıştır. Operasyon sonrası dört hastanın şikayetlerinde düzelme ve ağrı skorlarında azalma saptanmıştır. Fakat bu hastalardan sadece birinin operasyon sonrası 9. ayda şikayetleri tekrarlamıştır. Sekiz hastaya da sistektomi yapılmaksızın üriner diversiyon ve ileal kondüit yapılmış, bu grupta bulunan hastaların tümünde kalıcı olarak semptomlarda düzelme ve ağrı skorlarında iyileşme tespit edilmiştir [231]. EAU kılavuzu sistektomi çeşitlerinin kendi içlerinde farklı sonuçlara yol açacağını bildirmektedir [160]. AUA kılavuzu ise seçilmiş hasta grubunda diğer tedavilere yanıtızsız hastalarda tercih edilebileceğini önermektedir [159].

İS hastalarının % 5-20'sinde Hunner ülseri saptanabilmektedir [232]. Ayrıca bazı çalışmalarda Hunner ülserine sahip hastaların konservatif tedavi seçeneklerine dirençli olduğu söylenmektedir. Daha önceden tedaviye dirençli hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak sistektomi ön planda tutulurken Hunner ülseri'nin transüretral rezeksiyonunun semptomatik iyileşme sağladığına dair çalışmalar mevcuttur [233, 234].

Fulgurasyon işlemi, Hunner'ın ülseri ilk olarak tanımladığı 1900 yıllarına dayanmaktadır [235]. İlk olarak 1971 yılında Kerr ve ark. ülser fulgurasyonu ile elde ettiği başarılı sonuçları yayınlamıştır [236]. 1985 yılında Fall ve ark. fulgurasyon tedavisinin birincil tedavi seçeneği olabileceğini veya elektrostimülasyon tedavisine dirençli hastalarda tercih edilebileceğini bildirmiştir. Bu çalışmada fulgurasyon sonrası tüm hastaların ağrı semptomlarının düzeldiğini ve hastaların 2/3'de işeme semptomlarında da düzelmenin olduğunu tespit etmiştir [237].

Literatürdeki en geniş hasta serisine sahip olan, Chennamsetty ve ark. çalışmalarında Hunner ülserine sahip 76 hastanın %89.6'sında fulgurasyon sonrası semptomlarda iyileşme sağlandığını belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada anlamlı bir farklılık tespit edilmese de tekrarlayan fulgurasyon işlemleri sonrası mesane kapasitesinde azalma gözlenebileceği bildirilmiştir [234]. EAU kılavuzu, İS hastalarında fulgurasyonun bir tedavi seçeneği olarak denenebileceğini önermektedir [160] (Resim 2.3).



Resim 2.3. Hunner ülser fulgurasyonu (B. Erol Medeniyet Üniversitesi Arşivi)

Anestezi altında mesanenin hidrodistansiyonu cerrahi bir tedavi olarak görünmesine rağmen genellikle tanısal değerlendirme için yapılmaktadır. İS tedavisinde mesanenin hidrolik aşırı distansiyonunu ilk olarak 1922 yılında Frontz ve ark. ortaya atmıştır [238].

Günümüz pratiğinde kullanılan yaklaşım, öncelikle sistokopi yapılması ve sitoloji için idrar örneği alınmasını takiben 1-2 dakika 80 cmH₂O basınçla mesaneye hidrodistansiyon yapılmasıdır. Ardından mesane boşaltılır, takiben granülasyon ve ülserasyon varlığının değerlendirilmesi için mesane tekrar doldurulur. Tedavi amaçlı distansiyon işlemi 8 dak süreyle uygulanır. 600 ml'den daha az mesane kapasitesine sahip hastalarda bu uygulama ile %26 oranında iyi, %29 oranında orta dereceli yanıt alınmaktadır. 600 ml'den daha fazla mesane kapasitesine sahip hastalarda %12 oranında iyi, %43 oranında orta dereceli yanıt alınmaktadır [239]. EAU kılavuzu ise hidrodistansiyonun, İS hastalarında bir tedavi seçeneği olamayacağını bildirmektedir [160].

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI

Yeditepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 30.03.2017 tarih, 591 kayıt numarası ile alınan onay doğrultusunda temin edilen 1-2 aylık, ortalama ağırlıkları 250-300 miligram (mg) olan, 35 adet Wistar Albino cinsi, dişi ratlar çalışmaya dahil edildi. Ratların barınması, ilaç uygulamaları, tüm deneysel cerrahi girişimler ve sakrifikasyon işlemleri Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi. Barınma süresince deney hayvanları standart barınma, beslenme ve bakım koşullarına tabii tutuldu.

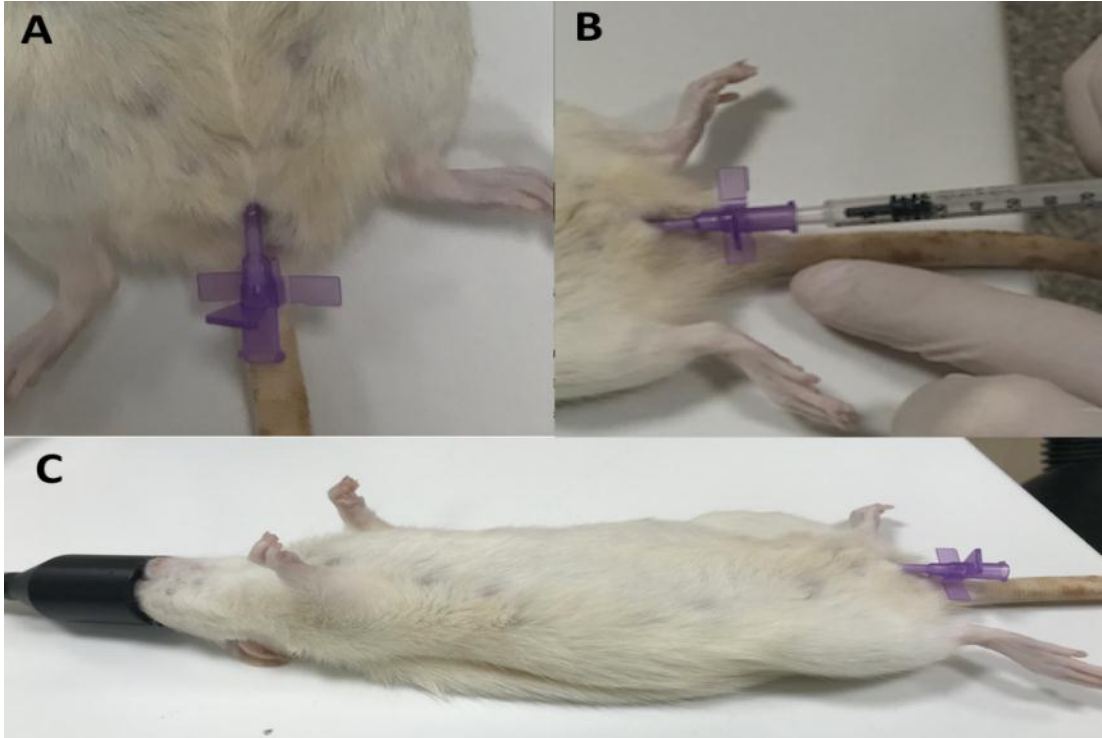
Histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler İstanbul Medeniyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.2. DENEK GRUPLARI

Çalışma planımıza göre denekler 5 gruba ayrıldı; grup 1'de kimyasal sistit oluşturulmayan sağlıklı denekler, grup 2'de kimyasal sistit oluşturulan ve transüretal intravezikal %0.9 NaCl (izotonik) solüsyon instillasyonu uygulanan denekler, grup 3'te kimyasal sistit oluşturulan ve transüretal intravezikal KS tedavisi verilen denekler, grup 4'te kimyasal sistit oluşturulan ve transüretal intravezikal HA tedavisi verilen denekler, grup 5'te kimyasal sistit oluşturulan ve transüretal intravezikal HA-KS kombinasyon tedavisi verilen denekler yer almaktadır. Tüm deneklere belirlenen uygulama, tedavi ve takip süresi sonrası sistektomi ve takibinde sakrifikasyon işlemleri uygulandı.

3.3. DENEKLERDE KİMYASAL SİSTİT OLUŞTURMA

Her bir gruptaki tüm deneklerde, %2-3 izofluran/oksijen (Isoflurane, Rhodia Organique Fine Ltd., Baltimore, İngiltere) inhale anestezi uygulaması ile anestezi sağlandı. Ardından kimyasal sistit oluşturmak için bir seans 1 ml'lik %5'lik H₂O₂ (Fisher Scientific, Amerika Birleşik Devletleri) intravezikal olarak uygulandı. Daha kolay yerleştirilmesi nedeniyle ve deneklerin üretrasında hemoraji geliştirerek mekanik bir inflamasyona yol açmamak için steril 26 gauge (G) mor anjioket kullanıldı. Kimyasal sistit oluşturulacak olan tüm deneklere transüretal olarak implante edildi. Transüretal kateter yerleştirildikten sonra mesanedeki idrar aspire edildi. Ardından hazırlanmış olan 1 ml H₂O₂ transüretal olarak instille edilip, 15 dakika beklendi. Deney süresince anestezi derinliğini takip etmek için ratların solunumu, kalp atımı ve ağırlı uyaranlara yanıtı takip edildi. On beş dakika sonra deneklerin karın bölgelerine bastırılmak suretiyle mesaneleri boşaltıldı. Kimyasal sistit oluşturulan tüm deneklere mesanelerinin boşaltılmasından sonra intraperitoneal 5 ml'lik %0.9 NaCl uygulandı (Resim 3.1).



Resim 3.1. Deneklere anestezi uygulaması, üretal kateterizasyon işlemi ve kimyasal sistit oluşturma işlemi

3.4. TEDAVİ PROTOKOLÜ

H₂O₂ ile kimyasal sistit oluşturulduktan iki gün sonra kontrol grubu hariç tüm gruplara üç seans olacak şekilde gün aşırı tedavi protokolü uygulandı. Kimyasal sistit oluşturulduktan bir hafta sonra tedavileri tamamlanan tüm gruplara sistektomi uygulandı ve mesaneleri histopatolojik olarak incelendi.

Grup 1 (n=7): Kimyasal sistit oluşturmaksızın diğer gruplarla beraber beslenen ve aynı ortamda yaşayan, sağlıklı olan bu grup, diğer denekler ile aynı zamanda sakrifiye edilerek sistektomi işlemi uygulandı. Ardından çıkarılan spesmen histopatolojik incelemeye alındı.

Grup 2 (n=7): Kimyasal sistit oluşturulduktan iki gün sonra bu grupta bulunan tüm deneklere 26 G mor anjioket kullanılarak gün aşırı 1 ml %0.9 NaCl solüsyonu transüretal olarak instile edildi. Bir saat boyunca %0.9 NaCl solüsyonu mesane içinde bekletildi ve bir saatin sonunda deneklerin karın bölgesine bastırılarak mesaneleri boşaltıldı. Tedavinin üçüncü seansından bir gün sonra denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı. Bu gruptaki tüm denekler tedavi protokolünü tamamlayabildi.

Grup 3 (n=7): Kimyasal sistit oluşturulduktan iki gün sonra bu grupta bulunan tüm deneklere 26 G mor anjioket kullanılarak gün aşırı 3 seans 1 ml %0.2 sodyum kondroitin sülfat (Gepan® Instill, Farmatek, Istanbul Turkey) tedavisi transüretal olarak instile edildi. Bir saat boyunca kondroitin sülfat mesane içinde bekletildi ve bir saatin sonunda deneklerin karın bölgesine bastırılarak mesaneleri boşaltıldı. Tedavinin üçüncü seansından bir gün sonra denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı. Bu gruptaki tüm denekler tedavi protokolünü tamamlayabildi.

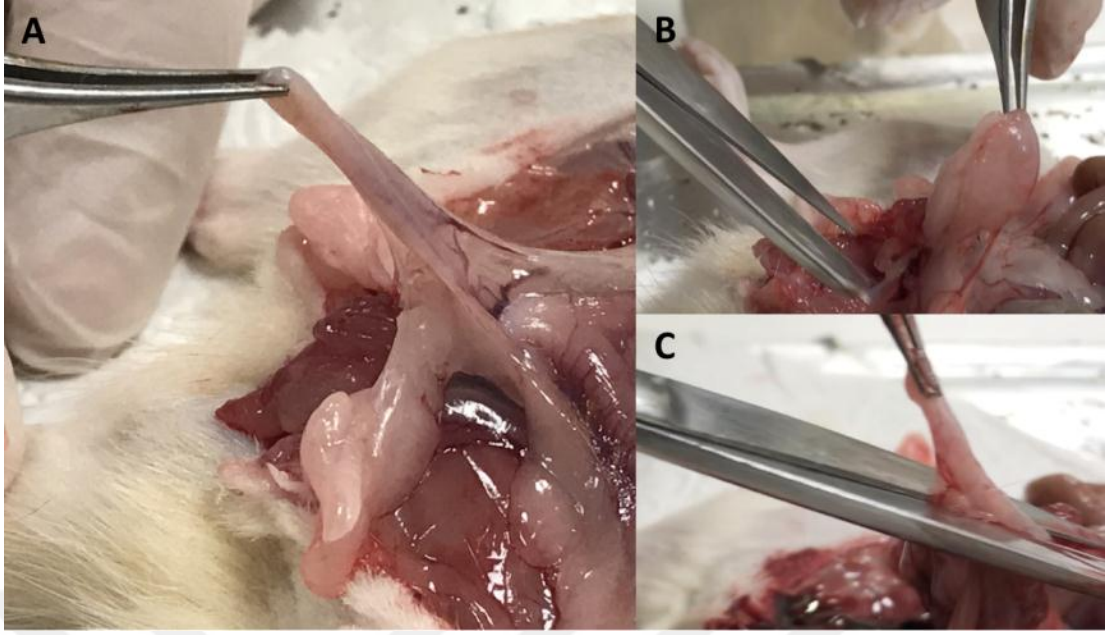
Grup 4 (n=6): Kimyasal sistit oluşturulduktan iki gün sonra bu grupta bulunan tüm deneklere 26 G mor anjioket kullanılarak gün aşırı 3 seans 1 ml düşük molekül ağırlıklı sodyum hyalüronik asit (50 ml'de 120 mg hyalüronik asit) (Hyacyst® Instill, Syner-Med, Surrey, England) tedavisi transüretal olarak instile edildi. Bir saat boyunca sodyum hyalüronik asit mesane içinde bekletildi ve bir saatin sonunda deneklerin karın bölgesine bastırılarak mesaneleri boşaltıldı. Tedavinin üçüncü seansından bir gün sonra denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik

inceleme yapıldı. Bu grupta bulunan deneklerden birinde, deney sürecinde genel durum bozukluğu yaşanması sonrası exitus gelişti. Genel durum bozukluğunun deney sürecinde gelişen peritonite bağlı olduğu gözlemlendi.

Grup 5 (n=6): Kimyasal sistit oluşturulduktan iki gün sonra bu grupta bulunan tüm deneklere 26 G mor anjioket kullanılarak gün aşırı 3 seans 1 ml sodyum %2 kondroitin sülfat-% 1.6 sodyum hyalüronik asit kombinasyonu (50 ml'de 800 mg hyalüronik asit + 50 ml'de 1 g kondroitin sülfat) (Ialuril® Instill, IBSA, Lugano, Sweden) transüretal olarak instile edildi. Bir saat boyunca kombinasyon içeren solüsyon mesane içinde bekletildi ve bir saatin sonunda deneklerin karın bölgesine bastırılarak mesaneleri boşaltıldı. Tedavinin üçüncü seansından bir gün sonra denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik inceleme yapıldı. Bu grupta bulunan deneklerden birinde, deney sürecinde genel durum bozukluğu yaşanması sonrası exitus gelişti. Genel durum bozukluğunun deney sürecinde gelişen peritonite bağlı olduğu gözlemlendi.

3.5. CERRAHİ TEKNİK

Deneklerde %2-3 izofluran/oksijen anestezi uygulaması ile anestezi sağlandı daha sonra abdominal orta hattın yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapılarak cilt ve cilt altı geçildi. Ardından kas tabakası geçilerek periton açıldı ve mesaneye ulaşıldı. Mesane, lateralindeki yağ dokusundan serbestlendi ve üretranın üst kısmından makas yardımıyla kesilerek çıkarıldı. İşlem bitimini müteakiben denekler öldürücü doz olan 200 mg/kg pentobarbital ile sakrifiye edildi (Resim 3.2).



Resim 3.2. Cerrahi teknik

3.6. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik incelemeler İstanbul Medeniyet Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tek bir patolog tarafından gerçekleştirildi.

Sistektomi uygulamasını takiben mesaneden doku örnekleri %10 tamponlu formalin tespit solüsyonu içinde tespit edildi. Dokuların iyi fikse olması ve değerlendirilebilmesi için bir gece takip cihazında aşağıda belirtilen şekilde sırasıyla işlemlere tabi tutuldu;

- %10'luk tamponlu formaldehit 1 saat
- su 1 saat,
- %70 alkol 1 saat,
- %80 alkol 1 saat,
- absolu alkol 1 saat,
- absolu alkol 1 saat,
- absolu alkol 1 saat,
- ksilol 1 saat,
- aseton 1 saat,
- ksilol 1 saat,

- aseton 1 saat,
- ksilol 1 saat,
- sıvı parafin 3 saat.

Bu işlemlerden sonra dokular uygun basemontlarda parafin blok haline getirildi. Parafin bloklardan Rotary mikrotomda 3 mikron kalınlığında kesitler alındıktan sonra; kesitler 65 derecelik etüvde deparafinize edildi. Deparafinizasyon işleminden sonra dokular Hematoksilen&Eozin ile boyandı. Mikroskopik inceleme için Olympus BX51 ısık mikroskobu ve fotoğraf çekmek için Olympus DP72 fotoğraf makinesi kullanıldı. İnflamasyonun şiddetini değerlendirmek için; her örneğe ait kesitte vasküler konjesyon, submukozal ödem, mononükleer lenfoid hücreler, granülasyon derecesi, lökosit infiltrasyonun derecesi 10 farklı alanda değerlendirilerek skorlandı.

Vasküler konjesyon 10X büyütmede değerlendirildi. Vasküler konjesyon olmayanlar 0, hafif şiddette vasküler konjesyonu olanlar 1, orta şiddette vasküler konjesyonu olanlar 2, ağır şiddette vasküler konjesyonu olanlar 3 olarak skorlandı.

Submukozal ödemin derecesi 10X büyütmede değerlendirildi. Submukozal ödem tespit edilmeyenler 0, hafif şiddette submukozal ödemi olanlar 1 (bağ dokusunun kalınlığı değişmemişse), orta şiddette submukozal ödemi olanlar 2 (bağ dokusunun kalınlığı iki katından az artmışsa), ağır şiddette submukozal ödemi olanlar 3 (bağ dokusunun kalınlığı iki katından fazla artmışsa) olarak skorlandı.

Mononükleer lenfoid hücreler 10X büyütmede değerlendirildi. Mononükleer lenfoid hücreleri olmayanlar 0, hafif yoğunlukta mononükleer lenfoid hücreleri olanlar 1, orta yoğunlukta mononükleer lenfoid hücreleri olanlar 2, yüksek yoğunlukta mononükleer lenfoid hücreleri olanlar 3 olarak skorlandı.

Granülasyon derecesi 10X büyütmede değerlendirildi. Granülasyon bulgusu olmayanlar 0, hafif şiddette granülasyon bulgusu olanlar 1, orta şiddette granülasyon bulgusu olanlar 2, ağır şiddette granülasyon bulgusu olanlar 3 olarak skorlandı.

Lökosit (nötrofil) infiltrasyonu 10X büyütmede değerlendirildi. Lökosit birikimi olmayanlar 0, hafif derecede lökosit birikimi olanlar 1, orta derecede lökosit birikimi olanlar 2, ağır derecede lökosit birikimi olanlar 3 olarak skorlandı.

Lökosit infiltrasyon yoğunluğu değerlendirildikten sonra lökositler sayıldı. Lökositlerin sayımı her bir spesmen on eşit alanda incelenerek, 40X büyütmede gerçekleştirildi. Her bir spesmen için elde edilen toplam değer her grup için hesaplandı.

İmmünohistokimyasal değerlendirilmede mast hücrelerinin sayımı için, Mast Cell Triptaz antikoru (Leica Biosystems, İngiltere) kullanıldı. Mast hücrelerinin sayımında her bir spesmen on eşit alanda incelenerek, 40X büyütmede gerçekleştirildi. Elde edilen toplam değer her grup için hesaplandı. İnceleme için Olympus BX51 ışık mikroskobu ve Olympus DP72 fotoğraf makinesi kullanıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede, Uroplakin 3 poliklonal antikoru (Cell Marque, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri), ZO-1 poliklonal antikoru (Thermo Scientific, Amerika Birleşik Devletleri) ve E-cadherin monoklonal antikoru (Cell Marque, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) ile epitelin bütünlüğü ve hasar derecesi değerlendirildi. Değerlendirme, her bir spesmenin 40X büyütmede ayrı ayrı incelenmesi ile yapıldı. İnceleme için Olympus BX51 ışık mikroskobu ve Olympus DP72 fotoğraf makinesi kullanıldı.

Sadece luminal tabakada ZO-1, UP-3 ve E-Cadherin ekspresyonu mevcut ve düzenli ise bu epitel normal olarak nitelendirildi. Eğer luminal tabakada zayıf ekspresyon var ise veya boyanma tüm ürotelyuma dağılmış ise bu tutulum anormal olarak değerlendirildi.

İnflamasyon değerlendirmesi için immünohistokimyasal değerlendirilme ile IL-8 antikoru (Novus Bio, Kolorado, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. IL-8 değerlendirmesi her bir spesmen 40X büyütmede ayrı ayrı incelenerek yapıldı. IL-8 birikimi olmayanlar 0, hafif vasküler yoğunlukta IL-8 birikimi olanlar 1, orta vasküler yoğunlukta IL-8 birikimi olanlar 2, yüksek vasküler yoğunlukta IL-8 birikimi olanlar 3 olarak skorlandı. İnceleme için Olympus BX51 ışık mikroskobu ve Olympus DP72 fotoğraf makinesi kullanıldı.

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

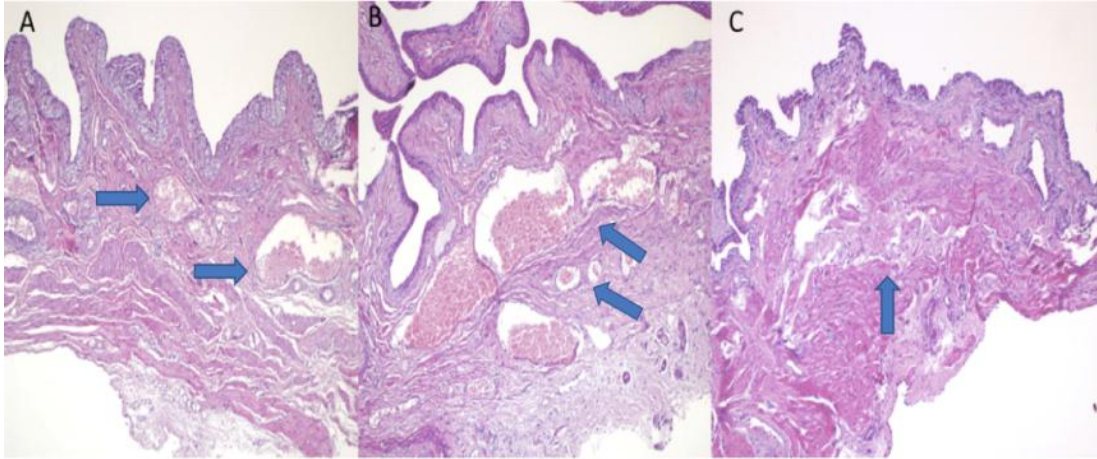
Yapılan ölçümler bakımından gruplar arası farklılıklar veri tipine bağlı olarak Fisher-Freeman-Halton exact testi ve Kruskal-Wallis analizi ile incelendi. Anlamlı düzeyde farklı olan gruplar Bonferroni düzeltmeli z-test ile belirlendi.



BULGULAR

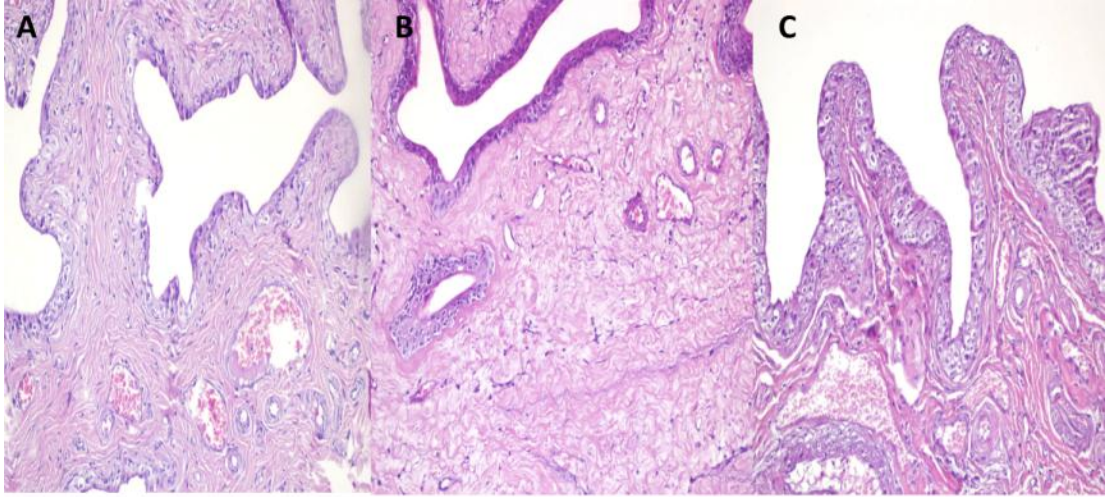
Çalışmanın histopatolojik inceleme verileri değerlendirildiğinde, yapılan ölçümlere ait sonuçların gruplara göre sayı ve yüzde dağılımı Tablo 4.1’de ve Tablo 4.2’de verildi.

- Kontrol grubunda vasküler konjesyon derecesi hem izotonik verilen hem de tedavi olarak HA verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.002$). Bunun dışındaki gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Resim 4.1).



Resim 4.1. A: İzotonik verilen grupta mesane duvarındaki şiddetli vasküler konjesyon bulguları (H&E, 10X) **B:** Hyalüronik asit verilen grupta mesane duvarındaki şiddetli vasküler konjesyon bulguları (H&E, 10X) **C:** Hyalüronik asit-kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta mesane duvarındaki normal vasküler yapılanma (H&E, 10X)

- Kontrol grubundaki submukozal ödemin derecesi HA-KS kombinasyon tedavisi verilen gruptan, izotonik verilen ve HA tedavisi verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca KS tedavisi verilen grubun submukozal ödem derecesi de HA tedavisi alan gruptan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$). Bunun dışında submukozal ödem derecesi açısından gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı (Resim 4.2).



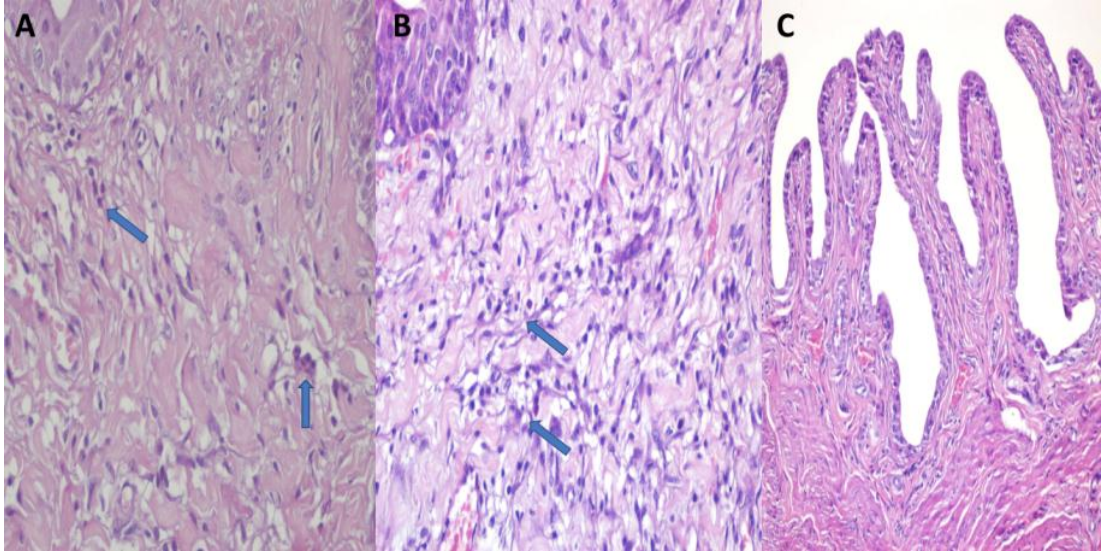
Resim 4.2. A: İzotonik tedavisi verilen grupta orta derecede ödem görülen submukozal alan (H&E, 20X) **B:** Hyalüronik asit tedavisi verilen grupta şiddetli derecede ödem görülen submukozal alan (H&E, 20X) **C:** Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta ödem görülmeyen submukozal alan (H&E, 20X)

- Kontrol grubunda mononükleer lenfoid hücrelerin yoğunluk derecesi, KS tedavisi verilen, tek başına izotonik verilen ve HA tedavisi verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca tedavi olarak HA-KS kombinasyonu verilen gruptaki mononükleer lenfoid hücrelerin yoğunluk derecesi de tek başına HA tedavisi verilen gruptan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$). Bunun dışında mononükleer lenfoid hücrelerin yoğunluk derecesi açısından anlamlı farka rastlanmadı.
- Kontrol grubunda granülasyon dokusunun derecesi, diğer dört gruptan da anlamlı düzeyde düşük bulundu ancak bu dört grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.016$).
- Kontrol grubunda nötrofil derecesi, tek başına izotonik ve HA tedavisi verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca HA-KS kombinasyonu verilen grubun nötrofil derecesi izotonik grubundan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$). Bunun dışında gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı.

Tablo 4.1. Grupların Histopatolojik Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması

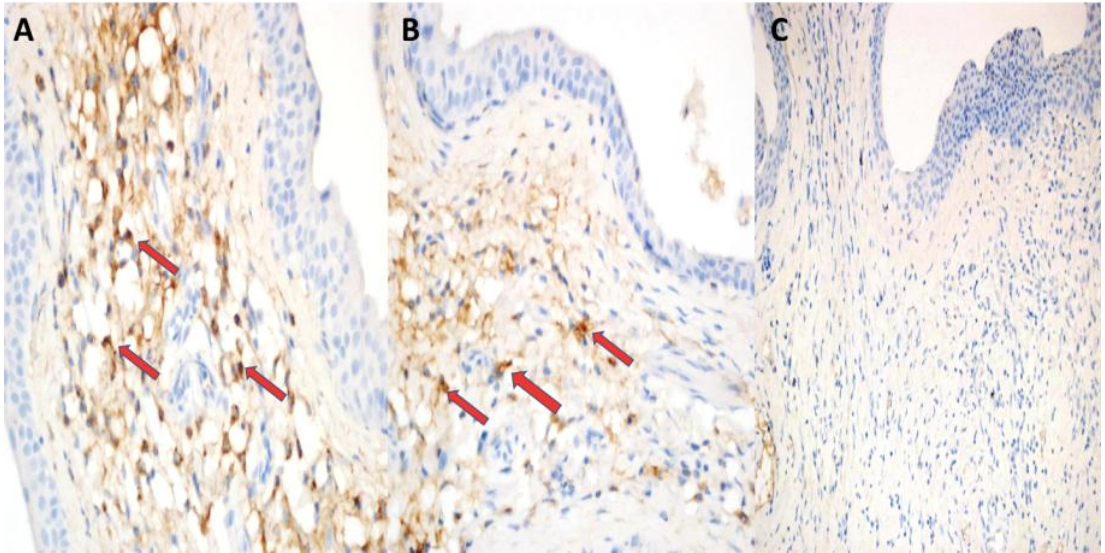
Derecelendirme		Grup I		Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Vasküler konjesyon	1	7	100.0	2	28.6	5	71.4	0	0.0	4	66.7	0.002
	2	0	0.0	1	14.3	1	14.3	2	33.3	2	33.3	
	3	0	0.0	4	57.1	1	14.3	4	66.7	0	0.0	
Submukozal ödem	0	7	100.0	0	0.0	5	71.4	0	0.0	2	33.3	0.001
	1	0	0.0	4	57.1	0	0.0	0	0.0	1	16.7	
	2	0	0.0	1	14.3	2	28.6	3	50.0	3	50.0	
	3	0	0.0	2	28.6	0	0.0	3	50.0	0	0.0	
Mononükleer lenfosit	0	7	100.0	0	0.0	1	14.3	0	0.0	1	16.7	0.001
	1	0	0.0	2	28.6	4	57.1	1	16.7	4	66.7	
	2	0	0.0	3	42.9	2	28.6	3	50.0	1	16.7	
	3	0	0.0	2	28.6	0	0.0	2	33.3	0	0.0	
Granülasyon dokusu	0	7	100.0	2	28.6	2	28.6	1	16.7	1	16.7	0.016
	1	0	0.0	4	57.1	3	42.6	3	50.0	2	33.3	
	2	0	0.0	1	14.3	2	28.6	2	33.3	2	33.3	
	3	0	0.0	0	0	0	0	0	0	1	16.7	
Nötrofil	0	7	100.0	0	0.0	3	42.9	0	0.0	3	50.0	0.001
	1	0	0.0	1	14.3	2	28.6	2	33.3	2	33.3	
	2	0	0.0	3	42.9	2	28.6	2	33.3	1	16.7	
	3	0	0.0	3	42.9	0	0.0	2	33.3	0	0.0	
Total		7		7		7		6		6		

Lökosit sayısı ve mast hücre sayısı bakımından elde edilen sonuçlar ve tanımlayıcı değerler aşağıdaki tablo 4.2’de verildi. Tablo değerlendirildiğinde; Lökosit sayısının en düşük kontrol grubunda olduğu, bunu HA-KS kombinasyon tedavisi verilen ve KS tedavisi alan grupların takip ettiği tespit edildi. Tek başına izotonik ve HA tedavisi alan gruplarda ise lökosit sayısının diğer üç gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p=0.001) (Resim 4.3).



Resim 4.3. A: İzotonik tedavisi verilen grupta mesane mukozasında yer alan sayıca artmış lökosit infiltrasyonu (H&E, 40X) **B:** Hyalüronik asit tedavisi verilen grupta mesane mukozasında yer alan sayıca artmış lökosit infiltrasyonu (H&E, 40X) **C:** Hyalüronik asit- Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta az sayıda lökosit infiltrasyonunun izlendiği mesane mukozası (H&E, 40X)

En düşük mast hücre sayısı ortalamasına sahip grupların kontrol ve HA-KS kombinasyon tedavisi verilen grupların olduğu gözlemlendi. Bunu KS tedavisi ve HA tedavisi verilen gruplar izledi. Tek başına izotonik verilen grubun en yüksek ortalamaya sahip olan grup olduğu tespit edildi ($p=0.001$) (Resim 4.4).



Resim 4.4. A: İzotonik tedavisi verilen grupta yer alan mesane mukozasında çok sayıda mast hücre infiltrasyonu (Mast Cell Triptaz, 40X) **B:** Hyalüronik asit tedavisi verilen grupta mesane mukozasında sayıca artmış mast hücre infiltrasyonu (Mast Cell Triptaz, 40X) **C:** Hyalüronik asit-kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta mast hücre infiltrasyonu izlenmeyen mesane mukozası (Mast Cell Triptaz, 40X)

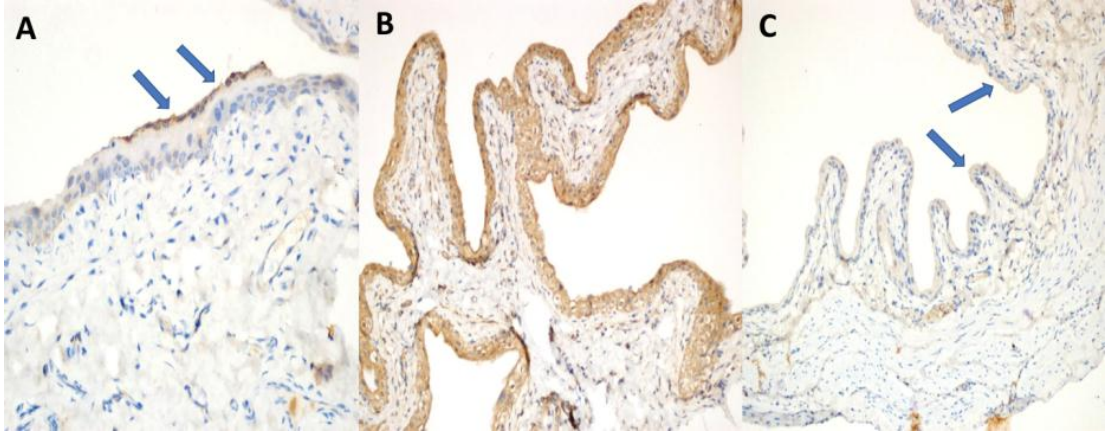
Tablo 4.2. Lökosit Sayısı ve Mast Hücre Sayısının Gruplara Göre Tanımlayıcı Değerleri

Lökosit Sayısı									P
N			Persentil						
Grup	Değer	Ortalama	SD	Min.	Maks.	25.	Medyan	75.	0.001
Grup I	7	0	0	0	0	0	0	0	
Grup II	7	13.14	6.23	6.00	22.00	8.00	11.00 ^d	21.00	
Grup III	7	4.86	1.46	3.00	7.00	4.00	4.00 ^c	6.00	
Grup IV	6	8.50	4.93	4.00	18.00	5.50	7.00 ^d	11.25	
Grup V	6	1.50	1.38	0	3.00	0	1.50 ^b	3.00	
Mast Hücre Sayısı									P
N			Persentil						
Grup	Değer	Ortalama	SD	Min	Maks.	25.	Medyan	75.	0.001
Grup I	7	0	0	0	0	0	0	0	
Grup II	7	4.57	1.51	3.00	7.00	3.00	4.00 ^c	6.00	
Grup III	7	2.29	1.38	1.00	4.00	1.00	2.00 ^b	4.00	
Grup IV	6	3.67	1.21	2.00	5.00	2.75	3.50 ^{bc}	5.00	
Grup V	6	0.33	0.52	0	1.00	0	0 ^a	1.00	

SD: Standart sapma, *: Medyan değerlerin yanında verilen farklı harfler anlamlı düzeyde farklı grupları göstermektedir.

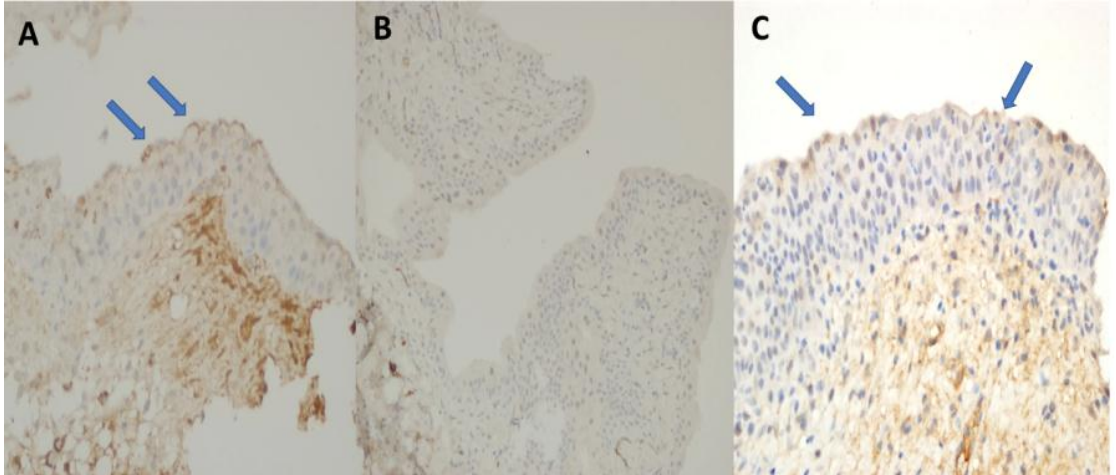
Çalışmanın immunohistokimyasal inceleme verileri değerlendirildiğinde, yapılan ölçümlere ait sonuçların gruplara göre sayı ve yüzde dağılımı Tablo 4.3'de verildi.

- İmmunohistokimyasal değerlendirme sonucunda ZO-1 ekspresyonu anormal olanların oranı, tek başına izotonik verilen grupta, KS tedavisi verilen gruptan, kontrol grubundan ve HA-KS kombinasyonu verilen gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Ayrıca HA tedavisi verilen grupta anormal ekspresyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu belirlendi (p=0.002) (Resim 4.5).



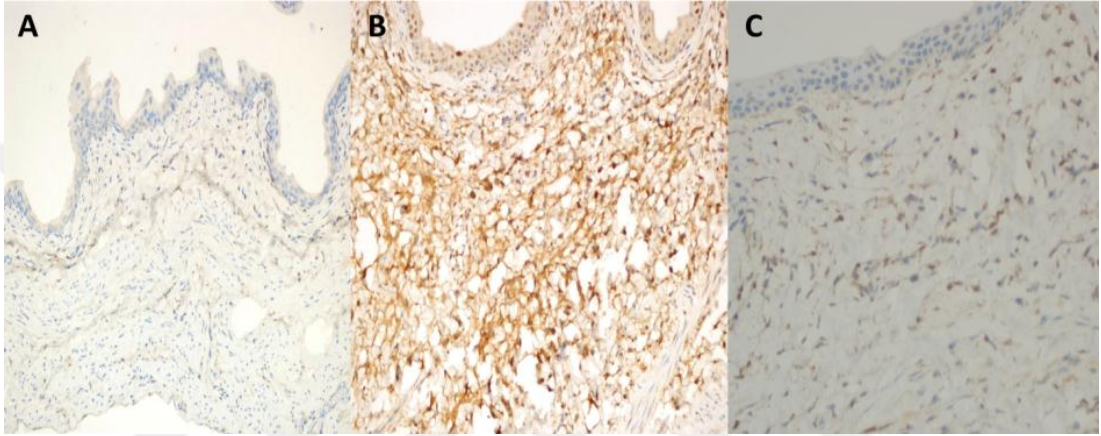
Resim 4.5. A: Kontrol grubunda ürotelyal epitelde ZO-1 ile luminal yüzeyde pozitif immünreaktivite (ZO-1, 20X) **B:** İzotonik tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde ZO-1 ile tam kat pozitif immünreaktivite (ZO-1, 20X) **C:** Hyalüronik asit-Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde ZO-1 ile luminal yüzeyde zayıf pozitif immünreaktivite (ZO-1, 20X)

- İmmunohistokimyasal değerlendirme sonucunda UP-3 ekspresyonu anormal oranı, izotonik verilen grupta anlamlı düzeyde kontrol grubundan, tedavi olarak KS verilen gruptan ve tedavi olarak HA-KS kombinasyonu verilen gruptan daha yüksek bulundu. Ayrıca HA grubunda anormal ekspresyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu belirlendi ($p=0.010$) (Resim 4.6).



Resim 4.6. A: Kontrol grubunda ürotelyal epitelde UP-III ile luminal yüzeyde pozitif immünreaktivite (UP-III, 20X) **B:** İzotonik tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde UP-III ile tam kat pozitif immünreaktivite (UP-III, 20X) **C:** Hyalüronik asit-Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta ürotelyal epitelde UP-III ile luminal yüzeyde zayıf pozitif immünreaktivite (UP-III, 20X)

- İmmunohistokimyasal değerlendirme sonucu IL-8 ekspresyonu değerlendirildiğinde; kontrol grubunda IL-8 ekspresyon derecesi, KS tedavisi, izotonik verilen ve HA tedavisi verilen gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca HA-KS kombinasyonu verilen grubun IL-8 derecesi de izotonik asit verilen gruptan anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p=0.001$). Bunun dışında IL-8 ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı (Resim 4.7).



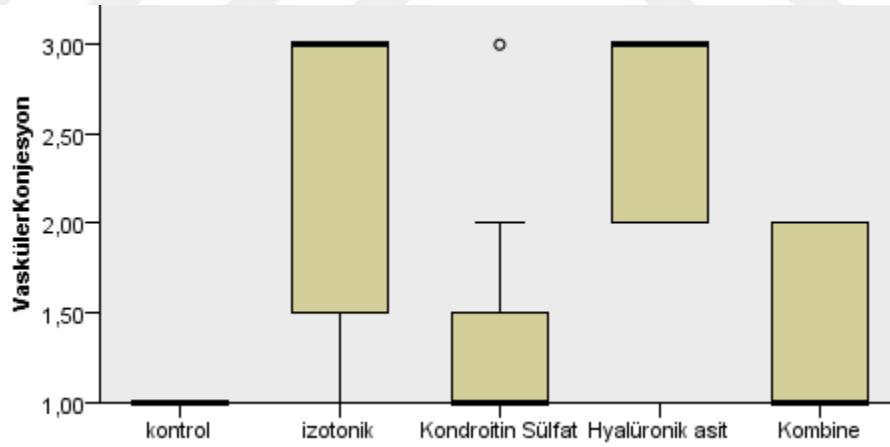
Resim 4.7. A: Kontrol grubunda IL-8 ile negatif immünreaktivite (IL-8,20X) **B:** İzotonik tedavisi verilen grupta IL-8 ile şiddetli pozitif immünreaktivite (IL-8,40X) **C:** Hyalüronik asit-Kondroitin sülfat tedavisi verilen grupta IL-8 ile hafif şiddette pozitif immünreaktivite (IL-8,40X)

- İmmunohistokimyasal değerlendirmede E-CADHERİN ekspresyonu değerlendirildiğinde, anormal ekspresyon bakımından gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0.562$).

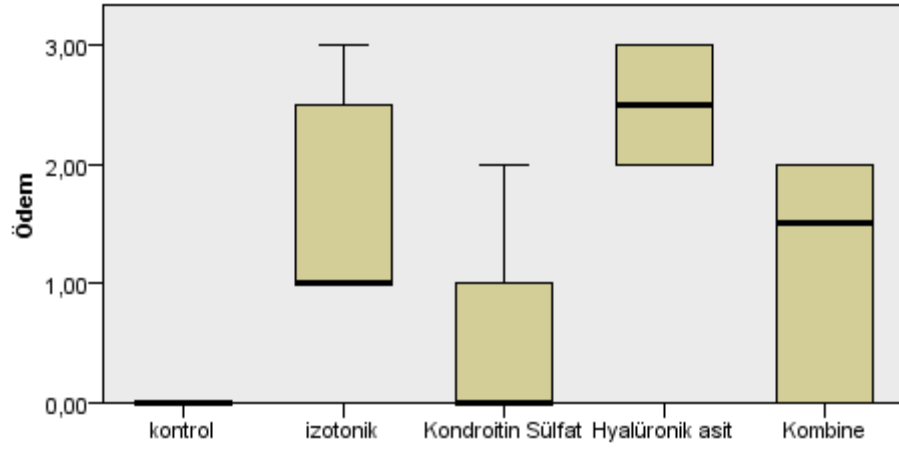
Tablo 4.3. Grupların İmmunohistokimyasal Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup I			Grup II		Grup III		Grup IV		Grup V		P
ZO-I	0	0	0.0	7	100.0	3	42.9	5	83.3	2	33.3	0.002
	1	7	100.0	0	0.0	4	57.1	1	16.7	4	66.7	
UP-III	0	1	14.3	6	85.7	2	28.6	5	83.3	1	16.7	0.010
	1	6	85.7	1	14.3	5	71.4	1	16.7	5	83.3	
E-Cadherin	0	7	100.0	6	85.7	5	71.4	4	66.7	5	83.3	0.562
	1	0	0.0	1	14.3	2	28.6	2	33.3	1	16.7	
IL-8	0	6	85.7	0	0.0	1	14.3	0	0.0	1	16.7	0.001
	1	1	14.3	0	0.0	2	28.6	0	0.0	4	66.7	
	2	0	0.0	3	42.9	3	42.9	3	50.0	1	16.7	
	3	0	0.0	4	57.1	1	14.3	3	50.0	0	0.0	
Total	7			7		7		6		6		

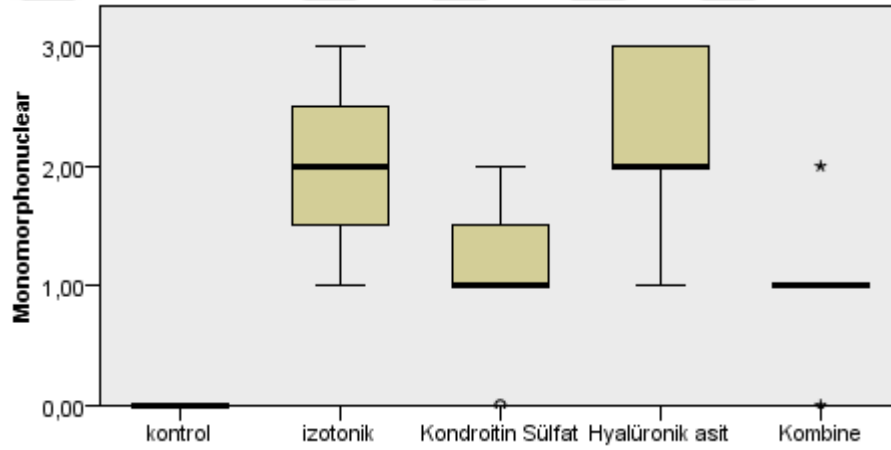
Aşağıda yapılan ölçümlerin gruplardaki medyan değerleri yer almaktadır. Tanımlayıcı değerler grafik olarak grafik 4.1, grafik 4.8 arasında verilmiştir.



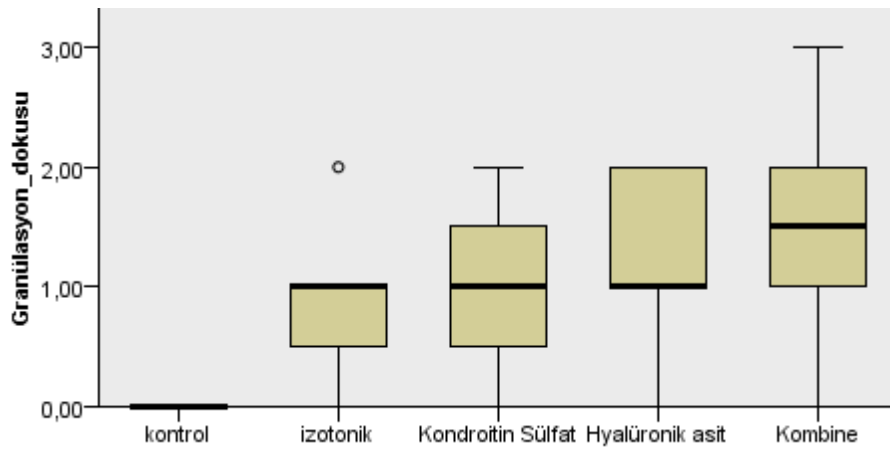
Grafik 4.1. Vasküler konjesyon derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri



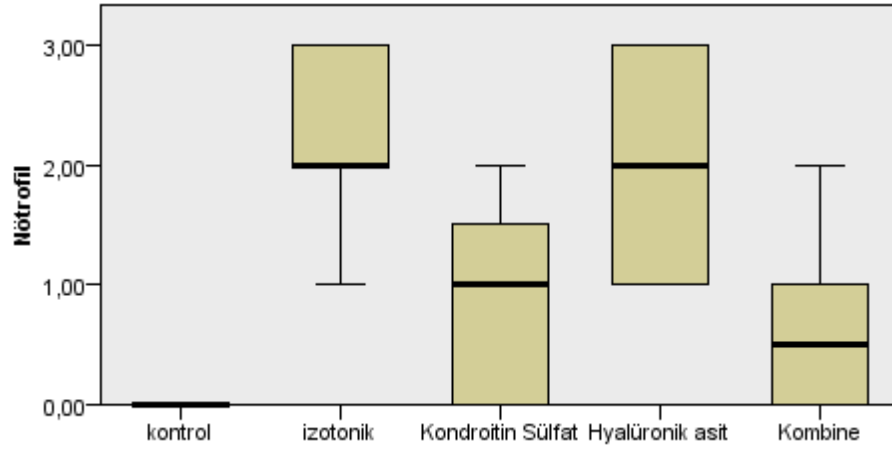
Grafik 4.2. Submukozal ödem derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri



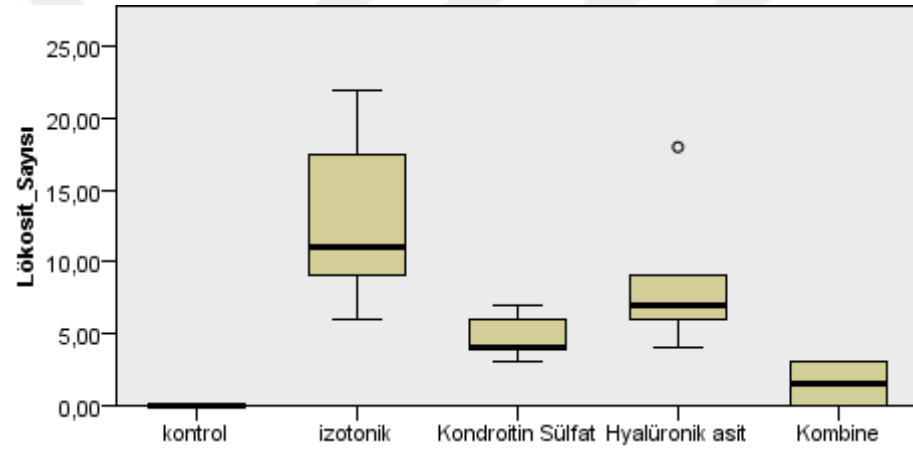
Grafik 4.3. Mononükleer lenfoid hücre yoğunluğunun gruplar arasındaki medyan değerleri



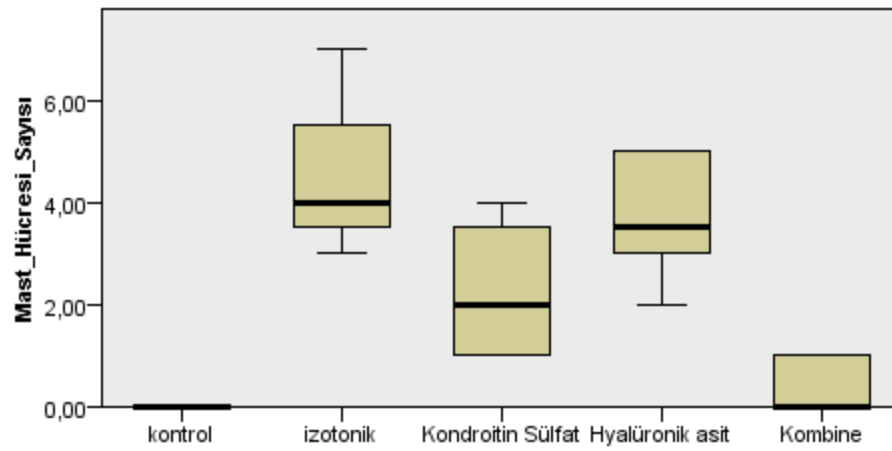
Grafik 4.4. Granülasyon dokusunun yoğunluk derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri



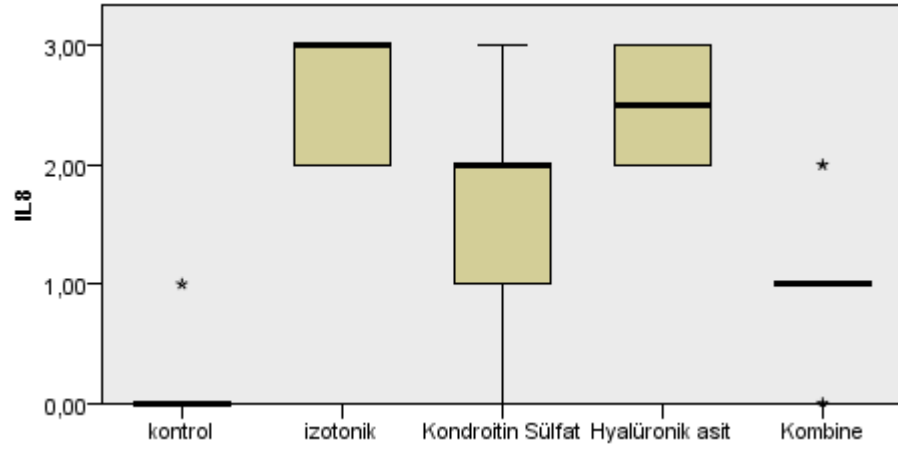
Grafik 4.5. Nötrofil yoğunluk derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri



Grafik 4.6. Lökosit sayısının gruplar arasındaki medyan değerleri



Grafik 4.7. Mast hücre sayısının gruplar arasındaki medyan değerleri

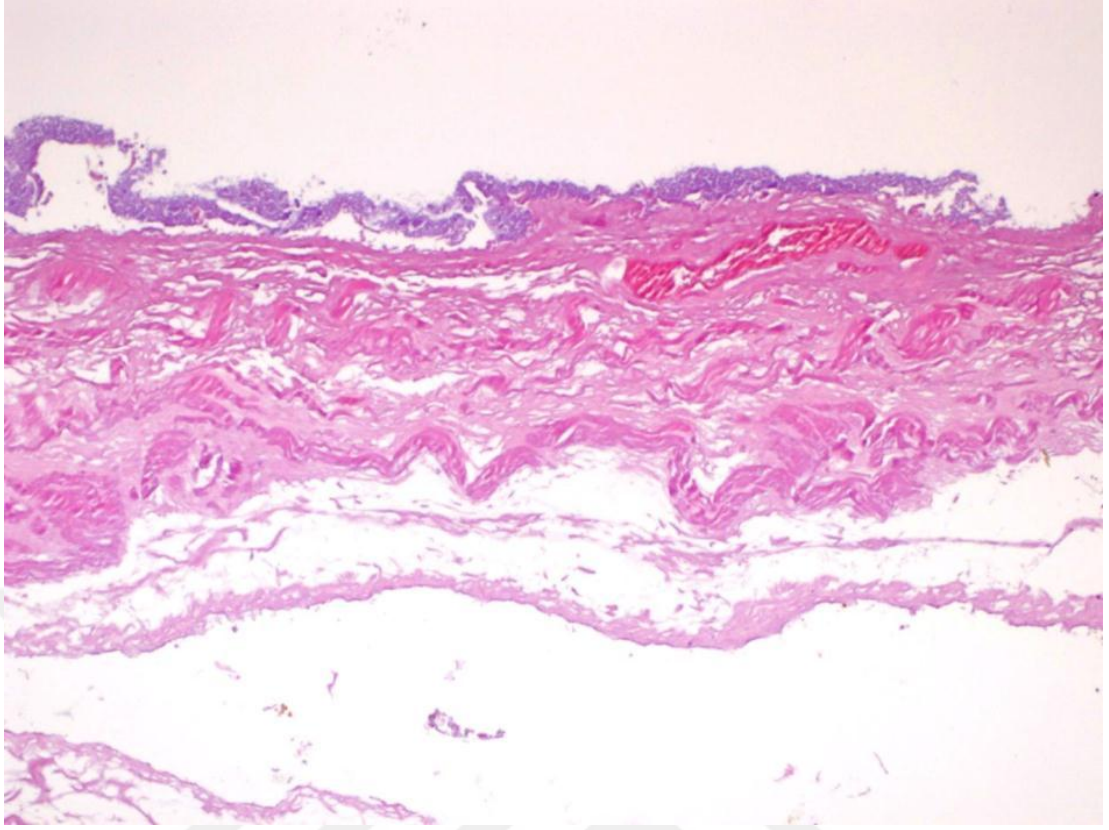


Grafik 4.8. IL-8 derecesinin gruplar arasındaki medyan değerleri

TARTIŞMA ve SONUÇ

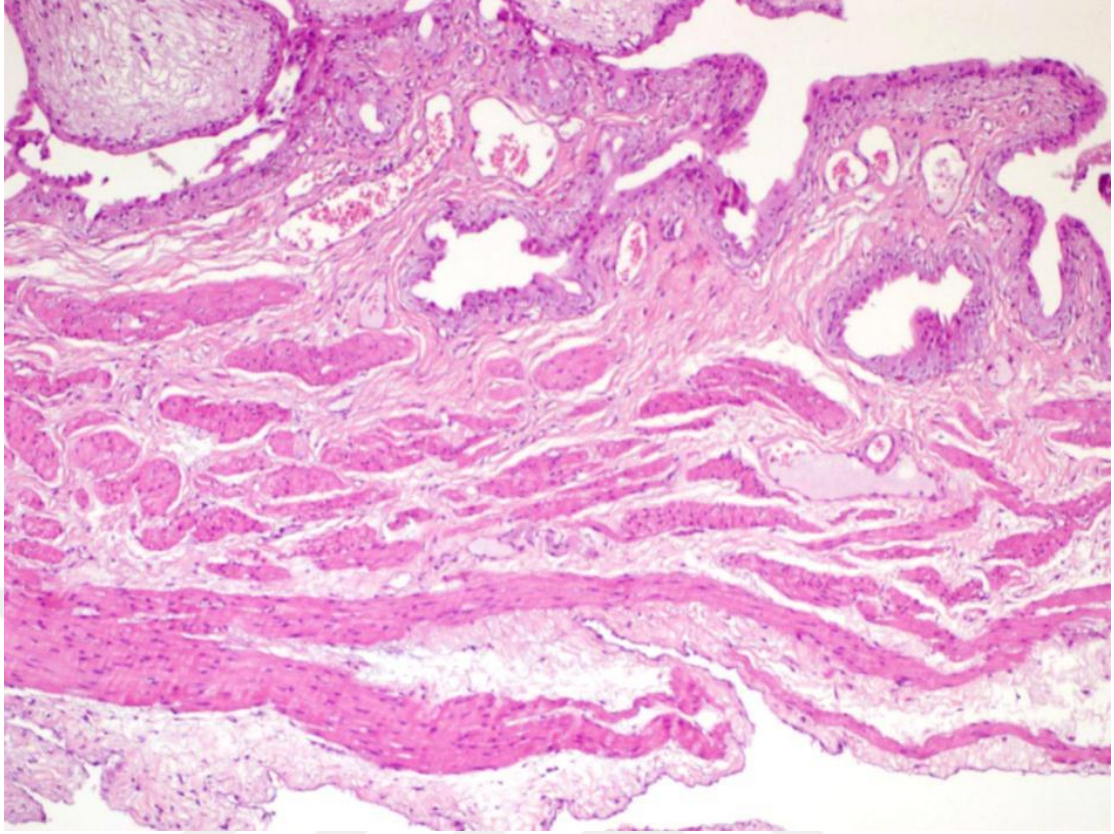
İS sık idrara çıkma, pelvik ağrı gibi semptomların eşlik ettiği ve bunların genellikle şiddetli derecede görüldüğü kronik ağrılı bir hastalıktır. İS tanısı için kesin kriterlerin olmaması ve etiyolojisinde birçok etkenin yer alması nedeniyle klinik ayrımında dikkatli olunmalıdır [3]. Literatürde İS'in patofizyolojisini açıklamak ve kanıtlanabilen patolojik değişiklikler üzerinden etkin tedavinin oluşturulabilmesi amacıyla yapılmış çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bu araştırmaların dayandığı hipotezlerin çoğu, idrarda yer alan zararlı birleşenlerin veya farklı etkenlerin oluşturduğu epitelyal hasar ve GAG tabakasında bozulmaya dayanır. Bunun sonucunda oluşan permeabilite değişikliği ve inflamatuvar aktivasyonun başlaması kronik inflamatuvar bir sürecin gelişmesine neden olmaktadır [240]. Bu çalışmadaki deneysel hayvan modelinde, deneklerin kimyasal sistit yapılması suretiyle İS modeli oluşturulması amaçlanmıştır. İS'te oluşan inflamatuvar süreç ve tedaviye bağlı görülen iyileşme süreci yansıtılmaya çalışıldı. İS'te oluşan epiteldeki inflamatuvar süreç, üç farklı tedavi ajanı kullanılarak baskılanmaya çalışıldı ve her bir tedavi ajanı karşılaştırılarak gelişen epitelyal iyileşmenin derecesi araştırıldı.

Literatürde İS modeli oluşturulmak için yaratılan kimyasal sistit modelleri hakkında birçok araştırma bulunmaktadır. Literatürde en sık karşılaştığımız kimyasal sistit modellerinden biri, HCl kullanılarak oluşturulan modeldir. 0.2 ml 0.4 N HCl'in transüretal olarak 4 dakika süreyle verilerek mesane içinde tutulduğu yöntem sıklıkla kullanılmaktadır [7, 127, 241]. Çalışmamızda bu modeli denediğimizde kimyasal sistitin çok yoğun oluştuğunu ve histopatolojik incelemede epitelin tüm katlarında harabiyetin oluştuğu gözlemlendi (Resim 5.1).



Resim 5.1. HCL ile kimyasal sistit oluşturulan denek mesane duvarında tam kat nekroz (H&E, 10X)

Deneyin tedavi süresini de dahil ettiğimizde toplam deney süresinin uzunluğu, mesanenin yüksek derecede hasara uğraması ve deneklerin genel durumlarının da bozulması, bu modelin uygulanmasından vazgeçilmesine neden oldu. Hao ve ark. çalışmasında 0.5 ml protamin sülfat kullanarak oluşturdukları deneysel kimyasal sistit modelinde bir aylık tedavi protokolünün etkinliği hakkında bir araştırma planlanmıştır [242]. Çalışmamızda bu modeli denediğimizde tedavinin etkinliğini gösterebileceğimiz düzeyde kimyasal sistitin oluşmadığı, normale yakın görünümün olduğu gözlemlendi (Resim 5.2).



Resim 5.2. Protamin ile kimyasal sistit oluşturulan denek mesane duvarında normale yakın görünüm (H&E, 10X)

Ayrıca bu çalışmada bir aylık tedavi süresi boyunca kimyasal sistit oluşturulmuş olan tedavisiz grupta inflamatuvar sürecin devam ettiği belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada inflamatuvar süreç sadece IL-6 seviyesine bakılarak tek bir biyobelirteç ile değerlendirilmiştir. Bir aylık zaman diliminde mesane gibi rejenerasyon kapasitesi yüksek bir organdaki hasarın tedavisiz de düzebileceği ve sistitin oluşturulması sonrası inflamasyonun en şiddetli döneminin ilk iki hafta içinde olduğu düşünülerek, tedavinin etkinliğini daha iyi tespit edebilmek amacıyla çalışmamızın toplam süresi bir hafta olarak belirlendi [243, 244]. Kaneko ve ark. 300 μ L % 1.5'lik H_2O_2 'i transüretal yoldan intravezikal vermek suretiyle 30 dak beklemiş ve deneysel kimyasal sistit modellerini başarı ile oluşturabilmişlerdir [128]. Bizim kullandığımız %5'lik H_2O_2 'i transüretal verdikten sonra 15 dakika beklenildi ve daha sonra abdominal bölgeye bastırılarak deneklerin mesaneleri boşaltılmıştır. Tüm deneklere mesanelerinin boşaltılmasından sonra intraperitoneal 5 ml'lik %0.9 serum fizyolojik uygulandı.

Bu yöntemle başarılı şekilde kimyasal sistit modeli oluşturulabilirken deneklerin mesanesinde deney sonunda makroskopik olarak hemorajik görünümün olduğu gözlemlendi. Deney sırasında toplam 35 deneğin ikisi (%5.7) hariç tüm denekler genel durumları ve beslenmeleri bozulmadan deneyi tamamlayabildiler. Oluşturduğumuz bu modelin literatüre katkı sağlayabileceğini ve ileride yapılacak başka çalışmalar için bir kaynak olabileceğini düşünmekteyiz.

Mesane yüzeyinde bulunan değişici hücreli epitelyumun dış yüzeyinde bulunan mukozal tabaka GAG ve proteoglikanlardan oluşmaktadır [245]. Süperfisyal tabakada bulunan ve şemsiye hücreleri olarak anılan bu hücreler idrardaki zararlı maddelerin epitel ile temasına karşı koruyucu bir bariyer rolü oynamaktadır. Ayrıca bu hücreler ve mukus tabakası enfeksiyonlara, taş formasyonlarına, radyasyon sistitine, karsinogeneze ve İS oluşmasına karşı da koruyucu bir görev üstlenmektedir [246]. Bu tabaka sayesinde mesanenin dolum fazında, idrar asla epitel ile temas etmemektedir [246]. Şemsiye hücrelerinde bulunan GAG ve proteoglikanlar sayesinde mesanenin sızdırmazlık fonksiyonu korunmaktadır. Ayrıca çeşitli etkenler sonucunda şemsiye hücrelerinin sızdırmazlık fonksiyonunu kaybetmesi İS hastalığına yol açabilmektedir [247]. GAG tabakası hyalüronik asit, heparin sülfat, heparin, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat gibi proteoglikan yapıda birçok molekül içermektedir. Tedavide GAG tabakasını oluşturan molekülleri içeren ajanların kullanılması İS'in tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır. Klinik pratikte bu ajanların oral veya intravezikal instillasyon için kullanılan formları mevcuttur [240].

İS'te ürotelyal epitelyumdaki inflamasyonun ortaya çıkardığı mesanedeki artmış hassasiyet göz önünde bulundurularak, intravezikal ajanlarla hedefe yönelik bir tedavi modeli oluşturulmaktadır. Oral formlarından ziyade intravezikal tedavilerde ilaçların daha yüksek dozlarda mesane içine verilebilmesi, intravezikal yöntemle sistemik yan etkilerin daha az olması, oral tedavilerde gözlenen ilaç-ilac etkileşiminin intravezikal yöntemde görülmemesi, ürotelyumdaki hasarın direk olarak onarılması gibi avantajlar günümüzde intravezikal ajanları İS'in standart tedavi yöntemi haline

getirmektedir [194]. İntravezikal tedavi seçeneği olarak hasarlı olan GAG'ın yapısında bulunan KS veya HA kullanılması etkinliği kanıtlanmış tedavi seçenekleri arasındadır [189, 248].

Epitelyal inflamasyon ve akut hasarın oluşumu çeşitli interstisyel sistit modellerinde gösterilmiştir. Oluşturulan kimyasal sistit sonrası vasküler konjesyonun ve submukozal ödem hücrelerinin yoğunluk artışının olması, bize akut inflamatuvar süreci yansıtmaktadır [3, 244, 249, 250]. Çalışmamızda da bu parametreler değerlendirildiğinde, kimyasal sistit oluşturulduktan sonra vasküler konjesyonun izotonik verilen grupta en şiddetli derecede olduğu belirlendi. KS ve HA-KS kombinasyon tedavileri verilen gruplarda ki vasküler konjesyon derecesi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca submukozal ödem açısından değerlendirildiğinde, KS verilen deneklerin ödem derecesinin normale en yakın olduğu görülmektedir. Çalışmamızda yer alan tedavi seçenekleri mesanenin hasarlı GAG tabakasının onarılmasını sağladığı düşünülmektedir ve bu da submukozal ödemin gerilemesini sağlamaktadır. Çalışmamızda literatüre uyumlu bir şekilde, KS ve HA-KS kombinasyon tedavileri verilen gruplarda submukozal ödemin, izotonik verilen gruba göre daha fazla azaldığı tespit edilmiştir [240]. İnflamatuvar süreci yansıtan mononükleer lenfoid hücrelerin ve nötrofil hücrelerinin İS'te arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [251]. Engles ve ark. yaptığı çalışmada KS'in inflamatuvar süreci baskıladığı gösterilmiştir [252]. İS değerlendirilmesi için en ideal kriterlerden biri olarak gösterilen mononükleer hücre infiltrasyonun ve ayrıca nötrofil yoğunluğunun, HA-KS kombinasyon tedavisi verilen grupta sırasıyla HA ve izotonik gruplarına göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir [250]. Granülasyon dokusunun yoğunluğu hasarlı dokuların iyileşmesinin erken dönem göstergelerinden biridir [253]. Çalışmamızda ise izotonik grubu ve tüm tedavi gruplarında granülasyon dokusunun olduğu gözlenmiştir. Yapılan değerlendirmede kontrol grubundaki granülasyon dokusunun yoğunluğunun diğer dört gruba göre daha düşük olduğu ancak granülasyon dokusunun gözlendiği bu dört grup arasında istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi. Bu bulgu tedavi ile veya tedavi desteği olmaksızın rat mesanelerinin rejenerasyon kapasitelerinin yüksek olduğunu bir kez daha kanıtlamaktadır. Ayrıca bu bulgu ileride yapılacak olan deneysel hayvan model çalışmalarına toplam

süre açısından bir örnek teşkil etmektedir. Çeşitli İS modellerinde lökosit ve mast hücre sayılarının artışı gösterilmiş ve bu çalışmalarda tedaviye cevap olarak bu hücrelerin sayılarındaki azalma esas alınmıştır [77, 127]. İS'li hastaların biyopsilerinde mukoza hasarı ve bu bulgu ile korele olarak aktive olmuş mast hücrelerinin sayısında ki artış gösterilmiştir [77]. İS'in patofizyolojisinde önemli bir yer tutan mast hücreleri çeşitli nosiseptif mediyatörlerin salınmasına sebep olmaktadır. İS hastalarında nöropeptid Y ve substans P pozitif sempatik sinirlerin sayısında artış olmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde mesane sinir liflerinin artışı ile mast hücreleri arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. İS, irritabl barsak sendromu gibi inflamatuvar hastalıklardaki mast hücre aktivasyonu ve sinir liflerinin aktivasyonu ile semptomların daha da kötüleştiği gösterilmiştir [254, 255]. Rooney ve ark. yaptığı çalışmada İS'te, HA tedavisi ile inflamasyonun azaldığı bunun da mast hücre infiltrasyonunun azalmasını sağladığı gösterilmiştir [177]. Sinanoglu ve ark. yaptığı çalışmada, deneysel oluşturulan İS modelinde KS tedavisi ile lökosit ve mast hücre sayılarında azalmanın olduğu gözlenmiş [240]. Boucher ve ark. çalışmasında ise deneysel oluşturulan İS modelinde HA tedavisi ile mast hücre sayısında azalmanın sağlandığı bildirilmektedir [256]. Çalışmamızda da sırasıyla HA-KS kombinasyonu, KS ve HA tedavileri ile lökosit ve mast hücre sayılarında düşüş sağlandı. Bu bulgu, intravezikal tedavilerin anti-inflamatuvar süreci ve mast hücrelerini azaltarak şikayetlerin gerilemesini sağlayabileceklerini bir kez daha göstermektedir.

İS hastalarının idrarında artmış miktarda IL-8 seviyesi tespit edilmiştir. Bu artışın hastaların semptomları ile korelasyon göstermediği fakat mesane duvarındaki mast hücre infiltrasyonu ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir [257]. Bunun nedeni stimüle edilen mast hücrelerinden IL-8 salınımı olması ve ürotelyal hücrelerin de IL-8 salınımı için mast hücreleri tarafından uyarılmasıdır. IL-8, mast hücreleri için anahtar kemokin rolü üstlenmektedir [258]. Yapılan çalışmalarda IL-8 ve IL-8 reseptör alfa arasındaki yolağın bozulması İS patofizyolojisinde rol oynadığı belirlenmiş ve bunun erken İS için bir anahtar mediyatör olabileceği düşünülmektedir [259]. Rooney ve ark. yaptığı çalışmada, oluşturulan İS modelinde HA tedavisi ile IL-8'de düşüşün olduğu ve bunun da inflamasyonu azalttığı tespit edilmiştir [177]. Çalışmamızda da tedavi gruplarında IL-8 düşüşü

gözlenirken anlamlı olarak düşüşün HA-KS kombinasyon tedavisi verilen grupta sağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca bu grubun daha önce de belirttiğimiz gibi mast hücre sayısı düşüşünün en fazla görülen grup olduğu tespit edilmişti. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak IL-8, mast hücre ilişkisini bir kez daha gösterebilmektedir.

ZO-1 proteini ürotelyal epitelyumda bulunan ve ürotelyal bariyer geçirgenliği için önemli bir görev üstlenen sıkı bağlantı proteinidir. ZO-1 süperfisyal şemsiye hücrelerinin apikolateral kısmında yer almaktadır. Sıkı bağlantı proteinleri transepitelyal iyon geçişini engellerler ve bu da epitelyumda ki transepitelyal direnç mekanizmasını sağlamaktadır [260]. Çeşitli çalışmalarda antiproliferatif faktörlere maruziyet sonrası azalmış ZO-1 ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir. Bu özelliği nedeniyle İS hastaları için ZO-1 spesifik ve sensitif bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir [261]. Liu ve ark. yaptığı çalışmada İS hastalarında ZO-1 ekspresyonunun kontrol grubuna ve aşırı aktif mesaneye sahip hastalara göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir [262]. Bu konu hakkında yapılmış literatürdeki en son çalışmalardan biri de Duan ve ark. yaptığı ketamin kullanılarak oluşturulan deneysel İS modelidir. Bu çalışmada İS oluşturulan deneklerin immunohistokimyasal değerlendirme sonucunda ZO-1 proteinin anormal ekspresyonunda artış olduğu belirlenmiştir [249]. Çalışmamızda yapılan immunohistokimyasal değerlendirme sonucunda ZO-1'deki anormal ekspresyonun izotonik verilen grupta kontrol grubuna, KS verilen gruba ve HA-KS kombinasyon tedavisi verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Üroplakin memeli türlerinde bulunan ve süperfisyal ürotelyal epitelden sentezlenen bir proteindir. Hücre adezyonunda ve epitelin sızdırmazlık görevinde rol almaktadır [263]. Mesane karsinomlarında ve sistit gibi durumlarda üroplakin ekspresyonunda azalma olduğu belirlenmiştir [264]. Lv ve ark. çalışmasında oluşturulan deneysel İS modelinde ürotelyumun daha ince olduğu ve UP-III'ün anormal ekspresyonunda artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca HA ile tedavi edilen deneklerde, UP-III ekspresyonunun normale yakın olduğu gözlenmiştir [153]. Bizim çalışmamızda yapılan immunohistokimyasal değerlendirme sonucunda, UP-

III'deki anormal ekspresyonun en yüksek olduğu grubun izotonik grubu olduğu gözlemlendi. KS verilen ve HA-KS kombinasyon tedavisi verilen gruplarda ki normal ekspresyon oranlarının arttığı gözlemlenmiştir.

Diğer bir adezyon ve bağlantı proteini olan ve anormal ekspresyonunda ürotelyal bariyer disfonksiyonu gözlenen E-cadherin, çeşitli İS modeli çalışmalarında kullanılan bir biyobelirteçtir. İS hastalarında, normal ekspresyon oranında azalma olduğu gösterilmiştir [265]. Liu ve ark. yaptığı çalışmada immünfloresan boyama ile yapılan değerlendirmede İS hastalarında E-cadherin ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir [153]. Başka bir deneysel İS modelinde, kontrol grubuna göre İS oluşturulan grupta E-cadherin ekspresyonun azaldığı tespit edilmiştir. Bu araştırmadaki immunohistokimyasal çalışmada monoklonal antikorlar kullanılarak E-cadherin ekspresyonu belirlenmiştir [265]. Aynı yöntem kullanılarak E-cadherin ekspresyonu belirlenmeye çalışılan bizim çalışmamızda ise gruplar arasında E-cadherin anormalliği bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızdaki diğer immünohistokimyasal yöntemler bakımından anlamlı sonuçlara ulaşılmasına rağmen E-cadherin ekspresyonunda beklenen sonuçlar elde edilememiştir.

Yaptığımız deneysel hayvan modeli çalışması ile mesanenin tümü örneklenebildi ve bu da daha objektif histopatolojik sonuçlar elde edilmesini sağladı. Yukarıda belirtilen biyobelirteçler literatürdeki farklı çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu çalışma deneysel İS modeli oluşturularak üç farklı intravezikal ajanın histopatolojik olarak karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışmaya immunohistokimyasal yöntemler de dahil edilerek, biyobelirteçlerin sayısı artırıldı. Böylece tedavi ajanları daha etkin şekilde karşılaştırılabilir ve tedavi yöntemlerinin sağladığı inflamasyon derecesindeki azalmanın yanında iyileşme de değerlendirilebildi. Bu çalışmada değerlendirilen tüm biyobelirteçler ele alındığında, HA-KS kombinasyon tedavisinin diğer tedavilere göre inflamasyonu azaltmadaki ve epitel düzeyinde iyileşmeyi sağlamadaki üstünlüğü gösterilmiştir.

Literatürde intravezikal ajanların değerlendirildiği deneysel İS modellerinin yanı sıra çeşitli klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Gülpınar ve ark. yaptığı çalışmada İS hastalarında HA ve HA-KS kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastalar tedavinin başlangıcında ve tedavinin 6. ayında

VAS, interstisyel sistit semptom indeks (ICSI)'i ve interstisyel sistit problem indeks (ICPI)'i, işeme sıklığı, noktüri, sistometrik ve fonksiyonel kapasite açısından değerlendirilmiştir. Tedavinin 6. ayında, her iki grupta sistometrik ve fonksiyonel kapasitede tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında bir fark olmadığı saptanmıştır, diğer parametrelerde ise iyileşme sağlanmıştır. Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde etkinlik açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir [266]. Pyo ve ark. yaptığı meta-analizde HA ve HA-KS kombinasyonunun İS hastalarındaki etkinliği karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi ajanı VAS açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır [267]. Gilberti ve ark. yaptığı HA-KS kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren bir başka çalışmada ise İS tanılı 20 kadın hasta ICSI, ICPI, hasta sağlık anketi (PHQ-9) ve pelvik ağrı ve sıkışma/sık idrara çıkma semptom skalası (PUF) ile değerlendirilmiştir. Üç aylık tedavinin sonucunda hastaların ICSI, ICPI ve PUF skorlarında anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır [268]. Gülpınar ve ark. yaptığı diğer bir çalışma ise İS hastalarında HA ve KS'ın etkinlikleri randomize kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Toplam 42 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, hastalar VAS, ICSI, ICPI, günlük işeme sıklığı, noktüri, fonksiyonel mesane kapasitesi açısından tedavinin başında ve 6. ayında değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda tüm parametreler açısından iyileşme sağlanırken, KS grubunda ICPI, noktüri ve günlük işeme sıklığının iyileşmesi açısından HA grubuna göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde intravezikal ajanların birbirleri ile karşılaştırılmalarında farklı sonuçların elde edildiğini görmekteyiz. Günümüzde optimal intravezikal ajanların instilasyon rejimleri konusunda fikir birliği olmaması klinik pratikte etkinlik farklılıklarına yol açmaktadır [267]. Çalışmamızda başta HA-KS kombinasyon tedavisi olmak üzere etkinlikleri histopatolojik olarak kanıtlanan intravezikal ajanların klinik yansımalarını sağlayabilmemiz için optimal instillasyon rejimleri konusunda fikir birliği oluşturulmalı ve bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

5.1. SONUÇLAR

Bu tez çalışması ile aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

Oluşturduğumuz deneysel hayvan modeli sürecinde gerek kimyasal sistit oluşturma yönteminin gerekse belirlediğimiz tedavi şekli ve süresinin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamız üç farklı intravezikal tedavi ajanının oluşturduğu histopatolojik ve immunohistokimyasal sonuçların karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Başta HA-KS kombinasyon tedavisi olmak üzere intravezikal tedavi yöntemleri ile inflamatuvar sürecin baskılandığı ve histopatolojik düzelmenin sağlandığı gösterilmiştir. Günümüzde İS hastalarında standart tedavi protokolü konusunda karar birliği yoktur. Bu çalışmanın pozitif sonuçları ileri klinik projelerin oluşturulmasını desteklemektedir. İnterstisyel sistit tedavisinde kullanılan diğer medikal yaklaşımlarla, intravezikal HA-KS kombinasyon tedavisi sonuçlarını karşılaştıran kapsamlı kontrollü randomize çalışmalarla beraber, bu tedavinin uzun dönemdeki etkilerini değerlendiren yeni klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Chuang Y-C, Chermansky C, Kashyap M, Tyagi P: **Investigational drugs for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC).** *Expert opinion on investigational drugs* 2016, **25**(5):521-529.
2. Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Aurilio C, De Nardis L, Pace MC: **Chronic Pelvic Pain: Assessment, Evaluation, and Objectivation.** *Pain Research and Treatment* 2017, **2017**.
3. Palma T, Seabra A, Souto S, Maciel L, Alvarenga M, Siniscalchi R, Ganzarolli M, Ricetto C: **A new experimental model for inducing interstitial cystitis by oxidative stress using bladder instillation of a nitric oxide donor gel.** *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2011, **35**(5):253-258.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: **The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society.** *Urology* 2003, **61**(1):37-49.
5. Keay S, Leitzell S, Ochrczin A, Clements G, Zhan M, Johnson D: **A mouse model for interstitial cystitis/painful bladder syndrome based on APF inhibition of bladder epithelial repair: a pilot study.** *BMC urology* 2012, **12**(1):17.
6. Vasudevan V, Moldwin R: **Addressing quality of life in the patient with interstitial cystitis/bladder pain syndrome.** *Asian Journal of Urology* 2016.
7. Bae WJ, Ha U, Kim S, Kim SJ, Hong SH, Lee JY, Hwang TK, Hwang SY, Kim HJ, Kim SW: **Reduction of oxidative stress may play a role in the anti-inflammatory effect of the novel herbal formulation in a rat model of hydrochloric acid-induced cystitis.** *Neurourology and urodynamics* 2015, **34**(1):86-91.

8. Çelik O, Bayrak Ö: **İnterstisyel Sistitte Standart Tedavi Algoritması Var Mı?** Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni 2017; 4: 8-13
9. Sadler TW: **Langman's medical embryology**: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
10. Larsen WJ: **Human embryology**: Churchill Livingstone; 2001.
11. Marshall F: **Embryology of the lower genitourinary tract**. *The Urologic clinics of North America* 1978, **5**(1):3-15.
12. Sivrioğlu K: **Mesane anatomisi ve işeme fizyolojisi**. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005, **51**(1).
13. Lewis Warren H. The Urinary Bladder. In: Williams PL WR, Dayson M, Bannister LH. : **Anatomy of the human body by Henry Gray (37ed.)**. . Churcill Livingstone London 1989:1416-1421.
14. Groat WC: **Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective**. *British journal of pharmacology* 2006, **147**(S2).
15. Canda AE, Cinar MG, Turna B, Sahin MO: **Pharmacologic targets on the female urethra**. *Urologia Internationalis* 2008, **80**(4):341-354.
16. Andersson K-E, Wein AJ: **Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence**. *Pharmacological reviews* 2004, **56**(4):581-631.
17. Thor K, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat W: **Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat**. *Journal of Comparative Neurology* 1989, **288**(2):263-279.
18. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS: **The morphology of normal human bladder urothelium**. *Journal of anatomy* 1989, **167**:103.
19. S.S S (ed.): **Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis, Histology for Pathologist 2. ed.**; 1997.
20. VE. R: **Urinary Bladder, Ureter and Renal Pelvis In: Stacey E.M. , ed. Histology for pathologists. 3th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins** 2007:909-921.

21. Tanagho E MAJ: **Smith's General Urology (14.ed)**. London Prentice-Hall International Inc:226-229.
22. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P: **Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal**. *European urology* 2008, **53**(1):60-67.
23. Blaivas JG, Weiss JP, Desai P, Flisser AJ, Stember DS, Stahl PJ: **Long-term followup of augmentation enterocystoplasty and continent diversion in patients with benign disease**. *The Journal of urology* 2005, **173**(5):1631-1634.
24. Nordling J: **Pelvic pain and interstitial cystitis: therapeutic strategies, results and limitations**. *EAU update series* 2004, **2**(4):179-186.
25. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: **The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society**. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002, **187**(1):116-126.
26. Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, Wein A: **Bladder pain syndrome international consultation on incontinence**. *Neurourology and urodynamics* 2010, **29**(1):191-198.
27. Warren JW, Diggs C, Brown V, Meyer WA, Markowitz S, Greenberg P: **Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women**. *Urology* 2006, **68**(3):477-481.
28. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM, Group IS: **The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics**. *Urology* 1997, **49**(5):64-75.
29. Homma Y: **The Symptoms of IC and QOL**. *Voiding Disorders Digest* 2004, **12**:15-22.
30. Parsons CL, Tatsis V: **Prevalence of interstitial cystitis in young women**. *Urology* 2004, **64**(5):866-870.

31. Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, Williams TM, Wang L-P, Hardy C, Brensinger C, Matthews YL, Abele ST, Kusek JW: **Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study.** *Urology* 2001, **57**(6):67-81.
32. Patrick C WM: **Campbell's Urology.** *Saunders Publ 8th edition* 2005:631-671.
33. Bourque J: **Surgical management of the painful bladder.** *The Journal of urology* 1951, **65**(1):25.
34. Hand J: **Interstitial cystitis; report of 223 cases, 204 women and 19 men.** *Bulletin Portland, Or Clinic* 1949, **3**(2):41.
35. Messing EM, Stamey TA: **Interstitial cystitis early diagnosis, pathology, and treatment.** *Urology* 1978, **12**(4):381-392.
36. Gillenwater JY, Wein AJ: **Summary of the national institute of arthritis, diabetes, digestive and kidney diseases workshop on interstitial cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987.** *The Journal of urology* 1988, **140**(1):203-206.
37. Parsons CL: **Diagnosing chronic pelvic pain of bladder origin.** *The Journal of reproductive medicine* 2004, **49**(3 Suppl):235-242.
38. Roberts RO, Bergstralh E, Bass S, Lightner D, Lieber M, Jacobsen S: **Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study.** *BJU international* 2003, **91**(3):181-185.
39. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ: **Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study.** *The Journal of urology* 1999, **161**(2):549-552.
40. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S, Cruz F: **Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project.** *European urology* 2007, **51**(3):803-809.

41. Fukui Y, Kato M, Inoue Y, Matsubara A, Itoh K: **A metabonomic approach identifies human urinary phenylacetylglutamine as a novel marker of interstitial cystitis.** *Journal of Chromatography B* 2009, **877**(30):3806-3812.
42. Held P, Hanno P, Wein A, Pauly M, Cahn M: **Epidemiology of interstitial cystitis: 2.** In: *Interstitial cystitis*. edn.: Springer; 1990: 29-48.
43. Koziol JA: **Epidemiology of interstitial cystitis.** *The Urologic clinics of North America* 1994, **21**(1):7-20.
44. Erickson DR, Morgan KC, Ordille S, Keay SK, Xie SX: **Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2001, **166**(2):557-562.
45. Weissman MM, Gross R, Fyer A, Heiman GA, Gameroff MJ, Hodge SE, Kaufman D, Kaplan SA, Wickramaratne PJ: **Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome.** *Archives of general psychiatry* 2004, **61**(3):273-279.
46. Utz DC, Zincke H: **The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis.** In: *Tagung vom 17 bis 20 Oktober 1973 in Aachen*. edn.: Springer; 1974: 258-260.
47. Murphy D, Zincke H, Utz D: **Interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1982, **128**(3):606.
48. Tissot WD, Diokno AC, Peters KM: **A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2004, **172**(2):478-480.
49. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A, Kreder KJ: **Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2002, **167**(4):1763-1767.
50. Clauw DJ, Chrousos GP: **Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms.** *Neuroimmunomodulation* 1997, **4**(3):134-153.

51. Meulders Q, Michel C, Marteau P, Grange J, Mougenot B, Ronco P, Mignon F: **Association of chronic interstitial cystitis, protein-losing enteropathy and paralytic ileus with seronegative systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature.** *Clinical nephrology* 1992, **37**(5):239-244.
52. Lukban JC, Whitmore KE: **Pelvic floor muscle re-education treatment of the overactive bladder and painful bladder syndrome.** *Clinical obstetrics and gynecology* 2002, **45**(1):273-285.
53. Masuda H, Ichiyanagi N, Yokoyama M, Sakai Y, Kihara K, Chancellor MB, De Groat WC, Yoshimura N: **Muscarinic receptor activation in the lumbosacral spinal cord ameliorates bladder irritation in rat cystitis models.** *BJU international* 2009, **104**(10):1531-1537.
54. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM: **Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes.** *Urology* 1997, **49**(5):52-57.
55. Kontras S: **Interstitial cystitis in chronic granulomatous disease.** *J Urol* 1971, **105**:575-578.
56. Van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, Mulder D, Hooijkaas H: **Sjögren's syndrome in patients with interstitial cystitis.** *The Journal of rheumatology* 1993, **20**(6):962-966.
57. Twiss C, Kilpatrick L, Triaca V, Arboleda V, Craske M, Ibrahimovic H, Raz S, Mayer EA, Ornitz E, Naliboff BD: **Evidence for central hyperexcitability in patients with interstitial cystitis.** In: *NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS: 2007*: WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA; 2007: 1077-1077.
58. Harn S, Keutel H, Weaver R: **Immunologic and histologic evaluation of the urinary bladder wall after group A streptococcal infection.** *Investigative urology* 1973, **11**(1):55-64.
59. Wilkins E, Payne S, Pead P, Moss S, MASKELL RM: **Interstitial cystitis and the urethral syndrome: a possible answer.** *BJU International* 1989, **64**(1):39-44.

60. Hampson S, Christmas T, Moss M: **Search for Mycobacteria in Interstitial Cystitis Using Mycobacteria-specific DNA Probes with Signal Amplication by Polymerase Chain Reaction.** *BJU International* 1993, **72**(3):303-306.
61. Hukkanen V, Haarala M, Nurmi M, Klemi P, Kiilholma P: **Viruses and interstitial cystitis: adenovirus genomes cannot be demonstrated in urinary bladder biopsies.** *Urological research* 1996, **24**(4):235-238.
62. Franke JJ, Stratton CW, Mitchell WM: **Chlamydia pneumoniae in patients with interstitial cystitis.** *The Journal of Urology* 1999, **161**(4S):29.
63. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD: **Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation.** *The Journal of urology* 2001, **166**(3):1111-1118.
64. Wesselman U: **Interstitial cystitis: a chronic visceral pain syndrome.** *Urology* 2001, **57**(6):32-39.
65. Butrick CW: **Interstitial cystitis and chronic pelvic pain: new insights in neuropathology, diagnosis, and treatment.** *Clinical obstetrics and gynecology* 2003, **46**(4):811-823.
66. Ochs RL: **Autoantibodies and interstitial cystitis.** *Clinics in laboratory medicine* 1997, **17**(3):571-579.
67. Mattila J, Harmoinen A, Hällström O: **Serum immunoglobulin and complement alterations in interstitial cystitis.** *European urology* 1983, **9**:350-352.
68. Christmas T: **Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis.** *BJU International* 1994, **73**(5):508-515.
69. Rosamilia A, Clements JA, Dwyer PL, Kende M, Campbell DJ: **Activation of the kallikrein kinin system in interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1999, **162**(1):129-134.

70. Smith SD, Wheeler MA, Foster HE, Weiss RM: **Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine.** *The Journal of urology* 1997, **158**(3):703-708.
71. Theoharides TC, Cochrane DE: **Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress.** *Journal of neuroimmunology* 2004, **146**(1):1-12.
72. Hofmeister MA, He F, Ratliff TL, Mahoney T, Becich MJ: **Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM).** *Urology* 1997, **49**(5):41-47.
73. Simmons JL: **Interstitial cystitis: an explanation for the beneficial effect of an antihistamine.** *The Journal of Urology* 1961, **85**(2):149-155.
74. Elias J, Boss E, Kaplan AP: **Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells.** *Journal of allergy and clinical immunology* 1986, **78**(5):914-918.
75. Christmas T, Rode J: **Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis.** *BJU International* 1991, **68**(5):473-478.
76. Larsen S, Thompson S, Hald T, Barnard R, Gilpin C, Dixon J, Gosling J: **Mast cells in interstitial cystitis.** *BJU International* 1982, **54**(3):283-286.
77. Theoharides T, Sant G, El-Mansoury M, Letourneau R, Ucci A, Meares E: **Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study.** *The Journal of urology* 1995, **153**(3):629-636.
78. Ercan F, Çetinel Ş: **MAST HÜCRELERİNİN ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ: İNSAN VE DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.** *Marmara Medical Journal* 2008, **21**(2):179-186.
79. Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P: **The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the**

- treatment of interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2001, **166**(5):1734-1737.
80. Serel TA, Soyupek S, Çandır Ö: **Association between mast cells and bladder carcinoma.** *Urologia internationalis* 2004, **72**(4):299-302.
81. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P: **Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine.** *BJU International* 1993, **71**(4):427-429.
82. Letourneau R, Pang X, Sant G, Theoharides T: **Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis.** *BJU International* 1996, **77**(1):41-54.
83. Pang X, Cotreau-Bibbo M, Sant G, Theoharides T: **Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis.** *BJU International* 1995, **75**(2):154-161.
84. Alexacos N, Pang X, Boucher W, Cochrane D, Sant G, Theoharides T: **Neurotensin mediates rat bladder mast cell degranulation triggered by acute psychological stress.** *Urology* 1999, **53**(5):1035-1040.
85. Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, Berry RE, Klumpp DJ: **Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain.** *PloS one* 2008, **3**(5):e2096.
86. Lamm DL, Riggs DR: **Immunotherapy of superficial bladder cancer.** *Clinical Immunotherapeutics* 1994, **2**(5):331-341.
87. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CT, Zeidel ML, Apodaca G: **Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model.** *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2000, **278**(4):F540-F553.
88. Parsons L, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H: **Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier.** *The Journal of urology* 1990, **143**(1):139-142.
89. Hohlbrugger G: **Urinary potassium and the overactive bladder.** *BJU international* 1999, **83**(S2):22-28.

90. Mulholland SG, Sant GR, Hanno P, Staskin DR, Parsons L: **Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis: A double-blind placebo-controlled clinical study.** *Urology* 1990, **35**(6):552-558.
91. Slobodov G, Feloney M, Gran C, Kyker KD, Hurst RE, Culkin DJ: **Abnormal expression of molecular markers for bladder impermeability and differentiation in the urothelium of patients with interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2004, **171**(4):1554-1558.
92. Ikeda Y, Birder L, Buffington C, Roppolo J, Kanai A: **Mucosal muscarinic receptors enhance bladder activity in cats with feline interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2009, **181**(3):1415-1422.
93. Kranc DM, Kim J, Straus F, Levine LA: **Prophylactic and therapeutic carboprost tromethamine bladder irrigation in rats with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis.** *The Journal of urology* 1992, **148**(4):1326-1330.
94. Elbadawi A, Light K: **Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis.** *Urologia internationalis* 1996, **56**(3):137-162.
95. Ehrén I, Lundberg J, Adolfsson J, Wiklund NP: **Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis.** *Urology* 1998, **52**(6):1026-1029.
96. Harrison S, Ferguson D, HANLIEY M: **Effect of capsaicin on the rabbit urinary bladder. What is the function of sensory nerves that contain substance P?** *BJU International* 1990, **66**(2):155-161.
97. Abelli L, Ferri G-L, Astolfi M, Conte B, Geppetti P, Parlani M, Dahl D, Polak J, Maggi C: **Acrylamide-induced visceral neuropathy: evidence for the involvement of capsaicin-sensitive nerves of the rat urinary bladder.** *Neuroscience* 1991, **41**(1):311-321.
98. Galloway N, Gabale D, Irwin P: **Interstitial cystitis or reflex sympathetic dystrophy of the bladder?** In: *Seminars in urology: 1991*: Saunders; 1991: 148-153.

99. Smith SD, Wheeler MA, Foster HE, Weiss RM: **Urinary nitric oxide synthase activity and cyclic GMP levels are decreased with interstitial cystitis and increased with urinary tract infections.** *The Journal of urology* 1996, **155**(4):1432-1435.
100. Parsons CL, Lilly JD, Stein P: **Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis).** *The Journal of urology* 1991, **145**(4):732-735.
101. Adeyolu A, Thornhill J, Lynch T, Grainger R, McDermott T, Butler M: **The fate of the defunctioned bladder following supravescical urinary diversion.** *BJU International* 1996, **78**(1):80-83.
102. Malykhina A: **Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization.** *Neuroscience* 2007, **149**(3):660-672.
103. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J: **Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs.** *Urology* 2001, **57**(6):22-25.
104. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J: **Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis.** *Urology* 2004, **63**(1):17-21.
105. Talati A, Ponniah K, Strug LJ, Hodge SE, Fyer AJ, Weissman MM: **Panic disorder, social anxiety disorder, and a possible medical syndrome previously linked to chromosome 13.** *Biological psychiatry* 2008, **63**(6):594-601.
106. Elgavish A: **Epigenetic reprogramming: a possible etiological factor in bladder pain syndrome/interstitial cystitis?** *The Journal of urology* 2009, **181**(3):980-984.
107. Cho I, Blaser MJ: **The human microbiome: at the interface of health and disease.** *Nature Reviews Genetics* 2012, **13**(4):260-270.
108. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C: **The NIH human microbiome project.** *Genome research* 2009, **19**(12):2317-2323.
109. Shoskes DA, Wang H, Polackwich AS, Tucky B, Altemus J, Eng C: **Analysis of gut microbiome reveals significant differences**

- between men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and controls.** *The Journal of urology* 2016, **196**(2):435-441.
110. Horwitz D, McCue T, Mapes AC, Ajami NJ, Petrosino JF, Ramig RF, Trautner BW: **Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference.** *Journal of Infection* 2015, **71**(3):358-367.
111. Braundmeier-Fleming A, Russell NT, Yang W, Nas MY, Yaggie RE, Berry M, Bachrach L, Flury SC, Marko DS, Bushell CB: **Stool-based biomarkers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome.** *Scientific reports* 2016, **6**:26083.
112. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Mullins C, van Bokhoven A, Lucia MS, Ehrlich GD, Network MR: **Assessment of the lower urinary tract microbiota during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP Network study.** *The Journal of urology* 2016, **195**(2):356-362.
113. Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, Ratliff TL, Zimmerman B: **Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model.** *The Journal of urology* 2000, **164**(4):1265-1269.
114. Lutgendorf SK, Latini JM, Rothrock N, Zimmerman MB, Kreder KJ: **Autonomic response to stress in interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2004, **172**(1):227-231.
115. Bjorling DE, Wang Z-Y: **Estrogen and neuroinflammation.** *Urology* 2001, **57**(6):40-46.
116. Lukban JC, Parkin J, Holzberg AS, Caraballo R, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE: **Interstitial cystitis and pelvic floor dysfunction: a comprehensive review.** *Pain Medicine* 2001, **2**(1):60-71.
117. Zermann D, Schmidt R: **Neurophysiology of the pelvic floor: its role in prostate and pelvic pain.** *Textbook of Prostatitis Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media* 1999:95-105.
118. Song PH, Chun SY, Chung J-W, Kim YY, Lee HJ, Lee JN, Ha Y-S, Yoo ES, Kwon TG, Kim J: **Comparison of 5 Different Rat Models to**

- Establish a Standard Animal Model for Research Into Interstitial Cystitis.** *International neurourology journal* 2017, **21**(3):163.
119. Locher G, Cooper E: **Repair of rat urinary bladder epithelium following injury by cyclophosphamide.** *Investigative urology* 1970, **8**(1):116.
120. Lanteri-Minet M, Bon K, De Pommery J, Men  trety D, Michiels J: **Cyclophosphamide cystitis as a model of visceral pain in rats: model elaboration and spinal structures involved as revealed by the expression of c-Fos and Krox-24 proteins.** *Experimental brain research* 1995, **105**(2):220-232.
121. Saban MR, Saban R, Hammond T, Haak-Frendscho M, Steinberg H, Tengowski M, Bjorling D: **LPS-sensory peptide communication in experimental cystitis.** *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2002, **282**(2):F202-F210.
122. Stein PC, Pham H, Ito T, Parsons C: **Bladder injury model induced in rats by exposure to protamine sulfate followed by bacterial endotoxin.** *The Journal of urology* 1996, **155**(3):1133-1138.
123. Li J, Luo H, Dong X, Liu Q, Wu C, Zhang T, Hu X, Zhang Y, Song B, Li L: **Therapeutic effect of urine-derived stem cells for protamine/lipopolysaccharide-induced interstitial cystitis in a rat model.** *Stem cell research & therapy* 2017, **8**(1):107.
124. Kalota SJ, Stein PC, Parsons CL: **Prevention of acrolein-induced bladder injury by pentosanpolysulfate.** *The Journal of urology* 1992, **148**(1):163-166.
125. Sakata T, Smith R, Garland E, Cohen S: **Rat urinary bladder epithelial lesions induced by acrolein.** *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 1989, **9**(2):159-169.
126. Rivas DA, Chancellor MB, Shupp-Byrne D, Shenot PJ, McHugh K, McCue P: **A molecular marker for the development of interstitial cystitis in a rat model: isoactin gene expression.** *The Journal of urology* 1997, **157**(5):1937-1940.

127. Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, Erbagci A, Ustun A, Karakok M: **Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder.** *Urology annals* 2014, **6**(2):122.
128. Dogishi K, Okamoto K, Majima T, Konishi-Shiotsu S, Homan T, Koder M, Oyama S, Oyama T, Shirakawa H, Yoshimura N: **A rat long-lasting cystitis model induced by intravesical injection of hydrogen peroxide.** *Physiological reports* 2017, **5**(4):e13127.
129. Dogishi K, Koder M, Oyama S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: **Long-lasting pain-related behaviors in mouse chronic cystitis model induced by a single intravesical injection of hydrogen peroxide.** *Journal of pharmacological sciences* 2015, **129**(4):244-246.
130. Homan T, Tsuzuki T, Dogishi K, Shirakawa H, Oyama T, Nakagawa T, Kaneko S: **A novel mouse model of chronic inflammatory and overactive bladder by a single intravesical injection of hydrogen peroxide.** *Journal of pharmacological sciences* 2013, **121**(4):327-337.
131. Abramov Y, Goldberg RP, McGuire M, Golden B, Gandhi S, Sand PK: **Eosinophilic cystitis after bladder instillation with dimethyl sulfoxide.** *Urology* 2004, **63**(6):1182-1183.
132. Lubner-Narod J, Austin-Ritchie T, Banner B, Hollins C, Maramba C, Price H, Menon M: **Experimental autoimmune cystitis in the Lewis rat: a potential animal model for interstitial cystitis.** *Urological research* 1996, **24**(6):367-373.
133. French LM, Bhambhani N: **Interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *American family physician* 2011, **83**(10):1175.
134. Victal ML, D'Ancona CAL, Junqueira RG, da Silva DC, Oliveira HC, de Moraes Lopes MHB: **Test-retest reliability and discriminant validity for the Brazilian version of "The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index" and "Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) Patient Symptom Scale" instruments.** *Translational andrology and urology* 2015, **4**(6):594.

135. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H: **Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis.** *International journal of urology* 2009, **16**(1):4-16.
136. Nigro DA, Wein AJ, Foy M, Parsons CL, Williams M, Nyberg LM, Landis JR, Cook YLM, Simon LJ, Group IS: **Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study.** *Urology* 1997, **49**(5):86-92.
137. Kirkemo A, Peabody M, Diokno AC, Afanasyev A, Nyberg LM, Landis JR, Cook YLM, Simon LJ, Group IS: **Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study.** *Urology* 1997, **49**(5):76-80.
138. Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM, Group ICDBS: **Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience.** *Urology* 2000, **56**(6):940-945.
139. Shear S, Mayer R: **Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis.** *Urology* 2006, **68**(2):253-256.
140. Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, Wheeler MA, Keay SK: **Do the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases cystoscopic criteria associate with other clinical and objective features of interstitial cystitis?** *The Journal of urology* 2005, **173**(1):93-97.
141. Tamaki M, Saito R, Ogawa O, Yoshimura N, Ueda T: **Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors.** *The Journal of urology* 2004, **172**(3):945-948.
142. Jhang J-F, Hsu Y-H, Kuo H-C: **Characteristics and electrocauterization of Hunner's lesions associated with bladder pain syndrome.** *Urological Science* 2013, **24**(2):51-55.

143. Mishra N, Meijlink J: **International survey on interstitial cystitis.** *International Journal of Urology* 2003, **10**:S59-S60.
144. Parsons CL, Bullen M, Kahn BS, Stanford EJ, Willems JJ: **Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity.** *Obstetrics & Gynecology* 2001, **98**(1):127-132.
145. Teichman JM, Nielsen-omeis BJ: **Potassium leak test predicts outcome in interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1999, **161**(6):1791-1796.
146. Larsen MS, Mortensen S, Nordling J, Horn T: **Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis.** *BJU international* 2008, **102**(2):204-207.
147. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, Tomaszewski JE: **Is urine methylhistamine a useful marker for interstitial cystitis?** *The Journal of urology* 2004, **172**(6):2256-2260.
148. Sant GR, Theoharides TC: **The role of the mast cell in interstitial cystitis.** *The Urologic clinics of North America* 1994, **21**(1):41-53.
149. Hurst RE, Parsons CL, Roy JB, Young JL: **Urinary glycosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1993, **149**(1):31-35.
150. Haak-Frendscho M, Okragly AJ, Niles AL, Saban R: **Non-invasive diagnostic method for interstitial cystitis and bladder cancer.** In.: Google Patents; 1999.
151. Hosseini A, Ehrén I, Wiklund NP: **Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2004, **172**(6):2261-2265.
152. Hauser PJ, Dozmorov MG, Bane BL, Slobodov G, Culkin DJ, Hurst RE: **Abnormal expression of differentiation related proteins and proteoglycan core proteins in the urothelium of patients with interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2008, **179**(2):764-769.

153. Lv YS, Yao YS, Rong L, Lin ME, Deng BH, Xie Y, Huang H, Lin TX, Xu KW, Huang J: **Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis.** *International Journal of Urology* 2014, **21**(6):601-607.
154. Richter B, Roslind A, Hesse U, Nordling J, Johansen JS, Horn T, Hansen AB: **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* 2010, **57**(3):371-383.
155. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE: **Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help?** *The Journal of urology* 2004, **172**(1):232-235.
156. Whitmore KE: **Self-care regimens for patients with interstitial cystitis.** *The Urologic clinics of North America* 1994, **21**(1):121-130.
157. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff T, Zimmerman B: **Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model.** *Urology* 2001, **57**(3):422-427.
158. Mendelowitz F: **Complementary approaches in the management of interstitial cystitis.** *Interstitial cystitis* 1997:235-239.
159. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM: **Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment.** *The Journal of urology* 2015, **193**(5):1545-1553.
160. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, Williams ACdC: **EAU guidelines on chronic pelvic pain.** *European urology* 2010, **57**(1):35-48.
161. FitzGerald M, Payne C, Lukacz E, Yang C, Peters K, Chai T, Nickel J, Hanno P, Kreder K, Burks D: **Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial**

- cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness.** *The Journal of urology* 2012, **187**(6):2113-2118.
162. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L: **Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2007, **178**(1):145-152.
163. Bade J, Peeters J, Mensink H: **Is the diet of patients with interstitial cystitis related to their disease?** *European urology* 1997, **32**(2):179-183.
164. Wabner CL, Pak CY: **Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors.** *The Journal of urology* 1993, **149**(6):1405-1408.
165. van OPHOVEN A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L: **A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2004, **172**(2):533-536.
166. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ: **Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1989, **141**(4):846-848.
167. Hanno PM: **Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis.** *The Urologic clinics of North America* 1994, **21**(1):89-91.
168. Hanno PM: **Bladder pain syndrome (interstitial cystitis) and related disorders.** *Campbell Walsh Urology 10th ed Philadelphia, PA: Elsevier Saunders* 2012, **371**.
169. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM: **Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *The Journal of urology* 2010, **183**(5):1853-1858.
170. Theoharides TC, Sant GR: **Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis.** *Urology* 1997, **49**(5):108-110.
171. Sant G, Propert K, Hanno P, Burks D, Culkin D, Diokno A, Hardy C, Landis J, Mayer R, Madigan R: **A pilot clinical trial of oral**

- pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2003, **170**(3):810-815.
172. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G: **A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate.** *The Journal of urology* 1993, **150**(3):845-848.
173. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, Baseman AS: **Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study.** *The Journal of urology* 2015, **193**(3):857-862.
174. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O: **Cyclosporine in severe interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1996, **155**(5):1591-1593.
175. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M: **Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study.** *The Journal of urology* 2005, **174**(6):2235-2238.
176. Oravisto K, Alfthan O: **Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives.** *European urology* 1976, **2**:82-84.
177. Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A: **Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis.** *Acta biomaterialia* 2015, **19**:66-75.
178. Polackwich A, Shoskes D: **Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy.** *Prostate cancer and prostatic diseases* 2016, **19**(2):132.
179. Nickel JC, Pontari M, Moon T, Gittelman M, Malek G, Farrington J, Pearson J, Krupa D, Bach M, Drisko J: **A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis.** *The Journal of urology* 2003, **169**(4):1401-1405.

180. Eliav E, Herzberg U, Ruda M, Bennett GJ: **Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve.** *Pain* 1999, **83**(2):169-182.
181. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC: **Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2000, **163**(6):1685-1688.
182. Wheeler MA, Smith SD, Saito N, Foster HE, Weiss RM: **Effect of long-term oral L-arginine on the nitric oxide synthase pathway in the urine from patients with interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1997, **158**(6):2045-2050.
183. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA: **The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup.** *The Journal of urology* 1998, **159**(5):1483-1487.
184. Aghamir SMK, Mohseni M, Arasteh S: **Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treatment of refractory interstitial cystitis.** 2007.
185. Hurst RE, Roy JB, Min K, Veltri RW, Marley G, Patton K, Shackelford DL, Stein P, Parsons CL: **A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis.** *Urology* 1996, **48**(5):817-821.
186. Kurth K, Parsons CL: **The interstitial cystitis syndrome: intravesical and oral treatment.** *European Urology Supplements* 2003, **2**(4):2-9.
187. Hauser PJ, Buethe DA, Califano J, Sofinowski TM, Culkin DJ, Hurst RE: **Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate.** *The Journal of urology* 2009, **182**(5):2477-2482.
188. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S: **The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis.** *The Canadian journal of urology* 2002, **9**(1):1454-1458.
189. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H: **Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of**

- effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome.** *Urology* 2012, **79**(6):1220-1225.
190. Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, Daccò MD, Nappi RE, Allegri M, Tinelli C: **Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis.** *International urogynecology journal* 2012, **23**(9):1193-1199.
191. Morales A, Emerson L, Nickel JC: **Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis.** *Urology* 1997, **49**(5):111-113.
192. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H: **Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *International Urogynecology Journal* 2008, **19**(5):717-721.
193. Pontari MA, Hanno PM, Wein AJ: **Logical and systematic approach to the evaluation and management of patients suspected of having interstitial cystitis.** *Urology* 1997, **49**(5):114-120.
194. Meng E, Hsu YC, Chuang YC: **Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC).** *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms* 2018, **10**(1):3-11.
195. Caulfield J, Phillips R, Steinhardt G: **Intravesical heparin instillation: is there systemic absorption.** *J Urol* 1995, **153**:289A.
196. Lose G, Jespersen J, Frandsen B, Højensgård JC, Astrup T: **Subcutaneous heparin in the treatment of interstitial cystitis.** *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1985, **19**(1):27-29.
197. Parsons C, Housley T, Schmidt J, Lebow D: **Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin.** *BJU International* 1994, **73**(5):504-507.
198. Kuo H: **Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis.** *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi* 2001, **100**(5):309-314.

199. Parsons CL: **Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis.** *Urology* 2005, **65**(1):45-48.
200. Bade J, Laseur M, Nieuwenburg A, Mensink H: **A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis.** *BJU International* 1997, **79**(2):168-171.
201. Daha LK, Lazar D, Simak R, Pflüger H: **The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: preliminary results.** *International Urogynecology Journal* 2008, **19**(7):987-990.
202. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ: **Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial.** *The Journal of urology* 2008, **179**(1):177-185.
203. Zhang W, Deng X, Liu C, Wang X: **Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a network meta-analysis.** *International urogynecology journal* 2017, **28**(4):515-525.
204. Barbalias GA, Liatsikos EN, Athanasopoulos A, Nikiforidis G: **Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin.** *The Journal of urology* 2000, **163**(6):1818-1822.
205. Pool TL, Rives HF: **Interstitial cystitis: treatment with silver nitrate.** *The Journal of Urology* 1944, **51**(5):520-525.
206. de Juana CP, Everett Jr JC: **Interstitial cystitis: experience and review of recent literature.** *Urology* 1977, **10**(4):325-329.
207. Stout L, Gerspach JM, Levy SM, Yun SK, Lad PM, Leach GE, Zimmern PE: **Dimethyl sulfoxide does not trigger urine histamine release in interstitial cystitis.** *Urology* 1995, **46**(5):653-656.
208. Stewart B, Branson A, Hewitt C, Kiser W, Straffon R: **The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO.** *The Journal of urology* 1972, **107**(3):377-380.

209. Perez-Marrero R, Emerson LE, Maharajh DO, Juma S: **Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance.** *Urology* 1993, **41**(1):64-66.
210. Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, Ruutu M: **Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it.** *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2009, **43**(3):212-219.
211. Peecker R, Haghsheno M-a, HolmÅng S, Fall M: **INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN AND DIMETHYL SULFOXIDE FOR TREATMENT OF CLASSIC AND NONULCER INTERSTITIAL CYSTITIS:: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED DOUBLE-BLIND STUDY.** *The Journal of urology* 2000, **164**(6):1912-1916.
212. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford A, Davis J, Dasgupta P, Fowler C, Anand P: **Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity.** *The Journal of urology* 2005, **174**(3):977-983.
213. Vemulakonda VM, Somogyi GT, Kiss S, Salas NA, Boone TB, Smith CP: **Inhibitory effect of intravesically applied botulinum toxin A in chronic bladder inflammation.** *The Journal of urology* 2005, **173**(2):621-624.
214. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, Cruz C, Cruz F, Dinis P: **Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis.** *European urology* 2010, **58**(3):360-365.
215. Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC: **Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment-A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.** *Neurourology and urodynamics* 2016, **35**(5):609-614.

216. Chuang Y-C, Lee W-C, Lee W-C, Chiang P-H: **Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *The Journal of urology* 2009, **182**(4):1393-1400.
217. Tyagi P, Kashyap M, Majima T, Kawamorita N, Yoshizawa T, Yoshimura N: **Intravesical liposome therapy for interstitial cystitis.** *International Journal of Urology* 2017.
218. Kaufman J, Tyagi V, Anthony M, Chancellor MB, Tyagi P: **State of the art in intravesical therapy for lower urinary tract symptoms.** *Reviews in urology* 2010, **12**(4):e181.
219. Luo Y: **A potential modality for interstitial cystitis: intravesical use of anti-inflammatory peptide RDP58.** *The Journal of urology* 2005, **173**(2):340.
220. Gonzalez RR, Fong T, Belmar N, Saban M, Felsen D, Te A: **Modulating bladder neuro-inflammation: RDP58, a novel anti-inflammatory peptide, decreases inflammation and nerve growth factor production in experimental cystitis.** *The Journal of urology* 2005, **173**(2):630-634.
221. EROL B: **Development of magnetic-micro particles that provide controlled glycosaminoglycan (gag) release and the intravesical usage of it in interstitial cystitis.** In.: Google Patents; 2017.
222. Zermann D-h, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA: **Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men.** *The Journal of urology* 1999, **161**(3):903-908.
223. Fall M, Carlsson C-A, Erlandson B-E: **Electrical stimulation in interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 1980, **123**(2):192-195.
224. Fandel T, Tanagho EA: **Neuromodulation in voiding dysfunction: a historical overview of neurostimulation and its application.** *Urologic Clinics* 2005, **32**(1):1-10.
225. Bemelmans BL, Mundy AR, Craggs MD: **Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction.** *European urology* 1999, **36**(2):81-91.

226. Peters KM, Carey JM, Konstandt DB: **Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique.** *International Urogynecology Journal* 2003, **14**(4):223-228.
227. Cappellano F, Bertapelle P, Spinelli M, Catanzaro F, Carone R, Zanollo A, De Seta F, Giardiello G: **Quality of life assessment in patients who undergo sacral neuromodulation implantation for urge incontinence: an additional tool for evaluating outcome.** *The Journal of urology* 2001, **166**(6):2277-2280.
228. 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, Japan, March 28-30, 2003.** *International Journal of Urology* 2003, **10**(s1).
229. Yamada T, Murayama T: **Prognosis of conservative therapy of advanced interstitial cystitis: Experience of five cases.** *International journal of urology* 2001, **8**(12):669-674.
230. Nordling J, Blaivas JG: **Should urinary diversion for bladder pain syndrome/interstitial cystitis include cystectomy?** *The Journal of urology* 2014, **191**(2):293-295.
231. Redmond EJ, Flood HD: **The role of reconstructive surgery in patients with end-stage interstitial cystitis/bladder pain syndrome: is cystectomy necessary?** *International urogynecology journal* 2017, **28**(10):1551-1556.
232. Koziol JA, Adams H-P, Frutos A: **Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings.** *The Journal of urology* 1996, **155**(1):87-90.
233. Peters KM, Jaeger C, Killinger KA, Rosenberg B, Boura JA: **Cystectomy for ulcerative interstitial cystitis: sequelae and patients' perceptions of improvement.** *Urology* 2013, **82**(4):829-833.

234. Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM: **Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population.** *Urology* 2015, **85**(1):74-78.
235. Kreutzmann HA: **The treatment of Hunner's ulcer of the bladder by fulguration.** *California state journal of medicine* 1922, **20**(4):128.
236. Kerr WS: **Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection.** *The Journal of urology* 1971, **105**(5):664-666.
237. Fall M: **Conservative management of chronic interstitial cystitis: transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection.** *The Journal of urology* 1985, **133**(5):774-777.
238. Gurram S, Moldwin RM: **Endoscopic Procedures for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS).** In: *Urological and Gynaecological Chronic Pelvic Pain.* edn.: Springer; 2017: 315-323.
239. Hanno P: **Conservative therapy of interstitial cystitis.** *Semin Urol* 1991, **9**:143-147.
240. Sinanoglu O, Ekici ID, Ekici S: **Comparison of intravesical application of chondroitin sulphate and colchicine in rat protamine/lipopolysaccharide induced cystitis model.** *Urology journal* 2014, **11**(1):1296.
241. Bayrak O, Seckiner I, Solakhan M, Karakok M, Erturhan SM, Yagci F: **Effects of intravesical dexpanthenol use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model.** *Urology* 2012, **79**(5):1023-1026.
242. Lv YS, Yao YS, Lin ME, Rong L, Deng BH, Huang J, Hao WP: **Interleukin-6 levels in female rats with protamine sulfate-induced chronic cystitis treated with hyaluronic acid.** *International Journal of Urology* 2013, **20**(10):1017-1022.
243. Liang DS, Goss RJ: **Regeneration of the bladder after subtotal cystectomy in rats.** *The Journal of urology* 1963, **89**(3):427-430.
244. 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.** *The Journal of urology* 2002, **168**(2):798-804.
245. Nickel J, Cornish J: **Ultrastructural study of an antibody-stabilized bladder surface: a new perspective on the elusive glycosaminoglycan layer.** *World journal of urology* 1994, **12**(1):11-14.
246. Parsons CL: **The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis.** *Urology* 2007, **69**(4):S9-S16.
247. Huygens A, Crnolatac I, Maes J, Van Cleynenbreugel B, Van Poppel H, Roskams T, De Witte PA: **Influence of the glycosaminoglycan layer on the permeation of hypericin in rat bladders in vivo.** *BJU international* 2007, **100**(5):1176-1181.
248. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, Autorino R: **Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial.** *European urology* 2011, **59**(4):645-651.
249. Duan Q, Wu T, Yi X, Liu L, Yan J, Lu Z: **Changes to the bladder epithelial barrier are associated with ketamine-induced cystitis.** *Experimental and therapeutic medicine* 2017, **14**(4):2757-2762.
250. Erickson DR, Simon LJ, Belchis DA: **Relationships between bladderinflammation and other clinical features in interstitial cystitis.** *Urology* 1994, **44**(5):655-659.
251. Denson MA, Griebing TL, Cohen MB, Kreder KJ: **Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis.** *The Journal of urology* 2000, **164**(6):1908-1911.
252. Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, Culkin DJ, Hurst RE: **Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis.** *Urology* 2012, **79**(2):483. e413-483. e417.
253. Aksoy H, Özakpınar ÖB: **Yara iyileşmesi ve oksidatif stres.** *Marmara Pharmaceutical Journal* 2014, **18**(3):153-158.

254. Ercan F, Akıcı A, Ersoy Y, Hürdag C, Erin N: **Inhibition of substance P activity prevents stress-induced bladder damage.** *Regulatory peptides* 2006, **133**(1-3):82-89.
255. Farthing M: **Irritable bowel, irritable body or irritable brain?** *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1995, **49**(6):312-313.
256. Boucher W, Letourneau R, Huang M, Kempuraj D, Green M, Sant G, Theoharides T: **Intravesical sodium hyaluronate inhibits the rat urinary mast cell mediator increase triggered by acute immobilization stress.** *The Journal of urology* 2002, **167**(1):380-384.
257. Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR, Stetter CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, Wheeler MA, Keay SK: **Urine markers do not predict biopsy findings or presence of bladder ulcers in interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *The Journal of urology* 2008, **179**(5):1850-1856.
258. Valent P: **Cytokines involved in growth and differentiation of human basophils and mast cells.** *Experimental dermatology* 1995, **4**(4):255-259.
259. Tseng-Rogenski S, Liebert M: **Interleukin-8 is essential for normal urothelial cell survival.** *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009, **297**(3):F816-F821.
260. Lavelle J, Meyers S, Ramage R, Bastacky S, Doty D, Apodaca G, Zeidel ML: **Bladder permeability barrier: recovery from selective injury of surface epithelial cells.** *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2002, **283**(2):F242-F253.
261. Keay S: **Cell signaling in interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *Cellular signalling* 2008, **20**(12):2174-2179.
262. Liu H-T, Shie J-H, Chen S-H, Wang Y-S, Kuo H-C: **Differences in mast cell infiltration, E-cadherin, and zonula occludens-1 expression between patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome.** *Urology* 2012, **80**(1):225. e213-225. e218.

263. Wu X-R, Kong X-P, Pellicer A, Kreibich G, Sun T-T: **Uroplakins in urothelial biology, function, and disease.** *Kidney international* 2009, **75**(11):1153-1165.
264. Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, Amin MB: **Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas.** *The American journal of surgical pathology* 2003, **27**(1):1-10.
265. Li M, Yang K, Wang X, Xu X, Zhu L, Wang H: **Mast cells infiltration and decreased E-cadherin expression in ketamine-induced cystitis.** *Toxicology reports* 2015, **2**:205-209.
266. Gülpınar Ö, Kayış A, Süer E, Gökçe Mİ, Güçlü AG, Arıkan N: **Clinical comparision of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis.** *Canadian Urological Association Journal* 2014, **8**(9-10):E610.
267. Pyo J-S, Cho WJ: **Systematic review and meta-analysis of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid/chondroitin sulfate instillation for interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** *Cellular Physiology and Biochemistry* 2016, **39**(4):1618-1625.
268. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M: **Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study.** *Therapeutic advances in urology* 2013, **5**(4):175-179.



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)
ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
30.03.2017	591	16.03.2017	Doç.Dr. Bülent EROL

‘İnterstisyel Sistit Hayvan Modelinde İntravezikal Hyaluronik asit, Kondroitin Sulfat ve Kombine Tedavi İnstilasyonlarının Karşılaştırılması’ adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 Yıl	Hayvan Türü ve cinsiyeti: Sıçan ♀	Hayvan Sayısı: 35
------------------------------------	--------------------------------------	----------------------

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Vet. Hekim Engin SÜMER	
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Üye	Doç. Dr. Rukset ATTAR	
Üye	Doç. Dr. Soner DOĞAN	
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ	
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR	
Üye	Hakan GÖKSEL	
Üye	Ahmet ŞENKARDEŞLER	

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI

İTERSTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE İNTRAVEZİKAL
HYALÜRONİK ASİT, KONDROİTİN SÜLFAT VE HYALÜRONİK
ASİT-KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

YAZAR

Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent EROL

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

☐☐

Patent Alma Potansiyeli

☐☐

KARAR

YORUMLAR

Tarih

... / ... / 20..

İsim Soyad

İmza