



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

**İNTERSİTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE,
İNTRAVEZİKAL DEKSPANTENOL TEDAVİSİNİN
LİPİD PEROKSİDASYONU VE MESANE
HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Mehmet SOLAKHAN
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.İlker SEÇKİNER**

ARALIK – 2008

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTERSİTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE,
İNTRAVEZİKAL DEKSPANTENOL TEDAVİSİNİN
LİPİD PEROKSİDASYONU VE MESANE
HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet SOLAKHAN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İlker SEÇKİNER

ÖNSÖZ

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

Manevi desteğini eksik etmeyen eşim Başak'a, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Metin Karakök'e ve Prof.Dr.Mehmet Tarakçioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

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

Dr. Mehmet SOLAKHAN

ÖZET

İNERSTİSYEL SİSTİT HAYVAN MODELİNDE İNTRAVEZİKAL DEKSPANTENOL KULLANIMININ LİPİD PEROKSİDASYONU VE MESANE HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr.Mehmet SOLAKHAN, Uzmanlık Tezi
Üroloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç.Dr. İlker SEÇKİNER
Aralık 2008, 67 sayfa

İnterstisyel sistit hayvan modelinde, intravezikal dekspantenol uygulanmasının mesane histolojisi ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Toplam 35 adet Yeni Zelanda tavşanı üç gruba ayrıldı. Grup I ve II' deki deneklere transüretal intravezikal hidroklorik asit instillasyonu ile sistit oluşturuldu. Ardından, Grup I' deki deneklere transüretal olarak haftada iki kez intravezikal dekspantenol tedavisi, grup II' deki deneklere ise sadece intravezikal izotonik NaCl instillasyonu uygulandı. Grup III' deki deneklere ise aynı stresi oluşturmak amacıyla kimyasal sistit oluşturulmaksızın, intravezikal distile su instillasyonu uygulandı. Tüm gruplarda tedavi şemaları aynı şekilde düzenlendi. Toplam 6 haftalık tedavinin ardından, tavşanlar sakrifiye edildi ve mesanedeki değişiklikleri göstermek amacıyla histopatolojik inceleme yapıldı. Dekspantenolün lipid peroksidasyonu üzerine etkisini incelemek için serum ve doku MDA değerleri incelendi.

Çalışmamızda dekspantenol tedavisi alan grup I' de bazal membran ve mukozal bütünlüğün korunduğu, enflamatuar hücrelerin baskılandığı ve serum ve dokuda Malondialdehit (MDA) seviyelerinin düştüğü görüldü. Ancak izotonik NaCl uygulanan grup II' de mukozal bütünlüğün bozulduğu, bazal membranda çok sayıda enflamatuar hücre birikiminin olduğu, MDA seviyelerinde anlamlı artış olduğu gözlemlendi.

Bulgularımız ışığında, intravezikal dekspantenol tedavisi, düşük maliyet ve kabul edilebilir yan etkisiyle interstisyel sistit tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Anahtar kelimeler: Dekspantenol, İnterstisyel sistit, Lipid peroksidasyonu, Malondialdehit (MDA).

ABSTRACT**THE EFFECTS OF THE USE OF INTRAVESICAL DEXPANTHENOL ON LIPID PEROXIDATION AND BLADDER HISTOLOGY ON INTERSTITIAL CYSTITIS ANIMAL MODEL.**

Mehmet SOLAKHAN, MD, Residency Thesis
Department of Urology
Supervisor: Assos.Prof. İlker SEÇKİNER
December 2008, 67 pages

To demonstrate the effects of the use of intravesical dexpanthenol on urinary bladder histology and lipid peroxidation in interstitial cystitis animal model.

A total of 35 New Zealand rabbits were divided into 3 groups. Cystitis was carried out with transurethral intravesical HCl instillation in subjects of group I and II. In group I, we carried out intravesical dexpanthenol therapy 2 times a week. We use only isotonic NaCl in group II. In group III, we instilled transurethral intravesical distilled water to form similar stress but not chemical cystitis. Treatment schedules were similar in all groups. After the six weeks therapy, rabbits were sacrificed and histopathologic investigations were made to demonstrate the changes in urinary bladder. We examined the MDA levels both serum and tissue samples to investigate the dexpanthenol's effects on lipid peroxidation products.

In this study, we observed that dexpanthenol saved basal membrane and mucosal integrity, suppressed the inflammatory cells and decreased the MDA levels in serum and tissue in group I. But we observed that mucosal integrity was damaged, a number of inflammatory cells and mast cells accumulated on basal membrane and the MDA levels were significantly increased in group II which instilled saline.

According to our results, intravesical dexpanthenol treatment could be a new treatment approach for interstitial cystitis with low cost and acceptable side effects.

Key words: Dexpanthenol, Interstitial cystitis, Lipid peroxidation, Malondialdehyde (MDA).

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	IX
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
GRAFİK LİSTESİ	XII
RESİM LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-37
2.1. MESANE ANATOMİSİ	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi Ve Komşulukları	3
2.1.3. Mesane İç Yapısı	3
2.1.3.1. Mukoza-Submukoza	3
2.1.3.2. Kas Yapısı	4
2.1.3.3. Üreterovezikal Bölge Ve Trigon	4
2.1.4. Mesane Dolaşımı	5
2.1.5. Mesane İnnervasyonu	5
2.1.5.1. Sempatik İnnervasyon	5
2.1.5.2. Parasempatik İnnervasyon	5
2.2. İNTERSTİSYEL SİSTİT	6
2.2.1. Tanımlama	6
2.2.2. Epidemiyoloji	9
2.2.3. İlişkili Hastalıklar	9
2.2.4. Etiyoloji	11
2.2.4.1. Enfeksiyon	11
2.2.4.2. Mast Hücre Tutulumu	11
2.2.4.3. Epitelial Permeabilite	13

2.2.4.4. Nörojenik Mekanizmalar	15
2.2.4.5. İdrar Anormallikleri	16
2.2.4.6. Hipoksi, Refleks Sempatik Distrofi	16
2.2.4.7. Otoimmünite/İnflamasyon	16
2.2.4.8. Diğer Önerilen Teoriler	17
2.2.5. Klinik	18
2.2.6. Patoloji	18
2.2.7. Teşhis	19
2.3.7.1. Sistoskopi ve Biopsi	21
2.3.7.2. Marker Araştırmaları	23
2.3.7.3. Potasyum Sensitivite Testi	23
2.2.8. Tedavi	24
2.2.8.1. Medikal Tedavi	25
2.2.8.1.1. Antihistaminikler	26
2.2.8.1.2. L.Arginin	26
2.2.8.1.3. Antibiyotik Kullanımı	27
2.2.8.1.4. Trisiklik Antidepresanlar	27
2.2.8.1.5.Sodyum Pentozanpolisülfat	27
2.2.8.1.6.Analjezikler –Antienflamatuar İlaçlar	28
2.2.8.1.7. Diğer Medikal Tedavi Seçenekleri	29
2.2.8.2. İntravezikal Tedavi	29
2.2.8.2.1. DMSO	30
2.2.8.2.2. Heparin	31
2.2.8.2.3. Kapsaisin	31
2.2.8.2.4. Kondroitin Sülfat	31
2.2.8.2.5. Hyaluronik Asid	32
2.2.8.3. Nöromodülasyon/Elektrostimülasyon	32
2.2.8.4. Cerrahi Tedavi	33

2.3. DEKSPANTHENOL	34
2.3.1 Panthethonik Asit Aktivitesinin Fizyolojik Temeli	36
2.3.2. Emilim	36
2.4.LİPİDPEROKSİDASYONU	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38-41
3.1. Hayvanlar Ve Çalışma Düzeni	38
3.2. Deneklerde Kimyasal Sistit Oluşturma	38
3.3. Tedavi Protokolü	39
3.3.1. Grup I	39
3.3.2. Grup II	39
3.3.3. Grup III	39
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	40
3.5. Biyokimyasal Protokoller	40
3.5.1. Kullanılan Çözeltiler	40
3.5.2. Serum MDA Bakılması	41
3.5.3. Doku MDA Bakılması	41
3.6. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	42-50
5. TARTIŞMA	51-56
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58-67

KISALTMALAR

IC	İnterstisyel Sistit
ICS	Uluslar Arası Kontinans Birliği
NIDDK	National Institute of Diabetes, Digestive, Kidney Disease
GAG	Glikoz Amino Glikan
KCl	Potasyum Klorür
DMSO	Dimethylsulfoxide
BCG	Bacille Calmette-Guerin
PPS	Pentozanpolysulfat
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
PTNS	Perkütan Tibial Sinir Stimülasyonu
UV-B	Ultraviole-B
HCl	Hidroklorik Asit
NaCl	Sodyum Klorür
H&E	Hematoksilin-Eosin
IFN-γ	İnterferon-Gama
PDGF	Platelet Deriveted Growth Faktor
TGF-β1	Transforming Growth Factor- β 1
BTX-A	Botulinum Toksini A
CFU	Colony Forming Unit
MDA	Malondialdehit
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
SF-36	Short Form 36
THP	Tamm-Horsfall Proteini

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: NIDDK Kriterleri	8
Tablo-2: İS Semptom Skalası	19
Tablo-3: İS'de Önerilmeyen Yiyecek Ve İçecekler	25
Tablo-4: Grupların Lökosit Ve Mast Hücre Sayılarının Karşılaştırılması	42
Tablo-5: Grupların Serum Ve Doku MDA Değerlerinin Karşılaştırılması	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Mesanede Reseptör Yerleşimleri Ve Sinir Sistemlerinin Etki Yerleri	5
Şekil-2: İntersitisyel Sistitte Ağrı Mekanizması	14
Şekil-3: İS’de Görülen Glomerülasyonlar	21
Şekil-4: Hunner Ülseri	22
Şekil-5: Dekspantenolün Yapısal Formülü	34

GRAFİK LİSTESİ

Grafik-1. Mast Hücre Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı	42
Grafik-2. Lökosit Hücre Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı	42
Grafik-3. Doku MDA Değerleri	44
Grafik-4. Serum MDA Değerleri	44

RESİM LİSTESİ

Resim-1: Hematoksilen&Eosin İle Kontrol Grubu Lökosit Hücre Yapıları	45
Resim-2: Toluidine Mavisi İle Kontrol Grubu Mast Hücre Yapıları	46
Resim-3: Hematoksilen&Eosin İle Grup I' de Lökosit Hücre Yapıları	47
Resim-4: Toluidine Mavisi İle Grup I' de Mast Hücre Yapıları	48
Resim-5: Hematoksilen&Eosin İle Grup II' De Lökosit Hücre Yapıları	49
Resim-6: Toluidine Mavisi İle Grup II' De Mast Hücre Yapıları	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel Sistit (İS) ya da diğer adıyla ağrılı mesane sendromu; acil idrar yapma gereksinimine, sık idrara çıkma ve pelvik ağrıya yol açan; alt idrar yollarının kronik, ilerleyici bir sendromudur. Yıllardan beri, ürologlar İS'i nadir görülen ve genelde etkili bir tedavisi bulunmayan bir kronik sistit türü olarak kabul etmişlerdir. Büyük olasılıkla İS sendromu ile ilgili çalışma yapmaktaki en önemli problemlerden biri gerçekte hastalık kompleksine sahip hastaları belirlemekteki güçlüklerdir. Ne yazık ki güncel tanısal yaklaşımlarla bile yalnızca İS'li hastaların çok küçük bir kısmı belirlenebilmektedir. Bu hastalık genelde tekrarlayan mesane enfeksiyonları, üretral sendrom ve erkeklerde prostat enfeksiyonu olarak yorumlanarak doğru teşhisten uzaklaşmıştır. Jinekolojik olarak ise endometriozis, vulvovajinit ve çeşitli klinik şekilleri ile karıştırılmaktadır ve bu patolojiler de uzun süre İS tanısı konulmasına engel olmuştur.

Yukarıda bahsedilen patolojileri de içine alan hasta gruplarının çoğu yine hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayan faktörlerin son zamanlarda daha kolay ortaya konulması ile daha geniş kitlelerde tanımlanmış ve çeşitli tedavi yaklaşımları İS semptom kompleksi için kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışma ile karmaşık ve halen net ortaya konulmuş bir etiyojisi olmayan İS 'in tedavisi için bir katkıda bulunmayı amaçladık. Bu amaçla vücutta birçok metabolik olayda görevli olan dekspantenolü kullandık. Enerji üretiminde, yağ asitleri ve aminoasitlerin metabolizmasında, yağ asidi, fosfolipid, sfingolipid sentezinde görev alır. Bir görüşe göre gen ekspresyonu regülasyonunda ve sinirlerde sinyal transdüksiyonunda görev alır. Pantotenik asit, yaşamın sürdürülebilmesi için esansiyel bir koenzim olan Koenzim A'nın yapısına katılır. Esansiyel yağlar, kolesterol ve steroid hormonların sentezinde koenzim A gereklidir. Yine nörotransmitter olan asetil kolin ve bir hormon olan melatoninin sentezinde görev alır. Kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş insan cilt hücresi kültüründe yapay olarak oluşturulmuş yaraya cilt hücre migrasyonunun daha fazla ve hızlı olduğu ve yara iyileşmesinin hızlandığı saptanmıştır.

Pantotenik asitin granüositlerden myeloperoksidaz salınımını azalttığı saptanmıştır. Aktive granüositler serbest oksijen radikallerinin üretimiyle oluşan inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Bu nedenle antiinflamatur etki gösterdiği saptanmış.

Bu amaçla kimyasal sistit oluşturduğumuz tavşanlara intravezikal olarak dekspantenol verdik. Dokuda oluşan değişiklikleri patolojik olarak inceledik. Ayrıca antioksidan özelliği yapılan çalışmalarla ispatlanmış olan dekspantenolün lipid peroksidasyonu üzerine etkisini görmek için doku ve serum da malondialdehit (MDA) seviyelerini inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MESANE

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

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

2.1.3. İÇ YAPISI

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

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

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

2.1.3.3. Üreterovezikal bölge ve trigon: Üreter mesaneye yaklaştıkça spiral mural düz kas lifleri longitudinal olur. Mesaneye 2-3 cm mesafede üreterin üzerinden longitudinal olarak bir fibromusküler kılıf (waldeyer) uzanır ve trigona kadar devam eder. Üreter mesane duvarını oblik olarak deler ve duvar içinde 2-6 cm uzandıktan sonra üreteral orifiste sonlanır. İki üreter orifisi ve internal üretral meatus arasındaki üçgen şeklindeki düzgün ürotelyum mesane trigonu olarak isimlendirilir. Her bir üreterden gelen lifler iki üreter orfisinden internal üretral meatusa kadar uzanan üçgen tarzındaki kas tabakasını oluştururlar. Trigon kası üç farklı tabaka oluşturur:

- 1)- Üreterin longitudinal kasından köken alıp üretraya kadar uzanan ve veru montanuma yapışan yüzeyel tabaka,
- 2)- Waldeyer kılıfından devam eden ve mesane boynuna yapışan derin tabaka,

3)- Mesane duvarının dış longitudinal ve orta sirküler tabakasından oluşan detrüsör tabakası (1).

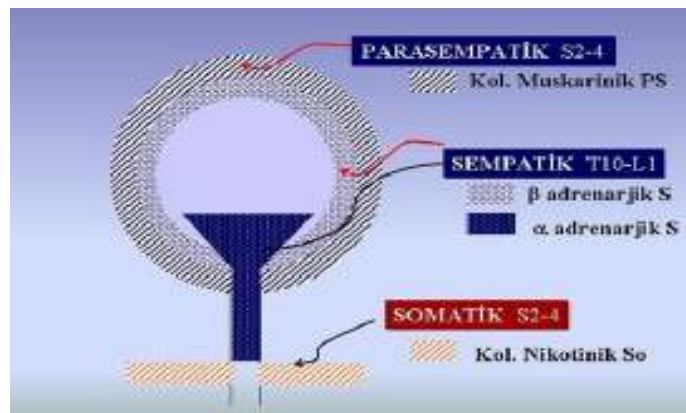
2.1.4. Mesane dolaşımı: Mesanenin kanlanması büyük oranda A.iliaka internadan çıkan A.vezikalis süperior ve A.vezikalis inferior ile olur. A.vezikalis superior mesanenin üst ve orta bölümünü, A.vezikalis inferior ise mesanenin tabanını, vezikula seminalis ve prostatı kanlandırır. Mesane çevresi ve adventisiyası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

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

2.1.5. Mesane innervasyonu:

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

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



Şekil-1 : Mesanede reseptör yerleşimleri ve sinir sistemlerinin etki yerleri

2.2. İNTERSİTİSYEL SİSTİT

2.2.1. TANIMLAMA

Kadınlardaki idrara sık çıkma durumu 3 saatten az aralıklarla düzenli olarak idrara çıkma olarak tanımlanabilir ve 40 yaşın üzerindeki kadınların %25'inde en az bir kere noktüri görülmektedir. Sekizinci ve dokuzuncu dekatta kadınlarda mesane kapasitesinde düşme eğilimi görülmesine karşın yaşlandıkça ilk idrar hissini duyulduğu kapasite artmaktadır. İS'i tanımlarken ortaya çıkan problem ise spesifik tanısal kriterlerin yokluğu, spesifik histopatolojik değişikliklerin olmaması, semptomların tahmin edilemez farklılıklar göstermesi ve objektif bulguların, tedaviye olan cevabın semptomlar yönünden hastadan hastaya çok değişkenlik göstermesi olarak nitelenebilir.

İntersitisiyel sistit (İS) kronik pelvik ağrı, ani idrar sıkışması ve sık idrara gitme ile karakterize, şikayetlerin azaltılabildiği fakat tam tedavisinin mümkün olmadığı bir semptomlar kompleksidir. Geçmişte İS'den etkilenen kişi sayısına bakıldığında göreceli olarak minor bir problem gibi görülse de daha yeni ve geniş popülasyonlu epidemiyolojik çalışmalarda İS'in prevalansının tahmin edilenden çok daha fazla olduğu anlaşılmıştır (2,3). Hastalığın hayat kalitesine olan etkisi, iş gücü kaybı ve ilişkili depresyon ve anksiyete doktora başvuruların artması ile daha da belirgin hale gelmektedir. İS daha çok kadınlarda ortaya çıkmakla beraber, erkeklerde nonbakteriyel prostatit ve bakteriyel prostatit ile benzerlik göstermektedir (4). İntersitisiyel sistit, ağrılı mesane hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Ağrılı mesane durumları etiyolojisi iyi tanımlanmış olan radyasyon sistiti, siklofosamid sistiti, eozinofilik sistit gibi rutin kültür tahlilleri ile tespit edilemeyen ve mesaneyi etkileyen hastalıkları kapsamaktadır. Ek olarak bir çok jinekolojik bozukluklar İS'i taklit edebilmektedir (4,5).

Patolojik incelemede herhangi bir patognomonik bulgusu yoktur ve sistoskopide mesane mukozasında görülen peteşial kanamalar tek başına İS tanısını koymakta artık yeterli değildir (6).

İS diğer tanıların ekarte edildiği durumlarda teşhis edilir (7). Göz önünde bulundurulması gereken bir husus da hastalığın tanımının dahi kolay olmadığıdır.

Şu anda nerede olduğumuzu anlamak için İS'nin geçirdiği tarihsel gelişim ve değişimi inceleyerek başlamak gerekir.

İntersitisiyel sistit 19. yüzyılda tanımlanan patolojik bir antitedir. Ağrı ve sık idrara çıkma şikayeti olan kadınlarda mesanedeki inflamasyonu tammlamak için "müsküler tabakaya uzanan müköz membranı parsiyel ya da tam olarak tahrip eden" terminolojisi kullanılmıştır (4). Ancak hastalık ilk kez 1907 yılında Nitze tarafından tanımlanmıştır.

1915 yılında Amerikan Üroloji Derneğinin (AUA) toplantısında Guy Hunner ortalama 17 yıldır suprapubik ağrı, idrara sık çıkma, noktüri hikayesi olan 8 kadın rapor etmiştir. Mesane duvarındaki kırmızı kanamalı alanları kendi adıyla özdeşleşen "Hunner ülseri" tanımını ortaya çıkarmıştır. Ama takip eden 60 yıl boyunca ürologlar Hunner'ın tanımladığı bu ülseri aramışlar ve yokluğunda da teşhis koymakta başarılı olamamışlardır. Çünkü yeni araştırmalarla da görülmüştür ki aslında İS' de ülserli hastalar tüm hastaların yalnızca %5'ini oluşturmaktadır (4). Sistoskopide görülen peteşiyal kanamalar "Glomerülasyonlar" terminolojisi ile tarif edilmiştir (4).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1987'de doktorların takibinde farklı coğrafik bölgelerden bir çok hasta ve hekim, İntersitisiyel sistiti tanımlamak için Ulusal Diyabet Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsünde (NIDDK) bir aktif çalışma standı açarak İS teşhisine yönelik konsensüs kriterleri oluşturmuştur (7).

Ulusal Diyabet, Sindirim Ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'nün (NIDDK) İnterstisyel Sistit Tanı Koyma Kriterleri;

NIDDK kriterlerine göre hastaların İS tanısı almaları için kesin dahil etme kriterleri ya klasik Hunner ülserinin bulunması sistoskopik incelemede glomerülasyonların olması ya da, ek olarak mesane ile ilişkili ağrı ya da ani sıkışma hissi bulunması gerekir.

Glomerülasyonların incelenmesi için anestezi altında mesane 80-100 cmH₂O basıncına 1—2 dk. süre ile getirilip sonra tetkik edilmelidir. Değerlendirmeden önce mesane iki katına kadar distandü olabilir. Glomerülasyonlar diffüz olmalı ve en az mesanenin üç kadranda bulunmalı ayrıca her kadranda en az 10 glomerülasyon bulunmalıdır.

NIDDK kriterleri İS'li hasta seçimi ve İS'i ekarte etme olarak iki guruptan oluşmaktadır (Tablo 1).

Tablo-1 (Hasta seçim kriterleri)

1. Kesin dahil etme kriteri: Endoskopide Hunner ülseri görülmesi.
2. Pozitif faktörler:
 - a. Mesanenin dolması ile artan, boşaltılması ile azalan ağrı
 - b. Suprapubik, pelvik, üretral, vaginal veya perineal ağrı
 - c. Endoskopide glomerülasyon görülmesi
 - d. Sistometride azalmış mesane kompliansı

(İS denmesi için 2 pozitif faktör bulunması istenir).

İS Dışında Bırakma Kriterleri;

1. Gaz ya da sıvı dolum maddesi ile uyanık olarak yapılan sistometride kapasitenin 350cc den büyük olması
 2. 30-100 cc / dk dolum hızıyla mesane, 100 cc gaz ya da 150 cc su ile doldurulduktan sonra hastada şiddetli işeme isteği yokluğu
 3. Yukarıda bahsedilen dolum hızıyla sistometride fazik istemsiz mesane kontraksiyonların gösterilmesi
 4. Semptomların süresinin 9 aydan kısa olması
 5. Noktürinin yokluğu
 6. Semptomların antimikrobiyal, üriner antiseptik, antikolinergik ve ya antispazmolitiklerle hafiflemesi
 7. Uyanıkken günde 8 den az idrara çıkma sıklığı
 8. Üç aylık periyotta bakteriyel sistit veya prostatit tanısı olması
 9. Mesane ya da üreter taşı bulunması
 10. Aktif genital herpes olması
 11. Uterin, servikal, vaginal veya üretral kanser bulunması
 12. Üretral divertikül bulunması
 13. Siklofoslamid veya herhangi bir tip kimyasal sistit
 14. Tüberküloz sistiti
 15. Radyasyon sistiti
 16. Benign veya malign mesane tümörü
 17. Vaginit
 18. Yaşın 18'den küçük olması
-

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

2.2.2. Epidemiyoloji

Toplum bazlı çalışmalar ilk kez Oravisto tarafından 1975 yılında yapılmıştır ve kadınlardaki prevalansı 18.1/100.000 saptanmıştır. Her iki cinsi de içeren birleşik prevalans da 10.6/100.000 şeklindedir (8). Oravisto, hastalığın insidansında 1965-1975 yılları arasında artma olduğunu belirtmiştir. 44.000 hastalık prevalansı baz alarak A.B.D'de İS ilişkili tıbbi bakım maliyeti 1987'de 116.6 milyon dolar ve İS ilişkili kayıp ekonomik üretim 311.7 milyon dolar olarak tespit edilmiştir (4,9).

Daha yeni bir çalışmada Hemşirelik Sağlık Çalışması 1 ve 2'den alınan bilgilere dayanıp İS prevalansının 52-67/100.000 olduğu ve Avrupa'da rapor edilen prevalanstan üç kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (8,10). Prevalans ile ilgili yeni çalışmalardan biri 2002 tarihli olup yine Finlandiya kökenlidir ve 100.000'de 450 olarak bulunmuştur (11). Olmsted Country (12) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bazı çalışmalar İS'in sadece %10'nun erkeklerde ortaya çıktığını göstermektedir. Standart İS değerlendirilmesinde ayırıcı tanıda alt üriner semptom bulgularına yol açan mesane çıkım obstrüksiyonu, kronik pelvik ağrı sendromu ile karakterize prostadini ve non-bakteriyel prostatit, mesanede karsinoma insitu göz önünde bulundurulmalıdır (4,13).

2.2.3. İlişkili hastalıklar

İS'in premalign lezyon olduğunu destekleyen hiçbir rapor dökümente edilmemiştir. Utz ve Zincke mesane tümörü nedeniyle Mayo klinikte tedavi gören 53 erkeğin onikisinin İS için tedavi aldığını tespit etmişlerdir. 224 kadından üçü daha önceden mesane kanseri tanısı almıştır.

Mayo kliniğinin takibinde, hastaların hiçbirinde karsinoma insitu saptanmamış ve hiçbir hastada karsinoma insituya dönüş olmamıştır.

Alerji en sık birlikte rastlanılan hastalık olup %80 allerji yada allerjik reaksiyonun İntersitisyel sistitli hastalarda görülebildiği saptanmıştır.

Yine aynı çalışmadan çıkarılabilecek diğer bir sonuç 40 yaşından küçük yaşlarda başlayan İS hastalarında allerjik hastalık görülme sıklığının daha fazla olmasıdır.

Bronşial astım %15, polen alerjisi %36, gıda maddelerine reaksiyon ise %4 olarak bulunmuştur (14).

Hastaların %30'unda irritable barsak sendromu teşhis edilmiştir. İrritable barsak sendromunda visseral duyu bozulduğundan bu hastalar normal insanlardan daha düşük gaz volümleriyle intestinal ağrı ile karşılaşmaktadırlar ki bu da İS'de mesane distansiyonu ağrısına oldukça benzerdir (15,16). İntersitisiyel sistitli hastalarda normal popülasyona göre daha fazla bel ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, abdominal kramplar, kalp çarpıntısı, baş ağrısı görülmektedir (17). İS ile Sistemik Lupus Eritamatozus arasında ilişki kuran bir kaç yayın mevcuttur. Lupus eritamolozusta fark, beraber gözüktüğü sistitin steroid tedavisine cevap vermesidir. Diğer bir ilişki de kadınlarda otoimmün ekzokrinopati, kuru göz, kuru ağız, artrit, ateş, kuruluk, gastrointestinal ve akciğer problemleri olan Sjögren sendromlu hastalar ile İS arasındadır (4).

İS esas olarak hastanın hayat kalitesini bozmaktadır ve bu durumun tedavi edilmesi gerekmektedir. SF-36 (Short Form-36; SF-36) gibi hem fiziksel hem de sosyal fonksiyonların sorgulandığı çalışmalarda, normal popülasyona göre hayat kalitesinde ciddi azalmalarla karakterize olduğu bulunmuştur (14,18). Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan Kısa Form-36, Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. 1990 yılında başlanan çalışmalarda 149 madde ile yola çıkılmış ve 22.000 kişi üzerinde yapılan çalışmalarda faktör analizi ile önce 20 maddeli biçimi olan SF-20 hazırlanmıştır.

Ancak psikometrik özelliklerinin ve kapsamının artırılması amacıyla 36 maddeye çıkılarak SF-36 oluşturulmuştur. SF-36 aralarında Türkçe'nin de olduğu 16 dile çevrilmiş ve her dilde güvenilirlikleri ölçülmüştür (18).

SF-36'nın özelliklerinin başında, kendini değerlendirme ölçeği olması gelmektedir. Ölçek adından da anlaşılacağı gibi 36 sorudan oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır.

1-Fiziksel fonksiyon (10 soru)

2-Sosyal fonksiyon (2 soru),

3-Fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 soru),

4-Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 soru),

5-Mental sağlık (5 soru),

6-Enerji/ vitalite (4 soru),

7-Ağrı (2 soru),

8-Sağlığın genel algılanması (6 soru).

2.2.4. ETİYOLOJİ

1990'lardan beri İS araştırmalarının büyük bir çoğunluğu İS etiyojisini aydınlatmak üzerine yapılmaktadır. Ani idrar sıkışması, sık idrara çıkma ve pelvik ağrı ile kategorize bu sendromun multiple etiyojisi olduğu ve multifaktöryel bir sendrom olduğuna dair bir fikir birliği oluşmuştur.

2.2.4.1. Enfeksiyon; İntersitisyel sistit genellikle hasta ve doktoru için enfeksiyöz bir hastalık görüntüsü çizmektedir. Üriner trakt enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kadınlardaki predominansı İS ile aynı bulguları yansıtmaktadır. Birçok hasta semptomlarının başladığı günü dahi hatırlayabilmektedir. Hastalığın başında enfeksiyöz etiyojisi göstermeye yönelik teşebbüsler olsa da ciddi veriler hiçbir zaman bulunmamıştır. Enfeksiyöz etiyojisi ortaya koyan çalışmadan daha fazla, olmadığını savunan çalışma vardır.

Bilinen klasik kültür yöntemlerinin yanında direkt DNA ya da RNA sekanslarına yönelik sensitif, hızlı ve spesifik moleküler yöntemlerin geliştirilmesiyle (PCR gibi) sorumlu virüs ve bakterilere yönelik araştırmalarda son yıllarda bir artış söz konusudur. 2001 yılında Agarwal ve Dixon (19) *Gardnerella vaginalis* DNA' sıyla PCR yöntemiyle yaptıkları çalışmada, 33 İS hasta mesane biyopsisinde etkeni aramışlar ve herhangi pozitif bulguya rastlamamışlardır. İS patogenezinde enfeksiyonun rolü bir bilinmeyendir. Hali hazırda enfeksiyöz etiyojisi destekleyen çok az veri vardır. Eğer enfeksiyonun rolü varsa uygun antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon varlığının en aza indirilebileceği ve İS ile ilişkili semptomlarda iyileşme sağlanabileceği düşünülebilir.

2.2.4.2. Mast Hücre Tutulumu; Aslında mast hücrelerinin primer olarak bazı akut inflamatuvar cevaplar ve alerjik bozukluklarla ilişkisi olduğu bilinse de bu hücreler aynı zamanda anjiogenezis, yara iyileşmesi, kemik şekillenmesi, ateroskleroz, neoplazmlara olan reaksiyonlarda biyolojik cevap gibi birçok durumda yer almaktadırlar.

Mast hücreleri intestinal ülserasyon, romatoid artrit, skleroderma ve Crohn hastalığı gibi daha bir çok kronik enflamatuvar durumda da önemli miktarlarda mediatörler salgılayarak bu hastalıkların patogenezelelerine de katılırlar.

Mast hücrelerinin varlığının sıklıkla intersitisyel sistit ile ilişkili olduğu bildirilmekte olup hem patogenezinde rol aldığı hemde patogonomik bir marker olduğu kabul edilmektedir.

Mast hücrelerinin yer aldığı İS ile irritable barsak sendromu ve kronik ürtikerin ilişkisi oldukça çarpıcıdır. Mast hücreleri ortama diğer mediatörlerin yanısıra histamin de salgılar. Histaminin dokuya salınımı İS'in tüm belirgin bulguları olan ağrı, hiperemi ve fibrozise sebep olur. Mast hücre aktivasyonu ülseratif formda daha çok bulunmakta olup ek olarak non ülser İS'e oranla belirgin inflamasyon göstermektedir (20).

Mast hücreleri spesifik antijenlere olan cevapta immünoglobülin-E (Ig-E) sentezi sırasında oluşan allerjik reaksiyona (Tip I hipersensitivite) katılmaktadır. Ig-E mast hücre reseptörlerine tutunurken antijen de Ig-E'ye bağlanır bu da mast hücresinin granülasyonu ile sonuçlanır. Mast hücre sekresyonunu tetikleyen diğer maddeler; Asetilkolin, anafatoksinler, katyonik peptit benzeri P maddesi, kimyasallar, kontrast ajanlar, sitokinler, opioidler, egzersiz, hormonlar, bakteriyel toksinlerdir. Mast hücreleri nötrofil, T ve B lenfositler, monositler ve eozinofillerin infiltrasyonunu başlatır. T lenfositler mast hücre aktivasyonunu gerçekleştiren maddeler salgılayabilir bu da inflamasyon siklusunu tamamlar (4).

Klasik İntersitisyel sistitli hastaların detrusör kasında mast hücrelerinin predominant olarak bulunduğunu rapor edilse de boyanma özellikleri detrusördekinden farklı olan lamina propria ve mesane epitelinde de mast hücresi bulunabilmektedir. Bu bulgular İS'li hastalarda mast hücrelerinin aynı zamanda transeptilyal migrasyon yapabildiklerini de göstermektedir.

İntersitisyel sistitin teşhisinde mast hücrelerinin kendisi yada ürünleri kullanılabilmesi hakkında değişik düşünceler vardır. Bazı araştırmacılar İS'li hastaların mesane biyopsilerinde, mesane yıkamasında olduğu gibi yükselmiş histamin seviyeleri tespit etmişlerdir. İdrarda artmış histaminin ana metaboliti olan 1,4-metilimidazol asetik asitin artmış olduğunu bulunmuş. Diğer bir grup araştırmacı ise tam tersi olarak İS'li hastalarla kontrol grubu arasında randomize spot üriner histamin testlerinde anlamlı bir fark bulamamıştır (4).

Doku kültüründeki üretilen mast hücrelerindeki granüllerine dayanarak, mesane hasarından sonra epitelizasyonun oluşmamasına mast hücrelerinin neden oldukları belirtilmiş ve bu da iki olasılıklı mekanizmayla açıklanmıştır;

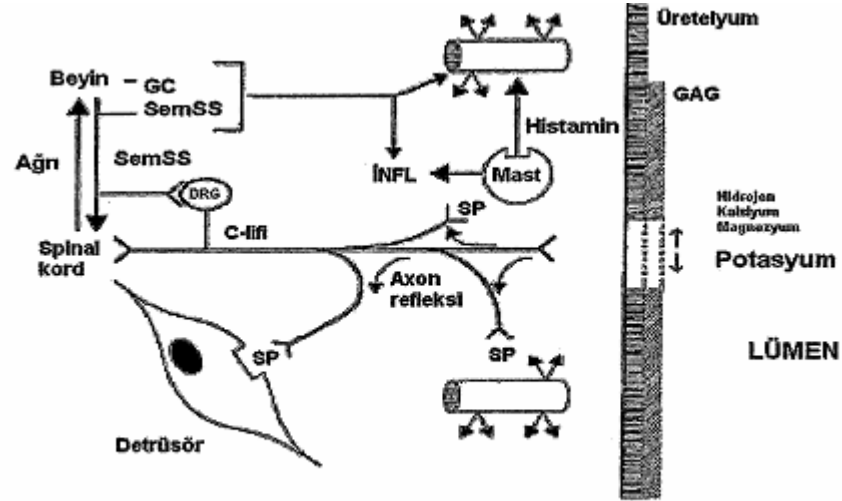
- 1)- Epitelyal hücrelerin çoğalmasının baskılanması,
- 2)- Endotelyum kaçağı sonuçlanan bazı hastalardaki epitelyal hücre dağılımında bozukluk (4).

Özetle İntersitisyel sistit araştırmasının önemli bir kısmı mast hücrelerinin üzerine odaklanmıştır, özellikle bu hücreler mesanede kan damarlarına, lenfatiklere, sinirlere ve detrusör düz kasına yakın olarak lokalize olmaktadır. Mast hücrelerinin İS'li hastalarda varlığı etiyoloji teorilerinde öne sürülen mesane duvar hasarlanmasıyla ilişkili olabileceği gibi, mast hücrelerinin degranülasyonu da ağrı ve urgency ile sonuçlanan İS semptomlarını açıklayabilir. Bir çok hastada aktive olan mast hücreleri İS semptomatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (21).

2.2.4.3. Epitelyal Permeabilite; Ürotelyal hücrelerin arasındaki sıkı bağlantılar yani 'Şemsiye hücreleri' tüm mesane yüzeyini kaplar ve mesane mukozası için idrardaki bakteri, iyonlar ve moleküllere karşı direkt bakterisidal aktivite gibi bir savunma mekanizması oluşturur (22). Lipid ve diğer hidrofobik materyaller de luminal membrandaki permeabiliteye karşı diğer önemli bir bariyer oluşturmaktadır.

Bu karbonhidrat zincirleri protein çekirdeklerine ayrılıp değişik tiplerde makromoleküller ve proteoglikanlar oluştururlar. Glikozaminglikanlar (GAG) mesane ürotelyumunda daimi bir tabaka olarak bulunurlar. Heparin dışında tüm diğer GAG tipleri mesane yüzeyinde bulunur.

GAG tabakası permeabilite ve antiaderens bariyer olarak görev yapar. Bozulduğunda ise eksojen GAG'lar tarafından fonksiyonu duplike edilebilir. Mesanedeki bu koruyucu tabakada oluşabilecek azalmada veya yokluğunda ise enfeksiyonlara olan direnç azalır ve ürotelyal hücrelerde sentezlenen nitrik oksit ve afferent C-lifi terminallerinde sentezlenen P-maddesi artar. Böylece hem ürotelyumda hem de kan damarlarında permeabiliteyi artırarak kan akımını yavaşlatır ve vazodilatasyon oluşur (Şekil-2).



Şekil-2: İntersitisyel sistitte ağrı mekanizması.

İntersitisyel sistitli hastaların mesanesinde bu önemli GAG tabakasındaki yetmezlik yada yokluğun oluşturduğu epitelyal permeabilite bozukluğunu ilk kez Parsons ortaya atmış ve geliştirmiştir (23). Parsons'un da içinde olduğu San Diego Grubu çalışmasında deneysel olarak heparin antidotu olarak protamin sülfat kullanılarak GAG tabakası zedelenmiş ve mesane lümeninden diffüzyonla kana üre geçişi olduğunu ve bu üre kaybının da eksojen GAG'ın yada heparinin mesane içine instilasyonu ile engellebildiğini gösterilmiştir. İşte bu düşünce mesane içine uygulanan heparin benzeri tedavi seçenekleri ve oral olarak alınan pentosanpolisülfat (PPS) tedavisinin temelini oluşturmuştur. Yine Parsons ve ark. İS'li hastalara ve normal gönüllülere intravezikal olarak 0.4 Molar Potasyum Klorür (KCl) ve distile su vermişler. Her iki grupta da distile su semptomları provake etmezken KCl normal gönüllülerin %4.5'inde ve İS'li hastaların %70'inde semptomları provake etmiştir (24,25).

Tamm-Horsfall proteini (THP) yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olup çoğunlukla böbrekteki inen Henle kulpunda ve böbreğin distal tübülünde sentezlenmektedir. İS'li hastalarda potansiyel bir ürotelyal permeabilite markeri olarak düşünülmüş ve hakkında araştırmalar yapılmıştır (25,26). THP varlığında sitotoksik aktivitenin engellendiği düşünülmüştür. Ancak sonuçta kontrol gruplarıyla anlamlı bir fark ortaya konulamamıştır.

Genel olarak İntersitisyel sistit popülasyonunda epitelyal permeabilitede bir artış söz konusudur.

Ancak bu artmış mukozal permeabilite sadece İS de değil aynı zamanda siklofosamid kaynaklı mesane zedelenmesinde, bakteriyel enfeksiyonda ve herhangi bir antijen kaynaklı gelişen sistitte de görülebilmektedir.

Artmış permeabilite ile anormal potasyum mekanizması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Artmış idrar E-katherin artmış permeabiliteyi gösteren bir test olarak çalışılmıştır (27). 2005 Nisandaki çalışmayla da tedavi edilmemiş İS'li hastalarda azalmış potasyum seviyeleriyle İS'deki anormal epitelyal permeabilite ve Potasyum absorpsiyonu gösterilmiştir (28,29).

Sonuç olarak artmış epitelyal permeabilite günümüzde kullanılan oral ve intravezikal heparonoid tedavisinin temelini ve tanısal test olan PST'nin de çıkış noktasını oluşturmaktadır.

2.2.4.4. Nörojenik Mekanizmalar: Duyusal sinirlerin aktivasyonun, ağrı lifleri, P maddesi, nörokinin A gibi maddelerin salınımıyla tetiklenen nörojenik inflamasyon olduğu ve lökosit adezyonu, doku ödemi ile birlikte vasküler permeabilite ile gözüktüğü bilinmektedir. Nöropeptit mediatörlerinin mast hücrelerinden degranülasyonuna ve epitelyal yüzeyde artmış permeabilite ve zedelenmeye yol açtıkları gösterilmiştir. Sinir lifleri sayısı ile mast hücreleri ve histamin miktarı arasında bir korelasyon bulunmuştur. İS'li hastaların mesane biopsilerinde artmış sinir büyüme faktörü seviyeleri saptanmıştır. Ratlarda yapılan çalışmada pelvik sinir stimülasyonun ürotelyal permeabiliteyi arttırdığı ve Kapsaisin ile önlenemediği bulunmuştur. Bu da afferent sinirlerin etkisini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmalarla İS'deki artmış sempatik aktivite gösterilmiştir. İS'li hastaların kalp atışları kontrol gruplarına göre yüksektir. 82'ye karşı 63 bulunmuştur, aynı çalışmada diastolik kan basınçlarının da daha fazla olduğu bulunmuştur (4,30).

2002'de yapılmış çalışmada özellikle dimetil sulfoksit ve heparin gibi intravezikal tedavilerde semptomların düzelmesinde GAG tabakasının yerine konmasının yanı sıra ürotelyal hücrelerdeki ATP-az aktivitesini azaltarak ağrı oluşumunu azalttığı ve semptomatolojinin bu yolla da düzeldiği gösterilmiştir (27). Adrenerjik reseptör genleriyle ilgili çalışmalarla interlökinlerle ilişkisi araştırılmış ve anlamlı ilişki tespit edilmiştir (31).

2.2.4.5. İdrar Anormallikleri; İdrardaki bir maddenin duyarlı bireylerde İS oluşumunda toksin gibi davranarak bir tetikleyici olarak görev yapabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca üriner marker olarak İS tanısında rol oynayabilecek madde bulma düşüncesi de idrar anormalliklerinin araştırmasında rol oynamaktadır. Günümüze kadar bir çok ajan suçlanmış (72-kD stres proteini, İnsülin like growth faktör -1 (İGF-1), Heparin bağlayıcı epitelyal büyüme faktörleri (HB-EGF), büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGF-BP3) gibi), bir kısmında pozitif sonuçlar bulunmuştur ancak bir üriner markır olarak kullanılabilirlikleri hala sorgulanmaktadır.

İntersitisyel sistitli hastalarda idrar toksitesine ait en iyi kanıt, başarısız olan sistoplasti ve kontinan diversiyonlarda ögmente edilen barsak segmentinde ağrı ya da kontraksiyonun zamanla tekrar gelişmesidir.

Bunun yanısıra küçük kapasiteli İS'li mesanelerde ögmente etmek için kullanılan barsak segmenlerinde İS'ye benzer histolojik bulgular tespit edilmiştir.

2.2.4.6. Hipoksi, Refleks Sempatik Distrofi; Ekstremitelerin refleks sempatik distrofisine (RSD) benzer olarak İS'li hastalardaki değişikliklerin sempatik deşarjın artması ile açıklanabileceği öne sürülmüştür. RSD'deki patoloji duysal afferent ve sempatik efferent nöronlar arasındaki anormal sinaptik aktivite gelişmesine bağlıdır (4). Köpeklerde mesanenin posterior duvarındaki damarları bağlayarak ve bölgeyi *streptokokus viridans* ile enfekte ederek İS'deki ülserasyon gibi mesane lezyonlarını oluşturulmaya çalışılmış. Doppler akımı kullanılarak yapılan çalışmalarda mesane anestezi altında distandü hale getirildiğinde kontrol hastalarına göre İS'li hastalarda düzeyde kan akımı artmaktadır (4). Başka bir çalışmada ise topikal heparin tedavisinin İS'de mesane kan akımını ve ürotelyal permeabiliteyi normalize edebileceği gösterilmeye çalışılmıştır. Hiperbarik oksijenin duysal urgency ile karakterize radyasyona bağlı sistit tedavisinde efektif olduğu gözlemlenmiştir (4).

2.2.4.7. Otoimmünite/İnflamasyon; Yıllar boyunca İS'in otoimmün bozukluk ile ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Bir klinik antitenin otoimmün hastalık olarak nitelendirilmesi için ya patojene ait antikor ya T-hücrelerinin direkt transferine ait kanıt bulunması ya da bunların deney hayvanlarında oluşturulabilmesi gerekir.

Bu koşullar incelendiğinde İntersitisyel sistit- teki otoimmünite olgusu çok da net değildir. Otoimmüniteyle ilgili olarak antijenler, antikorlar incelenmiş ancak net bir bulgu ortaya konulamamıştır. İS'li hastalarda mesanenin tüm tabakalarında CD4 hücre predominansı saptanmış, İS'li ve bakteriyel sistitli hastaların mesane biyopsilerinde kontrollere oranla CD4 ve CD8 T hücrelerinde artma tespit edilmiştir. İS'li hastalarda ve bakteriyel sistitli grupta normal kontrol grubuna oranla plazma hücreleri önemli miktarda artmış olarak bulunmuştur (4).

2.2.4.8. Diğer Önerilen Teoriler: Birçok değişik teori ortaya atılsa da aslında bunlardan hiçbiri bilimsel destek bulamamıştır.

Her ne kadar semptomların şiddetini artırsa da halen stresin İS kronik sendromunu başlattığına ait hiçbir bulgu yoktur.

Kadın erkek oranının 10:1 olmasından yola çıkarak hormonal faktörler suçlanmıştır. Mesane mast hücrelerinde estrogen reseptörlerine karşı yüksek affinite oluşturabilmektedir ve İS'li hastalarda kontrol grubuna oranla bu tür hücreler yüksek miktarlarda ortaya çıkmaktadır. Bu faktörler İS'in neden kadınlarda daha sık olduğunu izah edebilir.

Vasküler perfüzyonun azalması mukozanın, kasın ve sinirin beslenmesini negatif yönde etkiler ve semptomları başlatır. Radyasyonun organların mikrovaskülaritesini bozarak kanlanmalarını bozduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Diğer bir bozukluk olan refleks değişikliği kan akımının yavaşlamasında ikinci bir neden olabilir ve İS için semptomları tetikleyebilir.

Ancak İS'li hastalarda özellikle daha az semptomu olanlarda sabah kortizon seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da kortizol seviyesi düzenleyicisi olan hipotalamo-pituiter-adrenal aksla İS arasında bir ilişki bulunabileceğini göstermektedir (32).

Görüldüğu gibi İntersitisyel sistit etyolojisi tam olarak bilinmeyen bir sendromdur. Yine de İS'in multifaktöriyel nedenli bir antite olduğu bilinmelidir ve sendroma yaklaşımda bu göz önünde tutulmalıdır.

2.2.5. KLİNİK

Hastaların 3 ana semptomu vardır. Bunlar;

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

En tipik şikayetler yavaş ilerleyen pollaküri, noktüri, urgency ve mesane dolmasıyla artan suprapubik ağrıdır. Ağrı, üretra, perine ve vajende hissedilebilir. Hasta miksiyon ile rahatlar. Sıklıkla hastalarda ağrı, basınç ve urgency hissini birbirinden ayırdetmek zordur. İnkontinans nadirdir. Hastaların bir kısmı pelvik veya gastrointestinal hastalıkları nedeniyle daha önce tedavi görmüşlerdir. Gergin ve anksiyete içindedirler. Araştırıldığında bunun nedeninin şiddetli ve uzun süreli şikayetlere bağlı olduğu görülecektir. Noktüri değişkendir ancak genel olarak hastalarda gecede bir yada iki kez idrara kalkma şikayetleri vardır ve hastalığın şiddet ve süresi ile doğru orantılı olarak noktüri artmaktadır.

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

2.2.6. PATOLOJİ

İntersitisyel sistitin tanısı için başka patolojilerin, hariç tutulması gerektiğinden doktorun teşhis koyması kolay değildir. Özellikle bu durum İS gibi hastanın hayatını yıllarca etkileyen kronik hastalıklarda daha da zordur.

İlginç olan bir nokta da patolojinin bir tek kelimesi bile İS'i tanımlamak için öne sürülmemiştir. Aslında herhangi biri patolojiyle teşhis konabilse de bu sendromun herhangi mikroskopik patognomonik bir tablosu mevcut değildir. İS teşhisinde histopatolojinin yeri, primer olarak diğer muhtemel teşhislerin ekarte edilmesidir. Karsinoma, karsinoma insitu, eozinofilik sistit, tüberküloz sistiti ve diğer spesifik doku teşhisiyle birlikte olan antiteler mutlaka ekarte edilmelidir (4).

Daha önceki yayınlarda tanımlar mast hücre infiltrasyonu ile beraber kronik ödematöz pansistit, mesane duvarı tutulumu ve submukozal ülserasyon, kronik lenfositik infiltrasyon olarak belirtilmiştir (4).

İS'li hastalarda yapılan biyopsilerin incelemesinde çok fazla varyasyon gözlemlenmekle beraber, zaman içinde aynı hastadan alınan biyopsi örneklerinde bile değişim tespit edilmiştir. Biopsi spesimenlerinin teşhisi destekleme açısından sıklıkla faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda İS'li hastalarda yüksek insidans ve derecede epitelyal bozulma, ülserasyon ve submukozal inflamasyon olsa da bu bulguların hiç birisi patognomonik değildir (4).

Histopatoloji diagnostik rolde destekleyicidir, hatta oldukça anormal mikroskopik tablo bile sıklıkla kötü prognozu göstermez. İS bir hariç tutma teşhisi olup bu grup hastalarda patolojik olarak tanımlanabilen diğer hastalıklar ekarte edilirken mesane biyopsisinin primer olarak kullanılması faydalıdır.

2.2.7. TEŞHİS

İntersitisiyel sistitin teşhisi NIDDK semptom kriterlerine dayanarak yapılmaktadır (4,7).

İS semptom skalası Benign Prostat Hiperplazisindeki Amerikan Üroloji Derneği Semptom Skoru gibi bir çok skala semptomatolojinin şiddetini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Parsons ve ark.'larının (33) yine yapmış oldukları anket sonucu yayınlamış olduğu semptom skalası tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2

Pelvik ağrı, urgency, idrar sıklığı hasta Semptom Skalası

	Puan					Semptom skoru	YKS*
	0	1	2	3	4		
1)- Günde kaç defa tuvalete gidiyorsunuz?	3-6	7-10	11-14	15-19	20+	_____	
2)- a).Gecede kaç defa tuvalete gidiyorsunuz?	0	1	2	3	4+	_____	
b).Bundan rahtsızlık duyuyor musunuz?	Asla	ara sıra	genellikle	her zaman		_____	
3)- Seksüel olarak aktif misiniz?	evet	hayır					
4)- a).seksüel aktivite sırasında veya sonrasında ağrı oluyormu?	Asla	ara sıra	genellikle	her zaman		_____	
b).Ağrı nedeniyle seksüel aktiviteden kaçınıyor musunuz?	Asla	ara sıra	genellikle	her zaman		_____	

5)-Mesane veya pelvik bölgeniz Asla ara sıra genellikle her zaman _____
de (vajina,üretra,labia,alt abdomen,
perine,penis,testis,skrotum) devam
eden ağrı varmı?

6)- a). eğer ağrı varsa, şiddeti hafif orta şiddetli _____
b).Ağrıdan rahatsızlık duyuyor Asla ara sıra genellikle her zaman _____
musunuz?

7)-Tuvalete gittikten sonra hala Asla ara sıra genellikle her zaman _____
idrara sıkışıklığı hissediyor
musunuz?

8)-a).Hissediyorsanız şiddeti hafif orta şiddetli _____
b).Bundan rahatsızlık duyuyor Asla ara sıra genellikle her zaman _____
musunuz?

Semptom skor(1,2a,4a,5,6a,7,8a) _____
YKS (2b,4b,6b,8b) _____
Total skor _____

*Yaşam kalitesi skoru

Yukardaki tabloda eğer total skor 15'den fazla ise, potasyum sensitivite testi % 84 olasılıkla pozitif bulunmuştur. Ayrıca İS olma ihtimali %76 saptanmış. Eğer skor 20'nin üzerinde ise İS olma ihtimali %90 saptanmıştır. Bu skala İS için değerli bir tarama aracı olabilir (33).

İS'li hastadan alınacak ayrıntılı anamnez son derece önemlidir. Ortaya konulan bu kriterler (Tablo-1) incelendiğinde 18 yaş altında İS hastalığının olmayacağı belirtilmiştir. Daha önce geçirilmiş üriner sistem taş hastalığı, radyasyon sistiti, hastaya uygulanmış her hangi kemoterapötik işlem (siklofosfamid), daha önce geçirilmiş mesane, over, uterus kanseri varlığı, tüberküloz hikayesi anamnez aşamasında hastaların teşhisinde bize yardımcı olabilir (4,7).

Fizik muayenede, tipik bir muayene bulgusu olmasa da aktif genital herpesin varlığı ve vaginitin görülmesiyle hastaların ekartasyonu ve İS'in dışlanması sağlanabilir.

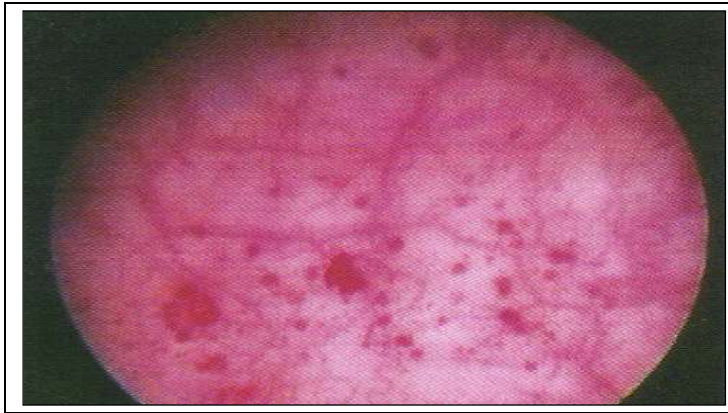
Her ne kadar NIDDK (7) kriterlerinde bulunan 3 aydan önce bakteriyel sistit hikayesi olmaması şartı geçerli ise de İS hastalarında sekonder bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları sıkça gözükür ve bu durumun primer enfeksiyondan ayırılması güçtür (2). Yine de hastalarda yapılan basit bir tam idrar ve idrar kültürü tahlilleri İS tanısı için yapılan genellikle ilk labarotuar tahlilleridir.

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ve tüm batın ultrasonografisi (USG) İS için spesifik bulgu vermese de diğer patolojilerin ekarte edilmesinde rol oynamaktadır.

İntersitisyel sistit tanısında kullanılan diğer önemli tetkik NIDDK kriterinde (7) de geçen ürodinamik incelemedir. Her ne kadar 2003'te Kyoto toplantısında (34) katılımcıların büyük bir kısmı sistometrinin İS için önemli tanı kriteri olmaktan çıktığını düşünse de sistometrik mesane dolumu sırasında kaydedilen normal traseler diğer mesane patolojilerinin ayırılmasında önemli olabilir (4,35). Ürodinamik çalışma sadece mesane dolumu sırasında hastanın kompliansını ve idrar hissini değerlendirmek için değil, aynı zamanda da aşırı aktif mesanenin ekarte edilmesine de yardımcı olmaktadır (35). İS hastalarında sistometri genellikle normal fonksiyonlu fakat azalmış mesane kapasitesini göstermektedir.

2.2.7.1. Sistoskopi ve Biopsi

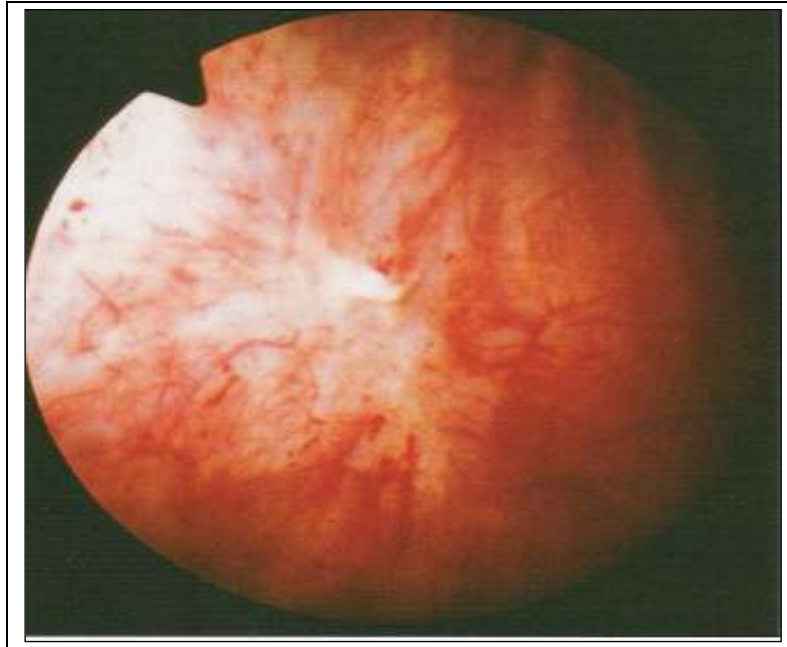
Bir tanı aracı olan sistoskopi ve mesanenin hidrodistanşyonu uzun süredir İS tedavisinde kullanılmaktadır (4,7). Mesane 1-2 dakika süreyle 80 cm H₂O'ya kadar doldurduktan sonra boşaltılıp tekrar doldurulur. Tekrar incelemede distansiyon sonrası noktasal kanamalar gelişecek ve bunlar anestezi olmadan görülemeyecektir. Bu noktasal submukozal kanamalara glomerülasyon denir (şekil -3). Glomerülasyonlar intersitisyel sistit için spesifik değildir.



Şekil-3: İS'te gözlenen glomerülasyonlar

Kanserli hastalarda radyoterapi sonrası, toksik kimyasallara ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalma, sıklıkla diyaliz sonrası hastalarda ya da üriner diversiyon sonrası mesanenin uzun süre boş kaldığı durumlarda da sistoskopide mesanede glomerülasyonlar görülebilir (4).

Glomerülasyonların oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmamış da olsa sistoskopi esnasında mesane epitelinden salgılanan normalden yüksek miktardaki anjiogenik growth faktörlerle ilişkili olduğu ve bir çeşit neovaskülarizasyon mekanizması olduğu düşünülmüştür (36). %5-10 hastada saptanan Hunner ülserinin (Şekil-4) varlığı sistoskopik bulgularla birleştirilerek bazı yayınlarda da açıklandığı gibi İS'in ülseratif ve non-ülseratif tip olacak şekilde 2 alt tipi olduğu tartışmalarına da yol açmıştır (37,38).



Şekil-4: Hunner Ülseri

NIDDK kriterlerini karşılayan 69 olgulu bir çalışmada (18) sistoskopi ve semptomatoloji arasındaki ilişki araştırılmış ve ciddi sistoskopik bulgularla semptomatolojinin birlikte görülmeyebileceği de gösterilmiştir.

Mayıs 2003'te Kopenhag toplantılarında İS'de mesane mukozası sistoskopik görüntülere göre sınıflandırılmıştır (39):

Grade 0: Normal mukoza

Grade 1: En az 2 kadranda görülen peteşiyel kanamalar

Grade 2: Geniş submukozal kanama (ekimoz)

Grade 3: Diffüz mukozal kanama

Grade 4: Kanamayla birlikte mukozal ayrılma

Mesane biyopsisi sadece sistoskopik görünümün desteklediği diğer bozuklukları dışlamak açısından gereklidir. Mikroskopik bulgu mast hücrelerin yanında inflamatuvar hücreler ve ince bir mukoza görüntüsünü içerir (4).

2.2.7.2. Marker Araştırmaları

Bazı araştırmacılar İS tanısına yönelik muhtemel bir marker aramışlardır. Eozinofil katyonik protein, GAG salınımı, üriner histamin ve metil histamin gibi markerları tespiti yönelik çalışmalar yapılmıştır. Düz kas izoaktin ekspresyonu, nörotropin-3'ün idrar düzeyleri, sinir büyüme faktörü ve triptaz gibi moleküllerin ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna ve diğer üriner sistem hastalıklarına oranla İS'li hastalarda 5 kD moleküler ağırlığında bir üriner glikoprotein olan GP51'in idrardaki azalmış düzeyleri gösterilmiştir. Yine son yıllarda idrarda antiproliferatif faktörün (APF) İS'li hastalarda yükseldiği belirtilmiştir. Antiproliferatif faktör İS için duyarlı ve özgül bir marker olmak yolundadır. Duyarlılık %94, özgüllük ise %95'dir. Sadece mesane idrarında saptanır. Hidrodistansiyon ve nöromodülasyondan sonra APF aktivitesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Ancak henüz rutin uygulamaya giren bir marker bulunamamıştır (4).

2.2.7.3. Potasyum Sensitivite testi

Epitelyal permeabilededeki bozuklukların gösterilmesi üzerine Parsons ve ark. tarafından geliştirilen Potasyum sensitivite testi (PST) 4 Molar KCl solüsyonu kullanarak mesanedeki duyusal sinir provokasyonunu kıyaslama temeli üzerine kurulmuştur (4,19,24). Epiteliyal savunma mekanizmalarındaki bu işlev bozukluğu, alttaki dokuları idrardaki potansiyel olarak zararlı maddelerden, esas olarak da potasyumdan korumayı başaramayan, anormal ölçüde geçirgen bir epitelle sonuçlanmaktadır. İdrardaki potasyum epitele penetre olduğunda sinirleri ve kasları depolarize edebilir ve doku hasarının yanı sıra acil idrar yapma gereksinimi (urgency) ya da ağrı (veya ikisi birden) belirtilerine neden olur. Oluşan bu ağrı ve urgency belirtileri pozitif testi göstermektedir. İS'li hastalarda potasyuma karşı %75 olan hipersensitivite normal kontrollerde %4 olarak elde edilmiştir.

Aslında sonuçların anormal epitelyal permeabiliteye mi yoksa duyuşal sinirlerin hipersensitivitesine mi bağlı olduğu netleşmemiştir. Normal mesane epiteli çok sıkı olmakla beraber her zaman küçük kaçaklar olabilmektedir.

Yine de PST şu an için muayenehane şartlarında dahi yapılabilen ve semptomları İS ile uyumlu hastalarda bizi tanıya yaklaştırabilen ucuz ve güvenli bir yöntem olarak gözükmektedir (40).

2.2.8. TEDAVİ

İnterstisyel sistit tedavisindeki amaç bu sendromdan sorumlu faktör ya da faktörleri nötralize etmektir. Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılmadıkça, geliştirilen tedaviler de buna bağlı olarak ampirik olacaktır. şu ana kadar birçok İS'li hastada semptomlar çeşitli tedavi yaklaşımları ile kontrol altına alınabilmişse de hastalığın tamamen iyileştirildiğine ait kanıt yoktur. Aslında birçok hasta bir tedaviden diğer bir tedaviye ya da tedavilerin birleşiminden fayda görebilir (4).

İntersitisyel sistit tedavisinde ilk önemli adım hasta eğitimi ve moral yönünden hastanın güçlendirilmesidir. Günümüz teknolojik olanaklarından internetin hastaların kendilerini rahat hissetmelerinde ve bilgilennemelerinde büyük yararları olmaktadır. Daha öncesinde birçok hekime gitmiş ve çok sayıda test yapılmış olan hastalar, semptomların çok rahatsızlık verici olmasına rağmen, hastalığın hayatı tehdit edici bir yönünün olmadığına ikna edilmelidirler. Bu semptomlara sahip birçok hastanın olduğuna ve hastalığın iyi tariflenmiş bir sendrom olduğunu anladıklarında hastaların tedavi seçeneklerine olan iknası daha kolay olmaktadır.

Diyette bazı kısıtlamalar yapılması herhangi bir literatürle desteklenmemesine rağmen bir çok hasta, semptomlarının bazı yiyecek ve içeceklerden ters yönde etkilendiğini ve bunlardan uzak durmanın semptomlarına olumlu etki ettiğini belirtmektedirler (Tablo-3).

Tablo-3 : İS' de önerilmeyen yiyecek ve içecekler

<u>İntersitisyel sistitte kullanılması önerilmeyen yiyecek ve içecekler</u>		
Alkol	Kafeinli içecekler	Çay
Elma	Konserve et ve balık	Havyar
Domates	Yoğurt Tütün	Muz
Şeftali	Çikolata	Kolalı içecekler
Kayısı	Üzüm	Soğan
Kahve	Mayonez	
Aspartam (tatlandırıcı)	Nitratlı yiyecekler	

Herhangi bir literatür bilgisi olmamasına rağmen, stresin azaltılmasının, ılık oturma banyolarının ve hasta tarafından normal yaşam biçimini sürdürmeye yönelik çabaların genel yaşam kalitesine olumlu etki yaptıklarına inanılmaktadır.

Bunun yanında biofeedback ve yumuşak doku masajı pelvik tabanda adale relaksasyonuna ve semptomların azaltılmasına yardımcı olabilir (4,41)

Hastalar bir işeme günlüğü tutabilirler. Özellikle sıklığın ağrıya oranla daha ön planda olduğu hastalarda, kısa dönemde zamanlanmış işemenin ve davranış tedavilerinin yararlı olduğuna dair veriler mevcuttur (40,41).

Cerrahi bir teknik olmasına rağmen anestezi altında mesanenin hidrodistansiyonu tanısal olarak sistoskopinin bir parçası olmasının yanında, ilk uygulanan ve tanımlanan tedavi yöntemidir.

Distansiyon için standard bir yöntem olmaması nedeniyle sonuçlar belirgin olarak farklılıklar göstermektedir. İlk uygulanan tedavi yaklaşımlarından biri olmasına rağmen etkinliği konusunda günümüzde dahi tartışmalar devam etmektedir. Yamada ve ark. (42) epidural anesteziyle uygulanan hidrodistansiyonun %79 hastada 3 aydan uzun süren semptomatolojide iyileşme sağladığını belirtmişlerdir. İS'li hastalarda mesane çok ince olabileceğinden, perforasyon ya da rüptür olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalı ve hasta ile tartışılmalıdır.

2.2.8.1. Medikal tedavi

İntersitisyel sistit için geçmişte çeşitli oral tedaviler denenmiş olup şu anda birçoğu terk edilmiştir. Değişik oral tedavi ajanları vardır. Ancak bunların etkileri oldukça geç görülür ve sistemik yan etkileri de ortaya çıkabilir. Genellikle kullanılan ajanlar:

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

2.2.8.1.1. Antihistaminikler

Histamin salınım etiyojisine dayanılarak İS için antihistaminik kullanımının tarihi 1960'lara dek uzanır. Konuyla ilgili olarak modern antihistaminiklerin kullanımı 1995'te Theoharides ve grubunun yaptığı çalışmalara dayanır (43). Bu alanda mast hücreleri araştırmalarını gündeme getirilmiş ve modern antihistaminik tedavilerin ana yapısı ortaya koyulmuştur.

Mast hücrelerinin nöronal aktivasyonunu bloke eden H-1 reseptör antagonisti hidrosizin en çok kullanılan ajandır. Uykudan önce 10 mg/gün ile başlanan doz, daha sonra sedasyon sorun olmamış ise iki hafta içerisinde titre edilerek artırılarak 50 mg'a kadar çıkılarak semptomlarda ortalama %30'luk bir gerileme kaydedilmiştir. Sonradan yapılan diğer bir çalışmada, öncesinde bilinen alerji öyküsü olan İS'li olgularda daha da artmış bir etkinlik olduğu belirtilmiştir (44).

Peptik ülser tedavisinde kullanılan H₂ antagonisti simetidin ilk kez 1987'de Meanes (45) tarafından İS'de kontrol grubu olmadan kullanılmış ve daha sonra 2001'de (46) plesebo kontrollü başka bir çalışmada etkinliği araştırılmıştır. 36 olgulu bu çalışmada semptomatolojik olarak ciddi bir iyileşme saptanmış ancak daha başka çalışma bulunmadığından geniş kullanım alanı bulamamıştır (47).

2.2.8.1.2. L.Arginin

Bir aminoasit prekürsörü olan L-arginine, İS'li hastaların idrarında nitrik okside bağlı enzimleri ve metabolitlerini arttırarak nitrik oksit aracılığı ile üriner trakt düz kaslarının gevşemesine yol açmakta ve semptomların azalmasını sağlamaktadır. Günde 1500 mg alınan L-argininin plesebo grubuyla karşılaştırmasında 3 aylık tedavinin sonunda özellikle ağrı semptomunda iyileşme sağlandığı (%48'e karşı %24), buna karşılık acil işeme hissi ve pollaküride anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (48).

2.2.8.1.3. Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik kullanımı uzun süredir bir tartışma konusudur. Konuyla ilgili 2000 yılında yapılmış çalışmada doksisiklin, eritromisin, metronidazol, klindamisin, amoksisilin ve siprofloksasin 3 hafta boyunca İS'li hastalara verilmiş, çift kör ve plesebo kontrollü olarak çalışılmıştır. Alınan ilk sonuçlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirli bir fark sağlansa da, ağrı ve ani idrara çıkma isteğinde, anlamlı olmayan fark ve olası yan etkiler nedeniyle İS tedavisinde antibiyotiklerin ciddi bir avantaj sağlamadığı saptanmıştır (49).

2.2.8.1.4. Trisiklik antidepresanlar

Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin İS'in oral tedavisinde önemli bir yere sahiptir ve uzun bir süredir etkin tedavi yaklaşımlarından biri olarak kullanılmaktadır.

Amitriptilinin İS tedavisinde kullanılma nedeni olarak bilinen 3 majör farmakolojik etkisi mevcuttur:

1-Bazı bölgelerde izlenen periferik ve santral antikolinergik etkileri bulunmaktadır. Mesane gövdesindeki düz kasların gevşemesine neden olarak, bu bölgede düz kas uyarılabilirliğini azaltıp daha fazla idrar depolanmasını sağlar.

2-Ortamdaki nöradrenalin ve serotonin seviyelerinin geri emilimini inhibe ederek artırmaktadır.

3-Santral sinir sistemi üzerindeki ya da muhtemel antihistaminik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan sedatif özellikleri vardır.

Tüm bu özellikleri nedeniyle İS için ideal bir ilaç olduğu düşünülmüş ve bu nedenle çeşitli klinik çalışmaların yapılmasına neden olmuşlardır (4).

Günlük ortalama alınan 75 mg amitriptilinin kanıtlanmış analjezik etkisi mevcuttur. Bu doz depresyon için kullanılan dozdan (150-300 mg/gün) çok daha düşüktür. Etkinin ortaya çıkış süresi (1-7 gün) depresyona göre daha hızlıdır.

Trisiklik antidepresanların kontrendikasyonları arasında; yeni geçirilmiş myokard infarktüsü sonrasındaki bifasiküler ya da trifasiküler bloklar, anstabil angina, konjestif kalp yetmezliği, sık prematür ventriküler kontraksiyonlar, uzamış ventriküler aritmi vardır.

2.2.8.1.5. Sodyum Pentozanpolisülfat

Sodyum Pentozanpolisülfat (PPS) epitelyal permeabilite bariyerinden sorumlu GAG tabakasındaki bir defektin İS'in etiyopatogenezinde rol oynadığı fikrinden yola

çıkılarak geliştirilmiştir. Oral formülasyon halinde bir heparin analogudur ve idrarla %3 ile %6 arasında ekskresyona uğrayan, sentetik sülfatlanmış polisakkarid sodyum pentozanpolisülfat bileşimidir. Ph'sı 6 olan suda, %50 oranında erir (50,51). 100 mg'lık kapsüller halinde üretilen PPS Amerika Birleşik Devletlerinde FDA onayı almıştır. Parsons ve ark. diğerlerine göre daha umut verici bir ilke imza atmışlar ve Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan plasebo kontrollü çok merkezli 2 çalışmalarının sonuçlarını yayınlamışlardır. İlk çalışmada, %25'den fazla izlenen genel ilerleme PPS ile tedavi edilen grupta %28 oranında gözlemlenirken, plasebo grubunda bu oran %13 olarak belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmada bu oranlar ilaç tedavisi alanlarda %32, plasebo grubunda ise %16 olarak bulunmuştur. PPS ile tedavi edilen grupta ortalama işeme volümleri 20 ml artarken, başka herhangi bir objektif ilerleme bulgusuna rastlanılmamıştır (40).

Günde 3 defa 100 mg dozunda PPS kullanılan hastaların sadece %4'ünden azında geçici alopesi, diare, bulantı ve döküntüler izlenebilir. Nadiren idrarda kanama problemleri bildirilmiştir (52). Semptomlarda ilerleme görebilmek için 3 ile 6 aylık bir tedavi denenmelidir. Optimal dozu belirlemek üzere yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. 20 hastalık küçük bir çalışmada, PPS'in oral kullanımının yanında intravezikal kullanımda da etkili olduğu ve daha az yan etkiye neden olduğu bulunmuştur (53). Etkili tedavi için en az 6 kullanılması gerektiği, daha uzun süre kullanıldığında (24 ay ve üzeri) ise etkinin daha iyi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (54).

2.2.8.1.6. Analjezikler –Antienflamatuvar ilaçlar

İS gibi kronik ve ağrılı bir hastalıkta uzun dönem, uygun ağrı kesicilerin kullanımı tedavinin ayrılmaz bir bölümünü oluşturmaktadır. Çoğu hasta kronik ağrı sendromlarında kullanılan antidepresanlardan ve opioidlerden belirgin ölçüde faydalanırlar. Bir çok nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) ve antispazmodiklerin hastalıkta geniş bir kullanım alanı vardır. Siklooksijenaz -2 inhibitörleri (COX-2 inh.) daha güvenli bir uzun dönem antinflamatuvar/analjezik tedaviye olanak vermelerine karşın, kronik ağrı üzerine olan etkileri standard NSAID'lardan daha iyi değildir.

Yıllar içerisinde her türlü konservatif tedaviye ve cerrahi girişime rağmen başarısız olunan küçük bir grup hastada opioid tedavisi düşünülebilir. Opioidler kronik ağrı durumlarında çok nadiren ilk seçim olabilirler.

En sık görülen yan etkileri sedasyon, bulantı, hafif dereceli konfüzyon ve kaşıntıdır ve bunlar geçicidir ve kolay tedavi edilebilir. Reçete edildikleri şekilde kullanıldıkları zaman solunum baskılanması çok nadirdir. Daha uzun etkili narkotik ajanlar kanda bir kaç saat yeterli sabit kan düzeyi tutturalabildikleri için tercih edilebilirler.

2.2.8.1.7. Diğer medikal tedavi seçenekleri

Sistemik lökotrien D4 reseptörleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir ve detrusör kasında da ağırlıklı olarak tip -1 reseptör bulunur. Güçlü bir D4 reseptör anagonisti olan montelukastın da İS tedavisinde kullanılması da buradan yola çıkılarak gündeme gelmiştir. NIDDK kriterlerini karşılayan 10 İS' li kadın üç ay süreyle günde 10 mg Montelukast verilerek takip edilmiş ve sonuçları yayınlanmıştır (55,56). Tüm hastalarda belirgin semptomatolojik düzelmelerin yanında yan etkilerinin de gözükmeşi önemlidir. Ancak karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (57).

Gelişen farmoteknoloji immünolojik yanıtla ilgili yeni ilaçların üretilmesini sağlamıştır. Bu ilaçlardan biri de bir immunoregülatör olan IPD-1151T' dir. T-helper hücrelerini süprese ederek alerjik yanıtları, IgE üretimini dolayısıyla inflamasyonu azaltarak İS tedavisinde kullanımı düşünülmüştür. Japonya' da yapılan (58) 14 hastalık çalışmada semptomatolojide anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir ancak karşılaştırmalı ve daha büyük serili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.8.2. İntravezikal tedavi

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

1. BCG
2. Kondroitin sülfat
3. Disodyum kromoglykat
4. Dimethylsulfoxide (DMSO)
5. Doxorubicin
6. Heparin
7. Hyaluronik asid
8. Lidokain
9. Pentazon polysulfate sodyum
10. Kapsaisin, Resiniferotoksin

11. Oxybutinin chloride
12. Oxychlorosene sodyum (chlorpactin)
13. Gümüş nitrat
14. Steroidler kullanılmıştır.

Gümüş nitrat bu amaçla kullanılan en eski ajanlardan biridir. Yine intravezikal klorpaktin kullanımını bildirmiştir (4). İntersitisyel sistit için intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) kullanımı ilk kez Zeidman ve ark. tarafından 1994'deki çalışmayla ortaya konmuştur. Ortalama 8 aylık takip süresi sonucunda tedavi alan grupta %60'lık bir iyileşme izlenirken, plasebo grubunda iyileşme %27'de kalmıştır (59). BCG'nin bu etkiyi nasıl oluşturduğu bilinmemekle beraber immünolojik veya antiinflamatuvar mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Tüm bu çalışmalara karşılık BCG nin etkin olmadığını savunan İsveç kaynaklı çalışmalar da mevcuttur (60,61).

Her ne kadar oksibutinin tedavisinin İS tedavi alternatifi olmadığı düşünülse de serum fizyolojik içerisinde 10 mg dozunda verilir intravezikal uygulamalar sonunda etkili olduğu yönünde bulgular vardır (41). Ancak bu tedavilerden daha sonra vazgeçilmiştir.

2.2.8.2.1. DMSO

İS tedavisinde odun talaşı endüstrisinin bir ürünü ve bir *Ugnin* derivativesi olan Dimetilsülfoksitin (DMSO) intravezikal instilasyonları geçmişte önemli bir yer tutmuştur. DMSO'nun solvent özellikleri sayesinde su, lipidler ve organik ajanlarla rahatça karışabilir. Bunun yanında membran penetrasyonu, artmış ilaç absorpsiyonu, antiinflamatuvar, analjezik etkileri de mevcuttur. DMSO'nun İS tedavisinde kullanımı 1960'lı yıllarda başlamıştır. DMSO'nun tek başına bir tedavi şekli olmasının yanı sıra heparin ile de kombine edilebileceği hep bir tartışma konusu olmuştur. Konuyla ilgili 2002'deki çalışmada DMSO ve heparin kombinasyonunun ürotelyum kaynaklı ATP üretiminde inhibisyon yaptıkları ve semptomatolojiyi bu şekilde azalttıkları sonucuna varılmıştır (62). Yine başka bir çalışmada DMSO verilen ratlarda detrusör kasında gevşemenin, myoflamentlerin kalsiyum kanallarında desentizasyona neden olarak olduğu gösterilmiştir (63).

2.2.8.2.2. Heparin

Epitelin protaminle hasara uğratıldığı mesanelerde eksojen olarak verilen GAG ların epitelyal permeabilite bariyeri oluşturarak etkili olduğu gözlenmiştir.

Mesanenin kendi mukopolisakkarid tabakasının aktivitesini taklit eden heparin, antiinflamatuvar etkisinin yanısıra, fibroblast proliferasyonunu, angienezisi ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkiler de gösterir (4).

İntravezikal verildiğinde inflamasyonlu mesanede dahi herhangi bir absorpsiyon bulgusu gösterilememiştir. Bazı kontrolsüz çalışmalarda subkütan heparin kullanımı ile iyi sonuçlar bildirilmesine rağmen, antikoagülasyon ve osteoporoz gibi riskler nedeniyle sistemik uygulama, taraftar toplamamıştır. 10000 İÜ heparin steril su içerisinde intravezikal olarak kullanılabilir. Özellikle Parsons (40) intravezikal heparin dozunu 40.000 üniteye çıkartarak 20 ml steril su içerisinde hastanın kendi kendisine günlük olarak 30 ile 60 dakika süreyle vermesini dahi önerebilmektedir.

Maliyet düşüklüğü ve lokal uygulanabilirliği intravezikal heparin+lidokain tedavisinin İS semptomlarının azaltılmasında en iyi tedavi modalitelerinden biri olmasını sağlamıştır (40,64).

İyonize olmuş ilaçlara elektrik akımı verilerek aktif transportlarının sağlanması yöntemi olan elektromotif ilaç uygulaması ile instilasyonlardan 6 ay sonra %25 başarı sağlanmıştır. Tekrarlayan instilasyonların kullanıldığı benzer bir çalışmada ortalama 6.6 aylık bir süre içerisinde %60 başarı bildirilmiştir (65).

2.2.8.2.3. Kapsaisin

Kapsaisin, *Capsicum* genusu içerisindeki acı biberlerin acılığını veren madde olup spesifik olarak C fiber afferent nöronları desensitize eden spesifik bir nörotoksindir. Mesane instabilitesini ve hiperrefleksisini geçirmek üzere test edildiğinde bu bileşiğin, mesane ağrı ve urgency problemlerinde kullanılmak üzere dizayn edilmiş klinik çalışmalar bu ilaçların gelecekte yeni ve umut verici tedavi modaliteleri olabileceğini göstermektedir (4).

2.2.8.2.4. Kondroitin Sülfat

Kondroitin (Uracyst-S) mesane GAG tabakasının yerine geçerek etki gösteren diğer intravezikal kullanımlı ilaçtır. Özellikle mesanenin iç yüzeyinin üzerinde bulunan GAG tabakasının geçici olarak yerini alması için geliştirilmiştir ve büyük ölçüde saflaştırılmış ve özel olarak işlenmiş sodyum kondroitin sülfat içerir. Mesane tamamen

boşaltıldıktan sonra solüsyonun tamamı bir kateter aracılığıyla mesaneye instile edilir, en az 30 dakika ve mümkünse daha uzun süre boyunca mesanede kalmalıdır. Bu ilaçla ilgili yapılan 2008 yılındaki çalışmada %60'lık bir düzelmeden bahsedilmektedir (66).

2.2.8.2.5. Hyaluronik asid

Hyaluronic asid (Cythyal), GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Sodyum hyalürinat olarak da bilinir. Heparin ve pentazon polysulfat gibi GAG tabakasında geçici onarım sağladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda üriner sıklık ve ağrı şikayetlerini %70 düzelttiği ve yaklaşık 20 hafta etkinliğinin devam ettiği saptanmıştır (67). İlk 4 hafta haftada bir daha sonra ise semptomların durumuna göre 12 haftaya kadar kullanılmaktadır.

2.2.8.3 Sinir uyarımı

İS ve pelvik ağrının nörojenik kaynağının sorumlu tutulmaya başlanmasından sonra direkt olarak sinir sistemini hedef alan tedaviler gündeme gelmiştir. Bu yaklaşım pelvik taban disfonksiyonu ile pelvik ağrı sendromları arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra taraftar bulmuştur.

İS tedavisinde nöromodülasyon adı verilen direkt sakral sinir stimülasyonu tekniği incelenmiş ve başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar yapılmıştır. S-3 sinir köküne yapılan perkütan stimülasyonla özellikle pelvik ağrı, idrar sıklığı , noktüri, urgency ve mesane kapasitesinde ciddi iyileşmeler bildirilmiştir (68). 2003 yılında yapılan ve 25 hastayı içeren çalışmada sakral nöromodülasyon ile semptomatik iyileşmeler kaydedilmiştir (69). Araştırmacılar oral tedavilere dirençli oldukları bilinen hastalarda etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Tüm bunların yanında 2004'te yapılmış (70) ve transdermal tibial sinir stimülasyonunun etkin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Akupunktur, urgency, üriner sıklık ve disüri tedavisinde kullanılmıştır. Tedavi edilen 26 hastanın 22'sinde klinik semptomatik iyileşme bildirilmiştir. İS' te akupunktur ve TENS'i karşılaştıran bir çalışmada her iki yöntemle sınırlı etki elde edilebilmiştir (71).

2.2.8.4. Cerrahi tedavi

İS'te cerrahi tedavi bütün konservatif tedavi yöntemleri uygulanıp, başarısız olduğunda ancak gündeme gelmelidir. İS ciddi bir morbidite sebebi olmasına rağmen, %50'lik geçici bir spontan remisyon oranına sahip olması, malign olmaması ve mortalite ile sonlanmaması nedeniyle öncelikle medikal olarak tedavi edilmelidir.

Parsons'a göre (24) cerrahi seçenek İS'li hastaların yaklaşık %10'undan daha az bir bölümünü oluşturan çok ciddi şikayetleri olan, tedavilere yanıtız, iyi motivasyon gösteren ve bilgili hastalara saklanmalıdır.

Hunner ülserinin transüretal rezeksiyonu, semptomatik iyileşme sağlayabilir. Ülsere lezyonları rezeke ettikten sonra bütün hastalarda ağrının kaybolduğunu ve önemli sayıdaki hastada üriner sıklık şikayetinde azaldığını saptamıştır (4). Nd: YAG laserle semptomatolojide iyileşme sağlanmıştır ancak İS'li bir hastada lazer kullanırken, mesanenin ince olması nedeniyle, lazer enerjisiyle çevre dokularda da (bağırsak) hasar oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır (4).

Dirençli İS olgularında supratrigonal sistektomi ve barsak segmentleri kullanılarak yapılan augmentasyon sistoplastiyle mesane, barsak segmentiyle anastomoz edilir (4). Castello ve ark. (72) 5 hastaya supratrigonal sistektomi ve ileosistoplasti uygulamışlar, tüm hastalarda mesane kapasitesinde artış sağlamışlar. Üç hasta spontan olarak idrarını yaparken iki hasta temiz aralıklı kateterizasyona başlamıştır.

Temiz intermittan aralıklı kateterizasyon ihtiyacı başka patolojik nedenlerle oluşan küçük kapasiteli mesanenin tedavisinden sonra bir problem yaratmazken, İS'li hastalarda ise çok şiddetli ağrılara neden olabilmektedir.

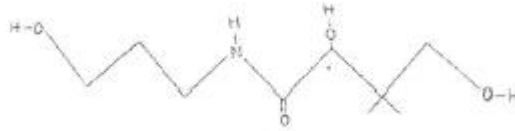
İS'in cerrahi tedavisinde sistoüretrektomi ile birlikte ya da sistoüretrektomisiz yapılan üriner diversiyon en son ve kesin çözümdür. Sistoüretrektomi sadece dayanılmaz durumda olan hastalar için endike olmayıp, aynı zamanda diğer bütün tedavilere yanıtız kalmış ve hemen hemen hiç remisyon göstermeyen, tamamen kronikleşmiş hastalarda endikedir (4).

Dolayısıyla böyle bir girişime karar vermeden önce çok dikkatli düşünmeli ve böyle bir cerrahi girişime tam motive olmuş ve çok iyi bilgilendirilmiş bir hasta ile bütün detaylar tartışıldıktan sonra karar verilmelidir (73).

Yukarda sıralanan gerek tanı gerek semptomatoloji gerekse hastalıkla ilgili bulgular ve tedavi yöntemleri ele alındığında İS kavramının geçmişten günümüze birtakım değişikliklere uğramış olduğunu görüyoruz. Bu değişiklikler bölümlerde de anlatıldığı üzere gerek tanıda gerekse tedavide bu sendroma ışık tutabilecek niteliktedir.

2.3. DEKSPANTENOL

Dekspantenol, B vitamini kompleksinin bir faktörü olan pantotenik asidin alkol şeklidir. Pantenol, provitamin B5 olarak da bilinir. Kimyasal adı (R)-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramide'dir. Molekül formülasyonu C₉H₁₉NO₄ dür ve molekül ağırlığı 205.3 daltondur (Şekil-5). Dekspantenol, sentetik bir formdur, doğal olarak bulunmaz, vücutta pantotenik asite dönüştürülür.



Şekil-5: Dekspantenolün yapısal formülü

Pantotenik asiti çeşitli yiyeceklerle almak mümkündür. Karaciğer, dalak, yumurta sarısı, maya ve brokolide bol miktarda bulunur. Yine balık, kabuklu deniz ürünleri süt yoğurt, mantar, avakado, ve patates bol bulunduğu gıdalardır. Tüm tahıllar da pantotenik asit için zengin bir kaynak olmasına rağmen, rafine edilmesi ve işlenmesi sırasında %35-75 kayba uğrar. İnsanlar günlük ortalama 5-6 mgr pantotenik asit alır ve bu yeterli bir miktardır (74). Çoğunlukla ince barsaklarda emilir. Az bir kısmı sodyum bağımlı taşıyıcı kanallardan aktif transport ile, çoğunluğu ise pasif difüzyon ile emilir. Portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir ve buradan tüm vücuda dağılır.

Kalın barsaklarda normal kolonize olan bakteriler de pantotenik asit yapabilme yeteneğine sahiptirler. Fakat kalın barsakta kolonize bakterilerin ürettiği bu pantotenik asitin insanlar için yeterli ve anlamlı bir miktar olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Fakat son zamanlarda yapılan bir çalışmada kolon mukozasından elde edilen hücre kültürlerinde biotin ve pantotenik asit absorpsiyonu için özel bir mekanizma tariflenmiştir (75).

Pantotenik asit, yaşamın sürdürülebilmesi için esansiyel bir koenzim olan Koenzim A'nın yapısına katılır. Esansiyel yağlar, kolesterol ve steroid hormonların sentezinde koenzim A gereklidir.

Pantotenik asit, yine bir nörotransmitter olan asetil kolin ve bir hormon olan melatoninin sentezinde görev alır. Bu etkisiyle de barsak atonilerinin tedavisinde kullanılır. Enerji üretiminde, yağ asitleri ve aminoasitlerin metabolizmasında, yağ asidi, fosfolipid, sfingolipid sentezinde görev alır. Bir görüşe göre gen ekspresyonu regülasyonunda ve sinirlerde sinyal transdüksiyonunda görev alır.

Hayvan deneylerinde pantotenik asitin oral olarak kullanımı ve dekspantenolün yüzeysel olarak uygulanması cilt yaralarının kapanmasında hızlanmaya neden olur. Kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş insan cilt hücresi kültüründe yapay olarak oluşturulmuş yaraya cilt hücre migrasyonunun daha fazla ve hızlı olduğu ve yara iyileşmesinin hızlandığı saptanmıştır (76). Topikal kullanılan dekspanthenol, stratum korneum tabakasının hidrasyonunu sağlar, transepidermal su kaybını önler ve epidermal bariyer fonksiyonunu stabilize eder.

Pantotenik asitin aynı zamanda antiinflamatuvar etkinliği de mevcuttur. Bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Fakat granüositlerden myeloperoksidaz salınımını azalttığı saptanmıştır. Aktive granüositler serbest oksijen radikallerinin üretimiyle oluşan inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Bu nedenle romatoid artrit tedavisinde de pantotenik asit kullanılmaktadır (77).

Pantotenik asit optik olarak aktif olup sadece dekstrorotator izomeri biyolojik aktiviteye sahiptir. Dekspantenol suda ve alkolde çözünür, pratik olarak yağda çözünmez ve sıvılarda pantotenik asitin en stabil formudur. Dekspantenol %2.5'lük konsantrasyonlarda merhem, emülsiyon veya solüsyon şeklinde deride ve mukozal lezyonlarda tedavi amaçlı kullanılır. Avrupada satışı çıkarılan topikal formülasyonlar %5 konsantrasyondadır. Amerikan Ulusal Gıda ve ilaç Yönetimi %2'lik dekspantenol preparatlarını, çeşitli dermatozlarda veya şiddetli kaşıntıyı gidermede kullanımını onaylamaktadır. Sonuçta dekspantenolün topikal formda kullanılmasına ilaveten sistemik olarak da erişkinlerde 250-500 mg dozlarda uygulanabilir.

Klinik araştırmalar çeşitli patolojik durumların tedavisinde dekspantenol preparatlarının kullanımının yararlı olduğunu göstermiştir. Dekspantenolün özellikle şu endikasyonlarda da kullanılabileceği belirtilmiştir (78):

1)- Burundaki mukozal lezyonlarda, gözün korneal veya konjonktival lezyonlarında adjuvan olarak topikal kullanımı (79).

2)- Postoperatif barsak tonusunun azalması ve peristaltik hareketlerin ağırlaşmasında sistemik olarak kullanılır (80).

3)- Yanık ayak sendromunda

4)- Enteral ve parenteral beslenmede ve multivitamin preparatlarında kullanılmaktadır.

Pantotenik asidin geniş dağılımı düşünüldüğünde, yetersizlik görülmesi olası değildir (78). Pantotenik asidin diyetsel eksikliği klinik olarak tanımlanmamıştır (diğer yetersizlik durumlarıyla ilişkili olanlar hariç). Deneysel pantotenik asit eksikliğinde, somnolans, halsizlik, baş ağrısı, hiperrefleksinin izlediği el ve ayaklardaki uyuşma, kas güçsüzlüğü, kardiyovasküler instabilite, gastrointestinal şikayetler, enfeksiyonlara duyarlılıkta artış görülür. Ayrıca infertilite, spontan abortuslar, neonatal ölümler, büyüme geriliği, adrenokortikal disfonksiyon, anormal cilt ve ani ölümler de görülebilir (78,80).

2.3.1. Pantotenik Asit Aktivitesinin Fizyolojik Temeli

Lipmann ve arkadaşları (78)sülfanilamidlerin asetilasyonunda pantotenik asit içeren kofaktörlere ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Pantotenik asit sağlıklı insanlara ve hayvanlara uygulandığında spesifik etkileri gözlenmemiştir. Pantotenik asit koenzim-A'nın sülfidril grubuyla çeşitli uzunluktaki tepkime fragmentleri olan asetil gruplarının transferi gibi enzimle katalizlenen reaksiyonlarda kofaktör olarak görev alır.

Koenzim A hücre membranı boyunca taşınamaz fakat pantotenik asit taşınır. Pantotenik asit, asetilkolin sentezinin son basamağında koline asetil koenzim A'dan bir asetil grubunun transferine katkıda bulunur. Asetil kolin içeriğinde azalma, azalmış peristaltizmle sonuçlanabilir.

2.3.2. Emilim

Pantotenik asidin tersine, dekspantenol deriden iyi emilir ve hızlıca pantotenik aside dönüştürülür. Dekspantenolün deri yolu ile emilimi kesilmiş insan derisi ile in vivo olarak çalışılmıştır. Buna göre dekspantenol canlı epidermise penetre olur. Merhemle karşılaştırıldığında zeytinyağı içinde dekspantenolün uygulanmasından sonra emilimin azaldığı bulunmuştur.

İnsanlarda yapılan topikal uygulama çalışmalarında, saç, saç kökleri, tırnaklar, derinin dermiş ve epidermis tabakasında pantotenik asidin artmış konsantrasyonları gösterilmiştir (78,81).

2.4. LİPİD PEROKSİDASYONU

Aerobik hücrelerin normal metabolizmaları sırasında oksijen radikalleri oluşmaktadır. Ancak bu radikallerin üretimindeki artış veya dokularda bu radikalleri ortadan kaldıracı mekanizmaların azalması ya da yok olması serbest radikal harabiyetine bağlı bazı patolojik durumların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (82,83). Artan lipid peroksitler akut myokart infarktüsü, travma, romatolojik hastalıklar, diabetes mellitus, çeşitli hepatik hastalıklar, yanıklar, bazı hematolojik bozukluklar ile ilaçlar, pestisidler ve metaller ile oluşan toksik reaksiyonlarda gösterilmiştir (82,84,85).

Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmeleri sonucu malondialdehit (MDA) oluşur. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (86).

Günümüzde birçok hastalığın ortaya çıkmasında, serbest radikallerin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (87). Serbest radikallerin, membranların reseptörlerine kovalent bağlanması çoklu doymamış yağ asidi/protein oranını değiştirir ve lipit peroksidasyonunu başlatır. Lipit peroksidasyonuna bağlı olarak da organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur (88). Bu şekilde oluşan lipit peroksitleri kolaylıkla yıkılarak, en önemlisi MDA olan reaktif karbon bileşiklerini meydana getirirler. Bu nedenle MDA miktarı ölçümü dokulardaki lipit peroksidasyon derecesini yansıtmaktadır (88).

Lipit peroksidasyon yıkım ürünü olan MDA, moleküler oksijen azalması yaparak süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumuna neden olur, bu ürünlerde hücre ve dokulara hasarlayıcı etki yaparlar (89). İnsanlarda prooksidan-antioksidan dengeyi incelemek için genellikle kan örnekleri kullanılır. Bu amaçla serumda MDA ve diğer konjugat düzeyleri (ayrıca protein karbonil grupları, serum toplam antioksidan aktivitesi, vitamin E ve C gibi antioksidan moleküller) ölçülmektedir (90,91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar ve Çalışma Düzeni

Ağırlığı 1200-2300 gr arasında değişen 45 adet dişi beyaz Yeni Zellanda tavşanı denek olarak seçildi. Çalışma planımıza göre denekler 3 gruba ayrıldı; grup I ve II'deki deneklerde transüretal intravezikal hidroklorik asit (HCl) instillasyonu ile kimyasal sistit oluşturuldu. Detayları aşağıda belirttiğimiz üzere kimyasal sistit oluşturulduktan sonra, grup I'deki deneklere transüretal intravezikal olarak haftada iki kez deksantenol, grup II'deki deneklere ise transüretal intravezikal %0.9 NaCl solüsyonu instillasyonu uygulandı. Grup III'deki deneklere ise aynı stresi oluşturmak amacıyla kimyasal sistit oluşturulmaksızın, transüretal intravezikal olarak distile su instillasyonu uygulanacak şekilde düzenlendi. Tüm deneklere belirlenen uygulama, tedavi ve takip süresi sonrası sistektomi ve takibinde sakrifikasyon uygulandı. Mesanedeki histolojik değişiklikleri göstermek amacıyla histopatolojik inceleme yapıldı. Serum ve dokuda malondialdehit seviyeleri ölçüldü.

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmış olup, 05-2007/18 nolu kararla çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerden, çalışma öncesi alt üriner sistem enfeksiyonu varlığını değerlendirmek amacıyla alınan idrar örnekleri, kültür ortamında incelendi. 2 denekte koloni sayısı 300 CFU/ml'den fazla olarak saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Deneklerde Kimyasal Sistit Oluşturma

Grup I ve II'deki deneklere intramusküler 50 mg/kg ketamin, 10 mg/kg ksilazin uygulaması ile anestezi sağlandıktan sonra, kimyasal sistit oluşturmak için birer seans hidroklorik asit (1 ml, 0.4 N HCl) instillasyonu uygulandı (92).

Bu uygulama için, steril 5F beslenme sondası transüretal olarak implante edildi. Mesanedeki idrar aspire edildikten sonra HCl, transüretal olarak instille edilip 4 dakika beklendi. Deneklere her instillasyon öncesi, üriner enfeksiyonlara yönelik profilaksi amaçlı ciprofloksacin (20 mg/kg i.m.) ile antibiyoterapi uygulandı (92).

3.3. Tedavi Protokolü

HCL ile kimyasal sistit oluşturulduktan bir hafta sonra, haftada iki seans olmak üzere toplam 6 haftalık intravezikal dekspantenol tedavisine başlandı. 6. haftanın sonunda deneklere anestezi altında sistektomi uygulanıp, mesaneleri histopatolojik olarak incelendi, serum ve doku örneklerinde MDA bakıldı.

3.3.1. Grup I (n:13): Kimyasal sistit oluşturulduktan yedi gün sonra deneklere haftanın 4. ve 7. günlerinde, 500 mg/kg dekspantenol olacak şekilde 10 ml %0.9 NaCl solüsyonu 5 f üretral feeding sonda aracılığıyla transüretral yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca dekspantenol içeren %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Altıncı haftanın sonunda, sonuçları değerlendirmek amacıyla denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik ve biyokimyasal inceleme yapıldı.

3.3.2. Grup II (n:12): Kimyasal sistit oluşturulduktan yedi gün sonra deneklere toplam 2 doz, haftanın 4. ve 7. günlerinde 10 ml %0.9 NaCl solüsyonu 5 f üretral feeding sonda aracılığıyla transüretral yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca %0.9 NaCl solüsyonu intravezikal olarak bekletildi. Altıncı haftanın sonunda, sonuçları değerlendirmek amacıyla, denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik ve biyokimyasal inceleme yapıldı.

3.3.3. Grup III (n:10) : Deney hayvanlarında kimyasal sistit oluşturmaksızın, haftanın 4. ve 7. günlerinde 10 cc distile su intravezikal 5 f üretral feeding sonda aracılığıyla transüretral yoldan instile edildi. 10 dakika boyunca distile su intravezikal olarak bekletildi. Altıncı haftanın sonunda, sonuçları değerlendirmek amacıyla, denekler sakrifiye edilerek sistektomi uygulandı ve histopatolojik ve biyokimyasal inceleme yapıldı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Denekler öldürücü doz olan 200 mg/kg pentobarbital ile sakrifiye edildi. Takiben denekler abdominal orta hat insizyon ile eksplere edildi.

Transüretal olarak yerleştirilen kateterden %10'luk formalin ile mesane distansiyonu sağlandı. Sistektomi uygulamasını takiben mesaneden doku örnekleri alınıp parafine yatırıldı, 4 µm'luk parçalar mikrotom yardımıyla ayrıldı.

Hematoksilin-Eosin (H&E) ile boyanıp inflamatuvar değişiklikler ve lökosit sayıları, toluidine mavisi ile de mast hücreleri değerlendirildi.

Slayt görüntülemeleri için Olympus Bx50 ışık mikroskobu ve Olympus PM10SP fotoğraf makinesi kullanıldı. İntravezikal instillasyon sonrası lökosit infiltrasyonunun şiddetini değerlendirmek amacıyla her bir spesmen on eşit alanda incelendi, lökosit infiltrasyonu her alanda $\times 40$ büyütme ile değerlendirilip aşağıdaki skalaya göre değerler verildi.

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

Elde edilen toplam değer 100 ile çarpılarak lökosit sayısı hesaplandı (93).

Mast hücre sayısı için de, her bir spesmenin rastgele 10 alanında mast hücreleri sayıldı. Elde edilen mast hücre sayısının ortalaması alınarak mast hücre sayısı hesaplandı (93).

3.5. Biyokimyasal protokoller

3.5.1. Kullanılan çözeltiler:

- 1.Sodyum dodesil sülfat
- 2.Asetik asit
- 3.Tiyobarbütirik asit
4. Butilated hidroksi toluen
5. Butanol-pirimidin çözeltisi

3.5.2. Serum MDA bakılması

Tavşanlar sakrifiye edilmeden önce serum örnekleri alındı. Sakrifiye edildikten sonra da mesaneden doku örnekleri alınarak alüminyum folyoya sarılarak -80 derecede muhafaza edildi.

Prensip:

Serbest radikallerin oluşturduğu peroksidasyon reaksiyonu ürünlerinden MDA tayini Draper ve Hadley'in çift kaynatma yöntemi kullanılarak yapılmıştır (94). Metot yağ asitlerinin peroksidasyonunda son ürün olan MDA'nın tiyobarbütirik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümde maksimum absorbanı vermesi prensibine dayanmaktadır.

3.5.3. Doku MDA bakılması:

Tavşanlardan alınan ve -80 derecede saklanan doku parçaları çözündükten sonra doku tartıldı. 150 mM soğuk KCL kullanılarak, %10'luk homojenat oluşacak şekilde homojenize edildi. Homojenizasyonda Misonix XL 2007 Ultrasonic Cell Disruptor kullanıldı. Oluşan homojen karışım Hettich Universal 30 RF soğutmalı santrifüjde 10000 devir/dak'da 10 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki çözüldüden mikroprotein çalşııldı. Aynı zamanda oluşan homojenattan tüpe 0.1 ml alındı, üzerine 0.2 ml %8.1 sodyum dodesilsülfat (SDS) solüsyonu, 1.5 ml %20 asetik asit solüsyonu pH >3 olacak şekilde NaOH ilave edildi ve 1.5 ml %0.8 TBA sıvı solüsyonu konuldu, vortekste karıştırıldı. Oluşan karışım distile su içinde 95 C'de 60 dk. kaynatıldı. Daha sonra su altında soğutuldu. 1 ml distile su ve 5 ml n-butanol ve piridin (15:1, v/v) eklendi ve karışım çalkalandı. Oluşan karışım 4000 devir/dk'da 10 dk. çevrildi, üst tabakadaki karışımdan örnek alınarak 532 nm'de kör numune yerine homojenat ilave edilmemiş karışımdan konularak köre karşı absorbanı ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda "SPSS 11 for Windows" istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Karşılaştırılacak gruplar arasında non parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

4. BULGULAR

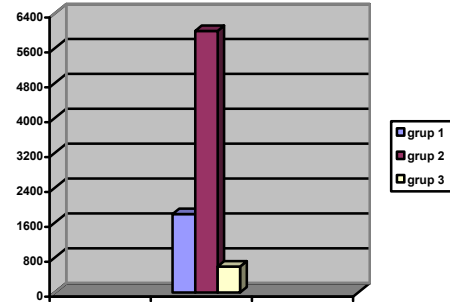
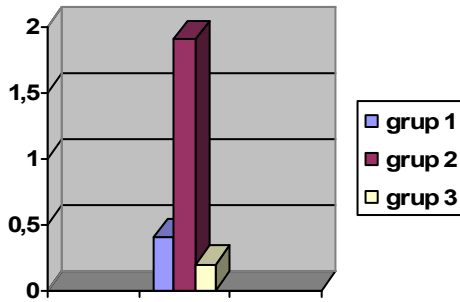
Deneklerin ortalama ağırlıkları grup I, grup II ve grup III için sırasıyla, 1650±150 g, 1700±150 g, 1750±150 g olarak ölçüldü. Gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tavşanlardan 2 tanesi enfeksiyondan dolayı, 8 tanesinde çalışma sırasında anestezi ve diğer nedenlerden dolayı öldüğünden çalışma 35 tavşanla tamamlandı.

Çalışmanın verileri değerlendirildiğinde, dekspantenol tedavisi alan grubun (grup I) mast ve lökosit hücre sayılarının, sistit oluşturulup %0.9 NaCl alan gruba (grup II) göre belirgin azaldığı gözlemlendi (tablo-4). Bu veriler ışığında yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre de anlamlı farklılık olduğu görüldü (grafik 1-2).

Tablo-4: Grupların lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması

Hücre sayısı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Mast	0.33±0.27	1.1±0.33	0.14±0.09	p= 0.001
Lökosit	1.3±0.63 (1400)*	2.5±0.66 (2600)*	0.82±0.29 (900)*	p= 0.001

(*)= x100 ortalama lökosit sayısı



Grafik 1. Mast hücre sayılarının gruplara göre dağılımı **Grafik 2.** Lökosit hücre sayılarının gruplara göre dağılımı

Her grubun histopatolojik değerlendirmesi hematoksilin-eosin (H&E) ve toluidine blue ile yapıldı. Grup 3'de mesane kesitlerinde normal bulgular saptandı. (Resim 1,2). Dekspantenol tedavisi uygulanan deneklerden oluşan grup I'deki deneklerin mesane örneklerinde, mukozal bütünlüğün korunduğu, oluşan enflamasyona yanıt olarak, bazal membranda az sayıda mast ve lökosit hücrelerinin varlığı gösterildi (Resim 3,4). Bu bulgular sonucunda, kimyasal sistit tedavisinde, 500 mg/kg dekspantenol içeren %0.9 NaCl solüsyonunun intravezikal instillasyonu ile enflamatuvar hücrelerin baskılandığı saptandı.

% 0.9 NaCl uygulanan deneklerden oluşan, grup II'deki deneklerin mesane örneklerinde, mukozal bütünlüğün bozulduğu, oluşan enflamasyona yanıt olarak, bazal membranda çok sayıda mast ve lökosit hücrelerinin varlığı gösterildi (Resim 5,6). Bu bulgular sonucunda, kimyasal sistit tedavisinde %0.9 NaCl'ün intravezikal instillasyonunun, enflamatuvar hücreleri baskılamadığını, yani tedavi edici etkisinin olmadığını göstermektedir.

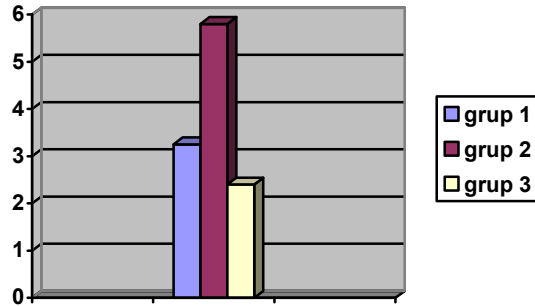
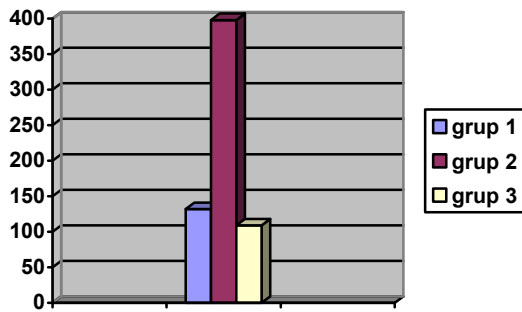
Grupların ortalama plazma MDA değerleri şu şekilde bulundu: Grup 1: 3.25 μ mol/L, grup 2: 5.86 μ mol/L, grup 3: 2.8 μ mol/L olarak ölçüldü (Grafik-3).

Grupların ortalama mesane doku MDA değerleri ise şu şekilde ölçüldü: Grup 1; 132.3 μ molar/gr doku, grup 2; 398 μ molar/gr doku, grup 3: 109.1 μ molar/gr doku protein olarak ölçüldü (Grafik-4).

Gruplar mesane doku MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında; Grup 2'de grup 3'e göre yükselme, grup 1'de grup 2'ye göre düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). (Tablo-5)

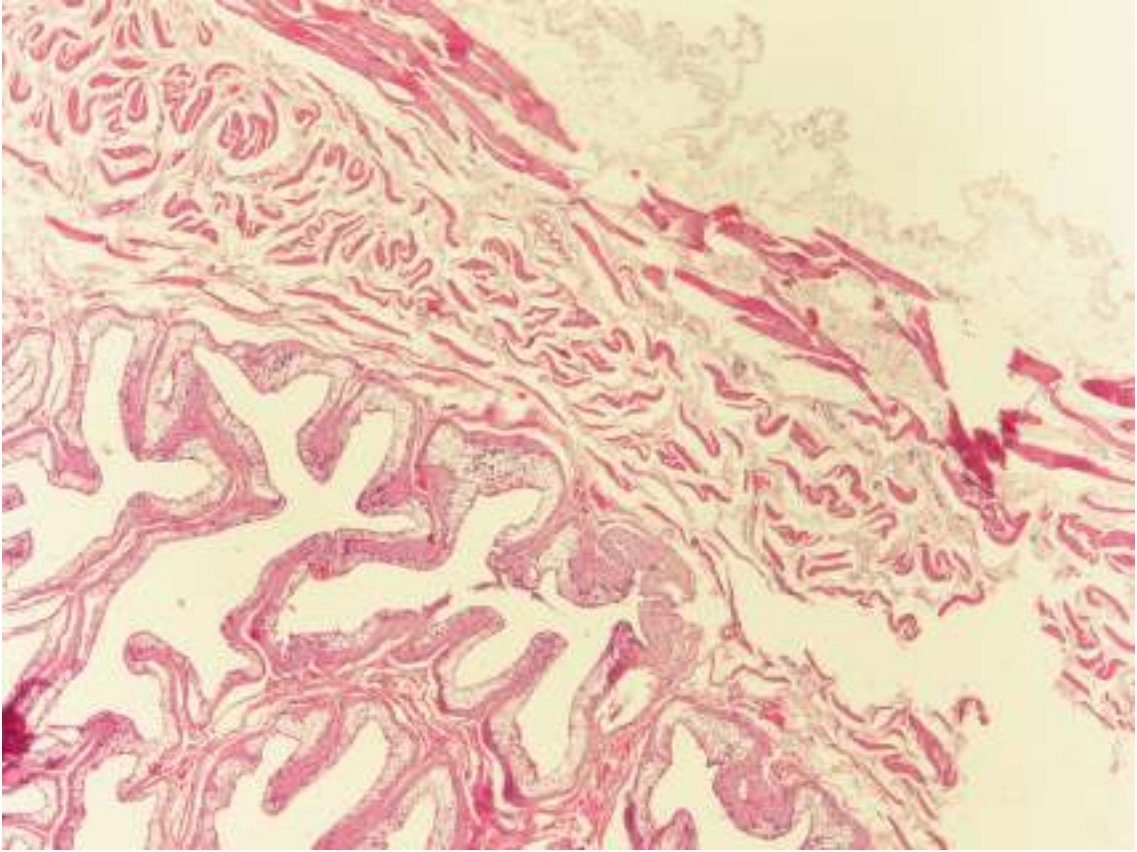
Tablo-5:Grupların serum ve doku MDA değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Serum MDA (μ mol/L)	3.25 \pm 1.51	5.86 \pm 2.58	2.8 \pm 1.32	0,001
Doku MDA (μ molar/gr)	132.3 \pm 65.2	398 \pm 203.6	109.1 \pm 58.9	0,001

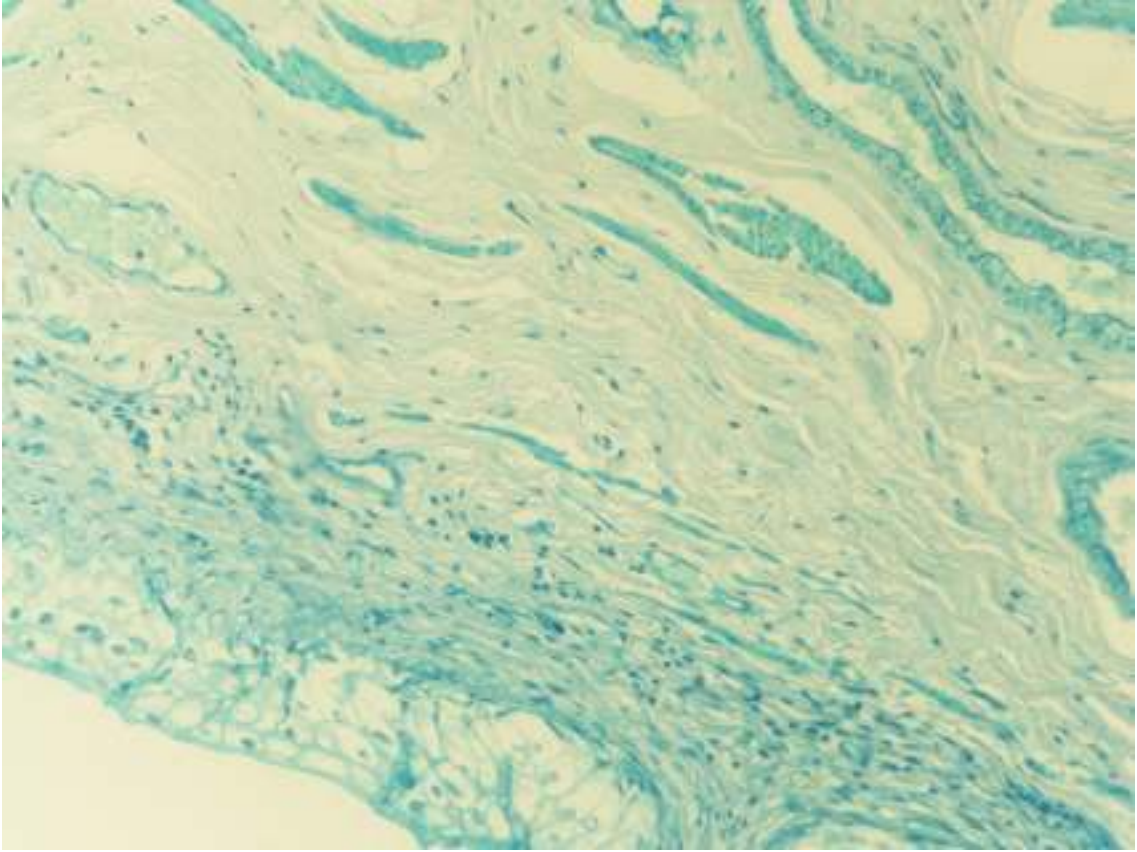
Serum MDA değerleri**Grafik 3.** Serum MDA değerleri**Doku MDA değerleri****Grafik 4.** Doku MDA değerleri

Gruplar plazma MDA değerleri açısından değerlendirildiğinde; Grup 2'de grup 1'e göre artma, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p=0.001$). Yine grup 2'de grup 3'e göre artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo-5).

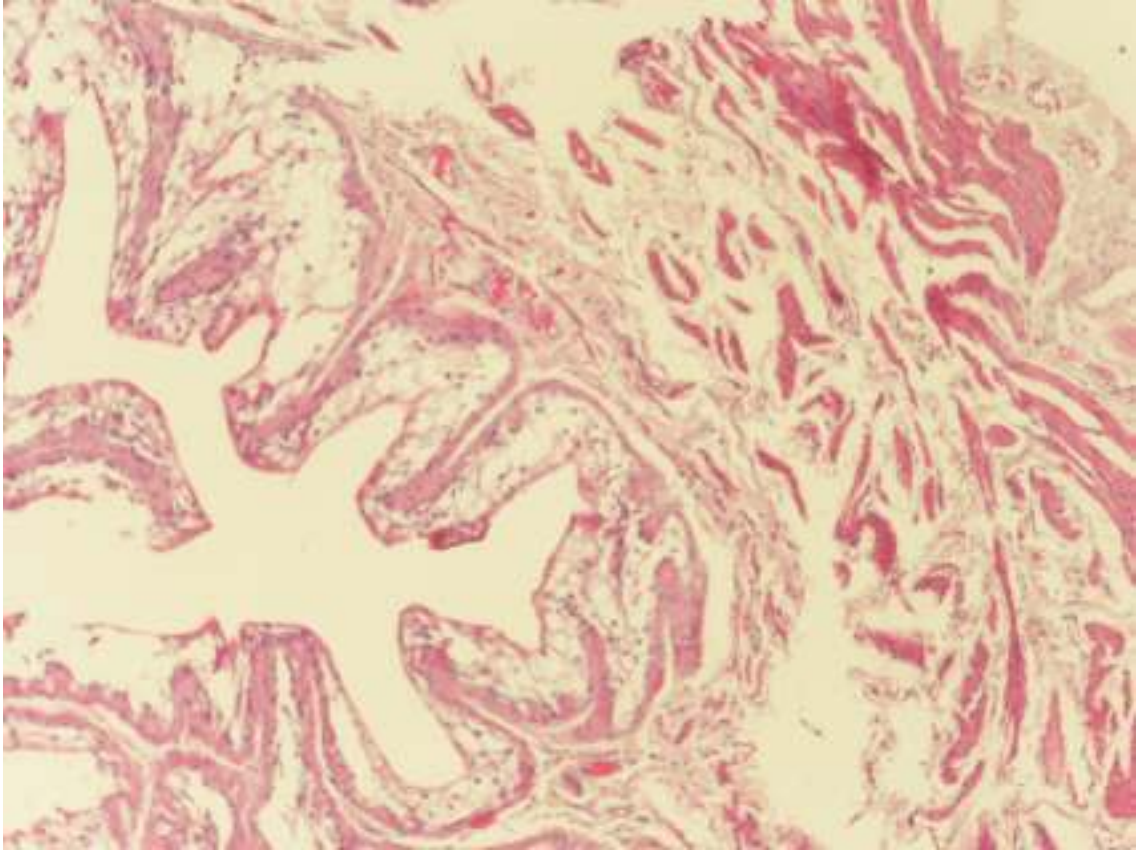
Bu bulgular sonucunda, kimyasal sistit tedavisinde, 500 mg/kg dekspantenol içeren %0.9 NaCl solüsyonunun intravezikal instillasyonu ile antioksidan etki gösterdiği, serum ve doku MDA değerlerinde anlamlı olarak düşmeye neden olduğu saptandı.



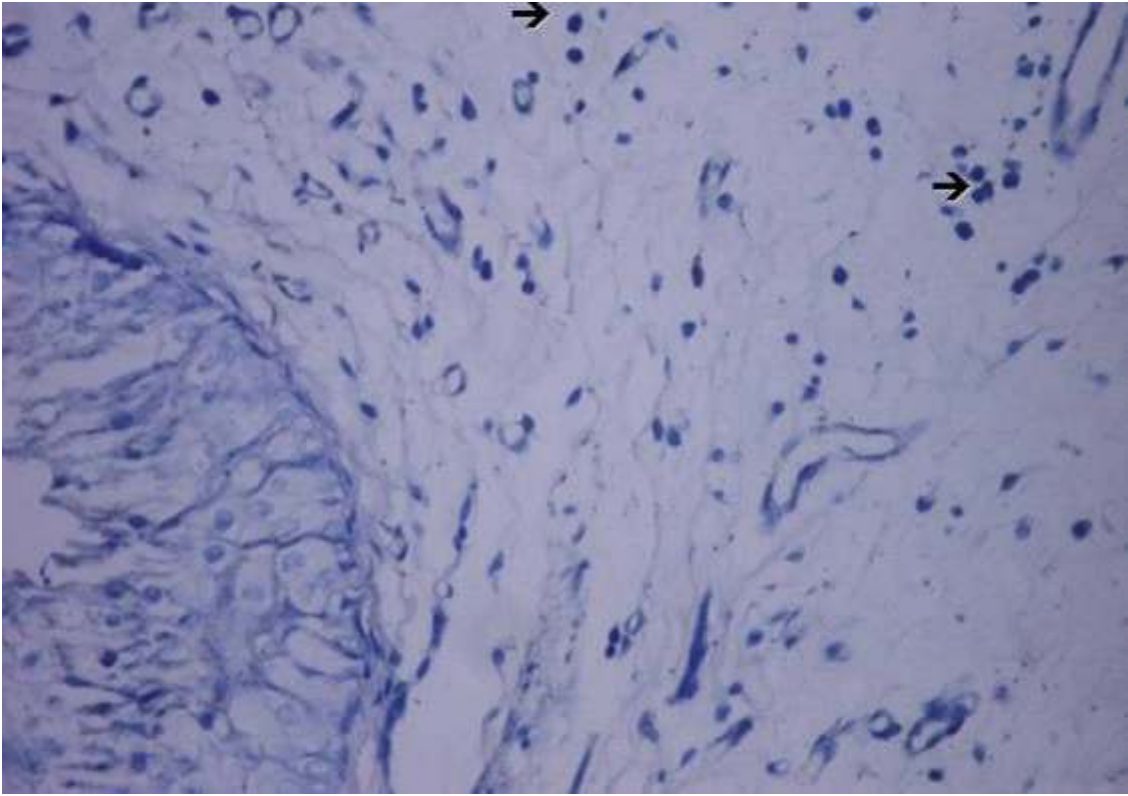
Resim-1: Kontrol grubu. (*Hematoksilen & Eosin ile grup III. Normal mukozal yapılar*)
(x 40).



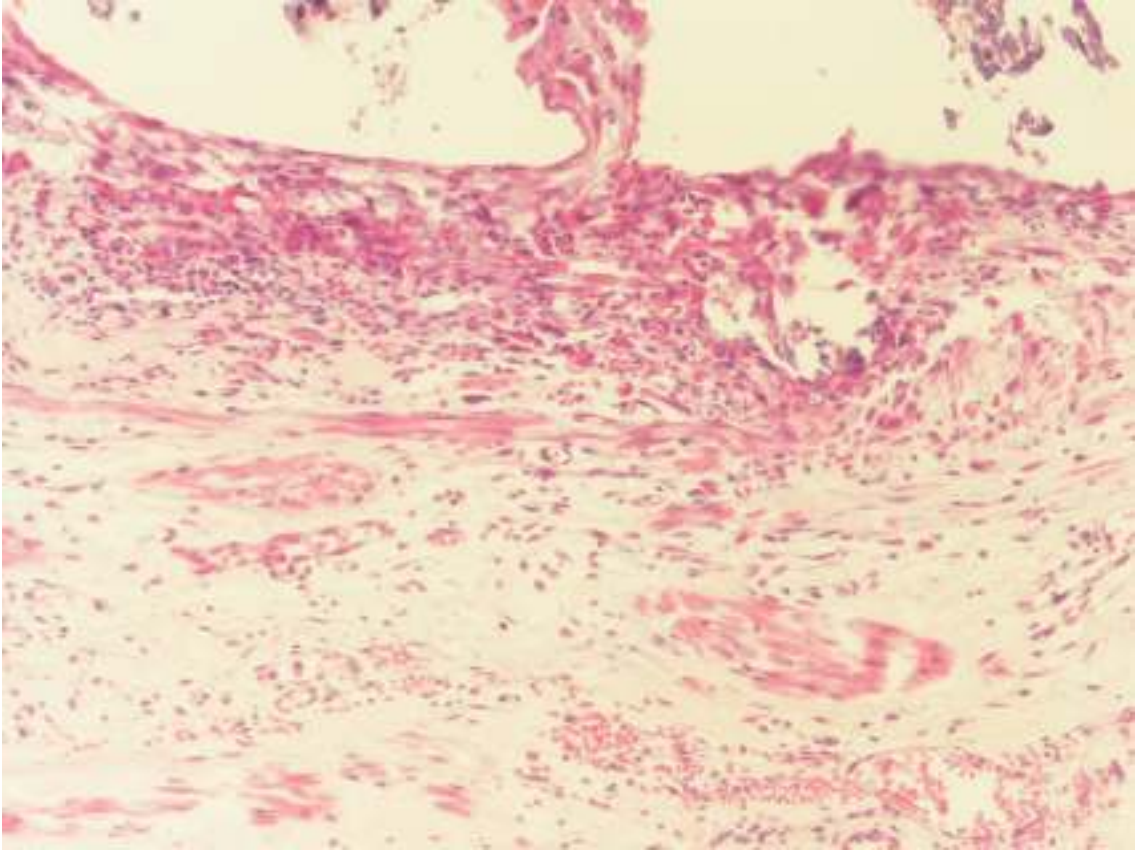
Resim-2: Kontrol grubu (*Toluidin mavisi ile grup III. Normal mukozal bütünlük ve mast hücreleri*) (x100)



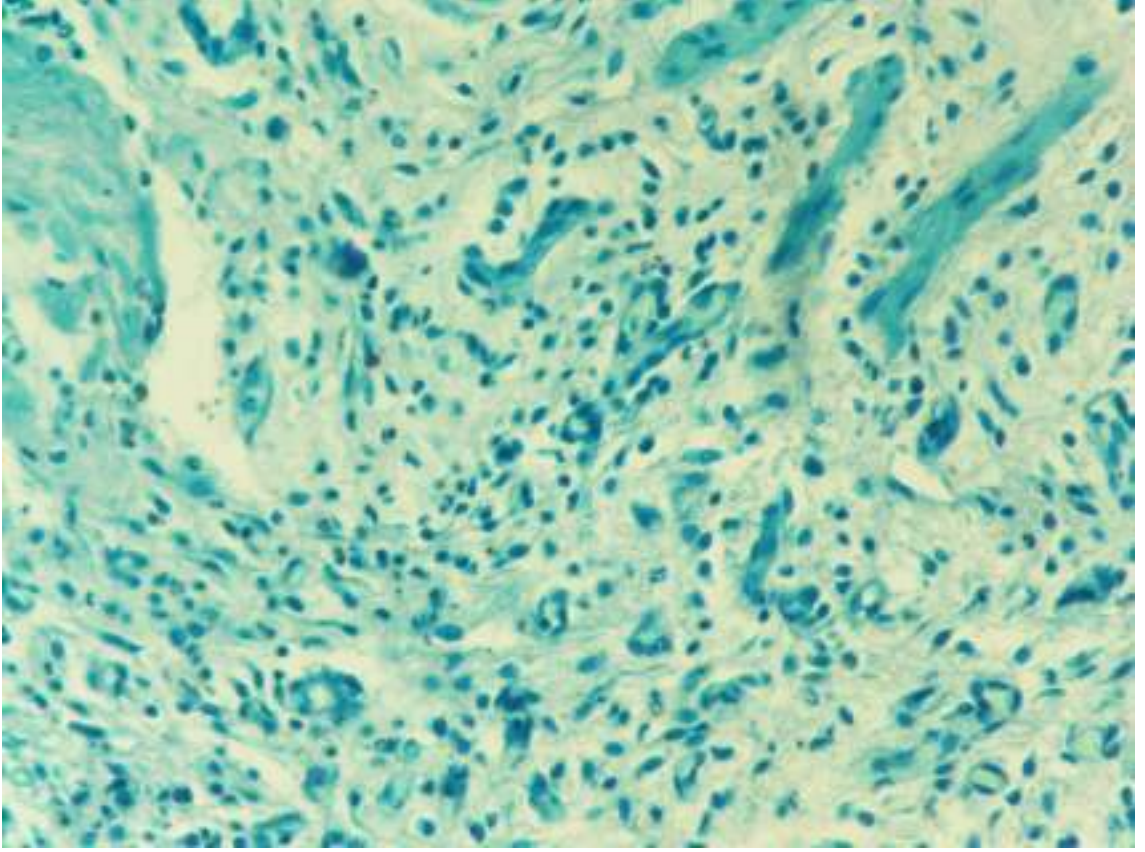
Resim-3: *Sınırlı enflamatuvar değişiklikler, normale yakın mukozal bütünlük, sınırlı lökosit hücreleri. (Hematoksilen & Eosin ile grup I'de lökosit hücre yapıları)(x 200).*



Resim-4: *Sınırlı enflamatuvar değişiklikler, normale yakın mukozal bütünlük, sınırlı mast hücreci. (Toluidin mavisi ile grup I'de mast hücre yapıları) (x 400).*



Resim-5: Oluşan enflamasyona bağlı bozulmuş mukozal bütünlük, çok sayıda lökosit hücreleri (Hematoksilen & Eosin ile grup II'de lökosit hücre yapıları).(x 200).



Resim-6: *Oluşan enflamasyona bağlı bozulmuş mukozal bütünlük, çok sayıda mast hücreleri (Toluidin mavisi ile grup II'de mast hücre yapıları) (x 200).*

5. TARTIŞMA

İnterstisyel sistit geçmişte küçük bir problem olarak görülse de günümüzde tanı yöntemlerinin gelişmesiyle sanılanın aksine birçok orta yaştaki kadının hayat kalitesini ciddi şekilde bozan semptomlar kompleksidir.

Sendromun tanısında kullanılan NIDDK kriterlerine göre hastalarda birçok hastalığın ekarte edilmesini gerektirmektedir (4,29). 1987 yılında oluşturulan NIDDK kriterlerinin gerekliliği günümüzde halen tartışma konusudur (95). Çeşitli alternatif kriterler (Interstitial cystitis data base study-ICDB Study) ile nispeten daha katı olan NIDDK kriterlerinde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Halen sendrom ile ilgili olarak tanı kriterlerinde tam bir fikir birliği sağlanmış değildir (4,95). Bazı otörler herhangi bir kriter kullanmadan sadece semptomatoloji ve sistoskopi ile diğer hastalıklar dışlanarak İS tanısı konulabileceğini söylemektedirler (40).

Sendromun saptanma yaşı yaklaşık 4. dekattır (4). Driscoll ve arkadaşları (96) çalışmalarında İS'in saptanmasında ortalama yaşı 44 olarak vermişlerdir. Yine aynı çalışmada semptomların başlangıcından sonra geçen süre 5 yıl olarak bulunmuştur.

Kyoto'daki İS konulu uluslararası toplantıda, İS' in tanı ve tedavisine yönelik bilimsel temeller gözden geçirilmiş, bir çok tanı ve tedavi yönteminin yetersiz olduğu onaylanmıştır (97).

Stahelin ve arkadaşlarının (98) 1972'de lüminal membran geçirgenliğinde bariyer oluşturabilecek lipid veya benzeri yapıların önemini belirtmelerinden sonra, Parsons ve arkadaşları, mesane epitel yüzeyini örten ve glikozaminoglikanlardan oluşan yüzey mukus tabakasının, bakteri veya potansiyel zararlı idrar içeriklerine karşı birincil savunma mekanizması olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, İS'li hastalarda GAG'ların yetersiz üretimi sonucunda idrarla atılım oranının azaldığı ve bunun da tanıda yararlı bir kriter olabileceğini öne sürmüşlerdir (98).

Yakın bir zamana kadar interstisyel sistit araştırmalarında yalnızca klinik materyal kullanılabilirken, deneysel çalışmalarla birlikte hayvan modelleri

oluşturulmuştur. İlk olarak otoimmün fare modeli (99), kobay modeli (100) ve kedigillerde doğal olarak görülen "*feline*" modelin bildirilmesinden sonra Parsons ve arkadaşları tarafından, sıçanlarda protamin sülfat ve lipopolisakkarid verilmesi ile oluşan mesane hasarı modeli ortaya atılmıştır (101).

Yapılan bir çok hayvan deneylerinde oluşturulan kimyasal sistitin gerek lökosit sayıları gerekse mast hücre sayıları yönünden de karşılaştırıldıklarında intersitisyel sistit ile benzerlik gösterdiği, bu yüzden de intersitisyel sistitin hayvan modeli oluşturulabileceği ve çalışmaların bu şekilde yapılacağı bir çok çalışmada gösterilmiştir. İntersitisyel sistit modeli, protamin sülfat, sisklofosfamid, HCL ve sükralfat ile oluşturulabilmektedir (92,100-102). Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada intersitisyel sistit oluşturmak için HCL kullandık ve patolojik olarak İS ile benzerlik literatürler ile uyumlu bulundu.

Parsons ve arkadaşları (103) daha önceleri interstisyel sistitli hastalarda yaptıkları çalışmalarda protamin sülfat ile glikozaminoglikan inaktivasyonuna değinmişlerdir. Yüzey GAG tabakasının bildirilen çok sayıda fonksiyonu arasında, yüzeye madde tutunmasına engel olması ve transepitelyal molekül hareketlerinin düzenlenmesi sayılabilir. Negatif yüklü sülfat içeren bu polisakkaridler, yüksek oranda hidrofilik özellikte olduklarından, hücre yüzeyi ile idrar arasında, fiziksel bir bariyer niteliğinde ince bir tabaka oluşturmaktadırlar.

İntersitisyel sistitte mast hücrelerinin rolüne ait farklı görüşler bulunmaktadır (44). Kontrollere oranla İS'li hastalarda mast hücre sayısı artışı bildirilse de diğer mesane hastalıkları ile karşılaştırıldığında durum tartışmalıdır (44). İS'te mast hücrelerinin sayıca artışından çok aktivasyonu (degranülasyon göstermesi) ayırt edici bir özellik olarak düşünülmektedir. Teoharides'in İS'te mast hücrelerinin aktivasyonuna dair ışık ve elektron mikroskopik çalışması, bu çalışmamızdaki mesane hasarı grubunda gözlenen mast hücre artışı ve degranülasyonu ile uyumludur (43).

İS'te neredeyse hastaları takip eden hekim sayısı kadar farklı sayıda tedaviyi belirleme yolları vardır. Şu anda literatürden elde edilecek bilgilerle teşhis ya da tedaviyi formüle edebilecek standart yaklaşımlar ya da hatta "en iyi uygulama" yaklaşımları düzenlemek çok kolay değildir.

Genel bir kural olarak nadir izlenen Hunner ülserlerinden transüretal fulgurasyonu ya da rezeksiyonu haricinde, cerrahi son seçenek olmalıdır. Hastalığın

doğal öyküsü nedeniyle, en iyisi belli tedavi seçenekleri arasında dikkatlice ilerlemektir.

Yeni teşhis edilmiş hastaları eş zamanlı olarak çok sayıda ilaca başlatmak beraberinde bir takım sorunlar da getirmektedir ve otörler en azından başlangıç aşamasında sadece bir tedavi yönteminin uygulanması gerektiğini savunmaktadırlar. Bu tip bir yaklaşım hastalığın doğal seyrini tedavi yönteminin müttefiki durumuna getirir. Hekimler hastalannın aktivitelerini maksimum düzeye çıkarmalarını ve yaşamlarını mümkün olduğunca normal yaşayarak, içinde buldukları durumun esiri haline gelmemeleri doğrultusunda yönlendirmelidirler. Bazı aktivitelerin ya da yiyeceklerin semptomları arttırdığı biliniyorsa da, hastalığın doğal seyrini negatif yönde etkileyen bu tip bir etken ortaya konamamıştır. Hastalar semptomların arttığı dönemde kendilerine zarar verdikleri düşüncesi ile suçluluk duygusuna kapılabilirler, bunu önlemek için de kendi yaşam biçimlerini yeniden düzenlerken ve denerken kendilerini özgür hissetmelidirler. Katı kısıtlamalar ve diyet, belli hastalarda semptomlarda iyileşme yaptığı kesin olarak bilinmiyorsa uygulanmamalıdır. Kural olarak, eğer hasta ilk yapılan diagnostik distansiyon ve kişisel yardım protokollerinden fayda görmüyorsa, tedaviye noninvaziv bir yolla başlamak için, oral olarak amitriptilin ya da hidroksizin başlanabilir. 6 ile 10 hafta arasında yeterli cevap alınamayan ya da tedaviyi tolere edemeyen hastalarda oral sodyum PPS başlanabilir. Eğer hiç bir yanıt yoksa antihistaminik ya da trisiklik antidepresan kesilebilir, sınırlı bir yanıt varsa kullanılmaya devam edilebilir. Sodyum PPS'in hastaların yaklaşık 1/3'ünde etkili olması beklenir. Eğer 6- 9 ay içerisinde herhangi bir yanıt yoksa daha fazla devam etmenin hiç bir yararı yoktur. İntravezikal tedaviler önemli bir ikinci basamaktır. İntravezikal bupivakain ve uzun dönem hastanın kendisi tarafından intravezikal olarak verilen heparin kullanımının da taraftarları vardır ve BCG kullanımını devam eden çalışmaların sonuçları belirleyecektir.

Majör cerrahi bir girişim yapılmadan önce bir ağrı merkeziyle yapılacak konsültasyon ve analjezik kullanımı düşünülmelidir. Bir kişinin yalnız olmadığını bilmesi, hem hekime hem de hastaya bu hastalığın problemleriyle uğraşmada ve çözümünde çok yararlıdır ve bu bağlamda İnterstisyel Sistit Derneği ve Ulusal Sağlık Enstitüsünün destekleri çok önemlidir.

Pantotenik asitin, metabolik yollardaki rolünden dolayı normal epitelyal fonksiyonlar için gerekli olduğu bilinmektedir. Antienflamatuvar ve antioksidan etkileri

yapılan çalışmalarla ispatlanmış (77,104,105) ve bizim yaptığımız çalışmada da bu etkisi net olarak gösterilmiştir.

Vücutta gelişen mukozal hasar ve yaranın iyileşmesinde fibroblastların proliferasyonu önemli bir faktördür. Dekspantenol ile yapılan in vitro deneylerde insan fibroblastlarının proliferasyonu kanıtlanmış (75,78), ayrıca in vitro insan gingival fibroblastlarında dekspantenol merheminin (%0.5-10'luk konsantrasyonlarda) etkisi tanımlanmıştır (78). Diğer birçok in vitro çalışmada; pantotenik asit veya türevlerini içeren kültürlerde, kollajen sentezi, fibroblastların tutunması, hücre göçü ve artmış proliferasyon gösterilmiştir (75). Ebner, yara iyileşmesinde dekspantenol tedavisi ile epitelizasyonun hızlandığına işaret etmiştir (78). Dekspantenolün bu özelliğinin deneysel oluşturulan sistit üzerine de yararlı etkilerinin olacağını ve mukozal hasarın iyileşmesinde yardımcı olabileceğini düşündüğümüzden dolayı bu çalışmayı yaptık ve sonucunda gördük ki dekspantenol, hem mukozal bütünlüğü korumada hem de antioksidan özellik olarak sistit oluşturulan deneklerde oldukça etkili bir ilaçtır.

Verse ve arkadaşları (79) dekspantenolü nazal sprey olarak kullanmış ve mukosilier klirensi artırdığını gözlemiştir. Hosemami ve arkadaşları (81) parsiyel etmoidektomi geçirecek olgularda normal yara iyileşmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Biro ve arkadaşları dekspantenolün cilt korumadaki etkinliğini göstermiştir.

Rastgele çift-kör plasebo-kontrollü çalışmada dekspantenolün epidermal koruyucu fonksiyonlarda, iki farklı lipofilik araçla formülasyonunun topikal etkisi in vivo olarak çalışılmış (78). 7 günlük dekspantenol tedavisi ile transepidermal su kayıpları azalmış ve stratum korneum hidrasyonu düzelmiştir (78).

Dekspantenolün anti-inflamatuvar aktivitesinden dolayı, bebek bakım preparatlarına ve güneş sonrası koruyucuları gibi çeşitli kozmetik ürünlerine eklenmiştir (78,106). Bununla birlikte klinik ve deneysel çalışmaların sonucu belirsizdir; %4.2'lik pantenol merhem ultraviyole radyasyonu sonunda gelişen inflamasyonun oluşmasında ve ilerlemesinde koruyucu etkiye sahip değildir ve dekspantenol kremin radyoterapi sırasında yararlı etkisi yoktur. Tersine dekspantenol yüklü küçük partiküller plaseboya göre daha üstündür (78,81). Bununla ilişkili deneysel UV-bağımlı eritem üzerine anti-inflamatuvar etkileri doza bağımlıdır. Yine invitro çalışmalarda mukozal hasar üzerinde test edilen rutin konsantrasyonlarda mitotik indeks artmış; bununla birlikte en

önemli etki en düşük konsantrasyonda (%0.5) elde edilmiştir. Merhemin en yüksek konsantrasyonunda en düşük etki gözlenmiştir.

Dekspantenol fibroblast hücre kültürlerinde, hücre koruyucu etkiyle ve fibroblast hücrelerini aktifleyerek yara iyileşmesi faaliyeti gösterir (78). Dekspantenol venöz hastalıklar ve spor yaralanmalarının tedavisinde kullanılan topikal preparatların bir bileşenidir. Dekspantenol diğer aktif maddelerin ciltten emilimini kolaylaştırmak için eklenmiştir. Yaşlanmış cildi olan 5 yaşlı bayanda yapılan bir çalışmada, A vitamini, suyağ emülsiyonu, E vitamini, üre ve pantenol ile tedavi edilen cilt alanlarında önemli klinik ve histolojik iyileşme gözlenmiştir (78). Pantenol oftalmik jel veya %5'lik pantenol göz merhemi ile korneal erezyonların ve dekspantenol ile göz kuruluğunun tedavisinde pozitif klinik deneyimler rapor edilmiştir.

Genel olarak dekspantenol atoksik olarak sınıflandırılabilir (78,80). Bununla birlikte bir vakada yan etkiler rapor edilmiştir. Dekspantenol ile allerjik ve iritatif reaksiyonlar görülebilir (79,80). Bir hastada dekspantenole duyarlılaşma, pantotenik asitin oral alımı sonucunda bir vakada ellerde egzema ve bir hastada da kontakt üritiker rapor edilmiştir.

Dekspantenolün lipid peroksidasyonu üzerine anlamlı derecede etkisi olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

Etensel ve ark. (104) yaptığı hayvan çalışmasında testis torsiyonu oluşturulan gruba dekspantenol verilmiş ve daha sonra detorsiyone edilerek doku ve serum MDA değerlerine bakılmış. Dekspantenol 500 mg/kg verilen grupta serum ve doku MDA değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuş.

Yine Etensel ve ark. (105) yaptığı başka bir çalışmada torsiyon oluşturulup dekspantenol verilen tekrar sonra detorsiyone edilen testiste 60 gün sonra atrofi olup olmadığı araştırılmış ve dekspantenol verilen grupta atrofi olmadığı, hiçbir şey verilmeyen grupta ise atrofi olduğu gözlenmiştir.

Pantotenik asitin (B5 vitamini) alkol şekli olan dekspantenol lokal uygulamalarda mitoz bölünmeyi artırarak yaranın iyileşmesini hızlandırır. Bu amaçla Akdeniz ve ark. (107) yaptığı çalışmada çekal abrazyon oluşturulan ratlarda intraperitoneal ve intravenöz uygulanan dekspantenolün peritoneal adezyon oluşumu üzerine ve peritoneal fibrinolitik sistem üzerine etkisi araştırılmış. Bir gruba periton açılmadan önce ve sonra intarperitoneal olarak dekspantenol verilmiş. Diğer bir gruba

ise operasyondan önce ve sonra 10 gün intravenöz dekspantenol tedavisi verilmiş. Sonuçta intraperitoneal verilen grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yapışıklıklarda azalma olduğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada fibrinolitik sistemi değerlendirmek için doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), ve peritoneal iyileşmeyi değerlendirmek için de hidroksiprolin düzeyleri çalışılmış. tPA'da kontrol grubuna göre dekspantenol verilen gruplarda anlamlı olarak yükseklik saptanmış. PAI'da anlamlı fark saptanmamış. Hidroksiprolin düzeyleri de intravenöz verilen grupta düşük saptanmış, diğer gruplarda istatistiksel olarak fark saptanmamış. Sonuç olarak dekspantenolün fibrinolitik sistem üzerine olumlu etkileri olduğu aynı zamanda intraperitoneal olarak uygulandığında adezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (107).

Çalışmamızda dekspantenol tedavisi uygulanan grupların mesanelerinde, normale yakın mukozaya, sağlam epitel ve bazal membran tabakasının varlığı gözlenmiştir. Ayrıca lipid peroksidasyon ürünü olan serum ve doku MDA seviyeleride incelenmiş ve her ikisinde de anlamlı derecede sistit grubuna göre düşüklük saptanmıştır. Dekspantenolün bu etkilerini, oksidatif stresi azaltıcı, fibroblast proliferasyonu ve kollajen formasyonunu arttırıcı, antienflamatuvar etkisi sonucu ödemi azaltıcı etkisi ile oluşturduğu düşünülmektedir.

Literatür verilerini incelediğimizde, kimyasal sistit oluşturulan deneklerde % 0.9 NaCl'ün İS tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir (92). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %0.9 NaCl tedavisinin lökosit ve mast hücrelerinin sayısını etkilemediği gösterilmiştir (Tablo-3). Literatür verilerinde, İS'te yalnız dekspantenol tedavisi ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan orijinal nitelikli olup, bulgularımız dekspantenol tedavisinin söz konusu enflamatuvar hücreleri kontrol grubuyla kıyaslanabilir düzeyde azalttığı yönündedir (Tablo-3).

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

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

- İntravezikal dekspantenol tedavisi ile inflamatuvar hücrelerden olan mast ve lökosit hücrelerinin baskılandığı, mesane mukoza bütünlüğünün korunduğu ve böylece histopatolojik düzelmeye sağlandığı gösterilmiştir.
- İntravezikal dekspantenol tedavisi ile lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın serum ve doku düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu da bize dekspantenolün antioksidan özelliğini bariz bir şekilde göstermektedir.
- İntravezikal dekspantenol tedavisi, kullanım kolaylığı, yan etkilerinin az olması, maliyetinin ucuzluğu, ayaktan uygulanabilir olması ve bakımından, İS tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olabilir.
- İnterstisyel sistit günümüzde halen etiyolojisi kesinleşmemiş, mesanenin multifaktoriyel, enflamatuvar bir hastalığı olmakla beraber mevcut tedavi yaklaşımları ile hastalığı tedavi eden hastalarda standart tedavi protokolleri tam olarak oluşmamıştır.
- İnterstisyel sistit tedavisinde kullanılan diğer medikal yaklaşımlarla, intravezikal dekspantenol kombinasyon tedavisi sonuçlarını değerlendiren kapsamlı çalışmalarla beraber, dekspantenol tedavisinin uzun dönemdeki etkilerini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Lewis Warren H, The Urinary Bladder. In: Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH. Anatomy of the human body by Henry Gray (37^{ed}).Churchill Livingstone London 1989, 1416-1421.
- 2-Acewel T C, Christmas T J: Interstitial Cystitis-An Update: BJU 1996;78:813-820.
- 3-Bade J, Ishizuka O, Yoshida M: Workshop 8 Future research needs for the definition /diagnosis of IC. Int. J Urol. 2003;10:31-34.
- 4-Patrick C, Walsh MD, Campbell's Urology. Saunders Publ. 8th edition 2005; 631-671.
- 5-Nancy MB, Reza SM: Eosinophilic Cystitis in adults. J Urol. 2001;165:805-807.
- 6-Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl T J: Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. J Urol. 1998;160:1663-1667.
- 7-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. J Urol. 1988;140:203- 206.
- 8-Gary C, Frank ES, David JH, Sharon G: Epidemiology of interstitial cystitis: A Population Based Study J Urol. 1999;161:549-552.
- 9-Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. J Urol. 1999;161:549-552.
- 10- Leppilahti M, Teuvo LJ, Heini H. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in Women. A Population Based Study in Finland. J Urol. 2002;168:139-143.
- 11-Mikael L, Teuvo LJ, Tammela, Heini Huhtala A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women. A Population Based Study in Finland. J Urol. 2002;168:139-143.

12- Roberts R, Bergstralh EJ, Bass SE. Incidence of physician-diagnosed "Interstitial cystitis in Olmsted county: A Community-Based Study: BJU. 2003;91:181-185.

13- Slobodov G, Feloney M, Gran C. Abnormal expression of molecular markers for bladder impermeability and differentiation in the urothelium of patients with interstitial cystitis. J Urol. 2004;171:1554-1558.

14- Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A. Depressive symptoms and quality of life in interstitial cystitis patients. J Urol. 2002;167:1763-1765.

15- Merwe JD. Interstitial Cystitis and associated Disorders: Icpn Publ Neurol. 2004;2; 98-100.

16- Merwe JD. Interstitial Cystitis and gastrointestinal disorders: Icpn Publ Neurol. 2004; 3: 187-190.

17- Erickson DR, Morgan KC, Ordille A. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2001;166:557-562.

18- Yvonne LM, Ichiro K, Meir JS, Graham AC. Quality of life among women with interstitial cystitis. J Urol. 2000;164:423-427.

19- Agarwal M, Dixon RA. A study to detect gardnerella vaginalis DNA in interstitial cystitis. BJU. 2001;88:868-870.

20- Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Subtypes of bladder mast cells in IC: Int. J Urol. 2007; 292-298.

21- Kurtoglu B, Yorukoglu K, Sevinç M. İntersitisyel sistitin patogenezi üzerine histokimyasal ve immünohistokimyasal bir çalışma. Turgut Ozal Tıp Merkezi Dergisi. 1998;5:2-39.

22- Acewel TC, Christmas TJ. Interstitial Cystitis-An Update. BJU. 1996;78:813-820.

23- Parsons C, Sally L, Bautista, Paul C, Stein. Cyto-Injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. J Urol. 2000;164: 1381-1384.

- 24- Parsons C, Bullen M, Kahn BS. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity: *Obstetric Gynecol.* 2001;98:127-132.
- 25- Parsons C, Greene R, Chung W. Abnormal urinary potassium metabolism in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2005;173:1182-1185.
- 26- Parsons C, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barne G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1998; 159:1862-1865.
- 27- Sun Y, Chai TC. Effects of dimethyl sulphoxide and heparin on stretch-activated ATP release by bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *Int BJU.* 2002;90:381-385.
- 28- Bemie JE, Hagey S, Albo ME. The intravesical potassium sensitivity test and urodynamics: Implications in a large cohort of patients with lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2001;166:158-161.
- 29- Parsons C, Greene R., Chung W. Abnormal urinary potassium metabolism in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2005;173:1182-1185.
- 30- Lutgendorf SK, Jerilyn M, Latini NR. Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *J Urol.* 2004;172:227-231.
- 31- Sugaya K, Nishijima S, Yamada T. Molecular analysis of adrenergic receptor genes and interleukin-4/interleukin-4 receptor genes in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2002;168:2668-71.
- 32- Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE. Diurnal variations and symptoms in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2002;167:1338-42.
- 33- Parsons C, Dell J, Stanford EJ. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002;60:573-578.
- 34- Rabe H, Gotoh M, Momose H. Workshop Cystoscopy, hydrodistention: what is their place to be in the diagnosis of IC? *Int. J Urol.* 2003;10:16-18.

35-Irwin P, Jakei M, Sugino Y. Workshop urodynamics on IC: Int. J Urol. 2003;10:19-23.

36-Tamaki M, Saito R, Ogawa O. Possible mechanisms inducing glomerulations in IC: Relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth Factors. J Urol.1998;172:945-948.

37- Logadottir YR, Ehren I, Fall M. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. J Urol. 2004;171:1148-1151.

38-Ralph P, Magnus F. Toward a precise definition of interstitial cystitis:further evidence of differences in classic and nonulcer disease. J Urol. 2002;167;2470-2472.

39- Mishra N, Meijlink J. International survey on interstitial cystitis. Int J Urol. 2003;10:59-60.

40- Parsons C: Interstisyel sistitin saptanması ve tedavisine yönelik kanıta dayalı stratejiler. Güncel Üroloji Ocak,Şubat, Mart 2003;37-44.

41-Barbalias GA, Liatsikos EN, Athanasopoulos A, Nikiforidis G. Interstitial cystitis: Bladder training with intravesical oxybutynin. J Urol. 2000;163:1818-22.

42-Yamada T, Murayama T, Andoh M. Adjuvant Hidrodistension under epidural anesthesia or IC. Int. J Urol. 2003;10:463-468.

43- Theoharides TC, Sant GR, El-Mansouiy M, Letoumeau R, Ucci A, Meares E. Activation of Bladder Mast Cells in Interstitial Cystitis: A Light and Electron Microscopic Study. J. Urol. 1995;153:629-636.

44-Sant GR, Propert J, Hanno M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2003;170:810-815.

45-Thilagarajah R, Witherow R O'N. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomised, double-blind placebocontrolled trial. Int BJU 2001;87:207.

46-Pares DS, Sharma C, Womark. Cimetidin in painful bladder syndrome: a histopatological study. Int BJU 2001;88:183-186.

- 47-Oberpenning F, Ophoven A, Hertle L. Interstitial cystitis;an updatecurrent opinion Urology 2002;12:321-332.
- 48-Korting GE, Smith SD, Wheeler MA. A randomised double-blind trial of oral L-arginine for the treatment of interstitial cystitis. J Urol.1999;161:558-565.
- 49-Warren JW, Home LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis: J Urol.2000;163:1685.
- 50-Sadhukhan P, Tehetgen M, Rackley R. Sodium pentosan polysulfate reduces urothelial responses to inflammatory stimuli via an indirect mechanism. J Urol.2002;168:289-292.
- 51-Elmiron: Information for U.S. Physicians (homepage on the internet). Ortho Women's Healty & Urology. Available. <http://www.orthoelmiron.com/orthoelmiron/home.html> (2008).
- 52-Hanno PM. Analysis of long term elmiron therapy for IC. Urology. 1997;49:93-97.
- 53-Bade J, Laseur M, Nieuwenburg A. A placebo controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. Brt. J Urol., 1997;79:168.
- 54-Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. Urology. 2008;71:57-61.
- 55-Bouchelouche K, Nordling J. The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist Montelukast for the treatment of interstitial cystitis. J Urol. 2001;166:1734-1737.
- 56- Bouchelouche K, Kristensen B, Nordling J. Increased urinary leukotriene E-4 and eosinophil protein X excretion in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2001;166:2121-2125.
- 57-Jarvis B, Markham A. Montekukast a review of its therapeutic potential in persistent asthma: Drugs 2000;59:891-928.

- 58-Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW. Tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of over urinary tract dysfunction. *J Urol.*2001;166:914-8
- 59- Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *J Urol.*1998;159:1483-1487.
- 60- Hassouna M, Siegel SW, Lycklama Nyeholt A, Elhilali M, Van Kerrebroeck P. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms:a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol.* 2000;163:1849.
- 61- Peeker R, Haghsheno MA, HolmSng S. Intravesical bacillus Calmette-Guarin and dimethylsulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: A prospective, randomized double-blind study:*J Urol.* 2000;164:1912-1916.
- 62-Sun Y, Chai TC. Effects of dimethyl sulphoxide and heparin on stretch-activated ATP release by bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis: *Int. BJU* 2002;90:381-385.
- 63-Shiga KI, Hirano K, Nishimura J, Niuro N, Naito S, Kanaide H. Dimethylsulphoxide relaxes rabbit detrusor muscle by decreasing the Ca²⁺ sensitivity of the contractile apparatus. *Br. J Pharmacol.* 2007;151:1014-24.
- 64-Henry R, Patterson L, Avery N. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol.* 2001;165:1900-1903.
- 65-Riedl C,Knol M, Plas E. Electromotive drug administration and hydrodistention for the treatment of IC. *J. Endourol.* 1999;12:269-272.
- 66-Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, Irvine-Bird K. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2008; 102.
- 67-Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, et all. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Rev. Recent Clin trials.* 2008;3(2):126-9.

68-Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerveroot neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol.* 2001;165:884-6.

69-Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study: *J Urol.* 2003;169:1369-73.

70-O'Reilly B, Dwyer PL, Hawtorne G. Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with IC. *J Urol.* 2004;172:1880-1883.

71-Geirsson G, Wang YH, Lindström S, Fall M. Traditional acupuncture and electrical stimulation of the posterior tibial nerve. A trial in chronic interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(1):67-70.

72-Castello AJ, Crowe H. Supratrigonal Cystectomy and ileocystoplasty in management of interstitial cystitis: *Aust. J. Surg.* 2000;70:34-38.

73-Yamada T, Murayama T. Prognosis of conservative therapy of advanced IC; Experience of five cases: *Int. J Urol.* 2001;8:669-674.

74- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington. DC: National Academy Press: 1998.

75-Aprahamian M, Dentinger A, Stock-Damge C. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am. J Clin Nutr.* 1985;41:578-589.

76-Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium-D-pantothenate on migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblast in culture. *Int J vitam NutrRes.* 1999;69:113-119.

77-Barton Wright EC, Elliot WA. The pantothenic acid metabolism of rheumatoid arthritis *Lancet.* 1963;2:862-863.

78-Ebner F, Heller A, Rippke F. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(6):427-33.

79-Verse T, Klocker N, Riedel F. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment: A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *Hals Nasen Ohren Heilkunde* 2004;52(7): 611-615.

80-Sachs M, Asskali F, Lanaras C. The metabolism of panthenol in patients with postoperative intestinal atony. *Z Ernahrungswiss* 1990;29:270-83.

81- Biro K, Thaci D, Ochsendorf FR. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003; 49:80-4.

82-Kappus, H, Sies H. Toxic Drug Effects Associated With Oxygen Metabolism. Redox Cycling and Lipid Peroxidation. *Experientia*. 1981;37(12):1233-1358.

83-Yenikaya E. Beyin Tümörlü Hastalarda Serum ve Doku Lipid Peroksidasyonu ile Serum Askorbik Asit ve Demir Düzeylerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniv. Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, Ankara 1990.

84-Ko KM, Godin D. Ferric Ion-Induced Lipid Peroxidation in Erythrocyte Membranes: Effects of Phytic Acid and Butylated Hydroxytoluene. *Moll. Cell. Biochem.* 1990;95:125-131.

85-Yagi K. Lipid Peroxidase and Human Disease, *Chem. Physic of Lipids*. 1987;45: 337-351.

86-Van Bebber IPT, Boekholz WKF, Goris RJA. Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *J. Surg. Res.* 1989;47:471-475.

87-Halliwel B, Gutteridge WMC. "Free Radicals in Biology and Medicine". Oxford Medicine Press, 1999;246-351.

88-Akgül E, İlhan M, Halifeoğlu L. "Tip 2 diabetes melitusta lipit peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri", *Biyokimya Dergisi*. 1999;24(3):28-33.

89-Fisun C, Tahan V, Akaya A. Primer "Akciger kanserinde lipit peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi". *Tuberküloz ve Toraks Dergisi*. 1999;47:31-35.

90-Gutteridge JMC. "Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage". *Clinical Chemistry*. 1995;41:1819.

91-Stocker R, Frei B. "Endogeneous antioxidant defences in human blood plasma oxidative stress: Oxidants and Antioxidants". Academic Press. London, 1991:213.

92-Çayan S, Chermansky C, Schlote N, Sekido N, Nunes L, Dahiya R, Tanagho EA. The bladder acellular matrix graft in a rat chemical cystitis model: functional and histologic evaluation. *J Urol*. 2002;168:798.

93-Bjorling DE, Jerde TJ, Zine MJ, Busser BW, Saban MR. Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. *J Urol*. 1999;162: 231.

94-Draper HH, Handley M. MDA determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186:421-30.

95-Propert KJ, Schaeffer AJ, Brensinger CM. A prospective study of interstitial cystitis: Results of longitudinal follow-up of the interstitial cystitis data base cohort. *J Urol*. 2000;163:1434-9.

96-Driscoll A, Teichman MH. How do patients with interstitial cystitis present? *The J Urol*. 2001;166: 2118-2120.

97-Ito T, Tomoe H, Ueda T. Clinical symptoms scale for interstitial cystitis for diagnosis and for following the course of the disease. *Int J Urol*. 2003;10:24-S26

98-Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The Natural History of Interstitial Cystitis: A Survey of 374 Patients. *J. Urol*. 1993;140:465-469.

99-Bullock AD, Becich MJ, Klutke CG, Ratliff TL. Experimental Autoimmune Cystitis: A Potential Murine Model for Interstitial Cystitis. *J. Urol*. 1992;148:1951-1956.

100-Kim YS, Levin R, Wein A, Longhurst P. Effects of Sensitization on The Permeability of Urothelium in Guinea Pig Urinary Bladder. *J. Urol*. 1992;147:270-273.

101-Stein PC, Pham H, Ito T, Parsons CL. Bladder Injury Model Induced in Rats by Exposure to Protamine Sulfate Followed by Bacterial Endotoxin. *J. Urol*. 1996;155:1133-1138.

102- Acar D, Çayan S, Aktaş S, Tek M, Akbay E. The effect of tamoxifen on bladder function and histology, and the role of estrogen receptor β in a rat chemical cystitis model. *Neurourology and Urodynamics* 2007;26:309-316.

103- Lilly JD, Parsons L. Bladder Surface Glycosaminoglycans Is a Human Epithelial Permeability Barrier. *Surg. Gynecol. Obstet.*1990;171:493-496.

104- Etensel B, Özkısacık S, Özkara E, Kanıl A, Öztan O. Dexpanthenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury *Ped Surg Int.* 2006;177-181

105- Etensel B, Özkısacık S, Özkara E, Kanıl A, Öztan O. The protective effect of dexpanthenol on testicular atrophy at 60th day following experimental testicular torsion. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(3):271-5.

106-Grenier JF, Aprahamian M, Genot C. Pantothenic acid (vitamin B5) efficiency on wound healing. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982;4(1-2):81-5.

107- Akdeniz Y, Tarhan ÖR, Barut İ. Travmatize Barsak Modelinde İntraperitoneal ve İntravenöz Uygulanan Dekspantenolün Peritoneal Adezyon Gelişimi ve Peritoneal Fibrinolitik Sistem Üzerine Etkileri. *Travma Acil Cerrahi Dergisi.* 2007;13(2):94-100.