

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
İNERSTİSYEL SİSTİT MODELİNDE HİPERBARİK OKSİJEN
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Mehmet YILMAZ

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
İNERSTİSYEL SİSTİT MODELİNDE HİPERBARİK OKSİJEN
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Mehmet YILMAZ

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Aydın YENİLMEZ

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Mehmet YILMAZ'a ait "Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İnterstisyel Sistit Modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği" isimli çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ

Üroloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Aydın YENİLMEZ

Üroloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Cavit CAN

Üroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını benden esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Aydın YENİLMEZ' e teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve eğitimimde büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Metin KALE, Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ, Doç. Dr. Cavit CAN, Yrd. Doç. Dr. Barbaros BAŞESKİOĞLU' na teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca ihtisas eğitimimin ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum rahmetli Yrd. Doç. Dr. Mehmet TURGUT' u saygı ve rahmetle anıyorum. Ayrıca tez çalışmamda yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Erinç ARAL, Doç. Dr. Sema USLU, Yrd. Doç. Dr. Dilek BURUKOĞLU ve istatistiksel değerlendirmeleri yapan Doç. Dr. Canan BAYDEMİR' e içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yılmaz, M. Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan İnterstisyel Sistit Modelinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.

Çalışmamızda intravezikal hidroklorik asit kullanarak ratlarda deneysel interstisyel sistit modeli oluşturmayı ve hiperbarik oksijen tedavisinin interstisyel sistit modelinde etkinliğini göstermeyi amaçladık. Bu deneysel çalışmada toplam 30 adet spraque Dawley cinsi rat kullanıldı. 6 rat çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Her deney grubunda 8 adet rat olacak şekilde toplam 3 grup oluşturuldu. Grup 1: sadece intravezikal steril distile su verilen, Grup 2: sadece intravezikal hidroklorik asit verilerek interstisyel sistit oluşturulan grup. Grup 3: intravezikal hidroklorik asit ile interstisyel sistit oluşturulduktan sonra hiperbarik oksijen tedavisi verilen grup. Deney sonunda tüm gruplardaki ratların mesaneleri cerrahi olarak çıkarıldı. Mesane dokusu ışık ve elektron mikroskopisi ile değerlendirildi, TNF- α düzeyleri ELISA test kitiyle incelendi. Hiperbarik oksijen tedavisinin deneysel sistit modelinde görülen histopatolojik değişiklikleri düzelttiği ışık ve elektron mikroskopisi ile gösterildi. Ayrıca doku TNF- α düzeylerini azalttığı ancak mast hücre sayısını azaltmada etkisinin olmadığı görüldü. Hiperbarik oksijen tedavisinin interstisyel sistit hastalığındaki inflamasyonu azaltmada, gelişen histopatolojik değişiklikleri düzeltmede etkili olduğunu ve tedavide yer alması gerektiğini bu çalışmayla gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Rat, mesane, interstisyel sistit, TNF- α , mast hücre, hiperbarik oksijen, inflamasyon.

ABSTRACT

Yılmaz, M. Efficiency of Hyperbaric Oxygen Therapy on Experimental Induced Interstitial Cystitis in Rats. Eskisehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Urology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2012. In our study, we aimed to create an experimental model of interstitial cystitis in rats using intravesical hydrochloric acid and to show the effectiveness of hyperbaric oxygen treatment on experimental interstitial cystitis model. Total 30 Sprague Dawley rats were used in these experiments. There were 3 study groups, with 8 rats in each group. Group 1: only the group of intravesical sterile distilled water; Group 2: the group created interstitial cystitis with no treatment; Group 3: hyperbaric oxygen treatment group after the creation of interstitial cystitis with intravesical hydrochloric acid. After completion of experiments, bladders of all rats from all groups are removed surgically. Bladder tissue were evaluated with light and electron microscopy, and TNF- α levels were measured by ELISA test kit. Hyperbaric oxygen therapy improves the histopathological changes seen in experimental cystitis model demonstrated by light and electron microscope. In addition, we found reduced levels of TNF- α but there was no effect of reducing the number of mast cells. In this study we have shown that hyperbaric oxygen therapy is effective in reducing inflammation and, hyperbaric oxygen therapy is effective in correcting the histopathological changes in interstitial cystitis disease. We concluded that hyperbaric oxygen therapy should be included in the treatment.

Key Words: Rat, bladder, interstitial cystitis, TNF- α , mast cell, Hyperbaric oxygen, inflammation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Embriyolojisi	3
2.2. Mesane Anatomisi	4
2.2.1. Mesane Dolaşımı	5
2.3. Mesane İnnervasyonu ve Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi	6
2.3.1. Parasempatik Yollar	6
2.3.2. Sempatik Yollar	7
2.3.3. Somatik Yollar	8
2.3.4. Afferent Yollar	8
2.3.5. Yüksek Merkezler	8
2.3.6. Reseptörler ve Nörotransmitterler	10
2.3.7. Miksiyon Siklusu	11
2.4. Mesane Histolojisi	12
2.4.1. Mesane Duvarı Stroması	14
2.4.2. Mesane Duvarı Kollajeni ve Elastini	15
2.4.3. Mesane Duvarı Matriksi	15
2.4.4. Mesane Duvarı Kan Damarları	15
2.5. İnterstisyel Sistit	16
2.5.1. Tanım	16
2.5.2. Epidemiyoloji	19
2.5.3. İlişkili Hastalıklar	20

	Sayfa
2.5.4. Etiyoloji	20
2.5.5. Klinik	28
2.5.6. Patoloji	29
2.5.7. Teşhis	30
2.5.8. Marker çalışmaları	33
2.5.9. Tedavi	34
2.6. Hayvan Modelleri	47
2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	48
2.7.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	50
2.7.2. Yara iyileşmesine etkisi	50
2.7.3. İnfeksiyon üzerine etkisi (Antibakteriyel etki)	51
2.7.4. Antitoksik etkisi	51
2.7.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri	52
2.7.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulaması	52
2.7.7. Ürolojide HBO'nun Yeri	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Düzeni	54
3.2. Deney Protokolü ve Gruplar	55
3.3. Histolojik İnceleme	56
3.4. Elektron Mikroskopisi	57
3.4.1. Elektron Mikroskopi İle İncelenecek Dokunun Takip Prosedürü	57
3.5. Biyokimyasal İnceleme	60
3.6. İstatistiksel İnceleme	61
4. BULGULAR	62
4.1. Histolojik Bulgular	62
4.2. Biyokimyasal Bulgular	68
4.3. Elektron Mikroskopi Bulguları	69
4.4. Işık ve Elektron Mikroskopik Bulguların İstatistiksel Yorumlanması	76
4.5. Lezyon İndeks Skoru	82
5. TARTIŞMA	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
KAYNAKLAR	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Alfa
Ach	Asetilkolin
AMS/İS	Ağrılı mesane sendromu/interstisyel sistit
ATP	Adenozin trifosfat
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
B	Beta
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
EAU	Avrupa üroloji derneği
GABA	Gama-aminobütirik asit
GAG	Glikosaminoglikan
HBO	Hiperbarik oksijen
HCl	Hidroklorik asit
İSVT	İnterstisyel sistit veri tabanı
İP3	İnositol trifosfat
NIDDK	Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar
P2X	Pürinerjik reseptörler
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
5-HT	Serotonin

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Erkek mesane anatomisi.	5
2.2. Mesane innervasyonu.	6
2.3. Miksiyonun istemli nörolojik kontrolü.	9
2.4. Normal urotelyal epitel.	13
2.5. Mesane duvarı katlarının histolojik görünümü.	14
2.6. Hunner Ülseri.	17
2.7. Hidrodistansiyon sonrası sistoskopik görünüm.	32
2.8. HBO uygulama odası.	53
3.1. Tek bölmeli deney basınç odası.	54
4.1. Grup 1'e ait histolojik mesane kesitinin ışık mikroskopisi.	62
4.2. Grup 2'ye ait histolojik mesane kesitinin ışık mikroskopisi-1.	63
4.3. Grup 2'ye ait histolojik mesane kesitinin ışık mikroskopisi-2.	64
4.4. Grup 3'e ait histolojik mesane kesitinin ışık mikroskopisi.	65
4.5. Grup 1'e ait mesane mast hücreleri.	66
4.6. Grup 2'ye ait mesane mast hücreleri.	66
4.7. Grup 3'e ait mesane mast hücreleri.	67
4.8. Mesane mast hücre sayıları.	67
4.9. Doku TNF- α düzeylerinin gruplara göre dağılımı.	68
4.10. Grup 1'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopik görüntüsü.	69
4.11. Grup 2'ye ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopik görüntüsü.	70
4.12. Grup 2'ye ait mesanenin TEM görüntüsü ve yoğun vakuolizasyon.	71
4.13. Perinükleer sisterna dilatasyonu.	71
4.14. Grup 2'ye ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopik görüntüleri.	72
4.15. Grup 2'ye ait mesanenin TEM görüntüsü ve mitokondrial hasar.	73
4.16. Grup 3'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopik görüntüleri.	74
4.17. Grup 3'e ait mesanenin TEM görüntüsü ve rejenere GAG tabakası.	75
4.18. Grup 3'e ait mesanenin TEM görüntüsü ve olgun şemsiye hücreleri.	76
4.19. Işık ve elektron mikroskopik bulguların gruplara göre dağılımı.	82

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. NIDDK'nın interstisyel sistit için diagnostik kriterleri.	17
2.2. Non-nosiseptif ağrı: Karakteristik klinik bulguları.	24
2.3. Patolojik bulgularla hasta semptomları arasındaki ilişkiler.	29
2.4. İS' de önerilmeyen yiyecek ve içecekler.	35
2.5. Basıncın arteriyal oksijen üzerindeki etkisi.	50
3.1. Etil alkol serilerinden dokuların geçirilmesi.	58
3.2. Propilenoksit ile şeffaflaştırma.	59
3.3. Resin solüsyonunun hazırlanması.	59
3.4. Uranil asetat boyasının hazırlanması.	60
3.5. A Karışımı hazırlanması.	60
3.6. B Karışımı hazırlanması.	60
4.1. Mesane mast hücre sayısının gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri.	67
4.2. Doku TNF- α düzeylerinin gruplara göre dağılımı.	68
4.3. Epitel hasarı düzeyinin gruplara göre dağılımı.	77
4.4. Ödem düzeyinin gruplara göre dağılımı.	77
4.5. İnflamasyonun gruplara göre dağılımı.	78
4.6. Konjesyonun gruplara göre dağılımı.	78
4.7. Perinükleer Sisterna Dilatasyonunun gruplara göre dağılımı.	79
4.8. Vakuolizasyonun gruplara göre dağılımı.	79
4.9. Hücreler arası bağlantı bölgesindeki hasarın gruplara göre dağılımı.	80
4.10. Asimetrik unit membran yapısının gruplara göre durumu.	80
4.11. Kollajenizasyonun gruplara göre durumu.	81
4.12. Mitokondriyal hasarın gruplara göre dağılımı.	81
4.13. Lezyon indeks skoru.	83
4.14. Lezyon İndex Skoru-Mast Hücre Sayısı-TNF- α Değerlerinin İlişkisi.	83

1.GİRİŞ

İnterstisyel sistit (İS) primer olarak mesanede irritatif miksiyon semptomları (sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri, disüri) ve pelvik ağrı ile karakterize, tedavi edilebilir fakat esansiyel olarak tam kür sağlanamayan klinik bir tablodur. Ancak diğer etiyolojik faktörler ekarte edilmelidir (1).

Ondokuzuncu yüzyıldan beri bilinen bir patolojik antite olmasına rağmen henüz tanımı ve tedavisi üzerindeki tartışmalar devam etmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) son kılavuzunda İS terimi yerine Ağrılı mesane sendromu/interstisyel sistit (AMS/İS) ifadesini, inatçı işeme hissi yerine urgency ifadesinin kullanılmasını ayrıca hastalığın teşhis ve tedavisi için de bir algoritma önermiştir (2). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ise son kılavuzunda İS tanımını *'6 haftadan uzun süren ağrı, basınç hissi ve rahatsızlık gibi alt üriner sisteme ait bulguların olması ve bu semptomlara neden olabilecek başka klinik sebeplerin olmaması'* olarak modifiye etmiştir (3).

AMS/İS fizyopatolojisi henüz bilinmemektedir. Bu durum hastalığın tanımlanmasında objektif bir marker ve klinik tanı kriteri oluşturulmasını da zorlaştırmaktadır (4). Günümüzde hastalığa yaklaşımda halen 1987 yılında Ulusal Artrit, Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) tarafından İS teşhisine yönelik oluşturulan konsensüs kriterleri kullanılmaktadır (5). NIDDK diagnostik kriterleri sistoskopik olarak glomerülasyonların ya da klasik Hunner ülserinin gösterilmesi, irritatif işeme semptomları ve pelvik ağrının bulunması ile dışlama kriterlerini (18 adet) kapsamaktadır. Bu kriterler hastalığı tanımlayıcı olmaktan çok temel ve klinik araştırma çalışmalarına dâhil olan hasta gruplarını kıyaslanabilir hale getirmeyi amaçlamaktadır (6).

Etiyolojideki mevcut teoriler inflamasyon, mast hücre aktivasyonu, ürotelyal disfonksiyon/ürotelyal hücre proliferasyonunun inhibisyonu, glikozaminoglikan tabaka bozuklukları, otoimmün mekanizmalar, infeksiyon, nörobiyoloji, toksik maddeler ve nitrik oksit metabolizmasıyla ilgilidir (7).

İS veri tabanı'nın (İSVT) rapor ettiği 180'den fazla tedavi modalitesi üzerine çalışma mevcuttur ve bunların pek çoğu tatmin edici sonuçlardan uzaktır. Ayrıca

farklı tedaviler üzerine yüksek kaliteli randomize plasebo kontrollü çalışmaların yetersizliği kanıta dayalı yaklaşımların geliştirilmesini de engellemektedir (4).

Bugüne kadar AMS/İS tedavisi için kabul görmüş oral ve intravezikal tedavi rejimleri içerisinde amitriptiline, hidroksizin ve pentosan polisulfat sodyum başlıca kullanılan ajanlardır (2,3).

Hiperbarik oksijen terapisi (HBO) yüksek atmosfer basıncı (>1 atm) içeren kapalı bir odada %100 oksijenin aralıklı olarak inhalasyonuna dayalı bir tedavi şeklidir ve günümüzde arteriyel gaz embolisi, dekompresyon tabloları, karbon monoksit zehirlenmesi, nekroze yumuşak doku infeksiyonları gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (8,9). Güncel üroloji pratiğinde HBO tedavisi pelvik radyoterapiye bağlı hemorajik sistit, nektotizan fasiit (Fournier gangreni), posttravmatik iskemik yaralanmalar ya da kötü yara iyileşmelerinde kullanım alanı bulmuştur (10). Ayrıca az sayıdaki çalışmalarda siklofosfamidin oluşturduğu hemorajik sistit ve İS üzerine etkileri araştırılmış ve HBO'nun bu alanlarda da faydalı olduğu ancak daha fazla araştırma gerekliliği vurgulanmıştır (11,12).

Literatürde HBO'nun İS üzerine insanlarda klinik etkilerini araştıran az sayıdaki çalışmaya rağmen histolojik ve biyokimyasal açıdan incelenmiş hiçbir deneysel çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle çalışmamızda intravezikal hidroklorik asitle (HCI) kimyasal sistit oluşturulan ratlarda HBO'nun tedavi etkinliğini biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Embriyolojisi

Ürogenital sistem işlev olarak tamamen birbirinden farklı fakat embriyolojik ve anatomik olarak iç içe üriner ve genital sistemlerden oluşur. Her ikisi de karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (intermediate mezoderm) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya, açılır.

Boşaltım biriminin oluşumu 4. haftanın başında servikal bölgedeki intermediate mezodermin, somitle olan ilişkisini kaybedip nefrotom denen segmental hücre topluluklarını oluşturmasıyla başlar. Gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında, ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Üç kısımdan oluşan primitif ürogenital sinüsün üst ve en büyük parçası mesanedir. Mesanenin epiteli, ürogenital sinüsün kranial vezikal parçasından gelişir. Mesanenin kas ve bağ dokuları, bunların çevresindeki splanknik mezenşimden köken alır. Mesane genişlerken, mezonefrik kanalların distal kısımları dorsal duvarın yapısına katılır. Başlangıçta mesane ile ilişkisi olan allantois ileride oblitere olup göbek ile mesane tepesi arasında uzanan fibröz bir kordon halini alır (median umbilikal ligament).

Primitif ürogenital sinüsün 2. kısmı pelvik parça olup erkeklerde prostatik ve membranöz üretra kısımlarını, kadında ise bütün üretral yapıyı oluşturur.

Son parça da kalıcı ürogenital sinüsü oluşturan fallik kısımdır. Fallik parça gebeliğin 5-10. haftaları arasında farklılaşmamış olarak kalır. Bu kısım erkeklerde penil üretrayı oluşturur ve fetal testislerden salgılanan androjenlerin etkisi altındadır (13,14).

Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Başlangıçta mezonefrik kanalların birer çıkıntısı olan ureterler, mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarıya doğru yükselmesiyle birlikte, ureter orifisleri de yukarı doğru yer değiştirir. Mezonefrik kanallar ve ureterler mezodermal kökenli olduğundan, bunların birleşimiyle oluşan mesane trigonuda mezodermal kaynaklıdır. Ancak zamanla mesane içi epiteli tamamen endodermal epitele dönüşür.

Üretranın proximal kısmının da, mesane trigonu gibi, mezonefrik kanaldan kaynaklandığı görüşü hakimdir. Bu da mesane trigonu kas yapısının adeta ureterin bir devamı olduğunu ve detrusör kasından farklılığını açıklamaktadır (13, 15).

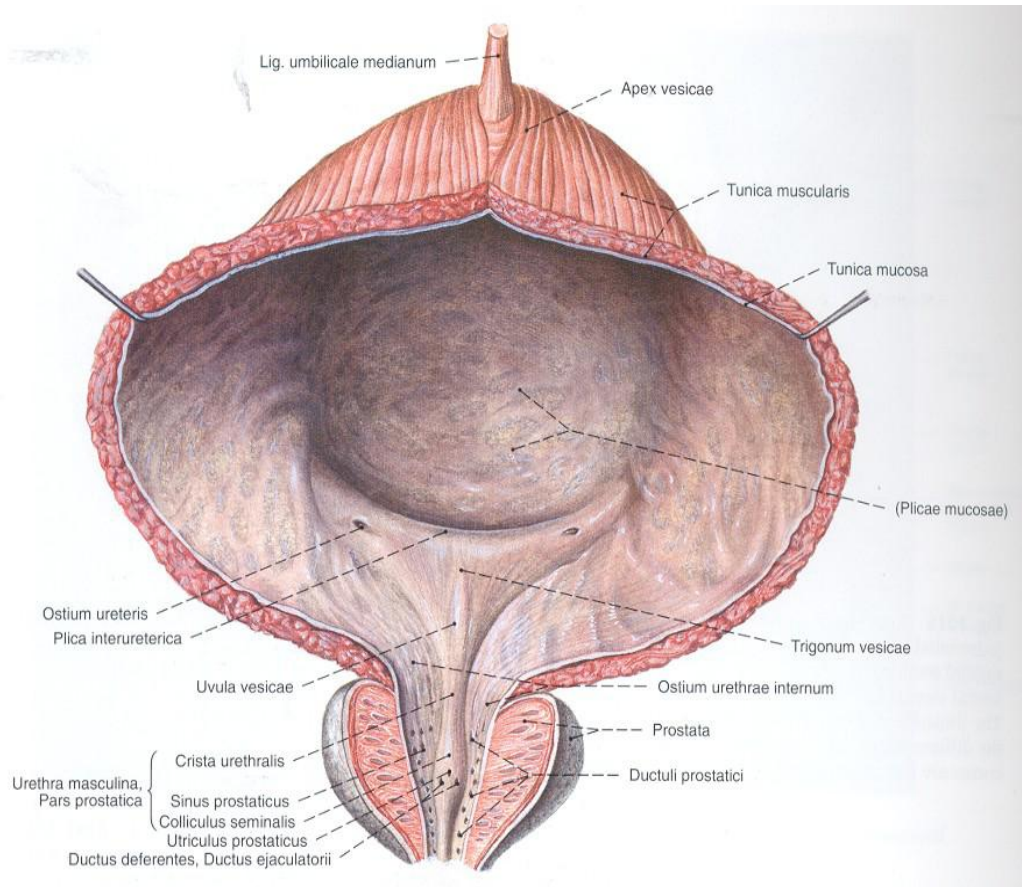
2.2. Mesane Anatomisi

Görevi idrar depolama ve boşaltma olan mesane içi boş muskuler yapıda bir organ olup, büyüklüğü ve şekli yaşa, cinsiyete, boş ve dolu olmasına bağlı olarak değişir (Şekil 2.1). Yetişkinde simfiz pubisin arkasında yer alıp yaklaşık 400-500 ml arasında idrar depolama kapasitesine sahiptir. Yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için karın boşluğunda olup, 6 yaşına kadar büyük pelvise, pubertede ise küçük pelvise inmiş olur (16, 17).

Dolu iken ovoid şekil alan mesanenin boş iken dört adet yüzeyi vardır. Urakusla karın ön duvarına uzanıp göbeğe bağlanan superior yüzeyine *apex vesicae*, posteroinferiorda kalan, erkeklerde rektum, kadınlarda vajen ön duvarı ve servix uteri ile komşu olan kısım *fundus vesicae* (bazis) diye isimlendirilir. Erkeklerde fundus vezika ile rektum arasındaki periton çıkmasına *excavatio rectovesicalis*, kadınlardaki fundus ile vajen ön duvarı arasındaki çıkmaza da *excavatio vesicouterina* denilir. İki adet inferolateral kısım yanlarda retropubik, perivezikal ve gevşek bağ doku ile pelvik yan duvara komşuluk yapar. Fundus ile apex arasında kalan bölüm, *corpus vesicae*, üst yüzü tamamen peritonla kaplı olup sigmoid kolon ve ileum ile komşuluk yapar. Mesanenin en aşağı ve en sabit kısmı olan *cervix vesicae*, erkeklerde prostatın üst yüzü üzerinde, kadınlarda diyafragma pelvis üzerinde oturur (16-18).

Mesanenin tabanında yer alan açıklık *ostium urethra internum* adını alır. Üretranın başladığı yer olup, açıklık çevresindeki kas lifleri dairesel bir şekilde seyrederek *m. sphincter vesicae*'yi (sifinkter-büzücü kas) oluştururlar. İki taraf ostium ureteris ile ostium uretra internumu birleştiren hayali çizgiler arasında kalan yapı, *trigonum vesicae*, tela submukoza içermediğinden mukozal plikaya sahip değildir ve her zaman düz görünür. Trigon kası 3 farklı tabaka oluşturur: 1.Üreterin longitudinal kasından köken alıp uretraya kadar uzanan ve verumontanuma yapışan superfisiyal tabaka, 2.Waldeyer kılıfından devam eden ve mesane boynuna yapışan derin tabaka, 3.mesane duvarının dış longitudinal ve orta sirküler düz kas tabakalarından oluşan detrusör tabakası (18,19).

Mesanenin iç yüzeyi, genişlemesine olanak sağlayan transizyonel hücreli epitelyum ile döşelidir. Ürotelyum 6 kat hücre tabakasından oluşur ve lamina propria denilen, belli oranda distansiyona izin veren, kalın fibroelastik bağ doku üzerine oturur. Lamina propria altında da longitudinal ve sirküler olarak üç katlı seyreden, mesane düz kas tabakası mevcuttur. Mesanenin sadece üst yüzeyinde katlantı oluşturan periton, *tunika seroza*, en son tabakayı oluşturur (19).



Şekil 2.1. Erkek mesane anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası)

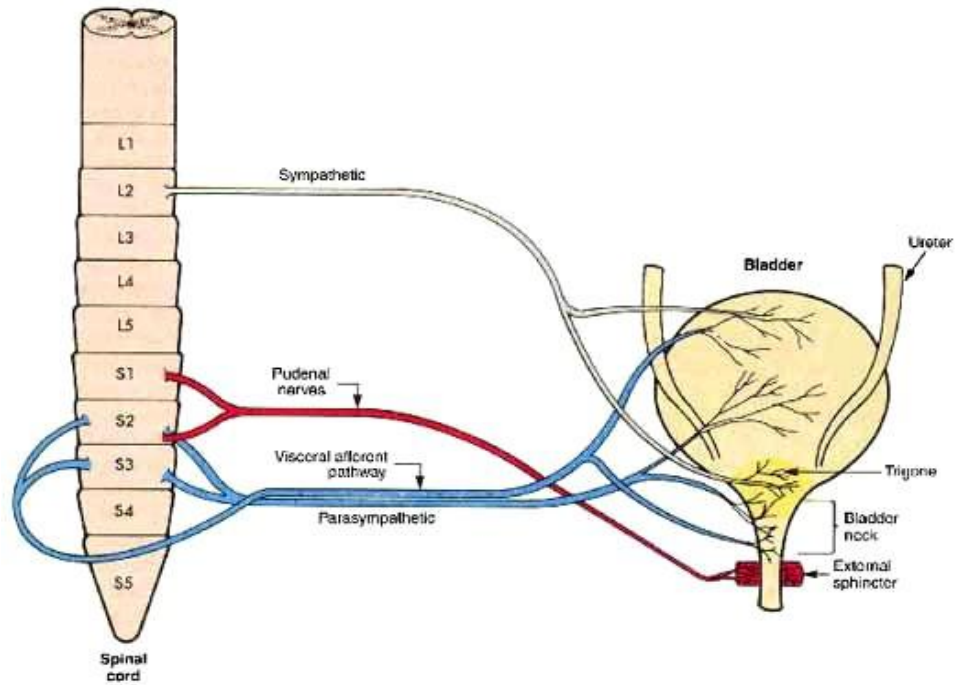
2.2.1. Mesane Dolaşımı

Mesanenin üst ve orta kısmını büyük oranda A.iliaca internadan çıkan A.vezikalis superior, tabanını, vezikula seminalis ve prostatı ise A.vezikalis inferior besler. Ayrıca komşuluk yaptığı organları besleyen a. glutealis inferior, a. obturatoria ile a. vaginalis ve a. uterina'dan (kadınlarda) da mesaneyi besleyen dallar gelir.

Mesane cevresi ve adventisiyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bu pleksuslardan gelen kan pleksus venosus prostaticus yoluyla 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 acılırlar. Alt bölümünün lenfatik akımı prostat çevresindeki lenf damarları ile bağlantılıdır (19).

2.3. Mesane İnnervasyonu ve Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi



Şekil 2.2. Mesane innervasyonu.

2.3.1. Parasempatik Yollar

Pelvik parasempatik sinirler S2-S4 arasında yer alan sakral parasempatik çekirdekten köken alır. Parasempatik preganglionik nöronlar asetilkolin salgırlar. Postganglionik nöronlar ise hem detrusorde hem de pelvik pleksusta mevcuttur. Pelvik parasempatik sinirler salgıladıkları asetilkolin (Ach) ile detrusorun ana motor kontrolünü sağlar, mesanenin kasılmasını ve üretranın gevşemesini gerçekleştirir.

Üretral düz kaslara inhibitör uyarı parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksit (NO) tarafından düzenlenir (20). Bu şekilde parasempatik uyarı detrusorde kasılma yaparken, pelvik tabanda da relaksasyon sağlamaktadır. Normal mesane adelesinde atropin ile parasempatik etki rahatlıkla bloke edilirken, değişik mesane patolojilerinde bu etkinin tamamen engellenememesi pürinerjik reseptörler (P2X) denilen, nonadrenerjik-nonkolinerjik iletimlerin varlığını gündeme getirmiştir. Ach ile salınan ATP'nin pürinerjik reseptörleri atropin varlığında bile uyarıp, detrusorde kontraksiyon yaptığı gösterilmiştir. Ortama verilen ATP analogları ile ATP antagonizması sağlanmış ve kontraktil etkinin engellendiği görülmüştür (21).

2.3.2. Sempatik Yollar

Sempatik lifler torakal 10 ve lomber 2 arasındaki intermediolateral kolondan ve interkalatus çekirdeğinden başlarlar. Sempatik preganglionik nöronlar pelvik ve hipogastrik sinirler ile mesane ve üretraya ulaşır. Pelvik sinir sakral sinir ganglionundan uyarıları taşıırken, içerisinde sadece sempatik eferent ve aferentler seyreden hipogastrik sinir rostral lomber ve inferior mezenterik gangliondan uyarıları mesaneye taşır. Postganglionik sempatik nöronlar için nörotransmitter noradrenalindir. Mesane gevşemesi ve mesane çıkımı ile üretra (üretra ve prostat düz kas yapısı) kasılması lomber sempatik sinirler aracılığıyla olur (20).

Mesanenin sempatik innervasyonu detrusördeki beta (başlıca beta-3) reseptörlerle, siklik adenozin monofosfat (cAMP) üzerinden detrusor düz kası relaksasyonunu sağlar. Beta uyarımının üretral düz kas relaksasyonu da sağladığı ancak fonksiyonel öneminin olmadığı belirtilmektedir. Mesane boynu, trigon ve erkeklerde prostatik üretrada alfa reseptör hakimiyeti mevcuttur. Bu üç yapı retrograd ejakülasyonu önlerken, extenal sfinkter ile beraber de kontinansa yardımcı olurlar. Alfa reseptörlerin üç alt tipi vardır ve major adrenozeptör ise alfa-1A'dır. NA salınımına alfa reseptörler kasılma ve mesane boynu kapanması şeklinde yanıt verirler. Kadın mesane boynunda ise az miktarda alfa adrenerjik reseptör bulunur. Özellikle mesane boynunda olmak üzere detrusorde işeme esnasında relaksasyonu kolaylaştıran nitrik oksit sentez eden nöronlar bulunmuştur. Trigonal kas ise adrenerjik ve nitrik oksit sentaz içeren nöronlar tarafından uyarılır. İşeme esnasında mesane boynu gibi trigonal bölge de gevşer (20-22).

2.3.3. Somatik Yollar

Vezikoüretal ünite içerisindeki tek istemli innervasyon bölgesi olan rabdosfinkter ve pelvik taban kaslarını uyararak pudental sinir ile taşınırlar ve nörotransmitter olarak Ach kullanırlar. S2-S4 düzeyinde özelleşmiş bir yapı olan Onuf çekirdeğinden köken alan nöronlar pudental sinir aracılığıyla dış üretral sfinkteri kasarlar ve işemenin istemli kontrolünde anahtar rol oynarlar (21, 23).

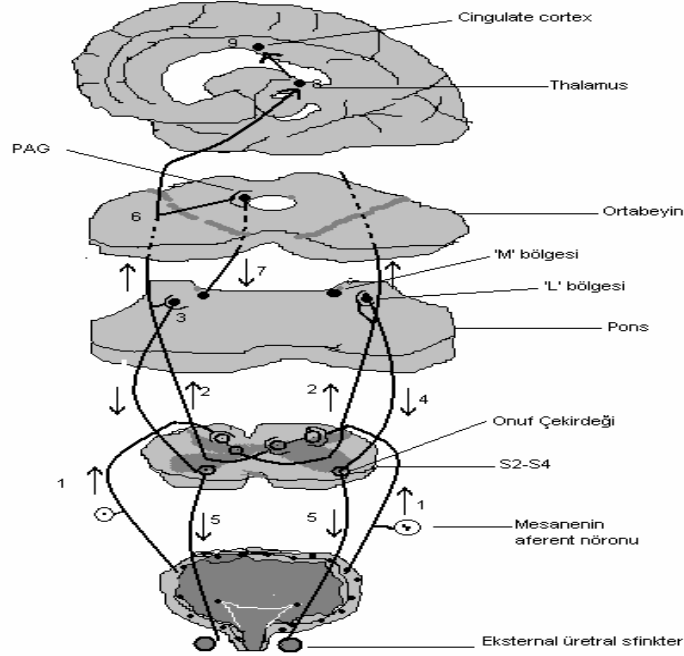
2.3.4. Afferent Yollar

Mesaneden kaynaklanan ağrı, sıcaklık, dokunma ve gerilme gibi duyarlar sempatik ve parasempatik afferent lifler ile taşınmaktadır. Mekanoreseptif uyarılar myelinli ve myelinsiz aksonlar (A-delta ve C-lifleri) içeren pelvik sinir ile S2-S4 dorsal kök ganglionuna taşınırken, mesane boynu ve trigon civarından gelen nosiseptif (ağrı) uyarılar ise hipogastrik sinir ile sempatik afferent nöronlarca T11-L2 dorsal kök ganglionuna taşınır. Normal bir mesanede uyarılar myelinli A-delta lifleri ile iletilirken, patolojik mesanede uyarılabilirlik eşiği çok yüksek olan myelinsiz C-lifleri birçok mediyatör ajan tarafından uyarılabilir. Başlıcaları taşıkininler, NO, ATP, prostaglandinler, endotelinler ile mesane içine afferent sinirler, ürotelyal hücreler ve inflamatuvar hücreler tarafından salınan nörotrop maddeler sayılabilir. C-liflerinin uyarımının klinik yansıması urge inkontinans ve ağrıdır (20, 21, 23). Somatik afferentler de parasempatik afferentlerle aynı alanda taşınır (24).

2.3.5. Yüksek Merkezler

Mesane ve üretra düz kasları arasındaki koordinasyonu periferik sinir sistemi sağlarken, frontal korteks, limbik sistem, hipotalamus ve talamus detrusor üzerinde inhibisyon ve fasilitasyonlar ile bu olayların düzenleyiciliğini yapar. Vücutta serebral korteksin istemli kontrolü altındaki tek düz kas yapısı mesanededir. Santral sinir sisteminin işeme üzerine etkisi inhibisyon ağırlıklı olup, uygun sosyal çevre elde edildiğinde, inhibisyon kalktıktan sonra kortikal regülasyon yoluyla işeme kolaylaştırılıp, bir defada, yeterince hızlı ve rezidüsüz işeme sağlanır. SSS spinal kordaki S2-S4 düzeyinden başlamakta, beyin sapında pons merkezleri ile devam edip, serebellum talamik bölge ve serebral korteks ile son bulmaktadır. Bu

merkezlerin işlevinde gama-aminobütirik asit (GABA) gibi değişik nörotransmitterler yer almaktadır (20, 21, 25).



Şekil 2.3. Miksiyonun istemli nörolojik kontrolü

Miktürüsyonun SSS'deki ilk durağı esas olarak S3 segmentidir. Gerilme ya da mesanedeki doluluk duyusu medulla spinalisin arka boynuzuna ulaştıktan sonra posterior kolumnalardan pons düzeyine iletilmektedir. Ağrı, sıcaklık ve dokunma olarak ayırt edilen eksteroseptif duyular ise lateral spinotalamik traktusla talamusa iletilmektedir. Rabdosfinkter düzeyinden gelen afferent proprioseptif nöronlar spinal segment arka boynuzuna girip ikiye ayrılır. Bir grup lif pudental sinir ile sinaps yapar ve duruma göre sfinkterin daha sıkı hale gelmesini sağlar. Kalan lifler ise dorsal kolumnalardan serebellum, talamus ve sensorimotor kortekse ulaşır. Serebellar bağlantılar sfinkterin sinerjik çalışmasına katkı sağlarlar (21).

İnferior kollikül düzeyindeki beyin sapı nöronlarının miksiyonun parasempatik kontrolünde önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ponsun ön kısmında yer alan **Barrington nükleusu** işemenin başlıca kontrol bölgesi olarak tanımlanmıştır. Bazal ganglionlar ponsdaki işeme merkezi üzerine inhibitör etki gösterirken, talamus

duyu liflerinin kortekse ulaşmadan önce düzenlendiği bir duraktır. Serebral korteksin işeme üzerine ağırlıklı etkisi inhibisyon yönündedir (21, 26).

2.3.6. Reseptörler ve Nörotransmitterler

Muskarinik Reseptörler

Muskarinik reseptörlerin beş farklı genle kodlanmış beş alt tipi (M1-M5) bulunmaktadır. Detrusor düz kasında temel olarak bulunan muskarinik reseptör alttıpleri M2 ve M3 olup, yoğunluk açısından M2 reseptörler %80 civarında olmasına rağmen, detrusor kasılmalarından sorumlu olan tip M3'tür (27). Asetilkolin etkisiyle M3 reseptörleri uyarılır ve IP3 (inositol trifosfat) hidrolizi ile intraselüler kalsiyum serbest kalınca detrusor kontraksiyonu sağlanır. M2 reseptörlerinin aktivasyonunun, M3 stimülasyonuna şu yollarla sinerjik etki sağladığı iddia edilmiştir. Adenilat siklazı inhibe ederek, beta adrenoseptörler üzerinden detrusör kasının sempatik uyarımını baskılar, potasyum ATP kanallarını inhibe eder ve non-spesifik katyon kanallarını aktive eder. Ancak henüz M2 reseptörlerinin normal mesanedeki rolü anlaşılammıştır (26,28). Nörojenik mesaneli hastalardan alınan mesane kası örneklerinin analizinde detrusor kontraksiyonunun M2 aracılığıyla olduğu saptanmıştır (29).

Adrenerjik Reseptörler

Alt üriner sistemde bulunan adrenoseptörler alfa (α) ve beta (β)'dir. Mesane gövdesinde yoğunluğu fazla olmayan β adrenoseptörler noradrenalin salınımına gevşeme ile, mesane boyu ve prostatik üretrada yoğun olarak bulunan α reseptörler ise kasılma ve çıkım direnci şeklinde yanıt verirler. Bugüne kadar $\alpha 1$ adrenoseptörlerin 3 alt alttıpi saptanmış olup, dağılımı konusunda net bir bilgi yoktur. İnsanlarda normal mesane dokusunda alfa-1D hakimiyeti vardır. Prostatik üretra ve mesane boynunda ise alfa-1A yoğun olarak bulunur. Ancak selektif alfa bloker ajanlarla dahi her belirtinin engellenemeyişi diğer reseptör alttıplerinide düşündürmektedir (21,26).

İnsan detrusöründe bulunan β adrenoseptörler β -2 ve β -3 reseptörlerdir, ancak günümüzde β -3 adrenoseptörlerin mesane gevşemesi için en önemli reseptör

olduğu genel olarak kabul görmüştür (30). β -2 agonisti ajanların kullanıldığı çalışmalarda, antimuskarinik ajanlarla karşılaştırıldığında miksiyon basıncında ve rezidüel hacimde değişiklik oluşturmada mesane kapasitesini arttırması, bu reseptörlerin sanılandan daha fonksiyonel olduğunu düşündürmektedir (28).

Nörotransmitterler

Miksiyon siklusunda rol alan nörotransmitterler; glutamat, serotonin (5-HT), noradrenalin ve asetilkolin olup, yüksek miksiyon merkezleri arasındaki koordinasyon bu dört ajanla sağlanır. Ayrıca NA ve Ach periferik etkiye de sahiptir (20). Lumbosakral otonom ve somatik motor nöron çekirdeği, rafe nüklüsünden yoğun olarak serotonerjik girdi almaktadır ve AÜS'e gelip giden efferent ve afferent impulsların işlendiği bölgelerde pek çok 5-HT reseptörü bulunmuştur. Miksiyon denetiminde rolü olan ana reseptörler 5-HT1A, 5-HT2 ve 5-HT7'dir (31).

2.3.7. Miksiyon Siklusu

Depolama Evresi

Depolama evresi periferik olarak hem Ach hem de NA etkisi ile başlatılır. Bu evrede düşük detrusör basıncının sürdürülmesi için mesane gevşektir, üretrayı kapatmak ve kontinansı sağlamak içinde mesane boynu ve üretranın düz kasları ile çizgili sfinkter kasılıdır. Pelvik ve pudental sinirlerden gelen afferentler hem sakral hem de lateral pontin merkezi aktive eder. Bu şekilde detrusöre giden parasempatik uyarı baskılanırken sfinkter kontraksiyonu güçlenir. Ayrıca sempatik ve somatik efferent aktivasyonu da artan idrar miktarına karşı kontinansa katkı sağlar. Dış sfinkterin ve diğer pelvik taban çizgili kaslarının kasılmaları kas algılayıcı afferentleri ateşler ve bu durum idrar yapma refleksini baskılayan santral inhibitör mekanizmaları devreye sokar (21,32).

İdrar Yapma Evresi

Mesane hacmi idrar uyaran eşik değerini geçince (ortalama 250 ml) gerilim ve dolgunluğa duyarlı reseptörlerden artan afferent uyarım ile üst merkezler uyarılır.

Eğer idrar yapmak için uygun bir sosyal ortam oluşmuşsa bu merkezler postaki miksiyon merkezini uyarır. Takiben sakral parasempatik yollar aktive, sempatik ve somatik yollar inhibe olur. Sonuç olarak detrüör kontraksiyonu ile mesane boynu, üretral düz sfinkter ve eksternal sfinkterde gevşeme meydana gelir. Ayrıca pelvik taban kasları da gevşeyerek işeme kolaylaşır (21,32).

Kontinans Mekanizması ve Mesane Uyumu

Kontinansı oluşturan faktörler komplians; sağlam bir mesane boynu; etkin bir distal üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarının yeterli desteğidir.

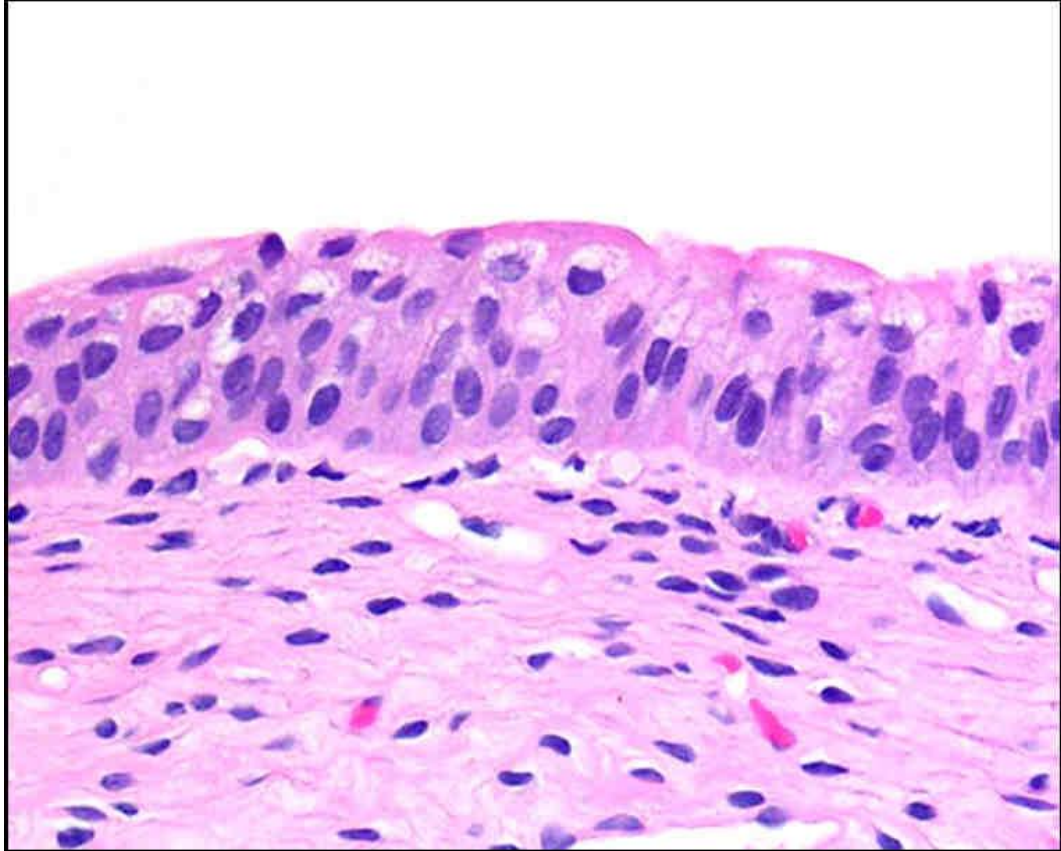
Komplians (mesane uyumu) mesanenin artan idrar miktarına artan intravezikal basınçla yanıt vermemesidir. Depolama evresinde detrüör kasılmalarının inhibisyonu, mesanede inelastik bağdokusunun olmaması ve mesane doldukça detrüör kaslarının gevşeyip uzaması kompliansı oluşturan başlıca unsurlardır.

Trigon, kollum ve prostatik üretradan oluşan mesane boynu kontinansın yanı sıra antegrad ejakülasyonda da rol oynar. Kadınlarda mesane boynu erkeklere kıyasla daha zayıf bir yapıdadır. Çizgili sfinkter kontinans mekanizmasının en önemli kısmıdır. Pelvik taban kaslarının desteği ise daha çok anatomik düzeydedir (21).

2.4. Mesane Histolojisi

Mesane epiteli çok katlı değişici epitel niteliğindedir. Gerilmeye son derece dayanıklı olan bu epitel, renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin bütün bölümlerini döşer. Epitelin bazı özellikleri çok katlı prizmatik epitele, bazı özellikleri ise çok katlı yassı epitele benzer. Organın gerilme derecesine bağlı olarak hücrelerin şekilleri ve hücre kat sayısı değişiklik gösterir. Organ boş iken, yani duvarda bir gerilme yokken, epitel 4-7 hücre sırasından oluşur. 3 tip hücre tanımlanmıştır; bazal lamina üzerine tek sıra halinde oturan küboid yapılı **bazal** hücreler, orta katmandaki 2 ila 5 sıradan oluşan poligonal yapılı **intermediate** hücreler, ince granüler kromatine sahip yuvarlak nüleuslu, sitoplazmaları geniş, vakuollü ve desmozomlarla bağlantılıdır ve son olarak epitelyum yüzeyini örten tek sıra geniş ve yuvarlak yüzeyli, bol eozinofilik sitoplazmaya sahip **şemsiye** hücreler. Bu hücrelerin çoğu iki nükleus içerir (33-35). Semsiyeye hücrelerinin yüzeyi GAG (glikosaminoglikan)

tabakası ile örtülüdür. GAG tabakası ürotelyal bariyer fonksiyonunun önemli bir elemanıdır (36). GAG tabakasının, partiküllerin oluşmasında ve ürotelyuma yapışmalarında ve de taş oluşumunda önemli rolü vardır (37, 38). Organ dolu iken epitel 2-3 hücre sırasından oluşur. Orta ve üst sıradaki hücreler hafifçe yassılaştırmıştır.

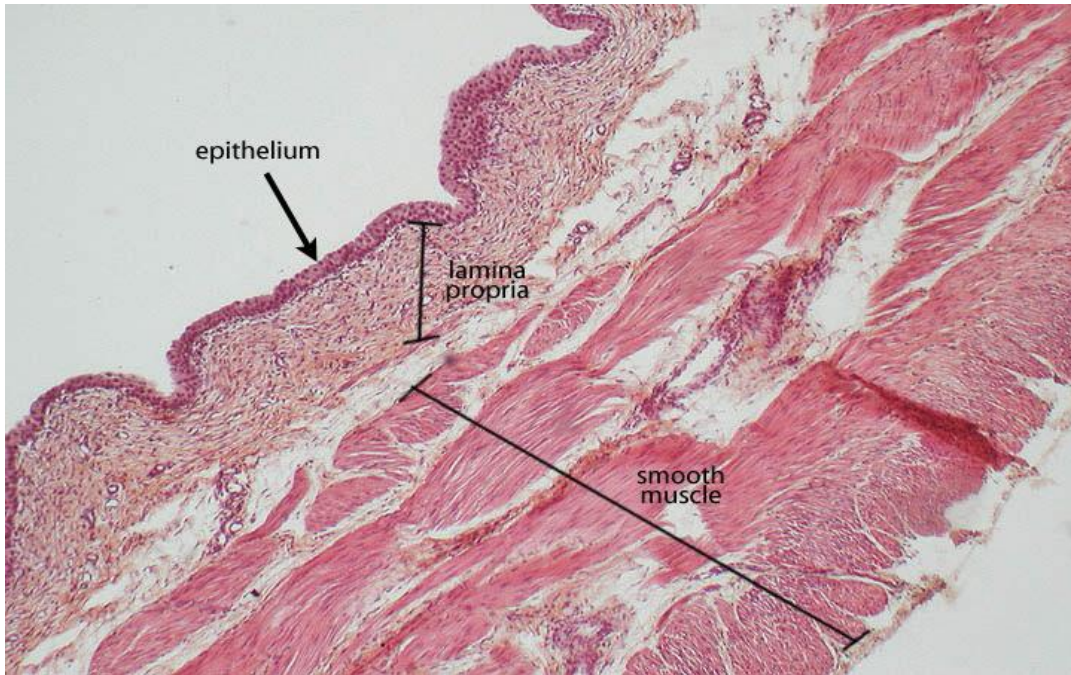


Şekil 2.4. Normal ürotelyal epitel.

Lamina propria zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar, az sayıda elastik lifleri içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir ve bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Lamina proprianın orta kısmında belirgin topluluk oluşturan arter ve venler bulunur ve lamina propriayı iç ve dış zona ayırır. Bu damar yapıları ile ilişkili olarak sıklıkla izole bantlar halinde bazen devamlılık göstermeyen ince tabaka halinde ve nadiren devamlılık gösteren düz kas hücreleri (Muskularis mukoza) bulunur (35).

Muskularis propria en iç ve en dısta longitudinal tabakalar ile ortada sirküler tabaka olmak üzere 3 düz kas tabakasından oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Muskularis proprianın kalınlığı diğer tabalarda olduğu gibi siskinliğin derecesine, yasa ve kisten kişiye değişiklik gösterir (33, 35).

Mesaneenin en dıstı tabakası damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşan adventisyadır ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesaneenin üst tarafı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (35)



Şekil 2.5. Mesane duvarı katlarının histolojik görünümü

2.4.1. Mesane Duvarı Stroması

Mesane duvarı stromasının ana bileşenleri, proteoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde yerleşmiş kollajen ve elastindir. Ana hücreler fibroblastlardır. Stroma genellikle, damarlar ve sinirlerin arasını dolduran az bir doku olarak görülür (39). Mesane duvarının pasif mekanik özellikleri, stromanın viskoelastik özelliklerine ve gevsemis mesane kasına bağlıdır. Yapılan çalışmalar, mesaneenin patofizyolojik durumlara uyumunda stromasında da önemli rolü olduğu sap (40).

2.4.2. Mesane Duvarı Kollajeni ve Elastini

Kas lifleri ve bağ dokusunda destek maddesi olarak bulunan kollajenin, mesanede hakim olan alttipleri tip I, III ve IV'tür (41). Kompliyansı azalmış patolojik mesanelerde düz kasın aleyhinde bağ dokusu oranında artış saptanmıştır. Tip III kollajenin tip I'e oranında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Buna göre, mesanenin azalmış uyumu ve düşük depolama kapasitesi, mesane duvarında bağ dokusu içerisindeki değişikliklere, özellikle de artmış tip III kollajene bağlı olduğu iddia edilmektedir. (36).

Elastin lifleri, elastin ve amorf yapıların etrafına yerleşen mikrofibriler yapılardan oluşan amorf yapılardır. Kollajen ile karşılaştırıldığında elastin lifleri mesanede oldukça az görülmelerine karşın mesane duvarının tüm katlarında bulunurlar (42).

2.4.3. Mesane Duvarı Matriksi

Stromada nonfibriller matriks büyük oranda proteoglikan ve sudan oluşan bir jelden meydana gelir. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanların bağlı olduğu glikoproteinlerdir. Proteoglikanların matrikste birleşmesi ile deformasyona maruz kaldığında, viskoz davranabilen sulu bir doku yapısı elde edilir (36).

2.4.4. Mesane Duvarı Kan Damarları

Mesane çok katlı damar ağı içerir ve bunun hem fonksiyonel hem de morfolojik faydaları vardır. Dikkatle incelendiğinde, epitelyumun dış yüzünün kan damarcıkları tarafından kaplandığı görülür. Bu damarsal çukurlar, epitelyumda mikronun onda biri kadar mesafede oldukça yüksek sayıda damarların bulunmasını sağlar (43). Subepitelyal damarsal ağlar, idrardan süzülen maddelerin detrusör düz kasına temasını engelleyen ürotelyumun bariyer fonksiyonuna katkıda bulunuyor olabilir (44). Ayrıca bunlar epitelyal taşıma fonksiyonunda rol alabileceği gibi, ürotelyal metabolizma için gerekli de olabilir.

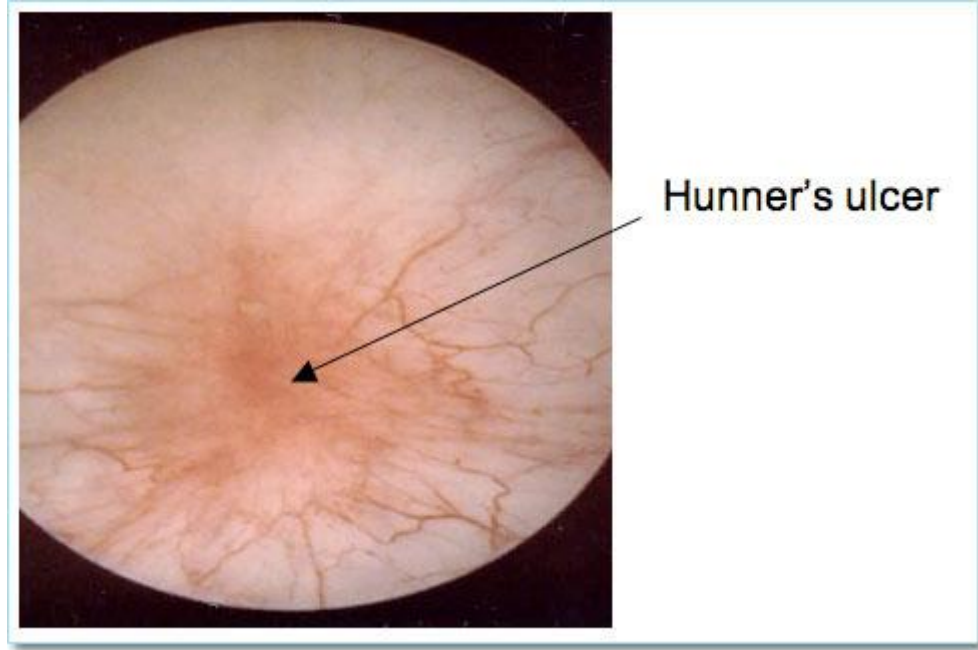
Dolum sırasında mesane duvarının yüzey alanı çok genişlediği için, kan damarları da yeterince uzayabilmelidir. İyi bir akımı sağlayabilmek için uzamalar sırasında damarlar üzerinde oluşacak basıncın, doku perfüzyonunu bozmasına engel

olacak bir mekanizma olmalıdır. Birçok çalışmada gerilmeyle kan akımının azaldığı gösterilmiştir (45,46). Uyumu azalmış mesanelerde, mesane içi basınçta artış olup, normal kontrol grubuyla kıyaslandığında kan akımının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Mesane duvarında kan akımının ana belirleyicisinin duvar içi gerilimi olduğu görülmektedir. Normal dolum sırasında, mesanede basınç artana kadar kan akımı, yüzey alanındaki artışa uyum sağlar (47).

2.5. İnterstisyel Sistit

2.5.1. Tanım

Ağrılı mesane sendromu-İnterstisyel sistit (AMS/İS), tanımı ve terminolojisi üzerine tartışmaların 19. yüzyıldan beri sürdüğü, etyolojisi ileri sürülen bazı teoriler dışında hala sır olan ve tedavisi palyatif olmaktan öteye geçmeyen klinik bir antitedir. Geçen yüzyıldan günümüze kadar hastalık hakkında farklı tanımlamalar yapılmıştır. Skene hastalığı ‘musküler tabakaya uzanan müköz membranı parsiyel ya da tam olarak tahrip eden inflamasyon olarak (48), Hunner sık idrara çıkma, noktüri, suprapubik ağrı ve urgency hikayesi olan hastalarda kendi adıyla tanımladığı kırmızı kanamalı alanların (Hunner ülseri) varlığını şart koşmuştur (49), (Şekil 2.6). Bourque ise kronik mesane rahatsızlığı çeken, stres altında, sürekli olarak tüm gün ve gece boyunca sık idarara çıkıp her idrar yapmada ağrı çeken ve başlangıçta fiziksel zamanla mental olarak bu durumdan etkilenen hasta grubu olarak tanımlamıştır (50). Messing ve Stamey tanıda ülser aranmasından ziyade, hastanın anestezi altında iken glomerülasyonların (Walsh’ın terminolojisi) gözlenmesi, işemeyle ortaya çıkan, tam gün devam eden nonspesifik ve subjektif urgency, frequency ve ağrının varlığı ile diğer teşhislerin ekarte edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (51). Wein ve arkadaşları 1990 yılında NIDDK kriterlerini revize edip bir araştırma tanımı sunmuşlardır (52),(Tablo-1).



Şekil 2.6. Hunner Ülseri

Tablo 2.1. Ulusal Diyabet, Sindirim Ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'nün (NIDDK) İnterstisyel Sistit İçin Diagnostik Kriterleri;

<p><i>Hasta seçim kriterleri</i></p> <p>1. Kesin dahil etme kriteri: Endoskopide Hunner ülseri görülmesi.</p> <p>2. Pozitif faktörler:</p> <p>a. Mesanenin dolması ile artan, boşaltılması ile azalan ağrı</p> <p>b. Suprapubik, pelvik, üretral, vaginal veya perineal ağrı</p> <p>c. Endoskopide glomerülasyon görülmesi</p> <p>d. Sistometride azalmış mesane kompliansı (İS denmesi için 2 pozitif faktör bulunması istenir)</p>
<p><i>İS Dışlama Kriterleri;</i></p> <p>1. Gaz ya da sıvı dolum maddesi ile uyanık olarak yapılan sistometride kapasitenin 350cc den büyük olması</p> <p>2. 30-100 cc / dk dolum hızıyla mesane, 100 cc gaz ya da 150 cc su ile doldurulduktan sonra hastada şiddetli işeme isteği yokluğu</p> <p>3. Yukarıda bahsedilen dolum hızıyla sistometride fazik istemsiz mesane kontraksiyonlarının gösterilmesi</p>

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

4. Semptomların süresinin 9 aydan kısa olması
5. Noktürinin yokluğu
6. Semptomların antimikrobiyal, üriner antiseptik, antikolinerjik ve ya antispazmolitiklerle hafiflemesi
7. Uyanırken günde 8'den az idrara çıkma sıklığı
8. Üç aylık periyotda 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

NIDDK kriterlerine göre hastaların İS tanısı almaları için kesin dahil etme kriterleri ya klasik Hunner ülserinin bulunması ya da sistoskopik incelemede glomerülasyonların olması, ek olarak mesane ile ilişkili ağrı ya da ani sıkışma hissi bulunması gerekir. Glomerülasyonların incelenmesi için anestezi altında mesane 80-100 cmH₂O basıncına getirilip 1—2 dk. süre sonra tetkik edilmelidir. Glomerülasyonlar diffüz olmalı ve en az mesanenin üç kadranında bulunmalı ayrıca her kadranda en az 10 glomerülasyon bulunmalıdır. Ayrıca glomerülasyonlar sistoskop trasesi boyunca olmamalıdır (Kontakt enstrümantasyondan kaynaklanan artefaktları elimine etmek için) (52).

Simon ve ark. 1997'de interstisyel sistit veri tabanı (İCVT) çalışmasında uygunluk kriterlerine üriner urgency, sık idrara çıkma (günde en az 7 defa) ya da ağrı gibi semptomların 6 aydan fazla sürede bulunması ve tanımlanabilir sebeplerin olmamasını eklemiştir (53). Van de Merwe ve ark, 6 aydan fazla süren (kronik)

devamlı urgency ya da frequency'nin eşlik ettiği pelvik ağrı, basınç ve rahatsızlık hissi ile bunlarla benzer semptomlar oluşturabilecek hastalıkların ekarte edilmesi tanımını yapmıştır (54). 2008'de Kadın Ürolojisi ve Ürodinami derneğinin toplantısında 'mesaneyle ilişkili olduğu algılanan hoş olmayan bir duyu (ağrı, basınç hissi, rahatsızlık) ve 6 haftadan daha uzun bir süredir devam eden, infeksiyon ya da saptanmış belirli nedenlerin mevcut olmadığı alt üriner sistem semptomları' şeklinde farklı bir tanımlama kullanılmıştır (55). Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) AMS'yi "üriner infeksiyon veya başka bir patoloji yokken, gündüz ve gece artmış idrar yapma sıklığı gibi diğer semptomların eşlik ettiği mesane dolumuyla ilişkili suprapubik ağrı şikayeti" olarak tanımlamış ve interstisyel sistit tanısını 'tipik sistoskopik ve histolojik bulguları' olan hastalara ayırmıştır (56). Bu tanım ağrıyı suprapubik lokalizasyonla sınırladığı ve sadece mesane dolumuna bağlı semptomları vurguladığı için hastaların %36'sının ıskalanacağı eleştirisine sebep olmuştur (57).

2.5.2. Epidemiyoloji

İS prevalansına yönelik çeşitli çalışmalardaki farklı sonuçlar tamamen semptomatik tanı ölçütünün kullanılmasına bağlanmaktadır. İlk sistematik çalışma Finlandiya'da toplumu 10/100,000 oranında etkilediğini göstermiştir (58). Hollanda'da 8-16/100,000 oranında (59), ABD'den sağlanan son bildiriler toplumun 5-6/10,000 oranında etkilendiğini göstermektedir (60).

Beyaz ırkta daha yaygın olan hastalık, kadınlarda 10 kat fazla görülmektedir (61).

Klasik (ülseratif) ve non-ülseratif İS arasındaki göreceli oranlar net değildir. Messing ve Stamey klasik tipin, tüm hastaların yaklaşık yarısını oluşturduğunu bildirmişlerdir (51). Koziol ve ark. ise ABD'de çok geniş bir hasta grubunu içeren çalışmalarında bu oranı yaklaşık %20 olarak bildirmişlerdir (62).

İS'de genetik yatkınlığın olabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmışsa da kesin olarak kanıtlanamamaktadır (63-65).

2.5.3. İlişkili Hastalıklar

İS ile ilişkili olduğu bildirilen hastalıklar inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, irritabl barsak sendromu, sjögren sendromu, fibromiyalji, endometriozis ve panik hastalıklardır (66–69).

Depresyonun İS'li erkek ve kadın hastalarla ilişkisi olduğu, fakat bunun tam olarak bir ilişki mi ya da düzensizliğin bir etkisi mi olasılığı net olarak ortaya konamamıştır (70).

İS'in mesane tümörü için premalign bir lezyon olmadığı genel kanaattir.

İS ile birlikte allerji en sık rastlanan hastalık olup olguların %45'inde allerji semptomlarına rastlanılmıştır (71).

Mevcut rakamlar küçük olsa da Alagiri'nin çalışmasına göre normal popülasyona oranla İS grubunda lupus eritematozus insidansı 30-50 kat artmıştır, tek fark lupustaki sistitin steroide yanıt vermesidir (66).

İS ile ilişkili bir diğer hastalık fokal vulvitistir, Mc Cormack 36 fokal vulvitisli hastanın 11'inde İS bulunduğunu bildirmiştir (72).

Kadınlarda otoimmün ekzokrinopati, kuru göz, kuru ağız, artrit, ateş, kuruluk, gastrointestinal ve akciğer problemleriyle kliniğe yansıyan Sjögren sendromu ile İS arasında da ilişki gösterilmiştir (73,74) ve Sjögren sendromlu hastalardaki İS insidansının %5 arttığı belirtilmektedir (75).

Diyabetle arasında negatif korelasyon belirlenmiştir (61, 76, 77).

2.5.4. Etiyoloji

AMS/İS'in etiyojisi bilinmemektedir. Sebep olarak infeksiyon, inflamasyon, otoimmün mekanizmalar, ürotelyal GAG tabakası kaybı, hipoksi ve santral nörolojik mekanizmalar gibi bir çok hipotez ileri sürülmüştür (78).

İnfeksiyon

İS patogeneğinde infeksiyonun rolü bilinmemektedir. Sebep olarak şimdiye kadar etken olarak spesifik bir bakteriyel, fungal veya viral mikroorganizma tespit edilememiştir. Çok az sayıda İS hastasının idrar kültürü bakteri içerse de, bu hastalıkta antibiyotik tedavisi etkin değildir. Birçok çalışmada boş yere çok gelişmiş

mikrobiyolojik tespit yöntemleri kullanılmıştır. Zor gelişen bakterilerin sorumlu olabileceği öne sürülmüş (79), ama Lynes ve ark. (80) gibi bazı yazarlar en son veya uzaktan bakteri infeksiyonuna yönelik herhangi bir immünolojik kanıt bulamamışlardır. Viral kültür yöntemleri de benzer şekilde olumsuz sonuç vermiştir. Mesane dokusunda veya idrarda bakteri olduğunu kanıtlayan 16S rRNA genlerine yönelik polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) teknikleri de boş çıkmıştır (81). Ancak interstisyel sistitin ve üriner infeksiyonların birçok benzer özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Bu özellikler arasında her ikisinin de kadınlarda daha sık görülmesi, irritatif mesane semptomlarının olması, ani başlangıç ve epizodik bir seyir göstermesi, nonspesifik inflamatuvar değişikliklerin görülmesi sayılabilir (82). Yine de, mikrobiyolojik katılım olasılığı henüz kapanmamıştır.

İnflamasyon

Non-ülseratif tip İS'te çok az olan inflamasyon (83), klasik İS'de önemli yer tutar. Mesane lezyonlarının histolojik incelemesinde pansistit ile lenfosit ve plazma hücrelerinde perinöral inflamatuvar infiltrasyon gözlenmiştir (84).

Mast Hücre Aktivasyonu

Mast hücreleri, histamin, lökotrinler, serotonin ve sitokinler gibi inflamasyon araçlarını içeren çok işlevli immün hücrelerdir (85). Bunlar, kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli rolü olan çeşitli güçlü inflamatuvar mediyatörlerin depolandığı hücrelerdir. Klasik İS'de ağrı, idrar yapma sıklığı, ödem, fibrozis ve neovaskülarizasyon gibi semptom ve bulguların birçoğu mast hücrelerinden türeyen faktörlerin salınımına bağlı olabilir. Klasik İS'li hastaların mesane dokusu mast hücre sayımlarında kontrollere göre 10 kat artış gözlenmiştir. Bunun yanında, nonülser İS'de mast hücre sayımları normal veya biraz yüksek bulunmuştur (83,85,86). Mast hücrelerinin interstisyel sistitte başlatıcı rolü oynadığı düşünülmektedir. Mast hücre aktivasyonu interstisyel sistitte mutlak ve karakteristik bir özellik olarak tarif edilmiştir.

Günümüze kadar olan çalışmalar İS'nin nöral, immün ve endokrin komponentleri olan bir sendrom olduğunu şiddetle önermekte ve aktive mast hücreleri primer olmamakla beraber santral patogenetik bir rol oynamaktadır (70).

Epitelyal Permeabilite

Bindokuzyüzyetmişli yılların başına kadar bir çok araştırmacı idrar içeriklerinin mesane interstisyumuna geçişini önleyen bariyerin epitelyal seviyede olduğunu düşünmekteydi. Ürotelyal hücreler arasındaki şemsiye hücreleri sıkı bağlantılarla yüzeyi kaplayarak idrar içindeki bakteri, iyonlar ve moleküllere karşı direkt bir savunma mekanizması sağlar (87). Staehalin ve ark. lipid ve diğer hidrofobik materyallerin luminal membrandaki permeabiliteye karşı önemli bir bariyer oluşturduğunu, ayrıca interplak bölgelerinde partiküller yalnız olduğu takdirde kaçağa sebep olacağını ve transportu sınırlandıracağını bildirdiler (88). Oluşan inflamasyon, mesane permeabilite bariyerini etkileyerek sıkı bağlantıların ve apikal membranların hasarlanmasına yol açar ve epitelyal hücrelerin yığılmasına sebep olur. İS'li tüm hastalar gerilme sırasında mesane ürotelyum fissürü veya yırtılmasıyla (mukozada çatlama) kendini gösteren bir çeşit mesane mukozası kırılganlığıyla başvururlar. Hasarlı epitelden olan sızıntı ile kas tabakasının inflamasyonu da agreve olabilir (70).

Mesane yüzeyindeki GAG'ların oluşturduğu epitelyal permeabilite bariyerinin bozulması sonucu İS meydana gelmektedir savını ilk defa Parsons ve ark. ortaya atmıştır (89). Parsons'un da içinde olduğu San Diego Grubu çalışmasında deneysel olarak heparin antidotu olan protamin sülfat kullanılarak GAG tabakası zedelenmiş ve mesane lümeninden diffüzyonla kana üre geçişi olduğu gösterilmiş, eksojen olarak GAG ya da heparin mesane içine verilerek üre geçişinin engellebildiği bildirilmiştir. 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 (KCI) ve distile su vermişler. Her iki grupta da distile su semptomları provake etmezken KCI normal gönüllülerin %4.5'inde ve İS'li hastaların %70'inde semptomları provake etmiştir (90,91).

Klasik İS'de, onarım işlemini gösteren granülasyon dokusu da bulunmaktadır (92). Klasik İS'li hastalarda, ürotelyal ayrılma ve ürotelyal yüzeydeki bozukluklar tipik bulgulardır, bazı non-ülser İS hastalarında ise mesanenin gerilmesinden sonra yüzeysel bozukluklar görülür (92). Taramalı elektron mikroskobu ve diğer tekniklerle sıkı birleşme yerlerinin genişlediği ve geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir (93,94). Bu

değişiklikler GAG tabakasındaki bir bozuklukla uyumlu olabilir. Araştırmacılar, GAG tabakası bozuklukları sonucunda idrardaki zararlı kimyasallarla submukozal sinir uçlarının temas ettiği hipotezini öne sürmüşlerdir (95,96).

Genel olarak İS popülasyonunda epitelyal permeabilite artmıştır ancak bu inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. Benzer artış siklofosfamidle indüklenen mesane zedelenmesinde, bakteriyel infeksiyonda ve antijenle müdahale edilerek gelişen sistitte de görülebilir. Gerçekte bu durum İS'nin primer nedenini mi yoksa tanımlanamayan inflamasyonun sonucunu mu yansıttığı belli değildir (70).

Nörojenik Mekanizmalar

Uzun zamandır duyuşal sinir sisteminin inflamasyona ait manifestasyonları ortaya çıkarabildiği bilinmektedir. Duyusal sinirlerin aktivasyonu ağrı lifleri, P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili protein gibi maddelerin salınımıyla tetiklenen nörojenik inflamasyon, lökosit adezyonu, doku ödemi ile birlikte vasküler permeabilite artışı ile olduğu bilinmektedir. Mast hücre degranülasyonu, epitelyal yüzeyde artmış permeabilite ve zedelenme nöropeptit mediatörlerinin salınımı ile ortaya çıkar. 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 stimülasyonunun ürotelyal permeabiliteyi arttırdığı ve Kapsaisin ile önlenemediği bulunmuştur. Bu da afferent sinirlerin etkisini göstermesi açısından önemlidir. İS'li hastaların kalp atışları kontrol gruplarına göre 82'ye karşı 63 olarak yüksek bulunmuştur, aynı çalışmada diastolik kan basınçlarının da daha fazla olduğu bulunmuştur (70,97).

Dimetil sulfoksit ve heparin gibi intravezikal tedavilerde semptomların düzelmesinde GAG tabakasının yerine konmasının yanı sıra ürotelyal hücrelerdeki ATP-az aktivitesini azaltarak ağrı oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (98). Adrenerjik reseptör genleriyle ilgili çalışmalarda interlökinlerle, anlamlı ilişki tespit edilmiştir (99).

İS hastalarında sempatik innervasyonun arttığı ve purinerjik sinir iletiminin aktive olduğu bildirilmiştir. S-100 protein ailesi periferel sinir sisteminin Schwann hücrelerinde bulunur (100). S-100 protein düzeyi nonülser İS hastalarında kontrollere

göre daha düşük bulunmuştur (101). Ancak bu bulgu, “poliklonal insan kaynaklı olmayan protein gen ürünü 9.5 antikoru” kullanarak İS hastalarında kontrollere göre sinir içeriğinin genel olarak arttığını gösteren Hohenfellner ve ark.'ın bulgularıyla çelişmektedir (102). Hastalarını klasik ve nonülser İS olarak ayırmamışlardır.

Tirosin hidroksilaz tüm katekolamin sentezinde hızı sınırlayan bir enzimdir. İS hastalarından alınan mesane dokusu örneklerinde kontrollere göre tirozin hidroksilaz immünoaktivitesinin yüksek olduğu gözlenmiştir (103). Bu artmış sempatik çıkışın bir belirtisi olarak yorumlanabilir. Nonülser İS'li hastalardan alınan örneklerdeki farklı ince yapısal görünüm Elbadawi ve Light'ın olaylar zincirini nörolojik inflamasyonun tetiklediği hipotezinde bulunmalarına yol açmıştır (104)

Sinir sistemi, hemen her zaman İS'nin kronik tabiatına katılmaktadır. Tekrarlanan ve C-liflerini aktive edebilecek kadar yeterli şiddette periferik sinir stimülasyonları, dorsal boynuz nöronlarında ikinci sırada progresif artan elektriksel cevap olarak kayıt edilmektedir. Bu ‘yukarı sarma’ fenomeni kronik ağrı konseptinin merkezindedir. Biyokimyasal olarak spinal korddaki reseptörler N-Metil-D-Aspartat (NMDA) aktivasyonuna bağlıdır. Kalıcı yoğun NMDA reseptör aktivasyonu, spinal kord hücreleri trofik değişikliklere uğrar, takip eden stimülasyona bağlı abartılı ve uzamış ağrı olarak algılanır. Spinal korddaki bu ‘Ağrı hafızası’ İS'li hastaların değişik tedavilere dirençli hale gelmesine sebep olabilir. Bennet, SSS'nin upregülasyonu ve duyuşal işlemin tamamlanmasını non-nosiseptif ağrı olarak referans etmiştir. Non-nosiseptif ağrının dört karakteristik bulgusu İS'nin klinik sendromuna çok iyi uymaktadır (105), (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Non-Nosiseptif Ağrı: Karakteristik Klinik Bulguları

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

Nörojenik inflamasyon bazı İS olgularında olayı başlatan neden olabileceği gibi bazen de diğer etiyolojik olayların başlaması sonucu gelişebilir. SSS pelvik duvarın disregülasyonuna katılabileceği gibi İS'te kronik pelvik ağrıya neden olabilmektedir (106).

Hipoksi

Subüroepitelde mikrovasküler yoğunlukta azalma gözlenmiştir ancak İS'li kadın hastaların mesane biyopsilerinde derin mukozada tespit edilememiştir (107). HBO 'nun duyuşsal urgency ile karakterize radyasyona bağlı sistit tedavisinde efektif olduğu gözlemlenmiştir (108). Yapılan bir çalışmada, İS hastalarında mesane dolumuyla birlikte mesane perfüzyonunun azaldığı belirlenmiş, kontrollerde ise bunun tam tersi meydana gelmiştir (109).

İdrar Anormallikleri

En güncel patogeneş teorileri mesane duvarı interstisyumundaki idrar komponentini immünolojik, toksik ya da allerjik olarak bir inflamatuvar cevabın sorumlusu olarak gösterirler. 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. Bir hipoteze göre, ısıya dayanıksız, düşük moleküler ağırlıklı katyonik idrar bileşenleri sitotoksik etki gösterebilirler. Suçlanan ajanlardan bazıları, 72-kD stres proteini, İnsülin like growth faktör -1 (IGF-1), Heparin bağlayıcı epitelyal büyüme faktörleri (HB-EGF), büyüme faktörü bağlayıcı proteindir (IGF-BP3). Bunlardan bir kısmında pozitif sonuçlar bulunmuştur ancak bir üriner marker olarak kullanılabilirlikleri hala sorgulanmaktadır. Hasarlı sitokin üretimi de toksik ajanlara karşı mukozal savunmayı zayıflatabilir (70, 110, 111).

İntersitisyel sistitli hastalarda idrar toksitesine ait en iyi kanıt başarısız olan sistoplasti ve kontinan diversiyonlarda ogmente edilen barsak segmentinde ağrı ya da kontraksiyonun zamanla tekrar gelişmesidir. Bunun yanısıra küçük kapasiteli İS'li mesanelerde ogmente etmek için kullanılan barsak segmenlerinde İS'ye benzer histolojik bulgular tespit edilmiştir (70).

Otoimmünite

İmmün/nöroimmün mekanizmalar AMS/İS patogeneğinde önemli role sahip olabilir. Duyusal sinir nörotransmitterleri ve mast hücre mediatörlerinin aşırı salınımının semptomların gelişmesinde ve çoğalmasında sorumlu olduğu düşünülür. (112). İnflamasyon mesanenin sinir büyüme faktörü (NGF) içeriğinde değişim ile duyusal ve motor nöron innervasyonunda morfolojik değişimlere neden olur. Böyle bir nöroplastisite, mesane inflamasyonuna bağlı gelişen uzun dönem semptom ve ağrının, inflamasyon yatıştıktan sonra da devam etmesini açıklayabilir (113). AMS/İS'li hastaların üçte birinde kronik semptomların hemen öncesinde akut bir üriner sistem infeksiyon öyküsü bulunabilir (114). İrritabl barsak sendromu ve AMS gibi ağrı sendromları visseral hiperaljezi ile ilişkilidir ve sıklıkla endometriyozis, kronik pelvik ağrı ile eşlik ederler. Bu fenomene uygun izahlardan biri organlar arası çapraz etkileşimdir ki, infamasyona uğramış organlardan birindeki artmış nosiseptif input nöronları uyarır ve bunlar uyarıyı etkilenmemiş organın afferentiyle aynı dorsal kök gangliyonuna taşır. Visseral uyarıların dorsal kök gangliyonunda birleşmesi kemirgen modelinde gösterilmiştir ve bu kadındaki eşlik eden pelvik ağrı sendromunun altta yatan nedeni olabilir (70).

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 (115). Ayrıca bu ilgili kanıtlar aynı bireyle ya da aynı aileyle diğer otoimmün hastalıklar yönünden ilişkili olmalı, hedef organda lenfositik infiltrasyon olmalı ve özellikle ana histokompatibilite kompleksi haplotipi ile istatistiksel ilişki içerip, immünsüpresyona başarılı yanıt vermelidir (70).

İS'te otoimmünite net olmayıp üç farklı olasılık ileri sürülmüştür; 1. İS mesaneye direkt otoimmün atak ile oluşmuştur, 2. İS'deki otoimmün semptomlar ve patoloji diğer sebeplere bağlı gelişen doku yıkımı ve inflamasyon sonucu indirekt olarak ortaya çıkar, 3. İS'deki otoimmün fenomen tesadüfidir (116).

İS'li hastalarda çok sayıda otoantikor çalışmaları yürütülmüş ancak özgül bulgular elde edilememiştir (117). İS hastalarında gözlenen bazı klinik ve histopatolojik özellikler sistemik lupus eritematozus, kollajen doku hastalıkları, romatoid artrit, ülseratif kolit gibi diğer otoimmün hastalıklarla benzerlik

göstermektedir. Antinükleer antikörlerin tanımlanması ile lupus benzeri reaksiyon hipotezi ortaya çıkmıştır (118,119). Gerçekte, sadece bazı İS hastalarında otoantikör bulunmaktadır ve otoantikör titrelerinin hastalık şiddetini yansıttığı yönündeki öneriler test edilmemiştir (120).

Mattila mesane duvarı damarlarında immün birikintileri saptamış, test edilen otoantikörlerin hücrenin ana yapısının ara flamanlarını hedeflediğini bildirmiştir (121). Yine Mattila ve Linder başka bir çalışmada mesanede komplement aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir (122). Mesane mukozasına uygulanan immünohistokimyasal ve sitoflorometrik analizlerle klasik ve nonülser İS hastaları arasındaki farklılıklar gösterilmiştir. Klasik İS'de yoğun T-hücre infiltrasyonları ve B-hücre nodülleri gözlenirken, nonülser İS'de sadece çok az T-hücre infiltrasyonu saptanmıştır (123). Birçok çalışmada hastaların yetersiz tanımlanması, özellikle İS hastalarının alt gruplara ayrılması, bu verilerin yorumlanmasına yardımcı olamamıştır.

Suplatast tosilate yeni bir immün modülatör olup kontrol grubu olmayan az sayıda İS hastasında olumlu etki sağlamıştır (124). İnflamatuar barsak hastalığı oluşturulan fare modelinde RDP-58'in TNF- α , interferon-gama, interlökin (IL)-2 ve IL-12 üretimini engellediği, inflammatuar hücrelerin infiltrasyonunu azaltıp TNF- α üretim ve salınımını etkili bir şekilde baskıladığını göstermiştir. RDP-58'in bir takım hücre içi sinyal yollarıyla oluşan TNF- α 'yı ve diğer inflammatuar sitokin üretimini baskılayıp inflamasyonu önlediği düşünülmektedir. İnflamatuar süreç sonrası yapımı artan sinir büyüme faktörü (NGF), IL-6 ve TNF- α gibi inflammatuar mediatörler nötrofil aracılı doku hasarı gelişiminde önemli rol oynarlar. Nükleer faktör κ B (Nf κ B) sinyal yoluyla üretilen TNF- α , mast hücrelerinin tetiklediği ürotelyal inflamasyonda, septik şok ve otoimmün hastalıklarda inflamasyonda anahtar mediatör olduğu gibi normal hücre fonksiyonlarında da (hücre büyümesi, homeostazis, immün sistem fonksiyonları ve anjiyogenezis) görevlidir (111- 114).

Her ne kadar immün sistemin tedavi için bir hedef olduğu söylene de İS'de otoimmünitenin rolü tam olarak netleşmemiştir (116, 125).

Diğer Teoriler

Ortaya atılan değişik teoriler her geçen gün artmakla beraber bilimsel destek görememişlerdir. Stres ve pelvik taban disfonksiyonun AMS semptomlarının şiddetine katkısı olabileceği, hedefe yönelik tedavi verilebileceği ancak hastalığın başlamasında öncü olup olmadıklarının açık olmadığı belirtilmiştir. Hastalığıdaki 5'e 1 kadın üstünlüğünün hormonal faktörleri işaret etmesi ve östrojen reseptör blokerlerinin mast hücre sekresyonunu inhibe etmesi ile mesane mast hücrelerindeki östrojen reseptörlerine yüksek affinite gibi bulgular hormonal faktörlerin İS'de kadınlara yatkınlık oluşturmasını izah edebilir ancak etyolojiye ait olmadığı aşıkardır (70).

Son yıllarda, daha karmaşık, çok yönlü mekanizmalar öne sürülmüştür. Theoharides ve ark. sinir uçlarına yakın bölgelerdeki mast hücre aktivasyonunun östradiol ve kortikotropin salgılayıcı hormondan etkilendiğini göstermişlerdir (126).

İS hastalarında triptaz, sinir büyüme faktörü, nörotropin-3 ve glial hücrelerinden türeyen nörotrofik faktör düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulguları, İS'nin sinir, immün ve endokrin sistemleri arasındaki etkileşimden kaynaklanabileceği düşüncesine yol açmıştır (127). Peeker ve ark., klasik İS'de epiteldeki mast hücre dağılımının epiteldeki kök hücre faktörü ve interlökin-6 (IL-6) koekspreyonuyla açıklanabileceği öne sürmüşlerdir (85). Abdel-Mageed ve ark. İS'li hastalarda bir nükleer faktör kappa B alt ünitesi olan p65'in ekspresyonunun yüksek düzeyde olduğunu bildirmişler ve başka bir çalışmada, IL-6 her yerde bulunan bir sitokin olsa da nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonundan sonra IL-6 geninin ekspresyonunda beş kat artış olduğunu gösteren verileri sunmuşlardır (128,129).

2.5.5. Klinik

2003 yılı uluslararası İS konsultasyon toplantısında (Japonya), ani idrara çıkma isteği, sık idrara çıkma ve pelvik ağrı semptom kompleksinin görülmesi gerektiği üzerinde fikir birliğine varılmıştır. Ağrı, özellikle pelvik bölgede spesifik olarak mesanenin bulunduğu alanda, genital bölge ya da rektumda hissedilebilir. Cinsel ilişki ile tetiklenebilen, basınç ve yanma şeklinde de tarif edilebilen bu semptomun kronik denebilmesi için en az 3 aydır sürüyor olması gereklidir.

İnkontinans nadirdir. Sık idrara çıkma veya acil işeme hissi beraber görülebileceği gibi, ikisinden biri tek başına da bulunabilir. Sık idrara çıkma günde en az 8-9 kez olarak tanımlanır. 8'den az idrara çıkma eğer urgency mevcutsa İS'i ekarte ettirmez NIDDK kriterlerine göre noktüri olmaması bir ekartasyon kriteridir, noktüri değişkendir ancak genel olarak hastalarda gecede bir ya da iki kez idrara kalkma şikayetleri vardır ve hastalığın şiddet ve süresi ile doğru orantılı olarak noktüri artmaktadır. Ancak çoğu İS hastasında belirgin semptom ağrı olup, günümüzdeki genel görüş noktürinin şart olmadığıdır. 2010 yılında gelinen bir diğer nokta da semptom süresi için 9-12 ay beklemek yerine, 3 aylık periyodun yeterli görülmesidir (130).

2.5.6. Patoloji

İS teşhisinde patolojinin 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. Bu sendromun herhangi mikroskopik patognomonik bir tablosu mevcut değildir. Patoloji inflamasyonun subtipini belirleme ve mesanede oluşmuş fibrozis derecesini göstermede faydalı olabilir. Biopside artmış mast hücre aktivitesinin saptanması artık İS'ye özgü kabul edilmemektedir (70).

Tomaszewski ve Landis bazı semptomların spesifik patolojik bulgular açısından prediktif olduğu sonucuna varmışlardır (131), (Tablo 2.3);

Tablo 2.3. Patolojik bulgularla hasta semptomları arasındaki ilişkiler.

Gece idrara sık çıkma	a) Lamina propriyada triptaz boyamasıyla mast hücre sayımı b) Ürotelyumun koplet kaybı c) Lamina propriyada granülasyon dokusu d) Lamina propriyada vasküler dansite
Üriner urgency	Submukozal granülasyon dokusu yüzdesi
Üriner ağrı	a) Ürotelyumda ayrılmış mukoza yüzdesi b) Submukozal kanama yüzdesi

2.5.7. Teşhis

İnterstisyel sistitin tanısı ve tedavisi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın teşhisi tamamıyla hekimin uyanık ve şüpheli olmasına, hastalığın klinik özelliklerine ve İS semptomatolojisine yol açabilecek olan diğer hastalıkların ekarte edilmesine dayanmaktadır. Teşhiste kullanılan NIDDK'nın semptom kriterlerine tam olarak uyulduğunda hastaların yarıya yakını teşhis dışı kalmaktadır (70).

İlk planda yapılması gereken minimal incelemeler; ***Klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar*** bulgularıdır (132).

Tanıya giden yolda öncelikle iyi bir anamnez (*önceki pelvik cerrahi, üriner sistem infeksiyon öyküsü, otoimmün hastalıklar, pelvik radyasyon öyküsü, ürolojik hastalıklar, ilişkili sendromlar (irritabl barsak, fibromiyalji, kronik yorgunluk vs.)*), pelvik ağrının karakteri (*başlangıcı, lokalizasyonu ve mesane dolumu- boşalımıyla ilişkisi*), fizik muayene (*ayakta iken kifoz, skar herni, varlığı ; yatarken; kalça abduksiyon- adduksiyonu, hiperestezik alanlar, kadınlarda vajinal, vulvar ve perineal alanın ağrı haritası; erkeklerde anal, skrotal ve perineal bölgenin ağrı haritasının çıkarılması*) ve idrar analizi yapılarak İS semptomları ortaya konulmalı, analiz edilmelidir. Ekarte edilmesi gerekenler başlıca hastalıklar; infeksiyonlar, karsinomayla sınırlı olmayan benzer durumlar, eozinofilik sistit, malakoplaki, şistozomiyazis, skleroderma, detrusör endometriozisidir. Ayrıca direkt mesaneyi tutmayan pelvik endometriyozis, vulvodinya, pelvik infeksiyon, ürogenital atrofi ve leiomyoma gibi jinekolojik problemler İS'yi taklit edebilir (70, 133).

İdrar kültürü, sitoloji, semptom skorlaması, yaşam kalite skoru, miksiyon çizelgesi, rezidüel idrar volümü, prostat spesifik antijen bakılması, sistoskopi, endoskopide hidrodistansiyon diğer önerilen işlemlerdir (132). İdrar analizleri (dipstik ve idrar kültürü), hastanın öyküsü ile kombine edildiğinde altta yatan infeksiyon tablosunun ortaya çıkarılmasında, sigara öyküsü ile birlikte saptanacak mikroskopik hematürinin ürotelyal tümör araştırmasına götürmesinde faydalıdır.

Hastaların %90'ı kadın ve semptomların başlangıcı 30-50 yaşlar arasındadır. İnterstisyel sistit hastaları sürekli olarak sık aralıklarla idrar yapmaktan ve ani idrar yapma hissinden şikayet etmektedirler. Mesane doldurulduğunda artan suprapubik ağrı ve boşaltıldığında geçen pelvik rahatsızlık hissi vardır. Ağrının özelliği

hastalığın anahtar semptomudur. Ağrı mesanenin dolum derecesine bağlıdır, bazen kasıklara, vajinaya, rektuma veya sakruma yayılır ve işemeyle azalır ama hemen tekrarlar. Noktüri, genellikle görülmektedir ancak yokluğu hastalığı ekarte ettirmez. Cinsel temas esnasında ağrı duyulması hastalığın diğer semptomları arasında sayılabilir. Genelde interstisyel sistit hastaları doğru teşhis konuluncaya kadar 3-7 yıl süre ile bu rahatsızlıkları çekmektedirler (134,135). Çocuklarda ve erkeklerde İS tanısı NIDDK kriterlerine göre gecikmektedir. 18 yaşın altı dışlama ölçütüdür. Ancak, genç hastalarda da nadiren her iki İS alt tipi tanımlanmıştır. Bu nedenle, İS yaşa dayanarak dışlanmamalıdır. Her ne kadar İS'de belirgin üstünlük, 10:1 oranında, kadınlarda olsa da ilgili semptomlar gösteren erkeklerde de tanı göz önünde bulundurulmalıdır (134).

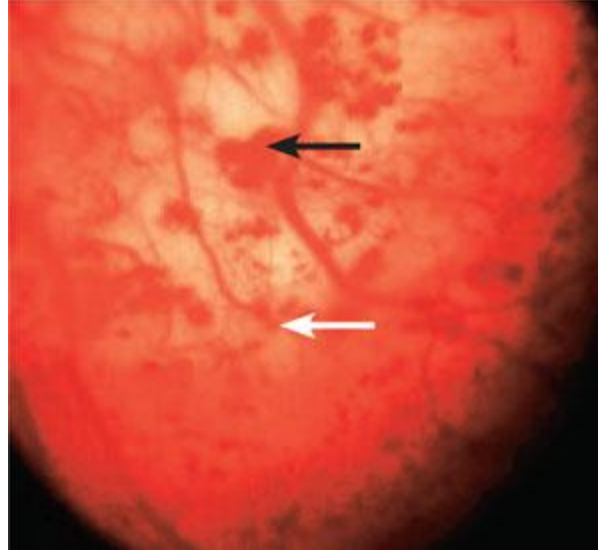
İki alt tip klinik sunum ve yaş dağılımı açısından farklılık gösterir. Klasik İS yıkıcı bir inflamasyondur ve bazı hastalarda sonunda küçük kapasiteli, fibrotik mesane veya üst idrar yolu çıkışında tıkanıklık gelişir. Nonülser hastalıkta bu tip bir ilerleme gözlenmez. İki alt tip farklı histopatolojik, immünolojik ve nöro-biyolojik özellikler sergilerler. Noninvaziv olarak ayrıt edilebilirler. İki alt tip tedaviye farklı yanıt verir.

Opsiyonel olarak önerilen tetkikler; *Ürodinami, Anestezi Altında Sistoskopi (hidrodistansiyon var/yok), Mesane Biopsisidir* (132).

Ürodinamik incelemeler, genelde tanı koymada çok fazla yardımcı değildir. Düzgün tutulmuş bir işeme günlüğü ile basit ürodinamiden elde edebileceğimize yakın bilgi toplayabiliriz. 50 yaşından genç erkeklerde mesane boynu obstrüksiyonu, aşırı aktif mesane ve mesane kontraktilitesini bozup işeme disfonksiyonu oluşturan rahatsızlıkların ayırıcı tanısında videoürodinami yararlı olabilir. Ancak detrüsör aşırı aktivitesi tanısı almış ve efektif tedaviye rağmen semptomları süren hastada İS hala ön tanıda düşünülmelidir (70).

Endoskopik olarak klasik İS'de merkezde bulunan bazen küçük bir pıhtı veya fibrin birikimiyle kaplı bir yaradan yayılan küçük damarların neden olduğu kırmızılaşmış mukozal alanlar görülür. Mesanenin gerilmesiyle yara yırtılır ve kendine has bir çağlayan tipi kanama oluşur. Klasik İS ile anestezi altında azalmış mesane kapasitesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Nonülser İS'de ilk sistoskopide mesane mukozası normaldir. Hidrodistansiyondan sonra glomerülasyonların

gelişmesi pozitif tanı bulgusu olarak kabul edilmektedir (134). Hernekadar glomerülasyon terimi İS ile birlikte kullanılıyorsa da bu bulgu ile histolojik inflamasyonun derecesi ve semptomlar arasında uyum olduğu gösterilememiştir (70).



Şekil 2.7. Hidrodistansiyon sonrası sistoskopik görünüm; *siyah ok*, submukozal hemoraji; *beyaz ok*, glomerülasyonlar.

Yapılan bir çalışmada sistoskopik görünüm açısından nonülser İS hastalarıyla tuba ligasyonu yapılan ve mesane semptomları bulunmayan kadınlar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (136).

Biyopsi, hem klasik hem de nonülser İS'nin tanısında yararlıdır. İS'ye spesifik histolojik özellikleri tanımlamak mümkün olmamıştır. Karsinoma in situ ve tüberküloz sistiti histolojik incelemeyle dışlanabilecek önemli ayırıcı tanılardır (134). İnflamasyonun alt tipini belirlemede mesanede oluşmuş fibrozis derecesini göstermede faydalı olabilir. Biopside artmış mast hücre aktivitesinin saptanması artık İS'ye özgü olarak kabul edilmemektedir (70).

Potasyum klorür mesane geçirgenlik testi, İS tanısına yardımcı olduğu bildirilen bir diğer opsiyonel testtir (137). 0,4 M KCl solüsyonu kullanılarak sodyumun potasyuma karşı duyusal sinir provakasyon kabiliyeti kıyaslanır, ofis şartlarında dahi uygulanabilen ve semptomları İS ile uyumlu hastalarda bizi tanıya

yaklaşırabilen ucuz ve güvenli bir yöntem olarak gözükmektedir. Ancak son yapılan çalışmalara göre testin ayırıcı gücü yoktur (134).

Semptom skorları, bireysel hasta semptomlarının tanımlanmasında yardımcı olabilir ve sonuç ölçütü olarak kullanılabilir. O'Leary-Sant semptom indeksi kısa bir süre önce büyük ölçekli bir çalışmada onaylanmıştır, İS tanısında non invaziv bir soru cevap testi olup hastaların İS semptomlarını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılabilir. Bu indeks ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, ağrı veya yanmayı ölçen 4 ana madde içerir. Soruların cevaplarından elde edilen skorlar toplanarak oluşan toplam skorun yüksekliği tanıya gitmede yardımcı olur (138).

2.5.8. Marker Çalışmaları

Bazı araştırmacılar İS tanısına yönelik muhtemel bir diyagnostik marker olan mast hücrelerine bakmışlar, elde edilen çelişkili sonuçlar ile mast hücre kriterinin tanıda kullanımı bir bilinmeyen olarak kalmıştır. Eozinofil katyonik protein, GAG salınımı, üriner histamin ve metil histamin gibi markerları tespate yönelik çalışmalar yapılmıştır. Düz kas izoaktin ekspresyonu, nörotrofin-3'ün idrar düzeyleri, sinir büyüme faktörü ve triptaz gibi moleküllerin ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna ve diğer ürinersistem hastalıklarına oranla İS'li hastalarda 5 kD moleküler ağırlığında bir üriner glikoprotein olan GP51'in idrardaki azalmış düzeyleri gösterilmiştir.

Yine son yıllarda gündeme gelen üriner antiproliferatif faktörün (APF) İS'li hastalarda yükseldiği başka merkezlerce tasdiklenirse biyokimyasal bir marker olabileceği belirtilmiştir. Üriner antiproliferatif faktör İS için duyarlı ve özgül bir marker olmak yolundadır. Distal ureter ya da mesanede üretildiği ya da aktive edildiği belirtilen APF'nin, hidrodistanسیون ve nöromodülasyondan sonra aktivitesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Marker alanında çalışmalar sürmektedir. Ancak henüz rutin uygulamaya giren bir marker bulunamamıştır (70).

Üroplakin III-delta 4, non-ülseratif İS'yi tanımlamak için potansiyel bir markerdir (139). Çok güncel olarak insanlarda ve evcil kedilerde kurutulmuş serum filmlerinin spektrumundan (DSFs), kızılötesi mikrospektroskopi kullanılarak İS tanısı koyulabildiği bildirilmiştir (140).

2.5.9. Tedavi

İnterstitiyel sistit tedavisindeki ana 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, bir çoğu tatmin olabilir, fakat tamamen asemptomatik olamazlar ve sıklıkla remisyon ve ataklarla seyrederek (1).

Tedaviden bağımsız olarak %50 oranında ortalama 8 aylık bir geçici remisyon bildirilmiştir ancak İSVT'nin sürpriz bulgusunda başlangıçta parsiyel düzelmeler olabilmekteyse de 4 yıllık uzun dönemde ortalama semptom şiddetinin değiştiğine ait kanıt yoktur (1).

İS'de spontan remisyon oranı %11 ile %50 arasında olduğu için plaseboyla kombinasyonun etkinliğini kanıtlamak zordur. Aslında sadece birkaç İS çalışması plasebo kontrollü yapılmıştır (1).

İnterstitiyel sistit tedavisinde ilk önemli adım hasta eğitimi ve moral yönünden hastanın güçlendirilmesidir. Günümüz teknolojik olanaklarından internetin hastaların kendilerini rahat hissetmelerinde ve bilgilenmelerinde büyük yararları olmaktadır. 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 inancı daha kolay olmaktadır (1).

Stresin azaltılmasının, ılık oturma banyolarının ve hasta tarafından normal yaşam biçimini sürdürmeye yönelik çabaların genel yaşam kalitesine olumlu etki yaptıklarına inanılmaktadır. İS'li hasta grubundaki stresli yaşama sahip bireylerde, kontrol grubuna göre daha fazla pelvik ağrı ve urgency olduğu saptanmıştır. Bunun yanında biofeedback ve yumuşak doku masajı pelvik tabanda adale relaksasyonuna ve semptomların azaltılmasına yardımcı olabilir ki bu, AMS/İS ile pelvik taban disfonksiyonu arasındaki ilişkiye güzel bir örnektir (70).

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. Bunlar arasında kafein, alkollü içkiler, yapay tatlandırıcılar, acı biber ve vişne suyu gibi idrarı asidifiye eden çeşitli maddeler sayılabilir (70), (Tablo 2.4). Sonuçta, beslenme yönetimi İS'de yaygın olarak uygulanan bir öz bakım stratejisidir ve etkin maliyetli terapötik bir yaklaşım sunar. Bilimsel veriler ne yazık ki, sınırlıdır ve tek başına beslenme sınırlamaları semptomları tamamen gideremeyecektir (134).

Tablo 2.4. İS' de önerilmeyen yiyecek ve içecekler

<i>Süt/Günlük Ürünler</i>	Beklemiş peynir ve krem, yoğurt, çikolata
<i>Sebzeler</i>	Fava ve Lima fasülyesi, soğan, soya peyniri, soya, domates
<i>Meyveler</i>	Elma, kayısı, avakado, muz, turunçgillerden meyveler, kıvılcık üzümü, şeftali, ananas, nar, çilek ve bu meyvelere ait meyve suları
<i>Karbonhidrat ve tahıllar</i>	Çavdar ekmeği, mayalı ekmekler
<i>Et ve balıklar</i>	Beklemiş, konserve, kurutulmuş ürünler, tütülenmiş et, balık ve kuruyemiş
<i>İçecekler</i>	Alkollü içecekler (bira ve şarap), karbonatlı içecekler, kahve, çay, meyve suları, soslar, ketçap, mayonez, hardal, baharatlı yiyecekler (Çin, Meksika, Hindistan, Tayland)
<i>Koruyucular ve Katkı Maddeleri</i>	Benzil alkol, sitrik asit, monosodyum glutamat, suni tatlandırıcılar ve renklendiriciler
<i>Çeşitli kategoriler</i>	Tütün, kafein, diyet hapları, atık gıdalar, eğlence hapları, efedrin veya psödoefedrinle yapılan allerji tedavileri, bazı vitaminler

Oral Tedaviler

Trisiklik antidepressanlar içerisinde, amitriptilin'in İS'nin oral tedavisinde önemli bir yeri vardır. Amitriptilinin İS tedavisinde bilinen 3 majör farmakolojik etkisi vardır: (1) Bazı bölgelerde izlenen periferik ve santral antikolinergik etkileri bulunmaktadır. (2) Ortamdaki noradrenalin ve serotonin seviyelerinin geri emilimini inhibe ederek artırmaktadır. (3) Olası santral sinir sistemi üzerindeki ya da muhtemel antihistaminik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan sedatif özellikleri vardır. Mesane gövdesindeki düz kasların gevşemesine neden olarak, bu bölgede düz kas uyarılabilirliğini azaltıp daha fazla idrar depolanmasını sağlayan β -adrenerjik reseptör stimülasyonuna yol açarlar. Bir çok kronik ağrı sendromlarında relatif olarak düşük dozda kullanılması, β -adrenerjik, sedatif ve kuvvetli H1-antihistaminik özellikleri olması nedeniyle İS için ideal bir ilaç olduğu düşünülmüş ve bundan yola çıkılarak yapılan klinik denemelerde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Anestezi altında mesane kapasitesi 450-600 ml arasında olan hastaların tedaviden çok daha fazla faydalandığı saptanmıştır. 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 (70).

Plasebo-kontrollü, çift kör, 4 aylık tedavi periyotlu, 50 hasta gruplu bir çalışmada, 25-75 mg arası amitriptiline dozunda hastaların %63'ü, %4 plaseboya karşı iyi ya da mükemmel sonuç bildirmiştir (141).

Geniş, çift kör ve randomize kontrollü NIIDK'nın yaptığı bir çalışmada, davranışsal tedavilere amitriptilin eklendiğinde, eklenmeyen gruba göre farkı araştırılmış. İstatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı çalışmada, amitriptilin eklenen grupta yanıt oranı %55 ile daha yüksek bulunmuş (142).

Diğer antidepressanların kullanıldığı çalışmalardan birinde doksepin ile piroksikam (siklooksigenaz-2 enzim inhibitörü) kombine edilmiş, Hastaların %81'inde semptomlarda remisyon saptanmış. Olumlu sonuç bildirilen bir diğer antidepressan da desipramindir. Buna karşın serotonin ve nor-epinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetinle yapılan çalışmada semptomların düzelmesine anlamlı katkısının olmadığı bildirilmiştir (70).

Antihistaminikler, Simmons'un (1961) İS gelişimi ya da ilerlemesinde histaminin lokal salınımının etkili olduğunu ileri sürmesiyle gündeme gelmiş, konuyla ilgili olarak modern antihistaminik terapileri 1995'te Theoharides ve grubunun yaptığı çalışmalarla başlamıştır (70, 143).

Mast hücrelerinin nöronal aktivasyonunu bloke eden H-1 reseptör antagonisti hidrosizin en çok kullanılan ajandır. Talamik mast hücrelerinden ve nöronlardan serotonin salgılanmasını inhibe ederek mast hücrelerinin nöronal aktivasyonunu bloke eder. Genellikle, hidrosizin klorür (Ataraks) kullanılır ve akşamları yatarken 25 mg ile başlanarak doz günde 50 mg'ye veya eğer tolere edilebiliyorsa 75 mg'ye çıkartılır. Semptomlarda ortalama %30'luk bir gerileme kaydedilmiştir. Sonradan yapılan diğer bir çalışmada, öncesinde bilinen alerji öyküsü olan veya mesane mast hücre aktivasyonu belirtileri gösteren İS'li olgularda daha da artmış bir etkinlik olduğu belirtilmiştir. İlginç şekilde, migren, irritable barsak sendromu ve alerji gibi ilişkili diğer semptomlarda da düzelme kaydedilmiştir (134, 144).

Bir H2-blokeri olan simetidin de ağırlı mesane sendromunda semptomları subjektif olarak iyileştirdiği bildirilmiştir (134).

Sodyum pentosanpolisülfat (PPS, Elmiron), sentetik sülfatlanmış bir polisakkarid bileşiktir. Epitelyal permeabilite bariyerinden sorumlu GAG tabakasındaki bir defektin İS'in etiopatogenezinde rol oynadığı fikrinden yola çıkılarak, bu defektin oral formülasyon halinde bir heparin analogu olan ve idrarla %3 ile %6 arasında ekskresyona uğrayan PPS bileşiği ile tedavisi amaçlanmıştır. Ph'sı 6 olan suda, %50 oranında erir. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. İlacı kullananlarda plaseboya göre hasta tarafından algılanan ağrı, sıkışma ve idrar sıklığında iyileşme bildirilmiştir (70, 134).

İS'li hastalarda PPS'nin tek başına ya da hidrosizinle kombine kullanımını plaseboya kıyaslayan bir çalışmada 6 aylık tedavinin sonunda hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Ayrıca doz değişikliğinin yan etki düzeyindeki katkısı dışında tedaviye faydasının olmadığı bildirilmiştir (145).

Çok merkezli bir çalışmada, Fritjofsson ve ark. PPS'nin klasik İS'de nonülser İS'ye göre daha olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (146). Normal dozu günde

iki kez yemek arasında 150-200mg'dir. Küçük çaplı çalışmalarda intravezikal kullanımın etkili olduğu da belirtilmiştir (70).

Ayrıca doz değişikliğinin yan etki dışında tedavi yanıtına katkısı izlenmemiştir. Başka bir çalışmada siklosporine kıyaslanan PPS'de %19 yanıt oranına karşı siklosporinde global yanıt %75 bulunmuştur (147).

PPS, in vitro çalışmalarda MCF-7 meme kanseri hücre dizininde promotör olarak sellüler proliferasyon yaptığı için reçetelenirken premenapozal ve meme kanseri için yüksek riskli hastalarda dikkat edilmelidir (148).

PPS ile uzun dönem etkinlik ilk teşhis edilen hastaların yaklaşık %30'unda sürdürülebilir. 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. Semptomlarda ilerleme görebilmek için en az 6 aylık bir tedavi denenmelidir (70, 130).

İmmünsüpresan ajanlardan siklosporin-A ve metotreksatla yapılan çalışmalarda İS'li hastaların ağrı şikayeti üzerine olumlu sonuçları bildirilirken, urgency ve işeme sıklığında etkilerinin sınırlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (134).

Uzun dönem takipli bir çalışmada 20'si tedavilere dirençli 23 İS'li hasta grubunda ortalama 60.8 aylık siklosporin tedavisi sonuçları değerlendirilmiş olup, mesane ağrısının kaybolduğu, mesane kapasitelerinin 2 katında fazla arttığı, tedaviyi bırakan 11 hastanın 9'unda semptomlar aylar içinde yeniden başlasa da, siklosporine yeniden başladığında yanıt alındığı görülmüş (149).

Yine Sairanen ve arkadaşları, siklosporinin PPS ye göre 6 aylık klinik sonuçlarının çok daha iyi olduğunu saptamışlardır (150).

Azatioprin Oravisto ve Alftan tarafından İS tedavisinde denenmiştir. Otuz sekiz hastaya günde 50-100 mg azatioprin verilmiştir. Yirmi iki hastada ağrı ve 20 hastada sık idrara çıkma kaybolmuştur. Ancak, yan etkiler bildirilmediğinden ve kontrol çalışması bulunmadığından yayımlanan veriler İS'de bu tedavinin değerini değerlendirmek için yeterli değildir (151).

Suplastast Tosilat yardımcı T hücresi aracılı allerjik mekanizmaları baskılayan bir oral immünoregülatördür (134). Udea ve ark. Suplastast Tosilat'ın (IPD-1151T) etkinliğini 14 İS'li kadında araştırmışlar ve 1 yıllık tedaviden sonra mesane kapasitesinde anlamlı yükselme ile semptomlarda azalma olduğunu

belirtmişlerdir. Kontrol verisi bulunmayan çalışmada, önemli yan etki gözlememişler ve terapötik etkilerin kanda eozinofillerin, immüngobilin E'nin ve idrarda T hücrelerinin azalmasıyla korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (124).

Kuersetin, erkeklerdeki pelvik ağrı sendromunda etkili olduğu öne sürülen bir biyoflavinoiddir. Sınırlandırılmış, açık etiketli bir çalışmada test edilmiştir ve umut verici sonuçlar alınmıştır (134).

L-arjinin, nitrik oksit sentetazin substratı olup, oral tedavisinin İS ile ilişkili semptomlarda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. İS'li hastalarda nitrik oksit düzeyi yüksek bulunmuştur. Yine de, araştırmacılar tedaviden sonra semptomatik rahatlama veya nitrik oksit üretiminde azalma olduğunu gösterememişlerdir (134).

Antibiyotiklerin İS tedavisindeki rolü sınırlıdır. Yazarlar, antibiyotiğin tek başına veya bir kombinasyonla bazı hastalarda semptomların azalmasıyla ilişkili olduğunu fakat İS tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamadığını bildirmişlerdir. İdrar kültüründe infeksiyon bulgusu yoksa kullanımı önerilmemektedir ancak üriner semptomları için hiç antibiyoterapi almamışsa en azından tek kürlük tedavi uygulaması mantıksız değildir (70, 134).

Metotreksat, **montelukast** (cysteinyll leukotriene-1 receptor blokeri), **nifedipin** (kalsiyum kanal blokeri) ve **misoprostol** (prostaglandin analogu) gibi ajanlar küçük çaplı çalışmalarda İS tedavisinde denenmiş, subjektif faydalar izlenmiş ancak geniş çaplı randomize çalışma yokluğu nedeniyle tedavide etkinlikleri kanıtlanmamıştır (70).

Analjeziklerin İS gibi kronik ve ağrılı bir hastalıkta uzun dönem kullanımı tedavinin ayrılmaz bir bölümünü oluşturmaktadır. Asetaminofen, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve hatta antispazmodiklerin, kronik hastalığın tedavisine yönelik geliştirilen ilaçlarla beraber geniş bir kullanım alanı vardır. Çoğu hasta kronik ağrı sendromlarında kullanılan antidepresanlardan ve opioidlerden belirgin ölçüde faydalanırlar. Siklooksijenaz -2 inhibitörleri (COX-2 inh.) daha güvenli bir uzun dönem antiinflamatuvar/analjezik tedaviye olanak vermelerine karşın, kronik ağrı üzerine olan etkileri standart NSAİİ'lardan daha iyi değildir (70).

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. Sedasyon, konstipasyon,

bulantı, hafif dereceli konfüzyon ve kaşıntı en sık görülen yan etkileridir ve bunlar geçici olup, kolay tedavi edilebilir. Solunum baskılanması çok nadiren görülür. Bağımlılık sorunu akılda bulundurulmalıdır (70).

Bir antikonvülzan olarak piyasaya çıktıktan sonra, özellikle diabetik nöropati ve postherpetik nevraljide etkili olan ***gabapentin'in*** morfin ile nöropatik ağrıda sinerjik etki gösterdiği belirtilmiştir. Yine pregabalin de nöropatik ağrıda ve fibromiyaljide önerilen bir preparattır (70).

İntravezikal ve İntradetrüsör Tedaviler

İlaçların intravezikal olarak uygulanması hedeflenen bölgede yüksek konsantrasyon sağlamasıyla birlikte sistemik yan etkilerin çok az olmasını sağlar. İS için birçok intravezikal tedavi öne sürülmüş ve incelenmiştir (134).

Gümüş nitrat intravezikal kullanılan en eski ajanlardan biridir. Bir üretral kateterle mesane içeriğinin boşaltılması ve borik asitle satüre edilmiş solüsyonla yıkanmasını takiben, gün aşırı artan konsantrasyonlarda gümüş nitrat çözeltisi mesaneye 3-4 dakikalık sürelerle uygulanmıştır. Başlarda anestezi altında yapılan bu işlem, zamanla ofis şartlarında uygulanmış ve %50'ye varan cevap elde edilmiştir (70).

Güncel pratikte nadir kullanım alanı bulsa da, bir hayvan deneyinde intravezikal nano-kristalin gümüş (%1) uygulamasının idrar histamin, mesane TNF- α ve mast hücre aktivasyonunu deneysel inflamasyon modelinde azalttığı ve hiç toksik etki izlenmediği görülmüştür (152).

Klorpaktin hipoklorik asidin modifiye derivelerine verilen genel bir isimdir. Tüberküloz sistiti tedavisinde başvurulmuş ve 50 yıl önce de İS tedavinde kullanılmıştır. Etki mekanizması üriner sistem epitelinin yıkımından sonra sağlıklı kabul edilen dokuyla yeniden yapılanmasına dayanmaktadır. %0,4 klorpaktin solüsyonu İS semptomlarında etkin ve uzun süreli rahatlama sağlamıştır. Yöntem çok ağrı verdiği için anestezi altında uygulanmalıdır. Yakın geçmişi mesane biyopsisi ve vezikoureter reflüsü olan hastalarda üretral fibrozisle sonuçlanabileceğinden gümüş nitrat tedavisinde olduğu gibi kontrendikedir. Komplikasyon oranı yüksektir (70, 134). Haftalıkla aylık arasında değişen tedavi aralıkları önerilmiş ve 6 ila 12 aylık süreçte yanıt oranları %50-70 arasında değişiklik göstermiştir (153).

Dimetilsülfoksit (DMSO) odun talaşı endüstrisinin bir ürünü olup, bir lignin derivativesidir. İS için en fazla kullanılmış ilaçlardan biri olup, FDA onayı almış 2 ilaçtan biridir. Farmakolojik etkileri içinde membran penetrasyonu, artmış ilaç absorpsiyonu, anti-inflamtuar, analjezik, kollajen dissolüsyonu, düz kas relaksasyonu, mast hücrelerinden histamin saldırganıcı etkileri vardır. Bu son in vitro etkisi tedavi sonrası izlenmemiştir. DMSO'nun alt üriner sistemdeki nosiseptif yolları desensitize ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda inflamatuvar mekanizmanın önemli bir tetikleyicisi olan intrasellüler OH radikallerini temizlemekle sorumludur. Deneysel olarak test edilmiş ve İS'de semptomları hafiflettiği gözlenmiştir ve artık standart bir tedavi olarak kullanılmaktadır (70, 134).

Kontrollü, çapraz bir çalışmada, 33 İS hastasında %50 DMSO solüsyonu içeren doz ve plasebo (serum fizyolojik) uygulanmıştır. Tüm hastalar, her biri dört tedavi sürecinden oluşan 2 haftada bir iki seansta intravezikal uygulamayı içeren tedavi rejiminin her ikisini de almışlardır. DMSO alan hastaların %53'ünde ve plasebo alanların %18'inde subjektif iyileşme ve sırasıyla %93 ve %35 oranında objektif iyileşme kaydedilmiştir (154). Kontrolsüz DMSO çalışmalarında 1- 2 aylık süreçte %50-70 yanıt oranı elde edilmiştir (155). DMSO tedavisinin pigmentli göz lensinde birikimlere yol açtığı düşünülen bir olgu yayımlanmıştır (156). Dolayısıyla tedavi sırasında oftalmik inceleme dikkate alınmalıdır. Ayrıca çok nadir görülen bir durum da DMSO sonrası eozinofilik sistit gelişmesidir (157).

DMSO üriner sistem infeksiyonlarında veya mesane biyopsisinden kısa bir süre sonra kontrendikedir. Heparin gibi ilaçlarla kokteyl şeklinde de uygulanabilir. Son zamanlarda DMSO ile pozitif yanıt alınan hastalarda daha sonra aylık heparin uygulamalarının oldukça iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (130, 134).

Glikozaminoglikanların, epitelin protaminle hasara uğratıldığı mesanelerde eksojen olarak verildiğinde, epitelyal permeabilite bariyeri oluşturarak etkili olduğu gösterilmiştir. Mesanenin kendi mukopolisakkarid tabakasının aktivitesini taklit eden **heparin**, antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra, fibroblast proliferasyonunu, anjiogenezisi ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkiler de gösterir (70).

Kuo, potasyum testi pozitif olan ve sıklık-sıkışma sendromu bulunan kadınlarda bir başka kontrolsüz intravezikal heparin (3 ay boyunca haftada 2 gün 25,000 ünite) çalışması bildirmiştir. Çalışmada yer alan 10 İS'li hasta arasından sekiz

hasta semptomatik düzelme bildirmiştir (158). Açık, prospektif, kontrolsüz bir çalışmada 48 İS hastasına 3 ay süresince haftada üç kez 10 mL steril su içinde 10,000 ünitelik doz uygulanmış, hastaların yarısından çoğunda intravezikal heparin semptomları kontrol etmiş ve hatta 1 yıllık tedaviden sonra bile iyileşme gözlenmiştir (159). 8 ml % 2'lik lidokaine ve 4 ml % 8,4'lük sodyum bikarbonatın heparine ile kombinasyonunun yanıt oranını artırdığı belirtilmiştir (160). Aslında 200 mg lidokainin %8,4 'lük sodyum bikarbonatla 10 ml'lik heparinsiz kombinasyonu ile plaseboya nazaran daha iyi sonuçlar ve %30 yanıt oranları bildirilmiştir (161).

PPS mesanede İS'den etkilenen GAG katmanının yeniden doldurulmasını sağlayan GAG analogu bir glikoproteindir. Oral olarak alındığında biyoyararlanımı yetersizdir, bu nedenle intravezikal olarak uygulanması önerilir (134). Çift-kör, plasebo kontrollü, 20 İS hastası grubundan oluşan üç aylık bir çalışmada, 10 hastaya intravezikal PPS (50 mL %0,9 serum fizyolojik içinde 300 mg) ve 10 hastaya plasebo uygulanmıştır. Üçüncü ayda, PPS grubundaki dört hastada ve plasebo grubundaki iki hastada anlamlı semptomatik rahatlama kazanılmıştır. Mesane kapasiteleri sadece PPS ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. On sekizinci ayda, PPS almaya devam eden sekiz hastada ve tedavi uygulanmayan dört hastada semptomlar hafiflemiştir (162). 41 hasta grubuyla yapılan bir başka çalışmada oral PPS ile oral ve intravezikal kombinasyonu karşılaştırılmış ve sadece oral tedavi alan grupta O'Leary-Sant semptom skorunda %24 azalma, kombine tedavi grubunda ise %46 azalma bildirilmiştir (163).

Hyalüronik asit, doğal bir proteoglikan olup GAG katmanındaki hasarları onarması hedeflenmiştir (134). Morales ve ark. 25 İS hastasının dahil olduğu çalışmasında 4. haftada %56 ve 7. haftada %71 oranında yanıt almıştır. Yirmi dört hafta sonra etkinliği azalmış ama anlamlı toksisite gözlenmemiştir (164). Bir başka prospektif, randomize olmayan çalışmanın üç yıllık izlem sonuçları bildirilmiştir. Yirmi İS hastası arasından, 11'i çalışma süreci sonrasında da tedaviye devam etmeyi seçmiş ve bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde uzun dönem yararlı etkiler kaydedilmiştir (165).

2003 yazında ve 2004 baharında yapılan çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli klinik çalışmalarda hyalüronik asit preparatının (40 mg ya da 200 mg/ml) plaseboya göre istatistiksel olarak etkisi gösterilememiştir. Bu negatif çalışmalar

yayımlanmamış olup, Amerika'da hyalüronik asit preparatının AMS/İS için kullanımı önerilmemektedir (70). Her ne kadar hyalüronik asit Avrupa ve Kanada'da kullanım alanı bulsa da, AMS/İS için etkisi çift kör ve kontrollü çalışmalarda ispatlanmamıştır (166).

Hurst'ün 2003 yılında İS hastalarının mesane yüzeyinde **kondroitin sülfat** defisitini immünohistokimyasal olarak göstermesinden sonra, bu preparatla ilgili çalışmalar artmıştır (70). Küçük ve kontrol grubu içermeyen çalışmalarda başarı oranları %33- %50 arası bulunmuştur. Çok merkezli bir çalışmanın ön sonuçları, %2 sodyum kondroitin sülfat 6 hafta boyunca haftalık ve ardından 4 ay boyunca aylık uygulanmış, %60 yanıt oranları bildirilirken komplikasyon görülmediği şeklindedir (167). Bir başka geniş çaplı çalışmada tüm kronik sistit tipleri dahiledilerek, kondroitin sülfat haftalık olarak maksimum 8 uygulama yapılmış işeme sıklığında düzelme, volümde artış, noktüride azalma ile birlikte ilacın iyi tolere edildiği bildirilmiştir (168). Tüm GAG'lar intravezikal kullanımda kombine edilebilirler (169).

Kromolin sodyum, mast hücre inhibisyonu sağlar. **Doksorubisin** gibi pilot çalışmalarda umut veren sonuçlar olsa da geniş çaplı takip çalışmalarının yetersizliği intravezikal farmakoterapide yer bulmalarını engellemiştir (70).

Bacillus Calmette-Guerin (BCG), İS'in otoimmün bir hastalık olabileceği görüşü ile kullanılmış ve bazı olgularda pozitif yanıt elde edilmiştir. Ancak günümüzde pek önerilmemektedir (130).

Direk olarak mesaneye intillasyon ile yeni tedavi modaliteleri geliştirmek araştırmacıların odak noktası olmuştur. Bu amaçla denenen **oksibutinin**, serum fizyolojik içerisinde 10 mg dozunda verilip intravezikal uygulamalar sonunda etkili olduğu belirtilmiş. İyonize olmuş ilaçlara elektrik akımı verilerek aktif transport sağlanması (**elektromotive yöntem**) ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir (130). **Kapsaisin** (acı biberin acılığını veren madde), spesifik olarak C fiber afferent nöronları desensitize eden bir nörotoksindir. **Resiniferatoksin (RTX)**, kapsaisinin ultrapotent bir analogu olup benzer etkileri daha az ağrı ve irritasyona yol açarak gerçekleştirir. Faz 2, çokmerkezli plasebo-kontrollü çalışmada RTX'in tek başına intravezikal uygulamasının plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır (170). Sonuç olarak bu bileşiklerin intravezikal uygulamalarda İS'de etkinliğini değerlendirmek için ileri

çaplı araştırmalara gerek olduğu şu an için eldeki verilerin İS'de etkinliğini değerlendirmek adına yetersiz olduğudur (70).

Botulinum toxin-A (Botox), son yıllarda üretra ve mesane disfonksiyonlarının tedavisinde üroloji camiasında oldukça popüler hale gelmiştir (130). Günümüzde AMS/İS tedavisi için botox kullanımını sadece dikkatli bir şekilde ve kontrollü klinik çalışmalarda önerilmektedir (70).

Triamsinolon asetonid'in (40 mg/ml, 10 ml) submukozal injeksiyonu Hunner ülserinde 30 hastalık bir grupta denenmiş, %70 oranında düzelme ve bunun 7 ila 12 ay stabil seyrettiği sonuçları bildirilmiştir (171).

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. Bir çok ağrılı durumda rutin olarak uygulanan, **transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)** bir ağrı yönlendirme yöntemi olup İS 'li hastalarda yapılan küçük çaplı çalışmalarda faydalı bulunmuştur. Bu tedavilerin İS'li hastalarda standart tedavilerin başarısız olduğu durumlarda herhangi bir cerrahi girişimden önce uygulanması önerilmektedir (70, 130). Bugüne kadar gerçekleştirilmiş en eksiksiz çalışmada ülseratif İS'li 33 ve ülseratif 27 hastaya suprapubik olarak yüksek ya da düşük frekans TENS uygulanmış. Ağrı şikayetinde sık idrara çıkmaya göre daha çok ilerleme kaydedilmiş olup non-ülseratif grupta %26 remisyon bildirilirken ülseratif grupta ilginç olarak remisyon %54 bulunmuştur (172).

Akupunktur ve TENS'in İS'te tedavide kullanımları ile sınırlı etki elde edileceği bildirilmiştir. Posterior tibial sinir stimülasyonu aşırı aktif mesaneli hastalarda başarılı sonuçlar vermesine rağmen, İS'li hastalarda faydası gösterilememiştir (70).

İS tedavisinde nöromodülasyon adı verilen direkt sakral sinir stimülasyonu tekniği uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. S-3 sinir köküne yapılan perkütan stimülasyonla özellikle pelvik ağrı, sık idrara çıkma, noktüri, urgency ve mesane kapasitesinde ciddi iyileşmeler bildirilmiştir (173). 2003 yılında yapılan ve

25 hastayı içeren çalışmada sakral nöromodülasyon ile semptomatik iyileşmeler kaydedilmiştir (174). Pelvik taban disfonksiyonunun pelvik ağrı sendromuna eşlik ettiği olgularda nöromodülasyon akılcı terapötik bir yaklaşımdır (70).

Girişimsel Tedaviler

Oldukça tartışmalı bir tedavi metodu olan *mesanenin hidrodistsiyonu* yöntemi ilk tanısal araçlardan biridir. En sık uygulanan yöntemlerden biri olan Helmstein metodunda mesane epidural anestezi altında içine konulan bir balon tarafından şişirilir. Yaklaşık 3-6 saat süre sonra işlem sonlandırılır. İlk günlerde semptomlarda alevlenme olabilir. Sonuçları hastaya göre değişebilmektedir ve düzelme olduğunda bunun ne kadar süreceği tahmini zordur. Yaklaşık 3 ay içerisinde semptomlar geri döner. Mesane hidrodistsiyonu İS için kullanılan yaygın bir tedavi biçimi olsa da bilimsel doğruluğu eksiktir. Tanı yöntemi olarak kullanılmasına rağmen tedavi açısından rolü sınırlıdır (130, 134).

Cerrahi Tedavi

İS'te cerrahi tedavi bütün konservatif tedavi yöntemleri uygulanıp başarısız olduğunda gündeme gelmelidir. İS ciddi bir morbidite sebebi olmasına rağmen %50'lik geçici bir spontan remisyon oranına sahip olması, malign olmaması ve direkt mortalite ile sonlanmaması nedeniyle öncelikle tüm medikal tedaviler denenmelidir. Cerrahi, İS'li hastaların yaklaşık %10'undan daha az bir bölümünü oluşturan çok ciddi şikayetleri olan, tedavilere yanıtız, iyi motivasyon gösteren ve bilgili hastalara saklanmalıdır (70).

Bugüne kadar tarihsel önemi olan metotlardan bazıları; *sempatektomi*, *intraspinal alkol enjeksiyonları* ve *differansiyel sakral nörotomi* gibi yöntemlerdir. Denervasyon prosedürlerinin geç dönemde başarısızlık oranları yüksektir ve İS için uygun seçim değillerdir (70).

İlk defa Kerr (1971) tarafından bildirilen Hunner ülserinin transüretal rezeksiyonu semptomatik iyileşme sağlayabilir. Benzer sonuçlar neodymium:yttrium-aliminyum-kırmızı ışıklı (Nd:YAG) laserle de bildirilmiştir. Greenberg ve ark. tarafından Hunner ülseri bulunan 77 hastanın 40 yıl devam eden tedavisine ilişkin bulguları bildirilmiştir. 42 hastaya konservatif tedavi uygulanmış,

yedi hastada ülser yakılmış ve 28 hasta TUR'la tedavi edilmiştir. Yakma işlemi sonucu yedi hastanın 5'inde semptomlarda iyileşme olduğu bildirilmiştir. Cerrahi uygulanan tüm hastalarda 1 yıldan daha kısa bir süre sonra semptomlar tekrarlamış ve etkinliğin konservatif tedaviye göre daha üstün olmadığı kaydedilmiştir. Transüretal rezeksiyon ve cerrahi tedaviler nonülser İS için uygun değildir. Bu teknikler semptomların uzun dönem hafiflemesini sağlayabilir ama hiçbiri hastalığı tamamen iyileştirmez. Kontrollü çalışmalar halen yoktur. (70, 134, 175).

Dirençli İS olgularında supratrigonal sistektomi ve barsak segmentleri kullanılarak yapılan enterovezikal anastomoz oldukça fazla taraftar bulmuştur. Trigonal büyütme için ileum, ileo-çekum, sağ kolon ve sigmoid kolon dahil çeşitli intestinal segmentler kullanılmıştır. Gastrik segmentler yerleştirildiğinde asit üretimi disüriyi ve kalıcı ağrıyı sürdürebileceğinden daha az avantajlı görülmektedir (70, 134).

Suprarigonal sistektominin terapötik başarısı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1966'da, Garrelts 13 hasta arasından 8 hastada 12 ila 72 aylık izlem sürecinde mükemmel sonuçlar aldığını bildirmiştir, 1977'de Bruce sekiz hastada ileosistoplasti ve kolosistoplastiyle tatmin edici rahatlama sağladığını ve Dounis, supratrigonal sistektomiyle birlikte ileoçekal büyütmeden sonra yedi İS hastasının ağrı ve sıkışıklık yakınmalarının oldukça düzeldiğini bildirmiştir (134)

Van Ophoven trigon-koruyucu sistektomi ve ardından ileo-çekum veya ileum segmentleri kullanarak ortotopik enteroplasti uygulanan İS'li 18 kadına ilişkin uzun dönem bulguları bildirmiştir. Ortalama yaklaşık 5 yıllık izlemde, 14 hastada ağrı tamamen kaybolmuş, 12 hasta kendiliğinde işyebilmiş ve 15 hastada disüri tamamen ortadan kalkmıştır. İleo-çekum segmentleri başarılı işlevsel sonuçlar gösterirken, ileum ile büyütme uygulanan grupta üç hastanın kendi kendine kateterizasyon ve bir hastanın da bir suprapubik kateter gereksinimi olmuştur. Genele bakıldığında, cerrahiyle gün içi ve gece işeme sıklıklarında işlevsel mesane kapasitesinde ve semptom skorlarında sadece iki tedavi başarısızlığı dışında anlamlı iyileşme sağlanmıştır (176).

Çok şiddetli ağrısı olan ve mesane kapasitesi ileri derecede azalmış, diğer tüm tedavilere yanıtız kalmış ve hemen hemen hiç remisyon göstermeyen, tamamen kronikleşmiş hastalarda mesanenin tümüyle çıkarılması veya çıkarılmadan üriner

diversiyon yapılması düşünülebilir. İS'li hastalarda sistektomiye takiben ortotopik mesane yapılması doğru değildir. Zira mesane ile birlikte uretrada tümüyle çıkarılmalıdır. Uretra bırakılacak olursa hasta aynı ağrıları hissetmeye devam edebilecek ve ikinci bir operasyon gerekebilecektir. Ancak bu ameliyattan sonra dahi ağrının devam edebileceği hastaya anlatılmalıdır. 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 (70, 130).

2.6. Hayvan Modelleri

İntravezikal mesane hasarı modellerinin kullanılmasını düşündüren sebeplerden biri İS'li hastaların idrarlarında toksik bazı maddelerin olabileceği düşüncesidir. Bu amaçla yapılan çalışmalardan biri İS'li hastaların idrarlarını 20 cm H₂O basıncıyla sağlıklı tavşanların mesanelerine verilmesi şeklindedir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar tavşan mesanelerinde histopatolojik bulgular elde etmişler ancak sistitli hastalardaki gibi fonksiyonel benzerlikleri olmadığını gözlemişlerdir. Mesanenin %90 ila %120 kapasiteyle doldurulduğu durumda ise boyar maddelerin ürotelyuma penetre olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere mesane basıncının artmasına bağlı olarak ürotelyum permeabilitesindeki artış mesane yapısında bozukluklara sebep olmaktadır.

Toksinlerin mesaneye intravezikal olarak verilmesiyle oluşan değişiklikler incelenmiştir. Örneğin değişik konsantrasyonlardaki aseton sıçanlarda, tavşanlarda ve maymunlarda sistit gelişimine sebep olmuştur. Yeni Zelanda tavşanına asidik fosfat tampon (pH=4,5) instilasyonu da sistit gelişimine sebep olmuştur. Bu tavşanlarda aşırı nötrofil birikimi ve ödem görülmüştür. %2.5'lik hardal yağıyla instilasyon ve mesaneyi germe (6,5-19,5 cm H₂O) plazma ekstravazasyonunu arttırmıştır. Bu bulgulara göre kemosensitif afferent liflerin visseral ağrıda rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada sıçanlara petrol yağı, hardal yağı ya da kroton yağı instile edildiğinde 72 saat içinde plazma ekstravazasyonunun çözüldüğü ancak lökosit sayısındaki artışın devam ettiği gösterilmiştir. Ürotelyum yüzeyini örten GAG tabakasının hasarlanmasına sebep olan protamin sülfat (PS) instilasyonunun birçok çalışmada mesane histolojisini ve fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir. PS, GAG

tabakasını ve permeabilite bariyerini bozarak ürotelyumun geçirgenliğinin artmasına ve idrardaki zararlı maddelere maruz kalmasına sebep olur (177).

Rivas ve ark. ratlarda intravezikal dilüe hidroklorik asit uygulanmasının İS'ye benzer histolojik görünüm oluşturduğunu bulmuşlardır (178). Daha sonra ki deneysel rat modellerinde dilüe hidroklorik asit uygulamaları devam etmiştir (179, 180).

2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen normal atmosfer basıncının (1 ATA = 760 mmHg) üzerinde 2, 2,5, 3 ATA'ya kadar yükseltilebilir basınç altında kapalı silindirik bir oda içinde konforlu bir ortamda hastaların %100 oksijen solumaları yoluyla gerçekleştirilen sistemik bir tedavi yöntemidir (181).

1775'de İngiliz bilim adamı Joseph Priestly'nin oksijeni bulması HBO tıbbında dönüm noktası olmuştur. HBO tedavisi 1930'lardan sonra Amerikan ve İngiliz Donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1950'lerin sonlarında ise kan gaz analizi ve gaz değişimi fiziolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla HBO tedavisi, modern klinik kullanıma girmiştir. 1961 yılında Boereme ve Brummelkamp'ın HBO'yu gazlı gangrenli bir hastada kullanmaları ile klinik uygulamaya geçmiş ve 1963 yılında Amsterdam'da ilk uluslararası HBO toplantısı yapılmıştır. Son 20-30 yıldır çok çeşitli akut ya da kronik bozuklukların tedavisinde primer tedavi yöntemi veya diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır (182-184).

Hiperbarik oksijenasyonun iki temel etkisi sözkonusudur. 1. Mekanik etki veya basıncın direk etkisi, 2. Vücuttaki tüm dokularda kanda ve hücrelerde oksijen parsiyel basıncının artışı.

Temel gaz kanunlarından Boyle kanununa göre, gazların basınçları ve hacimleri arasında ters bir orantı söz konusudur. Basıncın artışıyla dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Kabarcıklar küçüldükçe yüzey gerilimi artacağından çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve iyatrojenik hava embolisi vakalarının tedavisinde görülür. Bu gibi hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollabe olması önem taşımaktadır. Böylece doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir (185).

Hiperbarik ortamda % 100 oksijen solunduğunda Henri kanunu gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Hastanın fizyolojik ve fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak artmış oksijen basıncının etkisi dokularda ve biyokimyasal reaksiyonlarda gözlenir (186).

Normalde 1 gram hemoglobin 1.34 ml oksijenle bağlanabilir. 100 ml kanda hemoglobin konsantrasyonu 15 gramdır. Hemoglobin % 100 sature edildiğinde 100 ml kan 20,1 ml hemoglobinle bağlı oksijen barındırır. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda % 97 sature olan hemoglobinin saturasyonunu % 100 den daha fazla artırmak mümkün olmayacağından kanda hemoglobinle taşınan oksijen miktarı da artmayacaktır. Hiperbarik koşullarda solunan oksijen parsiyel basıncındaki artıştan ötürü, plazmada çözünen oksijen miktarıda artar. Tablo 2.5' de görüldüğü gibi 1 ATA'da hava solunduğunda kanın 100 ml'sinde 0,3 ml olan çözünmüş oksijen miktarı, 3 ATA'da % 100 oksijen solunduğunda 100 ml kanda 6,8 ml'ye kadar yükselir. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda 100 ml arteryel kanda 20 ml oksijen bulunurken, karışık venöz kanda 14 ml'ye düşmektedir. Yani, 100 ml kandan dokularda kullanılan oksijen miktarı 6 ml'dir. Bu değer 3 ATA'da % 100 oksijen solunduğunda sadece plazmada çözünen oksijen miktarına eşittir. Bu durumda oksihemoglobine gerek kalmaksızın, dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterli oksijenasyon mümkündür. Plazmada çözünmüş oksijen hücreye direk utilize olabilmektedir. HB0 tedavisiyle hemoglobinsiz yaşamı devam ettirmek mümkündür (187, 188).

Tablo 2.5. Basıncın arteriyal oksijen üzerindeki etkisi

Total basınç	ATA mmHg	İdeal çözünmüş oksijen içeriği (Hava soluma(ml))	İdeal çözünmüş oksijen içeriği (%100 oksijen soluma(ml))
1	760	0.32	2.09
1.5	1140	0.61	3.26
2	1520	0.81	4.44
2.5	1900	1.06	5.62
3	2280	1.31	6.80

2.7.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Hiperbarik ortamın bradikardik etkisi myokard hücreleri üzerine doğrudan etkiyle uyarılabilirlik ve iletiyi azaltmasına bağlıdır. HB0 kalp atım hacminde azalmadan ziyade, bradikardiye bağlı olarak kardiyak outputta %10–20 arasında düşmeye yol açar. Kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaz. Vazokonstriktif etkisinden dolayı dokulara giden kan miktarı azalır, fakat plazmada artmış olan çözünmüş oksijen parsiyel basıncı nedeniyle akım azaldığı halde dokuların yüksek düzeyde oksijenasyonu sağlanır. İnterstisyel sıvı basıncını düşürerek hipoksi ve iskeminin yarattığı ödemin gerilemesinde yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden yanıklarda, serebral ödemde, periferik travmalarda, embolilerde, purpura fulminans tedavisinde yararlanılmaktadır (181, 188-190).

2.7.2. Yara İyileşmesine Etkisi

Yaralanmış dokudaki parsiyel oksijen basıncı 5–15 mmHg'ye kadar düşebilir. Oysa yara iyileşmesi için gerekli kollajenin fibroblastlarca sentezlenmesi için minimum 30–40 mmHg parsiyel oksijen basıncı gereklidir. HB0 ile doku oksijen parsiyel basıncının artırılması, fibroblastik aktivite artışı ve kollajen matriks birikimine yol açar (189, 191, 192). Alt ekstremitede kronik cilt ülseri olan sigara kullanmayan 16 diyabetik olguda prospektif, çift kör yapılan bir çalışmada hiperbarik hava uygulanmayan gruba kıyasla, HBO uygulananlarda 4-6 hafta içinde düzelme

sağlandığı gösterilmiştir (193). Termal yanıklardaki yararlı etkisi, hiperoksik vazokonstriksiyon sonucu ödemi azaltmasına bağlanmıştır. Ayrıca kollajenizasyonun artması ve fagositik aktivite ile bakterilerin yok edilmesi de iyileşmeye katkı sağlar (194, 195).

2.7.3. İnfeksiyon Üzerine Etkisi (Antibakteriyel Etki)

Oksijen için tedavi sınırları oldukça önemlidir. Tedavide amaç hastaya zarar vermeksizin bakteriyi ortadan kaktırma dır. Tek hücreli mikroorganizmalar özellikle bakteriler, hiperoksiye bifazik cevap verirler. 1 ATA'da % 100 oksijenli ortamda E. Coli, P. auroginosa, S. aureus gibi aerob bakterilerin gelişmeleri hızlıdır. Fakat 1,3 ATA üzerinde oksijen inhibisyon yapar (195).

HBO hipoksik ve infekte dokulardaki oksijen basıncını nötrofillerin bakterileri öldürebileceği seviyeye kadar yükseltir (187). HBO bakteriyostatik ve bakteriyositik özelliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile göstermektedir. Hiperbarik oksijen infekte ve nekrotik dokulardaki doku onarımı ve rejenerasyonu düzenleyerek, infeksiyonun progresyonunu indirek olarak ta etkileyebilir (189, 195). Nekrotizan Fasiitis hızlı, ilerleyici ve kaslar hariç, deri ve derialtı tüm dokuda gelişen infeksiyon olup gazlı gangrene benzerlik gösterir ancak mortalitesi yüksektir. HBO terapisinin antibiyoterapi ve cerrahi tedaviye eklenmesinin nekrotizan fasiitiste yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (194).

2.7.4. Antitoksik Etkisi

Hiperbarik oksijenizasyon toksinlerin direk üretimini inhibe ederek ya da etki metabolizmasını engelleyerek antitoksik özellik gösterir. Direk inhibisyonla hücre membranını parçalayarak kapiller permeability bozan Clostridial alfa toksin ve lesitinaz üretimini engeller. Clostridial Myonekroz (Gazlı gangren) da temel tedavi acil cerrahi dekompresyon ve tüm nekrotik dokuların eksizyonudur. Bu tedavilere HBO terapisinin eklenmesi tedavi etkinliğini artırmaktadır (194). Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesinde ise etki mekanizması üzerinde inhibisyon yaratarak yararlılık göstermektedir. HBO oksijen parsiyel basıncını artırarak, karboksihemoglobine veya sitokroma bağlanmış olan CO'in eliminasyonunu hızlandırır, plazmada yeterli

miktarda çözülmüş oksijen taşınarak dokuların metabolizmasının ve yaşamasının devamını sağlar (187, 189, 196).

HBO kullanımı günümüzde geniş bir alana yayılmıştır. *Akut travmatik iskemik hasar denilen crush injury ve ekstremitelerde meydana gelen diğer ciddi travmalar, büyük damarlarda yırtılma ve mikrosirkülasyonda bozulma durumlarında, riskli cilt greftleri ve fleplerde, aşırı kan kaybına bağlı anemide, termal yanıklarda ve anoksik ensefalopatide* kullanımı akut ve kronik endikasyonlarından bazılarıdır (194).

2.7.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri

HBO'nun standart tedavi protokolleri uygulandığında emniyetli olduğu kanıtlanmıştır. Oksijen basıncının 3 atmosferden yüksek olmadığı ve tedavi seansının 120 dakikayı aşmadığı hallerde HBO tedavisi emniyetlidir. Yine de işlem esnası veya sonrası kalıcı olmayan bazı yan etkiler görülebilir. Reversibl myopi sık rastlanan yan etkisidir. Barotravma etkisi ile iç kulak penceresi hasarı, sinus sıkışması, dental problemler, parmaklarda hissizlik, hipoglisemik nöbetler, basınç altında yüksek konsantrasyonda oksijen solunması ile jeneralize epilepsi (kalıcı hasara yol açmaz), pulmoner damar sistemindeki yırtılma, pulmoner oksijen toksisitesi, ateş diğer yan etkilerdir. Reversibl trakeobronşiyal semptomlar tekrarlayan uygulamalarda görülebilir. Tek kişilik kabinlerde klostrofobi görülmesi bir diğer problemdir (194).

2.7.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulaması

HBO uygulanacak hasta(lar) basınç odasına alınır. Basınç odasının kapağı kapatılarak oksijen girişi açılır. İç basıncın uygulanacak değere kadar dakikada 0,3 atm basıncı geçmeyecek hızda yükselmesi sağlanır. Hedeflenen basınç değerine ulaşıldığında süre başlatılır ve planlanan seans süresine göre (60/90/120 dakika boyunca) sabit tedavi basıncında kalması cihaz tarafından otomatik olarak sağlanır. Seans bitiminde basınç yine aynı hızda düşürülerek normal atmosfer basıncı ile eşitlenir ve hastalar basınç odasından çıkarılır.



Şekil 2.8. HBO uygulama odası (Dıştan ve içten görünüm)

2.7.7. Ürolojide HBO'nun Yeri

Hiperbarik oksijen seçilmiş vakalarda cerrahi ve medikal tedavinin yanında tamamlayıcı alternatif bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde pelvik radyoterapiye sekonder inatçı hemorajik sistitlerde, nekrotizan fasiitli hastalarda, postravmatik iskemik yaralanmalarda tedavide kullanılmaktadır (197). HBO tedavisinin kronik radyasyon sistitindeki yaygın ve başarılı kullanımı, radyasyon sistitinin İS ile benzer klinik, histolojik bulgularının olması ve tedavideki semptomatik yaklaşımın benzerliği HBO terapisi İS tedavisinde de kullanılabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir. Yakın zamandaki hasta bazlı çalışmalarda HBO'nun iyi tolere edilebilir olduğu, pelvik ağrı ve ani sıkışma hissi(urgency) gibi semptomlarda azalma, işeme paterninde düzelme ve uzun dönem takiplerde fonksiyonel mesane kapasitesinde artış gösterdiği saptanmıştır (11). Yüksek maliyet, sınırlı sayıdaki tedavi merkezi sorunu ve zaman alıcı tedavi gibi dezavantajlarına rağmen HBO tedavisi güvenli ve uygulanabilir olarak bildirilmektedir (198). Konvansiyonel tedavilere dirençli İS'li olgularda yapılan bir çalışmada HBO terapisi sonrası hastalarda gün içindeki işeme sıklığında, noktüride ve pelvik ağrıda azalma gibi semptomatik düzelmelerin yanı sıra fonksiyonel mesane kapasitesinde artış ile sistoskopik incelemede mukozal ülserlerde (Hunner's ulser) düzelmeler izlenmiştir (199).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Deney Düzeni

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıbbi Cerrahi Araştırma Merkezi (TICAM) tarafından sağlanan, 200-250 gr ağırlığında dişi cinse ait, 5-6 aylık 30 adet Sprague-Dawley türü sıçan (rat) kullanıldı.

Hayvanlara yapılacak uygulamalar için ESOĞÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 23.06.2010 tarihli, 27 sayılı ve 161 karar numaralı kurul onayı alındı.

Rastgele seçimle 10'ar rattan oluşan üç grup oluşturuldu. 1. grup (G1) kimyasal sistit oluşturulmaksızın, transüretal intravezikal olarak distile su instillasyonu uygulanan grup, 2. grup (G2) sadece deneysel sistit oluşturulan grup, 3. grup (G3) kimyasal sistit oluşturulduktan sonra, tedavi olarak hiperbarik oksijen tedavisi verilen grup. İnstillasyon sonrası tüm deneklerden idrar kültür örneği alınarak 300 CFU/ml'den fazla koloni üreyenler çalışma dışı bırakıldı.

Grup 1'den 2 nolu denek, grup 2'den 1 nolu denek ve grup 3'ten 10 nolu deneklerden alınan idrar kültür örneklerinde koloni sayısı 300 CFU/ml'den fazla saptandı ve çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca grup 1'deki 10 nolu, grup 2'deki 10 nolu denekler anestezi komplikasyonu ile ve grup 3'teki 9 nolu denek HBO terapisinin son seansında exitus olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Böylece her bir grupta n=8 olarak alındı.



Şekil 3.1. Tek bölmeli deney basınç odası

HBO tedavisi, Eskişehir Hava Hastanesi Hava-Uzay Hekimliği Anabilim Dalı'ndan temin edilen yaklaşık 0,01 m³ hacminde tek bölmeli deney basınç odasında gerçekleştirildi (Şekil 3.1).

Ratların deney süresince ortamı, 12 saat aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, ısısı 24±2°C ve nemi %55±5 olarak ayarlandı. Yiyecek ve su ihtiyaçları sınırsız ve günlük olarak sağlandı, sağlık durumları ve besin ihtiyaçları günlük kontrol edildi.

3.2. Deney Protokolü ve Gruplar

Tüm ratlara 12 saatlik açlığı takiben ketamin (75mg/kg, intraperiton) ve xylazine (15mg/kg, intraperiton) ile anestezi protokolü uygulandıktan sonra, periüretal bölge povidon iyod ile temizlendi. Tüm gruplara 3F beslenme kateteri ve %2 lidokainli lubrikan ile üretral kateterizasyon uygulanıp, mesane içi idrar aspire edildi. Deneklere her instillasyon öncesi, üriner infeksiyonlara yönelik profilaksi amaçlı ciprofloksacin (20mg/kg i.m.) ile antibiyoterapi uygulandı.

Grup 1: G1 (n=8) içindeki ratlara 3F beslenme kateteri ile transüretal yoldan mesaneye ulaşıldıktan sonra G2 ve G3'tekine benzer stresi oluşturma amacıyla sadece 0,2 ml steril distile su verildi. İlk 2 grupla birlikte aynı koşullarda takip edildi.

Grup 2: G2 (n=8) içindeki ratlara 3F beslenme kateteri ile transüretal yoldan intravezikal 0.2 ml, 0.4 N HCl 4 dakika süreyle verildi. Deneysel sistit modeli oluşturuldu, diğer grupların işlemleri süresince aynı koşullarda takip edildi (178-180).

Grup 3: G3 (n=8) içindeki ratlara 3F beslenme kateteri ile transüretal yoldan 0.2 ml, 0.4 N HCl intravezikal olarak 4 dakika süreyle verildi. Deneysel sistit modeli oluşturulup, 1 hafta sonra verilecek HBO terapisine kadar, diğer gruplarla aynı koşullarda takip edildi.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi: İntravezikal uygulamalardan 1 hafta sonra grup 3'deki denekler, Eskişehir Hava Hastanesi Hava-Uzay Hekimliği Anabilim Dalı'ndan temin edilen basınçlı kabin düzeneğine alındı (Şekil 3.1). Kabinin kapağı kapatılarak oksijen girişi açıldı. Manometreden iç basınç takip edildi. İç basıncın uygulanacak değere kadar dakikada 0,3 atm basıncı geçmeyecek hızda yükselmesi sağlandı. Hedeflenen basınç değeri olan 2,8 ATA'ya ulaşıldığında süre başlatıldı. 90 dakikalık seans süresince basınç sabit tutuldu. Seans bitiminde basınç yine aynı hızda

düşürülerek normal atmosfer basıncı ile eşitlendi ve hayvanlar basınç kabininden çıkarıldı. Tarif edilen şekilde günde 2 kez olmak üzere 4 gün boyunca HBO terapisi verildi.

Tüm deneklere belirlenen uygulama, tedavi ve takip süresi sonrası, 12. günde yine aynı anestezi protokolü ile genel anestezi sonrası supin pozisyonunda operasyon masasına alınarak cerrahi kesi yapılacak alan traş edildikten sonra povidon iyod ile temizlendi. Alt abdominal suprapubik median laparotomi uygulandı. Hızlıca retropubik alandaki mesane dokusuna ulaşıldı, üreterler bulunup bağlandıktan sonra sistektomi materyali üretrovezikal bileşkedeki ipek sütürle bağlanan kesimin proksimalinden çıkarılıp mesane boynu kesilerek dışarı alındı. Denekler, deney sonunda yüksek miktarda kan alınarak kurban edildi. Mesane, kubbeden mesane boynuna doğru olacak şekilde üç eşit parçaya kesildi. Mesanedeki histopatolojik değişiklikleri görmek için alınan 1/3'lük spesmen %10' luk formalin ile muhafaza edilip, hematoksilin-eosin (H&E) ile boyanıp inflamatuvar değişiklikler ve lökosit sayıları, toluidine blue ile de mast hücre sayıları ışık mikroskopisinde değerlendirildi. İkinci 1/3' lük kesit Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışılan mesane dokusunda inflamatuvar bir marker olarak yükselen TNF- α düzeyi bakılması için ayrıldı. Üçüncü ve son mesane parçası 0.1M fosfat tamponu ile tamponlanmış (pH: 7,4) 2,5% glutaraldehit solüsyonuyla taşınarak Transmission Elektron Mikroskopisi (TEM) ile inceleme için gönderildi.

3.3. Histolojik İnceleme

Grup 1, 2 ve 3'ü oluşturan tüm sıçanlardan mesane örnekleri alındı. Alınan mesane örneklerinin % 10'luk formalin fiksasyonu içinde 48 saat süre ile fiksasyonları sağlandı. Fiksasyonları sağlanan örnekler fiksatifin çökmesini engellemek amacıyla 3-4 saat çeşme suyunda yıkandı. Çeşme suyuyla yıkanan doku parçaları daha sonra sırasıyla kademeli olarak %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde 45'er dakika bekletilerek dehidratasyonları sağlandı. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 20'şer dakika ksilolde bekletildi. Mesaneler şeffaflanmalarının ardından etüv içinde 65°C'de eritilmiş parafinlere alınarak 60 dakika süreyle üç ayrı parafinde bekletildi. Parafinize edilen dokular ayrı ayrı parafin içeren kasetlere gömülerek bloklandı ve kesit alınmaya hazır duruma getirildi.

Parafin bloklardan kesitlerin alınmasında kullanılacak mikrotom bıçağı buzdolabında soğutulularak, mikrotom aracılığı ile her bir örnekten 5'er mikrometre kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitlerin 45°C'de su banyosunda açılmaları sağlanarak temiz lamalar üzerine alınmasından sonra etüv içinde 1 saat süre ile bekletilmeleri sağlandı. Preparatlar 1'er saat süre ile iki ayrı ksilolde tutulup deparafinizasyonları sağlandıktan sonra boyama aşamasına geçildi. Kesitlerin boyanmasında Hematoksilen-Eosin ikili boyası kullanıldı. Deparafinizasyonu yapılmış olan doku kesitleri 5'er dakika süreyle %96, %90, %80, %70'lik alkollerde ve distile suda bekletildi. Kesitlerden bir kısmı Hematoksilen ile 2 dakika ve Eosin ile 10 dakika boyandı. Çeşme suyu ile fazla boyası alınan kesitler hızla alkol serilerinden geçirilip dehidratasyonları sağlandı. Dokular iki ayrı ksilolde 30'ar dakika tutularak şeffaflandırıldı ve şeffaflanan dokular daha sonra entellan ile kapatıldı. Ayrıca kesitlerin bir kısmı ise mast hücre sayılarının belirlenmesi amacıyla Toluidin mavisi ile boyandı. Mesane örneklerini içeren tüm preparatların ışık mikroskopik düzeyde Olympus BH-2 mikroskop ile değerlendirmeleri yapılarak Olympus DP-70 digital kamera ile fotoğrafları çekildi.

3.4. Elektron Mikroskopisi

Doku örnekleri 0.1M fosfat tamponlanmış (pH: 7.4) 2.5% glutaraldehit ile 1 gün +4°C'de fiske edildi. Sonra 2% lik osmium tetraoksit ile (+4°C) post fiksasyon yapıldı. Örnekler etanol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ve Epoksiresin gömme materyali kullanılarak gömüldü. Resin 48 saat 60 °C'de polimerize edildi. Sonra ultramikrotomda 700-800 nm kalınlığında yarı ince kesitler alındı ve toluidin blue ile boyanıp bölge seçildi. İnce kesitler alınıp 300 mesh lik bakır gridlerde toplandı. Uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı. Gridler 120kv lik FEI Elektron mikroskobu kullanılarak görüntülendi.

3.4.1. Elektron Mikroskopi ile İncelenecek Dokunun Takip Prosedürü

Dokuların Küçültülmesi

Dokusu incelenecek hayvanın organı ya da kendisi tespit sıvısı içerisinde 1 mm³ büyüklüğünde kaymayan bir zeminde (parafilm, tahta vb.) küçültüldü ve

içerisinde fiksatifimizin olduğu flakonlara konuldu. Petrilere parafin koyulup, etüve alınarak hazırlanan kesim yerinde doku tespit için küçültüldü.

Fiksatifin Hazırlanması: İlk fiksatifimiz tamponlanmış glutaraldehittir. Fosfat tamponu; 1,484gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 82,5 ml distile su içinde çözüldü. 1,135gr KH_2PO_4 , 82,5 ml distile su içinde çözüldü. 72 ml Na_2HPO_4 , 11ml KH_2PO_4 oranlarında karıştırılarak tampon solüsyonu hazırlandı. pH: 7,4 olarak hazırladığımız tampondan 20ml ve glutaraldehitten 3- 3,5 ml oranlarında karıştırılarak fiksatif hazırlandı. Fiksatifimizin pH: 7,2 olmalıdır. İncelenecek dokunun yapısı büyüklüğüne göre dokular tespit içerisinde 4- 24 saat arasında $+4^\circ\text{C}$ 'de fiske edildi.

Yıkama: Flakon şişelerdeki dokularımızdan fiksatifi uzaklaştırmak için 3 kere x15'er dakika tampon solüsyon ile yıkama işlemi yapıldı.

İkinci Tespit: Osmiumtetraoksit

Osmium tetroksitin hazırlandıktan sonra yıkanan dokuları %1'lik OsO_4 'de 2 saat rotatorda döndürmek üzere koyup 2. fiksasyonu yaptık. 2 saat sonunda tampon ile yine 3 kere 15'er dakika yıkandı.

Dehidratasyon: Etil alkol ile yapıldı.

Tablo 3.1. Etil alkol serilerinden dokuların geçirilmesi

%50Alkol	15dak. X2	+40C
%70Alkol	15dak. X2	+40C
%90Alkol	15dak. X2	+40C
%96Alkol	30dak. X2	+40C
AbsoluAlkol	30dak. X2	+40C

Şeffaflaştırma: Propilen oksit ile yapıldı.

Tablo 3.2. Propilenoksit ile şeffaflaştırma

Propilenoksit	30dak.
Propilenoksit	30dak.

Bu aşama sırasında gömme işleminde kullandığımız Araldit hazırlandı.

Resin-Propilenoksit (1: 1): Dokular bu karışımda 2 saat rotatorda döndürülerek bekletildi. Daha sonra saf resin 1 gece bekletilerek resine gömülmeye hazır hale getirildi.

Bloklama: Taze hazırladığımız resinle dokular gömüldü. Etüve polimerizasyona bırakıldı.

Taze hazırlanmış resinle bloklama işlemi yapıldı. Polimerizasyon işlemi 48 saat 60°C' de yapıldı.

Tablo 3.3. Resin solüsyonunun hazırlanması

Araldit CY212	20ml
DDSA	20ml
DMA	0,6ml
Dibütilfitalat	1ml

Yarı İnce Kesitlerin Alınması: Yarı ince dokular alınmadan önce traşlama işlemi yapıldı, blok yüzeyleri açıldı ve dokuya ulaşıldı. Doku yüzeyi açıkıldıktan sonra 800 nm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler boyanarak lam üzerine alındı ve preparat haline getirildi.

Preperatların hazır toluidin blue ile boyanması:

Toluidin Blue Boyası: 1gr borax 1 gr Toluidin Blue 100ml distile su içerisinde çözüldü ve kullanmadan önce süzüldü. Hazırlanan preparatlarda elektron mikroskopunda incelenecek bölgeler belirlendi, bloklar traşlanarak küçültüldü ve 70- 100 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Alınan kesitler gridler üzerine alındı.

Kesitlerin Boyanması: Alınan ince kesitlerin boyanması için uranil asetat hazırlandı.

Tablo 3.4. Uranil asetat boyasının hazırlanması

Metil alkol	80ml
Uranil asetat	2gr
Distile su	20ml

Bu boya içerisinde gridler 45-60 dak. bekletildi ve distile su ile yıkandı. Kullanmadan önce süzüldü.

Kurşun sitrat boyasının hazırlanması: Kesitler 5-10 dak boyandı. Distile su ile 20-30 kere gridler yıkandı.

Tablo 3.5. A Karışımı hazırlanması

10 N NaOH	2gr
Distile su	5ml

Tablo 3.6. B Karışımı hazırlanması

Kurşun sitrat	200mgr
Distile su	50ml

B karışımı üzerine 0,5 ml A karışımı katıldı kuvvetlice çalkalanarak karıştırıldı. Ph; 10-12 arası ayarlandı. Temiz bir flakona konulup karanlıkta ve +4°C'de saklandı, kullanmadan önce süzüldü. Böylece boyanan kesitler elektron mikroskopunda incelenmeye hazır hale geldi.

3.5. Biyokimyasal İnceleme

Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesi: Doku örnekleri PBS tamponunda (pH:7,4), buz içerisinde homojenize edildikten sonra

10,000 xg'de 10 dakika 4°C'de santrifuj yapıldı. Elde edilen supernatant -80°C'de çalışma zamanına kadar saklandı. Doku TNF- α konsantrasyonları, Invitrogen (Invitrogen Corporation, Camarillo, USA) ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) test kitiyle kantitatif olarak belirlendi. ELISA test kitinin üretici tarafından belirlenmiş analitik duyarlılığı 4 pg/ml'den azdır. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak CV (%) (Coefficient of Variation) değeri % 5.8, ölçümler arası kesinlik göstergesi olarak CV (%) değeri ise % 8.2'dir.

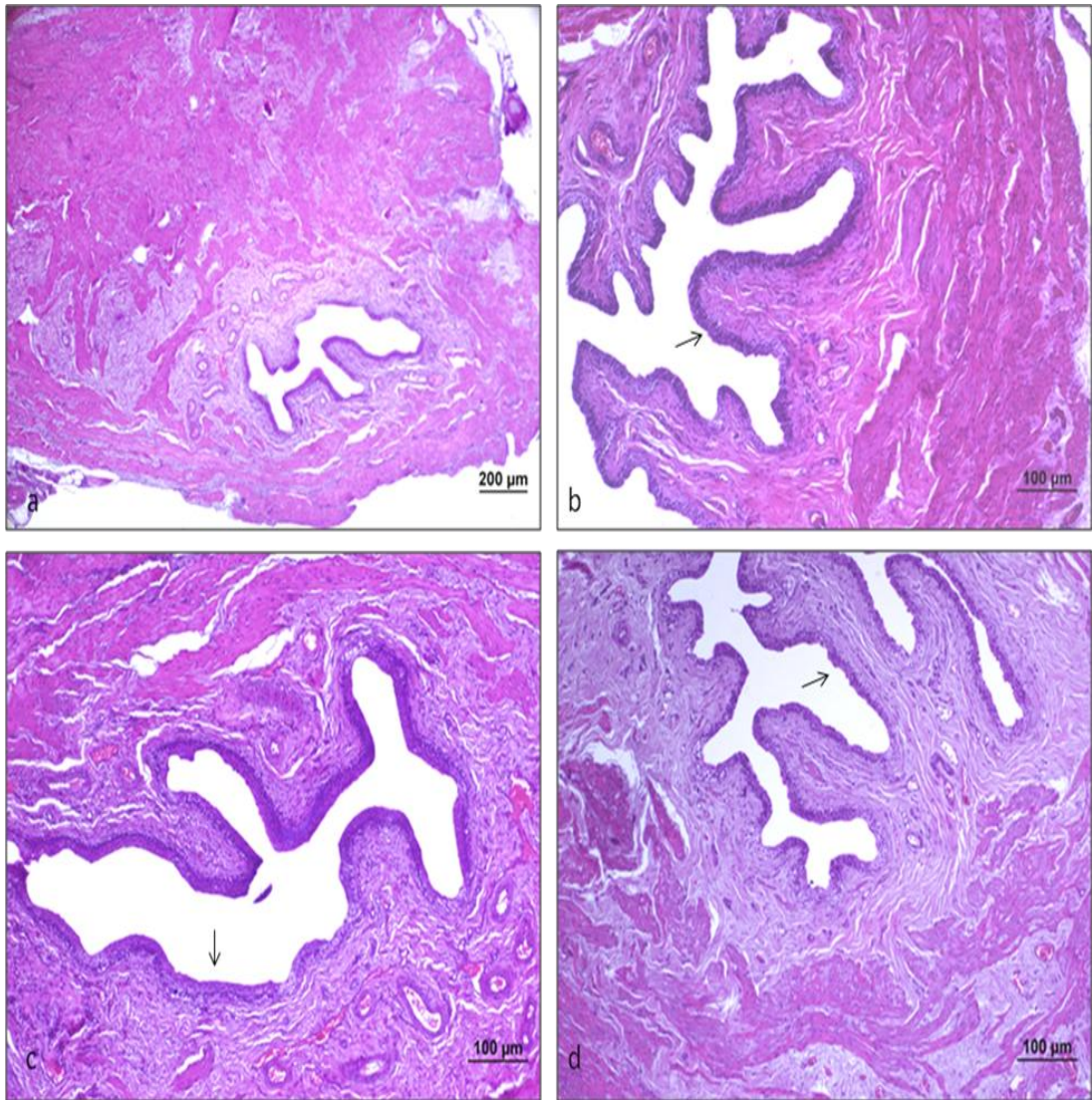
3.6. İstatistiksel İnceleme

Çalışmamızdaki tüm veri analizleri için SPSS 15.0 ve Sigma Stat 3.1 paket programları kullanıldı. Sürekli nicel veriler n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler grup sayısına bağlı olarak One Way Anova, bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise grup sayılarına bağlı olarak Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi, ayrıca değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile Correlations analizinden yararlanıldı. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

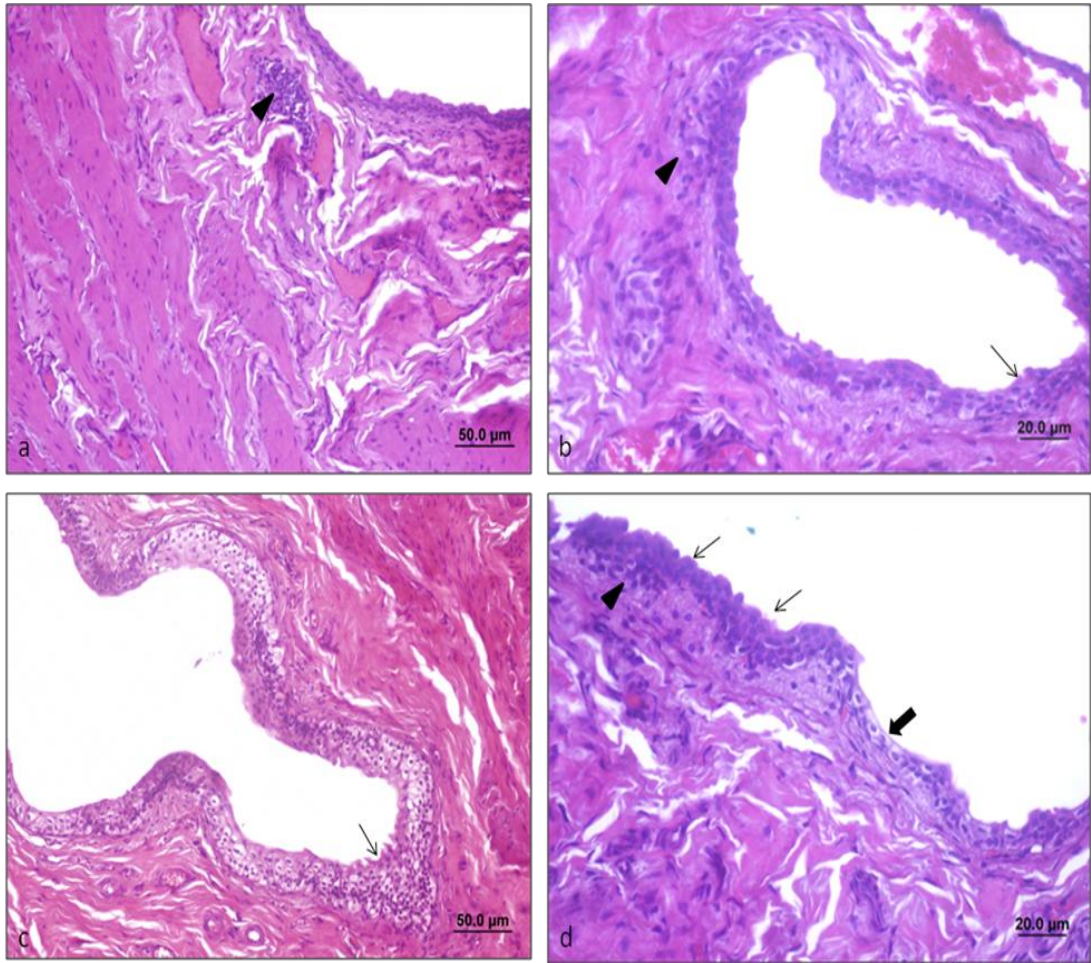
4.1. Histolojik Bulgular

Işık mikroskopik olarak yapılan değerlendirmelerde gözlenen histolojik bulgular: Grup 1'e ait mesane örneklerinde epitelin çok katlı transisyonel (değişici) epitel yapısında olduğu, bağ dokusu ve içerdiği hücre ve lifsel yapıları ve kas yapılarıyla normal histolojik yapıda olduğu görüldü (Şekil 4.1).

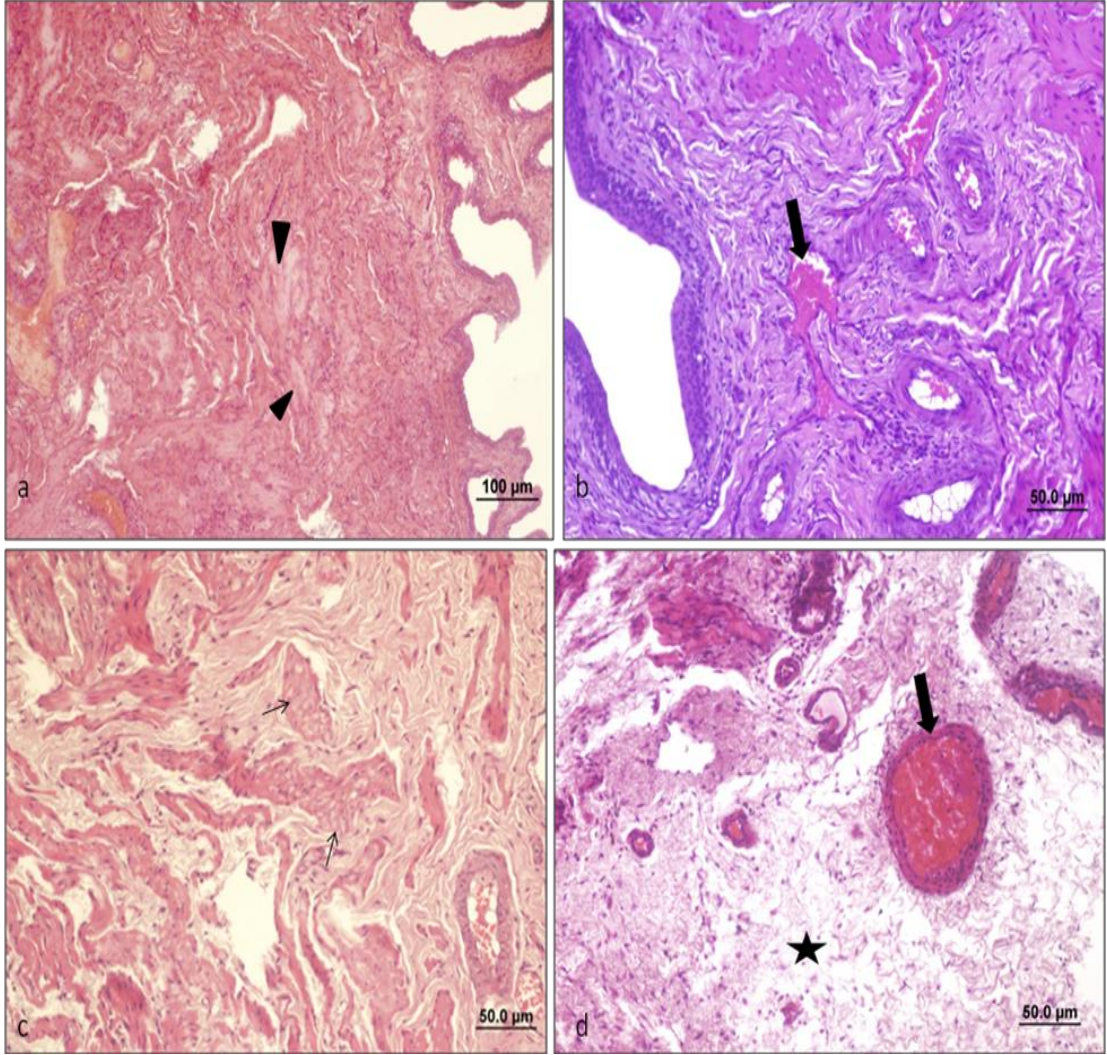


Şekil 4.1. Grup 1'e ait mesane örneklerinde çok katlı transisyonel (değişici) epitel yapısı (ok), bağ dokusu ve içerdiği hücre ve lifsel yapıları ve kas yapılarıyla normal histolojik yapıda gözlenmekte (bar: 200µm, bar: 100µm, HE.)

Grup 2'ye ait mesane örneklerinde grup1'e oranla yoğun hasar gözlemlendi. Özellikle bağ dokusunda gözlenen hücresel inflamasyon, epitel hücrelerinde gözlenen vakuolizasyon ve epitelde bölgesel kalınlaşma mesane örneklerinde dikkat çekti (Şekil 4.2). Ayrıca grup 2'ye ait mesane örneklerinde kas hücrelerinde nekrotik alanlar ve vakuolizasyon ile damarlarda kongesyon ve bağ dokusunda ödem gözlemlendi (Şekil 4.3).

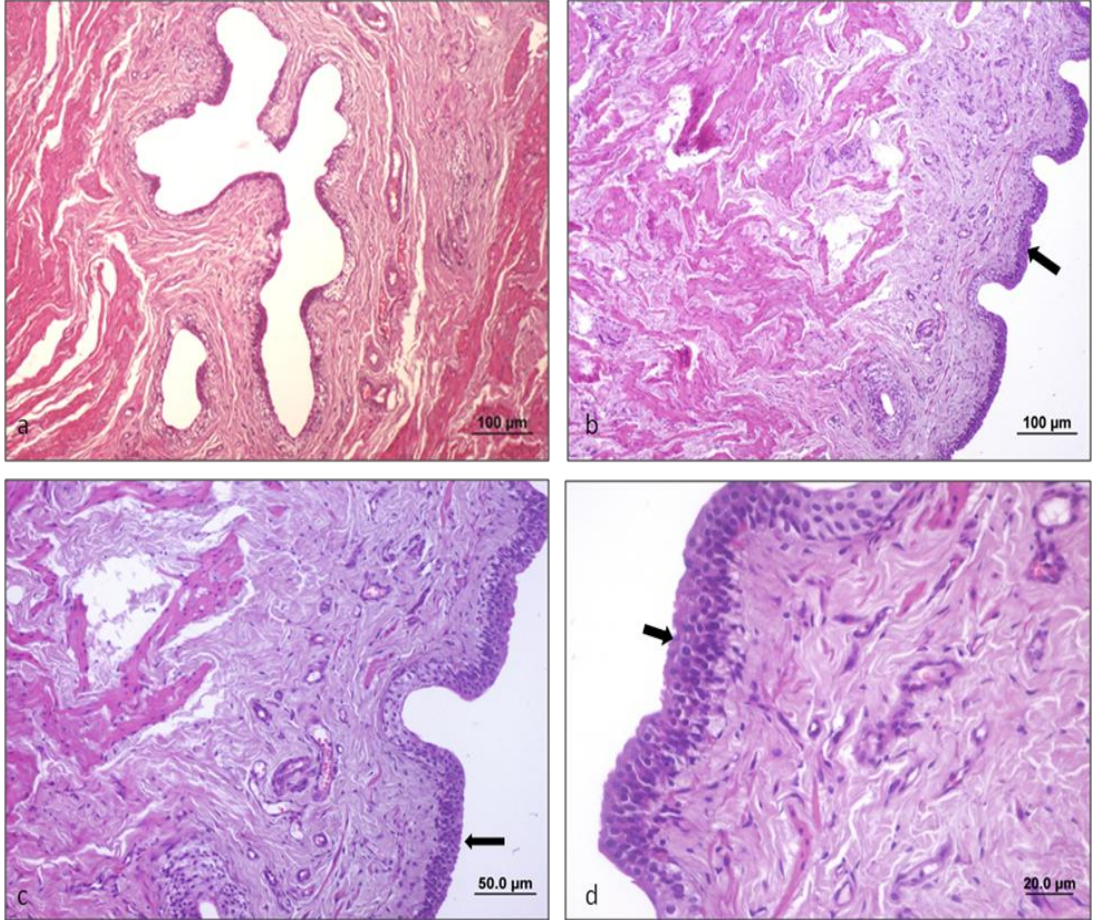


Şekil 4.2. Grup 2'ye ait mesane örneklerinde bağ dokusunda gözlenen hücresel inflamasyon (ok başı) (a, b), (bar: 50µm, bar: 20µm, HE.), epitel hücrelerinde gözlenen vakuolizasyon (kalın ok) ve epitelde bölgesel kalınlaşma (ince ok) (b,c,d),(bar: 50µm, bar: 20µm, HE.)



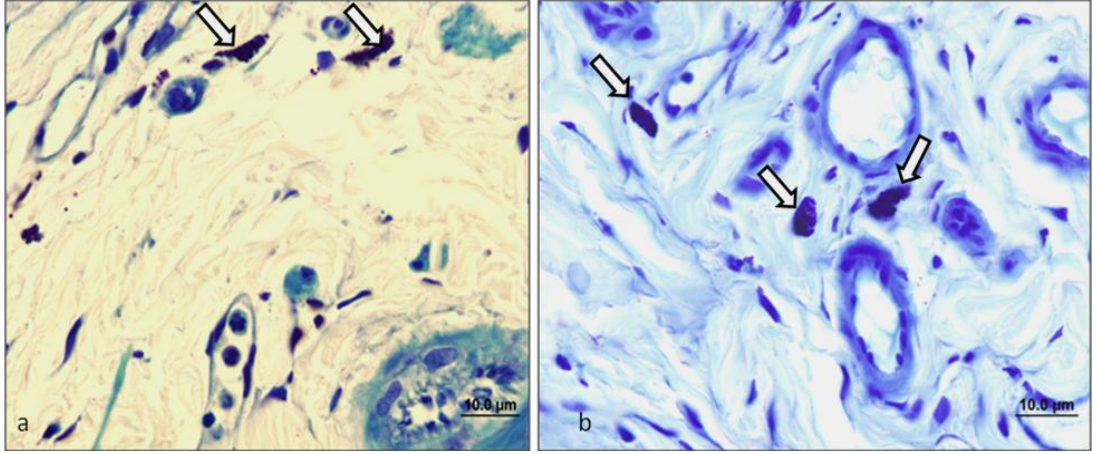
Şekil 4.3. Grup 2'ye ait mesane örneklerinde kas hücrelerinde gözlenen nekrotik alanlar (ok başı) (a) (bar: 100µm, HE.) ve vakuolizasyon (ince ok) (c) (bar: 50µm, HE.), damarlarda gözlenen kongesyon (kalın ok) (b, d) (bar: 50µm, HE.) ve bağ dokusunda görülen ödem (*) (d) (bar: 50µm, HE.).

Grup 3'e ait mesane örneklerinde ise grup 1'le karşılaştırıldığında benzer bulgular dikkat çekti. Mesane örneklerinde çok katlı transisyonel (değişici) epitel yapısı, bağ dokusu ve içerdiği hücre ve lifsel yapıları ve kas yapılarıyla normale yakın histolojik yapıda gözlendi. Grup 2 ile karşılaştırıldığında ise grup 3'de mesane örneklerinde hasarın oldukça azalmış olması ve grup 1'deki mesane yapılarına benzer bulgular göstermesi dikkat çekti (Şekil 4.4).

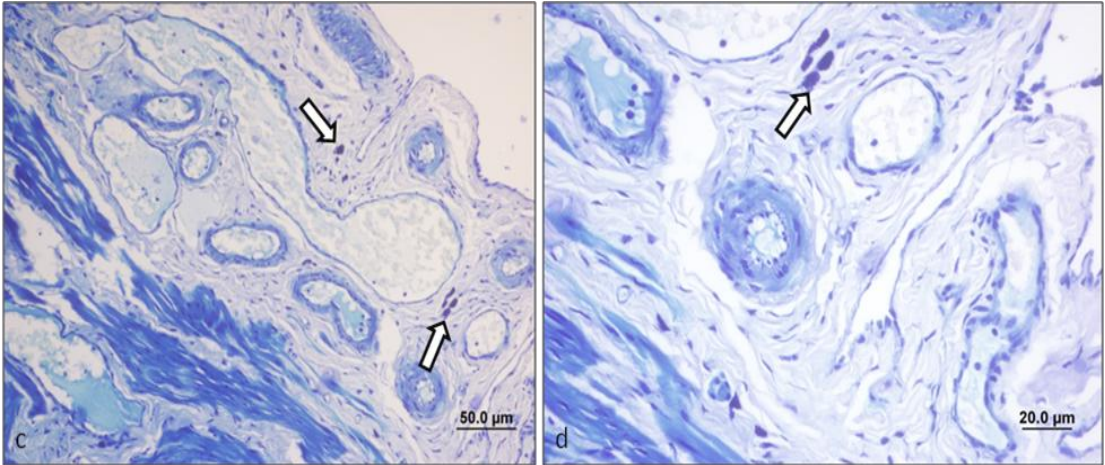


Şekil 4.4. Grup 3'e ait mesane örneklerinde çok katlı transisyonel (değişici) epitel yapısı (ok), bağ dokusu ve içerdiği hücre ve lifsel yapıları ve kas yapılarıyla normale yakın histolojik yapıda gözlenmekte (bar: 100µm, bar: 50µm, bar: 20µm, HE.)

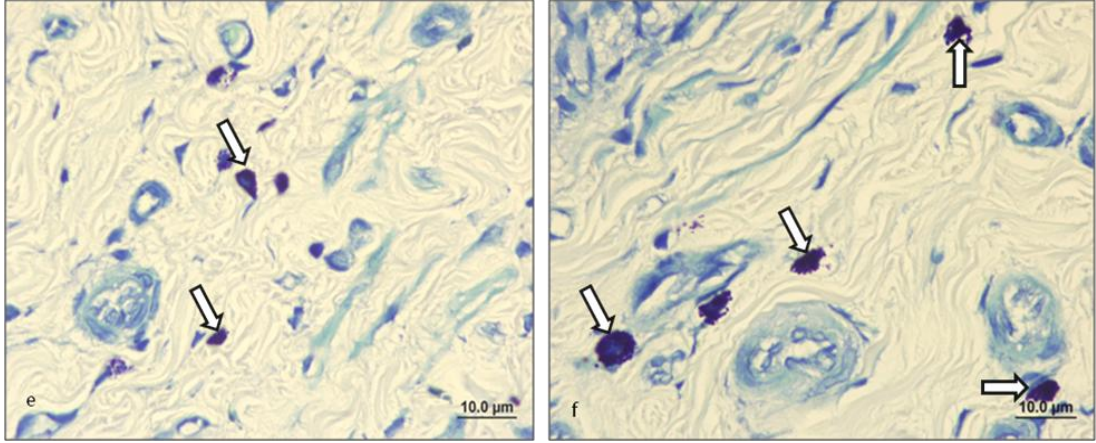
Mast hücre incelemesi: Tüm gruplara ait mesane örnekleri üzerinde toluidin mavisi ile boyanarak yapılan mast hücre sayımında ise grup 1'e ait mesanede gözlenen mast hücre sayılarının diğer 2 grup mesaneleri üzerindeki sayımdan daha az olduğu görüldü. Özellikle en fazla mast hücreninin Grup 3'e ait mesane örneklerinde bulunması dikkat çekti (Mast hücrelerinin gruplara göre dağılımının histolojik görünümleri ve dağılımı: Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8; Tablo 4.1).



Şekil 4.5. Grup 1'e ait mesanede gözlenen mast hücreleri (ok) (a,b) (bar: 10µm, Toluidine mavisi.).



Şekil 4.6. Grup 2'ye ait mesanede gözlenen mast hücreleri (ok) (c,d) (bar: 50µm, bar: 20µm, Toluidine mavisi.).

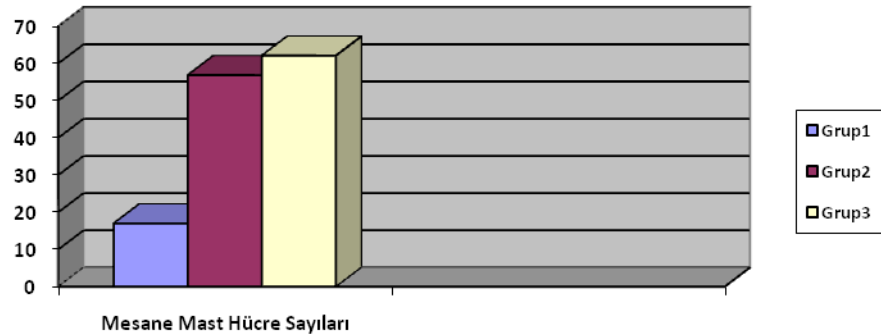


Şekil 4.7. Grup 3'e ait mesanede gözlenen mast hücreleri (ok) (e,f) (bar: 10µm, Toluidine mavisi.).

Tablo 4.1. Mesane mast hücre sayısının gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri.

		N	Mean	Std.D.	25	Median	75	P
Mesane Mast Hücre Sayısı	Grup 1	8	17	9,74	14	20,5	46,9	P<0.001 +, #
	Grup 2	8	56,87	7,95	50,5	58	64	
	Grup 3	8	62,12	17,23	49,5	59,5	75,5	

+: G2 ve G1 arasında p<0.05, #: G3 ve G1 arasında p<0.05



Şekil 4.8. Mesane mast hücre sayıları

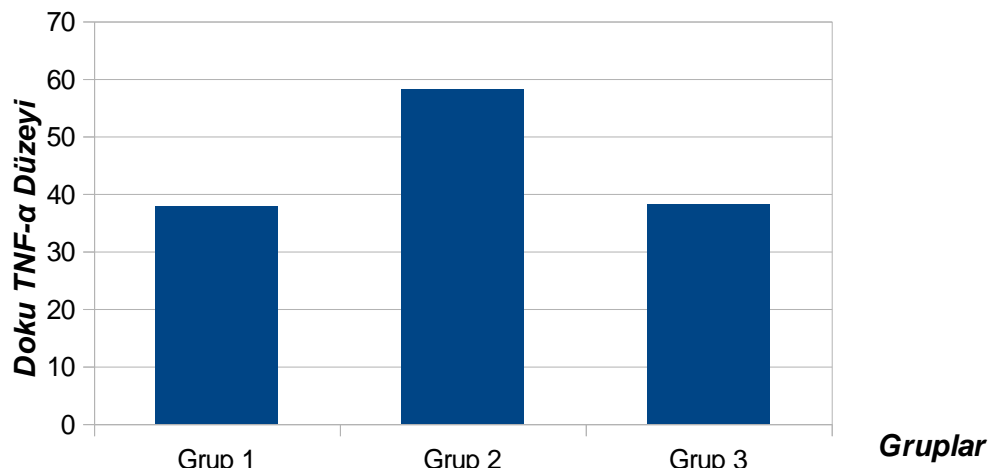
4.2. Biyokimyasal Bulgular

İnflamatuvar süreç sonrası yapımı artan ve inflamasyonda anahtar mediatör olan TNF- α gibi inflamatuvar mediatörler nötrofil aracılı doku hasarı gelişiminde önemli rol oynarlar. Çalışmamızda doku TNF- α düzeylerinin G2’de, G1’e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) düzeyde arttığı, HBO tedavisi verilen G3’te ise istatistiksel olarak çok önemli düzeyde ($p<0.01$) azaldığı görülmektedir. Beklendiği üzere G3 ile G1 arasında istatistiksel fark izlenmemiştir (Tablo 4.2 ve Şekil 4.9).

Tablo 4.2. Doku TNF- α düzeylerinin, gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri (Doku: pg/mg protein).

		N	Mean	Std.D.	25	Median	75	p
DOKU TNF-α	Grup1	8	37,95	9,74	33,29	35,68	46,9	p<0.01
	Grup2	8	58,12	18,21	49,62	52,47	58,88	
	Grup3	8	38,14	9,2	31,62	36,58	39,41	

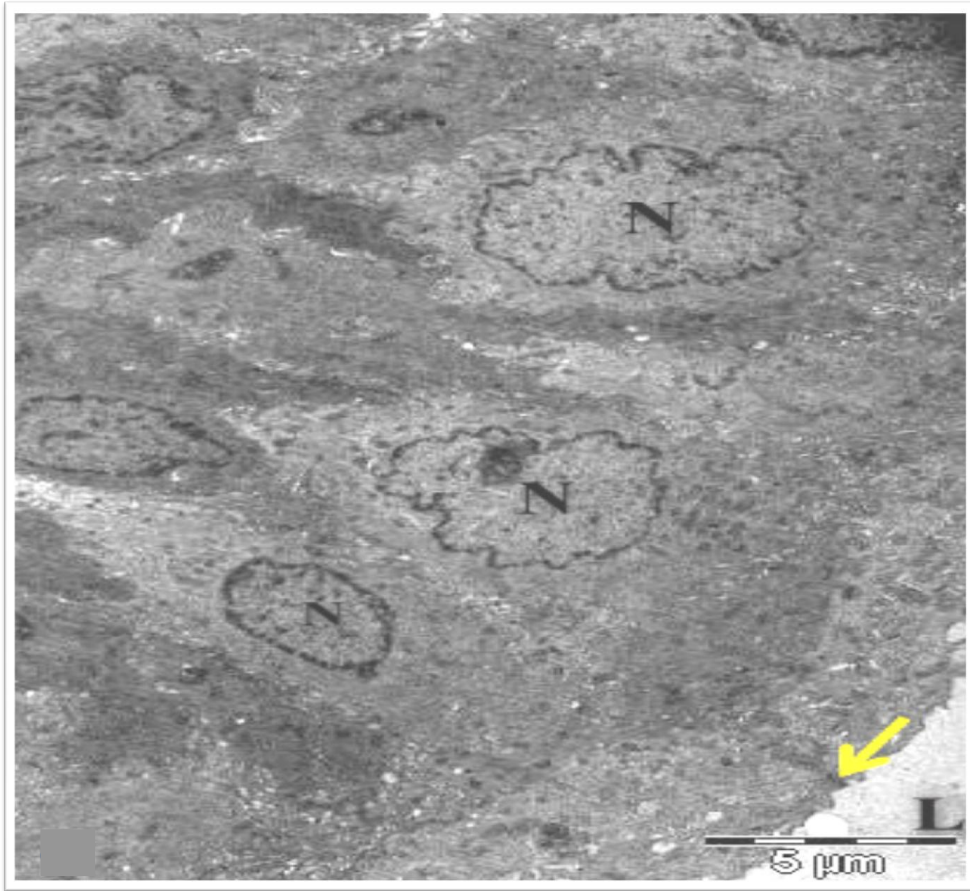
One Way Anova



Şekil 4.9. Doku TNF- α düzeylerinin gruplara göre dağılımı (Doku: pg/mg protein).

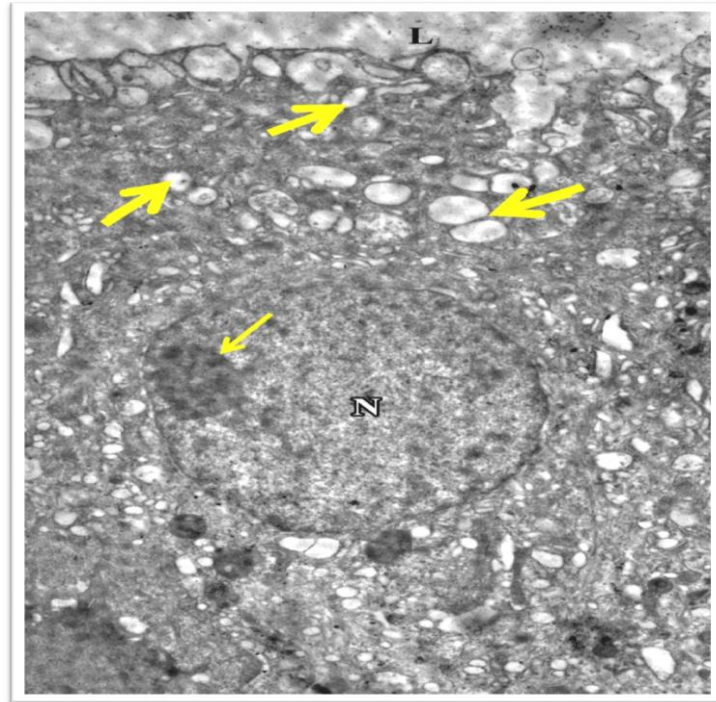
4.3. Elektron Mikroskopi Bulguları

Grup 1'e ait mesane örneğinin transmisyon elektron mikroskopik görüntüsünde hücreler arası tight junction bağlantısı intakt görülmekte. Ortada normal görünümlü belirgin ve düzenli nükleus yapısı ile GAG tabakası içeren olgun şemsiye hücreleri izlenmekte. Bu hücrelerin hemen altında 2-3 sıra dizilimli genç intermediate hücreler bulunmakta (Şekil 4.10).

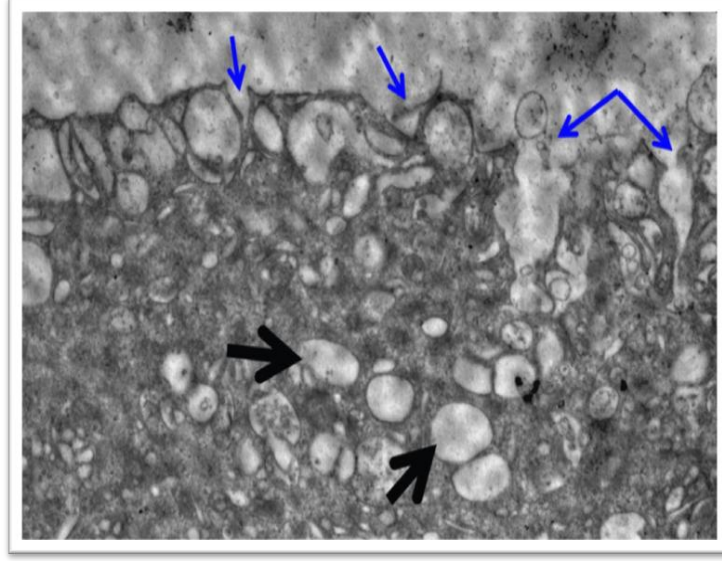


Şekil 4.10. Grup 1'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopik görüntüsünde intakt tight junction bağlantısı (sarı ok), normal görünümlü belirgin ve düzenli nükleus yapısı (N), olgun şemsiye hücrelerinin lümene (L) bakan kısmında düzenli GAG tabakası izlenmekte (bar: 5µm).

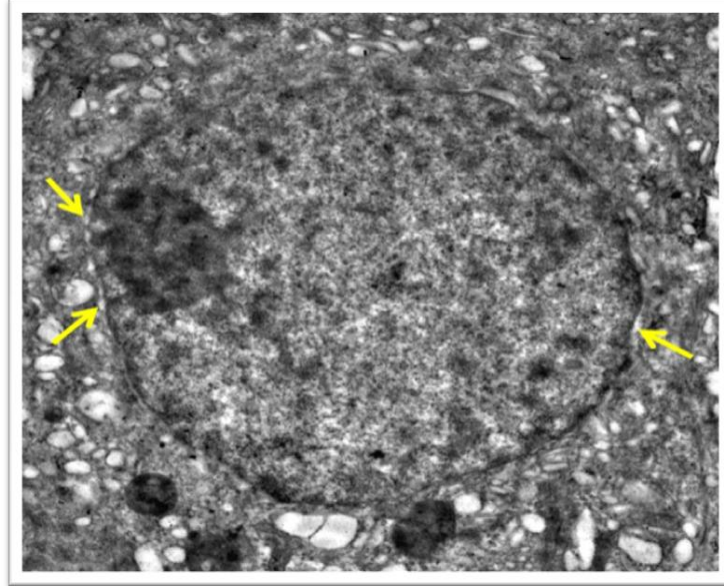
Grup 2'ye ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopi görüntülerinde normal yapıdaki belirgin nükleus ve nükleolus yapısı ile lümene bakan apikal yüzeyde yoğun vakuolizasyon alanları (Şekil 4.11), devamlılığını yitirmiş asimetrik unit membran yapısı, yer yer ülserleşme gösteren epitel yüzeyi (Şekil 4.12) ve perinükleer sisterna dilatasyonu izlendi (Şekil 4.13). Ayrıca yer yer sitoplazmik dansite ve nükleus kromatin yoğunluğunda azalmalar, sitoplazmik membran yapısında bozulma, hücrelerarası bağlantı bölgelerinde bozulmalar ile birlikte düz kas hücrelerinde vazokonstrüksiyon, aktif-granüllü mast hücre yapıları ve bozulmuş tight junction yapısı izlendi (Şekil 4.14). Hücre içi yoğun vakuolizasyon alanları, bozulmuş krista yapılarıyla birlikte mitokondrial hasar, hücreler arası alanda artmış kollagen lifler grup 2'ye ait mesane örneklerinde saptanan diğer patolojik değişikliklerdi (Şekil 4.15).



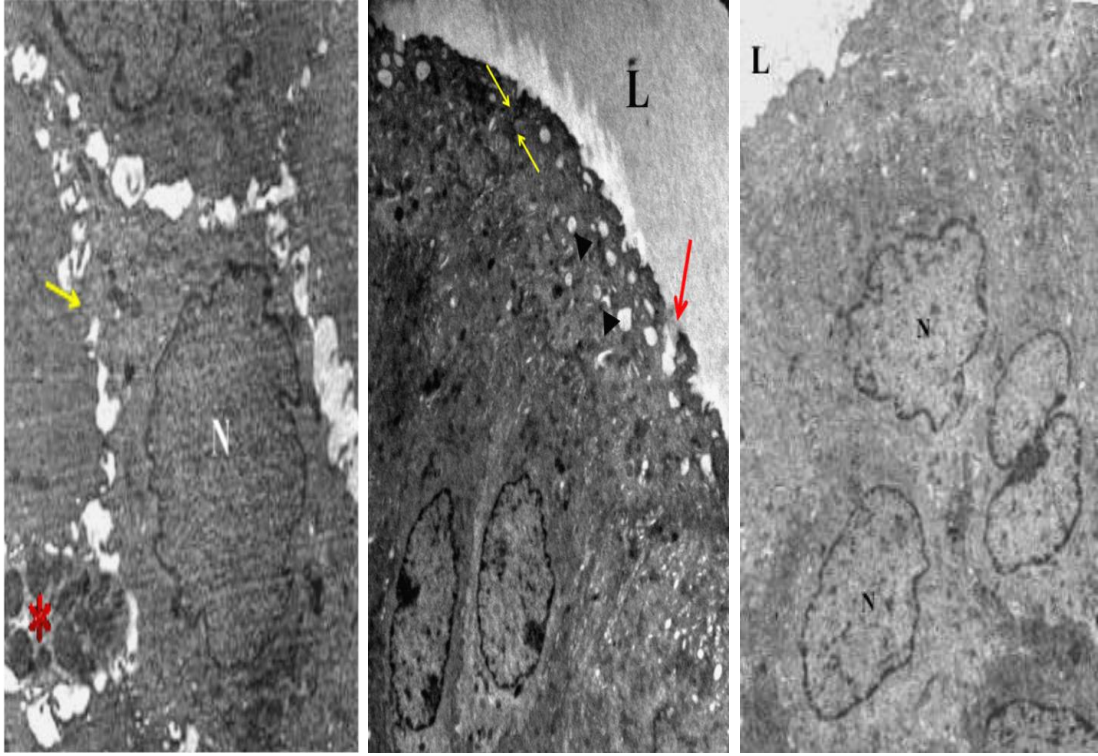
Şekil 4.11. Grup 2'ye ait mesanenin transmisyon elektron mikroskobik görüntüsünde normal yapıdaki belirgin nükleus (N) ve nükleolus (ince ok) yapısı, lümene (L) bakan apikal yüzeyde vakuolizasyon alanları (sarı ok) görülmekte (bar: 2 μ m).



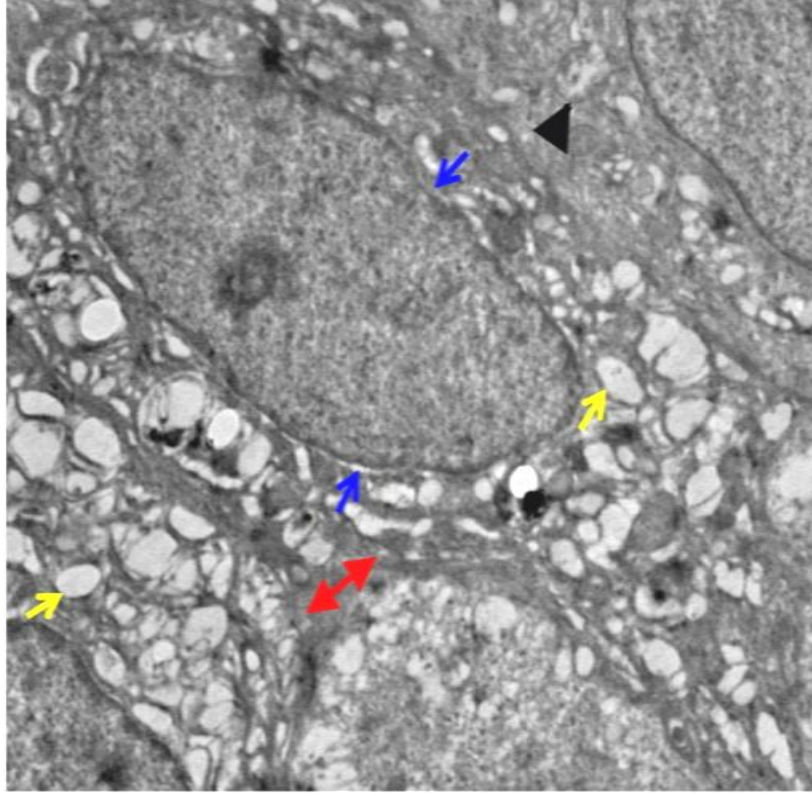
Şekil 4.12. Grup 2'ye ait mesanenin transmisyon elektron mikroskobik görüntüsünde yoğun vakuolizasyon alanları (siyah oklar), devamlılığını yitirmiş asimetrik unit membran yapısı (mavi oklar) ve yer yer ülserleşme gösteren epitel yüzeyi (bar: 2 μ m).



Şekil 4.13. Perinükleer sisterna dilatasyonu (sarı oklar) (bar: 2 μ m)

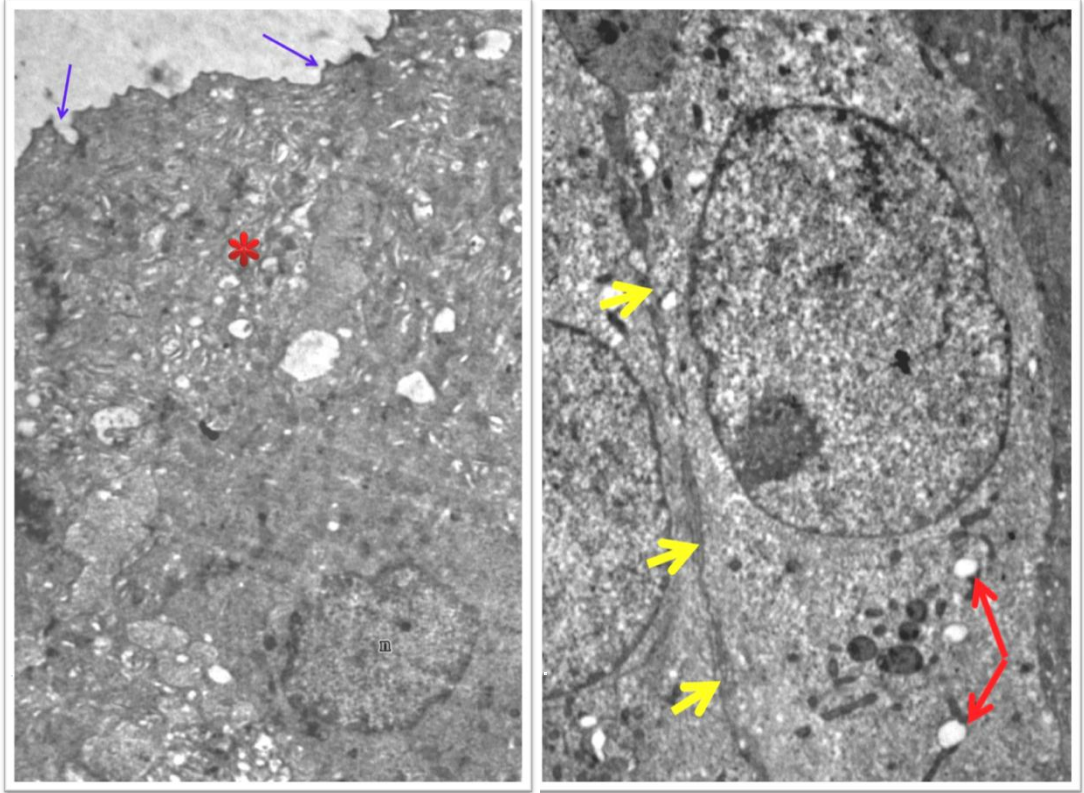


Şekil 4.14. İlk şekilde kromatin yoğunluğu azalmış nükleus (N), hücreler arası bağlantı bölgelerindeki bozulmalar (ok) ve sol alt köşede aktif-granüllü mast hücresi (kırmızı yıldız) (bar: 2 μ m). Ortadaki resimde bozulmuş tight junction yapısı (sarı ok), devamlılığını yitirmiş asimetrik unit membran yapısı (kırmızı ok) ve artmış vakuolizasyon alanları (ok başı) (bar: 10 μ m). Sağdaki son resimde sitoplazmik dansite azalmış ve sitoplazmik membran yapısı bozulmuş hücreler izlenmekte (bar: 5 μ m).

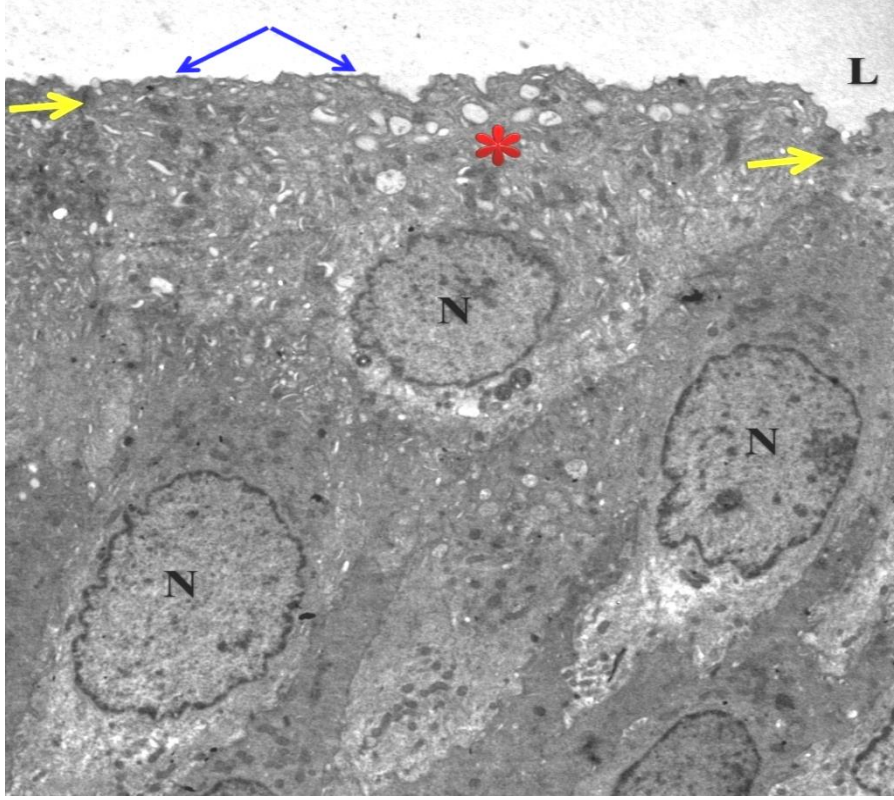


Şekil 4.15. Grup 2'ye ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopi görüntüsünde hücre içi yoğun vakuolizasyon (sarı ok) alanları, bozulmuş krista yapılarıyla birlikte mitokondrial hasar (ok başı), hücreler arası alanda artmış kollagen lifler (kırmızı ok) ve perinükleer sisterna dilatasyonu (mavi oklar) izlenmekte (bar: 2 μ m)

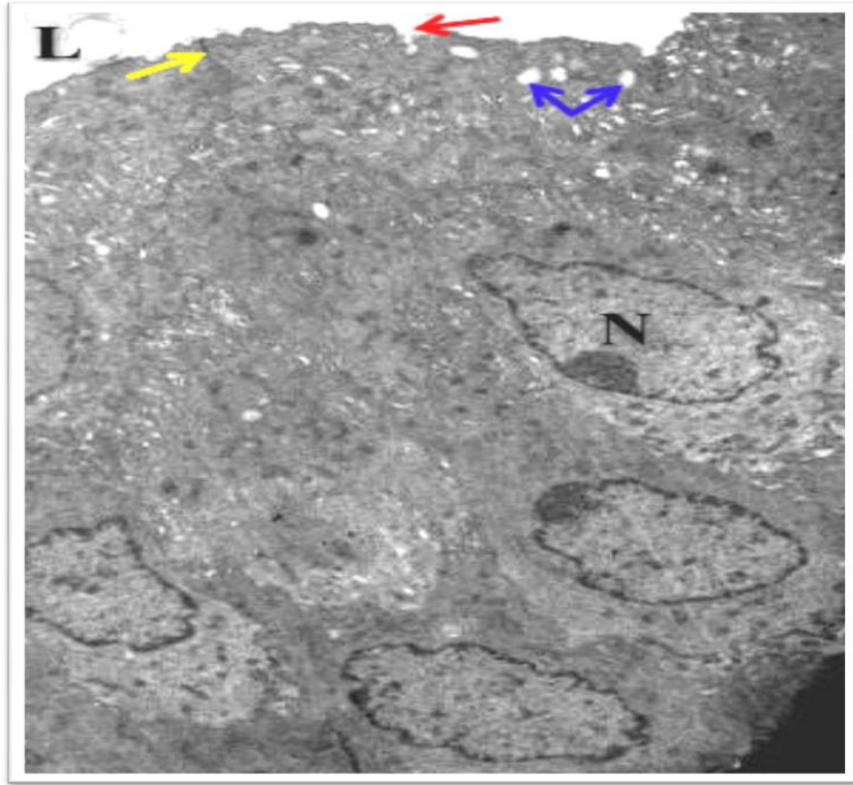
Grup 3'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskobik görüntülerinde asimetric unit membranla kaplı apikal yüzeyin düzgün, vakuolizasyon alanlarının azalmış olduğu dikkat çekiyor (Şekil 4.16). Hücreler arası bağlantı bölgeleri düzenli görünümde, GAG tabakası ile apikal yüzeyde rejenerasyon gösteren minimal ülser alanlar izlenmekte (Şekil 4.17). Ayrıca intakt tight junction yapıları ile normal nükleus yapısı, düzgün sitoplazmik organel yapıları ve subapikal veziküller içeren olgun şemsiye hücreleri izlenmekte (Şekil 4.18).



Şekil 4.16. Grup 3'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopi görüntülerinde soldaki ilk şekilde asimetrik unit membranla kaplı düzgün apikal yüzey (mavi oklar), azalmış vakuolizasyon (kırmızı yıldız), sağdaki şekilde azalmış vakuolizasyon alanları (kırmızı ok), düzenli hücreler arası bağlantı bölgeleri (sarı ok) görülmekte (Her iki resim için bar: 2 μ m).



Şekil 4.17. Grup 3'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopi görüntüsünde rejenerasyon gösteren GAG tabakası (mavi oklar), minimal düzeyde vakuolizasyon alanları (kırmızı yıldız), intakt tight junction yapıları (sarı oklar) ile normal nükleus yapısı ve düzgün sitoplazmik organel yapıları (bar: 5 μ m).



Şekil 4.18. Grup 3'e ait mesanenin transmisyon elektron mikroskopi görüntüsünde subapikal veziküller içeren olgun şemsiye hücreleri ve apikal yüzeyde rejenerasyon gösteren minimal ülser alanlar (kırmızı ok), intakt tiht junction (sarı ok) ve subapikal alanda azalmış vakuolizasyon (mavi oklar) izlenmekte (bar: 5µm).

4.4. Işık ve Elektron Mikroskopik Bulguların İstatistiksel Yorumlanması

Işık mikroskopisinde değerlendirilen epitel hasarı, ödem, inflamasyon ve konjesyon bulguları (-) hasar yok, (+) az hasar, (++) orta hasar, (+++) hasar çok olarak 4 skalayla değerlendirilmiştir. Elektron mikroskopisi ile perinükleer sisterna dilatasyonu, vakuolizasyon, hücreler arası bağlantı bölgesinde hasar, kollajen artışı ve mitokondriyal hasar her grup için ayrı ayrı değerlendirilip 0; yok, 1; hafif ve 2; şiddetli olarak derecelendirilirken, asimetrik unit membran yapısı ise 0; sağlam, 1; hafif dejenere ve 2; şiddetli dejenere olarak derecelendirildi (Şekil 4.19). Daha sonra Kruskal-Wallis One Way Anova ile gruplar arası istatistiksel anlamlılık incelendi.

Epitel Hasarı: Grup 1 ve grup 2 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiki anlam farkı bulunurken, Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, HBO tedavisi ile epitelyum hasarı ve ülserasyondaki düzelmenin istatistiki olarak anlamlı düzeyde olduğu şeklinde yorumlandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Epitel hasarı düzeyinin gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
EPİTEL HASARI	Grup 1	8	0	0	0,5	H = 17,810 P = <0,001 +,*
	Grup 2	8	1	1,5	2,5	
	Grup 3	8	0	0	0	

+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$, *:G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Ödem: HBO tedavisi ile ödem tablosunun düzelmesi Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı yansırken, Grup 1'deki minimal düzeyli ödem, diğer 2 grupta istatistiksel anlam oluşturmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Ödem düzeyinin gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
ÖDEM	Grup 1	8	0	0	0,5	H = 10,572 P = 0,005+
	Grup 2	8	1	1	1	
	Grup 3	8	0	0	0	

+: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

İnflamasyon: İnflamasyon grup 3'te minimal, grup 1'de hemen hemen hiç yokken, grup 2'de daha fazla gözlenirse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HBO tedavisi inflamasyonu azaltsa da bu istatistiksel anlamlılık içermemektedir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İnflamasyonun gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
İNFLAMASYON	Grup 1	8	0	0	0	P>0,05
	Grup 2	8	0	0,5	2	
	Grup 3	8	0	1	1	

Konjesyon: Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel anlamlılık olması, İS'te konjesyonun arttığını, ancak tedavi grubunda azalma izlense de bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görüyoruz (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Konjesyonun gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
KONJESYON	Grup 1	8	0	0	0,5	H = 9.125 P= 0,01 +
	Grup2	8	1	1,5	2	
	Grup 3	8	0	0,5	1	

+: 1. ve 2. Grup arasında $p<0.05$

Perinükleer Sisterna Dilatasyonu: Deneysel sistit oluşturulan Grup 2'de dilatasyon anlamlı olarak daha fazla bulunmuş olup, tedavi verilen Grup 3'te azalmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Perinükleer Sisterna Dilatasyonunun gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
PRİNÜKLEER SİSTERNA DİLATASYONU	Grup 1	8	0	0	0	H = 19,557 P < 0,001+,*
	Grup 2	8	1	1,5	2	
	Grup 3	8	0	0	0	

+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$

*: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Vakuolizasyon: Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 3 arasındaki istatistiksel fark, İS'de vakuolizasyonun arttığını, HBO tedavisi ile anlamlı düzeyde azaldığını göstermektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Vakuolizasyonun gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	p
VAKUOLİZASYON	Grup 1	8	0	0	0,5	H = 12,486 P = 0,002+,*
	Grup 2	8	1	1,5	2	
	Grup 3	8	0	0,5	1	

+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$

*: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Hücreler Arası Bağlantı Bölgesinde Hasar: Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 3 arasındaki istatistiksel farklılık, İS'de oluşan bağlantı bölgesi hasarının HBO tedavisinden fayda görerek azaldığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hücreler arası bağlantı bölgesindeki hasarın gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
HÜCRELER ARASI BAĞLANTI BÖLGESİNDE HASAR	Grup1	8	0	0	0	H = 17,530 P <0,001+,*
	Grup2	8	1	1	2	
	Grup3	8	0	0	0,5	

+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$

*: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Asimetrik Unit Membran Yapısı: Grup 2 ile Grup 1 ve Grup 3 arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık, Grup 1 ve Grup 3'te asimetrik unit membranın korunduğunu, Grup 2'de ise dejenere olduğunu göstermektedir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Asimetrik unit membran yapısının gruplara göre durumu

	Gruplar	N	25	Median	75	P
ASİMETRİK UNİT MEMBRAN YAPISI	Grup1	8	0	0	0	H = 15,670 P <0,001+,*
	Grup 2	8	1	1,5	2	
	Grup 3	8	0	0	0,5	

+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$

*: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Kollajen Artışı: TEM'de incelenen kollajen birikiminin, İS modelinde (Grup 2) Grup 1 ve Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği ve tedavi sonrası azaldığı izlenmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kollajenizasyonun gruplara göre durumu

	Gruplar	N	25	Median	75	P
KOLLAJEN ARTIŞI	Grup 1	8	0	0	0	H = 17,530 P <0,001 +, *
	Grup 2	8	1	1	2	
	Grup 3	8	0	0	0,5	

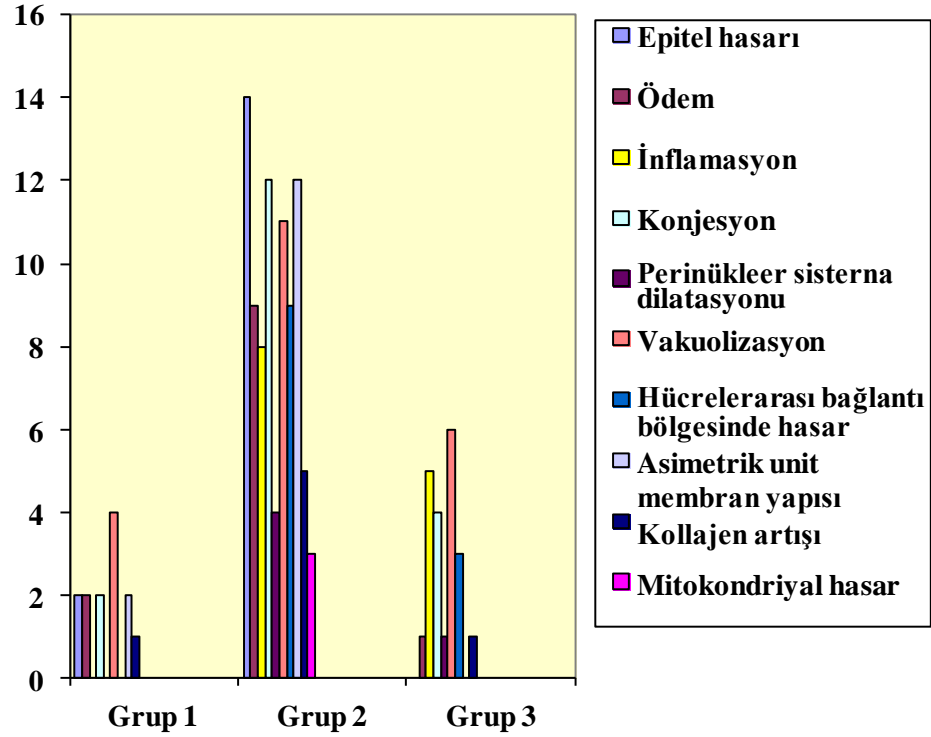
+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$

*: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Mitokondriyal Hasar: Grup 1 ve grup 3'te hiç izlenmeyen hasar grup 2'de minimal izlendi fakat bu istatikselsel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Mitokondriyal hasarın gruplara göre dağılımı

	Gruplar	N	25	Median	75	P
MİTOKONDRIYAL HASAR	Grup 1	8	0	0	0	H = 9,200 P >0,05
	Grup 2	8	0	0,5	1	
	Grup 3	8	0	0	0	



Şekil 4.19. Işık ve elektron mikroskopik bulguların gruplara göre dağılımı.

4.5. Lezyon İndeks Skoru

Lezyon indeks skoru (200, 201) hesaplanırken kullandığımız parametreler ışık mikroskopisi ve TEM'e ait bulgular olup tek bir histolog gözüyle raporlanan sonuçlardır. Parametreler; *epitel hasarı*, *ödem*, *inflamasyon*, *konjesyon*, *perinükleer sisterna dilatasyonu*, *vakuolizasyon*, *hücrelerarası bağlantı bölgesinde hasar*, *asimetrik unit membran yapısının hasarı*, *kollajen artışı*, *mitokondriyal hasar* olup, her bir parametreye 1 puan verilmiştir. Toplamda 10 puan üzerinden skora yapılmış olup sonuçlar Kruskal-Wallis One Way Anova ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Lezyon indeks skoru

	Gruplar	N	25	Median	75	P
Lezyon İndex Skoru	Grup 1	8	0	0,42	1,47	H = 14,515 P <0,001 +, *
	Grup 2	8	2,33	4	6,91	
	Grup 3	8	0,42	0,83	1,91	

+: G1 ve G2 arasında $p < 0.05$

*: G2 ve G3 arasında $p < 0.05$

Grup 1 ve HBO tedavisi alan grup 3'te lezyon skoru birbirine yakın ve istatistiksel fark yok iken grup 2'de lezyon skorunun diğer 2 gruba göre ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

Lezyon skoru, TNF- α ve mast hücre sayılarının gruplara göre istatistiksel olarak ilişkisini incelediğimizde lezyon skorunun TNF- α ve mast hücre sayısı ile korele olduğunu saptadık (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplar Arası Lezyon İndex Skoru-Mast Hücre Sayısı-TNF- α Değerlerinin İlişkisi

	Parametreler	R değeri	P değeri
Gruplar Arası Lezyon İndex Skoru-Mast Hücre Sayısı-TNF-α korelasyonu	Lezyon Skoru-TNF- α	0,536	P=0,007 P<0,01
	Lezyon Skoru-Mast Hücre Sayısı	0,491	P=0,015 P<0,05
	TNF- α -Mast Hücre Sayısı	0,100	P=0,642 P>0,05

5. TARTIŞMA

İnterstisyel sistit (İS) iritativ miksiyon semptomlarının (sıkışma hissi, sık idrara çıkma, noktüri, disüri) eşlik ettiği pelvik ağrı ile karakterize olan ve bu semptomlara neden olabilecek diğer etiyolojik faktörler dışlandığında tanısı konulabilen klinik bir antitedir. AMS/İS tipinin sınıflamasında ve diğer etyolojik faktörlerin dışlanmasında sistoskopi ile beraberinde hidrodistanسیون ve biopsi gerekli olabilir (2). İS tedavi edilebilir fakat esansiyel olarak tam kür sağlanamayan klinik bir tablodur (1). Hastalığın terminolojisi, tanısı ve tedavisi üzerine tartışmalar devam etmektedir. Avrupa interstisyel sistit çalışma topluluğu (ESSIC) mesane ağrı sendromu (İS/MAS) ile ağırlı mesane sendromunu (AMS) ayrı tutmakta ve İS yerine MAS'yi tercih etmektedir (54). ICS ise İS tanımını üriner semptomlara ek olarak sistoskopik ve histolojik bulguları olan gruba saklamaktadır (56). EAU klavuzunda ise AMS/İS tanımının beraber kullanılması önerilmektedir (2).

Ortalama tanı yaşı 45-49 olan, kadınlarda 4,5 ila 9 kat daha fazla görülen hastalığın patogenezi üzerine birçok farklı hipotez sunulmuş olup infeksiyon, inflamasyon, otoimmün mekanizmalar, GAG tabakasındaki defekt, hipoksi ve santral nörolojik mekanizmalar başlıcalarıdır (2).

Geçmişte NIDDK kriterleri tanı için kullanılırken günümüzde ESSIC'ın standardize edilmiş tanı kriterleri önerilmektedir (54). AMS/İS tanısında semptomlar, fizik muayene, idrar analizi ile sistoskopide hidrodistanسیون ve biyopsi kullanılmaktadır. Ağrı ve sık idrara çıkma şikayeti başlıca semptomlar olup noktüri bunlara sıklıkla eşlik eder. Hastalığın anahtar semptomu olan ve genellikle suprapubik alanda lokalize bazende kasıklara, vajene, sakruma veya rektuma yayılan ağrı mesane dolumuyla artarken işeme sonrası genellikle azalır ve çok kısa sürede tekrar kendini gösterir. Potasyum klorür mesane geçirgenlik testi, semptom skorları ve biyolojik markerler tanıyı destekleyebilecek diğer yöntemlerdir (2).

Klasik ve non-ülser İS'nin histopatolojik, immünolojik, nörobiyolojik özellikleri ve tedaviye yanıtları da farklılık göstermektedir (2). İS'le ilgili 180'den fazla tedavi metodu üzerine çalışma yapılmış olup bunların hiç birinde tatmin edici sonuç sağlanamamıştır. Farklı tedaviler üzerine yüksek kaliteli randomize plasebo

kontrollü çalışmaların yetersizliği kanıta dayalı yaklaşımların geliştirilmesini de engellemektedir (4).

Son yıllarda HBO'nun İS tedavisinde etkinliğini değerlendiren bazı klinik çalışmalar yapılmış ve kullanılan semptom skalalarında anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır. Van Ophoven ve ark. İS'li 21 hastada HBO etkinliğini araştıran klinik çalışmalarında ağrı, urgency, işeme sıklığı ve fonksiyonel mesane kapasitesini O'Leary-Sant İS indeksi ve görsel analog skalasını kullanarak değerlendirmişler ve hastaların %21,4'ü 12 ay süren takipte hala iyi yanıt bildirirken geriye kalan hasta grubunda sham tedavi grubuna kıyasla pelvik ağrı ve ani sıkışma hissi (urgency) gibi semptomlarda azalma, işeme paterninde düzelme ve uzun dönem takiplerde fonksiyonel mesane kapasitesinde artma olduğunu bildirmişlerdir (202). Loran ve ark.'nın 8 İS'li hastada hidrodistansiyon ve ülser lezyonlara koterizasyon ile HBO'nun kombinasyonunun etkisini araştırdıkları çalışmalarında işeme sıklığında azalma, mesane kapasitesinde artma, L. Parsons skorunda azalma, üretral smearda bakılan histamin düzeyinde azalma (mast hücre aktivasyonunun baskılanması) ve son olarak mesane mukoza epitelyumunun proliferasyonunda stimülasyon saptamışlardır (203).

HBO tedavisinin İS'de uygulandığını gösteren birkaç adet klinik çalışma literatürde tespit ettik. Bunların da tedavi etkinliğini göstermek için genellikle subjektif skalalar kullandığını gördük. Bu alanda yapılmış daha objektif histopatolojik ve biyokimyasal parametreler içeren deneysel bir çalışmaya rastlayamadığımız için intravezikal kimyasal ajan kullanarak oluşturduğumuz deneysel sistit modelinde HBO tedavisinin etkinliğini TNF-alfa düzeyi ve histopatolojik parametreler üzerinden değerlendirdik.

İS etyopatogenezindeki sır, tanı ve tedavisine yönelik çalışmaları da etkilemektedir. Hasta popülasyonundaki yetersizlik çok merkezli klinik çalışmaları zorunlu kılmakta ayrıca deneysel çalışmaların değerini artırmaktadır. Deneysel sistit modeli oluşturma çabalarına rağmen, kusursuz bir AMS/İS oluşturulabilmiş hayvan modeli doğal yollarla oluşan kedilerdeki İS dışında bulunmamaktadır. Evcil kedi türlerinden biri olan ve yaklaşık 80 yıldır veteriner literatüründe hematüri, dizüri, pollaküri gibi semptomları konuşulan feline ürolojik sendromu (FUS) ve feline alt

üriner sistem hastalığı (FLUTD) terminolojisi ile anılan feline kedileri İS modeli olarak çeşitli araştırmalarda yer almıştır (204).

Ürotelyum yüzeyini örten GAG tabakasının hasarlanmasına sebep olan protamin sülfat instilasyonunun ürotelyumun geçirgenliğini artırıp, idrardaki zararlı maddelere maruz kalmasına, oksidatif stresin tetiklenmesine ve ağrı uyarısını taşıyan C liflerinin aktivasyonunu stimüle ederek duysal semptomlar oluşmasına sebep olmaktadır ki bu durum İS'li hastalarda da görülmektedir (177). Rivas ve ark. ratlarda intravesikal dilüe hidroklorik asit uygulanmasının İS'ye benzer histolojik görünüm oluşturduğunu bulmuşlardır (178). HCI uygulaması nötrofil göçü, C liflerinde uyarılma, mesane mast hücre sayısında artma, GAG tabakasında hasarlanma ve inflamatuvar mediatörlerin artışı sağladığı için AMS/İS rat modeli çalışmalarında kullanılan ucuz ve etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda İS'deki histopatolojik ve biyokimyasal değişimleri görmek için dilüe HCI ile indüklenen rat modelini kullandık. Literatürdeki verilere paralel olarak çalışmamızda kullandığımız HCI'nin önemli bir inflamatuvar mediatör olan TNF- α 'yı arttırdığını, ışık ve elektron mikroskopisinde görülen ürotelyal yüzeyde ve GAG tabakasında dejenerasyona yol açtığını ayrıca mast hücre aktivasyonuna bağlı gelişen ödem, konjesyon, inflamasyon ve kollejenizasyon gibi olaylarda artmaya neden olduğunu gördük.

İS patogenezinde infeksiyonun rolü kanıtlanamamış olsa da mikrobiyolojik katılım olasılığı henüz kapanmamıştır. Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken faktörlerden biri infeksiyon olup idrar kültüründe hiçbir mikroorganizma üretilmese bile antibiyoterapinin en az bir kez uygulanması önerilmektedir (134). Çalışmamızda infeksiyonu ekarte etmek için her denekten alınan idrar kültürü sonucuna göre üreme olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca profilaktik antibiyoterapi çalışma öncesi uygulandı.

Non-ülseratif tip İS'te çok az olan inflamasyon (83), klasik İS'de önemli yer tutar. Mesane lezyonlarının histolojik incelemesinde pansistit ile lenfosit ve plazma hücrelerinde perinöral inflamatuvar infiltrasyon gözlenmiştir (84). Yapılan bir çalışmada Randich ve ark. ratlarda neonatal dönemde oluşturulan mesane inflamasyonunun adult dönemde soğuk su instilasyonu ile mesane hipersensitivitesine neden olduğunu EMG ile göstermiştir. İnflamasyonu adult

dönemde oluşturulan grubun EMG aktivitesi düşük, inflamasyonu hiç uygulanmayan grubun ise hiç EMG aktivitesi göstermediği saptanmış. Randich ve ark. bu çalışma modelinin İS hayvan modelinde daha uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir (205). Bu durum AMS/İS tanı ve tedavisine giden yolda ideal bir deney modeli oluşturmanın önemini vurguladığı gibi oluşturulan İS modellerinden hiç birinin gerçek hastalığı bütünüyle yansıtamayacağı söylenebilir. Çünkü hastalığın etyopatogenezi günümüzde multifaktöriyel kabul edildiği için tek yönlü çalışmalar bakış açısını ve nedene götürecek yolları kısıtlamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız HCI diğer kimyasal ajanlar gibi inflamasyonu tetiklediği için non-ülseratif tipten ziyade klasik tip İS modeline daha yakındır.

Yardımcı T hücreleri baskılayarak etki gösteren suplastast tosilate bir immün modülatör olup kontrol grubu olmayan az sayıda İS hastasında günlük 300 mg oral dozu 1 yıllık kullanımda olumlu etki sağladığı bildirilmiştir (124). Deneysel sistit modelinde intravezikal olarak verilen suplastast tosilate'in mesaneden salınan histamin ve TNF- α düzeyini azalttığı ancak rat cildindeki vasküler permeabiliteye ya da peritoneal mast hücre aktivitesine inhibitör etki göstermediği saptanmıştır. Boucher ve ark. suplastast tosilate'in inflamasyonu baskılayıcı etkisinin doğrudan mast hücre inhibisyonuna bağlı olmadığını ancak İS tedavisinde intravezikal kullanımının etkili olduğunu belirtmişlerdir (206). Çalışmamızda HBO tedavisi ile inflamatuvar mediatör olan TNF- α düzeyinde belirgin azalma sağlanırken mesane mast hücre sayısının azalmaması Boucher'in elde ettiği sonuç ve ileri sürdüğü antiinflamatuvar etkinin mast hücre inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya dayandığı düşüncesi ile benzerlik göstermektedir. TNF- α artışı ile tetiklenen inflamatuvar mekanizma mast hücre aktivasyonu ile semptomatik hal almaktadır. Mast hücre aktivasyonu olmadan sayısal artışın semptomatik tablo oluşturmayacağı belirtilmiştir (143). Başka bir deneysel sistit modelinde ise intravezikal nano-kristalin gümüş (%1) uygulamasının idrar histamin, mesane TNF- α ve mast hücre aktivasyonunu azalttığı ve hiç toksik etki izlenmediği görülmüştür (152).

İS'de güncel medikal tedavilerin inflamatuvar yanıtı engellemeye yönelik olmalarının nedeni İS semptomlarının mast hücre inflamatuvar mediyatörlerinin ve duysal sinir nörotransmitterlerinin aşırı salınmasına bağlı geliştiği düşüncesindedir. İntravezikal olarak denenmiş DMSO, heparin, hyalüronik asid, bazı antihistaminikler

ve anti-inflamatuvar ilaçlardan da beklenen mast hücre aktivasyonunu baskılayarak inflamatuvar yanıtı azaltmak, GAG tabakasını onarmak ve nörotransmitter blokajı sağlamaktır (112). HBO birçok alanda ve radyasyon sistitinde azalmış perfüzyonu artırıcı etkisinden faydalanılarak kullanılırken zamanla antiinflamatuvar etkisi keşfedilmiştir. Biz de çalışmamızda perfüzyona katkısından ziyade antiinflamatuvar etkisini inceledik ve İS tedavisinde etkili olduğunu tespit ettik.

Bir antiinflamatuvar ajan olan RDP-58, ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda oral yolla denenmiş ve TNF- α , interferon-gama, interlökin (IL)-2 ve IL-12 üretimini engellediği, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu azaltıp, TNF- α üretim ve salınımını etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Gonzalez ve ark. ratlarda LPS ile sağlanan deneysel sistit modelinde RDP-58'in intravezikal etkilerini araştırmış ve ödem vakuolizasyon ile polimorfonükleer lökosit sayısında ve göçünde azalma sağladığını tespit etmişler. Ayrıca biyokimyasal olarak değerlendirilen TNF- α , NGF ve substans-P düzeyinde belirgin azalma saptamışlar. Mast hücre sayılarında istatistiksel bir değişiklik olmadığını ancak İS semptomlarında etkin rol oynayan inflamatuvar mediyatörlerdeki düşüşün işeme disfonksiyonu ve fonksiyonel kapasite üzerine etkisini netleştirecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (207). Çalışmamızda HBO tedavisinin GAG türevi ilaçlarda ve antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi antiinflamatuvar etkisi yanında ışık ve elektron mikroskopisinde gözlenen epitelyal yüzeyde oluşmuş ülserleşmeleri azalttığı, devamlılığını yitirmiş asimetric unit membran yapısını normale yakın görünümde düzelttiği, sıkı bağlantılardaki dejenerasyonun düzelmesini sağladığı ve subepitelyal vakuolizasyonu azalttığı izlenmiştir. İnflamatuvar süreç sonrası yapıyı artan, inflamasyonda anahtar mediyatör olan ve nötrofil aracılı doku hasarı gelişiminde önemli rol oynayan inflamatuvar mediyatörlerden TNF- α düzeyi HBO tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş göstermiş olup inflamasyon baskılanmış olarak değerlendirildi. Bulgular eşliğinde HBO'nun İS tedavisinde bahsettiğimiz oral ve intravezikal ajanlara paralel antiinflamatuvar etkisinin olduğu, ayrıca doku rejenerasyonu ve onarımı göstererek fonksiyonel düzeydeki etkisi ile ön plana çıkacağı vurgulanabilir.

Çevresel stimülasyonla mesane hasarı modellerinde akut soğuk immobilizasyon stresi, kronik soğuk stresi ve kronik sudan kaçınma stresinin

ürotelyum hasarına ve mast hücre aktivasyonuna sebep olduğu, akut soğuk immobilizasyon stresi ve P maddesi birlikte veya P maddesi tek başına uygulandığında mast hücre artışına sebep olduğu ve kapsaisin ile periferik sinir lifleri inhibisyonu ve nörokinin reseptör antagonisti uygulandığında bu artışın engellendiği bildirilmiştir. İS'de mast hücre sayı artışından ziyade inflamasyon sonucu sinir lifleri üzerinden mast hücre aktivasyon (degranülasyon göstermesi) artışının semptomlara neden olduğu, bunun da sinir lifleri ile mast hücre ilişkisi sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir (143, 177). Bizim çalışmamızda HCI ile indüklenen İS grubunda mast hücre sayısının artması ve buna bağlı olduğu düşünülen histopatolojik görünüm literatür verileriyle uyumlu iken, HBO tedavisi ile beklediğimiz istatistiksel sayı azalmasının olmaması ancak histopatolojik görünümün diğer faydalı antiinflamatuvar ajanlar gibi HBO ile de düzelmiş olması ve TNF- α düzeyinin istatistiksel olarak belirgin azalması erken dönemde mast hücre sayı azalmasından ziyade aktive mast hücrelerinin azaldığı düşüncesine neden oldu. Ayrıca grup 1 ve grup 3'te pek rastlanmayan bağ doku ve kas tabakasında aktif granüllü mast hücre yapıları grup 2'de elektron mikroskopik incelemesinde yer yer gözlemlendi. Zaten mast hücre aktivasyonu interstisyel sistitte mutlak ve karakteristik bir özellik olarak tarif edilmişken sayı artışının her zaman tanı koydurucu olmadığı birçok çalışmada vurgulanmıştır (152, 206, 208).

Theoharides ve ark. İS'li, mesane tümörlü ve kronik bakteriyel sistitli hastalardan oluşan 53 hastanın mesane biyopsi materyallerini mast hücre sayısı ve aktivasyonu açısından incelediklerinde kronik bakteriyel sistitli hastalarda mm²'de 10 mast hücresi ve hepsi neredeyse intakt iken, mesane tümörü tanılı hastalarda mm²'de 50 ve pek çoğu intakt saptanmış. Ancak İS'li hastalarda bu durum ilginç olarak mm²'de 40 ve %90'a yakın mast hücreler aktive halde saptanmış (143). Theoharides ve ark. İS hastalığını nöral, immün ve endokrin komponentleri olan bir sendrom olarak tanımlarken mast hücre aktivasyonunun bu sendromda santral rol oynadığını vurgulamıştır (126).

Mesane yüzeyindeki GAG'ların oluşturduğu epitelyal permeabilite bariyerinin bozulması sonucu İS meydana gelmektedir savını ilk defa Parsons ve ark. ortaya atmıştır (89). Taramalı elektron mikroskobu ve diğer tekniklerle sıkı birleşme yerlerinin genişlediği ve geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir (93, 94). Bu değişiklikler

GAG tabakasındaki bir bozuklukla uyumlu olabilir. Araştırmacılar, GAG tabakası bozuklukları sonucunda idrardaki zararlı kimyasallarla submukozal sinir uçlarının temas ettiği hipotezini öne sürmüşlerdir (95,96). Tüm bulgulara rağmen epitelyal permeabilite artışı inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. Benzer artış siklofosfamidle indüklenen mesane zedelenmesinde, bakteriyel infeksiyonda ve antijenle müdahale edilerek gelişen sistitte de görülebilir. Gerçekte bu durum İS'nin primer nedenini mi yoksa tanımlanamayan inflamasyonun sonucunu mu yansıttığı belli değildir (70). Ancak araştırmacılar GAG türevi ilaçları İS tedavisi için denemişler ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Oral/ intravezikal formlar halinde PPS bileşiği, kondroitin sülfat ve hyalüronik asit gibi ajanların, heparinde olduğu gibi mukopolisakkarid tabakasının aktivitesini taklit edip antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra, fibroblast proliferasyonunu, anjiogenezisi ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkilerinden de faydalanılmıştır (163, 164, 169). HCl ile indüklenen İS modelimizde özellikle bağ dokusundaki hücresel inflamasyon, ödem, epitel hücrelerinde vakuolizasyon, epitelde bölgesel kalınlaşma, kas hücrelerinde nekrotik alanlar ve vakuolizasyon ile damarlarda konjesyon gözlendi. HBO tedavisi ile çok katlı transisyonel (değişici) epitel yapısı, bağ dokusu ve içerdiği hücre ve lifsel yapıları ve kas yapılarıyla normale yakın histolojik yapı gözlendi. TEM kesitlerinde İS'li grupta yoğun vakuolizasyon alanları, devamlılığını yitirmiş asimetrik unit membran yapısı ve yer yer ülserleşme gösteren epitel yüzeyi, hücreler arası bağlantı bölgelerinde bozulmalar ile birlikte vazokonstrüksiyon gözlenen düz kas hücreleri, yer yer aktif-granüllü mast hücreleri, bozulmuş tight junction yapısı ve artmış kollejenizasyon dikkati çekmekteydi. HBO tedavisi sonrası rejenerasyon gösteren GAG tabakası, minimal düzeyde vakuolizasyon alanları, intakt tight junction yapıları ile normal nükleus yapısı ve düzgün sitoplazmik organel yapıları izlendi. Biz HBO tedavisinin inflamasyonu baskılayıcı etkisinin yanında başta ürotelyum olmak üzere mesane duvarında oluşmuş dejenerasyonu da düzelterek mevcut semptomları ortadan kaldırmaya yardımcı olduğunu düşünüyoruz.

Protamin sülfatla indüklenen deneysel İS modellerinde ürotelyal hücrelerin kaybı, ülser alanlar, GAG tabakasındaki düzensizlik, perinükleer sisterna dilatasyonu, vakuol formasyonu ve tight junction dilatasyonu parametrelerinden oluşturulan lezyon indeks skoru ile tedavi ve kontrol grupları arasındaki tedavi

etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda lezyon skorunun melatonin ve defibrotide ile tedavi edilen gruplarda anlamlı olarak düşük olduğu ve protamin sülfat ile İS indüklenen gruplarda yüksek olduğu saptanmıştır (200, 201). Biz de çalışmamızda ışık ve elektron mikroskopi parametrelerinden oluşan 10 parametrelilik lezyon indeks skorlama sonucunda HBO tedavisinin etkinliğini değerlendirdik. HBO tedavisi alan Grup 3'te lezyon skorunun Grup 1'e yakın seviyede düşük, Grup 2'de ise diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğunu gördük. Ayrıca lezyon indeks skorunun tüm gruplar arasında TNF- α ve mast hücre sayısı ile korelasyon gösterdiğini ve istatistiksel olarak birbiriyle anlamlı ilişkisini saptadık. Biz lezyon indeks skorunun İS modelinde tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir bir parametre olacağını düşünmekteyiz.

HBO, basıncın direkt etkisiyle ve vücuttaki tüm dokularda parsiyel oksijen basıncının artışıyla etki etmektedir. Günümüzde kardiyovasküler sistem üzerine etkileri, antibakteriyel, antitoksik ve yara iyileşmesine olan etkileri sayesinde geniş bir kullanım alanı oluşmuştur. Biz çalışmamızda profilaktik antibiyoterapi kullanımı ve işlem sonrası kontrol idrar kültürleri ile infeksiyonu ekarte edip HBO'nun sadece inflamasyonu azaltıcı etkisine ve doku iyileşmesine olan katkılarını inceledik.

Günümüzde İS farmakoterapisinde önemle altı çizilecek hususlardan birisi de yan etkiler olup kronik ilaç kullanıcısı olan bu hasta grubunda bu etkinin minimale indirilmesi önem arz etmektedir. Yoğun reçetelenen ajanlardan PPS kullanımı sonucu saç dökülmesi, rektal kanama, baş ağrısı, hidroksizin kullanımının uyuşukluk, kabızlık, ağız kuruluğu, amitriptilin kullananlarda bulantı, kabızlık, uyuşukluk ve DMSO instile edildikten sonra mesanede ağrı ve ağızda sarımsak benzeri tad gibi yan etkiler görülür (209). HBO tedavisinin klinik kullanımda en sık görülen yan etkileri basınç değişikliklerinin kulak ve sinüste yaptığı etkiye bağlıdır. Çok nadir görülen yan etkilerden bazıları oksijen toksisitesi, geçici miyopi, klostrofobi barotravmaya bağlı gelişebilecek torakstaki problemlerdir. Yapılan çalışmalarda HBO terapisi güvenilir olarak belirtilmiş olup geçici östaki tüp disfonksiyonu ve geri dönüşlü eksüdatif otitis media gibi yan etkilerden de bahsedilmiştir (210). Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakan hasta bildirilmemiş olsa da HBO tedavisinde etkinlik ve üst sınır hatlarının tespit edilmesi için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Deneysel rat modeli kullanarak yaptığımız çalışmamızda HBO'nun belirtilen yan

etkilerini değerlendirme şansımız olmadı. Sadece bir denek HBO tedavisi esnasında exitus olurken diğer deneklerde gözlenen bir patoloji saptanmadı.

HBO tedavisinin kronik radyasyon sistitindeki yaygın ve başarılı kullanımı, radyasyon sistitinin İS ile benzer klinik, histolojik bulgularının olması ve tedavideki semptomatik yaklaşımın benzerliği HBO'nun İS tedavisinde de kullanılabileceğini gündeme getirmiştir.

İS'li kadın hastaların biopsi materyallerindeki subüroepitelde mikrovasküler yoğunlukta azalma (107) ve yine İS hastalarında mesane volümünün artmasıyla mesane perfüzyonunda azalma olması İS etyolojisinde hipoksinin rolünü gündeme getirmiştir (109). Önceki çalışmalarda öne sürülen İS'li hastalarda mesane perfüzyonu azalır görüşünden yola çıkan Lee ve ark. hipoksi kaynaklı faktör-1 α (HIF-1) ve VEGF düzeylerini biopsi materyallerinde incelemiş, İS'li hastalarda mesane dokusundan HIF-1'in ve şemsiye hücrelerinden VEGF'nin aşırı ekspresyonunu bildirmişlerdir. Bu durumun İS'li hastalarda HBO tedavisinin terapötik etkisine bir izah olduğunu belirtmişlerdir (211). Benzer olarak, AMS/İS'li hastalarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve immatür damarlanmanın hastaların tariflediği ağrı ile artmış olduğu, VEGF'ye bağlı arttığı düşünülen immatür damarlanma formasyonunun da glomerülasyonların oluşumunda rol aldığı Kiuchi ve ark. tarafından rapor edilmiştir (212). Çalışmamızda kullandığımız HCI ile oluşturulan deneysel sistit modelinde ışık mikroskopik incelemelerde sistit oluşturulan grup 2'ye ait mesane örneklerinde doku perfüzyonunun bozulduğunu gösteren damarlarda yoğun kongesyon ve bağ doku ödemi HBO tedavisi alan grupta izlenmedi. Biz HBO'nun antiinflamatuvar etkisinin yanısıra doku perfüzyonunu artırarakta rejenerasyon sürecine katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Kliniğimizde gerçekleştirdiğimiz bu çalışma ile HCI'nin histopatolojik görünüm, mast hücre sayısına etki ve inflamatuvar mediyatörleri artırıcı etkisi ile ideale yakın bir İS modeli sağladığı, HBO tedavisinin ışık ve elektron mikroskopisinde bozulmuş olan histopatolojik görünümü düzeltici ve inflamasyonu baskılayıcı rol oynadığı ancak mast hücre sayısı üzerine istatistiksel etki göstermediği saptandı. Son olarak ışık ve elektron mikroskopisindeki parametrelerden oluşturulan lezyon indeks skorunun tedavi etkinliğini değerlemede kullanılabilecek uygun bir skora olduğu belirlendi. Bugün konvansiyonel

tedavilere dirençli olgular başta olmak üzere tüm AMS/İS tanısı almış hastalarda HBO tedavisinin uzun dönem kalıcı yarar sağlayacağını ve bu tedavi modalitesinin diğer tedavilerle beraber veya müteakiben uygulanmasını önermekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SONUÇ

Kliniğimizde yapılan bu tez çalışmasında elde ettiğimiz sonuçlar;

1. İntravezikal HCI uygulaması ile ratlarda elde ettiğimiz deneysel İS modelinin histopatolojik görünümü, mesane mast hücre sayısı artışı ve TNF- α ile ölçülen infalamasyon tablosu İS'li hastalardaki bulgulara benzer olup bu deneysel modelin AMS/İS'le ilgili çalışmalarda uygun bir model olarak kullanılabileceği saptandı.
2. HBO tedavisi ile İS oluşturulan deneklerde inflamasyonun baskılandığı, TNF- α düzeyinin tedavi alan grup 3'te grup 1'deki TNF- α median değerine yakın olduğu ve bu 2 grubun TNF- α değerinin grup 2 TNF- α değerine göre oldukça düşük olduğu, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunduğu saptandı.
3. HBO tedavisi ile antiinfalamatuvar yanıt yanında ışık ve elektron mikroskopisi ile değerlendirilen epitel hasarı, ödem, inflamasyon, konjesyon, perinükleer sisterna dilatasyonu, vakuolizasyon, hücrelerarası bağlantı bölgesinde hasar, asimetrik unit membran yapısının hasarı, kollajen artışı ve mitokondriyal hasardaki iyileşmenin de grup 2 deneklerine göre daha hızlı ve ileri düzeyde olduğu saptandı. İnflamasyon ve mitokondriyal hasardaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmazken diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
4. Mast hücre sayısının HBO tedavisi ile erken dönemde azalmadığı, HBO tedavisinin mast hücre aktivasyonu üzerine olan inhibitör etkisine rağmen mesane mast hücre sayısını azaltıcı etki göstermediği saptandı.
5. TEM ve ışık mikroskopisi incelemelerinden elde edilen parametrelerin skorlanması ile oluşturduğumuz lezyon indeks skorlamasının HBO tedavisi alan grupta grup 1'e yakın olduğu, bu iki grupta düşük saptanan skorun deneysel İS oluşturulan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi. Ayrıca lezyon indeks skorlamasının TNF- α ve mast hücre değerleri ile istatistiksel olarak anlam içeren korolasyon gösterdiği saptandı.

ÖNERİLER

1. İnterstisyel sistit günümüzde etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, standart tedavi protokolleri oluşturulamamış ve multifaktoriyel sebeplerin suçlandığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son dönemde nöral, immün ve endokrin komponentler başta olmak üzere aktive mast hücrelerinin santral patogenetik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Biz de inflamatuvar sürecin hastalıkta merkezi rol oynadığını, hastalığın etiyolojisi ve tedavisi üzerine çalışmaların bu doğrultuda yapılmasını düşünmekteyiz.
2. HBO tedavisi inflamatuvar etkileri ortadan kaldırıcı ve doku iyileşmesini artırıcı, mesane mukoza bütünlüğünü koruyucu ve histopatolojik düzelme sağlayıcı etkileri ile AMS/İS tedavisinde alternatif tedavide veya diğer tedavi rejimlerine kombine edilerek kullanımda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip kombine tedavi uygulamalarının uzun dönem etkilerini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
3. İS tedavisinde günümüzde kullanılan tedavi protokollerinin belirlenmiş sistemik ve lokal yan etkilerden kaçınmak istendiği veya mevcut tedavi rejimleriyle yanıt alınmadığı durumlarda HBO tedavisi iyi tolere edilebilirliği sayesinde alternatif olarak düşünülebilir.
4. Deneysel sistit modeli oluşturmada intravezikal HCI uygulaması ucuz ve pratik bir yöntemdir. TNF- α ise inflamatuvar yanıtın takibinde diğer dokularda olduğu gibi mesanende de kullanılabilir uygun bir mediyatördür.
5. Lezyon indeks skoru histopatolojik inceleme ile elde edilen parametrelerden oluşturulan ve AMS/İS üzerine yapılacak çalışmalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir pratik ve etkin bir skora yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Hanno PM. Interstitial Cystitis And Related Disorders. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. W.B. Saunders Com, Philadelphia. Volume 1, 2002; p. 631-660.
2. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010; 57(1): 35-48.
3. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L Jr, Payne CK, Wesselmann U, Faraday MM. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2011; 185: 2162–2170.
4. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, Wyndaele JJ. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol*. 2012; 61(1): 29-53.
5. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis. *J Urol*. 1988; 140: 203–6.
6. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg Jr L. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol*. 1999; 161: 553–57.
7. Toft BR, Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a review. *Curr Opin Urol*. 2006; 16(4): 268-72.
8. Grover I, Neuman T. Hyperbaric oxygen therapy. In: Laurent GJ, Shapiro SD, editors. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. San Diego, USA, Volume 1, 2006; p. 292–296.
9. Shah JB. Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Am Col Certif Wound Spec*. 2010; 2(1): 9–13.
10. Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol*. 1999; 162(3 Pt 1): 647-54.

11. Van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, Hertle L. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of a prospective pilot study. *Eur Urol.* 2004; 46(1): 108–13.
12. Etlik O, Tomur A, Deveci S, Pişkin I, Pekcan M. Comparison of the uroprotective efficacy of mesna and HBO treatments in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1997; 158(6): 2296-99.
13. Sadler TW. Urogenital System. In: Sadler TW, editor. *Langman's Medical Embryology.* Eleventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Company. Pennsylvania. 2010; 15: p. 235-65.
14. Caldamone AA. Embryology. In: Sant GR, editor. *Pathophysiologic principles of Urology* Blackwell Science Company. Instructional/Postgraduate and AM/PM Course Handouts Annual repert. 2001; 1: p. 117-20.
15. Walters MD. Anatomy of the lower urinary tract and pelvic floor. In: Walters MD, Karram MM, editors. *Clinical urogynecology.* Mosby-Year Book. St. Louis, Missouri, 1993; p. 3-16.
16. Baykara M. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editörler. *Temel Üroloji. Dördüncü Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011; 1: s. 7-11.*
17. Ozan H. *Ozan Anatomi. Birinci Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2004; s. 299-303.*
18. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A, editors. *Campbell's Urology.* 10th ed. W.B. Saunders Com, Philadelphia. Volume 1-2012; p. 55-93.
19. Lewis Warren H, The Urinary Bladder. In: Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH, editors. *Anatomy of the human body by Henry Gray.* 37 ed. Churchill Livingstone London 1989; p. 1416-21.
20. Özyurt C, Şimşir A. Miksiyon nörofizyolojisi ve kontinans mekanizması. İç: Yalçın Ö, editör. *Temel Ürojinekoloji. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2, 2009; s. 21-26.*
21. Özkardeş H. Alt üriner sistem fizyolojisi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editörler. *Temel Üroloji. Dördüncü Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011; 3: s. 42-53.*

22. Kenneth SS. The urinary system. In: Kenneth SS, editor. Anatomy and physiology: The unity of form and function. Fourth edition. McGraw-Hill, New York, 2007; p. 921-24.
23. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, de Groat WC. Organization of afferent and efferent pathways in the pudental nevre of the female cat. J Comp Neurol. 1989; 288: 263-79.
24. Tanagho EA, Schmidt RA, de Araujo CG. Urinary striated sphincter. what is its nevre supply? Urology. 1982; 20: 415-17.
25. de Groat WC. İntegrative control of the lover urinary tract: preclinical perspective. Br J Pharmacol. 2006; 147: 25-40.
26. Andersson KA (Gülmen Ş, Çeviri). Alt idrar yolları nörofizyolojisi ve farmakolojisi. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. (Kazancı, G, Çeviri Editörü). Smith Genel Üroloji. 17. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2009; 26: s. 426-37.
27. Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, Briaud S, Loeb M, Moy TM, Loury D, Eglen RM. Fuctional role of M2 and M3 muscarinic reseptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. Br J Pharmacol. 1997; 120: 1409-18.
28. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract. Basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev. 2004; 56(4):581-631.
29. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri MR Sr. The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; 286(5): 874-80.
30. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. Urology. 2002; 59 (suppl 1): 25-29.
31. Ramage AG. The role of central 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) receptors in the control of micturition. Br J Pharmacol. 2006;147 Suppl 2: 120-31.
32. Tanagho EA, Bella AJ, Lue TF (Vatandaşlar F, Çeviri). Nöropatik Mesane. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. (Kazancı G, Çeviri Editörü). Smith Genel Üroloji. 17. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. 2009; 27: s. 438-54.

33. Junqueira LCU. The Urinary system: Bladder. In: Junqueira LCU, Carneiro J, Kelley RO, editors. Basic histology, seventh edition. McGraw-Hill Companies, USA, 1995; p. 458-59.
34. Tanagho EA. (Zorlu AD, Çeviri). Ürogenital Sistem Anatomisi. In: Tanagho EA, McAninch JW (eds). (Kazancı G, Çeviri Editörü). Smith Genel Üroloji. 17. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. 2009;1: s. 1-16.
35. Reuter VE. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. In: Stenberg SS, editor. Histology for pathologists. Second Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1997; p. 835-47.
36. Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A, editors. Campbell's-Walsh urology 10th ed. W.B. Saunders Com, Philadelphia. Volume 1-2012; p. 1777-1825.
37. Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A. Study of the early stages of renal Stone formation: Experimental model using urothelium of pig urinary bladder. Urol Res. 1996; 24(5): 305-11.
38. Hurst RE. Structure, function and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. World J Urol. 1994; 12: 3-10.
39. Cortivo R, Pagano F, Passerini G, Abatangelo G, Castellani I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. Br J Urol. 1981; 53: 134-7.
40. Macarak EJ, Howard PS. The role of collagen in bladder filling. Adv Exp Med Biol. 1999; 462: 225-33.
41. Macarak EJ, Ewalt D, Baskin L, Coplen D, Koo H, Levin R, Duckett JW, Snyder H, Rosenbloom J, Howard PS. The collagens and their urologic implications. Adv Exp Med Biol. 1995; 385:173-77.
42. Murakumo M, Ushiki T, Abe K, Matsumura K, Shinno Y, Koyanagi T. Three dimensional Arrangement of collagen and elastin fibers in human urinary bladder: Scanning electron microscopic study. J Urol. 1995; 154:251-6.
43. Inoue T, Gabella G. A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. Cell Tissue Res. 1991; 263: 137-43.

44. Hossler FE, Monson FC. Microvasculature of the rabbit urinary bladder. *Anat Rec.* 1995; 243: 438.
45. Batista JE, Wagner JR, Azadzi KM, Krane RJ, Siroky MB. Direct measurement of blood flow in the human bladder. *J Urol.* 1996;155: 630-33.
46. Greenland JE, Brading AF. Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. *J Urol.* 1996; 156: 1858-61.
47. Ohnishi N, Kishima Y, Hashimoto K, Kiwamoto H, Esa A, Sugiyama T, Park YC, Kurita T. A new method of measurement of the urinary bladder blood flow in patients with low compliant bladder *Hinyokika Kyo.* 1994; 40: 663-67. (Abstract).
48. Skene AJC. *Diseases of the bladder and urethra in women.* New York: Wm Wood. 1887;167.
49. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Boston Med Surg J.* 1915; 172: 660-64.
50. Bourque JP. Surgical management of the painful bladder. *J. Urol.* 1951; 65: 25-34.
51. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology.* 1978; 12(4): 381-92.
52. Wein AJ, Hanno PM, Gillenwater JY. Interstitial Cystitis: an introduction to the problem. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, editors. *Interstitial Cystitis.* London: Springer-Verlag, 1990; p. 3–15.
53. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology.* 1997; 49: 64–75.
54. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, Van Ophoven A, Osborne JL, Pecker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008; 53: 60–7.
55. Hanno P, Dmochowski RR. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(4): 274-86.

56. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(1): 116-26.
57. Warren JW, Meyer WA, Greenberg P, Horne L, Diggs C, Tracy JK. Using the International Continence Society's definition of painful bladder syndrome. *Urology.* 2006; 67: 1138-42.
58. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975; 64(2): 75-77.
59. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol.* 1995; 154(6): 2035-37.
60. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol.* 1999; 161(2): 549-52.
61. Koziol JA. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994; 21(1): 7-20
62. Koziol JA, Adams HP, Frutos A. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urol.* 1996; 155(1): 87-90
63. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology* 2001; 57(3): 428-32.
64. Warren J, Jackson T, Meyers D, Xu J. Fishbein/interstitial cystitis association (ICA) survey of interstitial cystitis among family members of ICA members: preliminary analysis. *Urology.* 2001; 57(6 Suppl 1): 126-27.
65. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology.* 2001; 57(6 Suppl 1): 22-25.
66. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology.* 1997; 49(5A Suppl): 52-57.
67. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz P, Bresette J. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res.* 1997; 31(1): 125-31.

68. Erickson DR, Morgan KC, Ordille S, Keay SK, Xie SX. Nonbladder related symptoms in patients with in-terstitial cystitis. *J Urol.* 2001; 166(2): 557-62.
69. Weissman MM, Gross R, Fyer A, Heiman GA, Gameraoff MJ, Hodge SE, Kaufman D, Kaplan SA, Wickramaratne PJ. Interstitial cystitis and panic disorder a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psych.* 2004; 61: 273–9.
70. Hanno PM. Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A, editors. *Campbell's-Walsh Urology.* Tenth Edition. Saunders Elseiver, Philadelphia, Vol 1, Chap. 12, 2012; p. 357-401.
71. Hand JR. Interstitial cystitis: report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol.* 1949; 61: 291.
72. McCormack WM. Two urogenital sinus syndromes. Interstitial cystitis and focal vulvitis. *J Reprod Med.* 1990; 35(9): 873-76.
73. Van de Merwe JP, Yamada T, Sakamoto Y. Systemic aspects of interstitial cystitis, immunology and linkage with autoimmune disorders. *Int J Urol.* 2003; 10: 35-8.
74. Van de Merwe JP, Kamerling R, Arendsen HJ, Mulder. AH, Hooijkaas H. Sjögren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol.* 1993; 20: 962-66.
75. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med.* 2003; 115: 62-65.
76. Parsons CL. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodynam.* 1990; 9: 241-50.
77. Warren JW, Howard FM, Cross RK, Good JL, Weissman MM, Wesselmann U, Langenberg P, Greenberg P, Clauw DJ. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2009; 73: 52–57.
78. Twiss C, Kilpatrick L, Triaca V, Arboleda V, Craske M, Ibrahimovic H, Raz S, Mayer E, Ornitz E, Naliboff B, Rodriguez L. Evidence for central hyperexcitability in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2007; 177: 49.

79. Domingue GJ, Ghoniem GM, Bost KL, Fermin C, Human LG. Dormant microbes in interstitial cystitis. Erratum in: *J Urol*. 1996; 155: 298.
80. Lynes WL, Sellers RG, Dairiki Shortliffe LM. The evidence for occult bacterial infections as a cause for in-terstitial cystitis. *J Urol*. 1989; 141:268A (Abstract 393).
81. Duncan JL, Schaeffer AJ. Do infectious agents cause interstitial cystitis? *Urology*. 1997; 49 (5A Suppl): 48-51.
82. Atuğ F, Canoruç N. İnterstisyel Sistit: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu. *Dicle Tıp Dergisi*. 2005; 32(4): 204-210.
83. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol*. 1987; 137(1): 35-38.
84. Fall M, Johansson SL, Vahlne A. A clinicopathological and virological study of interstitial cystitis. *J Urol*. 1985; 133(5): 771-73.
85. Peeker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in in-terstitial cystitis. *J Urol*. 2000; 163(3): 1009-15.
86. Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 155(3): 885-87.
87. Ratliff TL, Klutke CG, Mc Dougall EM. The etiology of Interstitial Cystitis. *Urol, Clin North Am*, 1994: 21; 21-30.
88. Staehelin LA, Chlapowski FJ, Bonneville MA: Luminal Plasma Membrane Of The Urinary Bladder: I. Three-Dimensional Reconstruction from Freeze-Etch Images. *J Cell Biol*. 1972; 53(1): 73-91.
89. Parsons CL, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol*. 1990; 143(1): 139-42.
90. Parsons C, Bullen M, Kahn BS. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity: *Obstetric Gynecol*. 2001; 98: 127-32.
91. Parsons C, Greene R, Chung W. Abnormal urinary potassium metabolism in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2005; 173: 1182-85.
92. Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*. 1990; 143(6): 1118-24.

93. Anderström CR, Fall M, Johansson SL. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1989; 63(3): 270-75.
94. Fellows GJ, Marshall DH. The permeability of human bladder epithelium to water and sodium. *Invest Urol.* 1972; 9(4): 339-44.
95. Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol.* 1987; 138(3): 513-16.
96. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol.* 1991; 145(4): 732-35.
97. Lutgendorf SK, Jerilyn M, Latini NR. Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *J Urol.* 2004; 172: 227-31.
98. 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: 381-85.
99. 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.
100. Sugimura K, Haimoto H, Nagura H, Kato K, Takahashi A. Immunohistochemical differential distribution of S-100 alpha and S-100 beta in the peripheral nervous system of the rat. *Muscle Nevre.* 1989; 12(11): 929-935.
101. Peeker R, Aldenborg F, Haglid K, Johansson SL, Rosengren L, Fall M. Decreased levels of S-100 protein in non-ulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 1998; 32(6): 395-98.
102. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. *J Urol.* 1992; 147(3): 587-91.
103. Peeker R, Aldenborg F, Dahlstrom A, Johansson SL, Li JY, Fall M. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol.* 2000; 163(4): 1112-15.
104. Elbadawi AE, Light JK. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int.* 1996; 56(3): 137-62

105. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 385-98
106. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol.* 1999; 12: 84-86.
107. Rosamilia A, Cann L, Dwyer P, Scurry J, Rogers P. Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis. *J Urol.* 1999; 161(6): 1865-70.
108. Weiss JP, Neville EC. Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1989; 142: 43-115.
109. Pontari MA, Hanno PM, Ruggieri MR. Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis. *J Urol.* 1999; 162(2): 330-34.
110. Parsons CL, Bautista SL, Stein PC, Zupkas P. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol.* 2000; 164(4): 1381-84.
111. Hang L, Wullt B, Shen Z, Karpman D, Svanborg C. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J Urol.* 1998; 159(6): 2185-92.
112. Luo Y. A potential modality for interstitial cystitis: in-travesical use of antiinflammatory peptide RDP58. *J Urol.* 2005; 173: 340.
113. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol.* 2001;166(3): 1111-18.
114. Warren JW, Brown V, Jacobs S, Horne L, Langenberg P, Greenberg P. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2008; 71(6): 1085-90.
115. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases. *Immunol Today.* 1993; 14(9): 426-30.
116. Ochs RL, Tan EM. Autoimmunity and interstitial cystitis. In: Sant GR, editor. *Interstitial cystitis.* Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; p 47-52.
117. Oravisto KJ, Alfthan OS, Jokinen EJ. Interstitial cystitis. Clinical and immunological findings. *Scand J Urol Nephrol.* 1970; 4(1): 37-42.
118. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989; 44: 93-151.

119. Von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; 24(5): 323-58.
120. Ochs RL. Autoantibodies and interstitial cystitis. *Clin Lab Med* 1997; 17(3): 571-79.
121. Mattila J. Vascular immunopathology in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1982; 23(3): 648-55.
122. Mattila J, Linder E. Immunoglobulin deposits in bladder epithelium and vessels in interstitial cystitis: possible relationship to circulating anti-intermediate filament autoantibodies. *Clin Immunol Immunopathol.* 1984; 32(1): 81-89.
123. Harrington DS, Fall M, Johansson SL. Interstitial cystitis: bladder mucosa lymphocyte immunophenotyping and peripheral blood flow cytometry analysis. *J Urol.* 1990; 144(4): 868-71.
124. Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yamauchi T, Yoshimura N. Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J Urol.* 2000; 164(6): 1917-20.
125. Liebert M, Wedemeyer G, Stein JA, Washington R Jr, Faerber G, Flint A, Grossman HB. Evidence for urothelial cell activation in interstitial cystitis. *J Urol.* 1993; 149(3): 470-75.
126. Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 840: 619-34.
127. Okragly AJ, Niles AL, Saban R, Schmidt D, Hoffman RL, Warner TF, Moon TD, Uehling DT, Haak-Frendscho M. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *J Urol.* 1999; 161(2): 438-42.
128. Abdel-Mageed AB, Ghoniem GM. Potential role of rel/nuclear factor-kappaB in the pathogenesis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1998; 160(6 Pt 1): 2000-03.
129. Abdel-Mageed A, Ghoniem G, Human I, Agrawal KD. Induction of proinflammatory cytokine gene expression by NF-kappaB in human bladder epithelial (T-24) cells: possible mechanism for interstitial cystitis. *J Urol.* 1999; 161(Suppl): 28.

130. Arıkan N. İnterstisyel Sistit (Mesane Ağrı Sendromu), Jinekolojik Üroloji. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, editörler. Temel Üroloji. Dördüncü Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011; 11: s. 557-567.
131. Tomaszewski JE, Landis JR. Baseline associations among pathologic features and patient symptoms in the National İnterstitial Cystitis Data Base. J Urol 1999; 161S: 28.
132. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. Int J Urol 2009; 16: 4–16.
133. Hanno P, Lin AT, Nordling J, Nyberg L, Van Ophoven A, Ueda T, Wein A. Bladder pain syndrome. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. Incontinence. Health Publication Ltd, Paris, 2009; p. 1459–518.
134. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee JG, Messelink EJ, Oberpenning F, Osborne JL, Schumacher S. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol. 2004; 46(6): 681-89.
135. Tanagho EA. (Kazancı G, çeviri). Mesane Prostat ve Seminal vezikül Hastalıkları. Tanagho EA, McAninch JW, ediors. (Kazancı G, Çeviri Editörü). Smith Genel Üroloji 17. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2009; 37: s. 574-588.
136. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. J Urol. 1998; 160(5): 1663-67.
137. Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barme G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. J Urol. 1998; 159(6): 1862-67.
138. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. Urology. 2001; 57(6 Suppl 1): 62-66.
139. Zeng Y, Wu XX, Homma Y, Yoshimura N, Iwaki H, Kageyama S, Yoshiki T, Kakehi Y Uroplakin III-delta4 messenger RNA as a promising marker to identify nonulcerative interstitial cystitis. J Urol. 2007; 178(4 Pt 1): 1322-27

140. Rubio-Diaz DE, Pozza ME, Dimitrakov J, Gilleran JP, Giusti MM, Stella JL, Rodriguez-Saona LE, Buffington CA. A candidate serum biomarker for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Analyst* 2009; 134(6): 1133-37.
141. Van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 2004; 172(2): 533-36.
142. Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM, Lukacz ES, FitzGerald MP, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Yang W, Kusek JW, Nyberg LM. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* 2010; 183(5): 1853-58.
143. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansouiy M, Letoumeau R, Ucci A, Meares E. Activation of Bladder Mast Cells in Interstitial Cystitis: A Light and Electron Microscopic Study. *J Urol.* 1995; 153: 629-36.
144. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997; 49(5A Suppl): 108- 10.
145. 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: 810-15.
146. Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE, Ruutu M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol.* 1987; 138(3): 508-12.
147. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005; 174(6): 2235-38.
148. Zaslau S, Riggs DR, Jackson BJ, Adkins FC, John CC, Kandzari SJ, McFadden DW. In vitro effects of pentosan polysulfate against malignant breast cells. *Am J Surg.* 2004; 188(5): 589-92.
149. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1): 2138-41.

150. Sairanen J, Hotakainen K, Tammela TL, Stenman UH, Ruutu M. Urinary epidermal growth factor and interleukin-6 levels in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis treated with cyclosporine or pentosan polysulfate sodium. *Urology*. 2008; 71(4): 630-33.
151. Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*. 1976; 2(2): 82-84.
152. Boucher W, Stern JM, Kotsinyan V, Kempuraj D, Papaliadis D, Cohen MS, Theoharides TC. Intravesical nanocrystalline silver decreases experimental bladder inflammation. *J Urol*. 2008; 179(4): 1598-602.
153. Von Heyden B, Schmid HP. Intravesical therapy of interstitial cystitis. *Urologe A*. 2000; 39(6):542-44.
154. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol*. 1988; 140(1): 36-39.
155. Sant GR, LaRock DR. Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994; 21(1): 73-83.
156. Rowley S, Baer R. Lens deposits associated with DMSO-50 (dimethylsulphoxide). *Eye (Lond)*. 2001; 15(Pt 3): 332-33.
157. Abramov Y, Goldberg RP, McGuire M, Golden B, Gandhi S, Sand PK.. Eosinophilic cystitis after bladder instillation with dimethyl sulfoxide. *Urology*. 2004; 63(6): 1182-83.
158. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*. 2001; 100(5): 309-14.
159. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol*. 1994; 73(5): 504-7.
160. Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology*. 2008; 71(1): 67-70.
161. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int*. 2009; 103(7): 910-18.

162. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, Van der Weele LT, Mensink HJ. A placebo-controlled study of intra-vesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1997; 79(2): 168-71.
163. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol.* 2008; 179(1): 177-85.
164. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 1996; 156(1): 45-48.
165. Nordling J, Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3-year followup study. *Urology.* 2001; 57(6 Suppl 1): 123.
166. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME: Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol.* 2007; 51(6): 1534-41.
167. 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.* 2009; 103(1): 56-60.
168. Nordling J, Van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2008; 58(7): 328-35.
169. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19(7): 943-47.
170. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, Perez-Marrero R, Jacoby K, Diokno AC, O'Reilly KJ, Griebing TL, Vasavada SP, Yu AS, Frumkin LR. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial; ICOS RTX Study Group (Resiniferatoxin Treatment for Interstitial Cystitis). *J Urol.* 2005; 173(5): 1590-94.

171. Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol.* 2009; 16(2): 4536-40.
172. Fall M, Lindstrom S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994; 21(1): 131-39.
173. Maher CF, Carey MP, Dweyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol.* 2001; 165: 884-86.
174. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study: *J Urol.* 2003; 169: 1369-73.
175. Greenberg E, Barnes R, Stewart S, Furnish T. Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol.* 1974; 111(6): 764-66.
176. Van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol.* 2002; 167(2 Pt 1): 603-7.
177. Ercan F, Çetinel Ş. Deneysel interstisyel sistit modellerinde kimyasal ajanların tedavi edici rolü. *MÜSBED.* 2011; 1(1): 57-64.
178. Rivas DA, Chancellor MB, Shupp-Byrne S, Shenot PJ, McHugh K, McCue P. Molecular marker for development of interstitial cystitis in rat model: isoactin gene expression. *J Urol.* 1997; 157(5): 1937-40.
179. Kirimoto T, Nakano K, Irimura K, Hayashi Y, Matsuura N, Kiniwa M, Oka T, Yoshimura N. Beneficial effects of suplatast tosilate (IPD-1151T) in a rat cystitis model induced by intravesical hydrochloric acid. *BJU Int.* 2007; 100(4): 935-39.
180. 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.
181. Çimşit M. Hiperbarik oksijenin kullanım alanları, Tıbbi Ekoloji klimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenasyon özel sayısı. 1984; 2(1): 8-15.
182. Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice.* Best Publishing Company, Arizona, 1994; p. 2-16.

183. Bassett BE, Bennett PB. Hyperbaric oxygen therapy, preface and background. In: Davis JC, Hunt TK, editors. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Medical Society Inc, Maryland, 1977; p. 11-24.
184. Behnke AR. A brief history of hyperbaric medicine. In: Davis JC, Hunt TK, editors. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Undersea Medical Society Inc, Maryland, 1977; p. 3-10.
185. Hammerlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygen, In: Kindwall EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company, Arizona, 1995; p. 17-32.
186. Radermacher P, Frey G, Berger R. Hyperbaric oxygen therapy – Intensive care in a hostile environment. . In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Berlin, Springer 1997;p. 827-35.
187. Grim P.S., Gottlieb L.J. , Boddie A , Baston E. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. *Jama*. 1990; 263(16), 2216–20.
188. Jensen JA, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Banda MJ. Effect of lactate, pyruvate and pH on secretion of angiogenesis and mitogenesis factors by macrophages. *Lab. Invest*. 1986; 54: 574-78.
189. Walker M, Neubauer R. *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Avery Publishing Group, NY, 1997.
190. Nachum Z, Reissman P, Dolberg S, Melamed Y. Hyperbaric Oxygen for purpura fulminans. In: Bitterman N, Lincoln R, editors. *Diving and Hyperbaric Medicine, proceedings of the 15th annual meeting of the European Undersea Biomedical Society (EUBS)*, Israel 1989, p.251-257
191. Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt BH, Silver IA. Oxygenin wound healing enhancement: Celluler effect of oxygen. In: Davis J.C, Hunt T. K. Editors. *Hyperbaric oxygen therapy*. Undersea Medical Society Inc, Maryland, 1977; p. 111–22.
192. Roth RN, Weiss LD. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Dermatol*. 1994; 12: 141-56.
193. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg*. 1994; 93: 829-33.

194. Topal T, Korkmaz A. Hiperbarik Oksijen Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2008; 28: 206-16.
195. Park MK, Muhvich KH, Myers RA, Marzella R. Effects Of Hyperbaric oxygen in infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice.* Best Publishing Company, Arizona, 1995; p. 141–71.
196. Meyers RAM, Thom SR. Carbon monoxide and cyanide poisoning. In: Kindwal EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice.* Best Publishing Company. Arizona, 1995; p. 343-72.
197. Schellpfeffer CM, Glenn SG. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol.* 1999; 162: 647-54.
198. Fall M, Oberpenning F, Peeker R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: Can we make evidence-based decisions? *European Urology.* 54 (2008); 65–78.
199. Tanaka T, Kawashima H, Makino T, Kamikawa S, Kato N, Nakatani T. Hyperbaric oxygen therapy for interstitial cystitis resistant to conventional treatments. *Int J Urol.* 2007; 14: 563–65.
200. Cetinel S, Ercan F, Sirvanci S, Sehirli O, Ersoy Y, San T, Sener G. The ameliorating effect of melatonin on protamine sulfate induced bladder injury and its relationship to interstitial cystitis. *J Urol.* 2003; 169(4): 1564-68.
201. Aydin H, Ercan F, Cetinel S, San T. Morphological examination of the effects of defibrotide on experimentally induced bladder injury and its relation to interstitial cystitis. *Urol Res.* 2001; 29(4): 263-71.
202. Van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol.* 2006; 176(4 Pt 1): 1442-46.
203. Loran OB, Siniakova LA, Seregin AV, Mitrokhin AA, Plesovskii AM, Vinarova NA. Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urologiia.* 2011; (3): 3-5 (Abstract).
204. Westropp JL, Buffington CA. In vivo models of interstitial cystitis. *J Urol.* 2002; 167: 694–702.

205. Randich A, Mebane H, Ness TJ. Ice water testing reveals hypersensitivity in adult rats that experienced neonatal bladder inflammation: Implications for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Urol.* 2009; 182: 337-42.
206. Boucher W, Kempuraj D, Cao J, Papaliodis D, Theoharides TC. Intravesical suplatast tosilate (IPD-1151T) inhibits experimental bladder inflammation. *J Urol.* 2007; 177(3): 1186-90.
207. Gonzalez RR, Fong T, Belmar N, Saban M, Felsen D, Te A. Modulating bladder neuro-inflammation: RDP58, a novel anti-inflammatory peptide, decreases inflammation and nerve growth factor production in experimental cystitis. *J Urol.* 2005; 173(2): 630-34.
208. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology.* 2007; 69(4 Suppl): 34-40.
209. Evans RJ, Proctor J, Moldwin RM. A. Practical Approach to Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis. <http://www.urotoday.com/uij>. 2009. 2-5.
210. Tanaka T, Nitta Y, Morimoto K, Nishikawa N, Nishihara C, Tamada S, Kawashima H, Nakatani T. Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan. *BMC Urol.* 2011; 11: 11.
211. Lee JD, Lee MH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor associated with glomerulation formation in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2011; 78(4): 971: 11-15.
212. Kiuchi H, Tsujimura A, Takao T, Yamamoto K, Nakayama J, Miyagawa Y, Nonomura N, Takeyama M, Okuyama A. Increased vascular endothelial growth factor expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: its association with pain severity and glomerulations. *BJU Int.* 2009; 104(6): 826-31.

