



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNERSTİSYEL SİSTİT HASTALARININ  
MESANELERİNDEKİ SİNİR BOYANMA YOĞUNLUĞUNUN  
İDRAR SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF=NERVE GROWTH  
FACTOR) DÜZEYİ VE HASTALIK SEMPTOM  
SKORU İLE KORELASYONU**

**Dr. Şenol TONYALI**

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA-2015



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNERSTİSYEL SİSTİT HASTALARININ  
MESANELERİNDEKİ SİNİR BOYANMA YOĞUNLUĞUNUN  
İDRAR SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF=NERVE GROWTH  
FACTOR) DÜZEYİ VE HASTALIK SEMPTOM  
SKORU İLE KORELASYONU**

**Dr. Şenol TONYALI**

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN  
**Prof. Dr. Ali ERGEN**

ANKARA-2015

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü bilgi ve tecrübelerini aktaran, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalının saygıdeğer hocalarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tez aşamasında bana her türlü desteği veren, hoşgörü ve sabrıyla bana çok şey katan danışman hocam Prof.Dr.Ali ERGEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalıştığımız kısa sürede yetişmeme büyük katkısı olan, genç yaşta aramızdan ayrılan sevgili hocam Doç. Dr. Kubilay İNCİ; mekanınız cennet olsun.

Tezimde katkıları bulunan patoloji anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Dilek ERTÖY BAYDAR ve Uzm. Dr. Deniz Ateş'e, biyokimya anabilim dalından Prof.Dr. Filiz AKBIYIK'a, biyoistatistik anabilim dalından Arş. Gör. Dr. N. Anıl DOLGUN'a ve Uzm. Dr. Ekrem Bilal KARAAAYVAZ'a teşekkürler.

Beni bu günlere getiren sevgili anne ve babama, her türlü güçlüğü beraber aştığımız sevgili ağabeyime ve bu sıkıntılı süreçte bana hep destek olup katlanan biricik eşim, hayat arkadaşım Ayşegül TONYALI'ya sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle. İyi ki varsınız ...

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Dr. Şenol TONYALI**

## ÖZET

**Şenol TONYALI, İnterstisyel Sistit Hastalarının Mesanelerindeki Sinir Boyanma Yoğunluğunun İdrar Sinir Büyüme Faktörü (Ngf=Nerve Growth Factor) Düzeyi ve Hastalık Semptom Skoru İle Korelasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.**

İnterstisyel sistit/Mesane Ağrı Sendromu (IS/MAS) dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen, yönetimi zor bir hastalıktır. Suprapubik ağrı, gece ve gündüz idrar sıklığı, dizüri ve ani idrara sıkışma hissi gibi semptomları olan bu hastalığın halen kesin bir tanı ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu çalışmada mesanedeki sinirlerin ve NGF'nin IS/MAS etyopatogenezinde yerinin değerlendirilmesi, sinir yoğunluğu, NGF ve hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığının ortaya konması bu sayede gereksiz, yüksek maliyetli ve zahmetli tetkik ve tedavilerin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

Etik kurul onayından sonra Mart 2014- Şubat 2015 tarihleri arasında yürütülen kontrollü prospektif çalışmaya 15 IS/MAS hastası ve 18 kontrol grubu hastası dahil edildi. Hastalardan ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam alındı. 15 IS/MAS hastası ve 9 kontrol grubu hastasından mesane biyopsisi alındı. Tüm hastalardan ve kontrol grubu hastalarından idrar NGF ve kreatinin ölçümü için orta akım idrar örneği toplandı. Hastalık şiddeti ve hastanın yaşamı üzerine olan etkisini değerlendirmek için O'Leary Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index kullanıldı. Formalin tespitli parafine gömülü dokulardan elde edilen 5µ kalınlığındaki kesitlere S-100 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Elde edilen kesitlerdeki boyanmalara göre hastalar, deneyimli bir üropatolog tarafından boyanma olmayan, hafif boyanma olan ve bariz boyanma olanlar olarak 3 gruba ayrıldı.

IS/MAS hastalarının ortalama yaşı 52, kontrol grubu hastalarının ortalama yaşı 46,9 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilememektedir ( $p>0.5$ ). Mesane biyopsilerinde S-100 sinir boyaması yapılan toplam 24 hastanın 7'inde (%29.2) boyanma olmamıştır. Boyanma olmayan IS/MAS hasta sayısı 1 iken, bu sayı kontrol grubunda 6 kişidir. 10 IS/MAS hastasında hafif boyanma varken 4

IS/MAS hastasında bariz boyanma tespit edilmiştir. IS/MAS hastalarının idrarlarındaki kreatinine göre normalize edilmiş ortalama NGF düzeyleri (NGF/Cr) kontrol grubu hastalarınınkinden anlamlı olarak yüksektir; sırasıyla  $0,34726 \pm 0,225$  ve  $0,09434 \pm 0,0813$  ( $p < 0.001$ ). IS/MAS hastalarının ortalama semptom skoru  $12,27 \pm 2,4$  iken, problem skoru  $10,9 \pm 2,3$ 'dür.

IS/MAS hastalarındaki sinir boyanma yoğunluğu ve NGF/Cr seviyesi hem O'Leary Sant IC semptom skoru ile (sırasıyla  $p=0.024$  ve  $p=0.001$ ) hem de problem indeksi ile (sırasıyla  $p=0.010$  ve  $p=0.028$ ) bağımsız olarak korele idi. Fakat sinir boyanma yoğunluğu ile NGF/Cr seviyeleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu durum her bir gruptaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Bu çalışma IS/MAS hastalarında mesane sinir boyanmasının ve idrar NGF düzeyinin önemini ve semptom ve problem indeks skorlarını üzerine olan etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. İS/MAS hastalığı etyopatogenezinde sinir sisteminin ve ilişkili nöropeptidler ve nörotropinlerin yeri yadsınamaz bir gerçektir. NGF hem tanı hem de semptom ve problem şiddetini değerlendirmek için faydalı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Hasta sayısının azlığı ve güncel kanıtların sınırlılığı nedeniyle geniş hasta popülasyonu ile yapılacak olan kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** interstisyel sistit, AÜSS, idrar sıklığı, mesane ağrısı, NGF

**Destekleyen Kuruluşlar:** Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Proje No: 1471

## ABSTRACT

**Senol TONYALI. The Correlation of Bladder Nerve Staining Concentration with Urine Nerve Growth Factor (NGF) Levels and Symptom Scores in Interstitial Cystitis Patients. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Urology, Ankara, 2015.**

Interstitial cystitis/ Bladder Pain Syndrome (IC/BPS) is a challenging disease effect millions of people around the world. It presents with suprapubic pain, frequency, urgency and dysuria but there are not any definitive diagnoses and treatment modalities yet. In this original study, we aim to assess the role of nerve fibers and nerve growth factor (NGF) in IC/BPS etiopathology and to demonstrate if there is a correlation between bladder nerve staining concentration, NGF and symptom severity. Thus, there might be no reason for unnecessary, expensive and troublesome tests and treatments.

A prospective clinical study was conducted between March 2014 and February 2015 with 15 IC/BPS patients and 18 controls after local ethics committee approval. Informed consent was obtained from patients and control subjects. Bladder biopsies were obtained from 15 IC/BPS patients and 9 controls. Midstream clean-catch urine specimens were collected from all patients and controls for urine NGF and creatinine measurements. O'Leary Sant Interstitial Cystitis symptom and problem index was used to asses symptom severity and affects of the disease on patient life. Biopsies fixed in formalin were sectioned to 5- $\mu$  thicknesses and stained with S-100 immune histochemical dye. Patients and controls were classified into 3 groups as no staining, mild staining and obvious staining by an experienced urologic pathologist according to bladder nerve fiber staining concentration.

The mean age of the IC/BPS patients was 52 years, while that of the control group was 46.9. There was no significant difference between the two groups ( $p>0.5$ ). S-100 staining was negative 7 (%29.2) of 24 patients of those 1 of them was IC/BPS patient and the remaining 6 were controls. Mild staining was demonstrated in 10 IC/BPS patients as well as obvious staining was shown in 4 IC/BPS patients. Mean

urine NGF levels normalized to the urine Cr level (NGF/Cr) in IC/BPS patients were significantly higher than that in controls,  $0,34726 \pm 0,225$  and  $0,09434 \pm 0,0813$ , respectively ( $p < 0.001$ ). The mean symptom score in IC patients was  $12.27 \pm 2.4$  as well as the mean problem score was  $10.9 \pm 2.3$ .

The nerve fiber staining concentration and NGF/Cr level in IC/BPS patients were significantly correlated with O'Leary Sant IC symptom ( $p = 0.024$  and  $p = 0.001$ , respectively) and problem index ( $p = 0.010$  and  $p = 0.028$ , respectively) scores independently. But no correlation was found between nerve staining concentration and NGF/Cr levels. This may be due to low patient volume in each group.

This is the first study in the literature, showing the importance of nerve fiber staining and urine NGF levels in IC/BPS patients and their effects on symptom and problem index scores. The role of nerve system and related neuropeptides and neurotrophins in IC/BPS pathogeneses cannot be ruled out. NGF could be use as a useful biomarker both for the diagnosis and assessment of symptom and problem severity. Because of the low patient number and limited current evidence more large, controlled and randomized trials are mandatory.

**Key Words:** interstitial cystitis, LUTS, frequency, bladder pain, NGF

**Supported by:** Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project ID: 1471

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTERSTİSYEL SİSTİT/ MESANE AĞRI SENDROMU .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Patofizyoloji .....	8
2.1.3.1. İnfeksiyon .....	8
2.1.3.2. Mast Hücre İlişkisi .....	9
2.1.3.3. Üroepitelyal Geçirgenlik ve Mesane Glikozaminoglikan Tabakası .....	10
2.1.3.4. Otoimmünite ve İnflamasyon .....	11
2.1.3.5. Pelvik Organların Çapraz Duyarlanması .....	12
2.1.3.6. Genetik Yatkınlık .....	14
2.1.3.7. İdrar Anormallikleri .....	14
2.1.3.8. Nitrik Oksit Metabolizması .....	15
2.1.4. Tanı.....	15



2.1.4.1. Sistoskopi.....	17
2.1.4.2. Potasyum Duyarlılık testi (PDT).....	19
2.1.4.3. Klinik Belirteç (Marker) Araştırmaları .....	20
2.1.5. İlişkili Hastalıklar ve Durumlar .....	21
2.1.6. Tedavi .....	23
2.2. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ ( <i>Ngf=NERVE GROWTH FACTOR</i> )....	23
2.3. MESANE SİNİR BOYANMASI.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR .....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AAMS</b>	: Aşırı aktif mesane sendromu
<b>APF</b>	: <i>antiproliferatif faktör</i>
<b>AUA</b>	: American Urological Association
<b>BDNF</b>	: <i>brain-derived neurotrophic factor</i>
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>Cr</b>	: <i>kreatinin</i>
<b>CRP</b>	: <i>C-reaktif protein</i>
<b>DNA</b>	: deoksiribonükleik asit
<b>EAU</b>	: European Association of Urology
<b>EGF</b>	: <i>epidermal growth faktör</i>
<b>ELISA</b>	: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
<b>ESSIC</b>	: European Society for the Study of Interstitial Cystitis
<b>GAG</b>	: glikozaminoglikan
<b>GİS</b>	: gastrointestinal sistem
<b>GÜS</b>	: genitoüriner sistem
<b>HB-EGF</b>	: <i>heparin-binding epidermal growth faktör</i>
<b>IBS</b>	: irritabl barsak sendromu
<b>ICA</b>	: The Interstitial Cystitis Association
<b>Ig</b>	: immünglobulin
<b>IS</b>	: İnterstisyel sistit
<b>IVP</b>	: İntravenöz pyelografi
<b>KCL</b>	: Potasyum klorür
<b>MAS</b>	: Mesane Ağrı Sendromu

<b>NGF</b>	: Nerve Growth Factor
<b>NIDDK</b>	: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
<b>NO</b>	: nitrik oksit
<b>NT-3</b>	: <i>neurotrophin-3</i>
<b>OSICSIPI</b>	: <i>O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index</i>
<b>PDT</b>	: Potasyum Duyarlılık testi
<b>PUFSS</b>	: <i>Pain, Urgency, Frequency Symptom Scale</i>
<b>RNA</b>	: ribonükleik asit
<b>SS</b>	: solunum sistemi
<b>VAS</b>	: visual analog pain scale
<b>VIP</b>	: vasoaktif intestinal peptid
<b>μ</b>	: micron
<b>δ</b>	: Delta

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1.</b> Çakışan afferent sinir yolaklarının şematik gösterimi.....	13
<b>Şekil 2.2.</b> Ülseratif olmayan IS/MAS'li hastada hidrodistansiyon sonrası glomrulasyonların tipik görünümü.....	18
<b>Şekil 2.3.</b> Hunner Ülseri .....	19
<b>Şekil 4.1.</b> Sinir Boyanması Olmayan Hasta Grubu'na Ait Mesane Biyopsisi.....	29
<b>Şekil 4.2.</b> Hafif Sinir Boyanması olan Hasta Grubu'na Ait Mesane Biopsisi.....	30
<b>Şekil 4.3.</b> Bariz Sinir Boyanması olan Hasta Grubu'na Ait Mesane Biyopsisi.....	30

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b> Ulusal Diabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü İnterstisyel Sistit Tanı koyma Kriterleri.....	4
<b>Tablo 2.2.</b> Mesane Ağrı Sendromu ile Karışabilen Hastalıklar.....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Ağrılı mesane Sendromu tanısı için önerilen yaklaşımın şematik sunumu.....	17
<b>Tablo 2.4.</b> IS/MAS ile ilişkili yiyecekler ve içecekler .....	22
<b>Tablo 4.1.</b> IS/MAS hastaları ve kontrol grubu tanımlayıcı istatistiği.....	28
<b>Tablo 4.2.</b> IS/MAS hastaları ve kontrol grubunun sinir boyanması açısından karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 4.3.</b> IS/MAS hastaları ve kontrol grubunun İdrar NGF düzeylerinin karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 4.4.</b> Semptom skoru ve problem skorunun sinir boyanması ve NGF düzeyi ile korelasyonu.....	31

# 1. GİRİŞ

İnterstisyel sistit (IS)/Mesane Ağrı Sendromu (MAS) suprapubik ağrı, gece ve gündüz idrar sıklığı, dizüri ve ani idrara sıkışma hissi ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır. Hastalığın günlük aktiviteler, iş hayatı, sosyal ve aile ilişkileri üzerinde büyük etkisi bulunmaktadır. Ağrı ve yanma dayanılmaz olabilmekte, idrar sıklığı ve sıkışma hissi hastaları adeta tuvalete bağımlı hale getirmektedir. Gece idrara çıkma ise uyku bozukluklarına neden olabilmekte, cinsel ilişki sırası ve sonrası vajinal ağrı seksüel yaşamı olumsuz etkilemektedir.

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda sayısız teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında mesane mukozasının artmış geçirgenliği, anormal sinirsel işlevler, mast hücre aktivasyonu, otoimmünite, infeksiyonlar, toksik ve antiproliferatif maddeler sayılabilir.

Benzer şekilde hastalığın prevalansı da net değildir. Kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülmektedir (1) ve IS/MAS hastalarının aynı aile bireylerinde prevalansı genel topluma göre daha yüksektir (2).

Günümüze değin hastalığın tanısının konmasında anestezi altında sistoskopi, hidrodistansiyon, mesane biopsisi, ürodinamik çalışmalar, potasyum klorid testi, birçok idrar belirteci vb. kullanılmış ise de kesinleşmiş bir tanı kriteri yoktur. IS/MAS halen semptom temelli bir tanıdır ve mesane ağrısı bunun merkezindedir. Ağrı genellikle mesanenin doluluğu ile şiddetlenir ve mesanenin boşaltılması ile diner. Baş ve boyun ağrısı, gastrointestinal sistem yakınmaları çoğunlukla hastalığa eşlik eder. Birçok hasta çeşitli yiyecek ve içeceklerin ağrılarını arttırdığını bildirmiştir (3). Hastalığın tam olarak açıklanamaması ve patogenezinin ortaya konulamaması ampirik ve yetersiz tedavilere öncülük etmiştir (4).

Bir çok bilinmeyen olan bu hastalıkla baş etmek, gereksiz, yüksek maliyetli, invaziv ve zahmetli tetkiklerin önüne geçmek ve etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için çaba harcanmaktadır. Bu yoğun çalışmaların odaklandığı bir noktada iyi bir biyobelirteç olabileceği düşünülen sinir büyüme faktörü (NGF=Nerve Growth

Factor)'dür. İdrarda, kanda ya da mesane dokusunda saptanabilecek bir nörotropin olan NGF'nin hastalık patofizyolojisinde yerinin tanımlanması, tanı algoritmelerinde ilerleme sağlayabilir, yeni tedavi stratejilerine öncülük edebilir, tedaviye yanıtı öngörebilir veya değerlendirebilir.

Bu çalışmada mesanedeki sinirlerin ve NGF'nin IS/MAS etyopatogenezinde yerinin değerlendirilmesi, sinir yoğunluğu, NGF ve hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığının ortaya konması bu sayede gereksiz, yüksek maliyetli ve zahmetli tetkik ve tedavilerin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNTERSTİSYEL SİSTİT/ MESANE AĞRI SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım

İS/MAS'yi andıran ilk tanım 1808 yılında ünlü bir cerrah olan Philip Syng Physick (1768-1837) tarafından yapılmıştır. Mesane taşı ile benzer semptomlara yol açan mesanenin ülserli, inflamatuvar bir durumu olarak tanımlanmıştır. 1836 yılında yine Philadelphialı bir cerrah olan Joseph Parrish (1779–1840) akıl hocası Physick'e atfederek mesanenin ağrılı hareketi (*tic douloureux of bladder*) terimini kullanmıştır.

İnterstisyel sistit terimine ait ilk yazılı kayıt 1876 yılında Samuel D Gross'a aittir ve 1878'de Skene'nin Kadınlarda Mesane Ve Üretra Hastalıkları (*Diseases Of The Bladder And Urethra In Women*) kitabında yinelenmiştir. Burada hastalığın mukoz membranları kısmen ya da tamamen tahrip edip musküler tabakaya uzandığında IS/MAS olduğu, buna mesane ülserinin ve perforasyonun eşlik edebileceği söylenmiştir. 1900'lerin başında bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olan Guy Hunner (1868-1957) kadınlarda bir mesane ülseri tanımlamış ve Hunner ülseri olarak ünlene bu lezyon uzun yıllar tanıda altın standart olarak kullanılmıştır. 1949'da JR Hand küçük, birbirinden ayrı, submukozal kanamaları ve noktasal kanama alanlarını tanımlamıştır. 1978'de Walsh, Hunner ülseri teriminden vazgeçilmesini gerektiğini, bunun az tecrübeli klinisyenlerin vakaları atlamalarına neden olduğunu belirtmiştir (5).

1984 yılında İnterstisyel Sistit Derneği (ICA=The Interstitial Cystitis Association) kurulmuştur ve 1987 yılında tanı kriterleri üzerinde fikir birliği oluşturmak için IS/MAS konulu Ulusal Diabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK= The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) çalışma toplantısı düzenlenmiştir, ilk kriterler ortaya konmuştur ve 1 yıl sonra bu kriterler revize edilmiştir (5) (Tablo 2.1.).



**Tablo 2.1.** Ulusal Diabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü İnterstisyel Sistit Tanı koyma Kriterleri

Sistoskopik incelemede glomerulasyonu ya da klasik Hunner ülseri olması
Ve ayrıca: Mesane ilişkili ağrısı ya da ani idrara sıkışma hissi olması
Glomerulasyonlar için inceleme mesane anestezi altında 80-100 cm H <sub>2</sub> O basınca kadar gerilip 1-2 dk beklendikten sonra yapılır
Glomerulasyonlar: Diffüz, mesanenin en az 3 kadranda ve Her kadranda en az 10 glomerulasyon olmalıdır
Sistoskobun yolu boyunca olmamalı (enstrumunun temas artefaktını elimine etmek için)
Aşağıdakilerden herhangi birinin olması İnterstisyel Sistitin dışlanmasına neden olur
1. Uyanırken gaz veya sıvı kullanılarak yapılan sistometride 350 cc'den büyük mesane kapasitesi olması
2. Sistometride 30-100 cc/dk dolun hızıyla, mesane 100 cc gaz veya 150 cc su ile doldurulduğunda acil işeme hissi olmaması
3. Sistometride belirtilen dolun hızlarıyla fazık istemsiz mesane kontraksiyonları gösterilmesi
4. Semptom süresinin 9 aydan kısa olması
5. Noktüri olmayışı
6. Semptomların antimikrobiyal, üriner antiseptik, antikolinerjik veya antisapazmodikler ile düzelmesi
7. Uyanırken günde 8 kereden az idrar sıklığı olması
8. Üç ay içinde bakteriyel sistit ya da prostatit tanısı almış olmak
9. Mesane ya da üreter taşı
10. Aktif genital herpes
11. Uterin, servikal, vajinal veya üretral kanser
12. Üretral divertikül
13. Siklofosfamid veya diğer kimyasal sistitler
14. Tüberküloz Sistiti
15. Radyasyon Sistiti
16. Benign ya da malign mesane tümörleri
17. Vajinit
18. Yaşın 18'den küçük olması

Hanno PM (6)'den alınmıştır.

2002 yılında ICA'nın 'Ağrılı Mesane Sendromu (AMS)' terimini kullanması ile hastalık IS/AMS olarak anılmaya başlanmıştır. Buna göre hastalık 'kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu ya da başka bariz patoloji olmaksızın artmış gündüz ya da gece idrar sıklığı gibi semptomların eşlik ettiği mesane dolumu ile ilişkili suprapubik ağrı' olarak tanımlanmıştır (7).

Avrupa İnterstisyel Sistit çalışma grubu (ESSIC= European Society for the Study of Interstitial Cystitis), IS teriminin bu klinik sendromu tam olarak tanımlayamadığı ve sadece mesane ve inflamasyona dikkat çektiği gerekçesi ile bundan vazgeçmiş ve Mesane Ağrı Sendromunun (MAS) kullanılmasını uygun görmüştür. MAS tanısı akla gelebilecek diğer hastalıklar dışlanması ve MAS'ye özgü özgü semptom kombinasyonları ve işaretlerin varlığı ile teyit edilmesi temelinde yapılır (8) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Mesane Ağrı Sendromu ile Karışabilen Hastalıklar

<b>Karışabilen Hastalıklar</b>	<b>Dışlama/Tanı Yöntemi</b>
<b>Karsinom ve Karsinoma in situ</b>	Sistoskopi ve biopsi
<b>İnfeksiyon</b>	
<b>Sık İntestinal bakteriler</b>	Rutin bakteri kültürü
<b>Klamidya Trakomatis, Ureaplazma ürealitikum, Mikoplazma hominis, Korinebakterium ürealitikum, Candida türleri, Mikobakterium tuberkülozis</b>	Özel kültürler Steril piyüri var ise M.Tüberkülozis için kültür
<b>Herpes Simpleks ve human papilloma virus</b>	Fizik muayene
<b>Siklofosamid ile immunoterapi dahil kemoterapi</b>	Tıbbi hikaye
<b>Tiaprofenik asit ile anti-inflamatuvar tedavi</b>	Tıbbi hikaye
<b>Mesane boynu darlığı ya da nörojenik çıkım darlığı</b>	Üroflowmetri ve ultrasonografi
<b>Mesane Taşı</b>	Görüntüleme ya da sistoskopi
<b>Alt üreter taşı</b>	Tıbbi hikaye ve görüntüleme (BT, IVP)
<b>Üretral divetikül</b>	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
<b>Ürogenital prolapsus</b>	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
<b>Endometriozis</b>	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
<b>Vajinal kandidiazis</b>	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
<b>Sevikal, uterin ve ovaryan kanser</b>	Fizik muayene
<b>Yetersiz mesane boşaltımı (retansiyon)</b>	Ultrasonografi ile rezidüel idrar ölçümü
<b>Aşırı aktif mesane</b>	Tıbbi hikaye ve ürodinami
<b>Prostat kanseri</b>	Fizik muayene ve PSA
<b>Benigm prostatik obstruksiyon</b>	Üroflowmetri ve Basınç-akım çalışması
<b>Kronik bakteriyel prostatit</b>	Tıbbi hikaye, Fizik muayene ve Kültür
<b>Kronik bakteriyel prostatit</b>	Tıbbi hikaye, Fizik muayene ve Kültür
<b>Pudental sinir tuzak nöropatisi</b>	Tıbbi hikaye, Fizik muayene; sinir bloğu tanımı kanıtlayabilir
<b>Pelvik taban kası ilişkili ağrı</b>	Tıbbi hikaye, Fizik muayene

**BT:** Bilgisayarlı tomografi; **IVP:** İntravenöz pyelografi.

van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK ve ark. (8)'den alınmıştır.

Tanımı ise şöyledir: “Ani idrara sıkışma hissi (urgency) ya da idrar sıklığı (frequency) gibi en az bir üriner semptomun eşlik ettiği, 6 aydan uzun süreli, mesane ile ilişkili olduğu hissedilen pelvik ağrı, basınç ya da rahatsızlık hissi” (8).

2011 yılında yayımlanan Amerikan Üroloji Birliği (AUA=American Urological Association) kılavuzunda hastalık: “İnfeksiyon ve diğer ortaya konabilen nedenlerin yokluğunda, 6 haftadan uzun süreli alt üriner sistem semptomları ile ilişkili hoş olmayan hissiyat (ağrı, basınç, rahatsızlık)” olarak tanımlanmıştır (9).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

IS/MAS prevalansı üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları değişiklikler göstermektedir. Bu durum kesin bir tanı kriterinin olmayışı, farklı tanımlamaların kullanılması ya da yanlış örneklem ile açıklanabilir (10).

IS/MAS'nin epidemiyolojisi hakkında bilginiz, toplumdaki hastalık külfeti ve muhtemel risk faktörlerinin tanımlanması halen tamamlanmamıştır. Bilgimizin pek çoğu belli merkezlerin anektodal raporlarına ya da geniş vaka serilerine dayanmaktadır. Daha güvenilir bilgiler yapılan toplum kökenli çalışmalardan elde edilebilir (6).

İlk toplum kökenli çalışma 1.000.000 kişilik populasyon ile Helsinki'de yapılmış ve IS/MAS prevalansı kadınlarda 18.1/100.000 bulunmuştur. Kadın ve erkek birleşik prevalans ise 10.6/100.000'dir. Yıllık kadın insidansı ise 1.2/100.000 dir. Amerika Birleşik Devletlerinde Curhan tarafından yapılan bir çalışmada da IS/MAS prevalansı 52-67/100.000 olarak bulunmuştur (6).

Clemens ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastalık prevalansının kadınlarda (kullanılan değişik IS/MAS tanımlamalarına bağlı olarak) 45-197/100.000, erkeklerde ise 8-41/100.000 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada sanılanın aksine IS/MAS prevalansının ve insidansının hem erkek hem kadında diğer toplum kökenli metod kullanan çalışmalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Birçok çalışmada kadın/erkek oranı yaklaşık 10/1 olarak verilmekteyken burada 5/1 olarak bulunmuştur. Erkek IS/MAS hastaları lehine olan bu artış kronik prostatit ve prostatit gibi hastalıkların IS/MAS ile örtüşmesi ve IS/MAS tanısının atlanması nedeniyle olabilir (1).

Japonya’da yapılan bir çalışmada IS/MAS prevalansı toplumda 1.2/100.000 iken kadınlarda 4.5/100.000 olarak bulunurken kadın/erkek oranı ise 5.8/1 dir. Japon halkındaki IS/MAS prevalansının Amerika ve Avrupa’dan düşük olması ırksal özellikler yanında halkın ve ürologların hastalık konusundaki farkındalıklarının yeterli olmamasına bağlanmıştır (11).

### **2.1.3. Patofizyoloji**

IS/MAS’nin tanımı üzerinde bir fikir birliğine varılamamış olduğu gibi hastalığın etyolojisi de tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Hastalığın patogenezinine dair pek çok teori mevcuttur.

#### **2.1.3.1. İnfeksiyon**

Tipik olarak hastalar günler, haftalar, aylar süren mesane ağrısı, idrar sıklığı, ani sıkışma hissi ve/veya noktüri ile ilk basamak hekimine başvurur. Hastaların hemen hemen yarısı hastalık başlangıcında idrar yaparken yanmadan şikayet eder. Bu şikayet ve sık karşılaşılan bulgular ile hasta idrar yolu enfeksiyonu tanısı alır. İdrar yolu enfeksiyonu dışlanır ya da tedaviye rağmen semptomlar devam eder ya da hastalık tekrar ederse işte o zaman İS/MAS tanısı akla gelir (3).

Yüz yılı aşkın süredir hastalığın enfeksiyöz etkenini ortaya koymak için çalışmalar yapılmıştır. Hastalığın hematojen yayılıma ikincil bir kronik bakteriyel enfeksiyon olduğu, *streptokok*, *helikobakter pilori*, *gardnella*, *laktobasil*, *poliomavirus* gibi etkenlerin neden olduğu düşünülmüşse de hiçbiri kanıtlanamamıştır (12).

Hastalığın kronik enfeksiyon karakteristiklerini taşıdığını düşünen araştırmacılar enfeksiyonun adam akıllı dışlanabilmesi için sadece idrar değil özel kültürler ile mesane epitel kültürü yapılmasını ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi özel tekniklerin kullanılmasını önermişlerdir (13).

Mikobakteri, adenovirus, BK virus, bakteriel 16S r RNA, klamidya *pneumonia*, *Borrelia burgdorferi* gibi ajanlar üzerinde organizmaya özgü DNA ve RNA sekanslarını saptayarak infeksiyonu tanımlayan yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan, hızlı moleküler tanı testlerini ile çalışmalar yapılmış olsa da IS/MAS patogenezinde infeksiyonun rolü hala bir bilinmeyendir (12).

### 2.1.3.2. Mast Hücre İlişkisi

Mast hücreler spesifik bir kemik iliği progenitoründen gelişen, perivasküler alana göç eden ve mikroçevre durumları sonucu çeşitli karakterler kazanan çok fonksiyonlu immun hücrelerdir. Allerjik ve geç faz reaksiyonlarında görev alırlar. Ig E'nin yüzey reseptörlerine çapraz bağlanması ve spesifik antijenler ile uyarılırlar. Ayrıca doğal immünite ve otoimmünitede de rol alırlar. Mast hücre aktivasyonu bakteri, kimyasallar, kininler, *substance-P* gibi nöropeptidler ve asetilkolin gibi immunolojik olmayan uyarılar ile tetiklenebilir (14).

Mast hücreler göreceli olarak kan ve lenfatik damarların yakınında yüksek sayıda bulunur fakat en sık derinin epitelyal yüzeyinin ve genitoüriner sistem (GÜS) gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sistemi (SS) mukozasının hemen altında göze çarparlar. Bu bölgelerin infeksiyonların ana girişi olduğu düşünülürse, mast hücre işgalci patojen ile ilk karşılaşan inflamatuvar hücrelerden birini temsil edebilir (15).

İnsanlarda yapılan pek çok çalışma, IS/MAS hastalarında mast hücre sayısının ve aktivasyonunun arttığını göstermiştir. Mast hücreleri genelde Hunner ülserli klasik tip IS/MAS'de yüksektir. Değişici hücreli karsinom da artmış mast hücre sayıları ile ilişkilidir. Bu yüzden kontrol grubu olarak bu hastaların seçilmesi sonuçlar yorumlanırken kafa karıştırıcı bir değişken olabilir (14).

Bazı çalışmalarda detrusor kasını infiltre eden mast hücreler IS/MAS için tanı kriteri olarak nitelendirilmiştir fakat aşırı aktif mesane sendromunda (AAMS) da artmış mast hücreler karakteristiktir. 31 IS/MAS, 12 AAMS ve 12 kontrol hastasından biyopsi alınarak yapılan bir çalışmada subepitelyal mast hücre

lokalizasyonu ve yükselmiş detrüsor mast hücre sayısı Hunner lezyonlu IS/MAS hastalarında karakteristik iken Hunner lezyonu olmayan IS/MAS hastaları ve AAMS arasında farklılık gösterilmemiştir (16).

Artmış mast hücre sayısı ve IS/MAS semptomları arasındaki klinik ilişki tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda hiçbir ilişki bulunamamıştır. Bugüne dek en önemli IS/MAS çalışmaları mast hücre odaklı olmuştur. Bunlar kuvvetle IS/MAS'nin nöronal, immun ve endokrin komponenti olduğunu, mast hücrenin birçok hastada primer olmasa da merkezi bir patogenetik rolü olduğunu desteklemektedir (12).

### **2.1.3.3. Üroepitelyal Geçirgenlik ve Mesane Glikozaminoglikan Tabakası**

Mesane epitel hücreleri su, üre ve amonyak gibi idrar içerikleri hemen hemen tüm biyolojik membranlardan yüksek geçişe sahip olmalarına rağmen idrar ve kan arasında yüksek bir kimyasal ve elektriksel gradient oluşturur. Bu bariyer, şemsiye hücrelerinin apikal membranı ve aralarındaki sıkı bağlantılardan oluşur. Ayrıca mesane duvarının, ürotelyumun ve mesane düz kasının hemen altında sonlanan çok sayıda duysal C-tipi afferent sinir lifi bulundurulur. Bu lifler yüksek potasyum gibi birçok idrar bileşenine hassastırlar. Bu geçirgenlik bariyeri zarar gördüğünde duysal sinirlerin kimyasal olarak uyarılması ve detrüsor kasının iritasyonu ile mesane ağrısı, idrar sıklığı, aciliyeti ve nokturinin ortaya çıktığına inanılmaktadır (17).

Ürotelyal geçirgenlikte glikozaminoglikanların (GAG) rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır. GAG'lar bağ doku ve vücut sıvılarında bulunan temel hücreler arası maddeyi oluşturan proteinlere bağlanan polisakkarit zincirleridir (18). Ana GAG sınıfları *hyalüronik asit*, *heparin sülfat*, *heparin*, *kondroidin 4-sülfat* ve *kondroidin 6-sülfat*, *dermatan sülfat* ve *keratin sülfattan* oluşmaktadır (19). GAG'lar üriner sistemin anatomi ve fonksiyonel bütünlüğünü korumak için önemlidir. Mesane epitel yüzeyindeki sülfonlanmış GAG mukoz tabakası bakteriyel, iyon ve çeşitli moleküllerin alttaki transizyonel hücrelere erişimini engeller ve mukozal hücreler ile zararlı olabilecek tüm idrar bileşenleri arasında bir bariyer oluşturur. IS/MAS, GAG

tabakanın intrinsik antibakteriyel savunma mekanizmasındaki kötüleşmeye bağlı olarak ortaya çıkıyor olabilir. Bazı çalışmalarda idrarda bakılan GAG düzeylerinin IS/MAS hastaları ve kontroller arasında artım ya da azalım yönünde farklılık gösterdiği bildirilmiştir (18).

Artmış mukozal geçirgenlik bir duruma özgü değildir ve mesane inflamasyonunun bir sonucudur. Siklofosfamide bağlı mesane hasarı, bakteriyel enfeksiyon ve duyarlanma sonrası antijen maruziyeti ile oluşan sistit gibi durumlarda ortaya çıkabilir. IS/MAS'nin primer bir nedeni mi olduğu yoksa bilinmeyen bir inflamasyonun sonucunu mu yansıttığı belli değildir (12).

#### **2.1.3.4. Otoimmünite ve İnflamasyon**

IS/MAS'nin bazı otoimmün bağ doku hastalıkları ile benzer özellikleri taşıdığı öne sürülmüştür. Benzerlikleri ve birlikte ortaya çıkıyor olabilmeleri *lupus eritamatozisin* bir çeşidi ya da lokal belirtisi olduğunu düşündürmüştür. Mesaneye spesifik antikolar yanında organ spesifik olmayan antikolar üzerinde çalışılmıştır. Antinükleer antikor, antimitokondrial antikor, düz kas karşıtı antikor, romatoid faktör, tiroid spesifik antikolar, mide parietal hücre antikorları bunların bazılarıdır. Hastalığın mesane ile sınırlı olduğu fakat doku antikolarının organ spesifik olmadığı düşünülmüştür (20).

Anderson ve ark. tarafından 26 IS/MAS hastasının hem serum hem mesane dokusu örnekleri ile çalışma yapılmıştır. IS/MAS hastalarının %65'inde organ spesifik olmayan antikolar mevcut iken kontrollerde ise %36 imiş. IS/MAS hastalarının %75'inin serumlarında mesane karşıtı antikolar bulunmuştur. Fakat kontrollerle aralarında istatistiksel bir anlamlılık gösterilememiştir. IS/MAS hastalarında antikor oluşumundaki spesifik olmayan artış diğer ürolojik hastalardan çok da farklı değildir. Bu immünolojik cevap hastalığın ana nedeni olmaktan çok inflamatuvar yıkıma ikincil bir immünolojik cevap gibi durmaktadır (21).

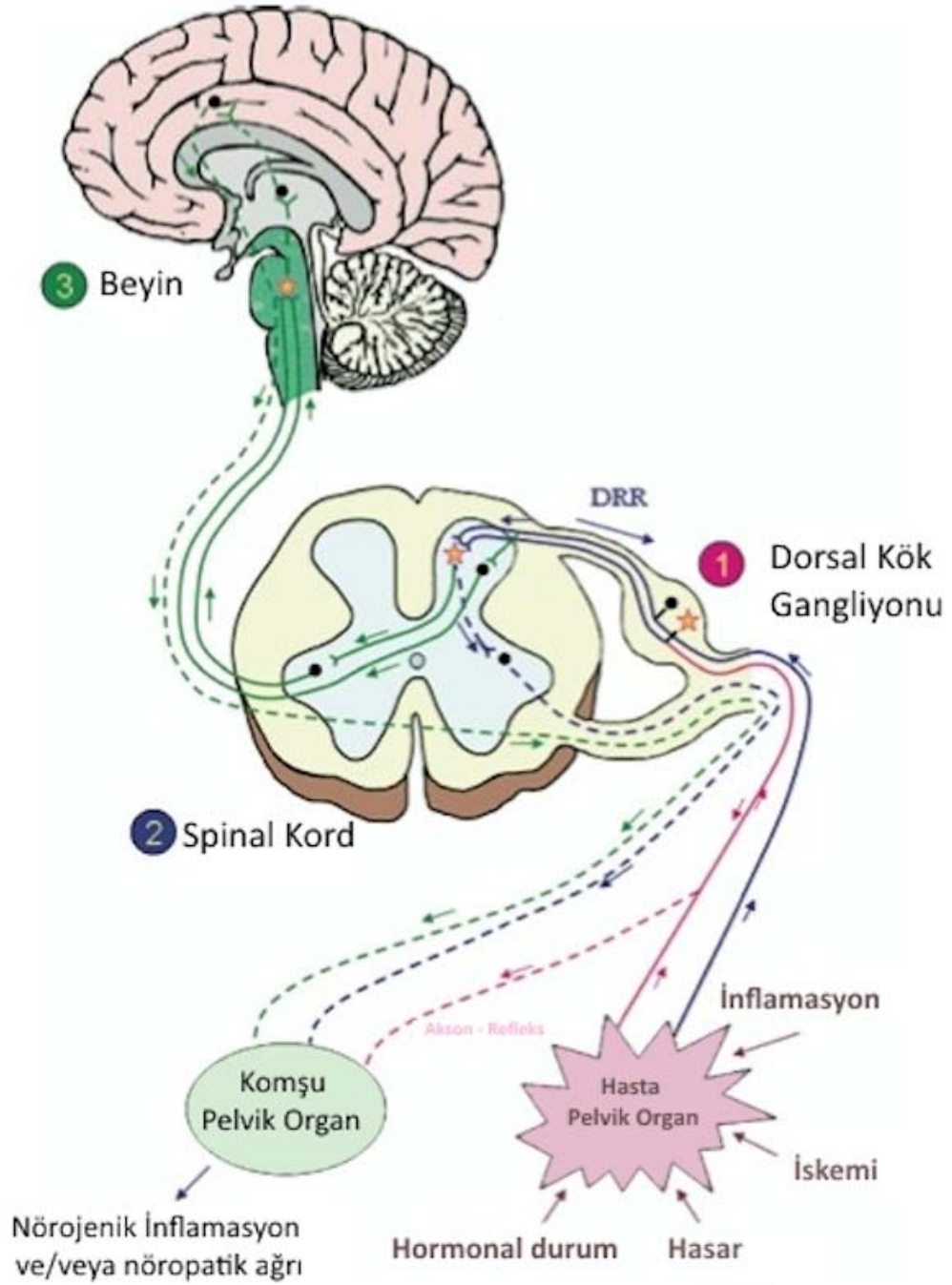
Pekçok çalışma inflamasyonun MAS/IS patogenezinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Bir zamanlar tanı kriteri olarak kullanılan Hunner



lezyonu da yoğun inflamasyon ile ilişkilidir. Tamamen normal görünümlü IS/MAS'li hasta mesanelerinden alınan biyopsilerde inflamasyon olabileceği bildirilmiştir (22).

### **2.1.3.5. Pelvik Organların Çapraz Duyarlanması**

GÜS ve GİS hastalıklarında visero-viseral yansıyan ağrı üzerine yapılan çalışmalar bunların üst üste binen nörohumoral mekanizmalar sonucu oluştuğunu destekler. Karın boşluğu içindeki visceral organların yakın komşuluğu ağrının kesin kaynağını bulmakta ve zaman içindeki yer değişimini tanımlamayı güçleştirir. Pelvik yapılar arasındaki çapraz duyarlanma iki veya daha fazla organdan gelen zararlı uyarıların çakışan sinir yolları ile iletiminden kaynaklanır ve nedeni bilinmeyen kronik pelvik ağrıya katkıda bulunuyor olabilir. Farklı pelvik yapılardan gelen duysal bilginin çakışması dorsal kök gangliyonu, spinal kord veya beyinde olabilir. Barsak, mesane ve üreme organları ile ilişkili duysal nöron hücre gövdeleri birçok membran reseptörü eksprese eder ve nörotransmitterler ile düzenleyici peptidler sentezlerler. Sinir sonlanmalarından salınan bu maddeler artan nöron uyarımı ile pelviste nörojenik inflamasyona neden olabilir. Direk etkilenen pelvik organ ile birlikte komşu yapılarında işlevleri bozulabilir (23) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Çakışan afferent sinir yollarının şematik gösterimi

(1) Duysal sinir yollarının bir DKG (Dorsal kök gangliyonu)'de çakışması (kırmızı çizgi). Hastalıklı organdan kaynaklanan noksiyus stimulus komşu yapılara akson-refleks mekanizması ile yayılmaktadır. (2) Afferent bilginin spinal kordda çakışması (mavi çizgi) DRR (dorsal kök refleksi) (3) İki farklı pelvik organdan gelen afferent girdilerin beyinde çakışması (yeşil çizgi). Çakışan nöronlar yıldız işareti ile, pelvik organdan olan aksiyon potansiyeli (AP) yayılımları düz çizgi ile, beyin, spinal kord ve DKG'dan gelen anterograd AP yayılımı kesikli çizgi ile gösterilmiştir - **Malykhina AP (23)**'den alınmıştır.

IS/MAS tanısı alan hastaların üçte birinin IBS (irritabl barsak sendromu) ile uyumlu semptomları vardır ve benzer şekilde IBS'li hastaların %26-56'sında IS/MAS semptomları bulunur. Yapılan hayvan deneyleri 2,4,6-trinitrobenzenesülfonik asid ile uyarılmış deneysel koliti artmış idrar sıklığı gibi üriner sistem disfonksiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hayvanların mesanelerinde *substance-P* ve *calcitonin gene-related peptid* gibi nöropeptidler, *growth* hormon ve mast hücre artımı gösterilmiştir. C-lifi afferent yolları aracılı kolon-mesane ve kolon-üretra çapraz duyarlanması, IBS ve IS/MAS'de üst üste binen ağrı semptomlarını açıklayabilir (24).

GİS ve GÜS ile alakalı kronik visseral ağrı prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Bu farklılık ovaryan hormonların pelvik çapraz organ duyarlanmasına katkısını gösteriyor olabilir (23).

#### **2.1.3.6. Genetik Yatkınlık**

Genel olarak bir hastalıkta genetik faktörlerin önemli olduğuna dair ilk gerçek kanıtlar hastaların aile fertleri arasındaki hastalık prevalansı ile genel populasyondaki prevalansı karşılaştırılarak elde edilir. Warren ve ark. 2581 hastanın katılımı ile yaptığı çalışmada IS/MAS hastalarının birinci derece akrabalarında IS/MAS prevalansı genel toplumdaki bireylere göre 17 kat daha fazla bulunmuştur. Bu durum, monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha yüksek IS/MAS konkordansı olması ile birlikte değerlendirildiğinde, tam olarak kanıtlamasa da IS/MAS'ye genetik bir yatkınlık olduğu düşündürür (2).

#### **2.1.3.7. İdrar Anormallikleri**

Patogenez teorilerinin bazıları toksik, allerjik veya immunolojik özellikler taşıyan idrarın bir kısmının mesane duvar interstisyumuna eriştiğini ve inflamatuvar bir cevaba neden olduğunu öne sürmektedir (6).

Clemmensen ve ark. 11 IS/MAS hastasının 8'inin kendi idrarları ile yapılan *patch* testine pozitif yanıt verdiğini bildirmiştir. San Diego grup IS/MAS hastası idrarı ile kültüre transizyonel hücrelerde normal idrara göre daha fazla ölüm olduğunu bulmuştur. Bu da IS/MAS hastalarının bazılarının idrarının toksik komponenti olduğunu desteklemektedir. IS/MAS idrarının toksik olduğuna dair rastlantısal kanıt subsitasyon sistoplasti ve kontinan diversiyonların bazı hastalarda, kullanılan barsak segmentinde zaman içinde ağrı ve kontraksiyon gelişmesi nedeniyle başarısızlığa uğramasıyla ve düşük kapasiteli IS/MAS mesanesini ogmente etmek için kullanılan barsak segmentinde IS/MAS benzeri histolojik bulgular görülmesi ile elde edilmiştir (12).

#### **2.1.3.8. Nitrik Oksit Metabolizması**

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz aracılığı ile L-arjininden sentezlenen bir serbest radikaldir. Önemli bir biyolojik mediyator ve hücre sinyal molekülüdür. Düz kas gevşemesi, nörotransmisyon, vazodilatasyon ve işeme kontrolünde rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca idrar nitrik oksit sentaz aktivitesinin IS/MAS'de immünolojik cevapta önemli olduğu düşünülmektedir. Literatürde IS/MAS hastalarında NO'nin hem azaldığını hem arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada NO'nin klasik tip IS/MAS hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu ve bunun sistoskopi yapmaya gerek kalmaksızın hastalığın alt tiplendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. NO ve ilişkili enzimlerin IS/MAS patogenezindeki yeri tam olarak aydınlatılamamıştır (25, 26).

#### **2.1.4. Tanı**

Hastalığa dair çeşitli tanımlar olduğu gibi farklı tanı algoritmalarında bulunmaktadır.

Avrupa İnterstisyel Sistit çalışma grubu (ESSIC) IS/MAS tanısını şu semptom ve işaretler üzerine kurmuştur:

1. 6 aydan uzun süren pelvik ağrı
2. İdrar sıklığı ya da ani sıkışma hissi gibi en az bir farklı üriner semptom ile ilişkili baskı/rahatsızlık
3. Aynı semptomlar ile kendini gösteren diğer durumlar uygun incelemeler ile dışlanmalıdır.

Pelvik rahatsızlık, idrar sıklığı ve ani sıkışma hissi ile başvuran hastalarda eksiksiz bir hikaye önemlidir. Tipik olarak IS/MAS hastaları mesane dolumu ile artan ve işeme ile gerileyen mesane ağrısı ile prezente olurlar. İşeme günlüğü idrar sıklığı ve gece idrara çıkmayı dökümente etmede faydalı olabilir (10).

Tanı koymada *O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index (OSICSIPI)* ve *Pain, Urgency, Frequency Symptom Scale (PUFSS)* gibi anketler kullanılabilir (27). Evrensel olarak kabul görmüş olan bu anketlerin Türkçe validasyon çalışmaları ne yazık ki henüz yapılmamıştır.

Ayrıntılı fizik muayene ile vajinit, vulvar lezyonlar, üretral divertikül gibi patolojiler dışlanabilir. Hematüri ve idrar yolu enfeksiyonunu ekarte etmek için idrar tetkiki ve kültürü yapılabilir. Hematüri ile başvuran hastada maligniteyi ekarte etmek için sitoloji ve sistoüretroskopi yapılabilir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU=European Association of Urology) sistoskopi ve hidrodistansiyonun gerekirse biopsinin tanıdaki önemini vurgulamaktadır (10) (**Tablo 2.3**).

**Tablo 2.3.** Ağrılı mesane Sendromu tanısı için önerilen yaklaşımın şematik sunumu



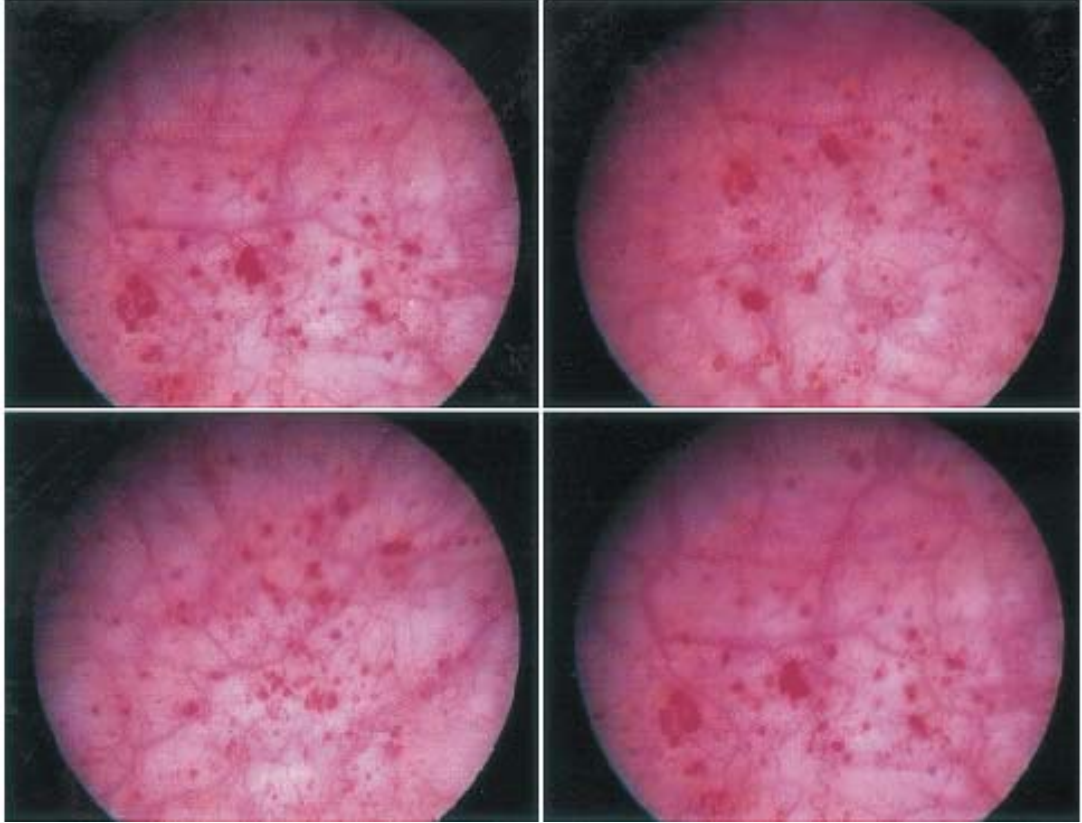
- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK ve ark. (8)'den alınmıştır.

Amerikan Üroloji Birliği (AUA) durumu alt üriner sistem semptomları ile ilişkili 6 haftadan uzun süren mesane kaynaklı hoş olmayan (ağrı, basınç, rahatsızlık) algı olarak tanımlar; tanımlanabilen başka bir neden ya da enfeksiyon olmamalıdır. Sistoskopi ve ürodinamik çalışmalar karışık prezentasyonları veya şüphede kalınılan değerlendirmelerde tanıyı desteklemek için kullanılır (9).

#### 2.1.4.1. Sistoskopi

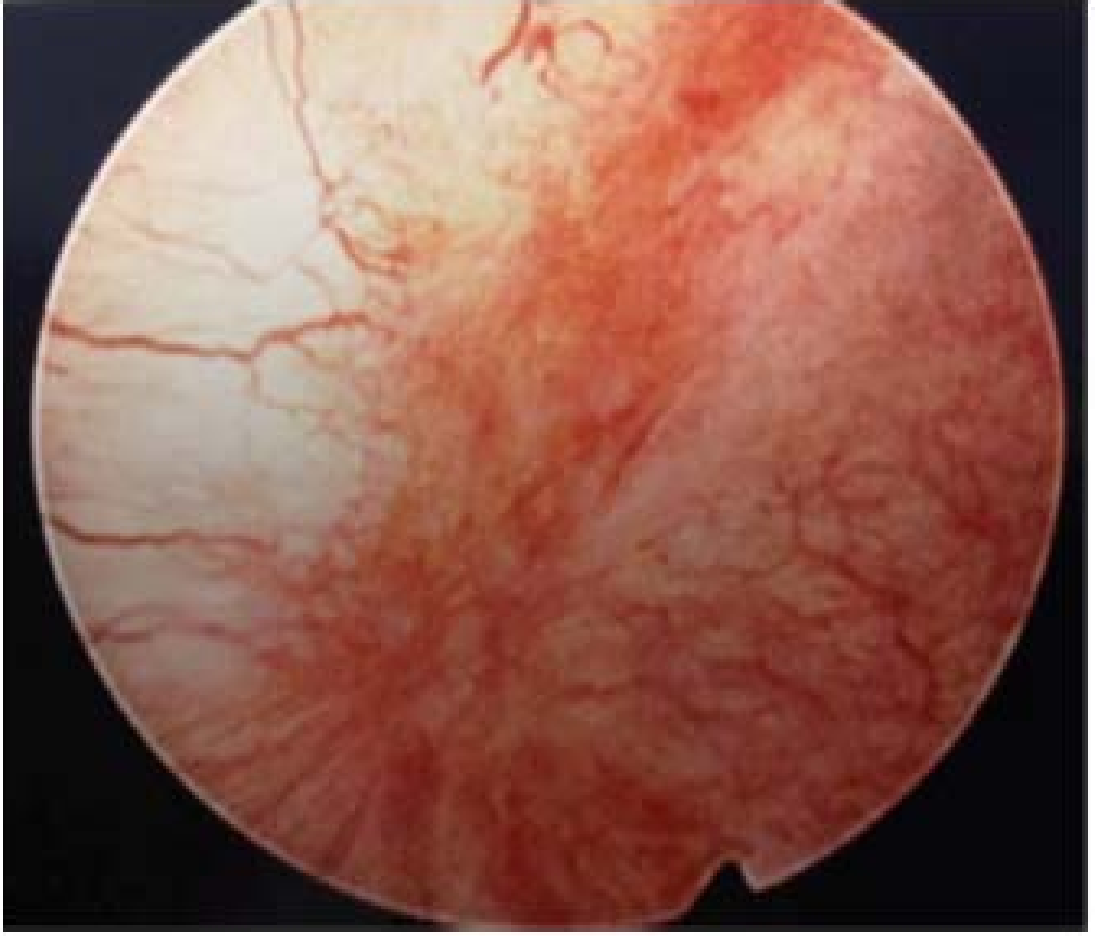
Hidrodistansiyonla birlikte yapılan sistoskopi tanı aracı olarak kabul görmesinden önce IS/MAS hastalığında terapotik bir yöntem olarak kullanılmıştır. Anestezi altında yapıldığında hem glomerulasyon hem de Hunner lezyonlarının görülmesine izin verir. Mesane 1-2 dk içinde 80 cm suya kadar doldurulduktan sonra boşaltılır ve tekrar doldurulur. Mesaneye tekrar bakıldığında görülen noktasal peteşiyal kanamalar glomerulasyon olarak tanımlanır. Anestezi verilmeden yapılan

incelemelerde glomerulasyonlar genelde görülmezler. Glomerulasyonlar IS/MAS için spesifik değildirler. Radyasyon tedavisi sonrası, karsinomlu hastalarda, toksik kimyasallar ya da kemoterapötik ajanlara maruz kalanlarda, mesanenin uzun süre dolmadığı diyaliz gören ya da üriner diversiyonlu hastalarda görülebilir. Klinik, ürodinamik ve sistoskopik veriler IS/MAS semptomlu hastalarda glomerulasyon varlığının anlamlı bir farklılık yaratmadığını kuvvetle desteklemektedir (12).



**Şekil 2.2.** Ülseratif olmayan IS/MAS'li hastada hidrodistanzyon sonrası glomerulasyonların tipik görünümü

Campbell-Walsh Urology. In: Wein AJ, editor. Tenth ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012. p. 357-401. (12)'den alınmıştır.



**Şekil 2.3.** Hunner Ülseri

Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. (28)'den alınmıştır.

#### **2.1.4.2. Potasyum Duyarlılık testi (PDT)**

Bu test ilk Parsons tarafından 0,4 M KCL (potasyum klorür)'nin duysal sinirleri provoke etme kabiliyeti sodyum ile karşılaştırılarak geliştirilmiştir. Ağrı ve semptomların provakasyonu testin pozitif olduğunu gösterir. Artmış ürotelyal geçirgenlik varsayımı üzerine kurulmuştur. Pozitif testin anormal epitelyal geçirgenliği mi yoksa duysal sinir hipersensitivitesini mi gösterdiği belli değildir (12). Sensitivite ve spesifite üzerine yapılan çalışmalarda tatminkar değildir. Parsons NIDDK kriterlerini taşıyan 466 hastaya PDT uygulamış ve ancak %78'inde pozitif sonuç elde etmiştir. Asemptomatik erkeklerde %36 varan oranlarda yanlış pozitiflik



gözlenebilir. Ayrıca semptomatik olan aşırı aktif mesane hastalarının %25'inde, radyasyon sistiti ve üriner sistem enfeksiyonlu olan hastaların hemen hemen hepsinde test pozitif olabilir. Sonuç olarak testin klinik kullanımındaki değeri tartışmalıdır (29).

#### **2.1.4.3. Klinik Belirteç (Marker) Araştırmaları**

IS/MAS tanısı için klinik belirteç düşüncesi hastalığın semptomların bilinen diğer nedenlerinin dışlanması ile tanı konan bir semptom kompleksi olması nedeniyle karmaşıktır. Hastalık progresyonu, prognozu veya spesifik tedavilere cevabı öngörerek hasta yönetiminde faydalı olabilir. Ayrıca IS/MAS benzeri semptomları olan endometriozis, kronik prostatit vb. diğer patolojilerden ayırt ederek gereksiz tanı testlerini engelleyebilir. Günümüze değin pekçok teori idrarın toksik, alerjik veya immünolojik olan içeriğinin mesane duvarı interstisyumuna ulaştığı ve inflamatuvar hadiseleri tetiklediği üzerine kurulmuştur (6).

Bu amaçla idrarda *antiproliferatif faktör (APF)*, *heparin-binding epidermal growth faktör (HB-EGF)*, *epidermal growth faktör (EGF)*, *GP-51 glikoprotein*, *eozinofilik katyonik protein*, *nitrik oksit*, *prostaglandinler*, *kallikrein*, *interlökinler*, *glikozaminoglikanlar*, *histamin*, *metilhistamin*, *nörotropin-3*, *nerve-growth faktör*, *glial hücre çeperi kaynaklı nörotropik faktör*, *triptaz*, *üroplakin-3 delta* gibi pekçok madde üzerinde çalışılmıştır (12).

Keay ve ark. yaptığı çalışmada IS/MAS hastalarının idrarlarındaki APF aktivitesinin kontrollerden anlamlı şekilde fazla olduğunu bulmuştur. Testin sensitivitesi %95, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir. Ayrıca *HB-EGF*'nin IS/MAS hastalarında anlamlı derecede düşük, *EGF*'nin ise yüksek olduğu gösterilmiştir (30).

*Nerve Growth Faktör (NGF)*'nin IS/MAS de dahil olmak üzere çeşitli ürolojik durumların patogenezindeki yeri sıklıkla araştırılmaktadır. *NGF*'nin inflamatuvar ağrı gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Lowe ve ark. idiopatik ani idrara sıkışma hissi, IS/MAS ve kronik inflamasyonu olan kadın hastaların mesane ürotelyumunda artmış *NGF* düzeylerini göstermiştir (31). Yapılan metaanalizde *NGF* veya *NGF/Cr* düzeylerinin IS/MAS tanısında ve IS/MAS ile AAMS ayırıcı tanısında yararlı bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Ayrıca spesifik tedaviler için öngörücü olabilir (32).

### **2.1.5. İlişkili Hastalıklar ve Durumlar**

Yüzyılı aşkın süredir hastalığın patogenezi üzerine yapılan çalışmalar daha çok mesane ya da pelvis odaklı olmuştur. Fakat yapılan çalışmalar hastalığın pek çok mesane dışı sendrom ile birliktelik gösterebileceğini vurgulamıştır. IS/MAS hastalarında fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, irritabl bağırsak sendromu, allerji, astım, vulvodini, disparoni, baş ağrısı, sırt ağrıları, depresyon, anksiyete, migren, *sicca sendromu* gibi hastalıkların daha sık olduğu öne sürülmüştür (33).

Hastaların neredeyse %90'ı çeşitli yiyecek ve içeceklere karşı hassasiyet belirtmişlerdir. Anketlere dayalı literatür bazı yiyecek ve içeceklerin semptomları alevlendirdiğini desteklemektedir (Tablo 2.4) (34).

**Tablo 2.4.** IS/MAS ile ilişkili yiyecekler ve içecekler

<b>IS/MAS hastalarını en çok rahatsız eden yiyecek/içecekler</b>	<b>IS/MAS hastalarını en az rahatsız eden yiyecek/içecekler</b>
<b>Kafeinli kahve</b>	Su
<b>Kafeinsiz kahve</b>	Süt (yağlı-yağsız)
<b>Çay (kafeinli)</b>	
<b>Kola karbonlanmış meşrubat</b>	Muz
<b>Kolasız karbonlanmış meşrubat</b>	Yabanmersini suyu
<b>Diet karbonlanmış meşrubat</b>	Kavun
<b>Kafeinsiz karbonlanmış meşrubat</b>	Armut
<b>Bira</b>	Kuru üzüm
<b>Kırmızı şarap</b>	Karpuz
<b>Beyaz Şarap</b>	
<b>Şampanya</b>	Brokoli
	Brüksel lahanası
<b>Greyfurt ve suyu</b>	Lahana
<b>Limon</b>	Havuç
<b>Portakal ve suyu</b>	Karnıbahar
<b>Ananas ve suyu</b>	Kereviz
<b>Kızılıcak suyu</b>	Salatalık
	Mantar
<b>Domates ve ürünleri</b>	Bezelye
<b>Acı biber</b>	Turp
<b>Baharatlı yiyecekler</b>	Kabak
<b>Kırmızı biber</b>	Patates
<b>Yaban Turbu</b>	
<b>Sirke</b>	Tavuk
<b>Monosodyum glutamat</b>	Yumurta
	Hindi
<b>Yapay tatlandırıcılar</b>	Sığır eti
<b>Sakkarin</b>	Domuz eti
	Kuzu eti
<b>Meksika mutfağı yiyecekleri</b>	Karides
<b>Tayland mutfağı yiyecekleri</b>	Ton balığı
<b>Hindistan mutfağı yiyecekleri</b>	Somon
	Yulaf
	Pirinç
	Patlamış mısır
	Çubuk kraker

- Friedlander JI ve ark. (34)'den alınmıştır.

### 2.1.6. Tedavi

Dünyanın çeşitli yerlerinde ve farklı merkezlerde birçok farklı ve değişken tanımların olması kanıta dayalı bir tedavinin mümkün olup olmadığı konusunda akla getirmektedir. Hastalığın yönetimi ve tedavisi konusunda medikal (oral), intravezikal, girişimsel, alternatif tıp, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri fizik tedavi ve cerrahi pek çok seçenek bulunmaktadır (35).

### 2.2. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (*Ngf=NERVE GROWTH FACTOR*)

Sinir büyüme faktörü (*NGF=Nerve Growth Factor*) yaklaşık 50 yıl önce periferik sinir sistemindeki gelişen nöronların hayatta kalma ve olgunlaşmasında etkili bir molekül olarak keşfedildi. NGF protein seviyesini, NGF reseptörlerini ve spesifik mRNA'ların ölçümlerini hassas ve duyarlı bir şekilde yapabilen sistemlerin kullanıma girmesi NGF'nin hem periferik hem santral sinir sisteminde önemli rolleri olduğunu göstermiştir.

*NGF, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4'*ünde dahil olduğu nörotropin ailesinin bir üyesidir ve bu moleküller ile yüksek derecede yapısal benzerlik gösterir. *NGF* geni kromozom 1 üzerinde yerleşiktir. TrkA ve p75<sup>NTR</sup> olmak üzere bilinen iki reseptörü vardır. Sempatik nöronlar ve nosisepsiyonu kontrol eden küçük çaplı periferik duysal nöronlar ilk tanımlanan *NGF*-duyarlı nöronlardır. Yapılan çalışmalar *NGF*'nin periferik ve santral sinir sistemi hücreleri yanında derideki melanosit ve keratinositler, vasküler ve diğer düz kas hücreleri, testis, over, hipofiz, tiroid, paratiroid gibi çeşitli endokrin dokular ve egzokrin salgı bezleri gibi sempatik ve duysal nöronların hedef hücrelerinde de üretildiğini göstermiştir. Otokrin, parakrin, endokrin ve afferent sinirler üzerinde lokal etkisi gösterilmiştir. İmmun ve inflamatuvar olaylarda, yara iyileşmesinde, nöronların hayatta kalma, olgunlaşma ve plastisitesinde, alodini ve hiperaljezi gibi nosisepsiyon olaylarında ve sinirlerin korunmasında etkili olduğu düşünülmektedir (36).

Mesane düz kası ve ürotelyumunda da üretildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda alt üriner sistemdeki ağrılı bozukluklar ile idrar ve mesane dokusu arasındaki artmış *NGF* düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analiz çalışması *NGF* ve *NGF/Cr* oranının: MAS/IS tanısı, aşırı aktif mesane ile MAS/IS ayırıcı tanısı ve spesifik tedaviler için öngörücü bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (32).

Ayrıca IS/MAS'de inflamasyon şiddetinin artmış *NGF* ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (22). Bir başka çalışmada idiopatik ani idrara sıkışma hissi, IS/MAS ve kronik inflamasyonu olan kadınlarda duysal sinir liflerinin sonlandığı mesane ürotelyumunda artmış *NGF* düzeyleri saptanmıştır (31).

*NGF*'nin spesifik tedavilere yanıt olarak azalabileceği ortaya konmuştur (37). *NGF*'yi inhibe eden monoklonal antikor ile yapılan çalışmalarda, bunun ağrı ile ilişkili çeşitli bozuklukların yönetiminde kullanılabileceğini göstermektedir (38).

### 2.3. MESANE SİNİR BOYANMASI

İS/MAS tanısı ilk tanımlandığı 1800'lü yıllardan beri hem klinik hem de histopatolojik olarak tam bir muammadır. Varolan sayısız teorilere bir yenisi 1949'da *Hand*'ın IS/MAS hastalarında artmış sinirleri ve sinir lifi demetleri yakınındaki mast hücrelerini tanımlaması ile eklenmiştir. İlginin sinir liflerine kayması yeni çalışmalara öncülük etmiştir. Sırasıyla *Christmas* ve *Lundeberg* IS/MAS hastalarında artmış sinir proliferasyonunu göstermişlerdir (39, 40). Sonrasında mesane biyopsilerindeki mast hücre ve sinir lifi proliferasyonu kullanılarak histolojik bir tanı algoritması oluşturulmaya çalışılmıştır (41).

Mesane, normal ve patofizyolojik koşullarda farklı açılardan mesane duyusunu aracılık eden, istemli işemeyi başlatan ve istemsiz işeme refleksini tetikleyen afferent sinirler (A $\delta$  ve C lifleri) ile inerve olur. Bu afferent C-liflerinin IS/MAS'de ağrı ve işeme sıklığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Benzer olarak bazı çalışmalar ağrı iletimine aracılık eden özelleşmiş sinir liflerinin IS/MAS

hastalarının mesane subürotelyumunda arttığını ve bunun hastalık patofizyolojisinde rolü olabileceğini öne sürmüştür (22).

*S-100* asidik, kalsiyum bağlayan bir proteindir. *Schwann hücreleri*, melanositler, *Langerhans hücreleri*, kondrositler ve *myoepitelyal* hücreler için immunohistokimyasal bir belirteçtir. Sinirleri tanımlamak için yararlı bir araçtır ve *S-100*'ün sinir boyanmasında rutin hematoksilen-eosin boyamasına göre üstün olduğu gösterilmiştir (42).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan 12.03.2014 tarih, 16969557 protokol no ve 253 kayıt numarası ile onay alınmıştır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Çalışma üroloji, patoloji ve biyokimya anabilim dallarınca gerçekleştirilmiştir.

Mart 2014- Şubat 2015 tarihleri arasında yürütülen kontrollü prospektif çalışmaya AUA 2011 kriterlerine göre klinik olarak mesane ağrı sendromu tanısı almış olan 15 hasta ve 18 kontrol grubu hastası dahil edilmiştir. IS/MAS hastaları seçiminde hastaların öncesinde medikal ya da intrakaviter tedavi alıp almaması bir dışlama kriteri olarak kullanılmayıp, hastaların semptomatik (özellikle ağrı) olmasına dikkat edilmiştir. Kontrol grubu hastaları ise mesane tümörü nedeniyle izlemde olan ya da çeşitli alt üriner sistem semptom ve bulgularının etyolojisini saptamak için sistoskopi yapılacak olan hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilmeden önce hem kontrol grubu hem de IS/MAS hastalarının idrar kültürleri yapılarak aktif üriner enfeksiyon dışlanmıştır.

IS/MAS hastalarına O'Leary Sant İnterstisyel Sistit Semptom ve Problem İndeksi anketi doldurulmuş ve müteakiben steril bir idrar kabına yaklaşık 10 ml idrar örneği alınmıştır. İdrar örnekleri buz üzerinde hemen laboratuvara ulaştırılmış ve NGF ölçümü için hazırlanmıştır. İdrar örnekleri 4°C'de 1500 g'de 20 dk boyunca santrifüj edilmiş ve supernatant -80°C de muhafaza edilmiştir. Ayrıca  $\cong 3$  ml supernatant idrar kreatinin ölçümü için ayrılmıştır. İdrar NGF ölçümleri *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* metodu (Cloud-Clone Corp., Houston, USA) kullanılarak yapılmıştır. Kitin hassasiyeti ölçebildiği minimum değer olan 5.7 pg/ml ile oldukça yüksek idi. Ölçüm için dilue edilmemiş idrar kullanılmıştır. *NGF* ölçümü imalatçı talimatlarına uygun olarak yapılmış, her örnek iki kez çalışılmıştır ve daha sonra bulunan değerlerin ortalamaları alınmıştır. *NGF* değerleri idrar kreatinin konsantrasyonuna göre normalize edilmiştir.

Genel veya lokal anestezi altında yapılan sistoskopi esnasında IS/MAS hastalarının ve kontrol grubu hastalarının mesanelerinden punch biyopsi alındı. Çalışmaya dahil edilen 18 kontrol grubu hastasının sadece 9 tanesinden biopsi alınabildi. Biyopsi alınan kontrol grubu hastalarının hepsinde biyopsi gerektirecek patolojik görünüm mevcut idi. Alınan örnekler patoloji kabı içerisine serum fizyolojik konularak hemen patoloji departmanına gönderildi. Formalin tespitli parafine gömülü dokulardan elde edilen 5 µ kalınlığındaki kesitlere üretici firmanın önerileri göz önünde bulundurularak S-100 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. S-100 (Dako, Danimarka) antikoruna, ön işlem olmadan, direkt olarak, 1/400 dilüsyonla, *leica bond max* otomatik boyama cihazında dokuya uygulandı. Elde edilen kesitlerdeki boyanmalara göre hastalar, deneyimli bir üropatolog tarafından boyanma olmayan, hafif boyanma olan ve bariz boyanma olanlar olarak 3 gruba ayrıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Niteliksel ölçümler için ise sayı ve yüzdeler verilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında elde edilen ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile test edilmiş, sonucunda verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır. Sayısal değerlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grupta niteliksel özelliklerin karşılaştırmalarında ise çapraz tablo analizlerinden Ki-kare analizi, Fisher Kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi uygulanmıştır. Boyanma dereceleri gruplarında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış, niteliksel özelliklerin bu gruplarda karşılaştırılmasında ise yine Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.

İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  ise anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel analizlerin tümünde bilgisayar-tabanlı bir istatistik paket programı kullanılmıştır.



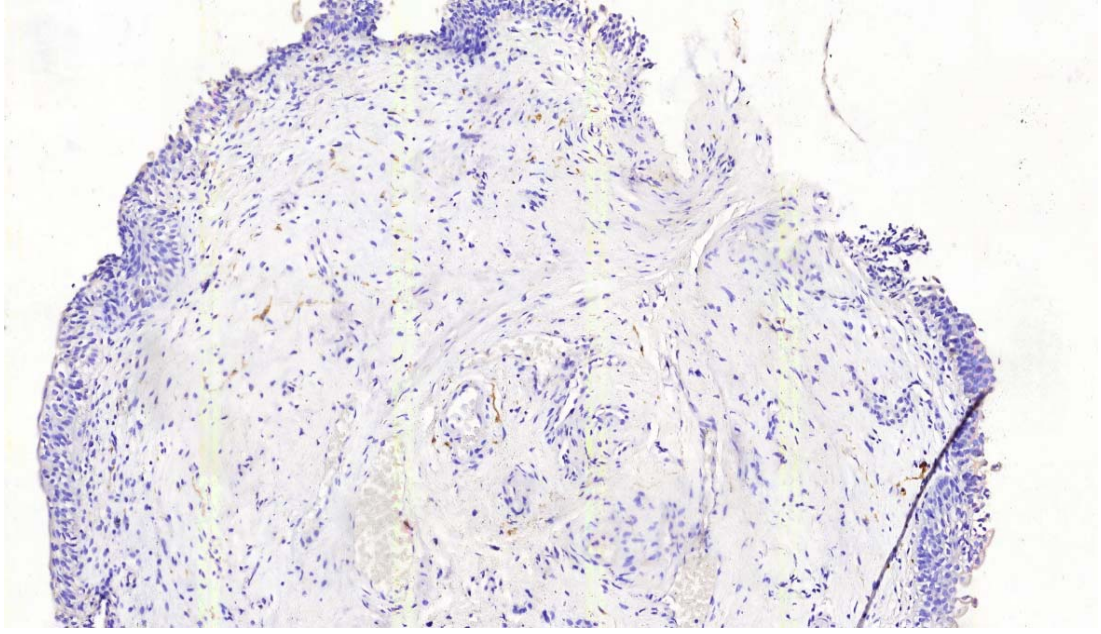
## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 15 IS/MAS hastalarının hepsi kadın iken kontrol grubu hastalarının 12'si erkek 6'sı kadındı. Çalışmaya katılan 18 kontrol grubu hastanın 9 tanesinden hem mesane biyopsisi hem de NGF analizi için idrar alınırken, 9 kişiden sadece idrar alınmıştır. Biyopsi alınan kontrol grubu hastalarının 6'sı erkek 3'ü kadın idi. IS/MAS hastalarının ortalama yaşı 52, kontrol grubu hastalarının ortalama yaşı 46,9 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilememektedir ( $p>0.5$ ). Biyopsi alınan kontrol grubu hastalarının 5'i mesane tümörü nedeniyle takip edilirken, 4'üne çeşitli alt üriner sistem semptomları nedeniyle sistoskopi yapılmıştır.

**Tablo 4.1.** IS/MAS hastaları ve kontrol grubu tanımlayıcı istatistiği

		Grup	
		Hasta	Kontrol
Yaş	Ortalama	52,0	46,9
	Medyan	53,0000	48,0000
	Varyans	83,857	372,291
	Std. Sapma	9,15735	19,29484
	Minimum	30,00	18,00
	Maksimum	69,00	77,00

Mesane biyopsilerinde sinir boyaması yapılan toplam 24 hastanın 7'inde (%29.2) boyanma olmamıştır (Tablo 4.2). Boyanma olmayan IS/MAS hasta sayısı 1 (%6.7) iken, bu sayı kontrol grubunda 6 kişi (%66.7)dir (Şekil 4.1). 10 IS/MAS hastasında hafif boyanma varken 4 IS/MAS hastasında bariz boyanma tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Kontrol grubu hastaları arasında mesane biyopsisinde bariz sinir boyanması olan hasta bulunmamaktadır (Şekil 4.3).

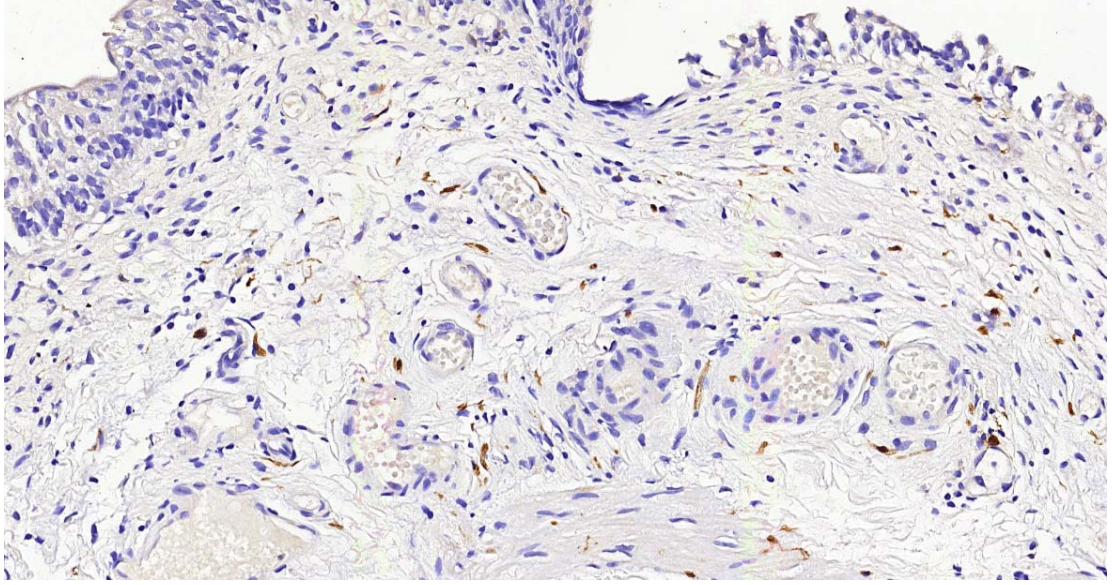


**Şekil 4.1.** Sinir Boyanması Olmayan Hasta Grubu'na Ait Mesane Biyopsisi  
Kahverengi boyanan alanlar mesanedeki sinir liflerini göstermektedir.

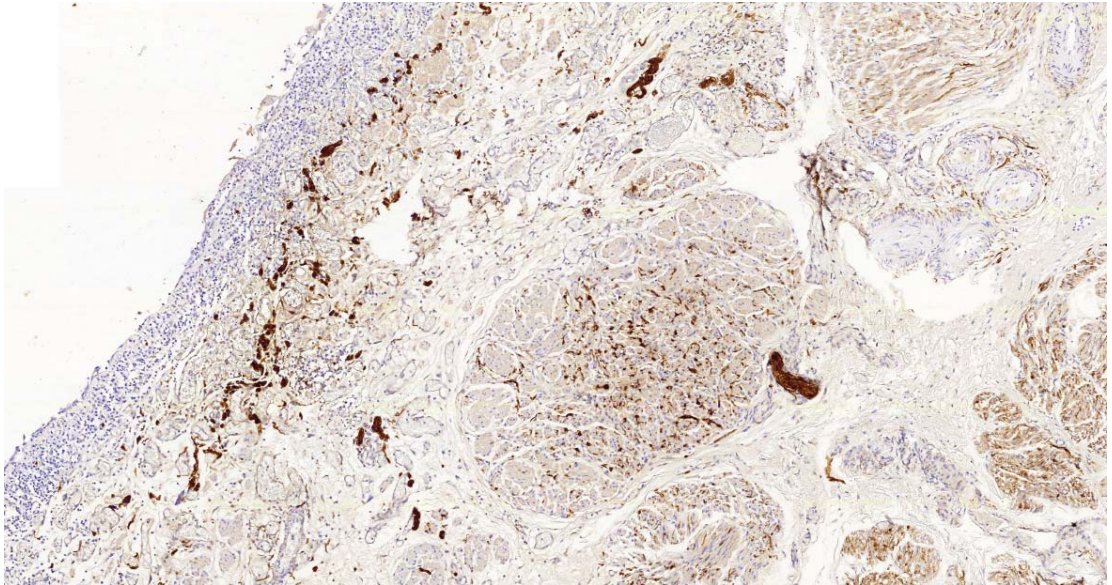
**Tablo 4.2.** IS/MAS hastaları ve kontrol grubunun sinir boyanması açısından karşılaştırılması

			Grup		Toplam
			Hasta	Kontrol	
<b>Sinir Boyanma Derecesi</b>	Boyanma yok	Sayı	1 <sub>a</sub>	6 <sub>b</sub>	7
		Boyanma içinde %	14,3%	85,7%	100,0%
		Grup içinde %	6,7%	66,7%	29,2%
	Hafif Boyanma	Sayı	10 <sub>a</sub>	3 <sub>a</sub>	13
		Boyanma içinde %	76,9%	23,1%	100,0%
		Grup içinde %	66,7%	33,3%	54,2%
	Bariz Boyanma	Sayı	4 <sub>a</sub>	0 <sub>a</sub>	4
		Boyanma içinde %	100,0%	0,0%	100,0%
		Grup içinde %	26,7%	0,0%	16,7%
<b>Toplam</b>	Sayı	15	9	24	
	Boyanma içinde %	62,5%	37,5%	100,0%	
	Grup içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

IS/MAS hastalarının idrarlarındaki ortalama NGF/Cr düzeyi  $0,34726 \pm 0,225$ 'dir. Kontrol grubu hastalarının idrarlarındaki ortalama NGF/Cr düzeyi  $0,09434 \pm 0,0813$ 'dür. IS/MAS hastaları ile kontrol grubu hastalarının idrarlarındaki kreatinine göre normalize edilmiş NGF değerleri anlamlı olarak birbirinden farklıdır ( $p < 0.001$ ).



**Şekil 4.2.** Hafif Sinir Boyanması olan Hasta Grubu'na Ait Mesane Biopsisi



**Şekil 4.3.** Bariz Sinir Boyanması olan Hasta Grubu'na Ait Mesane Biyopsisi

Yoğun kahverengi boyanma mesanedeki sinir liflerinin ne kadar çok arttığını göstermektedir.

**Tablo 4.3.** IS/MAS hastaları ve kontrol grubunun İdrar NGF düzeylerinin karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
NGF düzeyi (kreatinine göre normalize edilmiş)	Ortalama		0,3472667649	0,0943463527
	Ortalama için 95% güven aralığı	Alt sınır	0,2225585835	0,0538971475
		Üst sınır	0,4719749462	0,1347955580
	Medyan		0,3255134560	0,0550003045
	Varyans		0,051	0,007
	Std. Sapma		0,225193821	0,081339547
	Minimum		0,05357439	0,03350313
	Maksimum		,94272420	,27604446
	Açıklık		,88914981	,24254133
	Çeyrekler Açıklığı		,26025852	,07571789

IS/MAS hastalarının ortalama semptom skoru  $12,27 \pm 2,4$  (medyan:12) iken problem skoru  $10,9 \pm 2,3$  (ortanca:12)'dir. Yapılan korelasyon analizinde semptom skoru ve problem skorunun hem NGF düzeyi hem de mesane sinir boyanma derecesi ile korele olduğu göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Fakat mesane sinir boyanma derecesi ile NGF arasında korelasyon bulunamamıştır ( $p = 0,237$ ).

**Tablo 4.4.** Semptom skoru ve problem skorunun sinir boyanması ve NGF düzeyi ile korelasyonu

		Semptom Skoru	Problem Skoru
NGF düzeyi (kreatinine göre normalize edilmiş)	N	15	15
	Korelasyon katsayısı	,777**	,567*
	Anlamlılık (çift kuyruklu)	,001	,028
Sinir Boyanma Derecesi	N	15	15
	Korelasyon katsayısı	,577*	,640*
	Anlamlılık (çift kuyruklu)	,024	,010

## 5. TARTIŞMA

IS/MAS ilk tanımlandığı 1800'lü yıllardan beri hem tanısı hem de tedavisi ile tam bir bilinmeyendir. Mesane ağrısı, ani idrara sıkışma hissi, idrar sıklığı ve noktüri ile kendini gösteren bu kronik hastalığın günümüzde kesin bir tanı ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın iş yaşamına, sıradan günlük aktivitelere, sosyal hayat ve aile ilişkilerine büyük etkisi bulunmaktadır. Mesane ağrısı ızdırap verici olabilmekte, yoğun işeme hissi ve sıklığı hastaları adeta tuvalete bağımlı hale getirebilmektedir. Noktüri ise hastaları uykudan mahrum edebilmektedir (3). Hastalık hem iş gücü hem de verimlilik kaybına neden olmaktadır (43). Ülkemizde hastalıkla ilgili epidemiyolojik çalışmalar bulunmamakla beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık prevalansının kadınlarda %3-6, erkeklerde ise %2-4 olduğu tahmin edilmektedir (4). Bazı çalışmalar tanı konan hastaların %90'ının kadın olduğunu bildirilmektedir. IS/MAS hastası kadınların yaklaşık %40'ında perimenstrual dönemde semptomların kötüleşmesi ve gebelikte düzelmesi östrojenin hastalık etyolojisinde yeri olduğunu düşündürmüştür (44). Hastalık mesane dışı pek çok durum ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, irritable barsak sendromu, temporomandibuler eklem rahatsızlığı, kronik pelvik ağrı, vulvodini, migren, bel ağrısı, sicca sendromu (kuru göz, kuru ağız ve romatoid artrit, skleroderma veya polimiyozit gibi bir bağ doku hastalığı kombinasyonu), allerjiler, astım, depresyon ve anksiyete sayılabilir (4). Yıllar içerisinde hastalığın tanımı pek çok kez değiştiği gibi etyopatogenezi konusunda da ortaya pek çok fikir atılmıştır. Bunlar arasında mesane mukozasının artmış geçirgenliği, anormal nöronal fonksiyonlar, mast hücre aktivasyonu, otoimmünite, mesane GAG tabaka hasarı, infeksiyonlar, idrardaki toksik ve antiproliferatif maddeler sayılabilir.

Hastalıkta sinir liflerinin artımına dikkat çeken ilk çalışma 1949'da Hand tarafından yapılmıştır. Hand 223 hastalık kapsamlı çalışmasında IS/MAS

hastalığında mesanede submukozal sinir liflerinin arttığını ve bu liflerin hemen yakınlarındaki mast hücreler ile hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmiştir (45). Mesane duyuşal sinir pleksusunun lamina propria ve submukozada yerleşik olduğu ve vasoaktif intestinal peptid (VIP) ve substance-p ile birlikte duyuşal iletiminde rol aldığı düşünölmüştür (39). 1979 yılında 6 IS/MAS hastasında dahil edildiği çalışmada mesanenin supratrigonal selektif denervasyonu işlemleri olan sistolizis yönteminin hastalığa olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (46). Christmas 18 İS/MAS hastası kadından aldığı mesane biyopsilerinde immunhistokimyasal yöntemler ile sinirleri incelemiş ve IS/MAS hastalarının subürotelyumunda ve detrüör kas tabakalarında kontrol grubu ve diğer kronik sistitli hastalara göre artmış sinir yoğunluğu tesbit etmiştir. Ayrıca sistolizis işleminin detrusor kasındaki sinir liflerini etkilemeden, selektif olarak submukozal sinir pleksusunu azalttığını bildirmiştir (39). Pang'ın yaptığı çalışmada *substance-p* içeren sinir liflerinin IS/MAS hastalarının detrusor kasında değil submukoza tabakasında arttığını göstermiştir. Duyusal sinir sonlanmalarından salınan bir nöropeptid olan substance-P nin mast hücre sekresyonlarını da arttırmakla birlikte ağrı patofizyolojisinde rolü olduğunu belirtmiştir (47). Lundeberg'in çalışmasında da benzer olarak mesane submukozal ve kas tabakalarında immunreaktif sinir liflerinin arttığını ve bunun mast hücre miktarı ile korele olduğu gösterilmiştir (40). Hofmeister *kantitatif görüntü analizi* ve morfometri kullanarak IS/MAS hastalığının histolojik tanısında bir algoritma kurmaya çalışmıştır. O da hastalık tanısında artmış mast hücre ile birlikte artmış sinir liflerinden yararlanılabileceğini öne sürmüştür.(41) İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar IS, idiyopatik duyuşal ani idrara sıkışma hissi ve kronik sistiti olan hastalarda duyuşal sinir liflerinin sonlandığı ürotelyumda artmış NGF düzeyleri olduğunu göstermiştir. NGF'nin inflamasyon olmayan durumlardaki hiperaljizden sorumlu olabileceği düşünölmüştür. NGF'nin direk duyuşal sinir sonlanmalarını etkileyerek veya duysal nöropeptid, *substance-p* ve kalsitonin genine bağımlı peptid (calcitonin-gene related peptid) düzeyini arttırarak etkili olabileceği varsayılmıştır. Bu varsayımlar ile inatçı mesane ağrı sendromlarında NGF karşıtı

tedavilerin etkili olabileceği öne sürülmüştür (31). Bir başka çalışmada IS/MAS hastalarının mesane dokularında kontrollere göre anlamlı derecede artmış NGF mRNA olduğu ve intravezikal botulinum toksin injeksiyonu sonrası bu değerlerin azalarak kontrollerle fark kalmadığı gösterilmiştir. VAS (visual analog pain scale) skorlamasında 2 veya daha fazla düşüş olanlarda NGF mRNA anlamlı derecede azalırken, bu azalış VAS'ı 2 den az düşenlerde anlamlı değilmiş (48). Bu çalışmanın bir benzeri ise idrar NGF düzeyi kullanılarak yapılmış ve yine NGF düzeyinin bazı hastalarda tedaviye yanıt ile korele olarak azalabileceğini göstermiştir (49). Farklı çalışmalarda idrar NGF düzeylerinin IS/MAS ve nörojenik aşırı aktif mesane hastalıklarında anlamlı derecede arttığı fakat patogenezlerinde değerlerinin anlaşılması için daha çok çalışmaya gerek olduğu vurgulanmıştır (50). İdrar NGF düzeyleri ile serum NGF düzeylerinin birbirleri ile korele olmadığı, artmış serum NGF düzeyi ile hastalık şiddeti arasında bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir. NGF yüksekliğinin IS/MAS'nin nedeni olmaktan çok eşlik eden komorbiditelere bağlı olarak yükseldiği düşünülmüştür (51). IS/MAS hastalarının serumlarında NGF ve CRP ile beraber interlokinler ve TNF- $\alpha$ 'nın artması hastalıkta sistemik bir inflamasyonun varlığını düşündürmüştür (52). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada mesane inflamasyonunun şiddetinin subürotelyumdaki NGF düzeyi ve TRPV1-immunreaktif sinir lifleri ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sinir lifi yoğunluğu ile ağrı skorları ve urgency skorları arasında da anlamlı korelasyon bulunmuştur (22). Son olarak yapılan bir meta-analizde IS/MAS hastalarının idrarlarındaki NGF ve NGF/Cr değerinin kontrollerden daha yüksek AAMS hastalarından ise daha düşük olduğu ortaya konmuştur. IS/MAS tanısında ve AAMS ile ayırıcı tanısında yararlı bir biyobelirteç olabileceği ve spesifik tedavilerin öngörücüsü olabileceğini vurgulanmıştır (32).

Yaptığımız bu çalışmada, önceki bazı çalışmalara benzer olarak IS/MAS hastalarının mesane submukozasındaki sinir boyanma yoğunluğunun kontrol hastalarına göre anlamlı derecede artmış olduğunu saptadık. IS/MAS hastalarının

mesanelerindeki sinir boyanmasındaki yoğunluk artışının ve idrar NGF düzeylerinin O'Leary-Sant Interstisyel Sistit Semptom İndeks ve Problem İndeks ile korele olduğunu gördük. Yani mesanelerinde daha fazla sinir eksprese edilen hastaların ve idrar NGF düzeyi yüksek olan hastaların semptom /problem indeksi ışığında bu hastalıktan daha fazla muzdarip olduğu gösterilmiştir.

Mesane sinir boyanması grupları arasındaki idrar NGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber birbirinden farklıdır. Mesane sinir boyanması ile idrar NGF düzeyi arasında korelasyon tespit edilememesi az sayıda örneklem olması ile açıklanabilir. Boyanma gruplarına düşen hasta sayısı artırılması ve boyanma derecesinin görüntü analiz yöntemi ile niceliksel hale getirilmesi ile bu durum ortadan kalkabilir ve korelasyon saptanabilir.

Seçilen kontrol grubu hastalarının bir kısmının mesane tümörü tedavisi için BCG almış olması mesane sinir boyanması ve NGF düzeyini pozitif ya da negatif yönde etkileyebilir. Ayrıca İS/MAS hastaları tedavi alıp almamaları, tedavi almışlar ise intravezikal ya da oral tedavi almalarına göre sınıflandırılabilirler. Bu çalışmada etik çekinceler, hasta ve kontrol grubu hastaların çalışmaya dahil edilmesinde yaşanan güçlükler nedeniyle belirtilen hususlar hayata geçirilememiştir. Bu ön çalışma daha fazla sayıda, sınıflandırılmış İS/MAS hastası ve kontrol grubu hastaları ile yapılacak olacak olan çalışmalar için umut vericidir.

Literatürde İS/MAS hastalığında histopatolojik tanının yerini ve NGF'nin önemini belirten pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışma klinik olarak İS/MAS tanısı konulan hastalardan biyopsi almadan idrar NGF düzeyi ölçümü yapılmak suretiyle tanının objektif olarak desteklenebileceğini göstermiştir. Ayrıca NGF'nin hastalık semptom ve problem skorlaması ile olan ilişkisi göz önüne alınarak hastalığın hasta yaşamı üzerine olan etkisi, tedavilere yanıt alınıp alınmadığı ya da progresyon ve regresyon aşamalarını tayin etmek mümkün olabilir.



## 6. SONUÇ

İS/MAS hastalığı etyopatogenezinde sinir sisteminin ve ilişkili nöropeptidler ve nörotropinlerin yeri yadsınamaz bir gerçektir. Mesane sinir yoğunluğu ve idrar NGF düzeyinden yola çıkılarak spesifik tedaviler (örn: anti-NGF antikoru) üzerine yoğunlaşılabilir. Hastalara tanı koymak ve tedavi için kullanılan yüksek maliyetli, zahmetli ve zaman alıcı tetkiklerden NGF kullanılarak kaçınılabilir. Bu konuda geniş hasta popülasyonu ile yapılacak olan kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *The Journal of urology*. 2005;173(1):98-102; discussion
2. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63(1):17-21.
3. Warren JW. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urologic nursing*. 2007;27(3):185-9; quiz 90.
4. Warren JW. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis as a functional somatic syndrome. *Journal of psychosomatic research*. 2014;77(6):510-5.
5. Meijlink JM. Interstitial cystitis and the painful bladder: a brief history of nomenclature, definitions and criteria. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21 Suppl 1:4-12.
6. Hanno PM. Interstitial cystitis-epidemiology, diagnostic criteria, clinical markers. *Reviews in urology*. 2002;4 Suppl 1:S3-8.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(2):167-78.
8. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *European urology*. 2008;53(1):60-7.

9. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology*. 2011;185(6):2162-70.
10. Davis NF, Brady CM, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;175:30-7.
11. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. *BJU international*. 2000;86(6):634-7.
12. CAMPBELL-WALSH Urology. In: Wein AJ, editor. 10th edition ed. United States of America: Elsevier Inc.; 2012. p. 357-401.
13. Warren JW. Is interstitial cystitis an infectious disease? *Medical hypotheses*. 1994;43(3):183-6.
14. 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.
15. Abraham SN, Malaviya R. Mast cells in infection and immunity. *Infection and immunity*. 1997;65(9):3501-8.
16. Gamper M, Regauer S, Welter J, Eberhard J, Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *The Journal of urology*. 2015.
17. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CA, Zeidel ML, Apodaca G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *American journal of physiology Renal physiology*. 2000;278(4):F540-53.

18. Akcay T, Konukoglu D. Glycosaminoglycans excretion in interstitial cystitis. *International urology and nephrology*. 1999;31(4):431-5.
19. Gulpinar O, Kayis A, Suer E, Gokce MI, Guclu AG, Arikan N. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2014;8(9-10):E610-4.
20. Jokinen EJ, Alfthan OS, Oravisto KJ. Antitissue antibodies in interstitial cystitis. *Clinical and experimental immunology*. 1972;11(3):333-9.
21. Anderson JB, Parivar F, Lee G, Wallington TB, MacIver AG, Bradbrook RA, et al. The enigma of interstitial cystitis--an autoimmune disease? *British journal of urology*. 1989;63(1):58-63.
22. Liu BL, Yang F, Zhan HL, Feng ZY, Zhang ZG, Li WB, et al. Increased severity of inflammation correlates with elevated expression of TRPV1 nerve fibers and nerve growth factor on interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urologia internationalis*. 2014;92(2):202-8.
23. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*. 2007;149(3):660-72.
24. Yoshikawa S, Kawamorita N, Oguchi T, Funahashi Y, Tyagi P, Chancellor MB, et al. Pelvic organ cross-sensitization to enhance bladder and urethral pain behaviors in rats with experimental colitis. *Neuroscience*. 2015;284:422-9.
25. Logadottir YR, Ehren I, Fall M, Wiklund NP, Peeker R, Hanno PM. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1148-50; discussion 50-1.

26. Koskela LR, Thiel T, Ehren I, De Verdier PJ, Wiklund NP. Localization and expression of inducible nitric oxide synthase in biopsies from patients with interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2008;180(2):737-41.
27. Kushner L, Moldwin RM. Efficiency of questionnaires used to screen for interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2006;176(2):587-92.
28. Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical Management of Hunner Ulcers in a Referral Center's Interstitial Cystitis Population. *Urology*. 2015;85(1):74-8.
29. Hanno P. Potassium sensitivity test for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: con. *The Journal of urology*. 2009;182(2):431-2, 4.
30. Keay SK, Zhang CO, Shoenfelt J, Erickson DR, Whitmore K, Warren JW, et al. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):9-14.
31. Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *British journal of urology*. 1997;79(4):572-7.
32. Qu HC, Zhang W, Yan S, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(9):e106321.
33. Warren JW, van de Merwe JP, Nickel JC. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and nonbladder syndromes: facts and hypotheses. *Urology*. 2011;78(4):727-32.

34. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU international*. 2012;109(11):1584-91.
35. Fall M, Oberpenning F, Pecker R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *European urology*. 2008;54(1):65-75.
36. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual review of neuroscience*. 2001;24:1217-81.
37. Jiang YH, Liu HT, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome treated with hyaluronic acid. *PloS one*. 2014;9(3):e91609.
38. Shelton D. Development of nerve growth factor (NGF) inhibition as a strategy for treatment of pain. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2014;19 Suppl 2:S12-3.
39. Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner-Warwick RT. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology*. 1990;416(5):447-51.
40. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P. Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *British journal of urology*. 1993;71(4):427-9.
41. Hofmeister MA, He F, Ratliff TL, Mahoney T, Becich MJ. Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). *Urology*. 1997;49(5A Suppl):41-7.

42. Tirumalae R, Stany AI, Shanubhogue S, Yeliur IK. S-100 immunostaining in the Distinction of Borderline Tuberculoid Leprosy from other Cutaneous Granulomas. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(4):421.
43. Clemens JQ, Markossian T, Calhoun EA. Comparison of economic impact of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2009;73(4):743-6.
44. Bjorling DE, Wang ZY. Estrogen and neuroinflammation. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):40-6.
45. Hand JR. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *The Journal of urology*. 1949;61(2):291-310.
46. Freiha FS, Stamey TA. Cystolysis: a procedure for the selective denervation of the bladder. *Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons*. 1979;71:50-4.
47. Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC. Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. *British journal of urology*. 1995;75(6):744-50.
48. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology*. 2007;70(3):463-8.
49. Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU international*. 2009;104(10):1476-81.
50. Jacobs BL, Smaldone MC, Tyagi V, Philips BJ, Jackman SV, Leng WW, et al. Increased nerve growth factor in neurogenic overactive bladder and interstitial cystitis patients. *The Canadian journal of urology*. 2010;17(1):4989-94.

51. Liu HT, Kuo HC. Increased urine and serum nerve growth factor levels in interstitial cystitis suggest chronic inflammation is involved in the pathogenesis of disease. *PloS one*. 2012;7(9):e44687.
52. Jiang YH, Peng CH, Liu HT, Kuo HC. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PloS one*. 2013;8(10):e76779.