

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
Anabilim Dalı Başkanı  
Prof.Dr.Feriha Öz

# KRONİK SİSTİTLERDE AYIRICI TANI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Cüyan DEMİRKESEN



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul – 1993

## İÇİNDEKİLER

<b>Giriş ve Amaç</b> .....	1
<b>Genel Bilgiler</b> .....	2
<b>Gereç ve Yöntem</b> .....	18
<b>Bulgular</b> .....	22
<b>Tartışma</b> .....	34
<b>Sonuçlar</b> .....	49
<b>Özet</b> .....	51
<b>Kaynaklar</b> .....	52
<b>Resimler</b> .....	58

## GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsise neden olarak ölüme sebep olan aktif sistitler dışında, sistitler hafif dereceli morbiditelerin sıkça nedeni olan mesane hastalığıdır. Sistit bazen öyle boyutlar kazanabilir ki hastayı sosyal yaşamdan uzaklaştırır ve dayanılmaz semptomlara neden olabilir. Sistitler çoğunlukla infeksiyonlara bağlı gelişmekle birlikte bazen semptomları açıklayacak infeksiyöz, mekanik, neoplastik, anatomik, nörolojik, ürodinamik veya emosyonel bir etyoloji göstermez ve uygulanan klasik sistit tedavisine yanıt alınmaz.

Çoğunlukla kadın olan hastalar suprapubik veya retropubik ağrı, sık idrar yapma, nokturi, dizüri, hematüri gibi uzun süreli sistit semptomlarıyla başvururlar.

Kronik bakteriyel sistitler dışındaki uzun süreli kronik sistitler çalışmacılar tarafından birçok subgruba ayrılmıştır: Başlıcaları interstisyel sistit, detrüsor myopati, kronik nonspesifik sistit, eosinofilik sistit, sarkoidoz ve kollegenozlarda görülen sistitler, uretral sendrom, ağrılı mesane sendromudur(19,24,50,54).

Çalışmamızda bakteriyel olmayan grup içinde yer alan son zamanlarda literatürde oldukça ilgi çeken ve üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı interstisyel sistit hastalığı üzerinde yoğunlaşmak istedik. Bu hastalıkta birçok yazar tarafından tarif edilen ancak oturmamış histopatolojik tanıtıcı kriterleri inceleyip interstisyel sistit için spesifik sayılabilecek bulguları ve tanıda biopsinin yerini ortaya koymayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Mesanenin Histolojisi(8,46)

Mesane hastalıklarında histolojik özelliklerin bilinmesi önem taşıdığından, temel histolojik bilgilerin dikkate alınmasını uygun gördük.

Mesane duvarı içten dışa doğru epitel tabakası, lamina propria, düz kas (muskularis propria) ve adventisiadan oluşur. Mesanenin üst yüzeyi dışta parietal peritonla örtülüdür.

#### Ürotelium

Mesane ve üreterlerin iç yüzeyini nonkeratinize skuamöz ve psödostratifye kolumnar epitel arasında bir geçiş formu olan değişici epitel döşer. Birçok histolog ve patolog değişici epitel terimi yerine "Ürotelium"un daha uygun bir terim olduğunu düşünmektedir.

Üroteliumun kalınlığı mesanenin distansiyon derecesiyle ilişkilidir. Kontrakte bir mesanede ürotelium 6-7 kat iken tam distansiyonda 2-3 kat olup epitel hücrelerinin uzun eksenleri bazal membrana horizontal olarak yer alırlar.

Ürotelin iki görevi vardır: (1) hipertonic idrar ve doku sıvıları arasında osmotik bir barier oluşturmak, (2) yüzey membranındaki geniş rezerv sayesinde mesanenin kolayca distansiyonunu sağlamaktır.

Ürotelium 3 tip hücreden oluşur. Lumenden duvara doğru (1) superfisial hücreler (şemsiye hücreleri), (2) intermediyer hücreler, (3) bazal hücrelerdir. Superfisial hücreler mesane boşluğuyla temas halinde olan büyük eliptik hücreler olup şemsiye gibi örtü oluşturarak alttaki hücrelerin üzerinde yer alır. Bazen bu

hücreler çift çekirdekli olabilirler. Şemsiye hücrelerin geniş eosinofilik sitoplazmaları vardır. Distansiyondaki bir mesanede bu hücreler yassılaştır ve seçilmeleri zorlaştır. Bu hücrelerin lumene bakan yüzleri üç tabakadan oluşan bir sitoplazmik membranla örtülüdür. Bunlardan ikisi elektron yoğun tabaka, diğeri ise santral geçirgen tabakadır. Elektron yoğun tabaka farklı kalınlıklardadır. Bu nedenle bu membrana "asimetrik unit membran (AUM)" denir. Birçok invaginasyon içeren bu membran, mesane distansiyon halindeyken yüzey alanını genişletir.

Intermediyer hücreler; kontrakte mesanede 5 kat oluşturur ve longitudinal eksenleri bazal membrana dik görünümündedir. Nüveleri oval olup sitoplazmaları vakuollüdür. Sitoplazmik membranları belirgindir ve birbirlerine desmosomlarla bağlıdır. Distansiyon halindeki mesanede ise intermediyer hücreler tek kata kadar inebilir.

Bazal tabaka hücreleri ancak kontrakte mesanede görülebilen kuboidal hücrelerdir.

Bazal membran ise devamlı olup lamina lusida, lamina densa ve fibrillerden oluşur.

Mesane mukozasının yüzeyinde bir proteoglikan olan sulfonlanmış glikozaminoglikan (GAG) tabakası vardır. Bu hidrofilik tabaka yüzeydeki hücrelere suyun bağlanmasını sağlar ve diğeri zararlı maddelerin yapışmasını ve absorpsiyonunu önleyerek üroteliomu bakteriler, diğeri mikroorganizmalar, kanserojenler, kristaller ve idrarda bulunan diğeri maddelerden koruyan bir barrier oluşturur(19,35,38,43).

Glikozaminoglikanları oluşturan major sınıflar hyalüronik asid, heparin sulfat, heparin, kondroitin-4-sulfat, kondroitin-6-sulfat, dermatan sulfat ve keratan sulfattır. Bu karbonhidrat zincirleri protein çekirdeklerle çiftleşerek proteoglikan denen büyük makromolekül sınıfını oluştururlar.

### **Lamina Propria**

Bazal membranla muskularis propria arasında yer alır. Zengin vasküler

ağ, lenfatik kanallar, sensorial sinir uçları, birkaç elastik lif içerir. Lamina propria'nın derin kısımlarında ise bağ dokusu daha gevşektir.

Lamina proprianın kalınlığı bölgesel farklılıklar gösterir; trigon ve mesane boynunda daha incedir, hatta lamina propria görülemeyebilir. Lamina proprianın orta kısımlarında orta boy arter ve venler bulunur. Bu demetlere muskularis mu-kozada denir. İnfeksiyonlarda ürotelium ve bu ince kas demetleri arasındaki ilişki bozulur.

### **Muskularis Propria**

Mesanenin düz kasları 3 tabakadan oluşur; iç ve dış longitudinal tabaka, santral sirküler tabaka. Ancak bu üç tabaka bir arada sadece mesane boynunda görülür. Geri kalan mesanede 2 tabaka seçilir. Kas demetleri arasındaki bağ dokusunda damar, lenfa yolları, sinir, nadiren ganglion hücreleri görülür. Muskularis proprianın kalınlığı diğer tabakalarda olduğu gibi hastadan hastaya, yaşla ve distansiyon derecesiyle değişir.

## **Sistitlerin Sınıflandırılması**

Sistitler etyolojilerine, oluşturdukları paternlere, konağın morfolojik cevabına göre değişik şekillerde sınıflandırılmışlardır. Biz sistitlerin klinikopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmasını daha uygun bulduk:

1. Akut, basit sistitler
2. Kronik sistitler ve folikuler sistit
3. Tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkan sistitler
  - Postirradiasyon sistiti
  - Siklofosamid, thiotepo, mitomycin C gibi droglarla oluşan sistit.
4. Spesifik infeksiyöz sistitler:
  - Tüberküloz sistit
  - Fungal sistitler
  - Aktinomiçes sistiti
  - Schistosomiasis sistiti
  - Çocukluk çağının akut hemorajik sistiti

5- Spesifik patern oluşturan sistitler

- Sistitis sistika
- Sistitis glandularis
- İnterstisyel sistit
- Malokoplaki
- Eosinofilik sistit
- Enkruste sistit
- Anfizematöz sistit

Çalışmamızda başlıca interstisyel sistit ele alıp, kronik nonspesifik sistit, eosinofilik sistit, tüberküloz sistit, insitu karsinomlarda gördüğümüz sistit ve üret-ral sendrom üzerinde duracağız.

## İnterstisyel Sistit (IS)

İlk kez 1887'de Skene bir dizi işeme semptom kompleksi tanımlayarak bu tabloya interstisyel sistit adını vermiştir(27). Daha sonra John Hopkins hastane-sinde bir jinekolog olan Hunner 1914'de "nadir bir mesane ülseri tipi" diye günümüzde Hunner ülseri olarak bilinen lezyonu tarif etmiştir(16,33). Bugün için ise gerek klinik gerekse morfolojik açıdan IS çok az spesifik kriterle karakterize, tanı-sı için daha ziyade doktorun deneyimi ve kişisel tecrübesini gerektiren, büyük öl-çüde başka hastalıkların eliminasyonuna dayanılarak tanısı konabilen bir hasta-lıktır. Genel olarak kronik irritatif işeme semptomlarının, steril ve sitolojik olarak negatif idrarın, karakteristik sistoskopik bulguların görüldüğü ve bu bulgulara yol açabilecek başka bir nedenin bulunmadığı durumlarda IS sendromu akla gelme-lidir(35). IS orta yaşlı kadalarda erkeklere oranla 6-11 kat daha fazla görülür. Nadiren çocuklarda ve yaşlılarda da bildirilmiştir(19,35,50).

Oravisto 1975'de yaptığı epidemiolojik çalışmada IS insidansını 100.000 kadında 18.1, her iki cinste ortak olarak 100.000'de 10.6 olarak bildirmiştir ve her yıl 100.000 kadından 1.2'sine IS tanısı konduğunu ortaya koymuştur(19). National Institute of Health (NIH) ve Interstitial Cytitis Association (ICA)'nın 1987'de yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise 1985 yılında USA da yaklaşık 43.500 kadın hasta olduğunu, tanı kriterleri geniş tutulduğu takdirde de bu sayı-nın 5 katı kadar daha yüksek olabileceği öne sürülmüştür(27). Ağustos 1987'de

IC için çoğunluğun katıldığı "eliminasyon" ve "olası tanı" kriterleri açıklanmıştır(18):

**Tablo 1**

<b>IS'nin Elimine Edildiği Durumlar</b>
- 18 yaşın altı
- Benign ve malign mesane tümörleri varlığı
- Radyasyon sistiti
- Tüberküloz sistit
- Bakteriyel sistit
- Vaginit
- Siklofosamid sistiti
- Üretral divertikül
- Uterus, serviks, vagen ve üretra kanserleri
- Aktif herpes
- Mesane ve alt ureteral taş
- Geceleri 12 saat içinde 5'den az uyanma
- 2'den az nokturi
- Antibiyotik, üriner antiseptik veya üriner analjeziklerle semptomların gerilemesi
- 12 aydan az bir geçmiş
- Ürodinamide saptanan istemsiz mesane kontraksiyonları
- 400 cc'nin üzerinde kapasite ve sensorial "urgency"nin olmayışı
<b>IS'nin tanısının konduğu durum</b>
- Hunner ülseri
<b>Muhtemel Faktörler</b>
- Mesanenin distansiyonuyla ortaya çıkan boşaltılmasıyla geçen ağrı
- Suprapubik, pelvik, üretral, vaginal ve perineal ağrı
- Endoskopide glomerülasyon görülmesi
- Sistometrogram ile kompliansın azalması

Aslında bu kriterler hastalığı tanımlamaktan ziyade yapılan çalışmalarda hasta popülasyonunda standardizasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Hanno 1990'da yaptığı çalışmada kendisi tarafından IS olarak kabul edilen has-



taların % 36'sının NIH kriterlerine uymadığını bildirmiştir(18).

## **Etyoloji**

Etyolojiye yönelik pekçok teori olmasına rağmen günümüzde IS etyolojisi hâlâ açıklığa kavuşmamıştır. Patogenezde suçlanan mekanizmalar; infeksiyon, lenfovasküler obstrüksiyon, nöropati, endokrinopati, psikonörotik anomaliler, infeksiyon dışındaki inflamasyonlar, mesanenin koruyucu tabakasında defekt, idrardaki irritatif maddelerdir.

### **İnfeksiyon**

İlk defa Hunner kronik bakteriel infeksiyonun hematogen yolla mesane duvarını tutması sonucu IS'nin meydana geldiğini iddia etmiştir(5,35). Daha sonra streptokoklar, gram (-) ajanlar, anaerob ve fastidious organizmalar (örn.: gardnerella ve laktobasillus) etyolojide suçlanmış ve mesane duvarındaki infeksiyon etkenlerinin ancak sofistike serolojik, histolojik, immunhistokimya ve elektronmikroskopisi ile saptanabileceği iddia edilmiştir(32,54). Birkaç çalışma dışında infeksiyöz ajanlarla IS arasında direkt veya indirekt ilişki ortaya konmamıştır(35).

1989'da yapılan American Urological Association toplantısında sunulan birçok çalışmada IS etkeni olarak infeksiyöz etkenlerin gösterilemediği ve multipl, uzun süreli antibiyotik tedavisi ile IS semptomlarının gerilemediği bildirilerek bu teori reddedilmiştir(18,32). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda proviral formlar, yavaş üreyen virüsler, retrovirusler de etyolojik etkenler arasında araştırılmıştır. Bunları incelemek amacıyla rekombinan DNA teknolojisi ve insitu hibridizasyon gibi sofistike metodlarla çalışılması gerekmektedir(35).

### **Vasküler ve Lenfatik Obstrüksiyon**

Pelvik infeksiyon ve operasyonlar sonrası IS semptomlarının artması kronik lenfatik obstrüksiyonların ve vasküler yetmezliğin IS sebebi olabileceğini düşündürmüştür(35). Ancak hayvanda lenfatik drenaj ve kan akımını bozan operasyonlar sonrasında IS'nin meydana gelmemesi bu teoriyi çürütmüştür(35).

## **Nöropati**

IS'de ağrının varlığı, intramural ve perivesikal sinir demetleri içinde ve etrafında fokal inflamasyonun görülmesi, hem santral analjezik, hem de antikolinergik özellikleri içeren amitriptilin tedavisinin IS semptomlarını azaltması, 1969'da Meirowsky'nin yaptığı hayvan deneyleri, çeşitli denervasyon operasyonlarıyla semptomların gerilemesi, etyolojide nöropatinin sorumlu olabileceğini akla getirmiştir(15,17,35).

Birkaç çalışmada mesanede lamina propria ve kas tabakasında sempatik akımın arttığı, sempatik nörotransmitterler olan vazoaktif intestinal polipeptid ve nöropeptid Y metabolizmasında artış olduğu gösterilmiştir(15,23,35).

Artmış sempatik aktivasyon mast hücre proliferasyonuna, kronik steril inflamasyona, histaminin mast hücrelerinden deşarjına yol açarak IS'nin bir kısım bulgu ve semptomlarını açıklayabilir. Denervasyon ameliyatlarıyla semptomların gerilemesi de bu teoriye önemli destek sağlamaktadır(15).

## **Endokrinopati**

Ooferektomi sonrası semptomların artması, erkeklerde, çocuklarda ve yaşlı kadınlarda IS'nin nadir görülmesi gebelikte ve oral kontraseptif kullanımında semptomların değişkenlik göstermesi seksüel hormonların etkinliğini gündeme getirmiştir(35). Ancak bu hipotez deneysel ve klinik olarak desteklenmemiştir.

## **Psikonöroz**

Hunner 1930'da, Bowers 1958'de, Walsh 1978'de IS hastalarında belli bir kişilik yapısının olduğunu iddia etmişlerdir, ancak bugün birçok yazar IS'de rastlanan kişilik yapısının uzun süren ve ağır semptomlar nedeniyle geliştiğini inancını paylaşmaktadır(35).

## İnflamasyon (Otoimmünite)

IS'nin daha ziyade orta yaşlı kadınlarda görülmesi, romatoid artrit, SLE, Hashimoto tiroiditi gibi diğer otoimmün hastalıklarla bir arada olan vakaların bildirilmesi, bazı IS hastalarında ilaç hipersensitivitesi ve atopik reaksiyonların gözlenmesi immunolojik etyolojiyi gündeme getirmiştir(1,35). Hümorale ve hücreli immünite araştırılmış ve çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Jokinen 1972'de, Rosin 1979'da % 54-85 IS hastasında ANA (+)'liği olduğunu, % 85 vakada antinükleer antikorların serumda yükseldiğini, Silk 1970'de % 45 IS'de serumda spesifik antimesane antikorlarında yükselme olduğunu iddia etmiştir(35). Buna karşın Anderson 1989'da ANA(+)'liğinin IS de % 46, diğer mesane patolojilerinde % 29 oranında rastlandığını, organa spesifik antimesane antikorlarında ve organa spesifik olmayan antikorlarda anlamlı bir yükselmenin bulunmadığını göstermiştir.(1).

Bazı çalışmalarda mesane duvarında uroteliumda, lamina propria, damarlar etrafında immunglobulin depolanmaları olduğu bildirilmişse de(16,35,55), bu birikimin belli bir patern oluşturmadığı, kontrol grubuyla anlamlı bir farklılık göstermediği, dolayısıyla bu birikimlerin nonspesifik olduğu öne sürülmüştür(18,35,36).

IS'de idrarda da otoantikor saptanmamıştır(37). Ancak Matilla 1990'da elastin mikrofibrillerine karşı otoantikor gelişiminin IS de rastlandığını iddia etmiştir(1,35). Ayrıca sistoplasti geçiren hastalarda reküran IS nin intestinal segmentlerde görülmesi, steroidale ve nonsteroidale antiinflamatuar ajanlar ve immunosupresivler ile yapılan tedavilerde sonuç alınamaması IS nin bir otoimmün hastalık olduğu yönündeki görüşleri desteksiz bırakmıştır(36).

Sonuçta IS de dolanan antikorların önemi ve spesifitesi pek anlaşılammıştır(16). Immunglobulin depolanmalarının da dolaşan antikorların absorpsiyonuna bağlı meydana geldiği ve nonspesifik olduğu düşünülmektedir(1,35).

Bütün bu bilgilerin ışığında immunolojik teori geri plana itilmiş ve immunolojik aktivasyonun başka bir mekanizmayla meydana gelen doku zararına sekonder cevap olduğu görüşleri yoğunluk kazanmıştır(35).

IS hastalarında mesane duvarında rastlanan inflamatuvar hücrelerin immunhistolojik fenotiplenmeleri çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır(18,31,37). Hanno IS'de immunhistolojik fenotip açısından belirgin bir özellik saptamamış(18), ancak MacDermott üroteliumda CD<sub>8</sub>, lamina propria da CD<sub>4</sub> hakimiyeti olduğunu iddia etmiş ve bu sonuca dayanarak IS nin lümenden kaynaklanan nedenlerle meydana gelmediği savını öne sürmüştür(31).

Oravisto 1980'de anne-kızda ve monozigot kız ikizlerde IS tanımlamış(6) ve bunun üzerine IS etyolojisinde genetik faktörler araştırılmaya başlanmıştır. HLADR-6 ile IS arasında anlamlı bir ilişki kuran yazarların yanısıra HLDR ekspresyonunun anlamlı olmadığını iddia edenler de olmuştur(37).

### **Mesane Yüzeyin Örtün Tabakada Defekt ve İdrardaki Toksik Ajanlar**

Üroteliumun lüminal yüzeyini örten sulfonlanmış glikozaminoglikan (GAG) mikroorganizmaların, kanserojenlerin, kristallerin, idrarda bulunan toksik maddelerin yüzeye tutunup duvar içine absorpsiyonunu engelleyen bir barier oluşturur(35). GAG tabakasındaki hasara bağlı idrardaki değişik maddelerin subepitelial mesafeye sızdığı, inflamatuvar süreç başlattığı birçok yazar tarafından iddia edilmiştir(19,40,43). Dilworth, Fowler ve Dulwood sızan bu maddenin Tamm-Horsfall proteini olduğunu göstermiştir(9,35).

Bugün kuvvetli destekleyici kanıtlar olmasa da IS etyolojisi için en ilgi çekici hipotez mesane yüzeyindeki defekt ve bu defekte bağlı mesane duvarının idrar içeriğindeki maddelerden zarar görmesidir. Zamanla böyle bir kronik sızıntının hastalığın ilerlemesine sebep olacağı ve muhtemelen otoimmün komponentin de sekonder olarak patogeneizde rol alacağı iddia edilmektedir(35,40).

Hastaların kendi idrarlarıyla yapılan yama testlerinde meydana gelen pozitif cilt reaksiyonu alerjiden ziyade toksik reaksiyon olup IS etyolojisinde idrardaki toksik maddelerin rolünü daha da ortaya çıkarmıştır(25).

### **Klinik Belirtiler**

Başta gelen IS semptomları; gece ve gündüz varolan sık idrar yapma,

urgency (=acil olarak idrar yapma, sıkışma hissi), nokturi, miksiyonla kaybolan suprapubik ve pelvik ağrı, disparonidir(1,16,19,35,36,54). İnfeksiyonlarda ve neoplazmalarda sıkça rastlanan yanma hissi IS de nadiren görülür(36). İnkontinans ise pek sık rastlanmaz, rastlandığında ise urgency tipindedir(35).

Gerçek üriner retansiyon son derece nadirdir, çoğunlukla medikasyona bağlı meydana gelir(35). Hematüri de IS de sık rastlanan bir bulgu değildir. Pelvik ve nörolojik fizik muayene normal bulgular verir(36). Nadiren bazı hastalarda anterior vaginal hassasiyete rastlanır(35). İdrar analizleri genellikle normaldir. Bazen 1/3 hastada hafif piyüri görülebilir (Bir büyük büyütmede 5-10 lökosit) çok nadir olarak bu sayı 10'un üzerine çıkar(36). İdrar kültürü IS tanısını koyabilmek için mutlaka steril olmalıdır. Maskell ve Wilkins sofistike kültür teknikleriyle bakteriel ve parazitik etkenlerin bulunabileceğini iddia etmiştir(32,54). Ancak birçok yazara göre bu bulgu çok küçük bir hasta grubu için geçerlidir(34).

## **Sistoskopi**

IS tanısında spesifik diagnostik kriterlerin bulunmayışı sistoskopiye tanı için gerekli kılmaktadır. Tipik sistoskopik bulguların birçoğu diğer mesane patolojilerinde de rastlanır(19,27,35). Hunner ülseri ve azalmış mesane kapasitesi (400 ml altında) klasik (ülserli) IS için 2 tipik bulgudur. Aslında ülser terimi biraz yanıltıcıdır, çünkü bu lezyon bilinen kronik ülser değildir; mukoza ve submukozanın incelmış görüldüğü bir alandır ve çoğunlukla yüzeyi fibrin veya koagulumla örtülüdür(27). Messing ve Stamey'in erken IS diye tanımladığı ülsersiz, normal mesane kapasitesine sahip IS'lerde ise sistoskopide multipl glomerülasyonlar (Strawberry hemorajiler) görülür(36). Glomerülasyon toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiel hemorajiler şeklinde gözlenir. Redistansiyon ile daha geniş hemorajik alanlar meydana gelir(5,19,27). Ülserler genellikle kubbede lokalizedir. Trigon tipik olarak korunmuştur(5). Sistoskopik bulgular ile semptomların yoğunluğu arasında korelasyon yoktur(35,36).

## **Histopatoloji**

Bazı yazarlar IS de nonspesifik morfolojik bulguların varlığına işaret ederek patolojinin rolünün tanıda çok kısıtlı olduğunu vurgularken(35,36), bazı ya-

zarlar ise biopsinin diğer önemli hastalıkların (örn.: insitu karsinom) eliminasyonu açısından önemli olduğunu iddia etmişlerdir(19). Ancak 1990'da Johansson'ın kapsamlı çalışmasında IS de ışık mikroskopisinde gözlenen bulgular incelenmiş ve 2 klinik IS subtipinde (ülserli-klasik ve ülersiz, erken IS) birbirinden farklı ancak karakteristik histopatolojik bulguların varlığı gösterilmiştir(27). Klasik tipte, üls erli alandan alınan biopside yüzeyleri çoğunlukla eksüda ile kaplı kama şeklinde mukoza kaybı görülmüştür(27,50). Bu kısımda epitel ya tamamen kaybolmuş ya da eksüda içinde kalıntı halinde izlenmiştir. Ülser tabanında granülasyon dokusu çoğunlukla mevcuttur. Ülserin çevresindeki mukozada ise ürotelium incelmış, bazı alanlarda tamamen dökülmüştür(2,19,27). Nadiren çevre mukozada metaplazik değişikliklere de rastlanır(1,27). Erken IS ise mukoza rüptürü ve bu alanda submukozada hemorajilerle karakterizedir. Lamina propriada granülasyon dokusu veya mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu da mevcuttur.

Ayrıca IS de lamina propriada Tamm-Horsfall proteini olduğu iddia edilen proteinöz madde birçok yazar tarafından tanımlanmıştır(9,16,25). Bütün bunların dışında damar duvarlarında değişiklikler, vaskulit, lamina propria ve kas tabakasında fibrozis, perinöral mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu da tarif edilmiştir(16,25,27,35,36). Yapılan çalışmalarda IS'de mesane duvarında mast hücreleriyle ilgili çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kimi yazarlara göre IS de detrusor mastozitozisi tanı için en önemli bulgu iken, bazı yazarlar da diğer mesane patolojilerinde de mast hücre artışının bulunduğu, bu nedenle derin tabakalarda mast hücrelerinin varlığının IS için spesifik sayılamayacağını öne sürmüşlerdir(7,18,35).

IS de direkt immunfloresan ve immunoperoksidaz yöntemleriyle immunglobulin depolanmaları literatürde bildirilmiştir(1,16,35,55). Ayrıca özel boya teknikleri ve ultrastrüktürel olarak araştırılan GAG tabakasında yer yer incelmeler de tarif edilmiştir(2,16,25,55).

## **Tedavi**

Bugün için IS de tam şifa sağlayacak veya etkili bir tedavi söz konusu değildir. IS tedavisi 2 ana başlık altında özetlenebilir: Medikal ve Cerrahi Tedavi.

Medikal tedavide antiinflamatuvar, antispazmodik, antihistaminik, kas gevşeticiler, yüzey epitelinde koruyucu tabaka oluşturmak amacıyla kullanılan sodyum pentosanpolisülfat (Elmiron) gibi heparin analogu, antidepresan ve analjezik etkisi olan amitriptilin, mast hücrelerinin aktivasyonunu durduran nalmeferen, DMSO (Dimethylsulfoxid), silvernitratt, klorpaktın, WCS-90, nifedipin denenmektedir(4,5,11,14,17,19,20,24, 39,42,43).

Ağrıyı gidermek amacıyla bazı merkezlerde transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu (TENS) kullanılmaktadır(10).

Bütün bu ajanlara karşı cevap bugün için tartışmalıdır.

Cerrahi tedavide de mesane augmentasyonu, üriner diversiyon, lumber sinir kökü dekompresyonuna yönelik cerrahi, substitisyonel sistoplasti, uterosakral ligaman rezeksiyonu uygulanmaktadır(15,19,38,52,53).

## Üretral Sendrom

Sık idrar yapma, "urgency", dizüri, suprapubik veya sırt ağrısı, idrar yaparken duraklama gibi semptomları olan ancak objektif ürolojik bulgusu bulunmayan, genellikle kadınlarda rastlanan bir sendromdur(18,35,54).

Bu tariflenen semptomlar üriner infeksiyonlar, tümörler, taşlar, IS ve diğer birçok hastalıkta da gözlenebilir. Karışıklığı engellemek amacıyla bu hastalık için birtakım kurallar belirlenmiştir: Başlangıç ve orta akım idrar analizlerinin negatif ve idrarın steril olması, üretral swab kültürlerinde trichomonas, mikobakter, mantar, Chlamydia, Ureaplasma, N.gonore ve diğer bakteriel patojenlerin ürememesi, sitolojik olarak normal idrar ve idrar lavajı, malignite, kondilomata, divertikül, IS ve eosinofilik sistit gibi kronik sistler için tipik histolojik ve sitolojik bulguların bulunmayışı, SLE gibi kollagen doku hastalığı olmaması, hikayesinde karnın alt bölgesine, pelvise veya vagene travma hikayesinin bulunmaması, radyoterapi görmemiş olması, toksik ajanlara maruz kalmaması, reküran bakteriüri veya infeksiyonların olmaması, pelvik, jinekolojik muayenede, radyolojik tetkiklerde herhangi bir patolojinin saptanmaması üretral sendrom tanısını düşündürmelidir.

Birçok yazar, bu sendromun daha ziyade kadınlarda ve reproduktif dönemde olduğunu, nadiren çocuklarda da görüldüğünü bildirmiştir(35).

"American Board of Urology" tarafından sertifika verilmiş 127 ürolog (1987) IS'yi gözden geçirirken "ağrılı mesane sendromu" ve steril idrar olan bir grup hastaya rastlamışlar, ancak bu hastaları IS kriterlerine de uyduramamışlar, kronik irritatif işeme semptomlarına sahip olan bu hastalara "üretal sendrom" tanısı koymuşlardır(35).

Etyolojide uretral obstrüksiyon (uretral stenoz veya uretrada glandüler genişlemeye bağlı), infeksiyon, nörogenik faktörlere bağlı eksternal uretral sfinkterde spasm, psikojenik faktörler hormonal dengesizlik, sindirilmiş veya çevresel kimyasal maddeler, alerji suçlanmış ancak obstrüksiyon, infeksiyon ve psikojenik faktörler dışında hiçbirisi fazla destek görmemiştir(35).

Uretral sendromda histolojik bulgular ise nonspesifik kronik sistit şeklinde olduğu öne sürülmektedir(54).

## **Eosinofilik Sistit**

İlk defa 1960'da Palubinskas ve Brown tarafından tanımlanan eosinofilik sistit oldukça nadir rastlanan bir hastalık olup bugüne kadar literatürde 43 vaka bildirilmiştir(26,51).

Klinikte birkaç hafta süren multipl ataklar halinde seyreden, ani dizüri, sık idrar yapma, gros hematüri ve suprapubik ağrı şeklinde kendini gösterir(22,26,51). Literatürde ataklarla seyretmeden ani başlayan sık idrar yapma semptomlarına yol açan eosinofilik sistit vakalarında bildirilmiştir(22).

Sistoskopide mesane mukozasında ödem, submukozal kanama, bazen ülserasyon, papiller lezyon veya kadifemsi eritematöz plaklar gözlenir(51). Bu bulgulara ataklar sırasında rastlanır. Ataklar arasında ise lezyonlar geriler(22).

Eosinofilik sistit özellikle sistoskopik bulguları nedeniyle mesane neoplazileri ile sıkça karışır(51). Ancak eosinofilik sistitin mesane kanseriyle birarada



görülebildiğini de unutmamak gerekir(22,51). Bunların dışında literatürde bildirilen ve ataklar halinde seyretmeyen vakalar da sıklıkla IS'yi akla getirir(22). Eosinofilik sistitin ayırıcı tanısına hemorajik sistitler ve tüberkülozda alınmalıdır(22).

Etyolojide uzun bir dönem alerji suçlanmış ve yabancı proteinler veya bakterilere karşı allerjik cevabın bu tabloya yol açtığı düşünülmüştür(26). Birçok yazar bu allerjenler üzerinde çalışmış; çeşitli bakteri ve parazitlerin, portakal, domates, çukulata, çay, kahve, inek sütü gibi yiyeceklerin, sodyum warfarin, metisillin, antranilik asid, intravesikal mitomycin C gibi medikasyonların, kondrom, spermidin jeller, vaginal tampon gibi kontakt allerjenlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür(29,44). Daha ziyade kadınlardan ve çocuklardan oluşan bir hasta grubunda hikayelerinde astım bronşiale, atopik dermatit gibi allerjik durumlar, idrarda ve kanda eosinofili, kanda IgE yüksekliği bildirilmiştir(26,49,51).

Daha sonra Hellstrom ve arkadaşları sistemik alerji hikayesi olmayan 16 eosinofilik sistit vakası rapor etmişlerdir(26). Bu hastalarda mevcut bir üriner sistem patolojisine (prostat hipertrofisi, mesane kanseri vb...) bağlı mesane hasarı gözlenmiştir(26).

Bugün için patogenezi sistemik veya lokal ajanlara maruz kalan mesane nin cevabı olarak açıklanmaktadır(26,49) ve eosinofilik sistitin IS, malakoplaki gibi kronik sistitler spektrumunda yer aldığı iddia edilmektedir(26).

Bazı yazarlar eosinofilik sistite eşlik eden eosinofilik gastroenterit de bildirmişlerdir(49).

Eosinofilik sistitin ışık mikroskopik incelemelerinde sistoskopik lezyon saptanan bölgelerden alınan biopsilerde yüzey ülserli ve polimorftan zengin, fibrin ile örtülü olarak gözlenmiştir(3). Lezyonun görülmediği alanlardan alınan biopsilerde ise epitel hiperplastik olup 8 kat hücreden oluşmaktadır. Ultrastrüktürel incelemelerde de epitel üzerinde ince bir GAG tabakasının olduğu görülmüştür(3). Lamina propria da ödem, bol eosinofil polimorf, mast hücreleri, makrofajlar, eritrosit ve nötrofil polimorflar gözlenir(3,22). Bazı vakalarda dev hücrelerin de varlığı bildirilmektedir(3). Lamina propria da superfisial damarların lümenlerinde fibrin trombüsleri gözlenebilir. Diğer damarlar telenjiektazik ve şişkin aktif endotelilerle döşelidir(3). Damar duvarlarında nötrofil polimorfların gözlendiği vasculit bulguları da sıkça rastlanır(3). Damarlarda gözlenen bu değişiklikler kas ta-

bakası içinde de görülebilir(3). Lamina propriada değişik derecelerde kollagen artışı mevcuttur(3,22). Lamina propriadaki değişiklikler sistoskopik olarak lezyon görülmeyen alanlardan alınan biopsilerde daha hafif olmak kaydıyla aynen gözlenir(3). Bazı vakalarda kas nekrozları bildirilmiştir. Çoğunlukla fokal olan kas nekrozları yüzeysel kaslarda nadiren masiftir(22,29).

Eosinofilik sistit tanısında biopsinin yeri çok önemlidir. Ancak biopsiler akut dönemde, atak esnasında alınmazsa, çok sayıda atak geçiren bir hastadan biopsi almışsa morfolojik olarak kronik değişiklikler ve fibrozis eosinofilik sistit için karakteristik olan eosinofilik infiltrasyon ve submukozal ödemi maskeleyebilir. Bu nedenle eosinofilleri daha iyi görebilmek açısından Giemsa boyası yapılması önerilir(22). Eosinofilik sistite eşlik eden skuamöz displazi, karsinoma insitu, üretelial karsinom, anaplastik dev hücreli karsinom bildirilmiştir(22).

Tedavisinde antihistaminikler ve steroid kullanılmakta, densensitizasyon denenmekte, medikal tedaviye cevap vermeyen vakalarda ise üriner diversiyon önerilmektedir(29,49,51).

## **Kronik Nonspesifik Sistit(45,50)**

Tekrarlayan veya persistan akut sistit atakları kronik inflamatuvar değişikliklere yol açar. Uretranın kısalığı nedeniyle daha ziyade kadınlarda görülen kronik nonspesifik sistitlerde etyolojide sıklıkla E.coli, stafilokokus aureus, streptokokus faecalis, proteus, pseudomonas auriginosa gibi bakteriyel, herpes virus, adenovirus gibi viral, actinomyces, candida gibi fungal infeksiyonlar rol oynar. Bunların dışında instrumentasyon, mekanik travma, fekal kontaminasyon, prostatik obstrüksiyon ise diğer etkenlerdir. Kronik nonspesifik sistitler asemptomatik olabildikleri gibi şiddetli semptomlara da yol açabilirler. Bakteriüri vakalarının bir kısmında gözlenir.

Tanı için orta akım idrarın mikrobiyolojik incelemesi, uretral kateterizasyon, suprapubik mesane aspirasyonu, mesane yıkantısı gibi teknikler kullanılmaktadır.

Sistoskopide herhangi bir patoloji görülmeyebileceği gibi lenfositik infiltr-

rasyonun yoğun olduğu vakalarda trigonda pembe-gri nodüller gözlenir. Mesane duvarı ileri dönemde kalınlaşmış ve lüminal yüzde nedbeler nedeniyle girintili, çıkıntılı olarak izlenir.

Mikroskopik incelemede epitel hiperplastik, nadiren ülseredir. Uzun süren vakalarda irregüler hiperplazi alanları polipoid görünüm alabilir ve sıkça skuamöz metaplazi rastlanır.

Lamina propria genişlemiş olup fibroz dokuda normale oranla artış vardır. Lamina propriada konjesyon, damar duvarında kalınlaşma ve yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenir. İltihabi infiltrasyonu oluşturan hücreler lenfosit, plazmosit, seyrek eosinofillerdir. Aktivasyon döneminde nötrofil polimorflara da rastlanır. İltihabi hücreler bazen kas tabakası içinde de uzanır. Bazen de lamina propriada lenfositlerin oluşturduğu germinal merkezleri belirgin foliküllere rastlanır.

## **Tüberküloz Sistit**<sup>(50)</sup>

Genitoüriner infeksiyonların nadir nedeni olan tüberküloz sıklık sırasına göre böbrek (% 61), üreter (% 19), mesane (% 16)'yı tutar. Genellikle akciğer tüberkülozunu takiben 5-10 yıl sonra genitoüriner tüberküloz görülür. Basiller çoğunlukla hematogen yolla böbreğe gelir, böbrekteki granülom ve kavernlerin alt üriner traktusa açılmasıyla üreter, mesane ve uretrayı da tutar. Nadiren prostat, seminal vezikül veya epididimden hematogen yayılım ile tüberküloz sistit oluşur. Sistoskopide akut fazda ureter orifisleri hiperemiktir. Mukozada eksüdasyon, ülserasyon, uzun süren vakalarda fibrozis ve kontraktür görülebilir. Mikroskopik olarak lamina propriada kazeifikasyon nekrozlarını çevreleyen epiteloid histiosit ve dev hücrelerden oluşan granülomlar gözlenir. Bu alanlarda genellikle yüzey epiteli ülseredir. Uzun süren vakalarda bağ dokusu gelişimi gözlenebilir. Kesin tanı için kültürde aside dirençli basiller üretilmelidir.

Tedavi amacıyla antitüberküloz medikasyon uygulanır. Ancak aşırı ağrı yakınması olan, medikal tedaviye cevap vermeyen, hayatı tehdit eden hematüriye yol açan vakalarda ise cerrahi tedavi tercih edilir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 1991 - Şubat 1993 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na irritatif mesane şikayetleri olan değişik yaş grubundaki hastaların mesanelerinden alınan 43 adet cold-cup, 9 adet rezeksiyon metaryeli, kontrol grubu oluşturmak amacıyla mesane ile ilgili yakınması olmayan 16'sı postmortem 17 mesane biopsisi Bouin ya da % 10 formalinde fikse edilerek rutin işlemlerden geçirildi. Lamlar HE, PAS-Van Gieson, Toluidin mavisi, Masson boya yöntemleriyle boyanarak incelendi. Ayrıca 48 vakada ise ani dondurma sonrası direkt immunfloresan yöntemi ile IgA, IgM, IgG ve fibrinogen birikimi araştırıldı.

PAS-Van Gieson boyası ile yüzeyde pembeye boyanan non-asid mukopolisakarid tabaka ve kahverengi-turuncuya boyanan proteinoz madde birikimi olup olmadığı incelenmek istendi(16). Toluidin mavisi mast hücrelerini, Masson ise bağ dokusu artışını göstermek için kullanıldı.

Morfolojik değerlendirme yapılırken her olgu için aşağıda belirtilen özellikler kaydedildi:

**1- Üroteliumun durumu:** Kontrakte bir mesanede üroteliumun 6-7 kat, distansiyonda ise ortalama 3 kat oluşturduğu dikkate alınarak değerlendirme yapıldı(46). 7 katın üzeri hiperplastik, şemsiye hücrelerinin görülmediği kontrakte mesanede 3-4 kat atrofik olarak değerlendirildi. Çeşitli kesitlere karşın üroteliumun hiç görülmediği durumda epitel tamamen dökülmüş olarak değerlendirildi. Üroteliumda metaplazik değişiklikler (skuamöz metaplazi, intestinal metaplazi, nefrojenik metaplazi), displazi (hafif, orta, ağır), yüzeyde fibrin varlığı, şemsiye hücreleri üzerinde PAS-Van Gieson ile pembe boyanan glikozaminoglikan (GAG) tabakasının varlığı araştırıldı. Ürotelium mukoza rüptürü olarak adlandırılan "V" şeklindeki yüzeyel ülserasyonlar açısından incelendi ve ürotelium içine

giren iltihabi hücreler (lenfosit, mast hücreleri) araştırıldı.

## 2- Lamina Propria

- **Submukozada ödem:** Üroteliumun hemen altındaki hücreden ve liften yoğun lamina propriada ve onun derinindeki gevşek bağ dokusunda gevşeme kaydedildiğinde ödem olarak değerlendirildi ve gevşemenin az ya da çok çokluğuna göre (+; +++) olarak derecelendirildi.

- **Submukozada hemoraji:** Ürotelium altında ekstrasvaze küçük eritrosit topluluklarının varlığı kaydedildi.

- **İltihabi hücre infiltrasyonu:** Lamina propriada polimorf nüveli lökosit, lenfosit, plazmosit, eosinofil ve Toluidin mavisi ile mast hücresi araştırıldı. Polimorf nüveli lökosit lenfosit plazmosit ve eosinofil infiltrasyonu hücre yoğunluğuna göre (+; +++) değerlendirildi. Mast hücreleri büyük büyütme ile lamina proprianın tamamı taranarak ve bir büyük büyütmedeki mast hücrelerinin ortalaması alınarak sayıldı.

- **Granülasyon dokusu:** Özellikle epitelin tamamen döküldüğü alanlarda arandı.

- **Bağ dokusu artışı:** Kontrollerin özellikleri dikkate alınarak Masson boya yöntemi ile lamina propriada bağ dokusu artışı (+; +++) olarak derecelendirildi.

- **Proteinöz madde varlığı:** Lamina propriada PAS-Van Geison boyası ile kahverengi boyanan homojen proteinöz madde varlığı araştırıldı.

- **Vaskülit:** Küçük ve orta çaplı damar duvarında nötrofil polimorf, lenfosit, fibrinoid nekroz, damar çevresinde ekstrasvaze eritrositler, lümenlerinde fibrin trombüsleri arandı.

## 3- Kas Tabakası

- **İltihabi hücre infiltrasyonu:** Kas demetleri arasında nötrofil polimorf, lenfosit, plazmosit infiltrasyonu (+; +++)'e kadar derecelendirilerek belirtildi.

Toluidin mavisi ile mast hücre sayımı lamina propriada olduğu gibi yapıldı ve bir büyük büyütmede ortalama mast hücre sayısı her olgu için ortaya kon-

du.

- **Bağ dokusu artışı:** Kas demetleri arasında bağ dokusu artışı (+; +++)'e kadar derecelendirilerek kaydedildi.
- Kas tabakasında ödem: Lipomatozis gibi diğer bulgularda kaydedildi.

4. Olgular perinöral iltihabi hücre infiltrasyonu açısından incelendi.

Uygulanan direkt immunfloresan tekniği ile urotelium içinde, sitoplazmada ve arasında IgA, lamina propriada yaygın ve subepitelial lineer tarzda, fibrinogen, damar duvarında IgM depolanması olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca IgG depolanması olup olmadığına da bakıldı.

Mikroskopik incelemede, (1) epitelin tamamen ya da kısmen döküldüğü veya genelde atrofik olduğu, (2) GAG tabakasının tamamen veya çoğu alanda ortadan kalktığı, (3) lamina propriada belirgin (++; +++) ödem, (4) belirgin (++; +++) damarlanma, (5) proteinöz madde birikimi ve lenfosit ağırlıklı iltihabi infiltrasyonun görüldüğü, (6) kas tabakasında ve lamina propriada belirgin mast hücre artışının saptandığı, bu morfolojik bulgulara ek olarak, (7) immunfloresandada birikimin gözlemlendiği vakaları IS olarak değerlendirdik.

Morfolojik olarak IS düşünmemize rağmen klinik semptomlar ve sistoskopik bulgular açısından IS olarak değerlendirilmeyen vakaları klinik ile uyumsuz IS adı altında topladık.

Epitelin (1) normal veya kısmen normal, (2) kısmen atrofik, (3) küçük bir alanda dökülmüş olduğu, (4) GAG tabakasının çoğu alanda veya her alanda izlendiği, (5) lamina propriada lenfosit, plazmosit ağırlıklı iltihabi infiltrasyonun, (6) hafif (+) damar artışının ve (7) hafif (+) ödemin gözlemlendiği, (8) proteinöz madde birikiminin rastlanmadığı, bu morfolojik bulgulara ek olarak, (9) immunoglobulin birikiminin saptanmadığı vakaları kronik nonspesifik sistit olarak değerlendirdik.

Epitelin hiperplastik veya dökük olduğu, GAG tabakasının yüzeyde seçilebildiği, lamina propriada bol miktarda eosinofil, seyrek nötrofil polimorf ve lenfosit, damar artışı, belirgin ödem görüldüğü, vaskülit saptandığı, proteinöz madde birikimine rastlanmadığı vakalarımızı eosinofilik sistit olarak değerlendirdik.

İdrar kültürlerinde tüberküloz üretilmesine, antitüberküloz tedavisine iyi yanıt vermesine dayanarak 2 vakayı tüberküloz sistit olarak inceledik.

Klinik ve morfolojik olarak IS düşünülen ancak sistoskopisi normal olan 1 vakayı ureteal sendrom olarak değerlendirdik.

Çalışma grubunda yer alan hastalar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji ABD tarafından izlendi; semptomatolojik, sistoskopik incelemeler yapılarak biopsi sonrası tanılara yönelik tedavi uygulandı.

İstatistik çalışmalarında değişik gruptaki karakterler arasındaki farkın anlamlılığı Student T testi,  $\chi^2$  testi ve Fischer kesin olasılık testi ile araştırıldı.



## **BULGULAR**

69 hastadan alınan doku örnekleri gereç ve yöntem de belirttiğimiz sistit kriterleri ve çeşitli parametreler açısından incelendi. Vakaların 18'i (% 34.6) klinik bulgularıyla uyumlu IS, 5'i (% 9.6) klinik bulgularıyla uyumsuz IS idi. 20 vaka (% 38.5) klinik bulgularla uyumlu kronik nonspesifik sistit, 2'si (% 3.8) eosinofilik sistit, 2'si (% 3.8) idrarda tüberküloz kültürünün pozitif olması nedeniyle tüberküloz sistit idi. 3 vaka (% 5.8) insitu karsinom, 1'i (% 1.9) klinik bulgularla IS düşünlmesine karşın morfolojik bulgularımızla kronik nonspesifik sistit ve 1 vakada (% 1.9) klinik ve sistoskopik bulgularıyla üretral sendrom olarak değerlendirildi.

### **Vakaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı**

Klinik bulgularla uyumlu IS yaş sınırları 18 ile 70 olup yaş ortalaması 39.7 idi. 18 vakanın 14'ü kadın, 4'ü erkekti. Kadın/Erkek oranı 3.5/1 idi. Klinik ile uyumsuz IS vakalarında yaş sınırları 30 ile 78 olup yaş ortalamaları 46 idi. 5 vakanın 3'ü erkek, 2'si kadın idi. Erkek/kadın oranı 1.5/1 idi. Klinik ile uyumlu kronik nonspesifik sistit vakalarında yaş sınırı 18 ile 63 olup, yaş ortalaması 39.8 idi. 20 vakanın 15'i kadın, 5'i erkekti. Kadın/Erkek oranı 3/1 idi. Eosinofilik sistit vakalarının biri kadın, biri erkek idi. Yaşları 52 ve 69 idi. 2 tüberküloz sistit vakası 2'si de kadın olup yaşları 50 ve 20 idi. 3 insitu karsinom vakasında yaş sınırları 58 ve 70 idi, yaş ortalaması 63'tü. Vakaların hepsi erkekti. 1 uretral sendrom vakası ise 25 yaşında olup kadın idi.

### **Makroskopik bulgular**

Klinik ile uyumlu IS vakalarından sadece 3 adet parsiel ve total sistektomi materyalimiz vardı. Vakaların 2'sinde mesane mukozasında küçük yüzeysel doku defektleri, ödemli ve hiperemik görünüm mevcuttu. Diğerinde ise geniş he-



morajik alanlar, belirgin trabekülasyon, mukozada birkaç alanda bül oluşumu ve ödem dikkati çekti (Resim 1,2,3).

### **Mikroskopik Bulgular**

18 klinik ile uyumlu IS'de ürotelium incelendiğinde 10'unda (% 55.6) epitelin tamamen döküldüğü, 6'sında (% 33.3) kısmen dökülmüş, kısmen atrofik olduğu, 2'sinde (% 11.1) atrofik olduğu saptandı (Resim 4). Vakaların 1'inde (% 5.6) glandüler metaplazi, 1'inde (% 5.6) nefrojenik metaplazi gözlemlendi (Resim 5,6). 2 vakada (% 11.1) ürotelium içine giren 1-2 adet mast hücresi, 3 vakada (% 16.7) lenfosit bulundu (Resim 12). İki vakada üroteliumda geniş eosinofilik sitoplazmik dev hücreler (degeneratif ürotelium) görüldü. PAS-Van Gieson boyasıyla yapılan incelemede GAG tabakası 11 vakada (% 61.1) tamamen kaybolmuş, 6'sında (% 33.3) yer yer kaybolmuş yer yer korunmuş, 1'inde (% 5.6) korunmuştu (Resim 8). Metaplazi gösteren alanlarda GAG mevcuttu (Resim 5). 11 vakada (% 61.1) lamina propriada belirgin (++; +++) ödem, 6'sında (% 33.3) hafif (+) ödem bulundu. 7 vakada (% 38.9) submukozal hemoraji saptandı. 11 vakada (% 61.1) lamina propriada belirgin (++; +++) damarlanma, 2'sinde (% 11.1) hafif (+) damarlanma gözlemlendi. 4 vakada arteriollerde kalınlaşma tespit edildi. 13 vakada (% 72.2) lamina propriada 2 vakada (% 11.1) kas tabakasında hafif (+) fibrozis görüldü. 17 vakada (% 94.4) lamina propriada PAS-Van Gieson ile sarı-kahverengi boyanan homogen yapıda proteinöz madde bulundu (Resim 9,10) Bu madde çoğunlukla genişçe alanda ancak 2 vakada minimal düzeyde olup 2 vakada (% 11.1) ise yüzeyde ve üroteliumun superfisial tabakası içinde de vardı (Resim 9).

Lamina propriada granülasyon dokusu sadece 1 vakada (% 5.6) saptandı. 18 vakada da değişik yoğunlukta iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlandı. 10 vakada (% 55.6) lamina propriada hafif (+) lenfositik infiltrasyon vardı. 3'ünde (% 16.7) lamina properada şiddetli aktivasyon gösteren yoğun kronik iltihap (polimorf (++; +++)), lenfosit (++; +++)), plazmosit varlığı), 5 vakada (% 27.8) ise hafif derecede aktivasyon gösteren yoğun kronik iltihap (polimorf (+) lenfosit (++; +++)), plazmosit varlığı) saptandı. Lamina propriada şiddetli aktivasyon gösteren yoğun kronik iltihaplı bir vakada kas tabakası içinde de (++) notrofil polimorf infiltrasyonu vardı. Bu vaka IS'ye eklenmiş flegmenöz sistit olarak değerlendirildi.

Lamina propriada hafif derecede aktivasyon gösteren yoğun kronik iltihap gözlenen bir vakada yine lamina propriada hafif (+) eosinofil polimorf infiltrasyonu, diğer bir vakada ise lenfoid folikül oluşumu gözlemlendi. Bu vaka foliküler varyantlı IS olarak değerlendirildi. Bir vakada ise mesane duvarında lipomatozis gözlemlendi (Resim 11).

Toluidin mavisi ile lamina propriada bir büyük büyütmeye ortalama mast hücre sayısı en az 1, en fazla 19 olup ortalaması 6.7 idi (Resim 13). Kas tabakasında bir büyük büyütmeye ortalama mast hücre sayısı en az 0, en fazla 18 olup ortalaması 6 idi. 18 vakanın 6'sında mesane kapasitesi düşük (400 cc'nin altında) olup bunlarda bir büyük büyütmeye ortalama mast hücre sayısı lamina propriada en az 2, en fazla 19 olup ortalaması 9.0 idi (Resim 14). Kas tabakasında ise en az 9, en fazla 18 olup ortalaması 12 idi. Mesane kapasitesi normal olan (400 cc'nin üstünde) 12 vakada bir büyük büyütmeye ortalama mast hücre sayısı lamina propriada en az 1, en fazla 5 olup, ortalaması 2.4, kas tabakasında en az 0 en fazla 2 olup ortalaması 1.1 idi. Total sistektomi yapılan 1 vakada ise perinöral lenfosit infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 15). Immunfloresan yöntemiyle 7 vakada (% 38.9) lamina propriada haritavari veya subepitelial lineer tarzda fibrinogen birikimi (Resim 18), 1 vakada (% 5.6) yüzey epitelinde IgA, lamina propriada haritavari fibrinogen birikimi, 1 vakada (%) lamina propriada damar duvarlarında IgM birikimi saptandı. 9 vakada (% 50) IgM, IgG, IgA veya fibrinogen birikimi gözlemlenmedi.

Klinik bulgularla IS düşünülmeyen ancak morfolojik özelliklere dayanılarak IS denen 5 vakanın üroteliumları incelendiğinde 2'sinde (% 40) üroteliumun tamamen döküldüğü, 1'inde (% 20) kısmen dökülmüş, kısmende atrofik olduğu, 2'sinde (% 40) atrofik olduğu saptandı. Bir vakada mukozal rüptür, bir vakada ise hafif displazi görüldü. Ürotelium metaplaziye rastlanmadı. GAG tabakası 2 vakada (% 40) yüzeyde var iken 2 vakada (% 40) hiç yoktu, 1 vakada (% 20) ise yer yer kayıp her yerde korunmuştu. 2 vakada (% 40) lamina propriada hafif (+) ödem, 1 vakada (% 20) belirgin (++; +++) ödem görüldü. 3 vakada (% 60) submukozal hemoraji vardı. 5 vakanın 2'sinde (% 40) lamina propriada hafif (+) 2'sinde (% 40) ise belirgin (++; +++) damarlanma vardı. 4 vakada (%80) fibrozis saptandı. 5 vakanın 5'inde de (% 100) lamina propriada proteinöz madde bulundu. 1 vakada lamina propriada granülasyon dokusu vardı. 5 vakada da değişik

yoğunlukta iltihabi infiltrasyon gözlemlendi. Lamina propriada 1 vakada hafif lenfosit (+) infiltrasyonu, 2 vakada şiddetli (++)/+++ polimorf, (+) lenfosit, (+) plazmosit, 2 vakada hafif (+) polimorf (++)/+++ lenfosit, (++) plazmosit infiltrasyonu saptandı. Lamina propriada bir büyük büyütmeye ortalama mast hücre sayısı en az 1, en fazla 10 olup ortalaması 5, kas tabakasında ise en az 0, en fazla 15 olup ortalaması 6 idi. 6 vakanın 2'sine immunfloresan uygulandı. 1'inde (% 50) fibrinogen lamina propriada subepitelial lineer tarzda gözlemlendi. Diğerinde ise IgA, IgG, IgM ve fibrinojen birikimi saptanmadı.

Klinikte uyumlu kronik nonspesifik sistitlerde ürotelium incelendiğinde 20 vakada 4'ünde (% 20) ürotelium tamamen dökülmüş 4'ünde yer yer atrofik, yer yer dökülmüş 4'ünde (% 20) atrofik, 8'inde (% 40) normal olarak saptandı. 1 (% 5) vakada mukoza rüptürü gözlemlendi. 20 vakanın 4'ünde (% 20) skuamöz metaplazi (Resim 7), 3'ünde (% 15) hafif-orta derecede displazi bulundu. Yüzeyde GAG tabakası 10 vakada (% 50) var iken, 5'inde (% 25) yer yer kaybolmuş yer yer korunmuş, 5'inde (% 25) tamamen kaybolmuştu. Lamina propriada 10 vakada (% 50) hafif (+), 3 vakada (% 15) belirgin (++; +++) ödem vardı. 20 vakanın 8'inde (% 40) submukozada peteşial hemoraji gözlemlendi. Lamina propriada hafif (+) damarlanma 8 (% 40), belirgin (++; +++) damarlanma 3 (% 15) vakada saptandı. 20 vakanın 16'sında (% 80) fibrozis bulundu. 4 vakada (% 20) lamina propriada proteinöz madde görüldü. Bunlardan birinde proteinöz madde yüzeyde de vardı. 2 vakada (% 10) granülasyon dokusu saptandı. 20 vakada da değişik yoğunlukta iltihabi infiltrasyon izlendi. 20 vakanın 13'ünde (% 65) lamina propriada hafif (+) lenfositik infiltrasyon, 5'inde (% 30) hafif aktivasyon [(+) polimorf] gösteren kronik iltihap (lenfosit [++/+++] plazmosit varlığı) 1'inde (% 5) şiddetli aktivasyon gösteren [(+++ polimorf] kronik iltihap [lenfosit (++)/+++ plazmosit varlığı], 2'sinde (% 10) yoğun konik iltihap [lenfosit (++)/+++], plazmosit (+/++) varlığı) saptandı. 2 vakada (% 10) lamina propriada hafif (+) derecede eosinofil polimorf infiltrasyonu gözlemlendi. Bir büyük büyütmeye ortalama mast hücre sayısı lamina propriada en az 1, en fazla 5 olup ortalaması 2.2, kas tabakasında ise en az 1, en fazla 3 olup ortalaması 1.6 idi. Yapılan immunofloresan tetkiklerinde 3 vakada (% 15) fibrinogenin lamina propriada haritavari biriktiği, 17 vakada (% 85) ise IgA, IgM, IgG ve fibrinojenle herhangi bir birikimin olmadığı görüldü.

Kliniğin IS düşündüğü, morfolojik olarak kronik aktif foliküler sistit saptanan vakada (klinik ile uyumsuz kronik nonspesifik sistit) ürotelium atrofik görünümde idi ve bir alanda mukozal rüptür saptandı. Yüzeyde GAG tabakası çoğu alanda korunmuş olmakla birlikte yer yer kaybolmuştu. Lamina propriada hafif submukozal ödem, hafif damarlanma artışı, seyrek nötrofil (+), lenfosit (++) ve plazmosit (++) infiltrasyonu görüldü. Submukozal hemoraji, fibrozis, proteinöz madde birikimi veya granülasyon dokusu saptanmadı. Lamina propriada bir büyük büyütmede ortalama mast hücre sayısı 3 idi. Kas tabakası bu biopside görülmedi. Immun floresan ile birikim saptanmadı.

Kültür ile verifiye edilmiş 2 tüberküloz sistit vakasında ürotelium kısmen dökülmüş kismende normal olarak gözlendi. Her iki vakada da yüzeyde GAG tabakası vardı. Lamina propriada belirgin ödem 2 vakada da saptandı. 1 vakada submukozal hemoraji, 1 vakada lamina propriada hafif damarlanma artışı, 1 vakada da belirgin damarlanma artışı vardı. Vakaların birinde fibrozis, birinde de proteinöz madde birikimi görüldü. 1 vakada lamina propriada hafif lenfositik infiltrasyon, diğerinde ise belirgin polimorf (++) lenfosit (++) plazmosit (++) ve seyrek (+) eosinofil saptandı. Bir büyük büyütmede ortalama mast hücre sayısı her iki vakada da 1 idi. Alınan biopsilerde kas tabakası görülmedi. 2 vakada da immun floresan ile herhangi bir birikim saptanmadı.

2 Eosinofilik sistit vakasından birinde ürotelium tamamen dökülmüş, diğerinde ise hiperplastikti. 1 vakada yüzeyde GAG görülürken diğerinde saptanmadı. Vakalardan birinde epitelde ağır displazik değişiklikler mevcuttu. Vakalardan birinde belirgin submukozal ödem gözlendi. Submukozal hemoraji bir vakada bulunurken lamina propriada her iki vakada da belirgin damarlanma artışı saptandı. Bir vakada lamina propriada damarların duvarlarında fibrinoid nekroz, polimorf infiltrasyonu, lümenlerinde de trombüsler görüldü ve vaskülit olarak yorumlandı (Resim 17). Vakalardan birinde hafif fibrozis saptandı. Her iki vakada da lamina propriada seyrek (+) polimorf, belirgin (++) lenfosit, (++) plazmosit ve çok yoğun (+++) eosinofil nötrofil infiltrasyonu gözlendi (Resim 18). Vakalardan birinde kas tabakasında da seyrek polimorf (+) ve lenfosit (+) infiltrasyonu vardı. Bir büyük büyütmede lamina propriada ortalama 13 (18 ve 8), kas tabakasında da ortalama 4 (8 ve 0) mast hücresi bulundu.

Klinik bulgularıyla IS düşünölmüş ancak sistoskopisinin normal olarak değeriendirilmesinden dolayı üretral sendrom tanısı almış bir vakada ürotelium incelendiğinde yer yer atrofik, yer yer de dökölmüş olduğu gözlendi. Yüzeyde GAG tabakası korunmuştu. Lamina propriada belirgin submukozal ödem (++), submukozal hemoraji, hafif (+) damarlanma, hafif (+) lenfositik infiltrasyon, fibrozis ve proteinaz madde saptandı. Mast hücre sayısı lamina propriada bir büyük büyütmede ortalama 1 idi. Kas tabakası alınan biopside yoktu. Immunfloresan ile lamina propriada subepitelial noktasal fibrinogen birikimi gözlendi.

Insitu ürotelial karsinom tanısı almış 3 vakanın üroteliumları incelendiğinde 2'sinde (% 66.7) insitu alanı küçük bir sahada 1'inde (% 33.3) ise yaygın olarak göröldü. Insitu alanın görölmediği diğer alanlarda ise 1 vakada (% 33.3) ürotelium tamamen dökölmüş, 1 vakada (% 33.3) ise kısmen dökölmüş, kısmen de atrofik olarak saptandı. 2 vakada (% 66.7) skuamöz metaplazi mevcuttu. 2 vakada (% 66.7) yüzeyde GAG tabakası korunmuş olup 1 vakada (% 33.3) ise tamamen kaybolmuştu. Lamina propriada submukozal ödem 1 vakada hafif (+), 1 vakada belirgin (++)/+++ olarak izlendi. Her üç vakada (% 100) submukozal hemoraji vardı. Lamina propriada belirgin damarlanma artışı (++)/+++ 2 vakada (% 66.7) saptandı. 2 vakada (% 66.7) lamina propriada fibrozis, 2 vakada da granölasyon dokusu bulundu 1 vakada (% 33.3) lamina propriada hafif aktivasyon (polimorf (+)), 2 vakada (% 66.7) da şiddetli aktivasyon [polimorf (+++)] gösteren yoğun kronik iltihap (lenfosit +++, plazmosit ++)] göröldü. Mast hücreler lamina propriada bir büyük büyütmede ortalama en az 1, en fazla 5, ortalama 3, kas tabakasında ise ortalama 2 idi. Immun floresanla vakaların hiçbirinde birikim saptanmadı.

17 kontrol vakasından 5'inde (% 29.4) ürotelium tamamen dökölmüş, 1'inde (% 5.9) kısmen dökölmüş, kısmen atrofik, 11'inde (% 64.) normal idi. Yüzeyde GAG tabakası 11'inde (% 64.7) korunmuş, 5'inde (% 29.4) tamamen kayıp, 1'inde ise (% 5.9) yer yer kayıp yer yer korunmuş idi. Lamina propriada 2 vakada (% 11.8) hafif (+) ödem, 1 vakada (% 5.9) hafif damarlanma saptandı. Vakaların hiçbirinde iltihabi infiltrasyon, fibrozis proteinöz madde birikimi gözlenmedi. Mast hücre sayısı bir büyük büyütmede ortalama lamina propriada en az 5, en fazla 18 olup ortalaması 7.6, kas tabakasında en az 1, en fazla 11 olup ortalaması 4.2 idi.

Fisher, kesin olasılık testi ve  $\chi^2$  testi kullanılarak IS ve kronik nonspesifik sistitlerde tamamen dökülmüş, yer yer atrofik yer yer dökülmüş urotelium, GAG tabakasının tamamen kaybı, GAG tabakasının yer yer kaybı, hafif submukozal ödem, belirgin submukozal ödem, submukozal hemoraji, hafif damarlanma, belirgin damarlanma, hafif ve belirgin nötrofilik infiltrasyon, hafif ve belirgin lenfositik infiltrasyon, hafif ve belirgin plazmositik infiltrasyon, hafif eosinofilik infiltrasyon, fibrozis, lamina propriada proteinöz madde varlığı, immun floresanla fibrinogen, birikimi kıyaslandı. Epitelin tamamen dökülmesi, GAG tabakasının kaybı, belirgin submukozal ödem belirgin damarlanma artışı, lamina propriada proteinöz madde varlığı IS'de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hafif damarlanma artışı ise kronik nonspesifik sistitlerde anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Student t testi ile düşük ve normal mesane kapasiteli IS, kronik nonspesifik sistit ve kontrol gruplarında lamina propria ve kas tabakasında mast hücre sayısı artışında anlamlılık araştırıldı. Lamina propriada düşük mesane kapasitesi, IS'de mast hücre sayısındaki artış normal mesane kapasiteli IS'ye ve kronik nonspesifik sistite göre anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Normal mesane kapasiteli IS ve kronik nonspesifik sistitler arasında ise mast hücre artışı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) Kontrol grubunda ise lamina propriada normal mesane kapasiteli IS ve kronik nonspesifik sistite göre mast hücre sayısı anlamlı olarak fazla idi ( $p<0.05$ ). Kas tabakasında ise düşük mesane kapasiteli IS'lerde mast hücrelerindeki artış normal mesane kapasiteli IS'ye, kronik nonspesifik sistite ve kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Normal mesane kapasiteli IS ile kronik nonspesifik sistit arasında kas tabakasındaki mast hücre sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda kas tabakasında da mast hücre artışı normal mesane kapasiteli IS ve kronik nonspesifik sistite göre anlamlı olarak farklıydı ( $p<0.05$ ).

### **Klinik bulgular**

Çalışmamızdaki vakaların kıyaslamalı klinik bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

Klinik ile uyumlu 18 IS vakasında semptom süresi en az 2 yıl, en fazla 25 yıl olup ortalaması 8.2 yıldır. 18 vakanın 16'sında (% 88.9) pollaküri, 12'sinde (% 66.7) suprapubik ağrı, 12'sinde (% 66.7) urgency ve urge-inkontinans, 10'unda (% 55.6) dizüri, 12'sinde (% 66.7) nokturi, 2'sinde (% 11.1) hematüri, 1'inde

(% 5.6) stress inkontinans, 3'ünde (% 16.7) uretral ağrı şikayetleri vardı. Mesane kapasitesi 6 (% 33.3) vakada düşük (400 cc'ün altı), 13 vakada (% 72.2) ise normal bulundu. Sistoskopide 12 vakada (% 66.7) glomerülasyon ve peteşiel kanama, 5'inde (% 27.8) damarlanma, 1'inde (% 5.6) ileri derecede trabekülasyon gözlemlendi.

Kliniğin IS düşünmediği ancak morfolojik özellikleriyle IS olarak değerlendirilen 5 vakada semptom süresi en az 1 yıl, en fazla 4 yıl olup ortalaması 2 yıl idi. 5 vakanın 4'ünde (% 80) pollakiüri, 2'sinde (% 40) urgency ve urge-inkontinans, 4'ünde (% 80) dizüri, 4'ünde (% 80) nokturi, 1'inde (% 20) hematüri, 2'sinde (% 40) stres inkontinans, 1'inde (% 20) uretral ağrı saptandı. 2 vakada geçirilmiş operasyon hikayesi vardı. 5 vakanın tümünde (% 100) mesane kapasitesi normaldi. Sistoskopide 5 vakanın 3'ünde (% 60) peteşiel kanama görülürken 2'si (% 40) normaldi.

Klinikle uyumlu 20 kronik nonspesifik sistit vakasında semptom süresi en az 1 ay, en fazla 7 yıl, ortalama 2.7 yıldır. 20 vakanın 20'sinde (% 100) pollakiüri, 11'inde (% 55) suprapubik ağrı, 8'inde (% 40) urgency ve urge-inkontinans, 11'inde (% 55) dizüri, 12'sinde (% 60) nokturi, 4'ünde (% 20) hematüri, 4'ünde (% 20) stres inkontinans, 1'inde (% 5) hesitancy (idrar akımında duraklama) saptandı. 6 vakada (% 30) geçirilmiş operasyon hikayesi vardı. Vakaların 19'ünde (% 95) mesane kapasitesi normal, 1'inde (% 5) düşüktü. Sistoskopide 2 vakada (% 10) glomerülasyon, 3 vakada (% 15) damarlanma artışı bulundu. 16 vakada (% 80) ise normaldi.

2 Eosinofilik sistit vakasında semptom süresi birinde 15 yıl, diğerinde 3 yıl idi. 2 vakanın 2'sinde (% 100) pollakiüri, 1'inde (% 50) suprapubik ağrı, 1'inde dizüri (% 50), 2'sinde de reküran hematüri, atakları (% 100) vardı. Vakalardan biri 7 yıl önce urotelial karsinom nedeniyle parsiel sistektomi geçirmiş ve radyoterapi görmüştü. Mesane kapasiteleri vakaların birinde normal, diğerinde düşüktü. Sistoskopide ise her iki vakada kadifemsi görünüm izlendi.

Kültürleriyle verifiye 2 tüberküloz sistitte semptom süresi 3 ve 4 yıldır. 2 vakanın 2'sinde pollakiüri, 1'inde suprapubik ağrı, 2'sinde urgency ve urge-inkontinans, 2'sinde dizüri, 1'inde nokturi, 2'sinde hematüri, 1'inde stress inkonti-

nans, 1'inde hesitancy saptandı. Her iki vakanın mesane kapasitesi normaldi. Sistoskopide 2 vakada da damarlanma artışı vardı.

Insitu urotelial karsinom tanısı olan 3 vakada semptom süresi en az 1 yıl, en fazla 4 yıl, ortalama 2.3 yıldır. 3 vakanın 3'ünde (% 100) pollakiüri, 1'inde (% 33.3) suprapubik ağrı, 2'sinde (% 66.7) urgency ve urge-inkontinans, 3'ünde (% 33.3) uretral ağrı saptandı. Her 3 vakada da mesane, kapasitesi düşüktü. Sistoskopide hemorajik alanlar, kadifemsi görünüm ve glomerülasyon 3 vakada da gözlendi.

Uretral sendrom olarak değerlendirilen vakada semptom süresi 9 yıldır. Pollakiüri, suprapubik ağrı, urgency ve urge-inkontinans, dizüri, hematüri şikayetleri vardı. Mesane kapasitesi ve sistoskopi bulgusu normaldi.



**Tablo 1: Morfolojik Parametreler**

	Klinik ile Uyumlu IS		Klinik ile Uyumlu kronik nonspesifik sistit	
Toplam Vaka Sayısı	18		20	
<b>UROTELİUM</b>				
• Atrofik	2/18 (% 11.1)		4/20 (% 20)	
• Dökülmüş	10/18 (% 55.6)		4/20 (% 20)	
• Yer yer atrofik yer yer dökülmüş	6/18 (% 33.3)		4/20 (% 20)	
• Normal	-		8/20 (% 40)	
• Mukozal rüptür	-		1/20 (% 5)	
• GAG tabakası				
• • Var	1/18 (% 5.6)		10/20 (% 50)	
• • Yok	11/18 (% 61.1)		5/20 (% 25)	
• • Yeryer kayıp	6/18 (% 33.3)		5/20 (% 25)	
• Metaplazik değişiklikler				
• • Skuamöz metaplazi	-		1/20 (% 5)	
• • Glandüler metaplazi	1/18 (% 5.6)		-	
• • Nefrojenik metaplazi	1/18 (% 5.6)		-	
• Displazik değişiklikler	-		3/20 (% 15)	
<b>LAMİNA PROPRIA</b>				
Submukozal ödem				
• Hafif	6/18 (% 33.3)		10/20 (% 50)	
• Belirgin	11/18 (% 61.1)		3/20 (% 15)	
• Submukozal hemoraji	7/18 (% 38.9)		8/20 (% 40)	
• Damarlanma				
• Hafif	2/18 (% 11.1)		8/20 (% 40)	
• Belirgin	11/18 (% 61.1)		3/20 (% 15)	
• İltihap hücreleri	hafif (+) belirgin (++/+++)		hafif (+) belirgin (++/+++)	
• PNL	5/18 (% 27.8)		3/18 (% 16.7)	
• Lenfosit	10/18 (% 55.6)		8/18 (% 44.4)	
• Plazmosit	2/18 (% 11.1)		4/18 (% 22.2)	
• Eosinofil	1/18 (% 5.6)		-	
• Granülasyon dokusu	1/18 (% 5.6)		2/20 (% 10)	
• Fibrozis	13/18 (% 72.2)		16/20 (% 80)	
• Proteinöz madde	17/18 (% 94.4)		4/20 (% 20)	
<b>KAS TABAKASI</b>				
İltihap hücreleri	hafif (+) belirgin (++/+++)		hafif (+) belirgin (++/+++)	
• PNL	-		1/18 (% 5.6)	
• Lenfosit	-		-	
• Fibrozis	2/18 (% 11.1)		-	
<b>PERİNÖRAL İNFLAMASYON</b>	1/18 (% 5.6)		-	
<b>IMMUNFLORESAN BULGULAR</b>				
IgA + Fibrinogen	1/18 (% 5.6)		-	
IgM	1/18 (% 5.6)		-	
Fibrinogen	7/18 (% 38.9)		3/20 (% 15)	
Birikim yok	9/18 (% 50)		17/20 (% 85)	

Tablo 2: Mast Hücreleri

	Klinikle Uyumlu IS		Kronik nonspesifik	Kontrol
	mesane kapasitesi normal	mesane kapasitesi düşük (400 cc'nin altında)		
Üroteliumda*	-	+*	-	-
Lamina propriada	2.4	7.5	2.2	7.6
Kas tabakasında	1.1	12.0	1.6	4.2

\* İki IS vakasında (2/18) ürotelium içine girmiş birkaç mast hücresi saptandı.

**Tablo 3: Klinik Bulgular**

	Klinik ile Uyumlu	Klinik ile Uyuşmaz	Klinik ile uyumlu kronik nonspesifik sistit	Eosinofilik sistit	Tüberküloz sistit	İn situ ürotelial karsinom	Uretral sendrom
Toplam vaka sayısı	18	5	20	2	2	3	1
Septom süresi ortalaması (yıl)	8.2	2	2.7	9	3.5	2.5	9
Pollakiüri	16/18 (% 88.9)	4/5 (% 80)	20/20 (% 100)	2/2 (% 100)	2/2 (% 100)	3/3 (% 100)	1/1 (% 100)
Suprapubik ağrı	12/18 (% 88.9)	4/5 (% 80)	11/20 (% 55)	1/2 (% 50)	1/2 (% 50)	1/3 (% 33.3)	1/1 (% 100)
Urgency-ürge inkontinans	12/18 (% 66.7)	2/5 (% 40)	8/20 (% 40)	1/2 (% 50)	2/2 (% 100)	2/3 (% 66.7)	1/1 (% 100)
Dizüri	10/18 (% 55.6)	4/5 (% 80)	11/20 (% 55)	1/2 (% 50)	2/2 (% 100)	3/3 (% 100)	1/1 (% 100)
Nokturi	12/18 (% 66.7)	4/5 (% 80)	12/20 (% 60)	2/2 (% 100)	1/2 (% 50)	2/2 (% 100)	1/1 (% 100)
Hematuri	21/18 (% 11.7)	1/5 (% 20)	4/20 (% 20)	2/2 (% 100)	2/2 (% 100)	1/3 (% 33.3)	1/1 (% 100)
Stres inkontinans	1/18 (% 5.6)	2/5 (% 40)	4/20 (% 20)	2/2 (% 100)	1/2 (% 50)	1/3 (% 33.3)	1/1 (% 100)
Hesitancy			1/20 (% 5)		1/2 (% 50)		
Uretral ağrı	3/18 (% 16.7)	1/5 (% 20)	6/20 (% 30)	1/2 (% 50)		1/3 (% 33.3)	
Geçirilmiş operasyon hikayesi	1/18 (% 5.6)	2/5 (% 40)					
Mesane kapasitesi							
normal	13/18 (% 72.2)	5/5 (% 100)	19/20 (% 95)	1/2 (% 50)	2/2 (% 100)		1/1 (% 100)
düşük (400 cc'nin altı)	6/18 (% 33.3)	-	1/20 (% 5)	1/2 (% 50)			
Sistoskopik bulgular	Yaygın glomerülasyon, peteşiyel kanama	Peteşiyel kanama	Glomerülasyon 2/20 (% 10) damarlanma 3/20 (% 15) Normal 16/20 (% 80)	Kadifeimsi görünüm	Damarlanma	3/3 (% 100) Hemorajik alanlar, kadifeimsi görünüm, glomerülasyon	Normal
	12/18 (% 66.7) damarlanma	3/5 (% 60)		2/2 (% 100)	2/2 (% 100)	3/3 (% 100)	
	5/18 (% 27.8) ileri derecede trabekülasyon	Normal 2/5 (% 40)					
	1/18 (% 5.6)						

## TARTIŞMA

Yaşam şeklini önemli ölçülerde etkileyen interstisyel sistit, eosinofilik sistit, uzun süren kronik sistitler, tüberküloz sistit gibi sistitlerde klinik ve morfolojik olarak yapılacak ayırıcı tanı hastaya uygulanacak tedaviyi yönlendirmek, dolayısıyla hastanın semptomlarını geriletmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Bazı yazarlar tarafından IS'de her ne kadar, histopatolojik bulgular nonspesifik sayılıp biyopsinin tanıdaki yerinin sadece insitu karsinom gibi diğer hastalıkların eliminasyonu olduğu iddia edilsede(18,34,35) çalışmamızda spesifik morfolojik parametreler bulmayı ve bunları tartışmayı amaçladık.

Çalışma kapsamına alınan IS vakalarında yaş sınırları 18-70 olup yaş ortalaması 39.7 ve kadın/erkek oranı 3.5:1 idi. Bu bulgular literatürü ile uyumluydu(35). Kronik nonspesifik sistitlerde ise yaş sınırı 18 ile 63 olup yaş ortalaması 39.8, kadın/erkek oranı 3:1 idi. Heriki grup arasında ise yaş ortalaması, kadın/erkek oranı açısından belirgin bir farklılık dikkati çekmemekteydi.

IS'de urotelium incelendiğinde ister düşük mesane kapasiteli klasik tip isterse normal mesane kapasiteli erken IS olsun değişik derecelerde ülserasyonlar saptanmış bazen ülser yatağının yüzeyinin fibrin ve nekrotik materyalle örtülü olduğu bildirilmiştir(16,25,27,50). Uroteliumun bütünlüğünün bozulmuş, kısmen veya tamamen dökülmüş bazende atrofik olduğu, yer yer ayrışma eğiliminde ve ödemli olarak izlendiği birçok çalışmada öne sürülmüştür(16,25). Uroteliumun normal gözlendiği vakalarda bildirilmiştir(12,55). Bizim vakalarımızda üroteliumun % 55.6 oranında tamamen döküldüğünü, % 33.3'ünde kısmen atrofik kısmen dökülmüş olarak izlendiğini, % 11.1'inde ise atrofik olduğunu saptadık. Üroteliumu hiçbir vakada normal olarak izlemedik. Kronik nonspesifik sistitlerde; üroteliumun % 20 oranında tamamen döküldüğü, % 20'sinde kısmen atrofik kısmen dökülmüş olduğu, % 20'sinde atrofik olduğu, % 40'ında da normal olduğunu

saptadık. Kronik nonspesifik sistitle IS'yi karşılaştırdığımızda üroteliumun tamamen dökülmesini istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p<0.05$ ). Bu noktada ayırıcı tanı açısından dikkate alınması gereken insitu karsinomlardır. Bilindiği gibi insitu karsinomlarda epitelin lamina propriadan ayrışma özelliği vardır(47) ve epiteli görülmediği için IS zannedilen insitu karsinomlar da bildirilmiştir(19,50). Bu durumu engellemek amacıyla önerimiz klinik şüphe halinde multipl biopsi alınması ve biopsinin belli aralıklarla tekrarıdır.

IS'de üroteliumda 3 vakada hafif lenfositik infiltrasyon, 2 vakada da birkaç adet mast hücresi gördük. Literatürde ürotelium içinde lenfosit infiltrasyonu sıkça görüldüğü(1,35) mast hücrelerinin de üroteliuma geçişi bildirilmiştir(6,10,15,25,27,50). Ürotelium içine mast hücrelerinin girdiği 2 vakamız klasik tip IS (düşük mesane kapasiteli) idi. Diğer sistitlerde ise üroteliumda iltihap hücrelerine rastlamadık.

Kronik nonspesifik sistitlerde görüldüğü kadar sık olmamakla birlikte(1,50) literatürde IS'de nadirde olsa skuamöz metaplazi(1,19,54), fokal nefrojenik metaplazi(27) bildirilmiştir. Wilkins skuamöz metaplazinin gardnerella vaginalis sonucu olduğunu ve bu nedenle IS'de infeksiyöz etyolojinin rol oynayabileceğini öne sürmüştür(54). Fokal nefrojenik metaplazi gözlenen alanlarda ise urotelial mast hücrelerinin bolca görülebileceği vurgulanmıştır(27). Biz IS'de skuamöz metaplaziye rastlamadık. Ancak 1 vakada fokal nefrojenik metaplazi, 1 vakada da fokal glandüler metaplazi gördük. Nefrojenik metaplazinin olduğu alanlarda intraurotelial mast hücreleri saptamadık. PAS-Van Gieson boyasıyla metaplazik alanlarda GAG tabakasının mevcut olduğunu izledik. Literatürde belirtilmeyen bu bulgunun ilginç olduğunu düşünmekteyiz.

Gerek ışık mikroskobu gerekse scanning elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda üroteliumda bazı degeneratif değişikliklerin gözleendiği bildirilmiş, hücrelerin boyutlarının ve şekillerinin değiştiği, eosinofilik sitoplazmik geniş hücrelere dönüştüğü ve vakuolizasyonun gözleendiği öne sürülmüştür(27,35). 2 vakamızda üroteliumda geniş eosinofilik sitoplazmalı dev hücre formasyonunu özellikle yüzeysel üroteliumda gözledik.

Mesanenin değişici epiteli luminal yüzeyi örten sulfonlanmış glikozaminoglikan (GAG) salgılar. Sulfon gruplarındaki oksijenin su moleküllerine afinitesi vardır ve böylece yüzeyde hidrofilik bir barier oluşturarak mikroorganizmaların, kanserojenlerin, kristallerin, idrarda bulunan diğer toksik maddelerin yüzeye tutunarak duvar içine girmesine engel olur(35,40,41,46). Bu maddenin kaybına bağlı olarak epitelin geçirgenliğinin arttığı ve idrardaki zararlı maddelerin mesane duvarına sızarak IS etyolojisinde rol oynadıkları iddia edilmektedir(35). IS hastalığının GAG'ı takviye eden heparin analoglarına iyi yanıt vermesi de bu düşünceyi desteklemektedir. Dixon 1986'da EM'unda GAG tabakasında herhangi bir defekt saptamamış olmakla birlikte Holm Bentzen ve Sant GAG'da birtakım kalitatif değişikliklerden bahsetmiştir(25,48). Bu konuda en geniş çalışmayı yapan Parsons değişik metodlarla GAG tabakasının kaybına bağlı epitel geçirgenliğinin arttığını göstermiştir(35). IS'de ışık ve elektron mikroskoplarıyla GAG kaybı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir(16,35,40,41,55).

Bizde PAS-Van Gieson ile yaptığımız incelemede IS vakalarımızın % 61.1'inde GAG'ın tamamen kaybolduğunu % 33.3'ünde yer yer korunmuş, yer yer kaybolmuş olduğunu, % 5.6'sında ise sağlam olduğunu gördük. Kronik nonspesifik sistitle karşılaştırdığımızda GAG'ın tamamen kaybını sadece % 25, kısmen kaybını % 25, tamamen korunduğunu % 50 vakada saptadık. GAG'ın tamamen kaybının iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözledik ( $p<0.05$ ).

Literatürde lamina propriada ödemin IS'nin nonspesifik bir bulgusunu olduğu ve çoğu vakada gözlendiği vurgulanmaktadır(1,16,19,25,27,35,36,50,55).

Vakalarımızın % 61.1'inde lamina propriada belirgin, % 33.3'ünde hafif ödem gözledik. Kronik nonspesifik sistitlerde lamina propriada hafif ödem % 50 vakada görülürken belirgin ödem sadece % 15 vakada vardı. Her iki grupta lamina propriada belirgin ödemi karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ( $p<0.05$ ).

IS'de lamina propriada damarlanma ve damarlarda dilatasyon sıkça rastlanan bulgulardır(1,16,19,25,27,35,36,50,55). Yine IS'de arteriollerde kalınlaşma da bildirilmektedir(50). Çalışmamızda vakalarımızın % 61.1'inde belirgin damar-

lanma % 11.1'inde hafif damarlanma gözledik. 4 vakamızda arteriollerin duvarlarında hafif kalınlaşma mevcuttu. Kronik nonspesifik sistit lamina propria da hafif damarlanma % 40, belirgin damarlanma ise % 15 vakada gözlemlendi. IS'yi kronik sistitle kıyasladığımızda belirgin damarlanmayı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p < 0.05$ ).

Sistoskopide özellikle erken IS'de önemli bir bulgu olan glomerülasyonun mukoza rüptüründen ve altındaki submukozal hemoraji alanlarından kaynaklandığı bildirilmektedir(27). Submukozada hemoraji bazen ürotelium altında birkaç ekstrasvaze eritrosit topluluğu halinde görülebildiği gibi bazende belirgin olup çok geniş alanlar kaplayabilir(27). Biz IS'de % 38.9 vakada değişik boyutlarda submukozal hemorajiye rastladık. Bu oranın % 40 olduğu konik nonspesifik sistitlerde IS'yi karşılaştırdığımızda farkı istatistiksel olarak anlamsız bulduk ( $p > 0.05$ ).

Henlerin çıkan kulbundan ve distal tubuluslardan salgılanan bir glikoprotein olan Tamm-Horsfall proteinin (= THP) IS'li hastalarda intraurotelial ve submukozal birikimi ilk defa 1988'de Fowler tarafından ortaya konmuştur(12). Aynı zamanda uromodulin olarak bilinen bu madde normalde idrarda bulunur ve kuvvetli bir immunosupresör olup mitogen veya antijenlerin sebep olduğu lenfosit proliferasyonunu baskılar. Fowler % 71 IS vakasında özellikle intraurotelial THP göstermiş, kontrol grubunda % 10, diğer mesane patolojilerinde de hiç görülmediğini öne sürmüştür. Gillespie de tüm IS hastalarında bu proteinöz maddenin ürotelium ve lamina propria da görüldüğünü bildirmiştir(16). Durwood serumda THP otoantikorlarını IS'de çok yüksek bulmuş ve bunun 3 sebepten kaynaklanabileceğini öne sürmüştür; 1) Fowler'ın düşündüğü gibi defektif GAG'a bağlı epitel permeabilitesi bozukluğu sonucu bu maddenin mesane duvarının derinliklerine ulaşabileceği, 2) Spesifik antikoruyla bağlanan THP'nin immunosupresif etkisi ortadan kalktığı ve idrardaki birçok antijenin otoimmün ve lokal inflamatuvar reaksiyona neden olabileceği, 3) IS'nin THP'ye karşı otoantikor gelişimiyle karakterize bir otoimmün hastalık olması.

Biz, IS'de lamina propria da proteinöz maddeyi % 94.4 vakada gördük. Bunların ikisinde minimal düzeydeydi. 2 vakada da üroteliumda yüzeysel tabakada proteinöz maddeyi saptadık. Kronik nonspesifik sistitlerde proteinöz maddeyi % 20 vakada, tüberkolöz sistitte 2 vakanın birinde ve uretral sendromda gördük.

Diğer sistitlerde rastlamadık. İstatistiksel olarak kronik nonspesifik sistit ve IS'yi kıyasladığımızda IS'de proteinöz madde varlığını çok ileri düzeyde anlamlı bulduk ( $p<0.001$ ).

IS'de THP'nin mesane duvarı içinde görülmesi ve GAG tabakasının yüksek oranda kaybı bize de epitel permeabilite bozukluğuna bağlı bu maddenin ürotelium veya lamina propriada biriktiğini düşündürmüştür. Bizim bulgularımızda da proteinöz madde varlığının bu kadar ileri düzeyde anlamlı olması THP'nin IS etyolojisindeki rolünü akla getirmektedir.

Literatürde hemen hemen bütün IS'lerde mesane duvarında değişik yoğunlukta iltihabi hücre varlığından bahsedilmiştir(1,3,5,12,23,27,30,31,34,35,36,50,55).

İltihabi infiltrasyonun özellikle klasik IS'de yoğun olup pansistit şeklinde görülebileceği de bildirilmiştir(19,25,27,36). İltihabi infiltrasyonu oluşturan hücreler arasında lenfosit, plazmosit, histrosit, nötrofil ön planda sayılmaktadır(1,25,27,36,50). Bazı literatürlerde IS'de lamina propriada değişik yoğunlukta eosinofilik infiltrasyonda bildirilmiştir(25,34,36,50). Lamina propriadaki iltihabi infiltrasyon klasik ve erken IS'de ayrı ayrı incelendiğinde Mc Dermott her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmazken(25) Johansson erken IS'de iltihabi infiltrasyonun % 10 vakada hafif lenfositik infiltrasyon şeklinde olduğundan, diğerlerinde ise hiç rastlanmadığından, klasik tipte ise % 91'inde yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun varlığından bahsetmektedir(27).

IS'de iltihabi infiltrasyonun sebebi araştırılırken Hohenfellner artmış sempatik akımı, Messing ise mast hücrelerini suçlamıştır(23,34). İltihap hücrelerinin özellikle de lenfositlerin ürotelium içine geçişi literatürde bildirilmiştir(24,27).

Çalışmamızda tüm IS vakalarında mesane duvarında değişik yoğunlukta iltihabi infiltrasyon izledik. % 55.6 vakada lamina propriada hafif lenfositik iltihap, geri kalanında ise yoğun lenfositik infiltrasyona rastladık. Lenfositik infiltrasyonu yoğun olarak gördüğümüz sahalarda nötrofilik infiltrasyon da saptadık. Kas tabakalarında iltihabi infiltrasyonu sadece bir vakada gördük, bu infiltrasyon yoğun nötrofilik infiltrasyon şeklindeydi. 1 vakada lamina propriada hafif eosinofilik infiltrasyon



rasyon gözledik. Johansson'un çalışmasında da bildirildiği gibi yoğun mononükleer iltihabi infiltrasyonla giden bir IS vakasında lenfoid folikül oluşumu saptadık(27). Literatürde uzun süren asemptomatik bakteriürisi veya uzun yıllar üriner sistem infeksiyonlarında lenfoid folikül oluşumu sıkça rastlandığı bildirilmektedir(21). 3 vakamızda da daha önce de belirttiğimiz gibi uroteliumda hafif lenfositik infiltrasyona rastladık. Erken ve klasik tipte IS'leri lamina propriadaki iltihabi infiltrasyon açısından karşılaştırdığımızda; 6 klasik tip IS'nin 5'inde (% 83.3) yoğun iltihabi infiltrasyon saptadık. Erken IS'de ise iltihabın daha hafif olduğunu gözledik.

Kronik nonspesifik sistitlerde IS'yi lamina propriadaki iltihabi infiltrasyon açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık (Hafif lenfositik infiltrasyon  $p>0.05$ , belirgin lenfositik infiltrasyon  $p>0.05$ , hafif nötrofil infiltrasyonu  $p>0.05$ , belirgin nötrofil infiltrasyonu  $p>0.05$ , hafif plazmosit infiltrasyonu  $p>0.05$ , belirgin plazmosit infiltrasyonu  $p>0.05$ ).

Birçok araştırmacı IS'de mesane duvarının derin katlarında bol miktarda mast hücre varlığından bahsetmiş, detrusor mastositozisinin (20 mast hücresi/mm<sup>2</sup>'nin üstü) IS için patognomonik olduğunu iddia edenler olmuştur(5,7,13, 18,25,27,28,34,35,36,50).

Immunolojik, kimyasal ve mekanik stimülasyonlarla mast hücrelerin degranüle olduğu ve ortaya çıkan histamin, prostoglandin D<sub>2</sub>, sulfodopeptid, lökotrien gibi vazoaaktif aminlerin, kallekrein gibi proteolitik hormonların vazodilatasyon, düz kas kontraksiyonu, inflamasyon, nöral stimülasyon yaparak IS semptomlarından sorumlu olabileceği düşünülmüştür(7,13,18,197).

CD<sub>4</sub> ve CD<sub>8</sub> T lenfositlerden salgılanan interlökin-3 ile mast hücre proliferasyonu ve degranülasyonu olabileceği bildirilirken otonomik sinir sisteminin stimülasyonu sonucunda da mast hücre proliferasyonunun meydana gelebileceği öne sürülmektedir(17).

Literatürde mast hücrelerin artışı ile fibrozis arasında bir korelasyondan da bahsedilmektedir(28,35). Kastrup 20 mast hücresi/mm<sup>2</sup>'nin IS'nin diagnostik spesifitesinin % 88, diagnostik sensitivitesinin de % 95 olduğunu öne sürmektedir(28). Bazı yazarlar IS'de lamina propriada mast hücre artışının kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediğini, detrüsor mastositozisin tanıda önemli olduğunu söylerken(13,25,28) bazı yazarlar ise IS'de hem lamina propriada hem kas tabakasında mast hücrelerinin arttığını öne sürmüşlerdir(7,25,27).

Birkaç yazar ise detrüsor mastositozisinin IS için tanıda pek önem taşımadığını iddia etmektedir(1,18). Ancak detaylı çalışmalarda erken IS'de klasik IS ile karşılaştırıldığında lamina propria ve kasta mast hücre artışının kontrol gruplarından pek farklı olmadığı, klasik IS'de ise hem lamina propria hem de kas tabakasında mast hücre artışının belirgin olduğu gösterilmiştir(13,27,35). Klasik IS'de üroteliumun içine giren mast hücreleri de tarif edilmiştir(10,25,27,35).

Bizim çalışmamızda mesane kapasitesi normal IS'de bir büyük büyütmede ortalama mast hücre sayısını lamina propriada 2.4, kas tabakasında 1.1, mesane kapasitesi düşük klasik IS'de ise mast hücre sayısını lamina propriada 7.5, kas tabakasında 12.0 olarak bulduk. Klasik IS'de ise 2 vakada ürotelium içine giren birkaç mast hücresi saptadık. Bu oranlar kronik nonspesifik sistitler de ise lamina propriada 2.2, kas tabakasında 1.6, kontrol grubunda ise lamina propriada 7.6, kas tabakasında 4.2 idi. Adli otopilerden aldığımız materyalle oluşturduğumuz kontrol grubunda mast hücrelerinin bu denli yüksek oluşuna bir anlam veremedik. Kontrol grubunun hiçbir vakasında da sistit bulguları mevcut değildi.

İstatistiksel olarak kıyasladığımızda ise düşük mesane kapasiteli klasik IS'lere göre mast hücre sayısı hem kas tabakasında hem de lamina propriada anlamlı olarak yüksek bulundu. Anlamlılık kas tabakası için ileri düzeydeydi (lamina propria için  $p < 0.05$ , kas tabakası için  $p < 0.01$ ). Normal mesane kapasiteli erken IS'lerde ise lamina propria ve kas tabakasında mast hücre sayısı artışı kronik nonspesifik sistitlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Bizim bulgularımız Fall'in 1987'deki çalışmasındaki gibi klasik IS'de mast hücre artışının belirgin olduğu, erken IS'de ise diğer sistitlerden farklı olmadığı şeklindedir(10,18).

Literatürde özellikle uzun süren IS vakalarında fibrozis görülebileceği bildirilirken(1,13,36,50) bazı yazarlar fibrozisin daha ziyade klasik IS'lerde kas tabakasında inter ve intrafasiküler alanlarda olduğunu öne sürmüşlerdir(5,15,34,35). Johansson'ın detaylı morfolojik çalışmasında ise fibrozisin IS için önemli bir bulgu olmadığı klasik IS'ler dışında belirgin fibrozise rastlanmadığı gösterilmiştir(27).

Bizim IS vakalarımızın % 72.2'sinde lamina propria da hafif derecede fibrozis saptadık. Kronik nonspesifik sistitlerde ise % 80 vakada hafif derecede fibrozis gördük. Hiçbir vakamızda belirgin fibrozis saptamadık. Kas tabakasında fibrozis gördüğümüz 2 vaka ise klasik IS idi.

IS'de ülserli vakaların % 60-64'ünde granülasyon dokusu görülürken, erken IS'de granülasyon dokusunun izlenmediği bildirilmektedir(27).

Çalışmamızda sadece 1 klasik IS vakamızda granülasyon dokusu gördük.

IS'de perinöral lenfositik inflamasyon literatürde çeşitli yazarlar tarafından bildirilmekle birlikte bu konuda çelişkili görüşler vardır(25,27,34,35,50). Johansson bu bulgunun erken IS'de görülmediğini, klasik IS'de ise fokal ve değişik yoğunlukta görülebilmesi nedeniyle kolayca gözden kaçabileceğini öne sürmüştür(27). Messing coldcup ve forceps biopsilerinde bu bulgunun hiçbir zaman rastlanmadığını, transuretral rezeksiyon (TUR) veya açık rezeksiyonda görülebildiğini vurgulamaktadır(35).

Bizde sistektomi uygulanan bir klasik IS vakasında perinöral lenfositik inflamasyona rastladık.

Literatürde IS'de mesane duvarında stromal yağ infiltrasyonu görülebileceği bildirilmiştir(25). 1 klasik IS vakamızda lamina propria da stromal yağ infiltrasyonunu gözledik.

Bazı yazarlar IS'de vaskulit varlığından bahsetmektedirler(1,27,35). Dilate venül ve küçük ven duvarlarında ve çevresinde bol nötrofilik infiltrasyon olarak

tanımladıkları, vaskulitin hem klasik hem erken tip IS'de görülebildiğini, oranın % 50-90 olduğunu bildirmektedirler(27,35). Biz hiçbir IS vakamızda vaskulit gözlemedik.

Birçok araştırmacı IS'de immunolojik patogenezi aydınlatmak amacıyla indirekt ve direkt immunfloresan veya immunperoksidaz yöntemiyle mesane duvarında; mukoza, bazal membran, submukoza ve damar duvarında immunglobulin, fibrinogen, kompleman, antimesane antikor, albumin ve antinükleer antikor araştırmışlardır(1,16,18,35,36,50).

1972'de Jokinen immunfloresanla saptadığı antinükleer antikorlara dayanarak IS'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini öne sürmüştü(35,36) ancak indirekt immun floresanla dolanan antimesane antikorları ve direkt immunfloresanla immunglobulin birikimini araştırmış, sonuçta anlamlı bir birikim bulamamıştır. 1973'de Gordon IS'de ve diğer irritatif mesane semptomları olan hastalarda mesane duvarında antikor depolanmasını araştırmış, ancak bulduğu birikimleri nonspesifik olarak yorumlanmıştır(35,36).

1986'da Dixon ve Hald ise birkaç tip immünglobulinin mesane duvarında birikebildiğini ama bunların belli bir patern oluşturmadığını ortaya koymuştur(18).

1988'de de Anderson mesane duvarında immunperoksidaz ile immunglobulin depolanması araştırmış, IS'de % 29, kontrol grubunda ise % 38 olarak bulmuş ve IS'de depolanmanın spesifik olmadığına ve mesanenin inflamatuvar hasarına sekonder olarak geliştiğini iddia etmiştir(1). 1989'da Gillespre spesifik immunoglobulin ve fibrinogen depolanmasının varlığından söz etmiş ve hastaları birikim paternlerine göre gruplayarak patogenezi açıklamaya, tedaviyi yönlendirmeye çalışmıştır(16). Daha da ileri giderek lamina propria en azından fibrinogen birikimi saptanamadığı vakaların IS olmadığını iddia etmiştir. 1990'da Matilla mesane de mukoza, submukoza ve perivasküler alanlarda immunglobulin depolanmasından söz etmiştir(35).

Bütün bu bilgiler ışığında vakalarımıza direkt immunfloresan uygulayarak mesane duvarında IgG, IgM, IgA ve fibrinogen birikimini araştırdık. IS vakalarımızın % 38.9'unda lamina propria haritavari veya subepitelial lineer tarzda fib-

rinogen birikimi, bir vakada (% 5.6) yüzey epitelinde IgA, lamina propriada fibrinogen birikimi, bir vakada (% 5.6) damar duvarında IgM birikimi saptadık. Kronik nonspesifik sistitlerde ise % 15 vakada lamina propriada fibrinogen birikimi gözledik. Gerek eosinofilik sistit ve tüberküloz sistit, gerekse insitu karsinomda immunglobulin veya fibrinogen birikimi saptamadık. İstatistiksel olarak IS ve kronik nonspesifik sistitlerde fibrinogen birikimini kıyasladığımızda farkı anlamsız bulduk ( $p>0.05$ ).

IS'nin trigon haricinde tüm mesaneyi difüz olarak tuttuğu söylenmekle birlikte(5) özellikle erken IS'de normal görülen mukozadan alınan biopsilerde IS yönünde önemli bir değişiklik görülmediği, sadece hafif ödem izlendiği kaydedilmiştir(27).

Bizde mesaneden multipl biopsiler alınıp bize gönderildiğinde bulguların eş ağırlıklı olmadığını gözlemledik. Bir alanda nonspesifik sistit gözlerken diğer alanlarda tipik IS morfolojisi gördük. Önerimiz IS düşünülen vakalarda multipl biopsiler alınmasıdır. Kliniğin IS düşündüğü ancak bizim morfolojik olarak kronik aktif foliküler sistit olarak değerlendirdiğimiz vakada da böyle bir durumun söz konusu olabileceğini düşünerek biopsinin bir süre sonra tekrarlanması ve birkaç odaktan biopsi alınmasını önerdik.

Literatürde en sık rastlanan IS semptomlarının pollakiüri, noktüri, miksiyon ile geçen suprapubik ağrı, "ungency" olarak bildirilmektedir(5,13,16,19,27, 28,34, 35,36,50,55).

Bunların dışında disparoninin sık rastlanan bir bulgu olduğu(19,35), inkontinansın pek görülmediği, olursada genellikle urge-inkontinans şeklinde olduğu(35), hematürinin bazı vakalarda görülebildiği(50), dizürinin daha ziyade infeksiyon, neoplazilerde olmakla birlikte IS'de de rastlanabildiği(35,36) bildirilmiştir.

Biz IS'de en sık rastlanan semptomların sıklık sırasıyla pollakiüri (% 88.9), suprapubik ağrı (% 66.7) Urgency-urge-inkontinans (% 66.7) nokturi (% 66.7) olduğunu, bunu takiben dizürinin % 55.6, hematürinin % 11.1, üretral ağrının % 16.7, stres inkontinansında % 5.6 arasında görüldüğünü saptadık. Kronik nonspesifik sistitlerde ise pollakiüri (% 100), nokturi (% 60), urgency-ur-

ge-inkontinans (% 40), suprapubik ağrı (% 55) ve dizürinin (% 55) sık rastlanan semptomlar olduğunu gözledik. Eosinofilik sistitte ise pollaküri (% 100) ve hematüri (% 100) önde gelen bulguydu.

Tüberküloz sistit, insitu karsinom üretral sendromda klinik bulgular IS'ye benzemektedir.

Mesane kapasitesi normal erken IS'de sistoskopide ilk defa Walsh tarafından tariflenen glomerülasyonun tipik bulgu olduğu, IS tanısı konulabilmesi için bu bulgunun mutlaka görülmesi gerektiği birçok yazar tarafından bildirilmiştir(5,16,18,27,28,34,36). Holm-Bentzen ise glomerülasyonun sadece IS'de değil eosinofilik sistit, nonspesifik sistitler, detrusor myopati, fibrotik ve normal mesanelerde de görüldüğünü, IS için patognomonik sayılamayacağını öne sürmüştür(25). Glomerülasyon dışında erken IS'nin sistoskopik bulguları arasında trabekülasyon irrigasyon sıvısının hemorajik olması (son 50-100 cc'nin) sayılmaktadır(35,36). Özellikle klasik IS'de ise Humer ülseri, fissür, lineer skar ve beraberinde glomerülasyon veya büyük lekeler halinde kanama çoğu yazar tarafından gözlenmiştir(5,18,34,35,36).

Bizim IS vakalarımızda, sistoskopide yaygın glomerülasyon ve peteşial kanamalar (% 66.7) damarlanma (% 27.8) trabekülasyon (% 5.6) izlendi. Kronik nonspesifik sistitlerde ise glomerülasyon % 10, damarlanma % 15, oranında gözlenirken % 80 vakada görünüm normaldi. Eosinofilik sistitik ise tipik bulgu olan kadifemsi görünüm vakaların hepsinde görüldü. Tüberküloz sistitte damarlanma, insitu karsinomlarda ise hemorajik alanlar, kadifemsi görünüm ve glomerülasyon izlendi.

Bu bulgular doğrultusunda, glomerülasyon ve peteşial kanamaların IS için oldukça tipik olduğunu ancak patognomonik olmadığını düşünmekteyiz.

Klinik özellikleriyle IS düşünülmeyen 5 vakada morfolojik olarak üroteliyumun % 40'nin tamamen döküldüğü, % 20'sinin kısmen dökülmüş, kısmen atrofik olduğu, % 40'nin atrofik olduğunu gördük. % 40'ında GAG tabakasının hiç olmadığı, % 20'sinde ise yer yer kayıp yer yer korunmuş olduğunu gözledik. Bütün vakalarda proteinöz madde saptadık. Lamina propiada, damarlanma, ödem, submukozal hemoraji, iltihabi infiltrasyon gibi bulgular izledik. Lamina propia ve kas tabakasında mast hücre artışı saptadık. Bu morfolojik özelliklere dayanarak bu 5 vakaya IS tanısı koyduk. Vakaları klinik yönden incelediğimizde biri Behçet hastası, biri tedaviye cevap veren ancak sık sık tekrarlayan bakteriyel sistit yakınmaları olan genç bir kadın hasta, biri 4 sene önce reflü ameliyatı geçirmiş, 1-2 senedir irritatif işeme semptomları olan, sistoskopisi normal genç bir kadın hasta, biri ise 2 yıl önce prostatektomi geçirmiş mesaneyle ilgili hafif yakınmaları olan ileri yaşta bir hasta idi. Beşinci hastanın kliniğinde ise hafif irritatif işeme şikayetleri dışında özellik yoktu.

Tüberküloz sistit vakalarından birinde de yukarıda tarif edilen morfolojik özelliklere dayanarak IS düşündük. Ancak idrar kültüründe aside dirençli basil üretilmesi IS'yi reddetti.

Böyle bir yargıya varmak için vaka sayımız yetersiz olmakla birlikte bu bulgularımız bize Gillespie'nin de ileri sürdüğü gibi IS'nin tek bir hastalık olmayıp değişik çevresel, viral, hormonal, mekanik ve metabolik faktörlerin ortak bir yol izlemesi sonucu ortaya çıkan "ağrılı mesane sendromu" olabileceğini düşündürmektedir(16).

IS'nin ayırıcı tanısına giren eozinofilik sistit vakası bugüne kadar literatürde 43 olarak bildirilirken biz 2 vaka saptadık. Hastaların ikisinde de literatürde tarif edildiği gibi multipl ataklar halinde gros hematüri, dizüri, pollakiüri mevcuttu(22,26,51). Bu hastaların sistoskopisinde eozinofilik sistit için tipik olduğu öne sürülen kadifemsi eritematöz alanlar görüldü. Vakalardan biri 7 sene evvel ürotelial karsinom nedeniyle parsiyel sistektomi geçirmiş ve radyoterapi görmüştü. Belli aralıklarla alınan biopsilerde eozinofilik sistit saptandı. Ancak sonuncu biopside ürotelial karsinom nüksü görüldü. Eozinofilik sistitin mesane kanserleriyle birarada görülebileceği ürolog ve patoloğlar tarafından daima hatırlanmalı ve hastalar sık aralıklarla biopsi alınarak takip edilmelidir(22,51).

Morfolojik incelemelerde eozinofilik sistitlerde yüzey, ülserli ve eksüda ile örtülü veya hiperplastik olarak bildirilmekte, epitel üzerinde ince bir tabaka halinde GAG görülebildiği öne sürülmektedir(3).

2 vakamızın birinde üroteliumu tamamen dökülmüş, diğerinde ise hiperplastik olarak izledik. GAG bir vakada korunmuş olarak görülürken bir vakada hiç saptamadık. Daha ileri biopsilerde ürotelial karsinom nüksü saptanan vakada epitelde ağır displazik değişiklikler mevcuttu.

Literatürde eozinofilik sistitte lamina propriada ödem, bol eozinofil polimorf, mast hücreleri, nötrofil varlığı, bazı vakalarda dev hücre formasyonu, vaskülit, fibrozis bildirilmektedir(3,22). Kas tabakasında da fokal, bazen de masif nekrozlar saptanmıştır(3,22,29). Vakalarımızın birinde lamina propriada belirgin submukozal ödem, her iki vakada da belirgin damarlanma, bol eosinofil infiltrasyonu, bunun yanı sıra seyrek polimorf, belirgin lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu gördük. Bir vakada lamina propriada damarların duvarlarında fibrinoid nekroz, duvarda nötrofil infiltrasyonu, lümenlerinde trombüsler gördük. Bu biopside kas tabakası mevcut değildi ancak trombüsler nedeniyle bu vakada kas tabakasında nekrozlar olabileceğini düşündük. Vakaların birinde lamina propriada hafif fibrozis saptadık. Lamina propria ve kas tabakasında mast hücre artışı gözledik. Her iki vakada da lamina propriada proteinöz madde mevcut değildi. Kas tabakalarının görülebildiği diğer vakada kas tabakası içinde seyrek polimorf ve lenfosit infiltrasyonu vardı. Dev hücre formasyonuna 2 vakamızda da rastlamadık.

IS'nin ayırıcı tanısında yer alan tüberküloz sistitin hem semptomları hem de ışık mikroskopisindeki özellikleri açısından klasik IS'yi taklit ettiği literatürde bildirilmiştir(27). Granülomların tüberküloz sistitte çoğu zaman görülmediği kesin ayırıcı tanının kültürde aside dirençli basillerin saptanmasıyla yapılabileceğini öne sürülmüştür(27). Hem kliniği hem de morfolojik özelliklerine dayanılarak IS düşünülen bir vakada idrar kültüründe aside dirençli basil üretildi ve hastaya uygulanan antitüberküloz tedavi ile dramatik iyileşme saptandı. Bu vakada ışık mikroskopunda epitel çoğu alanda normaldi. Yüzeyde GAG yer yer korunmuştu. Epiteinde seyrek nötrofil polimorf ve lenfosit görüldü. Lamina propriada belirgin ödem, belirgin damarlanma, hafif fibrozis, aktif kronik iltihap ve proteinöz madde saptandı. Lamina propriada granülom görülmedi.



Kültürle verifiye diğer tüberküloz sistitte ise ürotelium kısmen dökülmüş, kısmen normaldi. Yüzeyde GAG tabakası tüm alanlarda korunmuştu. Lamina propriada belirgin ödem, hafif damarlanma, hafif lenfosit infiltrasyonu, hafif fibrozis görüldü. Bu vakada da granüloma rastlanmadı. Her iki vakada da, immünfloresanda fibrinogen birikimi veya mast hücre artışı yoktu.

Bütün bu bulgular ışığında morfolojik olarak granülom saptanmayan tüberküloz sistitlerde kesin tanıya ancak kültürle varılabileceğini düşündük. Granülom görülmemesinin de tüberküloz sistiti reddettirmemesi gerektiğini gözlemledik.

Insitu karsinomlar sistitlerle, özellikle de IS ile hem klinik hem morfolojik özellikler nedeniyle ayırıcı tanıya girer(18,19,27,34,35,47). Insitu karsinomlarda kanser hücrelerinin alttaki stromadan ayrılmaya eğilimleri vardır(47). Stromada gözlenen yoğun iltihap nedeniyle "denuding" sistit görüntüsü vererek kolayca patologu yanıltabilir(47).

3 insitu karsinom vakamızın 2'sinde uroteliumda kanser hücreleri küçük bir odakta görüldü, diğer alanlarda ise epitel tamamen dökülmüştü. Yüzeyde GAG tabakası 2 vakada korunmuş, birinde ise tamamen kaybolmuştur. Lamina propriada ödem, submukozal hemoraji, damarlanma, fibrozis, granülasyon dokusu ve aktif kronik ağır iltihap saptandı. Mast hücre artışı, immunfloresanla birikim, proteinöz madde varlığı görülmedi.

Semptomları IS'ye benzeyen ancak sistoskopisi normal olarak gözlenen uretral sendrom vakamızda ürotelium yeryer atrofik, yeryer dökülmüş, yüzeyde GAG tabakası korunmuştu. Lamina propriada belirgin ödem, submukozal hemoraji, hafif damarlanma, hafif lenfosit infiltrasyonu, fibrozis ve proteinöz madde saptadık. Lamina propriada mast hücre artışı olmamakla birlikte immünfloresanda subepitelial fibrinogen birikimi gözledik. Bu bulgular IS'nin morfolojik özelliklerine çok benzemektedir.

Wilkins IS ve üretral sendromun aynı hastalığın farklı dönemleri olduğunu, her ikisinin de infeksiyöz etyolojiye (fastidious bakteriler, gardnerella vaginalis, lactobasillus) bağlı olduğunu öne sürmüş ve inflamatuvar sürecin uretra ve

çevresindeki dokulardan başladığını daha sonra paraüretral doku ve mesaneye ulaştığını zamanla mesane duvarının derinliklerinde iltihaba yol açarak tipik sistoskopik görüntülere neden olduğunu iddia etmektedir(54).

Etyoloji ne olursa olsun üretral sendromdaki bulgularımız nedeniyle IS ve üretral sendromun aynı spektrumda yer alan hastalıklar olduğunu düşünmekteyiz.



## SONUÇLAR

İnterstisyel sistit, eosinofilik sistit, uzun süren kronik sistitler, tüberküloz sistit gibi kronik sistitler dayanılmaz semptomlara yol açarak hastaların sosyal yaşamlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Kronik sistitlerde ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak ve özellikle IS için spesifik sayılabilecek dignostik kriterleri ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada şu sonuçları elde ettik:

Üroteliumun tamamen dökülmüş olması, yüzeyde GAG tabakasının kaybı, lamina propriada belirgin ödem ve belirgin damarlanma, lamina propria ve/veya üroteliumda proteinöz madde birikimi kuvvetle IS'yi düşündüren bulgulardır.

Klasik tip (düşük mesane kapasiteli) IS'de lamina propria ve kas tabakasında mast hücre artışı belirgin iken erken tip (normal mesane kapasiteli) IS'de diğer sistitlerle karşılaştırıldığında belirli bir fark görülmemektedir. Ürotelium içine giren mast hücreleri klasik IS'de gözlemlenmektedir.

Perinöral lenfosit infiltrasyonu klasik tip IS'de ve yalnızca rezeksiyon materyalinde görülebilmektedir.

Üroteliumun yer yer dökülmüş, yer yer atrofik olması, ürotelium içine lenfositlerin girmesi, immunfloresan mikroskopta özellikle fibrinogen birikimi saptanması kesin olmamakla birlikte IS'yi destekleyen bulgulardır.

IS'de diğer sistitlerden farklı olmayarak lamina propriada değişik yoğunlukta iltihabi hücre infiltrasyonu ve hafif fibrozis görülebilmektedir.

IS'de seyrek olsa da metaplazik değişiklikler olabilmektedir.

Kronik nonspesifik sistitte ise IS'den farklı olarak ürotelium genelde normal ya da prolifer, nadiren atrofik veya dökülmüştür. GAG tabakası çoğu alanda korunmuştur. Üroteliumda metaplazik değişiklikler özellikle skuamöz metaplazi IS'ye göre daha sıktır. Lamina propriada hafif ödem, hafif damarlanma görülebilmekle beraber genelde belirgin değildir. IS'de olduğu gibi değişik yoğunluklarda iltihabi infiltrasyon, hafif fibrozis görülebilmektedir. Lamina propriada proteinoz madde ve immün floresanla fibrinogen birikimi nadiren izlenebilmektedir..

Gros hematüri atakları, pollakiüri ve tipik sistoskopik bulgularıyla karakterize eosinofilik sistitlerde ürotelium hiperplastik veya dökülmüştür. Lamina propriada ödem, damarlanma, bol eosinofil infiltrasyonu, mast hücresi, seyrek nötrofil, lenfosit infiltrasyonu, vaskülit ve trombüs görülebilir. Eosinofilik sistitin karsinomlara eşlik edebileceği ürolog ve pataloglar tarafından daima akılda tutulmalıdır.

Tüberküloz sistit hem klinik hem morfolojik bulgularla IS'ye benzer. Çoğu vakada da granülom görülmeyebilir. Kesin ayırıcı tanı idrar kültüründe aside dirençli basil aranmasıyla yapılmalıdır.

İnsitu karsinomlarda üroteliumun stromadan ayrışma özelliği nedeniyle "denuding" sistit denen, morfolojik olarak üroteliumun dökülmesi ve lamina propriada yoğun iltihabi infiltrasyonla karakterize bir tablo ortaya çıkabilir ve patalog için yanıltıcı olabilir. Ürotelium fokal displazi veya kanser hücrelerini içeren küçük bir alan açısından iyice araştırılmalıdır. Klinik şüphe kuvvetli ise biopsi tekrarlanmalı ve örnekleme birkaç değişik alandan yapılmalıdır.

IS semptomları ancak normal sistoskopik bulgular ile karakterize üretral sendromda morfolojik özellikler IS'ye benzemektedir.

## ÖZET

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2 yıl içerisinde 18 klinik ile uyumlu interstisyel sistit, 5 klinik ile uyumsuz interstisyel sistit, 20 klinik ile uyumlu kronik nonspesifik sistit, 1 klinik ile uyumsuz kronik nonspesifik sistit, 2 eosinofilik sistit, 3 insitu karsinom saptadık. 2 tüberküloz sistit ve 1 üretral sendrom ile birlikte toplam 52 hastadan ve 17 kontrolden alınan mesane materyali morfolojik değerlendirmeye alındı. İncelemelerde histopatolojik, histokimyasal ve immunfloresan yöntemleriyle üroteliumun durumu, yüzeyde GAG tabakası, lamina proprianın özellikleri, lamina propria ve/veya üroteliumda proteinöz madde birikimi, kas tabakasının özellikleri, mesane duvarında immunglobulin/fibrinogen birikimi, lamina propriada ve kas tabakasında mast hücre sayısı ve literatürde bu hastalarda bildirilen birçok parametre araştırıldı. Değerlendirmeler sonucunda üroteliumun tamamının dökülmüş olması, yüzeyde GAG tabakasının kaybı, lamina propriada belirgin ödem, belirgin damarlanma, lamina propria ve/veya üroteliumda proteinöz madde birikimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sadece klasik tip (düşük mesane kapasiteli)IS'de lamina propria ve kas tabakasında mast hücre artışının belirgin olduğu saptandı. Perinöral lenfosit infiltrasyonu, ürotelium içine giren mast hücreleri ve lenfositler, üroteliumun yer yer dökülmüş, yeryer atrofik olması, immunfloresanda lamina propriada fibrinogen birimi saptanması IS için yardımcı diğer parametreler olarak belirlendi. IS ile ayırıcı tanıya giren eosinofilik sistitte üroteliumda hiperplazi/dökülme, lamina propriada ödem, damarlanma, bol eosinofil infiltrasyonu, bazı vakalarda vaskülit ve trombus varlığının tanıyı destekleyici bulgular olduğu sonucuna varıldı. Tüberküloz sistitte ayırıcı tanının idrar kültürüyle yapılabileceği, in situ karsinomda ise patoloğu yanıtılabilecek "denuding" sistit tablosu olabileceği belirlendi. Üretral sendromda da IS'ye benzer morfolojik bulgular olabileceği sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

- 1- Anderson J.B., Parivar F., Lee G., Wallington T.B., MacIver A.G., Bradbrook R.A., Gingell J.C. The Enigma of Interstitial Cystitis - an Autoimmune Disease? British Journal of Urology. 1989; 63, 58-63.
- 2- Anderström C.R.K., Fall M., Johansson S.L. Scanning Electron Microscopic Findings in Interstitial Cystitis. British Journal of Urology. 1989; 63:270-275.
- 3- Antonakopoulos G.N., Newman J. Eosinophilic Cystitis with Giant Cells. A Light Microscopic and Ultrastructural Study. Arch. Pathol. Lab. Med. 1984; 108:728-731.
- 4- Baskin L.S., Tanagho E.A. Pelvic Pain Without Pelvic Organs. The Journal of Urology. 1992; 147:683-686.
- 5- Case G.D., Glenn J.F., Grayhack J.T., Fair W.R., Stewart B.H., Parsons C.L., Raz S. Interstitial Cystitis. AUA Update Series. Lesson 26. 1983; 11:2-8.
- 6- Christmas T.J. Interstitial cystitis: immunological aspects and progress in treatment. Part 7, pg.103-119. in Recent Advances in Urology/Andrology edited by W.F.Hendry, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York and Tokyo, 1. edition (1991).
- 7- Christmas T.J., Rode J. Characteristics of Mast Cells in Normal Bladder, Bacterial Cystitis and Interstitial Cystitis. British Journal of Urology 1991; 68:473-478.
- 8- Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. The Lower Urinary Tract. pg:1083-1099 (Ed) Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. W.B. Saunders Company 4th. Edition (1989).

- 9- Durwood E.N., Dilworth J.P., Kaack M.B. Tamm-Horsfall Autoantibodies in Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology* 1991. 1991; 145:37-39.
- 10- Fall M. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Interstitial Cystitis. Update on Clinical Experience. Supplement to *Urology*. 1987; XXQIX, Number 4: 40-42.
- 11- Fleischmann J.D., Huntley H.N., Shingleton W.B., Wentworth D.B. Clinical and Immunological Response to Nifedipine for the Treatment of Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*. 1991; 146:1235-1239.
- 12- Fowler J.E., Lynes W.L., Lau J.L.T., Ghosh L., Mounzer A. Interstitial Cystitis is Associated with Intraurothelial Tamm-Horsfall Protein. *The Journal of Urology*. 1988; 140:1385-1389.
- 13- Frazer M.I., Haylen B.T., Sissons M. Do Women with Idiopathic Sensory Urgency have Early Interstitial Cystitis? *British Journal of Urology*. 1990; 66:274-278.
- 14- Fritjofsson A, Fall M., Juhlin R., Persson B.E., Ruutu M. Treatment of ulcer and Nonulcer Interstitial cystitis with Sodium Pentosanpolysulfate: A Multicenter Trial. *The Journal of Urology*. 1987; 138:508-512.
- 15- Gillespie L., Bray R., Levin N., Delamarter R. Lumbar Nerve Root Compression and Interstitial Cystitis. Response to Decompressive Surgery. *British Journal of Urology*. 1991; 68:361-364.
- 16- Gillespie L., Said J., Sostrin S., Kleimer K. Immunofluorescent and Histochemical Staining Confirm the Identification of the Many Diseases Called Interstitial Cystitis. *British Journal of Urology*. 1990; 66:265-273.
- 17- Hanno P.M., Buehler J., Wein A.J. Use of Amitriptyline in the Treatment of Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*. 1989; 141:846-848.
- 18- Hanno P., Levin R.M., Frederick C.M., Teuscher C., Zhou Z.Z., Ruggieri M., Whitmore K., Wein A.J. Diagnosis of Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*. 1990; 143:278-281.
- 19- Hanno P.M., Wein A.J. Interstitial Cystitis. AUA Update Series. Lesson 10. 1987; VI: part 1 and 2.

- 20- Hanno P.M., Wein A.J., Medical Treatment of Interstitial Cytitis (Other than Rimse-50/Elmiron). Supplement to Urology. 1987; XXIX, No.4:22-25.
- 21- Hansson S., Hanson E., Hjalmas K., Hultengren M., Jodal U, Olling S., Svanborg-Eden C. Follicular cytitis in girls with Untreated Asymptomatic or Covert Bacteriuria. The Journal of Urology. 1990; 143:330-332.
- 22- Hellstrom H.R., Bridgett M.D., Davis K., Shonnard J.W. Eosinophilic Cytitis. A study of 16 cases. Am. J. Clin. Pathol. 1979; 72:777-784.
- 23- Hohenfellner M., Nunes L., Schmidt R.A., Lampel A., Thüroff J.W., Tanagho E.A. Intertitial Cytitis: Increased Sympathetic Innervation and Related Neuropeptide Synthesis. The Journal of Urology. 1992; 147:587-591.
- 24- Holm-Bentzen M., Jacobsen F., Nerstrom B., Lose G., Kristensen J.K., Pedersen R.H., Krarup T., Feggetter J., Bates P., Barnard R., Larsen S., Hald T. A prospective Double-Blind Clinically Controlled Multicenter Trial of Sodium Pentosanpolysulfate in the Treatment of interstitial cytitis and Related Painful Bladder Disease. The Journal of Urology. 1987; 138:503-507.
- 25- Holm-Bentzen M., Lose G. Pathology and Pathogenesis of Interstitial Cytitis. Supplement to Urology. 1987; XXIX, No.4:8-13.
- 26- Horner S.A., Weingarten J.L. Eosinophilie Cytitis in a Renal Allograft Recipient. The Journal of Urology. 1990; 144:342-343.
- 27- Johansson S.L., Fall M. Clinical Features and Spectrum of Light Microscopic Changes in Intertitial Cytitis. The Journal of Urology. 1990.; 143:1118-1124.
- 28- Kastrup J., Hald T., Larsen S., Nielsen V.G. Histamine Content and Mast Cell Count of Detrussor Muscle in Patients with Intertitial Cytitis and Other Types of Chronic Cytitis. British Journal of Urology. 1983; 55:495-500.
- 29- Littleton R.H., Farah R.N., Cerny J.C. Eosinophilic Cytitis: An Uncommon Form of Cytitis. The Journal of f Urology. 1982; 127:132-133.
- 30- Mac Dermott J.P., Charpied G.C., Tesluk H., Stone A.R. Can Histological Assesment Predict the Outcome in Intertitial Cytitis? British Journal of Urology. 1991; 67:44-47.



- 31- Mac Dermott J.P., Miller C.H., Levy N., Stone A.R. Cellular Immunity in Interstitial Cytitis. *The Journal of Urology*. 1991; 145:274-278.
- 32- Maskell R. Letters to the Editor. Re: Diagnosis of Interstitial Cytitis. *The Journal of Urology*. 1991; 145:839-840.
- 33- Maeres E.M. Guest Editorial: Intertitral Cytitis-1987. Supplement to *Urology*. 1987; XXIX, No.4:46-48.
- 34- Messing E.M. The Diagnosis of Intertitral Cytitis. Supplement to *Urology*. 1987; XXIX, No. 4:4-7.
- 35- Messing E.M. Intertitral Cytitis and Related Syndromes. Part 24, pg:982-1005 in *Campbell's Urology*. Vol I. edited by Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D. W.B. Saunders Company, 6. Edition, (1992).
- 36- Messing E.M., Stamey T.A.: Intertitral Cytitis. Early Diagnosis, Pathology and Treatment. *Urology*. 1978; XII, No. 4:381-392.
- 37- Miller C.H., MacDermott J.P., Quattiocchi K.B., Broderiek G.A., Stone A.R. Lymphocyte Function in Patients with Intertitral Cytitis. *The Journal of Urology*. 1992; 147:592-595.
- 38- Nurse D.E., Parry J.R.W., Mundy A.R. Problems in the Surgical Treatment of Interstitial Cytitis. *British Journal of Urology*. 1991; 68:153-154.
- 39- Parsons C.L., Sodium Pentosanpolysulfate Treatment of Intertitral Cytitis: An Update. Supplement to *Urology*. 1987; XXIX, No. 4:14-16.
- 40- Parsons C.L., Hurst R.E. Decreased Urinary Uronic Acid Levels in Individuals with Intertitral Cytitis. *The Journal of Urology*. 1990; 143:690-693.
- 41- Parsons C.L., Lilly J.D., Stein P. Epitelial Dysfunction in Nonbacterial Cytitis (Interstitial Cytitis). *The Journal of Urology*. 1991; 145:732-735.
- 42- Parsons C.L., Mulholland S.G. Successful Therapy of Intertitral Cytitis with Pentosanpolysulfate. *The Journal of Urology*. 1987; 138:513-516.
- 43- Parsons C.L., Schmidt J.D., Pollen J.J. Successful Treatment of Intertitral Cytitis with Sodium Pentosanpolysalfate. *The Journal of Urology*. 1983; 130:51-53.

- 44- Powell N.B., Powell E.G.B., Thomas O.C., Queng J.T., McGovern J.P. Allergy of the Lower Urinary Tract. *The Journal of Urology*. 1972; 107:631-634.
- 45- Pugh R.C.B. Lower Urinary Tract. Part 23. pg.977-988. in *Pathology Vol.I.* edited by Anderson W.A.D., Kissane J.M. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 7. edition (1977).
- 46- Reuter V.E. Urinary Bladder and Ureter. Chapter 37, pg: 709-720. in *Histology for Pathologists* edited by Sternberg S.S., Raven Press, New York , 1. edition (1992).
- 47- Rosai J. Bladder and Urethra. pg:898-922 (Ed.) Rosai J., Ackerman's *Surgical Pathology*. St.Louis, Toronto, Washington D.C. The C.V. Mosby Company. 7. edition (1989).
- 48- Sant G.R., Ucci A.A., Alroy J.A., Bladder Surface Glycosaminoglycans (GAGS) in Interstitial Cytitis. *The Journal of Urology*. Official Journal of the American Urological Association, Inc. AUA Eighty-First Annual Meeting May 18-22, 1986; 135:175A:287.
- 49- Sutphin M., Middleton A.W. Eosinophilic Cytitis in Children: A Self-Limited Process. *The Journal of Urology*. 1984; 132:117-119.
- 50- Tomaszewski J.E., Cytitis. Part 9. pg:431-454. in *Uropathology, Vol.1,* edited by Hill G.S., Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Melbourne, 1. edition (1989).
- 51- Watson H.S., Sing E.O., Hermans M.R., Coffield K.S., Keegan G.T. Recurrent Eosinophilic Cytitis: A Case Responsive to Steroids. *The Journal of Urology*. 1992; 47:689-691.
- 52- Webster G.D., Galloway N. Surgical Treatment of Interstitial Cytitis. Indications, Techniques and Results. *Supplement to Urology*. 1987; XXIX, No. 4:34-38.
- 53- Webster G.D., Maggie M.I. The Management of Chronic Interstitial Cytitis by Substitution Cystoplasty. *The Journal of Urology*, 1989; 141:287-291.

- 54- Wilkins E.G.L., Payne S.R., Pead P.J., Moss S.T., Mashell R.M. Interstitial Cytitis and the Urethral Syndrome: a Possible Answer. British Journal of Urology 1989; 64:39-44.
- 55- Witherow R.O.N, Gillespie L., McMullen L., Golding R.D., Walker M.M. Painful Bladder Syndrome - a Clinical and Immunopathological Study. British Journal of Urology 1989; 64:158-161.





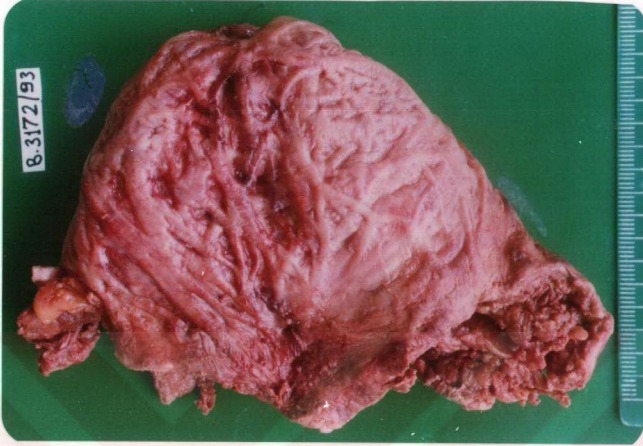
**RESİMLER**



**Resim 1:** İnterstisyel sistit saptanan parsiyel sistektomi piyesi: Mukozada belirgin ödem, peteşial kanama alanları ve küçük, yüzeysel doku defektleri



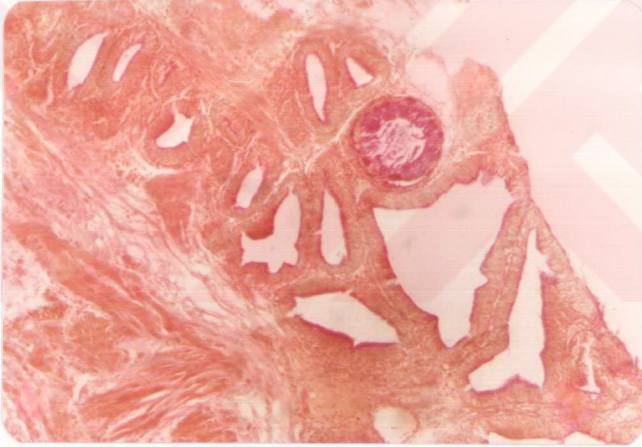
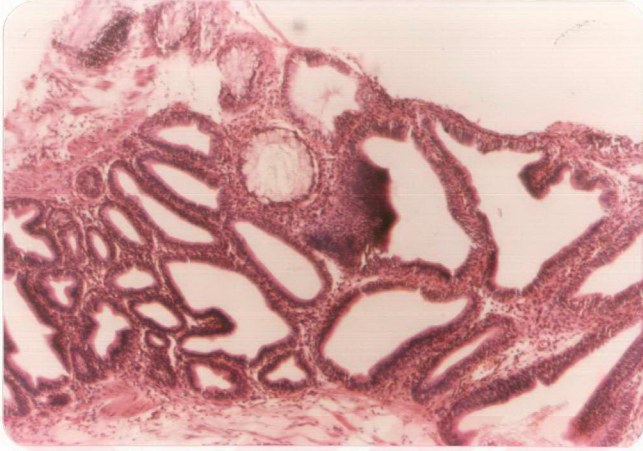
**Resim 2:** İnterstisyel sistit saptanan total sistektomi piyesi: Mukozada ödem, hiperemik-hemorajik alanlar



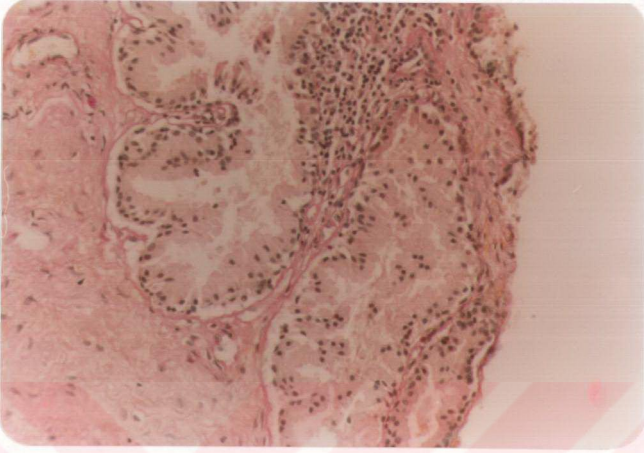
**Resim 3:** İnterstiyel sistit saptanan parsiyel sistektomi piyesi: Mukozada ileri derecede trabekülasyon ve küçük hemorajik alanlar



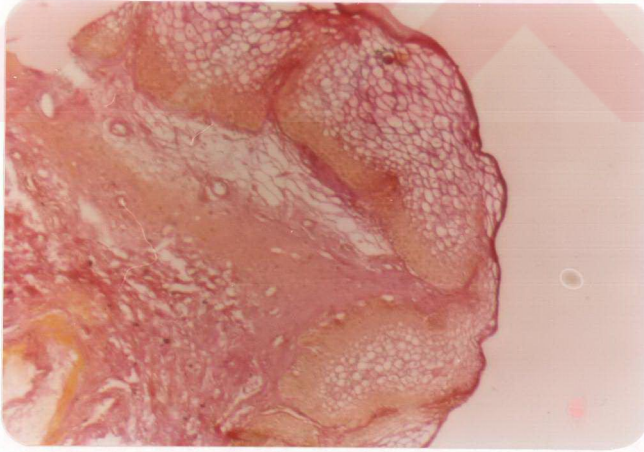
**Resim 4:** İnterstiyel sistit vakasında mesane duvarı: yüzey epiteli çoğu alanda tamamen dökülmüş, lamina propriada belirgin ödem ve damarlanma, lenfosit infiltrasyonu. (HE x32)



**Resim 5:** A: İnterstiyel sistitte fokal glandüler metaplazi (HE x80).  
B: Glandüler metaplazi görülen alanda yüzeyde GAG tabakasının varlığı (PVG x80)

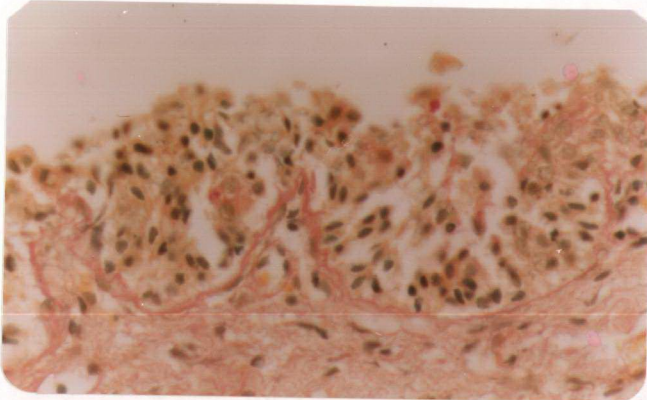
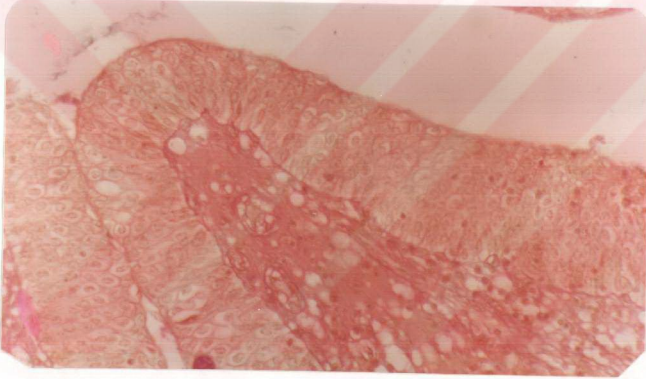
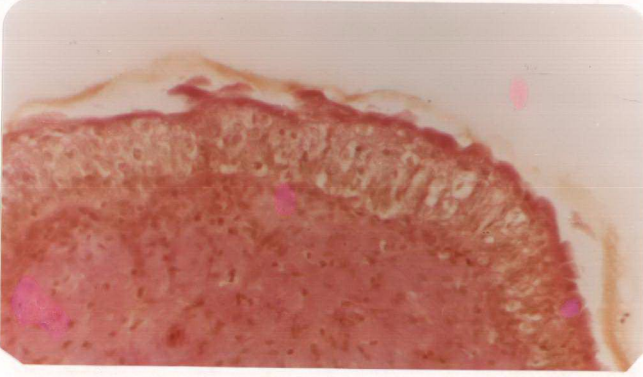


**Resim 6:** İnterstisyel sistitte fokal nefrojenik metaplazi (HE x200)

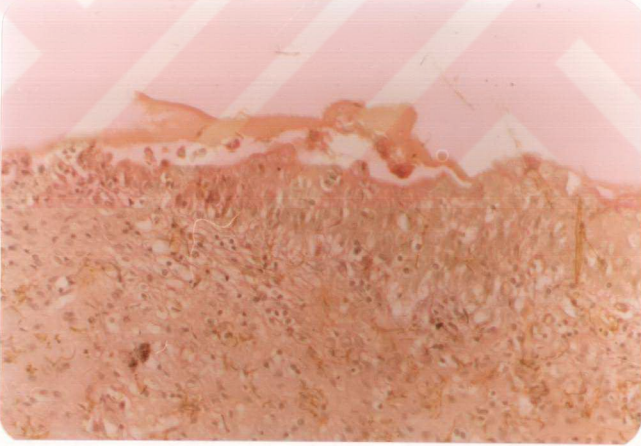


**Resim 7:** Kronik nonspesifik sistitte yüzey epitelinde skuamöz metaplazi ve metaplazik alanda yüzeyde GAGtabakası (PVG x80)

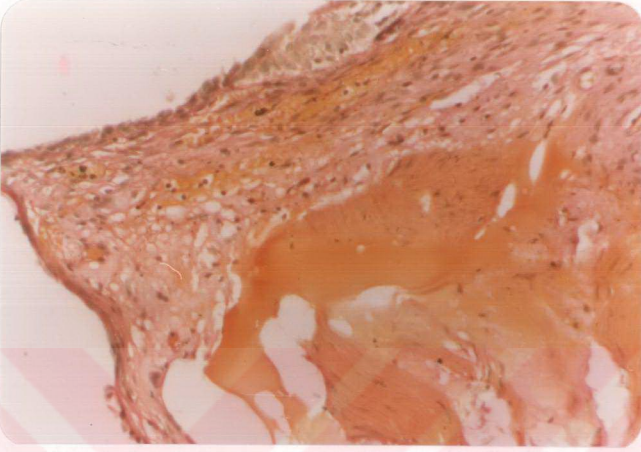




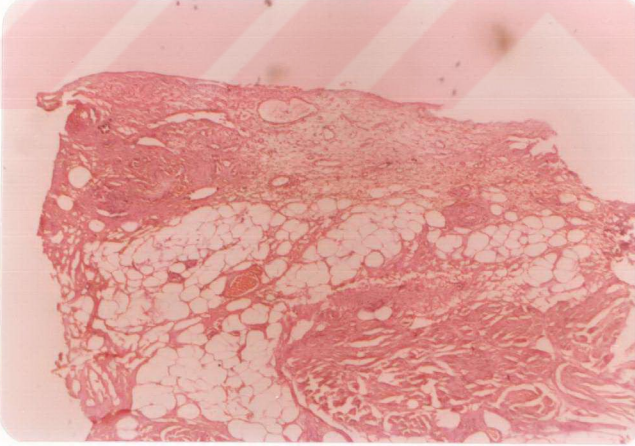
**Resim 8:** A: Normal üroteliumda yüzeyde GAG tabakası. (PVG x200)  
B: İnterstisyel sistitte GAG tabakasını yitirmiş hiperplazik epitel (PVG x200)  
C: İnterstisyel sistitte ayrışma özelliği gösteren GAG tabakasını yitirmiş ürotelium. (PVG x200)



**Resim 9:** A: İnterstiyel sistitte ürotelium yüzeyinde, ürotelium içinde ve lamina propriada proteinöz madde (PVG x32)  
B: Aynı vakada yüzeyde ve üroteliumun superfisial tabakasında proteinöz madde (PVG x200)



**Resim 10:** Interstisyel sistitte lamina propriada turuncu-kahverengi boyanan proteinöz madde (PVG x200)



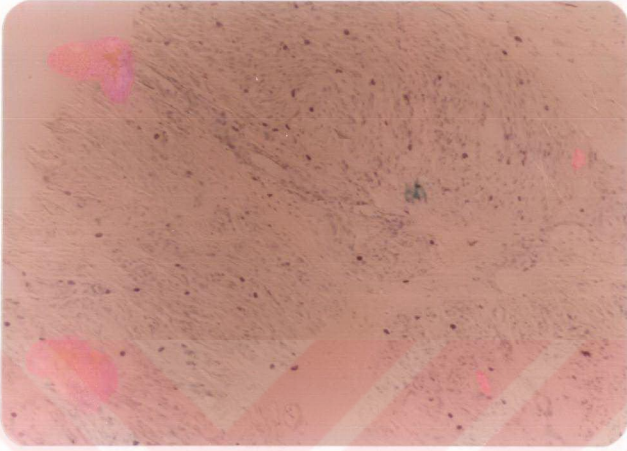
**Resim 11:** Interstisyel sistitte mesane duvarında lipomatosis (HE x32)



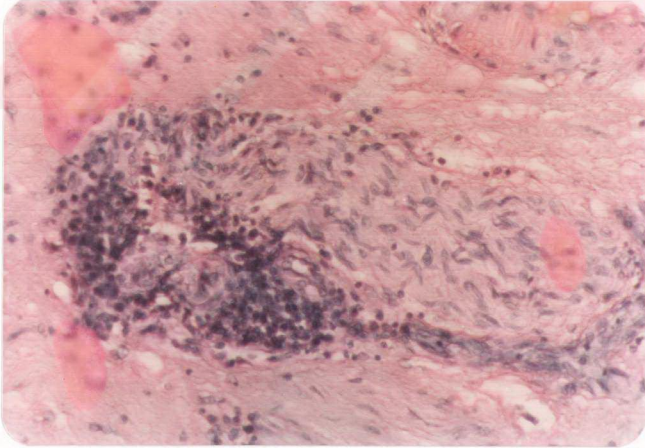
**Resim 12:** Klasik tip interstisyel sistitte ürotelium içine giren birkaç mast hücresi (TM x200)



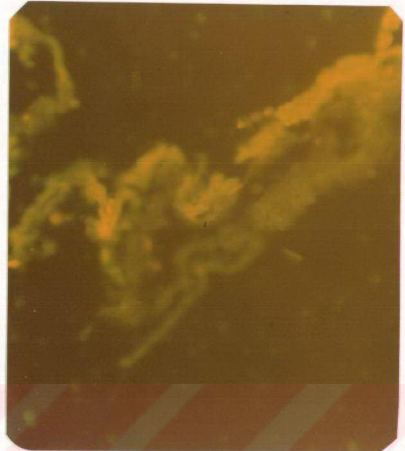
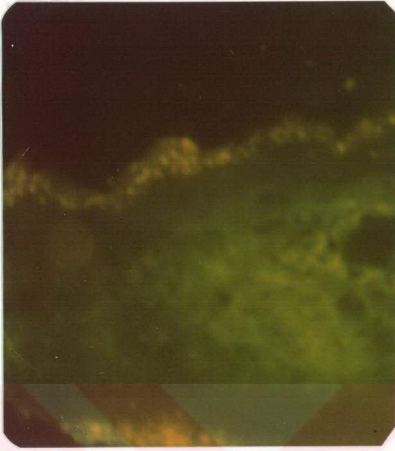
**Resim 13:** İnterstisyel sistitte lamina propriada artmış mast hücreleri (TM x80)



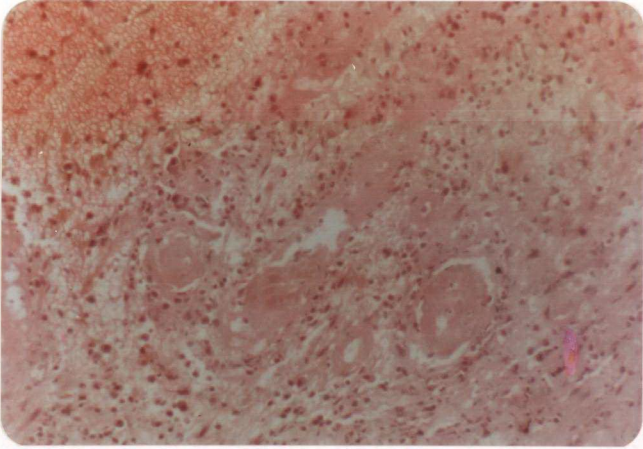
**Resim 14:** İnterstisyel sistitte kas tabakasında mast hücreleri (TM x80)



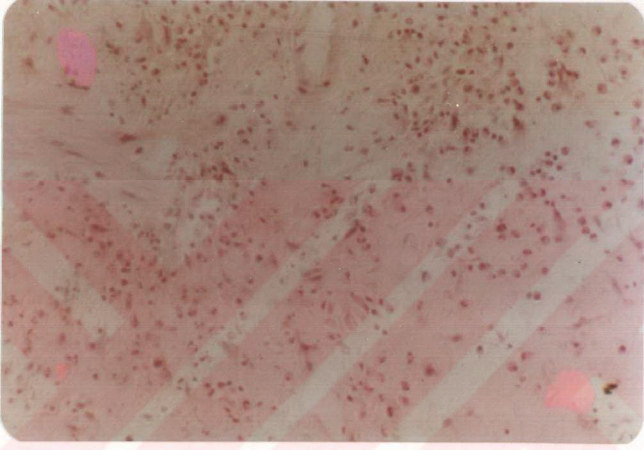
**Resim 15:** İnterstisyel sistitte perinöral lenfositik infiltrasyon (HE x200)



**Resim 16:** A: Direkt immunfloresanla lamina propriada haritavari fibrinogen birikimi (x200),  
B: Lamina propriada subepitelial fibrinogen birikimi (x200)



**Resim 17:** Eosinofilik sistitte lamina propriada damar duvarlarında fibrinoid nekroz, lümenlerinde trombüs, çevrede bol eosinofil infiltrasyonu (HE x200)



**Resim 18:** Eosinofilik sistitte lamina propriada belirgin ödem damarlanma, bol eosinofil infiltrasyonu (HE x200)