

Deneyisel İnterstisyel Sistit Modeli Oluşturulmuş Ratlarda Güncel Tedavi Modalitelerinin Mesane Histolojisi Üzerine Etkileri The Effects of Current Treatment Modalities on Bladder Histology With Experimental Interstitial Cystitis Model in Rats

Efe Önen¹, Önder Kayıgil², Emrah Okulu³, Gonca Özgün⁴

¹ Uzm.Dr, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

² Prof. Dr, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Doç.Dr, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Dr.Öğr.Üyesi, Ankara Başkent Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İnterstisyel sistit (MAS/İS) patogenezinde son zamanlarda en çok kabul gören hipotez, mesane epitelyal geçirgenliğinin artışı, mesane interstisyumuna idrar çözücülerin göçü ve mast hücresi aktivasyonuna yol açan yapısal ve fonksiyonel ürotelyal değişikliklerin görülmesi, bunlara bağlı oluşan nörojenik inflamasyon ve afferent hiperaktivasyonun, alt üriner sistem semptomlarına ve ağrılı mesaneye neden olmasıdır. Bu çalışmada deneyisel interstisyel sistit rat modelini kullanarak farklı tedavi modalitelerinin birbirlerine olan üstünlüklerinin histopatolojik yönden karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İntravezikal hidroklorik-asit verilerek kimyasal sistit oluşturulan ratlara, oral pentosan-polisülfat-sodyum, oral quercetin, intravezikal heparin ve intravezikal sodyum-hyaluronat uygulandı. Kontrol grubuna tedavi edici ajan verilmedi. Sakrifiye edilen ratların mesane dokuları epitel hasarı-inflamasyon şiddeti ve mast hücre sayıları bakımından histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hem epitel hasarı-inflamatuvar değişikliklerin şiddeti hem de mast hücrelerinin sayısı öncelikle heparin uygulanan grupta, ikinci olarak da pentosan-polisülfat-sodyum grubunda diğer ilaç uygulanan gruplara ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: MAS/İS hastalarında birinci basamak tedavi olarak oral ajanların kullanılmasını, özellikle de düşük yan etki profili göz önüne alındığında pentosan-polisülfat-sodyum verilmesini; bununla birlikte intravezikal tedavi gereksinimi olan hastalara, kolay ulaşılabilirliği açısından heparin uygulamasını önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Heparin, interstisyel sistit, quercetin, mast hücresi, rat interstisyel sistit modeli

Summary

Objective: The most widely accepted hypotheses of the pathogenesis of interstitial cystitis (IC/BPS) is the increase of bladder epithelial permeability, the migration of urine solvents into the bladder interstitium and the appearance of structural and functional urothelial changes leading to mast cell activation and the associated neurogenic inflammation and afferent hyperactivation is considered to cause lower urinary system symptoms and painful bladder. In this study, it was aimed to compare the superiority of different treatment modalities in terms of histopathologic changes in bladder tissue using the experimental interstitial cystitis rat model.

Material and Method: Chemical cystitis induced rats were exposed to oral pentosan-polysulfate-sodium, oral quercetin, intravesical heparin and intravesical sodium-hyaluronate. The bladder tissues of the sacrificed rats were evaluated histopathologically with regard to severity of epithelial damage-inflammation and mast cell numbers.

Results: Both the severity of epithelial damage-inflammatory changes and the number of mast cells were found to be lower primarily in the heparin-administered group, and secondly in the pentosan-polysulfate-sodium group compared to the other drug-administered groups and control group.

Conclusion: As a result, it was recommended to use oral pentosan-polysulfate-sodium as a first-line treatment, considering the low side effect profile, in IC/BPS patients preferring oral treatments; besides heparin administration, due to easy accessibility, in patients requiring intravesical treatment.

Key words: Heparin, interstitial cystitis, quercetin, mast cell, rats interstitial cystitis model

Kabul Tarihi: 24.Nisan.2020

Giriş

Mesane ağrısı sendromu (MAS) olan interstisyel sistit (İS) Uluslararası Kontinans Topluluğunun (ICS) tanımlamasıyla, mesane bölgesinde sürekli ya da aralıklı ataklarla seyreden ağrının olması ve buna mesane dolumuyla kötüleşen ağrı veya gece-gündüz idrara çıkma sıklığından en az birinin eşlik etmesiyle karakterize bir sendromdur (1).

İnterstisyel sistit tam anlamıyla tanımlanabilmiş nedenleri olmadığı gibi bunun yansıması olan tedavilerde de belirsizlikler vardır. Bu sendromun patogenezinde birçok hipotez öne sürülmüş olup; son zamanlarda en çok kabul göreni, İS'li hastalarda, mesane epitelyal geçirgenliğinin artışı, mesane interstisyumuna idrar çözücülerin göçü ve mast hücresi aktivasyonuna yol açan yapısal ve fonksiyonel ürotelyal değişikliklerin görülmesidir. Bunlara bağlı oluşan nörojenik inflamasyon ve afferent hiperaktivasyon, alt üriner sistem semptomlarına, mesane ağrısına ve kapasitesinde azalmaya neden olabilmektedir (2). Bu hipotez üzerinden birçok deneysel interstisyel sistit hayvan modelleri tanımlanmış ve bu modellerde tedaviye yönelik ajanlar araştırılmıştır. Bu çalışmada interstisyel sistit rat modelini kullanarak farklı tedavi modalitelerinin birbirlerine olan üstünlüklerinin histopatolojik yönden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Etik Kurul Komitesi izni ile (karar no: 2009-36-160) Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda tamamlanmıştır.

Çalışmada 34 adet ortalama 250-300 gram ağırlığında dişi Sprague-Dawley cinsi rat kullanılmış olup, ratlar biri kontrol olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kronik sistit oluşturulması için 1997 yılında Rivas ve arkadaşlarının tanımladıkları model kullanılarak, tüm gruplardaki ratlara intravezikal hidroklorik asit (HCL) verildi ve ratlarda kimyasal sistit oluşturuldu (3). Ratlara 50 mg/kg dozunda ketamin anestezisi altında, steril koşullar sağlanarak 0.038 inch elastik, yumuşak uçlu, nitinol hidrofilik glidewire klavuzluğunda, 22 G transüretal kateter takıldı (Şekil 1). İdrar dışarı alındıktan sonra 0.2 ml 0.4 N HCL mesane içine kateter yardımıyla verildi. 4 dakika mesane içinde bekletildikten sonra HCL aspire edildi ve

mesane serum fizyolojikle irriga edilerek temizlendi. Kronik inflamasyonun devamlılığı için 30 günde bir bu işlem tekrarlandı. Her transüretal kateter kullanımlarında, ratlara üriner enfeksiyon profilaksisi için 7 mg/kg dozunda subkutan yolla sefazolin verildi. İntravezikal HCL verilmesini takiben 24 saat sonra, birinci gruba 4.2 mg/kg oral pentozan polisülfat sodyum (o-PPS), ikinci gruba 20 mg/kg oral quercetin (o-Q), üçüncü gruba 570 ünite/kg intravezikal heparin (iv-H), dördüncü gruba 0.57 mg/kg intravezikal sodyum hyaluronat (iv-SH) verildi. 5. grup kontrol grubu tayin edildi ve hiçbir tedavi edici ajan almadı. İlaçlar o-PPS ve o-Q alan gruplara oral gavaj yoluyla her gün verildi. Ayrıca iv-H ve iv-SH gruplarına da haftada bir transüretal kateter yardımıyla ilaçlar uygulandı. Yine burada da her transüretal kateter kullanımlarında, ratlara üriner enfeksiyon profilaksisi için 7 mg/kg dozunda subkutan yolla sefazolin verildi. 60 gün sonra tüm gruplardaki ratlar histopatolojik inceleme için kurban edildi.

Işık mikroskobu altında, çıkarılmış mesane dokularında hemotoksilen-eosin (H-E) boyaması ile epitel hasarı-inflamatuvar değişiklikler ve toluidin-blue (T-B) boyaması ile de mast hücre sayıları değerlendirilmeye alındı. H-E ile ışık mikroskobunda, ödem, vasküler konjesyon ve epitel hasarı "0-yok, 1-orta şiddette mevcut, 2-yoğun şiddette mevcut" olarak sınıflandırıldı. T-B ile ışık mikroskobu altında her 10'luk büyük büyütme sahasında (400x büyütme) mast hücre sayımı yapıldı (Şekil 2).

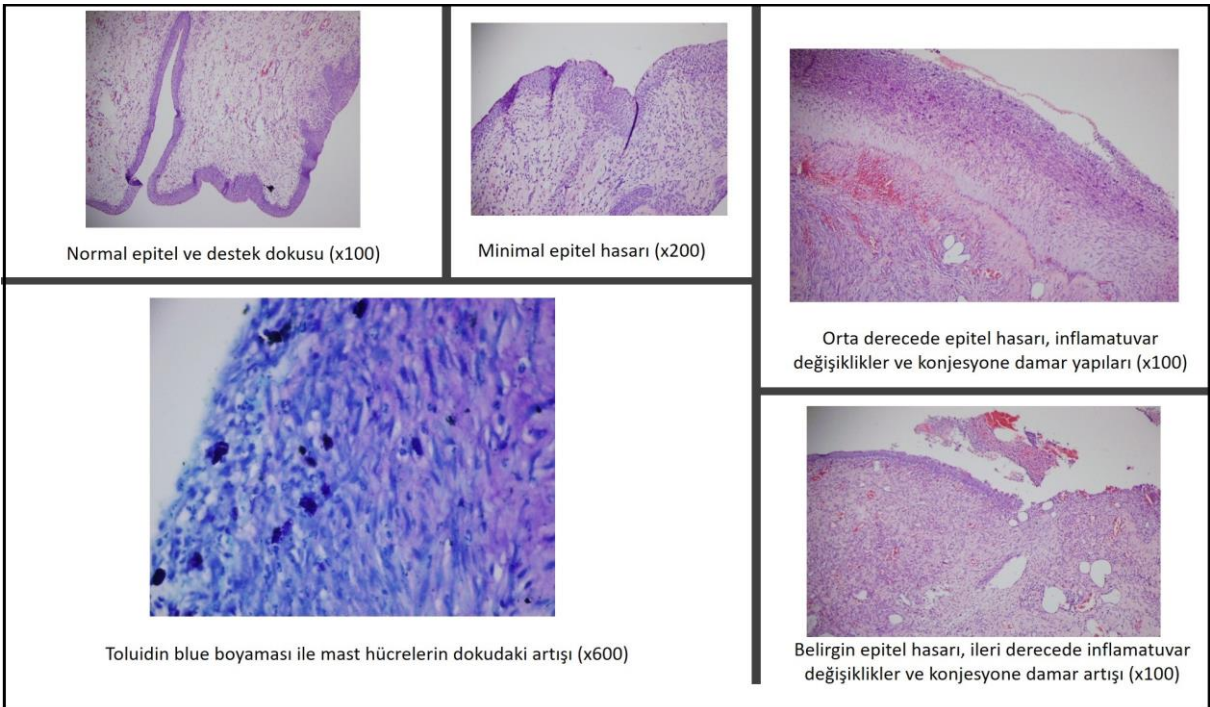
İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel inceleme "SPSS 18.0" programı ile yapıldı. İstatistiksel analiz olarak kontrol grubu ile diğer 4 grup arasında ölçümle elde edilen değişkenler, hem mast hücre sayıları hem de inflamasyon dereceleri açısından karşılaştırıldı. Mast hücresi sayıları yönünden, Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uyduğu tespit edildi ($p=0.773$); gruplar arasında farklılık olup olmadığı 'One Way ANOVA' (tek yönlü varyans analizi) ile test edildi ve Post-Hoc testler ile gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Doku hasarı açısından ikili gruplar kendi aralarında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz "SPSS 16.0" adlı program ile yapıldı.

Şekil 1. Ratların ketamin anestezisi altında, iyotlu antiseptik madde ile genital bölge temizliği yapılması sonrasında 22 G kateter ile TU kateterizasyonu.



Şekil 2. Işık mikroskobu altında dokuların hemotoksilen-eosin boyaması ile inflamasyon derecesi ve toluidin mavisi ile mast hücre sayılarının değerlendirilmeleri.



Bulgular

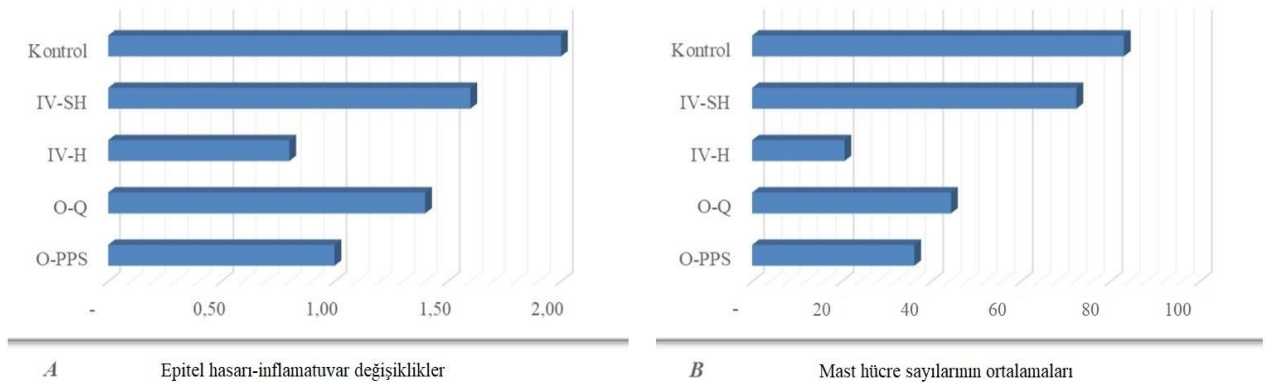
Makroskopik incelemede tüm gruplarda gross patolojik bulgu saptanmadı. Işık mikroskopuyla tedavi edici ajan almayan kontrol grubunda mast hücrelerinde artış ve artmış inflamatuvar değişiklikler (sık epitel hasarlı-ödemli alanlar, konjesyone damarlar) gözlemlendi. Heparin alan grupta epitel hasarı-inflamatuvar değişiklikler minimal ve mast hücre sayısı diğer gruplara göre daha az saptandı (Şekil 3). O-PPS grubunda epitel hasarı-inflamatuvar değişiklikler ve mast hücre sayısı heparin grubuna göre daha fazla ancak diğer gruplara göre daha az gözlemlendi. İV-SH ve O-Q grubunda epitel hasarı-inflamatuvar değişiklikler ve mast hücre sayısı kontrol grubuna göre az ancak diğer iki gruba göre daha fazla saptandı (Şekil 3).

İlaç almayan grupla, O-PPS alan grup epitel hasarı-inflamatuvar değişiklikler açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). O-PPS alan grupla ilaç almayan grup karşılaştırıldığında epitel hasarı-inflamatuvar değişikliklerin O-PPS lehine daha az olduğu saptandı. Aynı şekilde ilaç almayan grupla İV-H alan grup arasında epitel hasarı-inflamatuvar

değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.007$) (Tablo 1). İV-H alan grupla ilaç almayan grup karşılaştırıldığında epitel hasarı-inflamatuvar değişikliklerin İV-H lehine daha az olduğu saptandı. Epitel hasarı-inflamatuvar değişiklikler açısından O-PPS, O-Q, İV-H, İV-SH alan gruplar kendi aralarında ikişerli olarak karşılaştırıldı. İV-H alan grup ile İV-SH alan grup arasında İV-H alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.042$). Diğer ilaçlar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı fark tespit edilmedi.

Mast hücre sayısı açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.001$). İlaç almayan grupla, O-PPS alan grup arasında ($p=0.013$), ilaç almayan grupla O-Q alan grup arasında ($p=0.04$) ve ilaç almayan grupla İV-H alan grup arasında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 1). Aynı şekilde İV-H alan grup ile İV-SH alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.003$). İV-H alan grupta dokularda mast hücresi görülme oranları diğer gruplara göre belirgin bir şekilde düşmüş, bunu sırasıyla O-PPS grubu ve O-Q grubu takip etmiştir.

Şekil 3: İnflamasyon dereceleri ve mast hücre sayılarının ortalamaları



(IV-SH: intravezikal sodyum hyaluronat, IV-H: intravezikal heparin, O-Q: oral quercetin, O-PPS: oral pentosan polisülfat sodyum)

Tablo 1: Mast hücre ortalamaları ve epitel hasarı-inflamasyon derecelerinin tedavide kullanılan ajanlara göre kontrol grubu ile karşılaştırılmaları

	Kontrol n=6	O-PPS n=7	p°	O-Q n=7	$p^{\prime}$	IV-H n=7	p^2	IV-SH n=7	p^3
Ortalama mast hücre sayıları mean±SD (hc/10 bba)	83.0±21.26	36.2±13.57	0.013	44.4±20.16	0.04	20.6±5.94	0.001	72.4±27.8	0.920
Epitel hasarı-İnflamasyon dereceleri mean±SD	2±0	1±0	0.005	1.4±0.547	0.074	0.8±0.447	0.007	1.6±0.547	0.176

(hc: hücre sayısı, 10 bba: onluk büyük büyütme alanı, O-PPS: oral pentosan polisülfat sodyum, O-Q: oral quercetin, IV-H: intravezikal heparin, IV-SH: intravezikal sodyum hyaluronat)

(p° : İlaç almayan grupla oral pentosan polisülfat sodyum grubunun karşılaştırılmasının p değeri, $p^{\prime}$: İlaç almayan grupla oral quercetin grubunun karşılaştırılmasının p değeri, p^2 : İlaç almayan grupla intravezikal heparin grubunun karşılaştırılmasının p değeri, p^3 : İlaç almayan grupla intravezikal sodyum hyaluronat grubunun karşılaştırılmasının p değeri)

Tartışma:

Klinik araştırmalarda kullanılan tedavi seçenekleri nedene yönelik değil, daha çok yakınmaları düzeltmeye yöneliktir. Aynı şekilde hayvan deneylerinde uygulanan tedaviler patolojinin düzeltilmesini göstermek için kullanılmakla birlikte subjektif semptomları değerlendirebilecek bir model henüz yoktur. Mesane inflamasyonu oluşturmak için birçok hayvan modeli oluşturulmuştur, ancak bu modellerin çoğunun odaklandığı nokta sensöriyel sinir sistemi, ürotelyum geçirgenliği ve ağrı ile ilişkinin araştırılması olmuş; fakat bu modellerin bir eksikliği de kronik modellerin temelini oluşturan inflamasyon reaksiyonunu değerlendirebilmek için tasarlanmamış olmalarıdır.

Mast hücrelerinin sıklıkla İS ile ilişkili olduğu bildirilmekte olup; hem patogenetik mekanizmada rol aldığı, hem de patogonomik bir marker olduğu kabul edilmektedir (4). Mast hücrelerinden salgılanan histaminin dokuya salınımı interstisyel sistitin en belirgin bulgularından olan ağrıya, ayrıca dokuda hiperemi ve fibrozise sebep olur. Gerek insan çalışmaları, gerekse deneysel çalışmalarda mesane sinir lifleri ile mast hücre ilişkisi ortaya konulmuş, interstisyel sistit gibi inflamatuvar hastalıkların stres şartlarında sinir liflerinin

aktivasyonu üzerinden mast hücrelerini aktive ettiği ve böylece mesane semptomlarının da kötüleştiği düşünülmektedir. Bu hastaların mesane biyopsilerinde mukozal hasarın yanında aktive olmuş mast hücrelerinin sayısında artış olduğu gösterilmiştir (5).

Rickard ve Lagunoff (1995) doku kültüründeki epitel hücrelerde mast hücre granüllerine dayanarak, mesane yüzeyinde meydana gelen hasardan sonra epitelizeasyonun oluşamamasına mast hücrelerin katkıda bulunduğunu belirtmiş ve bunu da iki olası mekanizmayla açıklamaya çalışmıştır:

- 1) Epitelyal hücre çoğalmasının inhibisyonu
- 2) “Kaçaklı epitelyum” ile sonuçlanan bazı hastalardaki epitelyal hücre dağılımında bozukluğun var olmasıdır (6).

Rivas ve arkadaşlarının tanımladığı kronik sistit modeline göre; HCL veya başka bir asidik maddenin intravezikal instilasyonu mesane duvarında eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu ile karakterize bir inflamatuvar yanıt oluşturur ve bu yanıtın yaklaşık 1 ay kadar da devamlılığı gözlenir. Önceki klinik çalışmalarda insanlarda interstisyel sistitli mesanelerde artmış mast hücre sayısı ve aktivasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu veriler interstisyel sistitin insanlardaki histolojik görünümü ile ratlarda intravezikal HCL uygulanmasının benzer sonuçları olduğunu

göstermektedir. Bu nedenle ratlarda HCL ile indüklenen kronik sistit modeli interstisyel sistit patogenezi ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için iyi bir model olabilmektedir. Diğer modeller ile karşılaştırıldığında, Rivas ve arkadaşlarının tanımladıkları bu modelin inflamasyonu sürdürme zamanı en uzundur (3). Sunulan çalışmada da bu avantajlarından dolayı Rivas ve arkadaşlarının tanımladıkları ratlarda kronik sistit modeli kullanıldı.

Çalışmaya başlamadan önce yapılan literatür taramasında; İS konusunda bu 4 farklı ilacın karşılaştırıldıkları başka bir hayvan deneyi yapılmamış olduğu ancak spesifik ilaçların tek başlarına incelendikleri benzer çalışmaların yayınlanmış olduğu saptandı. Araştırma gerçekleştirilirken, dişi ratların transüretal kateterizasyon işleminin oldukça zorlu, hatta test sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek bir işlem olduğu görüldü. Kateterizasyon işleminde ne kadar dikkatli davranılsa da iyatrojenik olarak hem üretra hem de mesane travması oluşturulduğu aşikardır. Bir başka olumsuz faktör de transüretal kateterizasyon işlemi öncesinde dezenfeksiyon amaçlı genital bölge temizliğinde kullanılan iyot bazlı solüsyonların ve kateterizasyonun kolay olabilmesi için kullanılan lumbrikan maddenin düşük miktarda da olsa mesane içeriğine geçebilmesidir. Literatür incelendiğinde yapılan benzer araştırmalarda bu olumsuz faktörlerden bahsedilmemiş olduğu görülmektedir. Bu ve benzeri, yöntemle bağlı olumsuzluklar deneysel modellerin kısıtlamalarını oluşturmaktadır.

Halen daha MAS/İS hakkındaki bilinmeyenler, araştırmacıları bu hastalığın gerek etyopatogenezi, gerekse tedavi şekilleri ile ilgili özellikle farklı hayvan çalışmaları yapmaya yönlendirmiştir (7,8,9). Bu çalışmada da güncel tedavi yaklaşımlarından birkaçının histopatolojik etkileri kendi aralarında incelenerek, sonuçlar yorumlandığında, iyi yanıtlar alınan intravezikal heparin için üroloji kılavuzlarında da kabul görmüş tedavideki başarısı gözlemlenir (7,8,9).

Çeşitli araştırmalarda pentosan polisülfat sodyumun interstisyel sistitteki etkinliği kanıtlanmıştır (10). Sunulan çalışmada da benzer sonuçlar gözlenmiş olup, hem mast hücre sayısı hem de doku hasarı açısından kontrol grubuyla pentosan polisülfat sodyum grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Pentosan polisülfat sodyum invaziv

olmayışı ve kullanım kolaylığı açısından İS tedavisinde ilk basamak tedavilerden öncelikli olarak önerilmektedir (11). Ancak etkinliğinin geç başlaması, kanama bozukluğu, alopesi ve hepatotoksisite gibi yan etkileri olumsuz özelliklerindendir. Ayrıca ülkemize yurt dışından gelen bu ilaca hastaların ulaşmasında bir takım problemler yaşandığı görülmektedir.

Şu ana kadar tedavi kılavuzlarına girmiş farmakolojik ajanlar incelendiğinde, özellikle de intravezikal tedaviler için güçlü bir kanıt düzeyi ve güçlü bir önerme söz konusu değildir. Avrupa Üroloji Topluluğu'nun Kronik Pelvik Ağrı Kılavuzları'nda, tedavi etkinliği konusunda intravezikal hyaluronik asit kullanımını, intravezikal heparin kullanımına göre daha kuvvetli önermesi sunulan mevcut araştırmanın sonuçlarıyla çelişmektedir (11).

Mesaneden sistemik olarak emilimi olmayan heparin, anti-inflamatuvar, antiproliferatif ve anjiogenezi inhibe edici etkileri nedeniyle intravezikal olarak kullanılmaktadır. İS etyopatogenezinde mesane üreteryumunun apikal yüzünde glikozaminoglikan tabakasında bir azalma olduğu, idrardaki potasyumun subüreteryuma geçerek duysal sinirleri depolarize ettiği düşünülmektedir. Teorik olarak heparin bozulmuş olan bu GAG tabakasının yeniden oluşmasını sağlamaktadır. Weaver ve arkadaşları ilk kez 1963 yılında interstisyel sistit için intravezikal heparin kullanımını bildirmişlerdir (12). Parsons ve arkadaşlarının yaptıkları bir klinik çalışmada, 48 hastaya 3 ay boyunca intravezikal olarak haftada 3 kez 10.000 ünite heparin verilmiş, iyi cevap alınan hastaların tedavi süreleri 9 aya çıkartılmıştır. Parsons ve arkadaşları, bu çalışmada %56 oranında semptomlarda düzelme rapor etmişler; intravezikal heparinle 1 yıllık tedavi ile interstisyel sistit semptomlarının kontrol edilip iyileşmenin devamlılığının sağlandığını vurgulamışlardır (8). Kuo ve arkadaşlarının yaptıkları kontrolsüz intravezikal heparin çalışmasında, interstisyel sistitli 10 kadın hastaya 3 ay süreyle haftada 2 kez 25.000 ünite intravezikal heparin uygulanmış ve hastaların 8'inde semptomatik iyileşme bildirilmiştir (7). Parsons ve arkadaşları son yıllarda intravezikal heparin dozunu 40000 Ü'ye çıkartarak 20 ml steril su içerisinde hastanın kendi kendisine günlük olarak 30-60 dk. süreyle vermesini önermektedirler (8).

Zamecnik ve arkadaşlarının 2009 yılında 58 İS'li kadın hasta üzerinde yaptıkları bir klinik çalışmada, 31 hastaya oral farmakolojik ajan ve 27 hastaya intravezikal heparin tedavisi verilmiştir. Yaklaşık 7 yıl boyunca yakın izlem ve ilişkili parametrelerin monitarizasyonunu takiben her iki grupta da anlamlı değişikliklerin görüldüğü ancak intravezikal tedavinin oral tedavilere göre daha efektif olduğu bildirilmiştir (13). Zamecnik ve arkadaşlarının bu klinik çalışmalarının sonuçları bizim hayvan deneyi çalışmamızda heparin ile bulduğumuz sonuçlarla paralellik göstermektedir. Heparinin hem ucuz olması, hem de piyasadan temininin kolay olmasına karşın, İS ile ilgili daha fazla çalışmada kullanılmasının gerekliliği aşikardır.

Kliniğimiz pratiğinde daha önce tanı konulamamış interstisyel sistit hastalarına birinci basamak tedavi olarak anti-inflamatuvar, antibiyotik ve hidrokizin tedavisi başlanmaktadır. Fayda göremeyen veya daha önce buna benzer tedavi ajanlarından yarar sağlayamamış hastalara oral pentosan polisülfat sodyum tedavisi verilmektedir. Her ne kadar bu tedavi algoritması ile literatürde belirtilen yüzdelere yakın başarı oranlarını yakalansa da gerek ilaç yan etkileri, gerek ilacın yeterli etki gösterememesi, gerekse yurtdışı kaynaklı olan bu ilacın temin edilmesindeki problemleri nedeniyle, 2. basamakta yer alan intravezikal tedavilere geçilmektedir. Klinik deneyimlerimiz ve hastalardan elde edilen geri bildirimler neticesinde, intravezikal tedavilerden heparin ile büyük oranda İS semptom ve bulgularının düzeldiği gözlemlenmektedir. Bu nedenle klinik pratiğimizde intravezikal tedavilerden ilk tercih edilen heparin kullanımı olmaktadır. Ancak bugüne kadar sadece 2-3 hastada EMIU gibi bir üst basamak tedavi protokolüne geçilmek zorunda kalmış; hiçbir hastada cerrahi tedavi gereksinimi oluşmamıştır.

Son araştırmalarda MAS/İS'de kullanılan intravezikal tedavilerden hyaluronik asit, heparin ve BTX-A gibi ajanların umut vadeci sonuçlar verdiği gözlenmiş olup, lidokain ve/veya sinir uyarımı gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyonun istenilen etkiyi artırabildiği izlenmiştir. Bunun aksine, BCG ve RTX'in interstisyel sistitteki semptomlar üzerinde belirgin bir düzeltici etkisinin olduğu gösterilememiştir. DMSO ve RTX ile de istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir (14). DMSO ile yapılan deneysel hayvan

çalışmalarında, bu ajanın katarakt gelişimine neden olduğu belirtilmiştir (15). DMSO ülkemiz koşullarına göre elde edilmesi zor ve pahalı bir tedavi seçeneğidir. Buna karşın heparinin en önemli avantajı ucuz, elde edilmesinin kolay ve düşük yan etki profiline sahip olmasıdır.

Yapay şartlar gerçek sistit olgularındaki şartlarla eşdeğer olmadığından, deneysel sistit modelleri yerine interstisyel sistiti olan hastalarda yapılacak invivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle MAS/İS konusunda, olası alt gruplara bölünmüş (klasik ve non-ülseratif interstisyel sistit) geniş popülasyonlarda kontrollü daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuç:

Sonuç olarak MAS/İS hastalarında birinci basamak tedavi olarak oral ajanların kullanılması, özellikle de yan etki profiline dikkat edilerek pentosan-polisülfat-sodyum verilmesini, ancak intravezikal tedavi gereksinimi olan hastalara, kolay ulaşılabilirliği açısından heparin uygulaması yapılmasını önermekteyiz. MAS/İS konusunda geniş popülasyonlarda daha fazla kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, ve ark. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC Proposal. European Urology 2008;53:60-7.
2. Hanno PM, Sant GR. Clinical highlights of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/Interstitial Cystitis Association scientific conference on interstitial cystitis. Urology 2001;57:2-6.
3. Rivas DA, Michael B, Shupp-Byrne S, ve ark. A molecular marker for the development of interstitial cystitis in a rat model: Isoactin gene expression. Journal of Urology 1997;157:1937-40.
4. Simmons JL. Interstitial cystitis: An explanation for the beneficial effect of an antihistamine. Journal of Urology 1961;85(2):149-55.
5. Theoharides TC, Sant GR, el-Mansoury M, ve ark. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. Journal of Urology 1995;153:629-36.
6. Rickard A, Lagunoff D. A novel model for the role of mast cells in interstitial cystitis.

- Proceedings of the Interstitial Cystitis Symposium. National Institutes of Health, p.631, Bethesda, Maryland, USA, January 9–11, 1995.
7. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *Journal of the Formosan Medical Association* 2001;100:309-14.
 8. Parsons, CL, Housley T, Schmidt JD, ve ark. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *British Journal of Urology* 1994;73:504-7.
 9. Baykal, K, Senkul T, Sen B, Et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urologia Internationalis* 2005;74(4):361-4.
 10. Nickel, JC, Herschorn S, Whitmore KE, ve ark. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Journal of Urology* 2015;193:857-62.
 11. EAU Guidelines.
 - [<http://www.uroweb.org/guidelines/>] adresinden 12.Kasım.2015 tarihinde erişilmiştir.
 12. Weaver RG, Dougherty TF, Natoli CA. Recent concepts of interstitial cystitis. *Journal of Urology* 1963;89:377-83.
 13. Zamecnik L, Hanus T, Pavlik I, ve ark. Statistical analysis of symptoms, endoscopy and urothelial morphology in 58 female bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Urologia internationalis* 2009;83(2):193-9.
 14. Toft BR, Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a review. *Current opinion in urology* 2006;16(4):268-72.
 15. Perez-Marrero R., Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *Journal of Urology* 1988;140(1):36-9.

İletişim:

Uzm.Dr. Efe Önen

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hast.

Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

E-mail: drefeonen@gmail.com