

ÜCD Güncelleme Serileri

Temmuz 2015 // Cilt: 4 // Sayı: 3

Mesane ve Pelvik Bölge Ağrısı

Sayı Editörü:

Dr. Zafer AYBEK

Yazarlar:

Dr. Ömer ACAR

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Çağatay DOĞAN

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Emrah ÇOĞUPLUGİL

Dr. Bedreddin SEÇKİN

Dr. Bülent ÇETİNEL

Dr. Şahin KABAY

Dr. Sibel Canbaz KABAY

Dr. Fuat KIZILAY

Dr. Ceyhun ÖZYURT



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör:

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör:

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. Zafer AYBEK

Yayımlayan :

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk :

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettın ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünođ KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK



Yazarlar:

Dr. Ömer ACAR

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Tufan TARCAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Çağatay DOĞAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Oktay DEMİRKESEN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Emrah ÇOĞUPLUGİL

GATA Üroloji AD, ANKARA

Dr. Bedreddin SEÇKİN

Medicana Int Ankara Hastanesi, ANKARA

Dr. Bülent ÇETİNEL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İSTANBUL

Dr. Şahin KABAY

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, KÜTAHYA

Dr. Sibel Canbaz KABAY

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, KÜTAHYA

Dr. Fuat KIZILAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İZMİR

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İZMİR.

İçindekiler

Kronik Pelvik Ağrı Sınıflaması ve Mesane Ağrısı Sendromunda Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patogenez	7
Mesane Ağrısı Sendromu: Tanı ve Klinik Semptom Sorgulama Formları	13
Mesane Ağrısı Sendromunda Konservatif ve Oral Tedaviler	19
Mesane Ağrısı Sendromunda İntravezikal ve İntramural Tedaviler	25
Mesane Ağrısı Sendromunda Nöromodülasyon	31
Mesane Ağrısı Sendromunda Cerrahi Tedavi	35
Sorular	40



Kronik Pelvik Ağrı Sınıflaması ve Mesane Ağrısı Sendromunda Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez

Dr. Ömer Acar,
Dr. Tufan Tarcan

Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı sendromu (KP/KPAS) üroloji pratiğinde sıklıkla yer alan ve kronik vasfı, neden olabileceği psikososyal bozulmalar sebebiyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir rahatsızlıktır. Pelvik bölgede hissedilen, alt üriner sistem yakınmaları ve/veya cinsel disfonksiyon ile ilişkili olan ve son 6 aylık dönemin en azından 3 aylık kısmında süregelen ürolojik kökenli ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanan KP/KPAS her hastada aynı etyopatogenetik mekanizma ile gelişmemektedir ve patogenezde bir çok faktör rol oynayabilir. KP/KPAS'da tanı ve tedavi sürecinin multidisipliner yaklaşım içerisinde yürütülmesi önerilmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün geliştirdiği prostatit sınıflaması ve hastaları sahip olduğu fenotipik özelliklere göre ayırıştırarak, bireyselleştirilmiş tedavi hedefleri ve multimodal tedavi yaklaşımları belirlemeye olanak sağlayan UPOINT(s) fenotipleme sistemi KP/KPAS olgularına yaklaşımı optimize eden uygulamalardır. UPOINT(s) domainleri ile Kronik Prostatit Semptom Endeksinde sorgulanan parametreler arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Uluslararası Kontinans Derneği, Mesane Ağrısı Sendromunu (MAS), mesane bölgesinde ya da pelviste hissedilen kronik/tekrarlayan (>6ay) ağrı ve eşlik eden en az bir yakınma (ağrının mesane dolumu ile beraber şiddetlenmesi ve gündüz ve/veya gece idrara sık gitmek gibi) temelinde varılan klinik bir tanı olarak tanımlamıştır. MAS, irritabl barsak sendromu, fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu gibi diğer ağrı sendromları ile ilişkili olabilmektedir. Güncel çalışmalarda; daha ziyade kadınları etkileyen bir

rahatsızlık olan MAS prevalansının 100.000'de 5-16 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ancak, farklı sorgulama formlarının kullanıldığı epidemiyolojik çalışmalarda görülme sıklığı ile ilgili olarak elde edilen sonuçlar birbiri ile uyumsuzluk gösterebilmektedir. MAS etiyojisi ile ilgili olarak birçok farklı teori öne sürülmüştür. Ancak, MAS patogenezinin temelinde; çeşitli etmenlerin neden olduğu mesane ürotelyum hasarı, buna bağlı olarak idrar bileşenlerinin mesane cidarına difüze olması ve sonuçta birtakım nörobiyolojik reaksiyonlar neticesinde mast hücrelerinin aktive olması yatmaktadır.

Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu:

Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS), rutin pratikte çok sık karşılaşılan, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen ve neden olduğu finansal yük azımsanmayacak boyutta olan bir sağlık sorunudur(1). Ancak halen anlaşılması ve tedavi edilmesi zor bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bunun altında yatan sebepler; tanısının semptomatolojiyi izah edebilecek diğer olası tanıları dışlandıktan sonra konabiliyor olması, doğal seyri ve progresyon ihtimalinin objektif olarak öngörülememesi, hastalığın hasta üzerinde yarattığı algıların çok çeşitli olması ve nihayet tedaviye verilen yanıtın çoğunlukla iyi olmamasıdır. KPA'nın başarılı bir şekilde farkedilip tedavi edilebilmesi için multidisipliner bir yaklaşım gerektiği bilimsel otoriteler (Avrupa Üroloji Derneği, Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği, Avrupa İnterstisyel Sistit/Ağrılı Mesane Sendromu Derneği

başta olmak üzere) tarafından son yıllarda önemle vurgulanmıştır (2).

Patogenezde bir çok faktör rol oynayabilir. Bunların başında; geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (3), bazı sitokinler (4), pelvik taban spazmı (5), jeneralize nöropatik veya nöroendokrin ilişkiler (6) ve psikolojik unsurlar (7) gelmektedir. Fakat olguların hiçbirinde bunların sadece birinin altta yatan sebep olduğunu söylemek mümkün değildir. Genellikle birçok faktörün katılımı ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır ve bu nedenden ötürü tedaviyi bireysel fenotipik özelliklere dayandırmak ve multidisipliner yaklaşım sergilemek gerekmektedir.

Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu Sınıflaması:

Prostatik patolojilere bağlı olarak gelişen alt üriner sistem yakınmaları ve pelvik ağrısı değerlendirirken bazı sınıflama sistemlerini kullanmak hem tanıyı hem de tedavi yaklaşımını optimize edecektir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (National Institutes of Health, NIH) 1990'lı yılların sonunda geliştirdiği prostatit tanımlama ve sınıflandırma sistemi uzun yıllar boyunca uluslararası platformlarda kabul görmüş olup rutin pratikte ve bilimsel faaliyetlerde sıklıkla kullanılmıştır (8). Bu sisteme göre; prostatit ile ilgili klinik sendromlar enfeksiyöz (akut ya da kronik), kronik pelvik ağrı sendromu ve asemptomatik prostatit olarak 3 ana başlığa ayrılmıştır (Tablo 1). Olguların sadece %10'undan azında enfeksiyon nedeni olabilecek mikroorganizma tespit edilebilmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyon, olguların %10'unda ilerleyen dönem içerisinde kronik bakteriyel prostatit nedeni olabilmektedir.

Tablo 1: NIH'e göre prostatit sınıflaması. (EPS: prostat masajı ile elde edilen üretral sekret, VB3: prostat masajı sonrası verilen idrar numunesi)

Kategori	I	II	III	IV
	Akut bakteriyel prostatit	Kronik bakteriyel prostatit	Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	Asemptomatik enflamatuvar prostatit (histolojik prostatit)
			A) Enflamatuvar KPAS (EPS ya da VB3'de lökosit var)	
			B) Non-enflamatuvar KPAS (EPS ya da VB3'de lökosit yok)	

Olguların büyük çoğunluğunda (>%90) prostatit ile ilgili yakınmalar ve bulgular kronik pelvik ağrı sendromu başlığı altında irdelenmektedir (9).

KP/KPAS; pelvik bölgede hissedilen, alt üriner sistem yakınmaları ve/veya cinsel disfonksiyon ile ilişkili olan ve son 6 aylık dönemin en azından 3 aylık kısmında

süre gelen ürolojik kökenli ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır. KP/KPAS tanısına varabilmek için; ürolojik kökenli pelvik ağrı ya da rahatsızlık hissi nedeni olabilecek idrar yolu enfeksiyonu, kanser, anatomik anormallik ya da nörolojik bozukluk gibi durumların mutlaka dışlanmış olması gerekmektedir.

UPOINT(s) Fenotipleme Sistemi:

UPOINT, KP/KPAS tedavisini yönlendirmek için geliştirilmiş olan bir tür fenotipleme sistemidir. Geçmişte KP/KPAS tedavisinde kullanılmış olan yöntemlerin göreceli başarısızlığı her hasta için aynı patofizyolojik mekanizmanın hedefleniyor olması ile ilişkili bulunmuştur (2). Halbuki yapılması gereken; hastayı bireysel olarak ele alıp, hekime başvurmasına neden olmuş olan yakınmalar ve bunların olası sebepleri açısından değerlendirmektir. Hastayı sahip olduğu fenotipik özelliklere göre sınıflandırarak, bireyselleştirilmiş tedavi hedefleri ve multimodal

tedavi yaklaşımları belirlemeye olanak sağlamaktadır. UPOINT 6 ana "domain"den oluşmaktadır; Üriner semptomlar, Psikolojik disfonksiyon, Organ-spesifik semptomlar, Enfeksiyon, Nörolojik/sistemik durumlar ve Kas hassasiyeti (Tenderness) (10-12, 2). UPOINT sisteminin klinik fenotipleri birbirinden ayırdığı ve hakim olan UPOINT "domain"i(leri) sayısı ile başvuru yakınmalarının ciddiyeti ve süresi arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (11). Ayrıca, Kronik Prostatit Semptom Endeksinde (CPSI) sorgulanan yakınmalarının şiddeti ile en fazla ilişkili olan "domain"lerin üriner, psikososyal ve hassasiyet domainleri olduğu kaydedilmiştir (13). KP/KPAS nedeniyle değerlendirilen hastaların %40-70'inde cinsel disfonksiyon da görüldüğü için (14) UPOINT "domain"lerine Seksüel disfonksiyon da eklenmiş olup güncellenmiş olan sistem UPOINTs olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2).

Ancak, pozitif UPOINTs "domain"leri ile semptom ciddiyeti arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmalarda heterojen sonuçlar elde edilmiştir (15-17). KPAS tanısı almış olan 937 İtalyan ve 290 Alman hastanın dahil edildiği bir çalışmada kayıtlı bulgular üzerinden retrospektif olarak UPOINT ve UPOINTs reklasifikasyonu yapılmıştır. İtalyan hasta grubunda UPOINT sınıflaması ile CPSI skorları arasında anlamlı ilişki olduğu belgelenirken benzer bir anlamlılık Alman hastalarda tespit edilememiştir. Ancak, UPOINTs sınıflaması uygulandığında Alman hasta grubunda da yakınmalarının ciddiyeti ile "domain"ler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (15). Hastaların %28'inin erektil disfonksiyondan yakındığı 100 KPAS olgusu içeren bir diğer çalışmada ise; cinsel disfonksiyon "domain"i ilavesinin fenotipleme sistemi ile CPSI skorları arasında var olan anlamlı ilişkiyi olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir (16).

Genel olarak değerlendirildiğinde; UPOINT sınıflaması temel alınarak düzenlenen multimodal tedavi yaklaşımı ile semptomlarda ve yaşam kalitesinde anlamlı düzeltilmeler kaydedildiği bilinmektedir (18). En az üç UPOINT "domain"i bulunan ve ortalama yaşı 46 olan toplam 100 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada; fenotip bazlı multimodal tedavinin başarısı CPSI kullanılarak değerlendirilmiştir. Ortanca 50 aylık takip süresinin bitiminde hastaların %84'ünde CPSI'nde en az 6 puanlık düşüş elde edildiği sonucuna varılmıştır. Özellikle ağrı, işeme ile ilgili şikayetler ve yaşam kalitesini sorgulayan CPSI parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler elde edildiği vurgulanmıştır (18). UPOINTs yaklaşımının validasyonu için prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 2: UPOINT sistemine göre fenotipik sınıflama temelli klinik bulgu farklılıkları ve multimodal tedavi yaklaşımları

"Domain"	Hakim olan klinik bulgu(lar)	Öne çıkması gereken tedavi yaklaşımı(ları)
Üriner	Depolama/boşaltım fazını ilgilendiren alt üriner sistem yakınmaları, yüksek post-miksiyonel rezidüel idrar	Alfa blokerler Antimuskarinikler
Psikososyal	Depresyon, katastrofize etme	Bilişsel, davranış tedavisi Psikolojik telkin-bilgilendirme Antidepresanlar Anksiyolitikler
Organa spesifik	Prostat hassasiyeti Prostat sıvısında lökositöz Hemospermi Prostatta yaygın kalsifikasyon İnfravezikal obstrüksiyon	Quercetin Polen ekstresi
Enfeksiyon	Prostat sıvısında kültür pozitifliği Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonları	Antibiyotik(ler)
Nörolojik/ Sistemik	Ekstrapelvik ağrı İrritabl barsak sendromu Fibromiyalji Kronik yorgunluk sendromu	Gabapentinoidler Trisiklik antidepresanlar Akupunktur
Kas Hassasiyeti	Pelvik taban spazmı Kaslarda tetik noktaları	Fizyoterapi, egzersiz Pelvik taban gevşetici egzersizler Miyorelaksanlar Termoterapi
Cinsel Disfonksiyon	Erektil disfonksiyon Ejakulatör disfonksiyon Orgazmik disfonksiyon	PDE5-inhibitörleri İntrakavernozal enjeksiyon İntraüretral ajanlar Davranışsal tedaviler SSRI Topikal ajanlar

Diğer Kronik Pelvik Ağrı Sendromları:

Kronik pelvik ağrı sendromu, Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre, pelvik yapılarda hissedilen, ancak ağrıyı açıklayabilecek bariz lokal hastalık bulgusu ile ilişkilendirilemiş olan kronik ya da sürekli ağrı olarak tanımlanmıştır. Kronik pelvik ağrı, genellikle bilişsel, davranışsal, seksüel ve duygusal sonuçlara yol açar ve çoğu zaman alt üriner sistem, cinsel, pelvik taban veya jinekolojik disfonksiyon bulguları ile beraber seyreder. Ağrı sadece

bir organda hissedilebileceği gibi (mesane ağrısı sendromunda olduğu gibi), kronik yorgunluk sendromu ya da fibromiyalji gibi sistemik durumların bir parçası olabilir. Kronik pelvik ağrıya neden olabilecek sebeplerin başında; ürogenital, jinekolojik, muskuloskeletal, gastrointestinal ve nörolojik unsurlar gelmektedir. Bu doğrultuda tanımlanmış olan KPAS'ların listesi tablo 3'de özetlenmiştir (19).

Mesane Ağrısı Sendromu Tanımı ve Görülme Sıklığı:

Mesane ağrısı sendromu (MAS); pelvis, mesane, üretra, batin ve sırt bölgesinde hissedilen ağrı ile karakterize heterojen bir klinik sendromu ifade eder. Avrupa İnteristiyel Sistit/Ağrılı Mesane Sendromu Çalışması Derneği (ESSIC) 2008 senesinde; mesane bölgesinde ağrı, basınç, rahatsızlık hisseden bütün hastaların kapsama alınabilmesi için "ağrılı mesane sendromu" yerine "mesane ağrısı sendromu"

tanımlamasının kullanılması gerektiğini belirtmiştir (20). Aynı raporda; interstiyel sistitin, sistoskopi + hidrodistsansiyondan sonra mesane duvarında enflamatuvar histolojik değişimlerin tespit edilebildiği bir MAS alt grubu olarak tarif edilmesi gerektiği savunulmuştur (Tablo 4, 20). Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu ise, 2010 senesinde yayınladıkları raporda, geçmişte "İnteristiyel Sistit" (IS) olarak adlandırılan bozukluğun "Mesane Ağrısı Sendromu" olarak tanımlanması gerektiğine karar kılmıştır.

Tablo 3: Kronik pelvik ağrı sendromları (19)

Ürogenital ağrı sendromları	Mesane ağrısı sendromu	Mesane bölgesinde hissedilen sürekli ya da tekrarlayan ağrı ve ağrının mesane dolumu ile artması ya da gündüz idrara gitme sıklığında artış ya da gece idrara gitme sıklığında artış.
	Üretral ağrı	Üretrada hissedilen kronik ya da tekrarlayan ağrı.
Jinekolojik ağrı sendromları	Vulvar ağrı sendromu	Vulvada hissedilen sürekli ya da tekrarlayan epizodik ağrı. Vulvodini olarak da adlandırılabilir.
	Jeneralize vulvar ağrı	Ağrı ya da yanma hissinin haritalama yöntemi ile lokalize edilemediği, geniş bir dağılımı olan vulvar ağrı.
	Lokalize vulvar ağrı	Provokasyon ile (dokunma ya da basınç) lokalize edilebilen vulvar ağrı.
	Vestibular ağrı	Vestibüle basınç uygulandığı zaman ortaya çıkan ve/veya sadece vestibül bölgesinde hissedilen ağrı.
	Klitoral ağrı	Klitorise basınç uygulandığı zaman ortaya çıkan ve/veya sadece klitoris bölgesinde hissedilen ağrı.
	Siklik alevlenmeler içeren KPAS	Siklik alevlenmeler ile seyreden non-jinekolojik organ ağrısı. Endometriyozis ya da adenomyozis ağrısına benzer.
	Dismenore	Menstruasyon sırasında hissedilen ve hiçbir patolojik durum ile ilişkili olmayan ağrı. Sürekli ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyici vasıfta olduğunda kronik bir ağrı sendromu olarak algılanır.
Muskuloskeletal ağrı sendromları	Pelvik taban kas ağrısı	Lokal patoloji olmaksızın ortaya çıkan sürekli ya da tekrarlayıcı pelvik taban ağrısı. Özellikle pelvik taban kaslarındaki tetik noktalarının aşırı aktivitesi ile ilgili olabilir.
	Koksiks ağrısı	Koksiks bölgesinde hissedilen kronik ya da tekrarlayan epizodik ağrı.
Gastrointestinal pelvik ağrı sendromları	İrritabl barsak sendromu	3 aydır süregelen ya da dönem dönem tekrarlayan, barsak hareketi ile azalan, dışkılama sıklığı ya da dışkı kıvamındaki değişiklikler ile ilişkili olabilen karın ağrısı ya da irritasyonu
	Kronik anal ağrı	Anal bölgede hissedilen kronik ya da tekrarlayıcı ağrı
	İntermitan kronik anal ağrı	Rektum ya da anal kanalda hissedilen, tekrarlama sıklığı öngörülemeyen, defekasyon ile ilişkisi olmayan, şiddetli, kısa süreli, epizodik ağrı

Tablo 4: ESSIC mesane ağrısı sınıflaması

Sistoskopi + hidrodistsansiyon				
Biyopsi	Yapılmadı	Normal	Glomerülasyonlar (grade 2-3)	Hunner lezyonları ± glomerülasyonlar
Yapılmadı	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Hükme ulaştırmayan	XB	1B	2B	3B
Pozitif ^a	XC	1C	2C	3C

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), ESSIC tanımını genişleterek MAS'ın, mesane bölgesinde ya da pelviste hissedilen kronik/tekrarlayan (>6ay) ağrı ve eşlik eden en az bir yakınma, (ağrının mesane dolumu ile beraber şiddetlenmesi ve gündüz ve/veya gece idrara sık gitmek gibi) temelinde varılan klinik bir tanı olması gerektiğini bildirmiştir. MAS'a neden olabilecek bariz lokal patoloji bulunmamaktadır. Kronik vasfı sebebiyle bilişsel, davranışsal, cinsel ve duygusal bozulmalara neden olabilmektedir. MAS'ın, irritabl barsak sendromu, fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu gibi diğer ağrı sendromları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (21). MAS tanısına varabilmek için bu şikayetlere neden olabilecek ve göreceli olarak daha sık görülen patolojiler muhakkak dışlanmış olmalıdır. Sistoskopik (+hidrodistansiyon) bulgular ve mesane biyopsisinde tespit edilen histolojik değişimler MAS'ın dokümentasyonu ve sınıflandırılması amacıyla kullanılabilir (21).

Güncel epidemiyolojik çalışmalarda; MAS prevalansının 100.000'de 5-16 arasında değiştiği ve olguların %61'inin ön planda kronik pelvik ağrı ile başvurduğu tespit etmiştir (22). MAS daha ziyade kadın cinsiyeti (kadın:erkek 10:1) etkileyen bir rahatsızlık olup, ırk ve etnik kökene göre tarif edilmiş olan bir göreceli prevalans farklılığı henüz ortaya konmamıştır. MAS'ın 18 yaş altındaki bireylerde tespit edilebildiğini belirten yayınlar mevcuttur ve sadece yaş temel alınarak MAS tanısını dışlamak mümkün değildir (23). Rosenberg ve Hazard, O'Leary Sant (OLS) ve Pelvik Ağrı – "Urgency/Frequency" (PUF) sorgulama formlarını aynı hedef kitleye (n= 1218) uygulayarak, MAS prevalansındaki farklılıkları incelemişlerdir. MAS prevalansı, OLS formu kullanıldığında %0.57 ölçülürken, PUF'da ortaya çıkan prevalans %12.6 olarak kaydedilmiştir (24). Aradaki farkın büyüklüğü, popülasyon bazlı prevalans çalışmaları kurgularken daha hassas tarama araçları/sorgulama formları kullanmamız gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Nickel ve ark.'ları, 65 üroloğun poliklinikte gördüğü hastalar kapsamında yaptığı ve OLS formunun kullandığı çalışmada MAS/IS prevalansı %2.8 ölçülmüştür (25). Warren ve ark.'ları e-mail ve telefon görüşmesi üzerinden yürüttükleri anket çalışmasında MAS tanısı almış

hastaların birinci derece yakınlarında MAS görülme sıklığını araştırmışlardır. Sonuç olarak, genel popülasyona kıyasla birinci derece akrabasında MAS tespit edilmiş olan yetişkin bayan bireylerde MAS görülme oranının 17 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, MAS patogenezinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürse de, böyle bir ilişkiyi kanıtlamak için yetersiz kaliteye sahiptir (26).

Histopatolojik inceleme neticesinde; enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve/veya detrusor mastositozu ve/veya granülasyon dokusu ve/veya intrafasiküler fibrozis tespit edilmiş olması.

Mesane Ağrısı Sendromunda Etiyoloji ve Patogenez:

Mesane ağrısı sendromunun nasıl geliştiği konusunda genel kabul görmüş patogenetik bir mekanizma henüz tarif edilememiştir. MAS'ı daha jeneralize bir somatik bozukluğun parçası olarak kabul etmenin, etiyojoloji ve patogenez ile araştırmaların ufku genişleteceği düşünülmektedir. Günümüze kadar ortaya atılan teoriler aşağıda özetlenecektir.

MAS ile ilişkili birçok semptom ve histolojik bulgunun mast hücre aktivasyonu ve mast hücrelerinden salınan mediyatörlerin etkisi olduğu düşünülmüştür. Öyle ki; ülseratif MAS olgularından elde edilen mesane biyopsisi preparatlarında; özellikle perinöral sahada yoğunlaşan enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mast hücre sayısındaki artış (kontrol olgularda kaydedilen sayıdan 10 kat daha fazla) olduğu tespit edilmiştir (27). Ancak, non-ülseratif MAS olgularında mast hücre sayısının çoğunlukla normal, nadiren de hafif yükseliyor olması bu teorisinin karşısında durmaktadır (28).

Bir diğer teoriye göre; ürotelyal hücreler arasındaki bağlantının zayıflığı, yüzeyi örten koruyucu tabakadaki bütünlük kayıpları ve bunlara bağlı olarak artmış olan geçirgenlik seviyesinin klinik bulgulara yol açtığı savunulmaktadır. Zhang ve ark.'ları MAS olgularındaki ürotelyumda; paraselüler geçirgenliğin arttığını, "tight junction" proteinleri ZO-1 ve occludin seviyesinin azaldığını ve bir adhezyon proteini olan E-cadherin ekspresyonunun ise arttığını tespit etmişlerdir (29). Parsons ve ark.'ları luminal yüzeyde bulunan glikozaminoglikan (GAG) tabakasındaki

defektin sub-mukozal sinir uçlarının ağrılı uyarılara ve/veya kimyasal tetikleyicilere daha hassas hale gelmesine neden olabileceğini savunmuşlardır (30). Ürotelyal hücreler arasındaki bağlantının zayıflığı ve artmış olan duvar geçirgenliği elektron mikroskopisi ile de dokümente edilebilmiştir (31). Doğum yapmış olmak, geçirilmiş pelvik cerrahi(ler), bakteriyel sistit, ürolojik enstrümantasyon ya da otoimmün aktivasyon GAG tabakasının bütünlüğünü bozabilecek faktörler olarak öne sürülmüştür (32).

Ürotelyal hücre disfonksiyonunun altında yatan sebep olarak; epitelyal büyüme faktörü düzeyinin göreceli olarak azlığı, hücre proliferasyon hızının göreceli yavaşlığı ve antiproliferatif faktör (APF) varlığı gibi unsurlar ortaya atılmıştır. Antiproliferatif faktör-ürotelyal hücre etkileşimini araştıran çalışmada; APF etkisi ile hücre proliferasyonunu uyanan genlerde aşağı regülasyon yaşanırken, hücre gelişimini durduran genlerde ise yukarı regülasyon tespit edilmiştir (33).

Bazı MAS olgularında, otoimmüitenin patogeneizde olası rolünü destekleyen bulgular saptanmıştır. İmmunofenotipleme ve mesane mukozası/periferik kan örneğinde yapılan akım sitometrik analizler neticesinde; ülseratif MAS'ta, non-ülseratif MAS'a kıyasla, daha yoğun T-lenfosit hücre infiltrasyonu ve B-lenfositik hücrelerinden oluşan nodül formasyonları bulunduğu kaydedilmiştir. Ancak, immün sistem aktivasyonu ile MAS gelişimi arasındaki ilişki bu tespitin ötesine taşınmamıştır (34).

Lynn ve ark.'ları enfeksiyöz süreçlerin etiyojide ne kadar etkili olduğunu araştırmışlardır. Ancak, MAS olgularında gerçekleştirdikleri tetkikler sonucunda; gram negatif ya da gram pozitif bakteriyel enfeksiyon varlığını kanıtlayan bulgular saptayamamışlardır. Dahası, idrardaki IgA ve IgG düzeylerinin kontrol olgulara kıyasla anlamlı farklılık sergilemediği sonucuna varmışlardır (35). Zhang ve ark.'ları ise; bazı kadın MAS olgularında idrardaki nanobakteri prevalansının göreceli olarak daha yüksek olduğunu ve nanobakterileri hedef alan tedaviler ile semptomatik iyileşme sağlanabildiğini dokümente etmiştir (36).

Bazı çalışmalarda idrarın içinde barındırdığı toksik kimyasalların mesane mukozasına ve koruyucu bariyer tabakaya direkt hasar vererek MAS patogenezinin katkıda bulunduğunu destekleyen bulgular tespit edilmiştir. Örneğin; ısıdan etkilenen, katyonik, düşük molekül ağırlıklı idrar bileşenlerinin sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (37). Bir diğer çalışmada ise; sitokin üretimindeki yetersizliğin mesane mukozasını toksik ajanların etkisine daha hassas kıldığı sonucuna varılmıştır (38).

Mesane dolumu sırasında cıvarda oluşan gerginlik ile doku perfüzyonunun azalması ve neticede ortaya çıkan göreceli hipoksik durum bazı MAS olgularında klinik tablonun gelişimine katkıda bulunabilir. Lee ve ark.'ları, mesane biyopsisi preparatlarında hipoksi ile tetiklenen faktör-1 alfa (HIF-1) düzeyinin artmış olduğunu belgeleyerek bu teoriye katkıda bulunmuştur (39).

MAS etiolojisinde öne çıkan faktörler kronolojik sıra ile tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Mesane Ağrısı Sendromunda etkili olan etiolojik unsurlar

1-) Mesane ürotelyumunda hasar	Bakteriyel sistit
	Otoimmün aktivasyon
	Travma
	Aşırı gergin mesane
	Nörojenik inflamasyon
	Pelvik taban disfonksiyonu
2-) İdrar bileşenlerinin (özellikle potasyumun) interstisyuma difüzyonu (Antiproliferatif faktör etkisi bu difüzyonu artırıyor)	
3-) Nörobiyolojik reaksiyonlar	C-fiber aktivasyonu ve substance P salınımı
	Mast hücre aktivasyonu ve histamin salınımı
	İmmünojenik ve Allerji reaksiyonlar
4-) Progresif mesane hasarı zemininde gelişen spinal kord değişimleri ve kronik nöropatik ağrı gelişimi	

Sonuç:

Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KP/KPAS) üroloji pratiğinde sık karşılaşılan, patogenezinde birçok faktörün rol oynadığı ve birtakım sınıflama sistemleri (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü sınıflama sistemi ve UPOINT(s) fenotipik sınıflama sistemi) ile kategorize edilebilen bir hastalıktır. Mesane Ağrısı Sendromunun (MAS) görülme sıklığı hakkında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar arasındaki farkın büyüklüğü, MAS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda daha hassas tarama araçları/sorgulama formları kullanılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. MAS'ın nasıl geliştiği konusunda genel kabul görmüş patogenetik bir mekanizma henüz tarif edilememiştir. Ancak, mesane ürotelyumunda hasar ile başlayıp mast hücre aktivasyonu ile sonlanan reaksiyonlar zinciri günümüze kadar en çok kabul gören teoriyi oluşturmaktadır.

Kaynaklar:

- Shoskes DA (2008) Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Humana Press
- Shoskes DA, Nickel JC. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system. World J Urol 2013;31:755–760.
- Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. J Urol 1996;155:958-960.
- He L, Wang Y, Long Z, Jiang C. Clinical significance of IL-2, IL-10, and TNF-alpha in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis. Urology 2010;75:654-657.
- Westesson KE, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? Curr Urol Rep 2010;11:261-264.

- Pontari MA, McNaughton-Collins M, O'leary MP, Calhoun EA, Jang T, Kusek JW, Landis JR, Knauss J, Litwin MS. A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome. BJU Int 2005;96:559-565.
- Tripp DA, Nickel JC, Wang Y, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, Alexander RB, Schaeffer AJ, O'Leary MP, Pontari MA, Fowler JEJ, Nyberg LM, Kusek JW. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Pain 2006;7:697-708.
- Krieger JN, Nyberg Jr L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236–237.
- Yoon BI, Kim S, Han DS, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? J Infect Chemother 2012;18:444–450.
- Nickel JC, Shoskes D. Phenotypic approach to the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Curr Urol Rep 2009;10:307–312.
- Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology 2009;73:538–542.
- Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009;12:177–183.
- Samplaski MK, Li J, Shoskes DA. Clustering of UPOINT domains and subdomains in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and contribution to symptom severity. J Urol 2012;188:1788-1793.
- Magri V, Perletti G, Montanari E, Marras E, Chiaffarino F, Parazzini F. Chronic prostatitis and erectile dysfunction: results from a cross-sectional study. Arch Ital Urol Androl 2008;80:172–175.



15. Davis SN, BinikYM, Amsel R, Carrier S. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs "UPOINT" to yes. *J Urol* 2013;189:146–151.
16. Samplaski MK, Li J, Shoskes DA. Inclusion of erectile domain to UPOINT phenotype does not improve correlation with symptom severity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2011;78:653–658.
17. Zhao Z, Zhang J, He J, Zeng G. Clinical utility of the UPOINT phenotype system in Chinese males with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPSP): a prospective study. *PloS One* 2013;8:e52044.
18. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75:1249–1253.
19. Morrissey D, Ginzburg N, Whitmore K. Current advancements in the diagnosis and treatment of chronic pelvic pain. *Curr Opin Urol* 2014;24:336-344.
20. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: An ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60–67.
21. Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, Wein A; Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:191-198.
22. Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, et al. Comparison of an Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Clinical Cohort With Symptomatic Community Women From the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study. *J Urol* 2012;187:508–512.
23. Mattox TF. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:7-11.
24. Rosenberg MT, Hazzard M. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: A population based study in the primary care office. *J Urol* 2005;174:2231–2234.
25. Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, et al. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: The Canadian PIE Study. *Urology* 2005;66:935–940.
26. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, et al. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2004;63:17–21.
27. Peeker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163:1009-1015.
28. Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative cystitis. *J Urol* 1996;155:885-887.
29. Zhang CO, Wang JY, Koch KR, Keay S. Regulation of tight junction proteins and bladder epithelial paracellular permeability by an antiproliferative factor from patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2005;174:2382-2387.
30. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis. *J Urol* 1991; 145:732-735.
31. Anderstrom CR, Fall M, Johansson SL. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1989;63:270-275.
32. Offiah I, McMahon SB, O'Reilly BA. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: diagnosis and management. *Int Urogynecol J* 2013;24:1243–1256.
33. Keay S, Seillier-Moiseiwitsch F, Zhang CO, Chai TC, Zhang J. Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. *Physiol Genomics* 2003;14:107-115.
34. Harrington DS, Fall M, Johansson SL. Interstitial cystitis: bladder mucosa lymphocyte immunophenotyping and peripheral blood flow cytometry analysis. *J Urol* 1990;144:868-871.
35. Lynes WL, Sellers RG, Dairiki Shortliffe LM. The evidence of occult bacterial infections as a cause for interstitial cystitis. *J Urol* 1989;141:268.
36. Zhang QH, Shen XC, Zhou ZS, Chen ZW, Lu GS, Song B. Decreased nanobacteria levels and symptoms of nanobacteria-associated interstitial cystitis/painful bladder syndrome after tetracycline treatment. *Int Urogynecol J* 2010;21:103-109.
37. Parsons CL, Bautista SL, Stein PC, Zupkas P. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol* 2000;164:1381-1384.
38. Hang L, Wult B, Shen Z, Karpman D, Svanborg C. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J Urol* 1998;159:2185-2192.
39. Lee JD, Lee MH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor associated with glomerulation formation in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2011;78:971-975.

Mesane Ağrısı Sendromu; Tanı ve Klinik Semptom Sorgulama Formları

Dr. Çağatay Doğan,
Dr. Oktay Demirkesen

1. TANIM

Önceden intertisyel sistit olarak tanımlanmasına rağmen uluslararası inkontinans konsültasyonunun (ICI) bilimsel komitesi mesane ağrı sendromu (MAS) terimini kabul etmiştir¹. Uluslararası kontinans derneği (ICS) tarafından kullanılan diğer bir terim olan ağrılı mesane sendromu da artık kullanılmamaktadır. Avrupa intertisyel sistit çalışma topluluğu (ESSIC) MAS'ı altı aydan uzun süren pelvik ağrı, basınç ve rahatsızlık hissine sıkışma veya sıklık gibi en az bir depolama tipi alt üriner sistem semptomunun eşlik ettiği klinik bir tanı olarak belirtir². Ayrıca

bu semptomlara yol açabilecek diğer nedenler dışlanmış olmalıdır. ICS ağrılı mesane sendromunu suprapubik ağrı şikayetine, gece veya gündüz artmış işeme sıklığının eşlik etmesi, üriner enfeksiyon ve diğer patolojilerin olmaması olarak tanımlar³. İntertisyel sistiti ise ek olarak tipik sistoskopik ve histolojik bulguların varlığı olarak kabul eder. Ancak MAS tanısı alan hastaların yalnızca bir kısmı bu tanıyı kapsar.

2. TANI

Objektif tanı kriteri belirlemek için lokal ve genel anestezi altında sistoskopi (mesane kapasitesini belirlemek, olası glomerulasyon ve Hunner ülserlerini ortaya koymak için hidrodistansiyon), biyopsi (inflamasyon, ülser, fibrozis ve mast hücrelerini değerlendirmek), ürodinami (mesane kapasitesi, kompliyans ve stabilite için) kullanılmıştır¹ (Tablo 6). Tanı semptomlarına ve diğer hastalıkların dışlanması temeline dayanır. Hastalar ürodinamik, sistoskopik ve histolojik bulgulara göre tedavi ve prognoz için sınıflandırılır.

Tablo 6: Tanı Yöntemleri¹

TANI YÖNTEMİ	KANIT DÜZEYİ	ÖNERİ DERECESESİ
ANAMNEZ	4	C
FİZİK MUAYENE	4	C
LABORATUVAR TESTLERİ	4	C
ÜRODİNAMİ	4	C
POTASYUM TESTİ	1	ÖNERİLMİYOR
SİSTOSKOPİ HİDRODİSTANSİYON	2	B

Hastanın anamnezinde; pelvik operasyonlar, idrar yolu enfeksiyonu, mesane ve diğer ürolojik hastalıklar, ağrının lokalizasyonu, mesane dolumu ve boşaltımıyla olan ilişkisi, pelvik radyoterapi hikayesi ve otoimmün hastalıklar sorgulanmalıdır.

İnspeksiyon ile vulvada ağrı lokalizasyonunda vulvar/vestibüler hastalıklar (vulvitis, dermatit) dışlanmalıdır. Fizik muayenede alt karın palpasyonu ile mesane doluluğu ve hassasiyetine bakılmalı, ayakta kifo, skar, herni ve yatarken kalça abduksiyon/adduksiyonu ile duyarlılığı artmış alanlar tespit edilmelidir. Hastalarda vajinal muayene çok önemlidir ve vulvada

ağrı lokalizasyonu, vajinal palpasyon ile mesane, üretra, pelvik tabanın levator ve adduktor kaslarının hassasiyeti değerlendirilmelidir. Hassasiyet az, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmelidir.

Laboratuvar testlerinden tam idrar analizi (ph, piyüri), idrar kültürü (steril piyüri varlığında tüberküloz kültürü dahil), idrar sitolojisi ve opsiyonel olarak üreaplazma ve klamidya analizi yapılır.

Semptomların değerlendirilmesinde sıvı alımını ve idrar çıkışını içeren üç günlük sıklık hacim çizelgesi (işeme günlüğü) yapılmalıdır. Gece ve gündüz işeme sıklığı ve sabah ilk idrar miktarı en yüksek fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde önemlidir. Son 24

saat içindeki ağrının değerlendirilmesinde (işeme günlüğüne göre) görsel analog skalası önemlidir. Ortalama, en düşük ve en yüksek skorlar göz önünde tutulmalıdır¹.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Ulusal diyabet, sindirim ve böbrek hastalıkları enstitüsü) (NIDDK) kriterlerine göre dolun sistometri testinde detrusor aşırı aktivitesi (DAA) olan hastalar dışlanmıştır⁴. Ancak bu MAS ile DAA'nın birlikte olmayacağı anlamını taşımaz. İntertisyel sistit hastalarında %14 DAA saptanmıştır⁵. Ancak bu hastaların antimuskariniklere stabil mesanesi olan MAS'lı hastalardan daha iyi yanıt verip vermediği araştırılmamıştır. Bayanlarda üroflowmetri, rezidüel idrar miktarı ölçümü ve basınç-akım çalışması opsiyoneldir¹. Dolun sistometri testinde mesane 50 ml/sn hızla doldurulmalı ilk idrar hissinde mesane kapasitesi ve sistometrik kapasitesi belirtilmelidir¹.

Potasyum sensitivite testi, ürotelyumun potasyum geçirgenlik artışına bağlı mesane sinirlerinin duyarlılığının artmasına dayanan bir uygulamadır. Potasyum serum fizyolojik ile 400 meq/litre (fizyolojik idrar konsantrasyonu 20-80 meq/litre) olarak verilir⁶. Ağrı ve semptomların provake olmasıyla test pozitif kabul edilir. Bu testin aşırı aktif mesaneli hastaların yarısından fazlasında, idrar yolu enfeksiyonu ve radyasyon sistiti olan hastaların hepsinde yalancı pozitif çıkabileceği gösterilmiştir⁷⁻⁸. Ayrıca testin pozitif çıkmasının nedeni epitelyal permeabilitenin artmasından mı yoksa hipersensitivite nedeniyle mi olduğu net değildir¹. Bu nedenle rutinde uygulanmayan bir testtir ve tanıda değeri yoktur. Prospektif ve retrospektif çalışmalar bu testin standart tanı yöntemleri ile karşılaştırıldığında faydası olmadığını ortaya koymuştur⁹⁻¹¹.

Hunner 1915'te santrali soluk skarlı alandan radyer olarak çıkan küçük damarların olduğu kırmızı mukozal oluşumları ülser olarak mesane ağrısı sendromunun sistoskopik görünümü olduğunu tanımlamıştır¹². Glomerulasyon ise sistoskopi sırasında mesanenin hidrodistansiyonu ile oluşan noktasal peteşiyal hemorajiler için tanımlanmıştır¹³. Ancak mesane ağrısı yakınması olan her hastada glomerulasyon, glomerulasyon olan her hastada da MAS yoktur¹⁴⁻²². Hunner lezyonunun varlığı ise ağrı ve üriner semptomlarla anlamlı olarak

ilişkilidir²¹. Glomerulasyonun varlığı ya da ciddiyeti semptomlar ile ilişkili değildir²³.

Işık ve elektron mikroskopisinde mesane duvarında inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu gösterilmiş olmasına rağmen biyopsi ile tanı koymak için patogonomik bir bulgu yoktur²³. ESSIC uzman görüşü kanıt düzeyine göre biyopsi, sistoskopi sırasında mesane tam kapasitesine kadar doldurulup boşaltılarak yarı dolu kapasitede detrusor kasını da içerecek şekilde forseps ile alınmalıdır²⁴. Alternatif olarak rezeksiyon ya da punch biyopsisi de alınabilir. Anormal görünümlü mesane alanları dışında mesane lateral duvarlar ve kubbeden de en az 3 biyopsi alınmalıdır²⁴. Biyopsiler hemen %4 formalin ile fikse edilmelidir²⁴. Biri lezyonlu en az 3 alanda mast hücre sayımı yapılmalı ve bu alanlar detrusor kas tabakasını içermelidir²⁴. Patoloji raporunda epitel (doku yok/var, displazi varsa derecesi, displazi dışında anormal alan varsa nedeni, lamina propria (normal, inflamasyon, diğer bulgular) kas (anormal kas hücreleri varsa tanımı), intrafasiküler fibrozis (var/yok) ve mast hücre sayımına (en az üç alan sayılmalı ve mm² ' de en fazla olan alanın değeri verilmeli) ait bilgiler olmalıdır²⁴. Yirmi hücre/mm² 'den az mast hücresi detrusor

mastositozu için negatif kabul edilirken 27-20 hücre/mm² gri zon, 28 üzeri pozitif kabul edilir²⁴.

MAS'da biyomarker için yapılan çalışmaların çoğu idrardan izole edilen belirteçlere dayanır. En sık kullanılan marker antiproliferatif faktördür (APF)¹. Mesaneden alınan idrarda izole edilmesine rağmen toplayıcı sistemde saptanmamıştır. Semptomatik hastalığın hidrodistansiyon ve nöromodülasyon ile tedavisi sonrası seviyesinin normale döndüğü gösterilmiştir²⁵. Duyarlılık ve özgüllüğü yapılan çalışmalarda %90'ın üzerinde olduğu belirtilmiştir²⁶⁻²⁷.

Ayrırcı tanıda dışlanması gereken hastalıklar MAS'dan daha sık görülür ve tedavi edilebilirler (Tablo 7)¹. Ayrıca bu hastalıkların tanısının koyulamaması yanlış MAS tanısına yol açabilir¹. Ancak MAS'ın, ayrırcı tanıya giren hastalıkların eşlik edebileceği unutulmamalıdır¹. MAS tanısı, ayrırcı tanıda olan hastalıkların dışlanması, spesifik bulgu ve semptomların varlığının belirlenmesiyle konulur¹. MAS kronik idrar yolu enfeksiyonu ve endometriyozis ile birlikte olabilir ve bu durumda sistoskopi, hidrodistansiyon ve biyopsilerin ikinci tanı için pozitif katkısı vardır.

3. KLİNİK SEMPTOM SORGULAMA FORMLARI

Klinik semptom sorgulama formları hastalığın şiddetine göre hastaları sınıflandırmada ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılırlar. Wisconsin Üniversitesi IC skalası (University of Wisconsin IC Scale), O'Leary-Sant IC semptom ve IC problem indeksi (O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI) and IC Problem Index (ICPI)), ve Pelvik ağrı ve sıkışma/sıklık skalası (Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) Scale) mesane ağrısı sendromu tanısında kullanılan yayınlanmış semptom sorgulama formlarıdır (EK 1-3). Bu sorgulama formlarının hiçbirinin klinik tanıda kullanılabilecek duyarlılık ve özgüllüğü yoktur. O'Leary Sant ve Wisconsin Üniversitesi indeksleri hastalığın takibi ve tedavi sonuçlarını değerlendirme için valide edilmiş güvenilir yöntemlerdir²⁸⁻³¹.

Wisconsin Üniversitesi indeksi MAS için 7 semptomu sorgular²⁸⁻²⁹. Diğer iki indeksin aksine yaşam kalitesini de sorgulaması avantajdır ve uygulaması kolaydır¹. O'Leary Sant semptom indeksi; üriner semptomlar, ağrı, cinsel fonksiyon, menstruel değişiklikler ve genel sağlık hakkında 73 soruya sahip olmasına rağmen yalnızca 3 soru sıklık/sıkışmayı ve 1 soru mesane ile ilişkili ağrıyı sorgular³². O'Leary Sant skalasının 7 ve üzerinde olması durumunda %14 MAS tanısı olabileceği belirtilmiştir¹. Clemens ve ark. skor 5'in üzerinde olduğunda %94 duyarlılık ve %93 negatif prediktif değer pelvik ağrı popülasyonundaki hastalar için belirtmişlerdir³³. Ancak uluslararası prostat semptom skorlaması (IPSS), O'Leary Sant semptom indeksi ve kronik prostatit semptom indeksi gibi sorgulama formları örtüşebileceğinden, epidemiyolojik çalışmalarda tanı için düşük skorlama hesaba katılmalıdır³⁴.

Pelvik ağrı sıkışma/sıklık skalası (PUF) çok çeşitli sorulara sahip olmakla birlikte bunların üçte biri pelvik ağrıya yol açabilecek (vajina, labia, alt abdomen, uretra, perineum, testisler, penis veya skrotum ile ilişkili) nedenleri içerir³⁵. PUF sorgulama formu kullanılarak yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bayanların %23'ünde MAS saptanmıştır³⁵. Parson ve ark. potasyum sensivite testi ile PUF sorgulama formunu korale ederek yaptıkları çalışmada 3. yıl tıp fakültesi öğrencilerinde %30.6 olası

Tablo 7: MAS Ayrırcı Tanı¹

HASTALIKLAR	TANI YÖNTEMLERİ
Karsinom ve Karsinoma İnsutu	Sistoskopi/biyopsi
Enfeksiyon;	
İntestinal bakteriler	Rutin bakteriyel kültür
Chamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum	Spesifik kültürler
Mycoplasma hominis, mycoplasma genitalium	
Corynebacterium urealyticum, candida species	
Mycobacterium tuberculosis	Steril pyüri(+) tbc kültürü
Herpes simplex and human papilloma virüs	FM
Radyasyon	Anamnez
Kemoterapi ve siklofosamid ile immunoterapi	Anamnez
Antienflamatuvar tedavi, tiaprofenic asit ile	Anamnez
Mesane boynu obst. ve nörojenik çıkım tıkanıklığı	Uroflowmetri/USG
Mesane taşı	Görüntüleme/sistoskopi
Üreter alt uç taşı	Anamnez, BT, IVP
Üretra Divertikülü	Anamnez, FM
Ürogenital Prolapsus	Anamnez, FM
Endometriozis	Anamnez, FM
Vaginal Kandidiyazis	Anamnez, FM
Servikal, uterin ve overyal kanseri	FM
İnkomplet mesane boşaltımı	Postvoiding idrar ölçümü
Aşırı aktif mesane	Anamnez, ürodinami
Pelvik taban kasları ile ilgili ağrı	Anamnez, FM

MAS tanısı koymuşlardır³⁶. PUF ve ICSI sorgulama formlarının birlikte kullanıldığı bir çalışmada ise ICSI'de 7 skoruna sahip 0,6% hastanın saptanması duyarlılığın düşüklüğünü, PUF'da ise %12,6 MAS tanısı abartılı belirtilmiştir³⁷. PUF sorgulama formu ve potasyum sensitivite testi kombine edilerek 442 bayan tekstil işçisinde yapılan diğer bir çalışmada skorun 7 ve üzerinde olduğu kişilerde potasyum sensitivite testi %86 pozitif bulunurken, skorun 7'nin altında olduğu kişilerde bu oran %9 saptanmıştır³⁸.

Tedavi sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan diğer bir yöntem Global Response Assessment skalasıdır (EK 4). Bu değerlendirmede hastalara tedavi ile birlikte semptomlarda nasıl bir değişiklik olduğu sorgulanır ve 7 kategoride sınıflandırma yapılır. O'Leary Sant semptom indeksinde 1.2 ve Wisconsin üniversitesi indeksinde 2.1 skor değişikliğinin Global Response Assessment skalasında 1 kategori değişimine denk geldiği belirtilmiştir³⁹.

KAYNAKLAR

- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. eds. Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. Plymouth: Health Publication Ltd, 2009
- van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53(1):60-67.
- Abrams PH, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourology and Urodynamics* 2002; 21: 167-178.
- Wein A, Hanno PM, Gillenwater JY. Interstitial Cystitis: an introduction to the problem. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds, *Interstitial Cystitis*. London: Springer-Verlag, 1990: 3-15.
- Nigro DA, Wein AJ, Foy M, Parsons CL, Williams M, Nyberg LM, Jr. et al. Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; 49(5A Suppl):86-92.
- Vander AJ. *Renal Physiology*. New York: McGraw Hill Health Professions Division, 1995.
- Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barme G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998; 159(6):1862-1866
- Parsons CL, Stein PC, Bidair M, Lebow D. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis *Neurourol Urodyn* 1994; 13(5):515-520.
- Chambers GK, Fenster HN, Cripps S, Jens M, Taylor D. An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1):699-701.
- Gregoire M, Liandier F, Naud A, Lacombe L, Fradet Y. Does the potassium stimulation test predict cystometric, cystoscopic outcome in interstitial cystitis? *J Urol* 2002;168(2):556-557.
- Kuo HC. Urodynamic study and potassium sensitivity test for women with frequency-urgency syndrome and interstitial cystitis. *Urol Int* 2003; 71(1):61-65.
- Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg Journal* 1915; 172:660-664.
- Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978; 12(4):381-392.
- Hanus T, Zamecnik L, Jansky M, Jarolim L, Povysil C, Benett R. The comparison of clinical and histopathologic features of interstitial cystitis. *Urology* 2001; 57(6 Suppl 1):131.
- Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997; 49(5A Suppl):64-75.
- Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L, Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999; 161(2):553-557.
- Richter B, Hesse U, Hansen AB, Horn T, Mortensen SO, Nordling J. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in a Danish population: a study using the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *BJU Int* 2010; 105(5):660-667.
- Chung MK, Butrick CW, Chung CW. The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder. *JLS* 2010; 14(1):83-90.
- Erickson DR. Glomerulations in women with urethral sphincter deficiency: report of 2 cases [corrected]. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 1):728-729.
- Furuya R, Masumori N, Furuya S, Oda T, Takahashi S, Takeuchi M. Glomerulation observed during transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia is a common finding but no predictor of clinical outcome. *Urology* 2007; 70(5):922-926.
- Messing E, Pauk D, Schaeffer A, Nieweglowski M, Nyberg LM, Jr., Landis JR et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; 49(5A Suppl):81-85.
- Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol* 1998; 160(5):1663-1667.
- Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, Williams TM, Wang LP, Hardy C et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology* 2001; 57(6 Suppl 1):67-81.
- Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004; 45(5):662-669.
- Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177(2):556-560.
- Keay S, Zhang CO, Hise MK, Hebel JR, Jacobs SC, Gordon D et al. A diagnostic in vitro urine assay for interstitial cystitis. *Urology* 1998; 52(6):974-978.

27. Keay S, Zhang CO, Marvel R, Chai T. Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis. *Urology* 2001; 57(6 Suppl 1):104.
28. Goin JE, Olaleye D, Peters KM, Steinert B, Habicht K, Wynant G. Psychometric analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: implications for use in randomized clinical trials. *J Urol* 1998; 159(3):1085-1090.
29. Keller ML, McCarthy DO, Neider RS. Measurement of symptoms of interstitial cystitis. A pilot study. *Urol Clin North Am* 1994; 21(1):67-71.
30. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology* 2001; 57(6 Suppl 1):62-66.
31. O'leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Jr, Whitmore KE, Spolarich Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49(5A Suppl):58-63.
32. O'leary MP, Sant G. The interstitial cystitis symptom and problem indices: rationale, development, and application. In Sant G, ed, *Interstitial Cystitis*. Chapt 34. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 271-276.
33. Clemons JL, Arya LA, Myers DL. Diagnosing interstitial cystitis in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2):337-341.
34. Clemens JQ, Markossian TW, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, Calhoun EA. Overlap of voiding symptoms, storage symptoms and pain in men and women. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1):1354-1358.
35. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002; 60(4):573-578.
36. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 2004; 64(5):866-870.
37. Rosenberg MT, Hazzard M. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol* 2005; 174(6):2231-2234.
38. Sahinkanat T, Guven A, Ekerbicer H, Aral M. Prevalence of positive potassium sensitivity test which is an indicator of bladder epithelial permeability dysfunction in a fixed group of Turkish women. *Urol Int* 2008; 80(1):52-56.
39. Probert KJ, Mayer RD, Wang Y, Sant GR, Hanno PM, Peters KM et al. Responsiveness of symptom scales for interstitial cystitis. *Urology* 2006; 67(1):55-59.
40. Sirinian E, Azevedo K, Payne CK: Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments. *J Urol* 2005;173:835-840
41. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, et al: The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997;49:58-63.
42. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, et al: Increased prevalence of interstitial cystitis: Previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2000;60:573-578.
43. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, et al: A pilot clinical trial of orals pen-tosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170:810-815.

EK 1: UNIVERSITY OF WISCONSIN SEMPTOM SKORLAMASI⁴⁰

Belirti	Skor 0-6 (0; yok, 6: çok)
1. İdrar kesesi rahatsızlığı (discomfort)	
2. İdrar kesesi ağrısı	
3. Diğer pelvik rahatsızlık (discomfort)	
4. Baş ağrısı	
5. Sırt ağrısı	
6. Baş dönmesi	
7. Boğulma hissi	
8. Göğüs ağrısı	
9. Kulak çınlaması	
10. Gece tuvalete gitmek için kalkma	
11. Eklemlerde ağrı	
12. Ayak bileklerinde şişme	
13. Burun tıkanıklığı	
14. Grip	
15. Karın krampları	
16. Parmaklarda uyuşma veya karıncalanma	
17. Bulantı	
18. Gün boyunca sık sık tuvalete gitme	
19. Kör nokta veya bulanık görme	
20. Kalp atımı	
21. İdrar kesesi semptomları nedeniyle uyumada güçlük	
22. Boğaz ağrısı	
23. Sıkışarak idrar yapma	
24. Öksürük	
25. İdrar kesesinde yanma hissi	

EK 2: O'Leary-Sant Kriterleri⁴¹

MAS Semptom Kriterleri	MAS Problem Kriterleri	
Geçen ay boyunca...	Geçen ay boyunca aşağıdaki sorunlar sizin için ne kadar vardı?	
Q1. Ne sıklıkta az veya hiç uyarı olmadan şiddetli idrar ihtiyacı hissettiniz? :	Q1. Gün boyunca idrara çıkma sıklığı;	
	0. Hiç	0. Sorun yok
	1. 5 defada en az 1 kez	1. Çok küçük sorun
	2. Yarıdan daha az	2. Küçük sorun
	3. Yarısında	3. Orta sorun
	4. Yarısından fazla	4. Büyük sorun
	5. Neredeyse her zaman	
	Q2. ...İdrar yapmayı bitirdikten sonra ne sıklıkla 2 saatten az sürede idrar yaparsınız?	Q2. Gece idrar yapmak için uyanır mısınız?
	1. 5 defada en az 1 kez	0. Sorun yok
	2. Yarıdan daha az	1. Çok küçük sorun
	3. Yarısında	2. Küçük sorun
	4. Yarısından fazla	3. Orta sorun
	5. Neredeyse her zaman	4. Büyük sorun
	Q3. ... Ne sıklıkla gece idrar yapmak için uyanırsınız?	Q3. Az uyarı ile idrar yapma ihtiyacınız olur mu?
	0. Hiç	0. Sorun yok
	2. Birkaç kez	1. Çok küçük sorun
	3. Neredeyse her zaman	3. Orta sorun
	4. Oldukça sık	4. Büyük sorun
	5. Genellikle	
	Q4. ... idrar kesenizde yanma veya ağrınız olur mu?	Q4.İdrar kesesinde yanma, ağrı, rahatsızlık veya basınç?
	0. Hiç	0. Sorun yok
	2. Birkaç kez	1. Çok küçük sorun
	3. Neredeyse her zaman	2. Küçük sorun
	4. Oldukça sık	3. Orta sorun
	5. Genellikle	4. Büyük sorun
Toplam skor: _____	Toplam skor: _____	



EK 3: Pelvik Ağrı ve Sıkışma/Sıklık Semptom Skalası (PUF)⁴²

	0	1	2	3	4	Semptom skoru	Bother skoru
1.Gün boyunca ne sıklıkla tuvalete gidersiniz?	3-6	7-10	11-14	15-19	20 +		
2a.Gece ne sıklıkla tuvalete giderseniz?	0	1	2	3	4 +		
2b.Gece tuvalete gitmek için kalkarsanız bu sizi rahatsız eder mi?	asla	hafif	orta	şiddetli			
Cinsel olarak aktif misiniz?			Evet:	Hayır:			
4a.Cinsel olarak aktıfseniz ilişki sırasında veya sonrasında ağrı ya da şikayetiniz oldu mu?	asla	bazen	genellikle	her zaman			
4b. Ağrınız varsa bu cinsel ilişkiye engel olur mu?	asla	bazen	genellikle	her zaman			
5.İdrar keseniz veya pelvisiniz (vajina, labia, alt karın, idrar borusu, perine, penis, testis, skrotum) ile ilişkili ağrınız var mı?	asla	bazen	genellikle	her zaman			
6.Tuvalate gittikten sonra sıkışma olur mu?	asla	bazen	genellikle	her zaman			
7a. Ağrınız varsa bu sıklıkla:		hafif	orta	şiddetli			
7b. Ağrı sizi rahatsız ediyor mu?	asla	bazen	genellikle	her zaman			
8a. Sıkışmanız varsa bu sıklıkla:		hafif	orta	şiddetli			
8b. Sıkışma sizi rahatsız ediyor mu?	asla	bazen	genellikle	her zaman			
Semptom skoru (1, 2a, 4a, 5, 6, 7a, 8a)							
Şikayet skoru (2b, 4b, 7b, 8b)							
Total Skor							

EK 4: Global Cevap Değerlendirme (GRA)⁴³

- 3: Belirgin kötü
- 2: Orta derece kötü
- 1: Biraz kötü
- 0: Değişiklik yok
- +1: Biraz iyileşme
- +2: Orta derece iyileşme
- +3: Belirgin iyileşme

Mesane Ağrısı Sendromunda Konservatif ve Oral Tedaviler

Dr. Emrah Coğuplugil,
Dr. Bedreddin Seçkin

Mesane ağrısı sendromu (MAS); sık idrara gitme, sıkışma, noktüri, pelvik ağrı ve mesane dolumu ile ilişkili ağrı ile karakterize, yaşam kalitesini önemli derecede bozan mesanenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bilinen iki alt tipi vardır; klasik ülserle birlikte olan tip (tip 3C) ve ülseriz tip olarak adlandırılırlar. MAS etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ancak nörojenik değişiklikler, ürotelyum hasarı, allerji ve otoimmün mekanizmalar gibi çeşitli faktörlerin rolü olduğu öne sürülmektedir. MAS sıklıkla alt üriner sistem semptomları ve seksüel disfonksiyon ile birlikte karşımıza çıkmaktadır, varlığında ayrıca negatif kognitif, davranışsal, seksüel ve emosyonel değişiklikler görülmesi sürpriz değildir.

MAS ve mesane dışı diğer sendromlar (fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, vulvodini, depresyon, panik bozukluklar, migren gibi) arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca ülseriz tipte fibromiyalji, depresyon, migren gibi mesane dışı sendromların klasik tipten anlamlı derecede daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Buda tiplendirme öneminin vurgulanması açısından önemlidir.

MAS tedavisinde kullanılan konservatif ve oral tedaviler küratif değil semptomatiktir. Tedavi öncesinde alt tiplendirme yapılmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir.

1. Konservatif Tedaviler

1.1. Fizik Tedavi

MAS hastalarının önemli bir kısmında pelvik taban disfonksiyonu ve diğer yumuşak doku patolojileri bulunabilir (1,2). Peters ve ark.ları pelvik ağrısı olan 70 MAS hastasının %87'sinde levator ağrısı olduğunu ve bu hasta grubunda pelvik taban kas dokusuna yönelik tedavilerin

uygulanabileceğini bildirmiştir (1). Pelvik taban disfonksiyonu olan MAS hastalarında pelvik tabana yönelik uygulanacak fizik tedavi semptomların rahatlamasını sağlayabilir (3,4). Biyofidbek ve yumuşak doku masajları pelvik taban kaslarının gevşemesini uyarabilir (5). Fitzgerald ve ark.ları çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada 81 MAS hastasına 12 hafta boyunca (60'ar dakikalık toplam 10 seans) manuel fizik tedavi (miyofasiyal fizik tedavi [MFT] veya global terapötik masaj [GTM]) uygulamışlar ve 3 ay sonunda MFT grubunun %59'unda ve GTM grubunun ise %26'sında semptomların belirgin yada orta düzeyde iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Ağrı, sıkışma, sıklık ve O'Leary-Sant İS Semptom ve Problem İndeks skorundaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MFT grubunda daha fazla saptanmıştır (6). Lukban ve ark.ları yüksek tonlu pelvik taban disfonksiyonu olan 16 MAS hastasında doğrudan miyofasiyal gevşetme tedavisi uygulamışlar ve tedavinin üriner sıklık ve suprapubik ağrı için etkili olduğunu ve hastaların %94'ünde O'Leary-Sant semptom skorunda iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir (7). Holzberg ve ark.ları da yüksek tonlu pelvik taban disfonksiyonu olan 10 MAS hastasına "theile" tekniği ile intravajinal masaj uygulamışlar ve 9 hastada sıklık, sıkışma ve ağrıda iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (8). Manuel fizik tedavi teknikleri pelvik, abdominal ve/veya kalça kas tetik noktalarını çözen, kas kontraktürlerini uzatan ve ağrılı skarları gevşeten manevralardan oluşmaktadır (9).

Pelvik taban disfonksiyonu için yapılan fizik tedaviler tecrübeli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Tecrübeli fizik tedavi personelinin olmadığı durumlarda, pelvik tabanın güçlenmesini amaçlayan rutin pelvik tedavi yöntemlerinin (Kegel egzersizleri gibi) uygulanması önerilmemektedir.

1.2. Diet

Diet düzenlemesi MAS tedavisinde en sık kullanılan beş tedavi yönteminden biridir (10). Asidik içecekler, kahve, baharatlı gıdalar ve alkol çoğu MAS hastasının semptomlarını kötüleştirir ve genel olarak MAS hastalarının çoğunda semptomların diet düzenlemesi ile iyileşebileceği düşünülmektedir (11-12). Shorter ve ark.ları 104 MAS hastasına

valide edilmiş bir anket doldurarak gıda maddelerinin semptomlar üzerine etkilerini ve 175 farklı yiyecek veya içeceğin semptomları etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Hastaların %90,2'sinin belirli yiyecek ve içeceklerin semptomlarını artırdığını ifade ettiklerini ve semptomları en sıklıkla artıran yiyecek/içeceklerin ise kahve, çay, soda, alkollü içecekler, turuncgiller ve bunların suları, yapay tatlandırıcılar ve acı biber olduğunu bildirmişlerdir (13).

Diet düzenlemesi hastadan hastaya farklı etkiler gösterebilir. Hastaların katı bir diet programı uygulamaktan ziyade hangi yiyecek yada içeceğin semptomlarını artırdığını anlayabilecekleri bir "belirleme" diet programı uygulamaları daha uygun olacaktır.

1.3. Davranış Tedavileri

Bazı MAS hastalarında belirli davranışların yeniden düzenlenmesi semptomları iyileştirebilir (10). MAS hastalarında eğitim, zamanlı işeme (belirlenmiş işeme zamanı ve aralığı), mesane veya perine üzerine bölgesel sıcak veya soğuk uygulamaları, kontrollü sıvı alımı, pelvik taban kas eğitimi ve mesane eğitimi (işeme aralığının gitgide uzatılması) uygulanabilir. Foster ve ark.ları çok merkezli bir çalışmada daha önce hiç tedavi almamış MAS hastalarına amitriptilin (10-75 mg/gün) ve plasebo tedavisi ile birlikte standardize edilmiş bir eğitim ve davranış düzenleme programı (mesane ve işeme döngüsünün iyi şekilde anlaşılması, stres ve ağrı semptomlarıyla başa çıkma teknikleri, sıvı alımının düzenlenmesi, mesane eğitimi ve sıkışmanın baskılanması, semptomları tetikleyen yiyecek içeceklerden kaçınma) uygulamışlardır. Plasebo ile davranış düzenlemesi uygulanan hastaların %45'i Global Yanıt Değerlendirmesinde başlangıç düzeylerine göre orta ila belirgin iyileşme göstermişlerdir (14). Bu çalışma davranış tedavilerinin anlamlı etkileri olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada ise 42 MAS hastasında sıklık-hacim çizelgesi, zamanlı işeme, kontrollü sıvı alımı ve pelvik taban kas eğitimi uygulanmış ve hastaların %50'sinde semptomlarda belirgin iyileşme saptanmıştır (15). Lee ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada 40 MAS hastasına internet üzerinden duyarlı oldukları gıdaları ve davranışları hatırlatan haftalık sorular sorulmuş ve 40 MAS hastası ise kontrol grubu olarak alınmıştır.

Yaşam kalitesi ve görsel analog skala değerlendirildiğinde çalışma grubundaki hastalar kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme göstermişlerdir (16).

1.4. Stresin Giderilmesi

Stres MAS semptomlarını şiddetlendiren bir faktördür ve semptomların şiddeti ve yaşam kalitesi ile korelidir. 45 MAS hastası ile 31 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada stresin neden olduğu ağrı ve sıkışma sadece MAS hastalarında görülmüş ve yüksek stres düzeylerinin daha fazla ağrı ve sıkışma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17). Bir başka çalışmada MAS hastalarının %23'ünde ruhsal bozukluk saptanırken bu oran kontrol grubunda %3'tür. MAS hastalarında anksiyete ve depresyona yönelik ilaç kullanımı kontrol grubundan yaklaşık 3 kat fazladır (18). MAS hastaları sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede kognitif ve psikososyal değişimler göstermektedir (19). Bosch tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 21 MAS hastasına subkutan adalimumab uygulanırken 22 MSA/İS hastasına plasebo uygulanmış ve plasebo grubundaki hastalarda başlangıca göre anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır. Anlamlı derecede iyileşme gösteren plasebo hastalarının çoğunluğunun iyileşmelerini çalışmaya dahil olduktan sonra daha az stres yaşamalarına bağladığı bildirilmiştir (20).

MAS hastalarının mümkünse çalışma saatlerini kısaltması, daha az stresli bir işe girmeleri, ev ve yaşam çevresinde strese neden olabilecek faktörleri gidermeleri uygun olabilir.

2. Oral Tedaviler

MAS tedavisinde ağrı kesiciler, antidepressanlar, antihistaminikler, sodyum pentozanpolisülfat ve immün sistem baskılayıcıları başta olmak üzere çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak literatürde bu ilaçların çok azı ile ilgili kaliteli veriler bulunmaktadır.

2.1. Antidepressanlar

Amitriptilin H1-histaminerjik reseptörlerini bloke eden bir trisiklik antidepressandır. Sinaptik serotonin-norepinefrin geri alımını inhibe ederek merkezi sinir sisteminde mesane kaynaklı ağrıyı baskılar. Ayrıca mast hücrelerini

stabilize eder ve mesane düzeyinde beta-adrenerjik stimülasyon yapması sebebiyle idrar depolanmasını kolaylaştırabilir (21). Amitriptilin kullanımı ile MAS semptomlarında iyileşme görüldüğünü bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (22,23). Van Ophoven ve ark.ları MAS tedavisinde amitriptilin kullanımı ile ilgili ilk prospektif, çift körlü, plasebo kontrollü çalışmayı yapmışlardır (24). Bu çalışmada 50 hasta plasebo yada amitriptilin (maksimum doz 100 mg/gün) alacak şekilde randomize edilmiştir. 4 ay sonunda amitriptilin alan hastaların %42'sinde O'Leary-Sant semptom skorunda %30'dan fazla azalma olurken bu oranın plasebo grubunda %13 olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan antikolinergik yan etkiler (en sık ağız kuruluğu) amitriptilin grubunda %92 oranında saptanmıştır. Yine van Ophoven ve ark.ları tarafından yapılan bir başka çalışmada ortalama 19 ay takip edilen 94 hastanın %64'ünde tedaviden yanıt alındığı bildirilmiştir (25).

Bir başka randomize, çift körlü, plasebo kontrollü çalışmada daha önce hiç tedavi almamış MAS hastalarına amitriptilin (10-75 mg/gün) ve plasebo tedavisi ile birlikte standardize edilmiş bir eğitim ve davranış düzenleme programı uygulanmıştır. En az 50 mg ilaç alan hastalarda amitriptilin grubunda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek cevap alınmıştır (sırasıyla %66 ve %47, p=0.01). 50 mg ve üzerinde alınan amitriptilin tedavisinin MAS hastalarında etkili olabileceği bildirilmiştir (14).

Diğer trisiklik antidepressanlardan doksepin, desipramin ve duloksetin ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Wammack ve ark.ları 75 mg/gün doksepin ve 40 mg/gün piroksikam kombinasyonunun hastaların %81'inde semptomlarda remisyona sağladığını bildirmiştir (26). Desipramin tedavisinin etkili olduğunu bildiren bir çalışma vardır (27). Ancak duloksetinin etkili olduğunu gösteren veri yoktur.

2.2. Sodyum Pentozanpolisülfat

Ürotelyumun bariyer fonksiyonunda GAG tabakası gibi anyonik polisakarit bileşenlerin rolü kritiktir (28). MAS'a yol açan en önemli sebeplerden biri olarak ileri sürülen hipotezlerden biriside mesane glikozaminoglikan (GAG) tabakasının hasarlı olmasıdır. Sentetik polisakarit

yapısında olan sodyum pentozanpolisülfat (PPS) oral olarak alınabilir ve %3-6 oranında idrarda atılır. PPS, MAS hastalarındaki hasarlı GAG tabakasını yeniler. Aynı zamanda mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ederek de etki gösterir (29). Parsons 24 MAS hastasında 4X50 mg/gün veya 2x150 mg/gün oral PPS uygulamış ve hastaların 20'sinde en az %80 ve 2'sinde ise %50-80 cevap alındığını bildirmiştir (30). Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada MAS hastalarına 3x100 mg/gün oral PPS veya plasebo verilmiş ve ağrı ve sıkışmanın tedavi grubunda %44 iyileşirken plasebo yanıtının ise %15 olduğu bildirilmiştir (31). Bir başka plasebo kontrollü çalışmada MAS hastalarına 3 ay boyunca 3x100 mg oral PPS uygulanmış ve tedavinin temel olarak ağrı ve basınç hissine fayda ettiği belirtilmiştir (32). MAS hastalarında oral PPS tedavisinin etkili olmadığı yönünde sonuçlar bildiren randomize, plasebo kontrollü çalışmalar da bulunmaktadır (33,34). Son olarak 2015 yılında yayınlanan çok merkezli, çift körlü, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 368 MAS hastasına 6 ay boyunca 1x100 mg/gün oral PPS, 3x100 mg/gün oral PPS yada plasebo tedavisi uygulanmış ve gruplar arasında tedavi başarısı açısından fark bulunamamıştır (35). Oral PPS iyi tolere edilen bir tedavi şeklidir ve hastaların üçte birinde MAS ile ilişkili ağrıyı iyileştirmede faydalı gibi görünmektedir. Hastaların çoğunda etkilerin görülmesi için 3-6 aylık tedavi gereklidir. (36).

Bu veriler MAS hastaların az bir kısmının oral PPS tedavisine yanıt verdiğini göstermektedir. Ancak bu hastaları belirleyecek bir yol yoktur. Tedavi cevabı doz bağımlı değildir ancak tedavi süresi ile ilişkilidir. 32 haftada hastaların yarısının tedavi cevabı verdiği söylenebilir. Başlangıçta tedaviye az yanıt veren hastalarda ilave subkutan heparinin faydalı olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. (37).

2.3. Antihistaminikler

Mast hücrelerinin MAS etyoloji ve/veya patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ülseratif tip MAS olan hastalarda mesane duvarındaki mast hücre sayısı kontrollere göre yaklaşık 10 kat artmıştır. Ülseratif olmayan MAS hastalarında ise mast hücre sayısı normal veya hafif artmıştır. Özellikle ülseratif

MAS hastalarında mast hücrelerinden salınan histaminin ağrı ve sıkışma gibi semptomlara yol açtığı düşünülmektedir.

H-1 reseptör antagonisti olan hidrosizin mesane duvarındaki mast hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder. Antikolinergik ve anksiyolitik özelliklerindedir bulunması nedeniyle MAS hastalarında iyi bir tedavi seçeneğidir. Hidrosizin MAS semptomlarının üzerine faydalı etkileri bulunmaktadır (38). Öte yandan randomize kontrollü bir çalışmada hidrosizin alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (34).

H-2 histamin reseptör antagonisti olan simetidin hakkında da çalışmalar bulunmaktadır. Lewi'nin yaptığı bir çalışmada 3x200 mg/gün simetidin alan MAS hastalarının %71'inde semptomlarda çeşitli oranlarda rahatlama olduğu ve %26'sında tüm semptomların remisyona girdiği bildirilmiştir (39). Randomize plasebo kontrollü bir başka çalışmada simetidin alan hastalarda semptomlarda anlamlı iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (40).

2.4. Ağrı Kesiciler

Şiddetli ağrısı olmayan MAS hastalarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, asetaminofen gibi çeşitli ağrı kesiciler kullanılabilir. Şiddetli ağrısı olan MAS hastalarında ise sıklıkla kronik nöropatik ağrı sendromlarında kullanılan antidepressan, antikonvülsan, opioid ajanlar gibi ilaçlar kullanılabilir. Bu güçlü ağrı kesiciler ile tedaviye devam edilmesi planlanıyorsa spesifik olarak algoloji ile ilgilenen bir birimden ve/veya uzmandan konsültasyon almak daha faydalı olacaktır.

Bir antikonvülsan olan gabapentin nöropatik ağrı bozukluklarında etkili bir ilaçtır. Sasaki ve ark.ları gabapentin tedavisi sonrasında kronik genitoüriner ağrısı olan 21 hastanın 10'unda subjektif iyileşme saptamıştır (41). Üçlü kombinasyon tedavisinin (gabapentin, amitriptilin, etodolak) değerlendirildiği iki çalışmada MAS semptomlarında azalma belirtilmektedir. Ancak bu çalışmalarda etkisi daha önceden kanıtlanmış amitriptilinin olası faydalı etkileri üzerinde durulmamıştır (42,43). Pregabalin de gabapentin ile benzer yapıdadır ve etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Opioid ajanlar daha az güçlü ağrı kesicilerden fayda görmeyen hastalarda kullanılabilir. Ancak bu ilaçlarla ilgili en önemli çekince bağımlılık gelişebilmesidir. Ayrıca sedasyon, hafif konfüzyon, kabızlık, bulantı gibi yan etkileri de vardır ve bu yan etkiler tedavinin acilen kesilmesine neden olabilecek kadar ağır olabilirler.

2.5. İmmün Sistem Baskılayıcı İlaçlar

Siklosporin A tedavisinin MAS ağrısını azalttığını ve mesane kapasitesini artırdığını bildiren yayınlar mevcuttur (44,45). Bir çalışmada ise siklosporin A'nın klinik sonuçlar ele alındığında pentozanpolisülfattan daha üstün olduğu bildirilmiştir (46). Güncel bir çalışmada ise siklosporin A tedavisinin MAS hastalarının semptomlarında iyileşme sağladığı, bu hastaların mesanesinde yüksek oranda bulunan nitrik oksit seviyelerini düşürdüğü ve nitrik oksit seviyelerinin anti-inflamatuvar tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmektedir (47). MAS için immün sistemi baskılamamanın yaratabileceği diğer sorunlar da gözönünde tutularak bu konuda karar verilmesi gerekliliği açıktır.

2.6. Diğer

Kuersetin, metotreksat, montelukast, nifedipin, azotiyopirin, klorokin, kortikosteroidler, duloksetin ve mizoprostol hakkında MAS tedavisinde etkili oldukları yönünde sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte güncel çalışma yoktur. Günümüzde bu ilaçların MAS tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.

3. Sonuçlar

Günümüzde MAS tedavisinde kullanılan yöntemlerin hiçbirisi hastaların tamamına etki etmemektedir.

Özellikle pelvik taban disfonksiyonu olan seçilmiş MAS hastalarında fizik tedavi endikedir. Davranış tedavileri ve kişiselleştirilmiş diet düzenlemeleri de tedavide yer almalıdır. Stresin giderilmesi bu hastaların yaşam kalitesinde ve semptomlarında iyileşmeye katkıda bulunabilir.

Tüm MAS hastalarına konservatif tedavi yöntemleri ve gerekirse oral tedaviler birlikte uygulanmalıdır. Fayda görülmeyen bir yöntemde ısrarcı olunmamalı ve uygun değişiklikler yapılmalıdır.

Oral tedavilerden amitriptilin, sodyum pentozanpolisülfat ve simetidin günümüzde tercih edilen ajanlardır. Sodyum pentozanpolisülfat tedavisine az yanıt veren hastalarda ilave subkutan heparin faydalı olabilir. Tüm bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda siklosporin A kullanılabilir ancak yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Ağrı kesici ajanlar hem tek başına hem de konservatif ve/veya diğer oral tedavilerle birlikte kullanılabilir. Ancak özellikle gabapentin, pregabalin, opioidler gibi güçlü ajanlar kullanılacaksa hastalar bir algoloji uzmanı/servisi ile birlikte değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007; 70(1):16-18.
2. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 2001; 166(6):2226-2231.
3. FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J, Payne CK, Peters KM, Clemens JQ et al. Randomized Multicenter Feasibility Trial of Myofascial Physical Therapy for the Treatment of Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes. *J Urol* 2009.
4. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, Fletcher E, Kellogg-Spadt S, Holzberg AS, Whitmore KE. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology*. 2004;64(5):862-5.
5. Meadows E. Treatments for patients with pelvic pain. *Urologic Nursing* 1999; 19:33-35.
6. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et.al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol*. 2012;187(6):2113-8.

7. Lukban J, Whitmore K, Kellogg-Spadt S, Bologna R, Leshner A, Fletcher E. The effect of manual physical therapy in patients diagnosed with interstitial cystitis, high-tone pelvic floor dysfunction, and sacroiliac dysfunction. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1):121-122
8. Holzberg A, Kellogg-Spadt S, Lukban J, Whitmore K. Evaluation of transvaginal theil massage as a therapeutic intervention for women with interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):120.
9. FitzGerald MP, Kotarinos R. Rehabilitation of the short pelvic floor. II: Treatment of the patient with the short pelvic floor. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;14(4):269-75.
10. Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A et al. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 2000;56(6):940-945
11. Whitmore KE. Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21(1):121-130.
12. Li GZ, Zhang N, Du P, Yang Y, Wu SL, Xiao YX et al. Risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome in patients with lower urinary tract symptoms: a Chinese multi-center study. *Chin Med J* 2010; 123(20):2842-2846.
13. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 178(1):145-152.
14. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010;183(5):1853-1858.
15. Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1993;149(6):1445-1448.
16. Lee MH, Wu HC, Lin JY, Tan TH, Chan PC, Chen YF. Development and evaluation of an E-health system to care for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2014;21(Suppl 1):62-8.
17. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff T, Zimmerman B. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology* 2001;57(3):422-427.
18. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008;180(4):1378-1382.
19. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *J Urol*. 2010;183(1):167-72.
20. Bosch PC. Examination of the significant placebo effect in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2014;84(2):321-6.
21. Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21(1):89-91.
22. Hanno PMAWAJ. Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin Urol* 1991;9:143.
23. Kirkemo AK, Miles BJ, Peters JM. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Journal of Urology* 1990;143:279A.
24. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004;172(2):533-536.
25. van Ophoven A, Hertle L. Long term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173(4):86.
26. Wammack R, Remzi M, Seitz C, Djavan B, Marberger M. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. *Eur Urol* 2002;41(6):596-600.
27. Renshaw DC. Desipramine for interstitial cystitis. *JAMA* 1988; 260(3):341.
28. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology*. 2007;69(4 Suppl):9-16.
29. Chiang G, Patra P, Letourneau R, Jeudy S, Boucher W, Green M et al. Pentosanpolysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol* 2000;164(6):2119-2125.
30. Parsons CL, Schmidt JD, Pollen JJ. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* 1983; 130(1):51-53.
31. Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol* 1987;138(3):513-516.
32. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990;35(6):552-558.
33. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B, Lose G, Kristensen JK, Pedersen RH et al. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol* 1987; 138(3):503-507.
34. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkun D, Diokno AC et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;170(3):810-815.
35. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2015;193(3):857-62.
36. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997;49(5A Suppl):93-99.
37. van Ophoven A, et al. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005;66(4):707-11.
38. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997;49(5A Suppl):108-110.
39. Lewi HJ. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *British Journal of Urology* 1996;77(supplement 1):28.

40. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebocontrolled trial. *BJU Int* 2001;87:207-212.
41. Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001;7(1):47-49.
42. Lee JW, Han DY, Jeong HJ. Bladder pain syndrome treated with triple therapy with gabapentin, amitriptyline, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int Neurourol J.* 2010;14(4):256-260.
43. Kwon WA, Ahn SH, Oh TH, Lee JW, Han DY, Jeong HJ. Effect of low-dose triple therapy using gabapentin, amitriptyline, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug for overactive bladder symptoms in patients with bladder pain syndrome. *Int Neurourol J.* 2013 Jun;17(2):78-82.
44. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol* 1996;155(5):1591-1593
45. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2138-2141.
46. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005;174(6):2235-2238.
47. Ehrén I, Hallén Grufman K, Vrba M, Sundelin R, Lafolie P. Nitric oxide as a marker for evaluation of treatment effect of cyclosporine A in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis type 3C. *Scand J Urol.* 2013;47(6):503-8.



Mesane Ağrısı Sendromunda İntravezikal ve İntramural Tedaviler

Dr. Bülent Çetinel

Mesane Ağrısı Sendromu (MAS) için davranış tedavileri ve oral tedaviler gibi tedavi modaliteleri yetersiz kaldığında intravezikal ve intramural tedaviler birer seçenek haline gelmektedir. Aslında AUA 2014 raporunda davranışsal tedaviler ilk basamak olarak önerilirken ikinci seçenekte oral tedaviler, ardından da intravezikal tedaviler önerilmektedir (1). Yine aynı raporda sistoskopi eşliğinde hidrodistansiyon üçüncü seçenek, intramural tedavi yani detrusora botoks uygulaması dördüncü seçenek olarak sunulmuştur.

İntravezikal tedaviler genel anlamda, inflamasyonu ve mesanenin bariyer etkisini düzeltip idrarın zararlı etkisini azaltma üzerinden etki etmektedir. İntravezikal tedavi şekli, tek başına veya kombine tedavilerde MAS'ta yakınmaların alevlenmesi üzerinde hızlı düzelme sağlayabilecek bir tedavi modalitesi olarak görülmektedir. İnvaziv işlemler olan intravezikal ve intramural uygulamalar dezavantaj olarak düşünülebilir. Ancak, tedavinin sistemik olmadan hedefe yüksek konsantrasyonlarda uygulanabilmesi gibi avantajları mevcuttur.

Literatüre baktığımızda MAS'ta intravezikal ve intramural tedaviler ile ilgili çalışma sayısı ve kalitesi yeterli değildir. Bu nedenle de güncel kılavuzlarda bu tedavilerin öneri dereceleri en yüksek seviyede değildir (1). İntravezikal tedavilerde dimetil sülfoksit (DMSO), heparin, lidokain, hyaluronik asid ilk aklı gelen ajanlardır.

Dimetil sülfoksit (DMSO):

DMSO, FDA onayı alan tek intravezikal tedavidir ve yapılmış olan çalışmalarda vakaların yaklaşık %50-70'sinde etkinliği gösterilmiştir (2). Etkisinin otoimmünitede rol alan antiinflamatuvar, analjezik, kas gevşetici, mast-hücre

inhibisyonu ve kollajen çözücü özelliklerinin kombinasyonu sonucu olduğuna inanılmaktadır (3). Bu tedavinin dezavantajı ise nefeste 2 gün boyunca devam eden sarımsak benzeri kokudur.

Perez-Marrero ve arkadaşları, ürodinamik değerlendirme ile objektif sonuçları ve hasta memnuniyeti ile subjektif sonuçları saptadıkları çalışmada, 50 cc, %50 DMSO'yu 15'er dakikalık instilasyon ile iki haftalık periyod ile 4 uygulama olarak yapmışlar ve tedavi sonrası ilk ayda sonuçları açıklamışlardır (2). Buna göre DMSO uygulanan hastaların %93'ü ve plasebo uygulananların %35'inde iyileşme saptamışlardır. Bu çalışmadan başka literatürde yer alan ikinci randomize kontrollü çalışmada DMSO ve BCG uygulanan hasta grupları kıyaslanmış ve DMSO uygulanan hastalarda iyileşme %47 olarak saptanırken BCG uygulananlarda %0 olarak saptanmıştır (4). Bunlardan başka yer alan çalışmalarda %25-90 oranında iyileşme oranları bildirilmiştir (5-7). Bu çalışmalarda yan etkiler ile ilgili ciddi bildirimler yapılmamıştır. AUA paneli, DMSO'nun mesane duvarından hızla absorbe olması ve ciddi ağrılara neden olabileceğinden, eğer intravezikal DMSO uygulanacaksa bunun 15-20 dakikayı geçmemesini önermektedir (1).

DMSO; heparin, sodyum bikarbonat, lokal steroid, ve/veya lidokain ile beraber 'kokteyl' şeklinde uygulamalar da sık sık uygulanmaktadır. Bu uygulamalarla ilgili güncel veriler de mevcuttur ve bu çalışmalarda 6 hafta ile 12 aylık takip sürelerinde, işeme parametreleri ve sorgulama formlarında %61 ile %70 oranlarında iyileşme bildirilmiştir (8-12). Ancak, 'kokteyl' uygulamalarda DMSO'nun lidokain gibi maddelerin mesaneden emilmesini kolaylaştıracağı ve toksisiteye yol açabileceği aklıda tutulmalıdır. Çalışmaların hiçbirinde 'kokteyl' uygulamanın, sadece DMSO uygulamasına veya bir diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Heparin:

Basit, ulaşılabilir ve ucuz yöntem olması nedeniyle sıkça uygulanan bir yöntemdir. Heparinin kaplayıcı bir ajan olarak mukozadaki GAG tabakasının koruyucu etkisini taklit ettiği ve mesanedeki mast hücreleri üzerine inhibitör etkisi olduğu düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda intravezikal heparin tedavisi ile %72,5 ile % 80 oranlarında iyileşme elde edilmiştir (13,14). Parsons ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, 82 hasta 40000 ünite intravezikal heparin solüsyonu ile tedavi edilmiştir. Grup 1'de 47 hastaya heparin, %1'lik lidokain ve %8.4'lük sodyum bikarbonat ile kombine edilerek verilmiştir (14). Grup 2'deki 35 hastaya ise heparin, %2'lik lidokain ve %8.4'lük sodyum bikarbonatla kombine edilerek verilmiştir. Tedavi bir kez uygulanmış ve 20 dakika sonra değerlendirilmiştir. Grup 2'de instilasyondan 24 ve 48 saat sonra tekrar değerlendirme yapılmıştır. Bu gruba sonraki 2 hafta boyunca haftada üç kez %2'lik lidokainle ek tedavi önerilmiştir. Hastaların %80'i ağrı ve sıkışma ihtiyacında intrakaviter ilaç uygulamasından sonra en az 48 saat devam eden belirgin bir rahatlama olduğunu belirtmişlerdir. Bu süre lidokainin anestezi etkisinden çok daha uzundur. Bu çalışmada herhangi bir yan etkiden söz edilmemiştir.

Nomiya ve arkadaşlarının izlem çalışmasında, 12 hafta boyunca haftalık olarak uygulanan heparin tedavisi sonrası hastalar 6 ay izlenmiş ve %33,3 olan ilk hafta yanıtları, birinci ayda %90'a yükselirken son uygulamadan altı ay sonra %16,7'ye gerilemiştir (15). İntravezikal olarak 10.000 ünite heparin solüsyonu verilmesi ve dorsal tibial sinir uyarımını birleştiren, diğer tedavilere cevapsız 10 hastayı kapsayan daha küçük bir çalışma Türkiye'de yürütülmüştür. Tedavi, ilk 8 hafta boyunca haftada bir instilasyon ve takiben sonraki 17 ay boyunca uzayan aralıklarla uygulanmıştır. Değerlendirme için tedavi öncesinde, tedavinin ikinci ve on ikinci ayında Wisconsin ağrı skorları, işeme frekansları ve maksimum sistometrik kapasiteleri kaydedilmiştir. Tüm parametrelerde belirgin bir düzelme gösterilmiş ve diğer bazı tedavilere dirençli hastalarda alternatif olabileceği belirtilmiştir (16).

Sonuç olarak, intravezikal heparin uygulaması, hastalarda sıkışma hissi ve akut ağrı semptomlarını bir miktar kontrol altına alır gibi görünmektedir. Yan etkiler azımsanacak düzeydedir. Bu nedenle intravezikal heparin tedavisi tek başına veya diğer ajanlarla beraber bir alternatif olarak seçilebilir.

Lidokain:

Çok merkezli 109 hastayı içeren bir randomize çalışmada, PSD597 (% 8,4 sodyum bikarbonat solüsyonu ile alkaline edilmiş 200 mg lidokain, toplam hacim; 10 ml) ve plasebo karşılaştırmasında 5 günlük tedaviden 3 gün sonra PSD597 grubunda %9,6'ya karşın %30 oranında daha iyi sonuçlar elde edilmiş ve bu tedavinin iyi tolere edildiğini, güvenli şekilde MAS semptomlarında akut tedavi fazında faydalı olduğu ortaya konulmuştur. Yukarıda daha önce sunduğumuz Parsons ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada da lidokainin heparin ile kombine olarak instilasyonu ile hastaların %80'inde ağrı ve sıkışma ihtiyacında intrakaviter ilaç uygulamasından sonra en az 48 saat devam eden belirgin bir rahatlama olduğu belirtilmiştir (14). Yapılan diğer çalışmalarda da kısa dönem etkinlik de yüksek başarı oranları saptanmıştır (17,18). Alkalizasyonun ürotelyal penetrasyonu artırması etkinlik açısından bir avantaj olarak görülse de sistemik absorpsiyon ve toksisite riski de akılda tutulmalıdır. Literatürde alkalizasyon ile beraber ve tek başına lidokaini kıyaslayan bir çalışma yer almamaktadır. Lidokainin farklı konsantrasyonlarını kıyaslayan bir çalışma da yoktur. Ancak Parson'un çalışmasında hastalara 40,000 ünite heparin, 8 ml %1 lidokain ve 3 ml %8,4 sodyum bikarbonat verilmiş ve %75 başarı sağlanırken, lidokain konsantrasyonu %2'ye yükseltince başarı oranı %94'lere yükselmiştir (14).

Intravezikal lidokain uygulamasının herhangi bir ciddi yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak, disüri, üretral irritasyon ve mesanede ağrı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Sonuç olarak, intravezikal lidokain uygulaması hastalarda bir rahatlama sağlar ancak kısa sürelidir (örneğin, 2 haftadan kısa) ve uygulama ağrıya neden olabilir. MAS'ta bir tedavi seçeneği olarak hastalara sunulabilir.

Hyaluronik asit:

Hyaluronik asit etkinliğini; GAG tabakayla entegre olarak, idrar-doku bariyerini güçlendirerek ve inflamatuvar süreçte meydana gelen lökosit migrasyonu, immun komplekslerin adezyonu ve özel reseptörlere (I-CAM 1, CD 44) bağlanmayı inhibe ederek oluşturduğu antiinflamatuvar etkiyle sağlamaktadır (19-21).

Yapılan çalışmalarda hyaluronik asitin MAS olan hastaların bir bölümünde, istenen etkiyi gösterebildiğini ortaya koyduğu söylene de geniş çaplı kontrollü çalışmalarda etkinliğinin olmadığı belirtilmektedir (22-24).

Hyaluronik asit + Kondroitin Sülfat:

Kondroitin sülfat (KS), mesane mukozal tabakada bulunan doğal glikozaminoglikan (GAG)'lardan biridir ve eksikliğinin interstisyel sistit etyopatogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (25). Kemoterapi ve pelvik radyoterapiye bağlı sistitlerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Ürotelyumun yapısının daha iyi anlaşılması bununla ilgili yapılan çalışmalarda esas kaynak olmuştur (26). Tedavide kullanımındaki amaç epiteliyal disfonksiyona bağlı olarak bozulan bariyer fonksiyonun yenilenmesidir. Porru ve arkadaşları 2011 yılında yayınlanmış çalışmalarında hyaluronik asit ile kondroitin sülfat kombinasyonundan oluşan laluril® 'in 8 hafta boyunca 40 ml/hafta ve daha sonra 6 ay süreyle iki haftada bir uygulamasının sıkışma, ağrı skoru, işeme sayısı ve ICSI'de (IC semptom indeksi) anlamlı azalmaya yol açtığını belirtmişlerdir (27).

Diğer intravezikal ajanlar:***Bacillus Calmette-Guerin (BCG):***

ABD'de çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo - kontrollü bir çalışma yürütülmüştür (28). BCG aşısı ve plasebo uygulanan 265 hasta randomize edilmiştir. 6-10 hafta içinde altıya varan sayıda intravezikal instilasyon uygulaması yapılmış ve tüm katılımcılar ek 24-28 hafta boyunca takip edilmiştir. Bu randomize dönemden sonra her iki kolda da yanıtız olan tüm katılımcılara aynı düzenlemeden sonra açık etiketli BCG tedavisi önerilmiştir. Orta ya da şiddetli MAS'ı olan popülasyonda BCG'nin plasebodan daha etkili olmadığı bu çalışmanın sonucunda gösterilmiştir. Her iki tedavi kolunda yan etkilerin sıklığı benzer bulunmuştur. Günümüzde BCG'nin MAS tedavisinde yeri yoktur.

Resiniferatoksin:

Bazı araştırmacılar mesanede ağrı ileten C liflerine odaklanmıştır çünkü mesanede ağrı duyumu, nedenden bağımsız olarak bloke edilebilirse

tedavinin etkili olabileceği beklenmektedir (29). Vanilloid agonisti olan kapsaisin ve/veya onun analogu olan resiniferatoksin (RTX) tarafından etkinleştirilebilen vanilloid reseptör-1 üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. Bunların, ağrı iletimini bloke edecek şekilde C liflerini duyarısızlaştırdığı öne sürülmektedir.

Ne yazık ki yapılan çalışmalarda semptomlarda anlamlı iyileşme saptanamamıştır, üstelik instilasyon ağrısında doza bağımlı artış bildirilmiştir (30,31). Zaten AUA paneli iki ajanı MAS tedavisinde önermemektedir. Bunlar resiniferatoksin ve BCG'dir (1).

Genel anestezi altında sistoskopi ve hidrodistansiyon:

Oral tedavilerin ardından intravezikal instilasyon uygulamalarında da sonuç alınmazsa daha invaziv bir işlem olan genel anestezi altında ve düşük basınçta (60 ile 80 cm H2O), kısa süreli (10 dakikadan az) hidrodistansiyon yapılabilir. Bu işlemin üç amacı vardır. Birincisi, sistoskopi ile semptomlara neden olabilecek taş, tümör gibi diğer sebepler tespit edilebilir ve eğer varsa Hunner ülseri görülebilir. Eğer bunlar saptanırsa Hunner ülserinde fulgurasyon uygulaması gibi uygun tedavi yapılır. İkinci olarak, bunlar yok ise işlem sonunda hidrodistansiyon bir tedavi olarak uygulanır. Bu arada hidrodistansiyon sonrası da eğer varsa Hunner ülseri mukozal kanama ve çatlamlar ile kolayca tanınır. Üçüncü olarak da hastalığın sınıflandırılmasına katkı sağlar. Şöyle ki; mesane kapasitesi ölçümü ve fibrozise bağlı azalmış kapasiteye bağlı yakınmaları olan hasta grubunu belirlememizi sağlar.

Güncel literatürde yer alan çalışmalarda MAS'ta genel anestezi altında sistoskopi ve hidrodistansiyon uygulaması ile %65 ile %90 oranlarında değişen başarı oranları elde edilmiştir (32-36). Çalışmaların plasebo kontrollü olamaması nedeniyle gerçek etkinlik konusunda net bir fikir söylemek mümkün değildir. Yine de hidrodistansiyon uygulaması geçici semptomatik iyileşmeler sağlamaktadır ve bir tedavi alternatifi olarak düşünülmelidir. Eğer Hunner ülseri de tespit edilirse tedavisi yapılmalıdır. Tedavi olarak fulgurasyon (koterizasyon veya lazer) önerilmektedir.

Intramural tedavi:

Birçok araştırmacı kronik pelvik ağrının başlamasında veya devam etmesinde sinir sisteminin önemli bir rol oynadığı konusunda fikir birliğine varmıştır (37,38). Bu nedenle santral ve periferik sinir sistemini hedefleyen tedavilerin KPAS'da kullanımı araştırılmaktadır. Potansiyel tedavi modalitelerinden biri de birçok kas ve nöral hastalıkların tedavisinde kullanılan botulinum toksindir (BoNT) (39,40).

Bilindiği gibi BoNT gram pozitif, anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksindir ve yedi serotipi bulunmaktadır. BoNT tip A (BoNTA) en uzun yarılanma ömrü ve en fazla klinik etkisi olan serotiptir ve de sıkça kullanılıp çalışılmaktadır (41).

Ağrılı durumların tedavisi ile ilgili olabilecek nonkolinerjik BoNT mekanizmaları da tanımlanmıştır. Smith ve arkadaşları BoNTA'ya maruz kalan mesane striplerinde hem asetilkolin hem de norepinefrin salınımının değiştiğini göstermiştir (42). Bu bulgu bize BoNTA'nın non-asetilkolin nöral transmisyonu ve hücre-hücre etkileşimini etkileyebileceğini göstermektedir. Spinal kord hasarlı hastalarda BoNTA ile muamele edilmiş detrusör spesimenlerinde adenzin trifosfat (ATP) salınımının inhibe edildiği gösterilmiştir (43). Aberran ATP sinyalizasyonunun MAS'da bulunduğu bildirilmiştir (44). Nonkolinerjik nörotransmitterler üzerindeki bu iki etki duysal sinirlerin BoNT tarafından etkilenmesini açıklayan mekanizma olabilir.

Giannantoni ve arkadaşları AMS'lu hastalarda detrusor içine yapılan 200 Ü BoNTA injeksiyonunun ağrı, sık idrara çıkma, işenen hacim ve mesane kapasitesinde belirgin iyileşme sağladığını, fakat tüm hastalarda birinci yıl sonunda esas yakınmaların tekrar oluştuğunu bildirmişlerdir (45). Güncel literatürü incelediğimizde randomize kontrollü çalışma da içeren yeni çalışmalar mevcuttur (46-51). Bu çalışmaların bir kısmı BoNTA uygulamasının MAS'ta etki mekanizmasını açıklarken uygulanan tedavilerin bir kısmı hidrodistsiyon ile BoNTA injeksiyonu kombinasyonu, bir kısmı sadece 100 Ü BoNTA uygulaması, semptomların tekrarlaması ile tekrar uygulamalar ve yıllar süren takip süreleri

olan çalışmalardır (1). Kuo ve Chancellor tarafından yapılan randomize, kontrollü çalışmada onbiri erkek olan toplam 67 hastada tek başına hidrodistsiyon ve hidrodistsiyon ile birlikte detrusora BoNTA injeksiyonu karşılaştırılmış ve BoNTA alan grupta fonksiyonel mesane kapasitesinin arttığı, gündüz idrara çıkma sıklığının azaldığı ve ağrının iyileştiği gözlenmiştir (46). Bu çalışmanın en büyük dezavantajı çalışma sırasında hastalarda dizüri, rezidü idrar miktarı, üriner retansiyon ve üriner sistem enfeksiyonunun artması nedeniyle BoNTA dozunun 200 Ü'den 100 Ü'ye düşürülmesidir. Chung ve arkadaşları da hidrodistsiyon ile birlikte detrusora BoNTA injeksiyonu uyguladığı hastalarda 6 aylık takipte %52,2 başarı oranı elde etmiştir. Hastaların yaklaşık üçte birinde dizüri saptanırken, üriner retansiyon veya temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı görülmemiştir (52).

Pinto ve arkadaşları üç yıl takip ettiği hastalarında 'tekrar detrusora BoNTA injeksiyonları ile 9 ile 10 ay süren yakınmaların azaldığı periyodlar elde etmiştir. İki uygulama sonrasında hastaların üçte birinde üriner sistem enfeksiyonu gelişirken üriner retansiyon veya temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacına rastlanmamıştır (50,51). Shie ve arkadaşları posterior ve lateral mesane duvarlarına toplamda 4'er defa ve her 6 ayda 100 U BoNTA injeksiyonu uyguladığı hastaları değerlendirdiğinde; ağrı skalalarında anlamlı iyileşme saptamışlardır (53). İkinci uygulamada hidrodistsiyon ile beraber BoNTA injeksiyonları uygulamış ancak üç ve dördüncü uygulamada sadece BoNTA injeksiyonu uygulamışlardır. Çalışmada yan etkilerden bahsedilmemiştir.

Aslında plasebo kontrollü çalışmalar olmadığı sürece BoNTA injeksiyonlarının etkinliği konusunda net konuşmak zordur. Ancak yapılan çalışmalarda belli bir süre yakınmaların azaldığı ve düzeldiği iyileşme periyodlarının olduğu görülmüştür. AUA paneli de bu tedaviyi ancak intravezikal tedaviler ve hidradistsiyonunun ardından bir alternatif olarak sunmuştur (1). Buna gerekçe olarak da yan etkilerin ciddiyeti ve özellikle süresi öne sürülmüştür. Yan etkiler olarak dizüri, işeme sırasında abdominal manevra yapılması, anlamlı derecede işeme sonrası rezidü idrar kalması ve 1 ile 3 ay,

kimi zaman daha uzun sürebilen temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı doğması sıralanmıştır. Bu nedenle uygulama öncesinde hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve uygulama deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Bunun için temiz aralıklı kateterizasyon yapamayacak düzeyde olan kişiler ve mesane boşaltım bozukluğu kanıtlanmış hastalarda BoNTA injeksiyonlarının yapılmaması gerekir. Sonuç olarak hasta bazında ve hekimin tecrübesi ile MAS'ta BoNTA uygulaması bir tedavi alternatifi olarak akılda tutulmalıdır.

Sonuç:

Ürolojinin en problemlili konularından biri olan MAS'ta intravezikal tedavi için farklı uygulama stratejileri mevcuttur. Güncel pratikte oral ajanların yetersiz kaldığı durumlarda intravezikal tedaviler ve sonrasında intramural uygulama; BoNTA gündeme gelmelidir. Genel anestezi altında sistoskopi ve hidrodistsiyon hastalarda geçici iyileşme sağlayabilmektedir. Intravezikal ajanların kombine ve/veya tekrar uygulamaları ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Bunların aksine, BCG ve RTX'in MAS'ta semptomlar üzerinde düzeltici bir etkisi yoktur.

MAS'ta BoNTA uygulaması bir tedavi alternatifi olarak akılda tutulmalıdır. Ancak, yan etkilerin ciddiyeti ve süresi nedeniyle hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve uygulama deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L Jr, Payne CK, Wessellmann U, Faraday MM; Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol. 2011 Jun;185(6):2162-70. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.064.
2. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol 140: 36-9, 1988.

3. Kim R, Liu W, Chen X, Kreder KJ, Luo Y. Intravesical dimethyl sulfoxide inhibits acute and chronic bladder inflammation in transgenic experimental autoimmune cystitis models. *J Biomed Biotechnol* 1-9, 2011.
4. Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 2000; 164: 1912.
5. Barker SB, Matthews PN and Philip PF et al: Prospective study of intravesical dimethyl sulphoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease. *Br J Urol* 1987; 59: 142.
6. Biggers RD: Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. *Urology* 1986; 28: 10.
7. Rossberger J, Fall M and Peeker R: Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 73.
8. Gafni-Kane, A et al: Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 303.
9. Gallego-Vilar, D et al: Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A prospective randomized, comparative study. *Urol Int* 2013; 90: 411.
10. Hung, MJ et al: Risk factors that affect the treatment of interstitial cystitis using intravesical therapy with a dimethyl sulfoxide cocktail. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1533.
11. Shalom, DF et al: Use of the pain urgency frequency (PUF) questionnaire to measure response of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome to a treatment regimen of intravesical DMSO and 1% lidocaine solution. *J Pelvic Medicine & Surgery* 2009; 15: 5.
12. Stav, K et al: Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2012; 80: 61.
13. Kuo HC: Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 309.
14. Parsons CL: Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 45.
15. Nomiya, A et al: On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urology* 2013; doi: 10.1111/iju.12120
16. Baykal K, Senkul T, Sen B, et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int* 2005; 74: 361-364.
17. Henry R, Patterson L, Avery N et al: Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol* 2001; 165: 1900.
18. Welk BK and Teichman JM: Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology* 2008; 71: 67.
19. Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 3-10.
20. Leppilahti M, Hellström P, Tammela TLJ. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical Hyaluronan Instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2002; 60: 46-51.
21. Schulz A, Vestweber AM, Dressler D. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulphate preparation in an in vitro bladder model. *Akt Urol* 2009; 40(2): 109-112.
22. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 143-147.
23. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, et al. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005; 47: 393-397.
24. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2011; 22(4): 401-405.
25. Hurst RE, Roy JB, Min KW, Veltri RW, Marley G, Patton K, et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology* 1996;48:817-21.
26. Çetinel B. Chemotherapy and pelvic radiotherapy-induced bladder injury. *Urologia*. 2015 Oct 19;82 Suppl 3:2-5. doi: 10.5301/uro.5000144.
27. Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2011 Sep 9 [Epub ahead of print].
28. Mayer R, Propert KJ, Peters KM, et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 173:1186-1191.
29. Chancellor MB, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis. *Urology* 2004; 63 (3 Suppl 1):85-92.
30. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005; 173:1590-1594.
31. Chen TY, Corcos J, Camel M, et al. Prospective, randomized, double-blind study of safety and tolerability of intravesical resiniferatoxin (RTX) in interstitial cystitis (IC). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16: 293-297.
32. Cole EE, Scarpero HM and Dmochowski RR: Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *NeuroUrol Urodyn* 2005; 24: 638.
33. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM et al: Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177: 556.
34. Ottem DP and Teichman JM: What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005; 66: 494.

35. Aihara, K et al: Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: Safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol* 2009; 16: 947.
36. Hsieh, CH et al: Hydrodistention plus bladder training versus hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwanese J Obstetrics & Gynecology* 2012; 51: 591.
37. Pezzone MA, Liang R, Fraser MO. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1953-64.
38. Yilmaz U, Liu YW, Berger RE, Yang CC. Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2007 Jun;177:2170-4.
39. Eisa M, Singer C, Sengun C, Russel A, Jabbari B, Papapetropoulos S. Treatment of painful limbs/moving extremities with botulinum toxin type A injections. *Eur Neurol*. 2008;60(2):104-6.
40. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, Jabbari B, Kaufmann HC, Schurch B, Silberstein SD, Simpson DM. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May;70(19):1707-14.
41. Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, de Groat WC, Smith CP, Somogyi GT, Aoki KR. Drug insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol*. 2008 Jun;5(6):319-28.
42. Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT. Effects of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol*. 2003 May;169(5):1896-900.
43. Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int*. 2004 Dec;45(7):987-93.
44. Tempest HV, Dixon AK, Turner WH, Elneil S, Sellers LA, Ferguson DR. P2X and P2X receptor expression in human bladder urothelium and changes in interstitial cystitis. *BJU Int*. 2004 Jun;93(9):1344-48.
45. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):1031-4.
46. Kuo, HC & Chancellor, MB: Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 104: 657.
47. Kuo, HC: Repeated onabotulinumtoxin-A injections provide better results than single injection in treatment of painful bladder syndrome. *Pain Physician* 2013; 16; E15-23.
48. Kuo, HC: Repeated intravesical onabotulinumtoxinA injections are effective in treatment of refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Clin Pract* 2013; 67; 427-434.
49. Lee, CL & Kuo, HC Intravesical botulinum toxin A injections do not benefit patients with ulcer type interstitial cystitis. *Pain Physician* 2013; 16: 109.
50. Pinto, R et al: Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010; 58; 360.
51. Pinto, R et al: Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Urol* 2012; 189: 548.
52. Chung, SD et al: Intravesical onabotulinumtoxinA injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician* 2012; 15; 197.
53. Shie, JH et al: Immunohistochemical evidence suggest repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU Int* 2012; doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11466.x.



Mesane Ağrısı Sendromunda Nöromodülasyon

Dr. Şahin Kabay,
Dr. Sibel Canbaz Kabay

GİRİŞ

Mesane ağrısı sendromu/interstisyel sistit (MAS/IS) esas olarak mesanede ağrı, sıkışma hissi, noktüri ve sık idrara çıkma semptomlarıyla ilişkili kronik bir hastalıktır. Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından ağrılı mesane sendromu terimi interstisyel sistit yerine tercih edilmiş ve kanıtlanmış bir üriner enfeksiyon ya da belli bir patoloji olmaksızın artmış gündüz ya da gece idrar sıklığı gibi diğer semptomların da eşlik ettiği, mesanenin dolumuyla ilişkili suprapubik ağrı olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu (ESSIC) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) de aynı tanımlamayı kullanırken Amerikan Üroloji Derneği (AUA) tanımında bu tür semptomların en az 6 hafta sürmesi gerektiği belirtilmiştir.¹⁻⁴ İlk olarak 1887'de Skene tarafından tanımlandıktan sonra tanısında zaman içerisinde yeni kriterler oluşturulmaya çalışılmıştır ve tanısı genellikle dışlama yoluyla konur. Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsünün (NIDDK) oluşturduğu dışlama kriterleri bu konuda temeldir, ancak NIDDK kriterleri önemli bir hasta grubunun gözden kaçırılmasına neden olabileceğinden klinik uygulamalarda sınırlayıcıdır. Tanıda Hunner ülserleri otomatik dahil olma kriteridir. Mesane dolarken ağrı ve boşalmayla rahatlama, ağrı (suprapubik, pelvik, üretral, vajinal veya perineal), endoskopide glomerülasyonlar, sistometride uyumun azalması pozitif faktörlerdir. Bu faktörlerden ikisinin pozitif bulunması AMS/IS tanısı için gereklidir. Tedavide analjezikler, anti-allerjikler hidroksizin, amitriptilin, simetidin, sodyum pentosanpolisulfat, immünosupresifler gibi oral ajanların yanı sıra lokal anestetikler, sodyum pentosanpolisulfat, heparin, hyalüronik asit, dimetil sulfoksit gibi intravezikal tedavilerde uygulanmaktadır. Ayrıca girişimsel olarak mesanenin hidrodansiyonu, elektromotif ilaç

uygulaması, botulinum toxin A (BTX-A) uygulamaları da yapılabilmektedir.^{3,4}

Buderlemede mesane ağrısı sendromunun tedavisinde nöromodülasyon uygulamaları başlığı altında sakral nöromodülasyon (SNM), pudental nöromodülasyon (PN) ve perkütanöz posterior tibial sinir stimülasyonu (PTSS) değerlendirilmiştir.

Nörostimülasyon; merkezi ya da periferik sinir sistemine elektriksel uyarı verilmesi, nöromodülasyon ise verilen bu elektriksel uyarının organdaki etkisi olarak tanımlanmaktadır. SNM ilk olarak 1980'lerde kullanılmaya başlamış ve giderek yaygınlaşarak medikal ve diğer tedavilere yanıtız aşırı aktif mesane ve obstrüksiyona bağlı olmayan üriner retansiyon gibi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan hastalarda bir tedavi şekli olarak uygulanmaya başlanmıştır.⁵ SNM uygulama işlemi basit, güvenli ve kalıcı implant yerleştirilmeden önce hastanın cevabını belirlemeye imkân verdiği için geri dönüşümlüdür. Tedavinin etkinliğini şuan için saptayabileceğimiz klinik bulgular olmadığından tüm hastalara kalıcı implantasyon öncesi test stimülasyonu yapılmalıdır.

SNM ile tedavi edilen MAS/IS hastalarında ağrı, sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma, günlük işeme sıklığında ve gece idrara çıkma sayısında azalma olduğu, ortalama yapılan idrar miktarının arttığı ve idrarda heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü ve antiproliferatif faktörde normal değerlere dönüşler saptandığı bildirilmiştir.^{6,7}

Comiter'in⁸ prospektif çalışmasında 25 interstisyel sistit hastasının 17'sine test işlemi sonrası implantasyon yapılmış ve 14 aylık ortalama izlemlerinde günlük işeme sayısında, gece idrara çıkma sayısında, ağrıda belirgin azalma, işenen idrar hacminde belirgin artma ve interstisyel sistit semptom, interstisyel sistit problem indeks skorlarında azalma tespit edilmiş ve hastaların %94'ünde kalıcı iyileşme elde edilmiş geriye kalan %6'luk kısımda ise tüm semptomların düzeldiği ancak semptom skoru değerlerinde bir düzelmeye olmadığı bildirilmiştir. İşeme sıklığının 17.1'den 4.5'e, noktüri'nin 8.7'den 1.1'e, ortalama ağrı skorunun 5.8'den 1.6'ya, interstisyel problem indeks skorunun 6.8'den, 5.4'e, interstisyel sistit semptom skorunun 16.5'den 14.5'e gerilediği

gösterilmiştir. Otuz üç kadın hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada test sonrası yanıt alınan 17 (%51.5) hastaya kalıcı implant yerleştirilmiştir. İnterstisyel sistit semptom indeks skorunun 16.4±3.0'den 0.3±5.4'e, interstisyel sistit problem indeks skorunun 13.8±2.4'den, 8.6±5.3'e gerilediği bildirilmiştir. Hastaların %76.7'si %50'den daha fazla subjektif olarak iyileştiklerini ifade etmişlerdir.⁹

Bir diğer çalışmada, kalıcı implantasyon yapılan 26 hastada ortalama 5.6 aylık takip sonunda, işeme sıklığında %51 azalma elde edilirken, 2/3'ünden fazlasında orta-belirgin derecede işeme sıklığı, sıkışma, pelvik ağrı, pelvik basınç hissi, inkontinans ve genel hayat kalitesinde iyileşme elde edilmiştir. Hastaların %96'sı, aynı ameliyatı tekrar olabileceğini ve bu ameliyatı aynı şikâyetleri olan arkadaşına önerceğini belirtmiştir.¹⁰ Bilateral SNM yapılan toplam 30 (21 kadın 9 erkek) MAS/IS hastasından 23'üne (%77) kalıcı implantasyon yapılmıştır. Ortalama 15 aylık takip sonucunda ağrı skorunda %40, Urogenital Distress Inventory (UDI-6) skorunda %26 ve semptomlarda genel olarak %42 iyileşme elde edilirken hayat kalitesinde (SF-36) belirgin düzelmeye izlenmemiştir.¹¹

Sakral ve pudental nöromodülasyonun karşılaştırıldığı 32 hastanın alındığı tek kör randomize çapraz çalışmada kalıcı implant sonrası tüm semptomlarda düzelmeye PN grubunda %59, SNS grubunda %44 (p=0.05) olduğu tespit edilmiştir. Altıncı ayın sonunda işeme semptomlarında düzelmeye PN grubunda %41, SNS grubunda %33 iken ortalama işeme volümünde artma PN'de %95, SNS'de %21 olarak bildirilmiştir. Her iki grupta semptom skorlarında belirgin düzelmeye olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak yazarlar her iki yöntemin etkin olduğunu ancak PN'in SNM'den daha fazla semptomları düzelttiği sonucuna varmışlardır.¹²

Son dönemlerde yayınlanan MAS/IS'da SNM'nin uzun dönem etkinliğinin değerlendirildiği dört çalışmanın sonuçlarına bakıldığında toplam 109 hastanın çalışmalara dahil edildiği, ortalama takip süresinin 60-86 ay arasında olduğu bir çalışmada ise 14 yıl olduğu görülmektedir. Sıkışma, işeme sıklığı, gece idrara çıkma, işenen idrar hacmi ve ağrı gibi semptomlardaki başarı oranlarının %72 ile %80 olduğu bildirilmiştir. Etkinliğin olmaması veya herhangi bir olumsuzluk

nedeniyle implantın çıkarılma oranları %0 ile %28, revizyon oranları ise %21 ile %50 arasında olduğu görülmüştür. Bu dört çalışmanın ikisinde pil ömrünün yaklaşık olarak 93 ay olduğu bildirilmiştir. Tüm hastaların sadece birinde enfeksiyon görülmüştür.¹³⁻¹⁶ SNM'nin ağrı ve analjezik kullanımı üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında; 18'i narkotik analjezik kullanan toplam 21 MAS/IS hastasında (17 kadın, 4 erkek) SNM sonrası; narkotik analjezik dozunda %36 azalma elde edilmiş ve hastaların %22'si analjezik kullanmayı bırakmıştır. Ağrı açısından standart tedavilere dirençli MAS/IS'lı hastalarda, ağrının şiddetinde, süresinde, sıklığında azalma, yaşam kalitesi düzelleme ve ağrı kesici kullanımında azalma olduğu görülmüştür.^{17, 18}

On altı MAS/IS'da SNM'nin idrar kemokini üzerine etkilerini araştıran çalışmada implantın yerleştirilme öncesi ve 24 hafta sonrasında orta akım idrarları toplanarak idrar kemokin düzeyleri ölçülmüş, idrar CXCL-1 seviyelerinin başlangıçta ağrı skoru ($r = 0.63$, $P = 0.009$), sıkışma ($r = 0.61$, $P = 0.01$), interstisyel sistit problem indeks skoru ($r = 0.43$, $P = 0.09$) ve günlük işeme sıklığı ($r = 0.44$, $P = 0.08$) ile arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, sIL-1ra seviyelerinin ağrı skoru interstisyel sistit problem skoru ($r = 0.50$, $P = 0.04$) ile arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, sadece günlük işeme sıklığı ($r = 0.45$, $P = 0.07$) ile monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) veya CCL2 arasında pozitif bir korelasyon olduğu, 24 haftanın sonunda ise interstisyel sistit problem indeks skorunun 28'den 15'e düştüğü, başlangıca göre idrar sIL-1ra (633.8 ± 188.2 'e karşı 149.9 ± 41.62 pg/mL) ve MCP-1 (448.3 ± 11.6 'e karşı 176.9 ± 46.16 pg/mL) ve CCL5 (20.78 ± 4.09 'e karşı 11.21 ± 4.12 pg/mL) seviyelerinin önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir ($P = 0.04$). Ayrıca başlangıca göre idrar CXCL-1, CXCL-10, interlökin (IL)-8, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), PDGF seviyeleri 24 haftanın sonunda azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yazarlar sonuç olarak idrar kemokin düzeylerinden özellikle SNM tedavisinde yanıtın değerlendirilmesinde azalan MCP-1 ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹ SNM sonrası reoperasyonu öngörmek için 407 hastanın dahil edildiği tek merkezli araştırmada 134 (%33)

hastanın ortalama 28.9 (1.6-121.7) aylık takiplerde en az bir kez reopere edildiğini, 78/407 (%19)'nin revize edildiği, 56/407 (%14)'inde ise cihazın çıkartıldığı ortaya konulmuştur. Reoperasyon için en sık nedenin etkinliğin yokluğu ve/veya semptomların kötüleşmesi ($n = 87$) olduğu bildirilirken reoperasyon geçiren hastaların çoğunluğunun kadın olması ($p = 0.049$), düşük vücut kitle indeksi (BMI; $p = 0.010$), cihazın sık programlanma ihtiyacı ($p < 0.0001$), uzamış takip süresi ($p = 0.0008$), interstisyel sistit nedeniyle SNM takılan hastalar ($p = 0.013$), hormon replasman tedavisi alan hastalar ($p = 0.0004$) ve komplikasyonlar ($p < 0.0001$) olduğu görülmüştür. Uzamış takip süresi ($p = 0.0011$; OR 1.048; CI 1.019, 1.078), komplikasyon olması ($p < 0.0001$; OR 23.2; CI 11.47, 46.75) önemli birer öngörücü faktör olarak tanımlanırken sadece kadınlarda hormon replasman tedavisi de öngörücü faktör olarak tanımlanmıştır.²⁰

Literatürde MAS/IS'da PTSS'nin etkinliğini değerlendiren çok az ve sınırlı sayıda hasta grubuyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Van Balken ve ark. MAS'da PTSS'nin etkinliğini değerlendirdikleri 33 hastanın dahil edildiği prospektif çok merkezli çalışmada PTSS'nin hastaların %42'de semptomları düzeltmede etkili bir teknik olabileceğini bildirmişlerdir.²¹

Dirençli MAS tedavisinde PTSS'nin etkinliğini araştıran diğer bir çalışmada ise 13 hastaya haftada bir kez 30 dakika 10 hafta süreyle PTSS uygulanmış, tedavi sonrasında ağrı skoru, işeme sıklığı, işeme volümü, interstisyel sistit semptom skorları ve yaşam kalitesi skorlarında herhangi bir düzelenin olmadığı bildirilmiştir.²²

Son yıllarda yayınlanan MAS'da PTSS'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaya 20 hasta dahil edilmiş, hastalara 12 hafta süreyle haftada bir kez 30 dakika olmak üzere PTSS uygulanmış. Tedavinin başlangıcındaki ve 12 haftanın sonundaki görsel ağrı skalası, günlük işeme sıklığı, gece idrara çıkma sayısı, ortalama işeme hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Aynı şekilde tedavinin başlangıcı, 6. hafta ve 12. haftanın sonunda semptom skorlarında da bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.²³

PTSS'nin haftada iki kez 30 dakika 10 hafta uygulandığı çalışmada görsel ağrı skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunamamasına rağmen gece mesane hacmi, interstisyel sistit semptom indeks skoru, interstisyel sistit problem indeks skoru, yaşam kalitesi skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düzelleme bildirilmiştir. Yazarlar haftada iki kez uygulanan PTSS'nin MAS/IS'da alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini ifade etmişlerdir.²⁴

Nöromodülasyonun MAS/IS tedavisinde uygulanması ile ilgili olarak klavuzlara baktığımızda AUA klavuzları bu yöntemin diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen ve iyi bir yaşam kalitesi elde edilemeyen hastalarda hekim ve hastanın ortak kararı ile verilmesi gerektiğini belirtmektedir (Kanit Düzeyi C).⁴ EAU klavuzları SNM'nin MAS tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu (Kanit Düzeyi 3, Öneri Derecesi B) ifade ederken, PN'yi SNM'den daha üstün (Kanit Düzeyi 1b) bir yöntem olarak önermektedir.³

Sonuç olarak MAS/IS tedavisinde nöromodülasyon uygulamaları çalışmalara alınan hasta sayısının az olması, girişimsel bir işlem olması, uzun dönem takiplerinin yetersizliği nedeniyle diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastalarda uygulanması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002 Feb 21(2):167-78.
2. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008 Jan 53(1):60-7.
3. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, Cottrell A, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Reisman Y, de C Williams AC. EAU guidelines on chronic pelvic pain. pp 23-31, 2015.

4. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015 May;193(5):1545-53. 23.
5. Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol.* 1988 Dec 140(6):1331-9.
6. Chai TC, Zhang C, Warren JW, Keay S. Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2000 May;55(5):643-6.
7. Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol.* 2001 Mar;165(3):884-6.
8. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2003 Apr;169(4):1369-73.
9. Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 Nov;14(5):305-8.
10. Peters KM, Carey JM, Konstant DB. Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 Oct;14(4):223-8.
11. Zabihi N, Mourtzinis A, Maher MG, Raz S, Rodríguez LV. Short-term results of bilateral S2-S4 sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis, painful bladder syndrome, and chronic pelvic pain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Apr;19(4):553-7.
12. Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):835-9.
13. Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int.* 2011 Apr;107(8):1258-64.
14. Ghazwani YQ, Elkelini MS, Hassouna MM. Efficacy of sacral neuromodulation in treatment of bladder pain syndrome: Long-term follow-up. *Neuro-urol Urodyn.* 2011 Sep;30(7):1271-5.
15. Marinkovic SP, Gillen LM, Marinkovic CM. Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J.* 2011 Apr;22(4):407-12.
16. Powell, CR, Kreder, KJ. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol.* 2010 Jan;183(1):173-6.
17. Peters KM, Konstant D. Sacral neuromodulation decreases narcotic requirements in refractory interstitial cystitis. *BJU Int.* 2004 Apr;93(6):777-9.
18. Siegel S, Paszkiewicz E, Kirkpatrick C, Hinkel B, Oleson K. Sacral nerve stimulation in patients with chronic intractable pelvic pain. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1742-5.
19. Peters KM, Jayabalan N, Bui D, Killinger K, Chancellor M, Tyagi P. Effect of Sacral Neuromodulation on Outcome Measures and Urine Chemokines in Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome Patients. *Low Urin Tract Symptoms.* 2015 May;7(2):77-83.
20. Peters KM, Killinger KA, Gilleran JP, Bartley J, Wolfert C, Boura JA. Predictors of reoperation after sacral neuromodulation: A single institution evaluation of over 400 patients. *Neuro-urol Urodyn.* 2015 Nov 20. doi: 10.1002/nau.22929
21. van Balken MR, Vandoninck V, Messelink BJ, Vergunst H, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2003 Feb;43(2):158-63.
22. Zhao J, Nordling J. Posterior tibial nerve stimulation in patients with intractable interstitial cystitis. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):101-4.
23. Ragab MM, Tawfik AM, Abo Elenen M, Elnady M, El-Gamal OM, El-Kordy M, Gameel T, Rasheed M. Evaluation of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Treatment of Refractory Painful Bladder Syndrome. *Urology.* 2015 Oct;86(4):707-11.
24. Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2008 Jun;71(6):1080-4.



Mesane Ağrısı Sendromunda Cerrahi Tedavi

Dr. Fuat Kızılay,
Dr. Ceyhan Özyurt

Küratif tedavisini henüz net olarak bilmediğimiz mesane ağrısı sendromunda; sıklıkla uygulamasak da girişimsel ve cerrahi tedavilere başvurabiliyoruz. Bu tedavi grubuna girebilecek çok sayıda uygulama vardır. Bu bölümde benden istenen invaziv tedavi grubuna giren hidrodistanسیون, varsa Hunner ülserinin transüretal rezeksiyonu ve majör cerrahilerin irdelenmesidir. Mesane ağrısı sendromu kronik bir hastalıktır, hastayı giderek daha olumsuz bir duruma sokar. Majör cerrahi alternatifler; invaziv tedaviler de dahil tüm konservatif tedavilerin başarısız kaldığı durumda gündeme gelmelidir ve hastaya yapılacak cerrahinin ayrıntıları ve oluşabilecek olumsuzluklar detaylıca anlatılmalıdır.

EAU (Avrupa Üroloji Derneği) rehberinde mesane distansiyonu, transüretal rezeksiyon, koagülasyon ve laser girişimsel tedaviler başlığı altında; majör cerrahiler ise cerrahi tedaviler başlığı altında yer almaktadır.¹

Bir diğer önemli rehber olan AUA (Amerikan Üroloji Derneği) rehberinde ise tedaviler basamaklandırılmıştır.² Anestezi altında sistoskopi ve hidrodistanسیون ile varsa Hunner ülserinin tedavisi üçüncü basamak tedaviler; majör cerrahi tedaviler ise altıncı basamak tedaviler içinde yer almaktadır.

Anestezi Altında Sistoskopi ve Hidrodistanسیون 60-80 cm su basıncı ile 10 dakikadan az süre içinde yapılmalıdır. Başlangıçta basınç uygulamadan önce yapılan sistoskopide mevcut semptomlara yol açabilecek taş, malignensi gibi mesane içi nedenler ve Hunner ülserinin varlığı dikkatlice irdelenmelidir. Aynı seansta mesane kapasitesinin de belirlenmesi ve gerektiğinde biopsi alınabilmesi bu işlemin diğer artılarıdır.

Dmochowski'nin retrospektif çalışmasında hastalar grup 1- mesane dolumu ile ağrısı olan ve işeme ile rahatlayan, grup 2- sürekli pelvik ağrısı olan ve grup 3- ağrı olmadan sıklık ve sıkışması olan

hastalar şeklinde 3 gruba ayrılmış.³ Tüm hastalarda genel anestezi altında 80 cm su basıncı ile endoskopun çevresinden kaçak olana kadar mesane doldurulmuş ve 5 dakika mesane dolu tutulmuş, mesane boşaltıldıktan sonra aynı işlem yine 5 dakika süreyle tekrarlanmış. Hastalar ,.1 3. ve 6. aylarda kontrol edilmiş. Bu üç kontroldaki düzelme oranları sırasıyla grup 1 için 0% ,33% ,61%; grup 2 için 7% ,25% ,54%; grup 3 için ,19% ,50% 7% olarak belirlenmiş, oranlar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış. Vurgulanması gereken nokta bu tedavinin etkinliğinin düşüklüğü ve 6 ayın sonunda elde edilen yararın neredeyse tamamen kaybolmasıdır.

Erickson ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastalar hidrodistanسیون öncesinde ve bir ay sonrasında University of Wisconsin (UW) sorgulama formlarını doldurmuş.⁴ Hidrodistanسیون tekniği genel veya bölgesel anestezi altında 80 cm su basıncında mesane 4-8 dakika gergin tutulma şeklinde yapılmış. Ortalama UW skorunda düzelme anlamlı bulunmuş, ancak detaya inildiğinde %80'den daha fazla düzelme gösteren hasta oranının sadece %6 (2 hasta) olduğu, distansiyondan sonra semptomları şiddetlenen hasta sayısının 10 olduğu görülmektedir.

Bir diğer çalışmada hidrodistanسیون yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılmış ve hidrodistanسیون yapılan hastaların %56'sında düzelme saptanmış, ancak bu düzelme ortalama 2 ay sürmüştür.⁵ Hastalara tekrar hidrodistanسیون yapıp yapılmadığı hakkında bilgi yoktur. Bu çalışmadaki bir diğer önemli veri de sistoskopinin öykü ve fizik incelemeye artı katkısının oldukça sınırlı olduğunun vurgulanmasıdır.

Lokal anestezi ile yapılan hidrodistanسیون çalışmasında pozitif terapötik yarar ilk ayın sonunda hastaların %71'inde belirlenmiş, ve ortalama yararlanım süresi 20 hafta olarak saptanmıştır.⁶ Lokal anestezi altında hidrodistanسیونun ne kadar etkin olabileceği bu çalışmanın zayıf tarafıdır.

Ching-Hung Hsieh'in çalışmasında hastalar iki gruba randomize edilmiş, bir gruba sadece hidrodistanسیون yapılırken diğer gruba hidrodistanسیونdan sonra mesane eğitimi verilmiş.⁷ Bu çalışmada iki grubun ayrı ayrı yararlanım durumlarına bakılmamış, gruplar birbirleriyle

kıyaslanmış. 6 ay takip edilen hastaların mesane eğitimi eklendiğinde anlamlı daha fazla yarar gördüğü saptanmış. Elde edilen yararın ne kadar sürdüğü hakkında bilgi verilmemiş.

Bu tedavi alternatifi EAU rehberinde "mesane distansiyonu sık kullanılan bir tedavi olmasına karşın yarar irdelenmesi yetersizdir, tanısal değerlendirmenin bir parçası olabilir ancak tedavi edici rolü kısıtlıdır" şeklinde yorumlanmaktadır.¹ Tedavi alternatifi olarak önerilmemektedir (kanıt derecesi 3, öneri düzeyi C).

AUA rehberinde ise bu alternatif "anestezi altında kısa süreli, düşük basınçlı hidrodistanسیون ile beraber sistoskopi daha önceki tedaviler kabul edilebilir semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlayamıyorsa veya hastanın semptomları daha invaziv bir tedavi gerekliliğini gösteriyorsa yapılabilir" şeklinde ifade edilmektedir.² Üçüncü basamak tedavi alternatifi sınıfındadır ve kanıt gücü derecesi C'dir.

Hunner Ülserine Transüretal Rezeksiyon, Elektrokoterizasyon ve Lazer Uygulamaları

Hunner ülserinin transüretal rezeksiyonu ilk olarak Kerr tarafından 1971 yılında yapılmıştır.⁸ Daha sonra endoürolojik uygulamaların çeşitliliği artmışsa da elimizdeki veriler oldukça kısıtlıdır.

Yakın tarihli bir çalışmada Hunner ülseri mevcut hastalara 1997 – 2013 yılları arasında uygulanan elektrokoter ile fulgurasyon tedavisinin sonuçları retrospektif olarak irdelenmiştir.⁹ Sorgulama formlarına verilen yanıtlara göre hastalar kullandıkları değişik interstisyel sistit tedavileri arasında elektrokoterle fulgurasyonunu en çok yarar sağladıkları tedavi olarak ifade etmişler. Sıklık, sıkışma ve ağrı azalma tedavi öncesine göre anlamlı bulunmuş. Toplamda hastaların %89,6'sı semptomlarda herhangi bir derecede düzelme, %56,3'ü ise belirgin düzelme tariflemişler. Ortalama 2,98 kez tekrarlanan bu tedavi mesane kapasitesinde azalmaya yol açmamış. İki uygulama arasındaki süre ise 14,52 ay olarak bulunmuş.

Kajiwar'a'nın çalışmasında elektrokoterizasyon yapılan hastaların ortalama 22 ay takibinde tüm hastalar ağrıda herhangi bir seviyede düzelme, hastaların %91,3'ü mesane ağrısında %50'den fazla azalma belirtmişler.¹⁰

6 hastada takip süresi içinde tekrar elektrokoterizasyon yapılmış, bu hastalar da mesane ağrısı açısından çok iyi yanıt vermişler.

Oldukça geniş hasta sayısına sahip çalışmasında Peeker, 103 hastaya toplam 259 transüretal rezeksiyon yapmış.¹¹ 92 hasta semptomlarında iyileşme tanımlarken bu iyileşme hastaların yarıya yakınında 3 sene devam etmiş. Semptom rekürrensi olanlarda tekrar rezeksiyona iyi yanıt verildiği de yayında belirtiliyor. Yazarlar transüretal rezeksiyonun klasik interstisyel sistitte ilk basamak tedavi olması gerektiğini öne sürmektedirler.

Hillelsohn çalışmasında Hunner ülserlerinin endoskopik fulgurasyonu ile ağrı yakınması için çok iyi yanıt alındığı, ortalama 44,8 ay takip edilen hastaların %45,8'inde tekrar fulgurasyon gerektiği, 12 ay sonunda hastaların %13,1'ine, 48 ay sonunda ise %57,2'sine tekrar fulgurasyon yapıldığı bildirilmektedir.¹² Bu çalışmada tekrarlayan fulgurasyonlara rağmen bazı hastaların sistektomiye gidebileceği ifade edilmektedir.

Bir diğer çalışmada 14 hastaya Bugbee elektrod ile ablasyon (12 hasta) veya rezeksiyon (2) yapılmış.¹³ Bir ay sonra yapılan değerlendirmede 12 hasta (%86) semptomlarında önemli düzelme olduğunu ifade etmiş. Bu 12 hastanın yedisi tam düzelme tanımlamış. Tek uygulamaya ortalama yanıt süresi 22,3 ay bulunmuş, 4 hastada 12 ay içinde semptomlarda tekrarlama olmuş, işlem yinelenmiş, bu gruptan 1 hastada da ilk işlemden 22 ay sonra ikinci kez tekrarlama saptanmış.

Nd:YAG lazer ile yapılan bir çalışmada Hunner ülseri mevcut 24 hastaya anestezi altında ablatif tedavi yapılmış.¹⁴ Semptom değerlendirmesi işlem öncesi ve 3 gün sonrasında tekrarlanmış. Ağrı skorundaki azalma, sıkışma skorundaki azalma, işemeler arasındaki süredeki artış ve noktüri sayısındaki azalma anlamlı bulunmuş. 23 aylık takipte 11 hastada tekrar işlem gerekliliği olmuş. Sonuçların çok iyi olmasına karşın sonraki yıllarda bu yöntemle ilgili herhangi bir yayın olmadığı görülmektedir.

EAU rehberinde; transüretal rezeksiyon (koagülasyon ve lazer) mesane ağrısı sendromu tip 3C'de etkili olabilir (kanıt düzeyi 3), sadece tip 3C'de önerilmelidir (öneri seviyesi B) denmektedir.¹

AUA rehberinde ise bu tedavi alternatifinin interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromunun tedavi alternatifleri içinde aylar içinde düzelme sağlayabilen çok az sayıdaki seçeneklerden biri olduğu vurgulanmakta ve Hunner ülseri varsa bu tedavilerden birinin uygulanması önerilmektedir (kanıt gücü derecesi C).²

Majör Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedavilerde dört farklı teknik uygulanabilir; sistektomisiz üriner diversiyon, supratrigonal sistektomi, subtrigonal sistektomi, üretrayı da içeren radikal sistektomi. Bu endikasyon ile geniş cerrahi seriler yoktur. Bilgilerimiz kısıtlı hasta serileriyle yapılmış yayınlarla sınırlıdır. Geri dönüşsüz tedaviler olmaları nedeniyle mesane ağrısı sendromu tedavisinde en son alternatifler olmalıdırlar.

Literatürdeki en eski çalışma 1966'da von Garrelts'in çalışmasıdır, 13 interstisyel sistitli hastaya sistektomiden sonra barsaktan mesane yaptığını bildirmektedir.¹⁵

Elimizdeki en son çalışma ise 2014 yılında yayınlanan Jorgen Nordling'in çalışmasıdır.¹⁶ Bu çalışmada yazarlar 1999-2010 yılları arasında sistektomi ile beraber olan veya olmayan ileal kondüit yaptıkları ve halen yaşayan 19 hastaya sorgulama formları yollamışlar, 15 hastadan yanıt gelmiş. Bu hastalardan sistektomisiz ileal kondüit uygulanan 12 hastanın yedisi spesifik mesane ağrısı semptomları yaşamazken, beşinde minimal semptomlar vardı. Sistektomili 3 olgunun ikisinde semptom yokken, biri şiddetli semptomlardan yakınıyordu. Yazarların yorumu üriner diversiyon uygulanacak hastalarda sistektominin gerekli olmadığıdır.

Yeni çalışmaların bir diğerinde supratrigonal sistektomi ve ogmentasyon ile sistoplasti yapılan 45 hasta retrospektif olarak analiz edilip sorgulama formları ile mevcut durumları değerlendirilmiş.¹⁷ Hastaların tamamında Hunner ülseri mevcutmuş. Yanıt veren 40 hastanın ağrı skorunun 8,3'den 1,3' indiği, interstisyel sistit semptom indeksinin 17,8'den 9,9'a, interstisyel sistit problem indeksinin 14,6'dan 6,5'e indiği görülmektedir. Yedi hastada antibiyoterapi ile düzelen refluya bağlı pyelonefrit bu çalışmada rapor edilen en önemli komplikasyondur.

Yakın tarihli bir diğer çalışmada Andersen ve arkadaşları 1983-2004 yılları arasında majör cerrahi uyguladıkları 41 hastanın verilerini irdelemişler.¹⁸ 5 hastaya sistektomi, 16 hastaya subtotal sistektomi ve ogmentasyon, 20 hastaya supravезikal üriner diversiyon uygulanmış. Yanıt veren 38 hastanın 28'inde ağrı yakınması olmuyormuş. Memnuniyet oranı %68 bulunmuş. Bu çalışmanın ilginç bir sonucu; postoperatif ağrı yakınması olan hastaların preoperatif yakınma süresinin olmayan hastalara göre çok uzun olmasıdır (12,1 / 5,4 yıl).

34'ü Hunner ülserli 47 hastanın irdelendiği çalışmada Rössberger ve arkadaşları; 12 hastada kontinan olmayan üreteroenterokütaneostomi, 23 hastada supratrigonal sistektomi ve ile sistoplasti, 10 hastada kontinan diversiyon, birer hastada da kontinan ortotopik diversiyon ve çekosistoplasti uygulamışlar.¹⁹ Hunner ülserli 34 hastanın 28'inde semptomlar tamamen kaybolurken ülersiz 13 hastanın sadece üçünde semptomatik iyileşme olmuş. Yazarların yorumu rekonstrüktif cerrahinin klasik Hunner ülserli hastalarda kür veya belirgin düzelme oluşturma olasılığının yüksek olduğu, ancak ülser olmayan hastalarda majör cerrahilerin tatminkar sonuçlar vermediği yönündedir.

Webster supratrigonal eksizyon yaptığı 19 hastalık serisinde ağrı ve işeme sıklığı göz önüne alındığında 12 hastada kür, 4 hastada ise düzelme bildirmektedir.²⁰ Herhangi bir iyileşme sağlanamayan kalan 3 hasta ise diversiyona gitmiştir. Hastaların preoperatif özellikleri cerrahiden alınacak sonucu öngörmemektedir.

Subtrigonal ve supratrigonal sistektomiye karşılaştırdığı çalışmasında Linn, 31,5 ay takipte supratrigonal sistektomi yapılan hastaların hepsi semptomsuz ve spontan miksiyonları var iken subtrigonal grupta yer alan hastaların %41'inin self kateterizasyon yaptıklarını gözlemlemiştir.²¹ Sonuç olarak, her iki yöntemle de benzer düzelme sağlandığını ancak supratrigonal sistektominin daha olumlu işlevsel iyileşmeye yol açtığını bildirmektedir.

EAU rehberinde; çalışmalarda çok değişken sonuçların bildirilmesi nedeniyle mesane ağrısı sendromunda sistektominin etkinliğine yönelik kesin bir yorum yapılamayacağı (kanıt düzeyi 3), tüm ablatif organ cerrahilerinin

deneyimli ve mesane ağrısı sendromu bilgisi olan cerrahlar için tedavideki son seçenek olması gerektiği (öneri düzeyi A) vurgulanmaktadır.¹

AUA rehberinde ise majör cerrahilerin tüm diğer tedavilerin başarısız kaldığı çok dikkatli seçilmiş hastalarda yeterli semptom kontrolü ve yaşam kalitesi sağlamak için uygulanabileceği önerilmektedir (kanıt gücü derecesi C).²

Yorum

Bu bölümde yer alan tedavi alternatifleri göz önüne alındığında tüm seçenekler genelinde güçlü, güvenilir öneriler yapabilmek için gereken kanıtların oldukça yetersiz olduğu görülmektedir. Çalışma sayısının azlığı yanında mevcut çalışmaların hem hasta sayılarının yetersizliği hem de kalitelerinin düşüklüğü de önemli eksikliklerdir.

Sonuç olarak;

1. Mesane ağrısı sendromu tedavisinde hidrodansiyonun yerinin olmadığı söylenebilir. Tanısal amaçlı kullanımının da artı bilgi sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır.
2. Hunner ülseri varlığında transüretal rezeksiyon çalışmalarda iyi bir alternatif olarak sunulmaktadır, ancak mesane ağrısı sendromu tanısı alanların %5-10'unda ülser saptanabildiği unutulmamalıdır.
3. Majör cerrahiler çok dikkatli hasta seçimi gerektiren, geri dönüşüm olmayan girişimlerdir. Yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya yol açan ancak ölüm ve yaşamı tehdit eden komplikasyon oluşturma riski çok düşük olan bir hastalık için majör cerrahi kararı verirken titiz davranılmalıdır. Bir diğer önemli nokta da böylesine geniş kapsamlı bir cerrahiden sonra hastanın semptomlarının devam edebileceği riskinin varlığıdır.

Kaynaklar

1. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, Cottrell A, Dinis-Oliveira P, Elneil S et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology; 2015.

2. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP et al. American Urological Association (AUA) Guideline on Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. American Urological Association Education and Research Inc; 2014.
3. Cole EE, Scarpero HM and Dmochowski RR: Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn.* 2005; 24(7):638-42.
4. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Ronver ES, Demers LM et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol.* 2007 Feb 177(2):556-60.
5. Ottem DP and Teichman JM: What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology.* 2005 Sep 66(3):494-9.
6. Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: Safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol.* 2009 Dec 16(12):947-52.
7. Hsieh CH, Chang WC, Huang MC, Su TH, Li YT, Chang ST et al. Hydrodistention plus bladder training versus hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2012 Dec; 51(4):591-5.
8. Kerr WS Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. *J Urol.* 1971 May 105(5):664-6.
9. Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population. *Urology.* 2015 Jan 85(1):74-8.
10. Kajiwarra M, Inoue S, Kobayashi K, Ohara S, Teishima J, Matsubara A. Therapeutic efficacy of narrow band imaging-assisted transurethral electrocoagulation for ulcer-type interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int J Urol.* 2014 Apr 21 Suppl 1:57-60.
11. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000 11(5):290-5.
12. Hillelsohn JH, Rais-Bahrami S, Friedlander JI, Okhunov Z, Kashan M et al. Fulguration for Hunner ulcers: Long-term clinical outcomes. *J Urol.* 2012 Dec 188(6):2238-41.
13. Payne RA, O'Connor RC, Kressin M, Guralnick ML. Endoscopic ablation of Hunner's lesions in interstitial cystitis patients. *Can Urol Assoc J.* 2009 Dec 3(6):473-7.
14. Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2001 Jul 166(1):134-6.
15. von Garrelts B. Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. *Acta Chir Scand.* 1966 Oct 132(4):436-43.
16. Norus T, Fode M, Nordling J. Ileal conduit without cystectomy may be an appropriate option in the treatment of intractable bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol.* 2014 Apr 48(2):210-5.
17. Kim HJ, Lee JS, Cho WJ, Lee HS, Lee HN, You HW et al. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *Int J Urol.* 2014 Apr 21 Suppl 1:69-73.
18. Andersen AV, Granlund P, Schultz A, Talseth T, Hedlund H, Frich L. Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2012 Aug 46(4):284-9.
19. Rössberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology.* 2007 Oct 70(4):638-42.
20. Webster GD, Maggio MI. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol.* 1989 Feb 141(2):287-91.
21. Linn JF, Hohenfellner M, Roth S, Dahms SE, Stein R, Hertle L et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol.* 1998 Mar 159(3):774-8.



SORULAR:

1. Aşağıdaki hücre tiplerinden hangisinin mesane duvarındaki birikimi ülseratif MAS olgularında sıklıkla tespit edilebilen ve tanıyı destekleyen histopatolojik bir bulgu olarak kabul görmektedir?
 - a.) Monosit
 - b.) Lenfosit
 - c.) Mast hücresi
 - d.) Trombosit
 - e.) Makrofaj
2. Perineal künt ağrı ve eşlik eden depolama fazı alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran 38 yaşında erkek bir hastada; prostat masajı sonrasında elde edilen idrar numunesinde lökosit görülmemesi ve kültürde herhangi bir mikroorganizmanın tespit edilemiyor olması hangi NIH prostatit kategorisi ile uyumludur?
 - a.) I
 - b.) II
 - c.) IIIA
 - d.) IIIB
 - e.) IV
3. Aşağıdaki klinik semptom sorgulama formlarından hangisi MAS'da hastalığın şiddetine göre hastaları sınıflandırmada ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılır?
 - a.) University of Wisconsin Semptom Skalası
 - b.) Pelvik Ağrı ve Sıkışma/Sıklık Hasta Semptom Skalası
 - c.) Global Cevap Değerlendirme
 - d.) O'Leary-Sant MAS Semptom ve Problem Kriteri
 - e.) Hepsi
4. MAS da oral tedavi ajanı olarak kullanılmaması gereken ilaç grubu hangisidir?
 - a.) antidepressanlar
 - b.) immünoressifler
 - c.) antihistaminikler
 - d.) PDE5 inhibitörleri
 - e.) ağrı kesiciler
5. MAS ta diyet düzenlemesi yaparken hangisine vurgu yapmaya gerek yoktur?
 - a.) kahve ve kafein içeren yiyecek içecekler
 - b.) çay, soda, alkollü içecekler
 - c.) proteinli yiyecekler
 - d.) turunçgiller ve bunların suları
 - e.) yapay tatlandırıcılar ve acı biber
6. MAS tedavisinde aşağıdaki oral ajanlardan hangisini kullanabilirsiniz?
 - a.) amitriptilin
 - b.) asetil salisilik asit
 - c.) cefazolin sodyum
 - d.) potasyum sitrat
 - e.) alfa adrenerjik blokerler
7. Nefeste sarımsak kokusu hangi intravezikal ajanın sıklıkla görülen yan etkisidir.
 - a.) Hyaluronik asit
 - b.) Kondroidin sülfat
 - c.) BOTOX
 - d.) Dimetil sülfoksit
 - e.) Lidokain
8. Amerikan Üroloji Derneği rehberine göre Hunner ülseri saptandığında yapılacak transüretal rezeksiyon kaçınıcı basamak tedaviye girer?
 - a.) İkinci basamak
 - b.) Üçüncü basamak
 - c.) Dördüncü basamak
 - d.) Beşinci basamak
 - e.) Altıncı basamak
9. Mesane ağrısı sendromunda anestezi altında hidrodistanسیون yapılacaksa 80 cm su basıncından daha düşük bir basınçla bir kerede en fazla kaç dakika hidrodistanسیون yapılmalıdır?
 - a. 4 dakika
 - b. 6 dakika
 - c. 8 dakika
 - d. 10 dakika
 - e. 12 dakika
10. Bu bölümde yer alan tedaviler (hidrodistanسیون, varsa Hunner ülserinin transüretal rezeksiyonu ve majör cerrahiler) için EAU rehberinde hangi önerme yer almamaktadır?
 - a.) Hidrodistanسیون ile ilgili yayınlarda kazanç irdelenmesi yetersizdir
 - b.) Majör cerrahilerin sonuçları ile ilgili yayınların verileri çok değişkendir
 - c.) Hidrodistanسیون tanısal değerlendirmenin bir parçası olabilir
 - d.) Majör cerrahiler deneyimli cerrahlar tarafından daha önceki tedavi aşamalarında da tercih edilebilir
 - e.) Transüretal rezeksiyon sadece tip 3C'de önerilmelidir