

İnterstisyel Sistit (Mesane Ağrı Sendromu) Farmakoterapisi, Sınıflandırılması, Karakterizasyonu ve Alt Gruplandırılması

Yavuz Onur DANACIOĞLU¹, Abdulmuttalip ŞİMŞEK²

¹Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

Özet

İnterstisyel sistit/mesane ağrı sendromu, müsküler ve submukozal tabakaların etkilendiği mesanenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Her iki cinsiyeti de ilgilendiren ve kronik pelvik ağrıya neden olan tahrip edici bir durumdur. Genellikle pelvik ağrıya neden olan diğer hastalıklarla karışmaktadır. Son yıllarda yapılan immuno-histokimyasal ve klinik çalışmalarla patofizyolojisi aydınlatılmakta ve hastalara güncel tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Bu çalışmada güncel bilgiler ışığında interstisyel sistitin sınıflandırılması, patofizyolojisi, tanı ve tedavi yönetimlerinin sunulması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: hunner ülseri; interstisyel sistit; intravezikal tedavi; mesane ağrı sendromu

Giriş

İnterstisyel sistit (İS)/mesane ağrı sendromu idrar sıklığının artması, ani sıkışma hissi, noktüri gibi üriner sistem semptomları ve pelvik ağrı ile karakterize olan mesanenin non-bakteriyel kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik pelvik ağrı ise aralıklı veya aralıksız olarak pelviste yoğun hissedilen, fonksiyonel yetersizliğin ortaya çıkabildiği ve medikal tedavilere dirençli 6 aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanmaktadır. İS'i Uluslararası Kontinans Derneği (The International Continence Society; ICS) ve Ürodinami

ve Kadın Ürolojisi Derneği (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction; SUFU) mesanenin dolumu sonrası gelişen, enfeksiyon, malignite veya altta yatan başka bir neden olmaksızın 6 haftadan uzun süreli suprapubik ağrı ve sık idrar yapma şikayetlerinin olması olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalar genellikle suprapubik bölgeye, pelvise, perineuma, vajinaya ve üretraya yayılan bir ağrı tarif etmektedirler. Bu şikayetler hastalığın erken dönemlerinde alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyretse de, hastalığın ileri dönemlerinde şikayetler

artarak hastalık daha da şiddetlenmektedir. Ek patolojilerin ve enfeksiyonun kanıtlanamadığı, gece ve gündüz artmış idrara çıkma sıklığının eşlik ettiği, mesane dolumu ile artan suprapubik ağrı şikayetlerinin birlikte gözlemlendiği bu klinik durum, 2004 yılındaki 3. Uluslararası İnkontinans Danışma Kurulu (International Consultation on Incontinence; ICI) tarafından "ağrılı mesane sendromu" olarak tanımlanmış fakat 2008 yılındaki dördüncü ICI tarafından bu terminoloji "mesane ağrı sendromu" olarak tekrar güncellenmiştir (2). Bu tanıma göre kanıtlanmış enfeksiyon ve tespit edilmiş başka bir patoloji olmaksızın mesane dolumuna bağlı oluşan suprapubik ağrının olması ve buna eşlik eden günlük işeme sıklığında artma durumu ifade edilmektedir (3, 4).

Epidemiyoloji

Tanımlamada ve sınıflandırmadaki değişiklikler nedeniyle İS'in tahmini prevalansı zaman içinde artmaktadır. Farklı ülkelerde çeşitli prevalans değerleri mevcuttur; Avusturya nüfusunda 306/100,000, Japonya nüfusunda 265/100,000 olarak bildirilmektedir (5). Geçmiş tarihli çalışmalarda İS'in prevalansı 10-510/100,000 olarak sunulmaktaydı. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın dahil edilme kriterlerine bağlı olarak prevalansın %0,83-2,71 arasında değişiklik gösterdiği belirtilmektedir (6). Birçok çalışmada prevalansta 5:1 oranında veya daha fazla kadın hastanın yer teşkil ettiği görülmektedir. Bu durum erkek hastalarda prostatitin bir komponenti olan kronik pelvik ağrı sendromu ve İS'in net ayrımının yapılamaması nedeniyle oluşmaktadır (7). Amerikan Üroloji Derneğinin (American Urological Association; AUA) raporuna göre kadın nüfusunun %2,5-2,7'sinin İS tanımına uyduğu belirtilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, İS'in erkek popülasyonunun sadece %9-11'de ortaya çıktığı görülmektedir (8).

Etiyoloji

İS'in etiyojisinde bir veya daha fazla etkenin söz konusu olduğu ileri sürülmekte ve son yıllarda yapılan çalışmalar bu konuyu aydınlatmak amacıyla yapılmaktadır. Sebep olarak epitelyum hasarı, mast hücre aktivasyonu, nörojenik enflamasyon, otoimmün sebepler ve en-

feksiyon gibi birçok mekanizma üzerinde durulmaktadır (9). Ürotelyal hücrelerin arasındaki sıkı bağlantıları sağlayan şemsiye hücreleri mesane yüzeyini kaplar ve mesane mukozasında idrardaki bakteri, iyonlar ve moleküllere karşı direkt bakterisidal aktivite ile savunma mekanizması sağlarlar (10). Etiyolojik etkenlerin oluşturduğu musculus propria ve lamina propria inflamasyonu, mesanenin geçirgenlik bariyerini etkileyerek epitelyal sıkı bağlantıların ve apikal membranların hasarlanmasına neden olabilmektedir (11). Mesane epitelyal yüzeyi glikozaminoglikan (GAG) tabakası ile örtülüdür. GAG tabakası permeabilite ve anti-adherens fonksiyonları sayesinde bariyer görevi yapmakta ve hyaluronik asit (HA), heparin sülfat (HS), kondroitin sülfat (KOS), dermatan sülfat (DS) ve keratan sülfat (KES) gibi proteoglikan yapıda birçok molekül içermektedir. GAG tabakası üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünü koruma görevinde yer almaktadır. İS'in ana patogenezinde ürotelyum üzerinde toksik etkisi olan etmenlerin, mesane yüzeyindeki GAG tabakasının oluşturduğu epitelyal bariyerin bozulması sonrası ürotelyumdan geçişi ile gerçekleşen sinir depolarizasyonuna bağlı ağrının oluştuğu ileri sürülmektedir (11, 12). İS'in patogenezinde epitelyal geçirgenliğin bozulması ana sebebi oluştururken; enfeksiyonlar, otoimmünite, mast hücre tutulumu, nörojenik mekanizmalar, nitrik oksit metabolizması, idrar anormallikleri, pelvik organ çapraz duyarlılık artışı (visero-viseral yansıyan ağrı), genetik yatkınlık ve mikrobiyomlar kanıtlanan diğer etkenler olarak sayılmaktadır (13-15). Ayrıca stresin İS'i tetiklediği ve semptomlarını şiddetlendirdiğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır. İS'li kadın hastalarda istirahat durumunda bile kalp hızlarının daha yüksek seyrettiği fakat bu durumun otonomik reaksiyona yol açtığı gösterilememiştir (16).

Tanımı ve Tanı Yöntemleri

ICS'e göre mesane dolumuyla artan ve sık idrara çıkma şikayetinin eşlik ettiği kronik pelvik ağrı olgularında ayırıcı tanıda mutlaka İS akla gelmelidir. Tanı aşamasında aynı şikayetlere yol açan diğer hastalıkların ekartasyonu önemlidir (17). Tanıda semptomların ve mesane patolojisinin olması gerekmekte ve mesanede patoloji izlenmeyen hastalar aşırı aktif mesane (AAM) olarak tanı alabilmektedirler (Tablo 1) (18).

Tablo 1: Tanı Kriterleri

	Kriterler
İnterstiyel sistit	1- Hipersensitif mesane semptomları 2- Mesane patolojisi 3- Mevcut semptomları yapacak başka hastalıkların bulunmaması
İnterstiyel sistit alt tipleri	Hunner ülserli tip: Hunner ülserin görülebildiği tip Hunner ülsersiz tip: Distansiyon sonrası kanamanın görüldüğü fakat Hunner ülserinin görülmediği tip

Avrupa İnterstiyel Sistit Çalışma Grubu (European Society for the Study of Interstitial Cystitis; ESSIC), tanı için dikkat edilmesi gereken hususları, ayırıcı tanı da akılda tutulması gereken hastalıkları ve İS sınıflandırmasını 2008 yılında yayınlamıştır. En az bir üriner semptomun eşlik ettiği, mesane kaynaklı olduğu düşünülen pelvik ağrının olması, 6 aydır eşlik eden bası veya rahatsızlık hissinin var olması durumunda İS tanısı konulması hususunda fikir birliği oluşmuştur (19). İS hastalarında ani sıkışma hissi görülebilmekte ve bu hastalara yapılan ürodinamik inceleme sonucunda %14'ünde AAM hastalarının sahip olduğu gibi detrusor aşırı aktivitesi saptanmaktadır (20). İS hastalarının tanısında kullanılması gereken iki sorgu formu mevcuttur. Bu formlar O'leary-Sant semptom skorlaması ve Pelvik ağrı sıkışma/idrar sıklığı semptom skalası (PUF)'dir (21). Bir tanı aracı olan sistoskopi ve mesane hidrodistansiyonu uzun süredir İS'in hem tanısında hem de tedavisinde tercih edilmektedir. Bu prosedür anestezi altında yapıldığında fibrozisin, glomerülasyonların (noktasal kanama odakları) veya Hunner ülserlerinin görülebilmesi için uygun mesane distansiyonu elde edilebilmektedir. İnterstiyel sistit veritabanı çalışmasına göre İS hastalarının %90'ında orta dereceli glomerülasyon tespit edilmektedir (8). Sistoskopik muayene özellikle Hunner ülserli tipin ayırımı için gerekli-

dir. Çalışmalar çeşitli ülser tipleri tarif etse de santrali erozyone görünümlü skarlı ve santralinden periferine doğru uzanım gösteren vaskülarizasyon varlığı ortak görünümdür (22). Glomerülasyonların oluşum mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da mesane epitelinden salgılanan yüksek miktarlardaki anjiogenik büyüme faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Glomerülasyonlar ayrıca radyoterapi, toksik kimyasallar veya kemoterapötik ajanlara maruziyet sonrasında da oluşabilir (23). Tanı aşamasında yapılan sistoskopik değerlendirmede lezyonun tanımlanması ve sınıflandırılması önerilmektedir (24).

Grade 0: Normal mukoza

Grade 1: En az 2 kadranda görülen peteşiyel kanamalar

Grade 2: Geniş submukozal kanama

Grade 3: Diffüz mukozal kanama

Grade 4: Kanama/ödem ± mukozal ayrılma

Epitelyal hücrenin proliferasyon ve gen ekspresyon bozuklukları İS hastalarının mesane biyopsilerinde saptanabilmektedir. Ancak tanı için biyopsi alınması zorunlu değildir (25). Tanıda opsiyonel olarak ultrasonografi, basınç akım çalışması, radyolojik değerlendirme ve potasyum testi de kullanılmaktadır (Tablo 2) (17, 26).

Tablo 2: Tanıda kullanılan klinik testler

Zorunlu Testler	Anamnez, fizik muayene, tam idrar tetkiki
Önerilen	İdrar kültürü, sitoloji, semptom skorları, işeme günlüğü, rezidüel idrar ölçümü, PSA testi, sistoskopi ± hidrodistansiyon
Opsiyonel	Basınç akım çalışması, pelvik görüntüleme, mesane biyopsisi

Tedavi Seçenekleri

İS hastalarında farmakoterapi öncesi birinci basamak tedavi olarak diyetin düzenlenmesi, stres düzeyinin azaltılması, biofeedback ve fizyoterapi gibi konservatif yaklaşımlar önerilmektedir (27). İS'in farmakoterapisini genel olarak oral ve intravezikal tedaviler olarak ikiye ayırabiliriz.

Oral Tedaviler

Antidepresanlar

Trisiklik bir antidepresan olan amitriptilin, İS'in tedavisinde kullanılan en önemli oral ajanlardandır. Serotonin ve norepinefrinin geri alımından sorumlu aktif transporter sistemini bloke ederek ağırlı uyarıların iletimini düzenlemektedir. Ayrıca H1 reseptör blokajı yaparak antihistaminik özellikleri ile sedatif etki oluşturmaktadır (28). Bu etkilerin yanı sıra mesane düz kasında α -adrenerjik reseptörleri ve serotonin reseptörlerini bloke ederek, β -reseptörlerini de uyararak daha fazla idrarın depolanmasını sağlamaktadır (29) Son yıllarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada amitriptilin'in placeboya göre bir üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir (17). AUA kılavuzu İS tedavisinde amitriptilin kullanımını tedavi seçenekleri arasında önermektedir (30). Ayrıca doksepin ve desipramin de, İS tedavisinde kullanılan diğer antidepresanlardır ancak bu seçenekler konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (31).

Pentosan Polisülfat

Heparin analogu olan sentetik sülfatlı polisakkarit sodyum pentosan polisülfat (PPS), ürotelyumda bulunan glizoaminoglikan tabakadaki eksikliğin onarılması ve böylece semptomların gerilemesi amacıyla kullanılmaktadır. İS tedavisi için PPS'in 100 mg'lık formu Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) onayı almıştır. İlk olarak Parsons ve ark. yaptığı plasebo kontrollü randomize çalışmada PPS tedavisinin İS hastalarında plaseboya göre üstün olduğu tespit edilmiştir (32). Semptomatik rahatlama için tedavi süresinin en az 6 ay-1 yıl olması gerektiği önerilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology; EAU) kılavu-

zu, PPS tedavisinin İS hastalarında hayat kalitesi artışı yarattığını belirtmektedir (33).

İmmüsupresifler

Organ transplantasyonlarında sıklıkla kullanılan siklosporin ilk olarak Forsell ve ark. tarafından İS hastalarının tedavisinde denenmiştir. On-bir hasta ile yapılan çalışmada 3-6 aylık tedavi neticesinde hastaların işeme sıklığı azalmış, ortalama ve maksimum idrar hacimleri anlamlı şekilde artmış ayrıca hastaların suprapubik ağrı skorlarında da azalma saptanmıştır (34). İS hastalarının tedavisinde PPS ile siklosporin karşılaştırıldığında, 6 aylık tedavi sürecinde siklosporin tedavisinin şikayetlerin gerilemesinde ve irritatif semptomların düzelmesinde PPS'e üstün olduğu tespit edilmiştir (35). AUA kılavuzu da diğer tedavi ajanlarının başarısız olduğu durumlarda siklosporin başta olmak üzere immüsupresif ajanları beşinci basamak tedavi seçeneği olarak önermektedir (27).

Analjezikler ve Antienflamatuvar İlaçlar

İS'in tedavisinde çeşitli analjeziklerin kullanımı tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır. Kronik ağrı sendromu hastalarında IL-1 ekspresyonunun ve İS hastalarında IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (36). Kronik nöropatik ağrı sendromlarının tedavi seçenekleri arasında yer alan antidepresanlar, antikonvülzanlar ve opioidlerden de yarar sağlanabilir. Asetaminofen içeren nonopioid analjezikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve antispazmodik ilaçların kronik ağrı sendromlarında kullanımları mevcuttur (37). EAU kılavuzu da bu hasta grubunda NSAID'lerin uzun dönem yan etkilerini göz önünde bulundurmak şartıyla kullanılmasını önermektedir (33).

Antihistaminikler

Mast hücrelerinin nöronal aktivasyonunu bloke eden H1 reseptör antagonisti olan hidrosizin kullanılarak yapılan çalışmalarda hastaların semptomlarında %30 iyileşme sağlanmıştır (38). Lewi ve ark. yaptığı çalışmada günde 3 kez 200 mg simetidin kullanan hastaların

ağrılarında %71 gerileme ve hastaların %45’de de ağrının tamamen sonlandığı gözlenmiştir (39). Antihistaminik ajanlardan sadece hidrokisizin AUA kılavuzu tarafından İS tedavisinde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (27).

Diğer Oral Ajanlar

Warren ve ark. 50 hasta ile yaptığı randomize kontrollü çalışmalarında bir gruba 3 hafta boyunca doksisisiklin, eritromisin, metronidazol, klindamisin, amoksisilin ve siprofloksasin tedavisi, diğer gruba ise plasebo vermiştir. Çalışma sonunda tedavi grubu ile plasebo grubu arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. Antibiyotik verilen grupta hastaların %80’de, plasebo grubunda ise hastaların %40’da yan etkilerin olduğu saptanmıştır (40). Burkhard ve ark.’nın çalışmasında kronik pelvik ağrı şikayeti olan 103 hastaya yapılan doksisisiklin tedavisi sonrası, hastaların %71’inde şikayetlerinin gerilediği gözlenmiştir (41). EAU kılavuzu da en az 6 haftalık antimikrobiyal tedavinin İS hastalarında kullanılmasını önermektedir (33).

İntravezikal Tedaviler

İS tedavisinde intravezikal ajanlarla mesane mukozasına direkt etki ile yüksek konsantrasyonlarda bile sistemik yan etkiler elimine edilebilir ve böylece tedaviye olan yanıt artmaktadır.

Dimetil sülfoksit (DMSO), İS tedavisinde sıklıkla tercih edilen ajanların başında gelmektedir. Farmakolojik özellikleri arasında membran penetrasyonu, artmış ilaç absorpsiyonu, antiinflamatuvar etki, analjezik etki, kollajen inhibisyonu, kas relaksasyonu ve mast hücrelerinden histamin salınımı olarak sayılabilir (42). Klinik pratikte 50 ml’lik %50’lik DMSO’in 6 haftalık kullanımı ve daha sonra da semptomlar tekrarlayıncaya kadar ara verilmesi önerilmektedir (43). Vaka serileri ve retrospektif çalışmalara göre %80 başarı bildirilmektedir. Bir başka çalışmada DMSO ile tedavi edilen İS hastalarının %53’ünde semptomlarda düzelme gözlenirken, bu düzelme plasebo grubunda %18 olarak saptanmıştır (44). Kolay uygulanabilirliği, yan etki profilinin düşük olması ve anlamlı semptomatik sonuçlar alınabiliyor olması nedeniyle İS tedavisi için

uygun bir ajandır. Ancak hastalar DMSO’ya ait sarımsağa benzer kokusu nedeniyle ilacı bırakmak istemektedirler. AUA kılavuzunda DMSO, İS hastalarında ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (27).

İS tedavisi için kullanılan intravezikal Basillus Calmette-Guerin (BCG’in etki mekanizması belirsizdir. Peters ve ark. yaptığı çalışmada intravezikal BCG tedavisi alan hastaların %60’ında iyileşme sağlanırken, plasebo grubunun ancak %27’sinde iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca BCG tedavisi alan ve iyileşme sağlanan hastalarda 27 ay boyunca şikayetlerinin tekrarlamadığı gözlenmiştir (45). Etkinliği birçok çalışma tarafından gösterilen intravezikal BCG tedavisi günümüz klinik pratiğinde pek tercih edilmemektedir. Ayrıca EAU kılavuzuna göre BCG’nin İS tedavisinde yer almadığı ifade edilmektedir (33).

KOS mesane GAG tabakasında yer alan ve İS’li hastalarda mesane lümeni yüzeyinde eksikliği gösterilen bir proteoglikandır. İS tedavisinde GAG tabakasının yerine konulması 1990’lardan beri tercih edilen bir yöntemdir. GAG tabakasının yerine konulması, diğer kronik sistit çeşitlerinden ziyade İS hastalarında daha çok fayda sağlamaktadır (46). İS hastalarının 4 hafta boyunca haftalık olarak ardından 12 ay boyunca ayda bir kez 40 ml % 0,2’lik intravezikal KOS ile tedavi edilmesi hastaların %46,2’sinde başarı sağlamaktadır (47). İS hastalarında KS tek başına kullanılacağı gibi kombinasyon tedavisi olarak da kullanılabilen ve tek başına yapılan tedaviden daha iyi neticeler elde edilebilmektedir. Son yıllarda yapılan klinik ve hayvan deneyi çalışmaları da bunu desteklemektedir (48, 49). EAU kılavuzu da intravezikal KOS’in daha invaziv tedavilerin denemesinden önce uygulanması gerektiğini bildirmektedir (33).

Sülfatlanmamış GAG olan HA çeşitli çalışmalarda İS’in bir intravezikal tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır ve sodyum hyalüminat olarak da bilinmektedir. Heparin, PPS ve KOS gibi hyalüronik asitin de ürotelyumdaki GAG tabakasında onarım sağladığı düşünülmektedir. Literatürdeki en geniş hasta serili çalışmada, 121 İS’li hastaya 10 hafta süreyle 40 mg’lık HA tedavisi verildiğinde tedavi sonunda hastaların %55’nin hiçbir şikayeti bulunmazken, %84’ünün hayat kalitesinde artış sağlanmıştır (50).

Mesanenin kendi mukopolisakkarid tabakasının özelliklerini taklit eden heparinin görevleri arasında antienflamatuvar etki, fibroblast proliferasyonu, angienez ve düz kas hücre proliferasyon inhibisyonu gibi çeşitli özellikler sayılabilir. Mesanenin GAG yapısını oluşturan heparinin intravezikal olarak verilmesi ile epitelyal bariyerin tekrar oluşturulmasını amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (51, 52). Intravezikal 25.000 U heparin verildiğinde, 29 hastanın semptom skorunda %50'den fazla, 8'de %50'den az oranda gelişme sağlanırken, noktüri şikayetlerinde düzelme elde edilebilmiştir (53). Heparinin İS hastalarında tedavi süresi hakkında net bir bilgi bulunmamakta ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir (30).

Çeşitli araştırmacılar mesanedeki ağrı ileten C lifleri üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlar ve mesanedeki ağrı duyumunun etkenden bağımsız blokajını hedeflemişlerdir. Vaniloidlerin agonisti olarak bilinen kapsaisin ve resiniferatoksin, spesifik olarak afferent C liflerini desensitize eden moleküllerdir. Resiniferatoksin, kapsaisinin ultrapotent bir analogudur ve intravezikal uygulanmasında daha az ağrı ve irritasyon yaratarak etki edebilmektedir. Her iki moleküle ağrı iletimi bloke edilerek C liflerinin duyarsızlaştırıldığı öne sürülmektedir (54). Bu moleküllerle yapılan çalışmalar sonucunda net bir kanı elde edilememiştir ve daha iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalara gerek duyulmaktadır.

En sık kullanılan intravezikal tedavilerin yanı sıra PPS, lidokain, oksibutinin, gümüş nitrat ve steroidler de çeşitli çalışmalarda denenilen diğer intravezikal ajanlardır. Kullanımda olan oral ve intravezikal ajanlara ek olarak çalışmaları süren çeşitli deneysel tedavi seçenekleri de mevcuttur. Gen sessizleştirme yaklaşımı olan antisense veya siRNA, mesanede hedef proteine geri dönüşümlü veya dönüşümsüz bağlanmayı amaçlamaktadır. Diğer tedavi seçeneklerinin aksine proteinin hedef mRNA'sını sessizleştirmeyi hedeflemektedir. İS ile ilişkili kronik inflamasyonda sorumlu olan vasküler endotelial büyüme faktörü ve transforming büyüme faktörü gibi proteinlerin bu tedavide hedef alınabileceği düşünülmektedir (55). RDP58, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu için erken sinyal yollarını engelleyerek bağımsızlık sistemini baskılayan yeni kuşak sentetik d-amino asit decapeptittir. Daha önce yapılan çalışmalar, inflamatuvar barsak hastalığına sahip hayvanlar üzerinde yapılan deneylere dayanmakta ve

İS tedavisi konusunda yeterli kanıt henüz oluşmamıştır (56).

İS, hastaların farklı şikayetlere sahip olmaları ve tam olarak belirlenmiş tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle artan klinik ilgiye rağmen günümüzde halen hastaların hayat kalitesini azaltan bir durumdur. Patogenezinin daha iyi anlaşılması ile tedavide çeşitli gelişmeler sağlanmaktadır. Hasta eğitimi, diyet manipülasyonu ve analjezikler, İS'in ilk tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Konservatif tedavinin başarısız olduğu durumlarda, oral veya intravezikal tedaviler denenmelidir. Ancak dirençli hastalara yüksek komplikasyon ve morbidite oranları ile ilişkili olan nöromodülasyon gibi daha invaziv cerrahi yöntemler de sunulmalıdır.

Referanslar

1. Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Aurilio C, De Nardis L, Pace MC. Chronic pelvic pain: assessment, evaluation, and objectivation. *Pain research and treatment*. 2017;2017.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society* 2002; 21: 167-78.
3. Nordling J. Pelvic pain and interstitial cystitis: therapeutic strategies, results and limitations. *EAU update series* 2004; 2: 179-86.
4. Warren JW, Diggs C, Brown V, Meyer WA, Markowitz S, Greenberg P. Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 2006; 68: 477-81.
5. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *European urology* 2007; 51: 803-9.
6. Marcu I, Campian EC, Tu FF, editors. *Interstitial cystitis/bladder pain syndrome*. *Seminars in reproductive medicine*; 2018: Thieme Medical Publishers.
7. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*: Elsevier Health Sciences; 2011.
8. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM, Group IS. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997; 49: 64-75.
9. Twiss CO, Kilpatrick L, Triaca V, Arboleda VA, Craske M, Ibrahmovic H, et al. 127: Evidence for Central Hyperexcitability in Patients with Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology* 2007.
10. Lamm DL, Riggs DR. Immunotherapy of superficial bladder cancer. *Clinical Immunotherapeutics* 1994; 2: 331-41.
11. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CT, Zeidel ML, Apodaca G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2000; 278: F540-F53.
12. Parsons L, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *The Journal of urology* 1990; 143: 139-42.

13. Elgavish A. Epigenetic reprogramming: a possible etiological factor in bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *The Journal of urology* 2009; 181: 980-4.
14. Horwitz D, McCue T, Mapes AC, Ajami NJ, Petrosino JF, Ramig RF, et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *Journal of Infection* 2015; 71: 358-67.
15. Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, Williams TM, Wang L-P, Hardy C, et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology* 2001; 57: 67-81.
16. Lutgendorf SK, Latini JM, Rothrock N, Zimmerman MB, Kreder KJ. Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *The Journal of urology* 2004; 172: 227-31.
17. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *International Journal of Urology* 2016; 23: 542-9.
18. Homma Y. Hypersensitive bladder: a solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *International Journal of Urology* 2014; 21: 43-7.
19. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *European urology* 2008; 53: 60-7.
20. Nigro DA, Wein AJ, Foy M, Parsons CL, Williams M, Nyberg Jr LM, et al. Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; 49: 86-92.
21. French LM, Bhambore N. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *American family physician* 2011; 83: 1175.
22. Shear S, Mayer R. Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. *Urology* 2006; 68: 253-6.
23. Tamaki M, Saito R, Ogawa O, Yoshimura N, Ueda T. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. *The Journal of urology* 2004; 172: 945-8.
24. Mishra N, Meijlink J. International survey on interstitial cystitis. *International Journal of Urology* 2003; 10: S59-S60.
25. Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, et al. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PloS one* 2015; 10: e0143316.
26. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *International journal of urology* 2009; 16: 4-16.
27. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *The Journal of urology* 2015; 193: 1545-53.
28. 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. *The Journal of urology* 2004; 172: 533-6.
29. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of urology* 1989; 141: 846-8.
30. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, FitzGerald MP, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology* 2011; 185: 2162-70.
31. Renshaw DC. Desipramine for interstitial cystitis. *JAMA* 1988; 260: 341.
32. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *The Journal of urology* 1993; 150: 845-8.
33. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *European urology* 2010; 57: 35-48.
34. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *The Journal of urology* 1996; 155: 1591-3.
35. 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. *The Journal of urology* 2005; 174: 2235-8.
36. Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta biomaterialia* 2015; 19: 66-75.
37. Polackwich A, Shoskes D. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2016; 19: 132.
38. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49: 108-10.
39. Thilagarajah R, Witherow RON, Walker M. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU international* 2001; 87: 207-12.
40. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of urology* 2000; 163: 1685-8.
41. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *The Journal of urology* 2004; 172: 232-5.
42. Tyagi P, Kashyap M, Majima T, Kawamorita N, Yoshizawa T, Yoshimura N. Intravesical liposome therapy for interstitial cystitis. *International Journal of Urology* 2017; 24: 262-71.
43. Hanno PM. Interstitial cystitis and related disorders. *Campbell's urology*. 2002; 1: 631-70.
44. Perez-Marrero R, Emerson LE, Maharajh DO, Juma S. Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance. *Urology* 1993; 41: 64-6.
45. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *The Journal of urology* 1998; 159: 1483-7.
46. Kurth K, Parsons CL. The interstitial cystitis syndrome: intravesical and oral treatment. *European Urology Supplements* 2003; 2: 2-9.
47. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *The Canadian journal of urology* 2002; 9: 1454-8.
48. Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal* 2012; 23: 1193-9.
49. Danacioglu YO, Erol B, Ozkanli S, Yildirim A, Atis RG, Silay MS, Caskurlu T. Comparison of Intravesical Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate and Combination of Hyaluronic Acid-Chondroitin Sulfate Therapies in Animal Model of Interstitial Cystitis. *Int Neurourol J* 2021. doi: 10.5213/inj.1938176.088. Epub ahead of print.
50. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *International Urogynecology Journal* 2008; 19: 717-21.
51. Pontari MA, Hanno PM, Wein AJ. Logical and systematic approach to the evaluation and management of patients suspected of having interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49: 114-20.

52. Meng E, Hsu YC, Chuang YC. Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC). LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms 2018; 10: 3-11.
 53. Kuo H. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi 2001; 100: 309-14.
 54. Zhang W, Deng X, Liu C, Wang X. Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a network meta-analysis. International urogynecology journal 2017; 28: 515-25.
 55. Kaufman J, Tyagi V, Anthony M, Chancellor MB, Tyagi P. State of the art in intravesical therapy for lower urinary tract symptoms. Reviews in urology 2010; 12: e181.
 56. Luo Y. A potential modality for interstitial cystitis: intravesical use of anti-inflammatory peptide RDP58. Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2005.
-