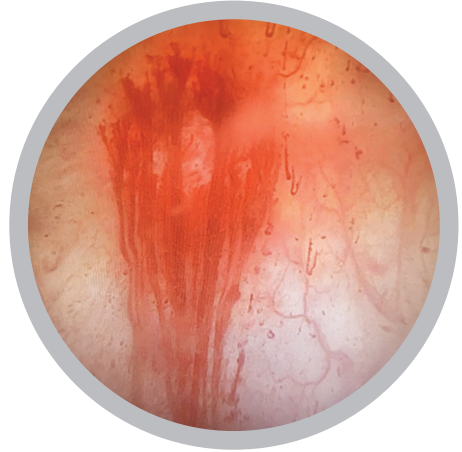


# Mesane Ağrısı Sendromu (İnterstisyel Sistit) Uzlaşı Metni



Mesane Ağrısı Çalışma Grubu

**Taner KOÇAK, Ömer ACAR, Fatih TARHAN,  
Tzevat TEFİK, Tayfun OKTAR, Tufan TARCAN**

İstanbul, 2019





# **Mesane Ağrısı Sendromu**

(İnterstisyel Sistit)

## **Uzlaşı Metni**

**Mesane Ağrısı Çalışma Grubu**

**Taner KOÇAK, Ömer ACAR, Fatih TARHAN,**

**Tzevat TEFİK, Tayfun OKTAR, Tufan TARCAN**

İstanbul, 2019

**1. Baskı**  
Ekim 2019

**İMAJ YAYINEVİ**  
Fakülteler Mahallesi Dirim Sk.  
No: 23/1 - Cebeci/ANKARA  
Tel: (0312) 319 32 25 - Fax: (0312) 363 09 91  
[www.imajyayinevi.com](http://www.imajyayinevi.com)  
[bilgi@imajyayinevi.com](mailto:bilgi@imajyayinevi.com)

**BASKI**  
Karaca Ofset

**ISBN**  
978-605-7905-15-4

Kapak resimleri Dr. Tufan Tarcan'ın hasta resim arşivine ait sistoskopi görüntüleridir. Soldaki resimde tipik bir Hunner lezyonu görülmektedir. Sağdaki resimde ise hidrodistansiyon sırasında Hunner lezyonundan şelale tarzı mukozal kanama izlenmektedir.

# ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarımız,

Bildiğiniz gibi son yıllarda, Üroloji biliminin en çok ilgi çeken ve üzerinde en çok çalışılan alt dallarından birisi de İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi'dir. Alt üriner sistem işlevini, nörojenik ve non-nörojenik işlev bozukluklarını, bunlara bağlı semptom ve hastalıklar ile hakkında ciltler dolusu kitaplar yazılmış idrar kaçırmayı da inceleyen bu branşın belki de en az bilinen, en zor tanımlanıp en zor tanı konulan, tedavisi için hâlâ bir fikir birliği oluşmamış ve zaten şu an için net bir tedavisi de bulunmayan hastalığı Mesane Ağrısı Sendromu/İnterstisyel Sistit (MAS/İS) 'tir.

Biz de Kontinans Derneği bünyesinde oluşturduğumuz "Mesane Ağrısı Sendromu/İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu" olarak bu hastalıkla ilgili güncel bir uzlaşi metni hazırlayıp sizlere ulaştırmak istedik. Bu çalışmada MAS/İS'in tarihçesini, yıllar içinde yapılan farklı tanımlamaları, hastalığa konulan farklı isimleri, prevalans ve insidansını, zaman içinde kullanılıp terk edilen ve halen kullanılmakta olan güncel tanı yöntemleri ile gelecek vadedenlerini görebileceksiniz. Ayrıca bu çalışmamızda sizlere yol göstermesi amacıyla Ürolojinin saygın birçok kurumu tarafından önerilen tedavileri de derleyip tablolar halinde sunduk. Amerikan Üroloji Derneği'nin önerdiği basamaklı tedavi şemasını örnek alıp detaylı bilgiler verdik. Bunların yanı sıra literatürde mevcut, basit ve ucuz olarak uygulanabilecek birçok mesane içi tedavi kokteyllerini dozlarıyla belirttik.

Sonuç olarak MAS/İS hastalığının hekimlerimiz tarafından daha kolay tanınması, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi için güncel bir rehber kitapçık hazırladık. Tüm ürolog arkadaşlarımıza ve özellikle İşlevsel Üroloji'ye gönül vermiş meslektaşlarımıza faydalı olmasını diler saygılarımızı sunarız.

**Not:** Bu kitapçığın basım ve dağıtım aşamasında koşulsuz desteğini esirgemeyen Aymed İlaç'a da ayrıca teşekkür ederiz.

**Prof. Dr. Taner KOÇAK**  
(MAS/İS Çalışma Grubu Başkanı)

**Prof. Dr. Tufan TARCAN**  
(Kontinans Derneği Başkanı)

**Mesane Ağrısı Çalışma Grubu,  
Mesane Ağrısı Sendromu/İnterstisyel Sistit Uzlaşı Metni**

**Yazarlar:**

**Koçak T\*, Acar Ö\*\*, Tarhan F\*\*\*, Tefik T\*, Oktar T\*, Tarcan T\*\*\*\***

(İlk ve son isim (Başkanlar) dışındaki yazar isimleri soyadı alfabetik sırasına göre yazılmıştır.)

\*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

\*\*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lutfi Kırdar EAH, Üroloji Kliniği

\*\*\*\*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	5
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	7
<b>1-GİRİŞ</b>	
DOÇ. DR. FATİH TARHAN.....	9
TANIM .....	11
EPİDEMİYOLOJİ.....	12
HASTALIĞIN ÖZELLİKLERİ VE DOĞAL SEYRİ .....	14
EŞLİK EDEN HASTALIKLAR .....	15
<b>2- TANI</b>	
PROF. DR. TANER KOÇAK, DOÇ. DR. TAYFUN OKTAR, DOÇ. DR. TZEVAZ TEFİK.....	17
HİKAYE VE ÖZGEÇMİŞ .....	17
FİZİK MUAYENE .....	18
LABORATUVAR TESTLERİ .....	18
SİSTOSKOPİ.....	19
ÜRODİNAMİK ÇALIŞMALAR.....	20
POTASYUM HASSASİYET TESTİ (PARSON'S TEST).....	21
BİYOLOJİK BELİRTEÇLER .....	18
<b>3- TEDAVİ</b>	
PROF. DR. TUFAN TARCAN, DOÇ. DR. ÖMER ACAR .....	25
KLİNİK FENOTİPE GÖRE İZLENECEK ALGORİTMA.....	25
DEĞİŞİK KURUM VE KILAVUZLARA GÖRE KANIT VE ÖNERİ DERECELERİ İLE TEDAVİ ÇEŞİTLERİ ..	21
DEĞİŞİK KURUM VE KILAVUZLARCA ÖNERİLEN TEDAVİ BASAMAKLARI.....	28
BASAMAKLARDAKİ TEDAVİLERİN DETAYLARI.....	31
<b>4- KAYNAKLAR</b> .....	39



# GİRİŞ

Mesane ağrısı sendromu (MAS), tanısı klinik olarak konulan, tanı koymak için özellikle şüphelenilmesi gereken, hastanın yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkilere sahip, etiyojisi bilinmeyen, önemli bir kronik hastalıktır. MAS bir dışlama tanısıdır. Sıklıkla mesanenin dolumu ile şiddetlenen kronik pelvik ağrı, basınç ya da rahatsızlık hissi ve eşlik edici en az bir başka üriner semptomu olan hastaların ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken aldatıcı bir rahatsızlıktır.<sup>1</sup> Psikolojik problemler, aşırı aktif mesane veya kronik idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıklar, MAS benzeri klinik tabloya sebep olabilir ve dolayısıyla MAS tanısına giden yolda dışlanması gereken unsurların başında gelir.<sup>2</sup>

Son 170 yıldaki literatür, hastalığın tanımı ve isimlendirilmesinde çok sayıda değişiklik göstermiştir (Mesane nevrojisi, interstisyel sistit, sistitis parankimatoza, Hunner ülseri, panmural ülseratif sistit, üretral sendrom, hipersensitif mesane sendromu, ağrılı mesane sendromu, mesane ağrısı sendromu gibi).<sup>1</sup> Tanımlanmasında, isimlendirilmesinde ve hastaların optimal tedavisi konularında hala fikir birliği yoktur.<sup>3</sup>

Başlangıçta bir mesane hastalığı olduğu düşünülen bu durum ilerleyen zamanla birlikte artık kronik bir ağrı sendromu (mesane ağrısı sendromu) olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup> Önceki yıllarda hastalığın tanısı için mesanede Hunner lezyonu veya glomerulasyon tespit edilmesi beklenirken, bu bulguların gözlenmediği birçok MAS hastası bulunduğu Kanada Üroloji Birliği kılavuzunda belirtilmiştir. Son zamanlarda terminolojik olarak Hunner lezyonu bulunan olgular için “Klasik Tip İnterstisyel Sistit (İS)” veya “MAS Tip 3C” ifadelerinin kullanılması ve bu durumun MAS’ın farklı patolojik ve endoskopik özellikleri olan ve semptomların şiddetlenmesiyle ilişkilendirilen bir alt tipini temsil ettiği görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu hasta grubunda primer mesane hastalığı var gibi görünmektedir.<sup>2,3</sup> Ancak sadece MAS teriminin kullanılması yerine tanıma ve anlaşılmayı kolaylaştırmak için interstisyel sistit terimini de korumak gerekmektedir. Ayrıca, yalnız ülkemizde değil tüm dünyada sosyal güvenlik kurumları MAS değil İS terimini kabul etmektedir. Bu nedenlerle şimdilik bu hastalığın terminolojik olarak MAS/İS olarak adlandırılması daha uygundur. Yazının bundan sonraki bölümlerinde de MAS yerine MAS/İS başlığı kullanılacaktır.

MAS/İS’in, mesaneyi ve diğer somatik/iç organları etkileyen ve birçok örtüşen semptom ve fizyopatolojiye sahip aşırı duyarlılık bozuklukları ailesinin bir üyesi olduğu ileri sürülmektedir.<sup>4,5</sup> Ayrıca, MAS/İS’in ağrılı ve ağrısız aşırı aktif mesane sendromu sürekliliğinin bir parçası olabileceği de öne sürülmüştür.<sup>6,7</sup>



## TANIM

MAS/İS, ortaya çıkan semptomlara neden olabilecek diğer etiyolojik faktörler dışlandıktan sonra, hastaların primer olarak mesane ve/veya pelvesten kaynaklandığını algıladıkları, ani sıkışma hissi ve/veya sık idrar yapmanın eşlik ettiği, kronik ağrı/basınç/rahatsızlık hissi (>6 ay) belirtilerinden oluşan klinik bir tanıdır. <sup>1, 8</sup> Mesane doluluğunun artışı ile ağrının artması her zaman mevcut olmadığından çoğu kılavuzun tanımlamasından bu özellik çıkartılmıştır. <sup>3</sup> Ağrı, basınç veya rahatsızlık hissine ek olarak en az bir alt üriner sistem yakınmasının bulunması gerektiği birçok kılavuzda belirtilmektedir. <sup>3</sup>

Avrupa İnterstisyel Sistit Araştırma Derneği (ESSIC), MAS terimini önermiştir ve durumu “sürekli sıkışma veya sık idrara çıkma gibi en az bir üriner semptomun eşlik ettiği, mesane ile ilişkili olarak algılanan, kronik (>6 ay) pelvik ağrı, basınç veya rahatsızlık” olarak tanımlamıştır. Semptomlara neden olabilecek hastalıkların dışlanması, daha ileri dökümantasyon ve sınıflandırmanın hidrodistanسیونlu sistoskopi ve mesane biyopsisindeki morfolojik bulgulara göre yapılması önerilmektedir. Klasik İS (Hunner lezyonlu ve inflamasyonun eşlik ettiği) Tip 3C olarak adlandırılmaktadır. <sup>9</sup>

Doğu Asya Kılavuzu, “İS” ve “Hipersensitif mesane” (HM) terimlerini kullanmaktadır. HM semptomları olarak, mesanede ağrı/basınç/rahatsızlık hissine eşlik eden sık idrar yapma ve noktüri şikayetleri kabul edilmektedir. İS, semptomları açıklayabilecek diğer hastalıklar dışlandıktan sonra; HM semptomları, Hunner lezyonu ve/veya distansiyondan sonra olan mukozal kanama varlığı olarak tanımlanmıştır. İS, HM'nin ağırlı bir alt grubu olarak kabul edilmektedir. <sup>10</sup>

Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP), MAS terimini kabul etmektedir ve hastalığı “mesanenin dolumu ile kötüleşen ağrı ve gündüz ve/veya gece sık idrar yapma gibi en az bir diğer alt üriner sistem yakınmasının eşlik ettiği, mesane bölgesinde algılanan sürekli veya tekrarlayıcı ağrı” şeklinde tanımlamıştır. <sup>3</sup>

Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu (ICI), ESSIC tarafından önerilen MAS terimini kabul etmiştir. MAS'lı hastalar “yüksek sıvı alımı veya devamlı sıkışma hissi ile ilişkili olmayan, sık idrara çıkma gibi en az bir üriner semptomu olan ve mesane ile ilgili olarak algılanan ağrı, baskı veya rahatsızlık hissi olan erkekler veya kadınlar” olarak tanımlanmaktadır. ICI ayrıca, Hunner lezyonu olan hastalar için İS teriminin kullanılması gerektiğini ve bunun MAS'den ayrı bir hastalığı işaret ettiğini ileri sürmektedir. <sup>8</sup>

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), Mesane Ağrı Sendromu/İnterstisyel Sistit (MAS/İS) terimini kullanmaktadır. Durum “mesane ile ilişkili olduğu düşünülen kalıcı veya tekrarlayan kronik pelvik ağrı, basınç veya rahatsızlık hissine bağlı karşı konulamayan idrar yapma isteği” olarak tanımlanmıştır. ICS, İS tanısını tipik sistoskopik ve histolojik bulguları olan hastalar için önermektedir. <sup>11</sup>

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuz paneli, MAS/İS terimini kullanmaya karar vermiş ve bu terimleri eş anlamlı olarak değerlendirmiştir. Hastalığı “enfeksiyon veya diğer saptanabilen nedenlerin yokluğunda, altı haftadan daha uzun süreli mevcut olan alt üriner sistem semptomlarının eşlik ettiği, mesane ile ilişkili olarak algılanan, hoş olmayan bir his (ağrı, basınç, rahatsızlık)” şeklinde tanımlamıştır. <sup>12</sup> Kullanılan tanımlama Ürodinami ve Kadın Ürolojisi Derneği (SUFU) ile ortak bir görüştür.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU), ESSIC tarafından yapılan tanımı kabul etmiştir. EAU, MAS teriminin kullanılmasını önermektedir. MAS "kanıtlanmış bir enfeksiyon veya diğer belirgin bir lokal patolojinin yokluğunda, mesanenin dolumu ile kötüleşen ağrı ve gündüz ve/veya gece sık idrar yapma gibi en az bir diğer üriner semptomun eşlik ettiği, mesane bölgesinde algılanan sürekli veya tekrarlayıcı ağrı" olarak tanımlanmıştır. EAU, tanımına MAS ile ilişkili olumsuz psikolojik, duygusal ve ilişki esnasında ya da sonrasında ağrı olarak ortaya çıkabilen cinsel ilişki ile ilgili sorunları da dahil etmektedir.<sup>13</sup>

Ağrının özellikleri EUA kılavuzunda 1. Mesane hacim artışı ile şiddetlenen, mesane ile ilişkili olduğu düşünülen ağrı, basınç veya rahatsızlık; 2. Suprapubik bölgede hissedilen, bazen kasıklara, vajinaya, rektuma veya sakruma doğru yayılan; 3. İdrar yapma ile geçen, ancak sonra tekrarlayabilen; 4. Bazı yiyecek ya da içecekler ile şiddetlenebilen, şekilde belirtilmiştir.<sup>13</sup>

FDA, "Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee" (BRUDAC) tarafından yeniden tanımlanan dahil etme ve hariçte bırakma kriterlerine göre: MAS'a benzer mesane / idrar yapma ağrılarının neden olabilecek hastalıklar dışlandıktan sonra, 6 aydır devam eden üriner semptomlara eşlik eden bir ağrı olarak tanımlanmıştır. Klasik İS için ise; ağrı ile birlikte sistoskopi (lokal veya genel anestezi altında) ile tespit edilen Hunner lezyonu ve boşaltma ile hafifleyen mesane dolgunluğu olması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>14</sup>

## **Epidemiyoloji:**

Ülkemizdeki MAS/İS epidemiyolojisi ile ilgili olarak yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

## **Prevalans:**

MAS/İS'in klinik tanısı tartışmalı olduğundan ve değerlendirme yöntemi standart olmadığından dolayı MAS/İS epidemiyoloji çalışmaları tartışmalı sonuçlar doğurmuştur. MAS/İS'in prevalansı, muhtemelen yıllar boyunca kullanılmış olan farklı tanımların bir sonucu olarak net değildir. Bu nedenle, prevalans çalışmalarının sonuçları farklılık göstermektedir. MAS/İS prevalansı ile ilgili raporlar, kullanılan tanı ölçütleri ve incelenen popülasyonların özelliklerine göre de büyük ölçüde değişmektedir. Bununla birlikte, MAS/İS'in tanı konulan hasta grubundan çok daha fazla ve yaygın olduğu bir gerçektir.<sup>15</sup> Bu nedenle, MAS/İS'deki epidemiyolojik verileri incelerken prevalansın hangi tür araştırmalardan elde edildiği önemlidir.

EAU kılavuzu, %0,06 ila %30 arasında değişen prevalans oranları bildirmektedir.<sup>13</sup> MAS/İS'in prevalansı Finlandiya'da 10.6/100 000 olarak rapor edilmiştir.<sup>16</sup> ABD'de yapılan çeşitli çalışmalarda ise prevalans %0,067-2 aralığında bildirilmiştir.<sup>17-20</sup> ABD'de yapılan daha güncel RAND çalışmasında ise bu oran %2,9-4,2 olarak bulunmuştur.<sup>21</sup>

ABD’de yapılan bir çalışmada, 65 yaşın altındaki kadınlarda MAS/İS semptomlarının prevalansının %1,7 olduğu, 80 yaş ve üzerindeki kadınlarda ise prevalansın %4’e kadar çıktığı gözlemlenmiştir.<sup>22</sup> BACH araştırması, MAS/İS semptomlarının prevalansının kadınlarda %0,83-2,71 olduğunu belirlemiştir.<sup>15</sup> Jones ve Nyberg ise kadınlar için prevalansı %0,87 olarak vermiştir.<sup>17</sup> NHANES III araştırmasında ise bu rakam kadınlar için %0,85 olarak bulunmuştur.<sup>19</sup> Clemens ve ark., kadınlardaki prevalansı 197/100 000 olarak hesaplamıştır, ancak sadece sistoskopi ile değerlendirilen bireyler dikkate alındığında bu oran azalmaktadır (99/100 000).<sup>23</sup> Clemens ve ark. bir başka çalışmada, değişen MAS/İS tanı kriterlerine göre prevalansı sırasıyla %3,3, 6,2 ve 11,2 olarak bildirmiştir.<sup>24</sup>

Kadınlarda prevalans, Hollanda’da 8-6/100 000,<sup>25</sup> Finlandiya’da 18,1/100 000<sup>16</sup> ve %0,3-0,68,<sup>26</sup> Avusturya’da 306/100 000,<sup>27</sup> Japonya’da 4,5/100 000<sup>28</sup> ve 265/100 000,<sup>29</sup> Çin’de 100/100 000<sup>30</sup> ve Kore’de %0.26<sup>31</sup> olarak bildirilmiştir.

Boston Area Community Health (BACH) araştırmasında erkeklerdeki prevalans %0,25-1,22 olarak bildirilmiştir.<sup>15</sup> Clemens ve ark., prevalansı erkeklerde 41/100 000 olarak bulmuşlar, sistoskopi uygulananlarla sınırlı olması durumunda ise bu oranın 19/100 000’a düştüğünü vurgulamışlardır.<sup>23</sup> Clemens ve ark. diğer bir çalışmada, değişen MAS/İS tanımına göre erkeklerdeki prevalansı sırasıyla %1,4, 2,3 ve 6,2 olarak hesaplamışlardır.<sup>24</sup> Güncel, “RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Male Study” ise yetişkin ABD’li erkeklerin %1,9’unun MAS/İS semptomlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur.<sup>21</sup> Çocuklardaki MAS/İS prevalansının çok düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>32</sup>

Warren tarafından MAS/İS’in ailesel temeli olabileceği ileri sürülmüş ve erişkin bir kadın hastanın birinci derece akrabalarının, genel popülasyona göre 17 kat daha fazla riske sahip olabileceği hesaplanmıştır.<sup>33</sup>

Çalışmalarda MAS/İS’in yaygınlığını belirleyen standart bir yöntem yoktur ve bu durumun tanımlanması için farklı tanımlamalar veya kriterler kullanılmıştır. O nedenle mevcut literatür verilerine dayanarak, MAS/İS prevalansı ile ilgili doğru bir tahminde bulunmak maalesef mümkün değildir.<sup>8</sup>

## **İnsidans:**

İnsidans çalışmaları kısıtlıdır. Eldeki verilere göre, MAS/İS insidansı yılda 1-15/100 000 aralığındadır.<sup>8</sup> EAU kılavuzuna dahil edilen çalışmalardaki insidans %5-50 arasında değişmektedir.<sup>13</sup> Oravisto, kadın olgular için yıllık insidansı 1,2/100 000 olarak bildirmiştir.<sup>16</sup> Roberts ve ark., genel insidansı yılda 1,1/100 000 (kadınlar için yılda 1,6/100 000 ve erkekler için yılda 0,6/100 000) olarak hesaplamıştır.<sup>34</sup> Patel, kadınlar için yılda 15/100 000’lik MAS/İS insidansı raporlamıştır.<sup>35</sup> Clemens ve ark., insidansı kadınlar için yılda 21/100 000, erkekler için ise yılda 4/100 000 olarak saptamışlardır.<sup>23</sup>

## Hastalığın Özellikleri ve Doğal Seyri:

MAS/İS'in kadın-erkek oranı 5-10:1<sup>16, 23, 36, 37</sup> olarak kabul edilmiştir. Ancak, daha güncel epidemiyolojik veriler erkeklerdeki MAS/İS prevalansının bilinenden daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.<sup>21</sup> Muhtemelen ırk veya etnik kökene bağlı bir farklılık bulunmamaktadır<sup>30, 38, 39</sup>

MAS/İS tanısı, en sık olarak dördüncü dekad ve sonrasında konulmaktadır, ancak kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak gecikme olmuş olabilir.<sup>34</sup> MAS/İS tanısı alan hastalar, tanı anındaki yaşlarına göre farklı semptom profilleri göstermektedir. Genç yaşta teşhis edilenlerde, sıkışma, artmış idrar sıklığı, dizüri, disparoni ve dış genital bölgede ağrı daha fazla, yaşlı hastalarda ise noktüri, idrar kaçırma ve Hunner lezyonları daha sık görülmektedir.<sup>40</sup> Erkeklerde MAS/İS genellikle daha ileri yaşlarda teşhis edilmekte olup Hunner lezyonlarının prevalansı da daha yüksektir.<sup>34</sup>

MAS/İS olan hastalarda hemen hemen tüm alanlarda yaşam kalitesi önemli ölçüde ve olumsuz yönde etkilenmektedir.<sup>41</sup> Depresyon, kronik ağrı, anksiyete ve genel zihinsel sağlık sorunlarının<sup>42, 43</sup> MAS/İS'e eşlik etmesi sık görülen bir durumdur. MAS/İS'in gebelik ve gebelik ile ilgili sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.<sup>44</sup>

MAS/İS'li kadın hastalarda, yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir.<sup>45-47</sup> Cinsel işlev, yaşamın fiziksel kalitesinin önemli bir göstergesidir ve şiddetli MAS/İS hastalarında yapılan bir çalışmada yaşamsal mental kalitenin tek güçlü öngörücüsü olarak bulunmuştur.<sup>48</sup>

BACH çalışmasında MAS/İS, azınlıklar ve düşük sosyoekonomik statüdekiler arasında yaygın olarak bulunmuştur.<sup>20</sup> Duygusal, cinsel ve fiziksel taciz, bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>49</sup> Michigan çalışmasında, MAS/İS hastalarının geçmişinde, kontrol grubuna göre daha fazla cinsel istismar olduğu görülmüştür.<sup>44</sup> İstismar öyküsü olanlarda, daha fazla ağrı ancak daha az üriner semptom olabileceği bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Hastalığın başlangıcı genellikle subakut olarak tanımlanır ve klasik semptom kompleksinin tam gelişimi nispeten kısa bir sürede gerçekleşir. MAS/İS'in ilerlediği, genellikle son aşamasına yaklaşık 5 yıl içinde ulaştığı ve daha sonra semptomlarda önemli bir değişiklik olmaksızın devam ettiği görülmektedir.<sup>51</sup> Fin çalışmasında tanıdan önceki semptomların süresi 3-5 yıl<sup>16</sup> iken bir Amerikan çalışmasında bu süre 7-12 yıl olarak bulunmuştur.<sup>36</sup> Finlandiya'da ağır vakaların oranı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir.<sup>16</sup> Klasik ve lezyonsuz hastalığın nispi oranları belirsizdir.<sup>13</sup>

Hastaların çoğunda, semptomlar dalgalanma eğilimi gösterir.<sup>8</sup> Semptomların, birkaç saat, gün veya hafta boyunca aniden artması nadir değildir.<sup>52</sup> Başlangıçta semptomları hafif olan hastalar birkaç yıl stabil kalabilirken, hastalığın başlangıcında kronik yorgunluk sendromu olanların semptomlarında zamanla şiddetlenmeler görüldüğü bildirilmiştir.<sup>53</sup>

İnterstisyel Sistit Veri Tabanı incelendiğinde; tüm semptomlar zaman içerisinde dalgalansa da, genel hastalık şiddetinde uzun vadede önemli bir değişiklik olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.<sup>54</sup> Bazı hastalar, zamanla fenotipik olarak ilerleyerek, organa spesifik olmaktan ziyade bölgesel bir ağrı sendromuna veya daha genelleşmiş bir ağrı sendromuna dönebilir.<sup>55-57</sup> MAS/İS'in doğal seyrini inceleyen uzun takip süreli çalışmaların sayısı fazla değildir.<sup>8</sup> Ağrının lokalizasyonu veya ağrılı sahaların sayısı bakımından, Hunner lezyonu olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunamamıştır.<sup>58</sup>

MAS/İS, premalign bir durum olarak kabul edilmemiştir.<sup>1</sup> Sadece, Tayvan'da yapılan bir çalışmada, MAS/İS hastalarındaki mesane kanseri gelişme riskinin kontrollere kıyasla 2,95 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir.<sup>58</sup> Mikrohematüri yokluğunda ve sitoloji negatif olduğunda, kanser atlama riskinin ihmal edilebilir olduğu, ancak sıfır olmadığı görülmektedir.<sup>1</sup>

### **Eşlik Eden Hastalıklar:**

MAS/İS tanısı olan hastalarda mesane dışı sendromlara da sıklıkla rastlanmaktadır.<sup>8, 59-61</sup> Warren J. ve ark.'nın çalışmasında, MAS/İS riski, mesane dışı sendrom sayısı ile korele olarak bulunmuştur.<sup>62</sup> Çeşitli çalışmalarda, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, temporomandibular bozukluk ve irritable bağırsak sendromunun sıklıkla MAS/İS ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir.<sup>63-70</sup> MAS/İS'in sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, sicca sendromu ve alerjik rahatsızlıklar ile birlikteliği de rapor edilmiştir.<sup>36, 57, 67, 70-75</sup> Ayrıca, bu hastalarda pelvik ağrı, vulva ağrısı, baş ağrısı ve sırt rahatsızlıklarının da daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir.<sup>57, 67-69, 75, 76</sup> Lezyonsuz MAS/İS tanılı hastalarda, MAS/İS Tip 3C hastalarına göre (IS), anlamlı olarak daha yüksek oranda fibromiyalji, migren, temporomandibular eklem bozukluğu ve depresyon görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>77</sup>

Özellikle depresyon, anksiyete ve panik atak gibi psikolojik sorunların MAS/İS semptomları olan hastalarda yüksek bir prevalansa sahip olduğu görülmektedir.<sup>57, 68, 69, 75, 78-81</sup> MAS/İS'de depresyon hem erkeklerde hem de kadınlarda sık görülmektedir.<sup>82, 83</sup> Bazı MAS/İS hastalarında teşhis edilen panik bozukluğun, tiroid bozuklukları ve diğer olası otonomik veya nöromusküler kontrol bozukluklarını kapsayan ailesel bir sendromun parçası olabileceği de öne sürülmüştür.<sup>78, 82, 84</sup>

MAS/İS'li kadınlarda, mesane dışı pelvik cerrahi öyküsü sıktır.<sup>52, 85</sup> Bununla birlikte, bu prosedürlerin sahip olduğu yüksek insidans yanlış tanıdan da kaynaklanıyor olabilir.

Diyabet ile MAS/İS arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.<sup>70</sup>



# TANI

MAS/İS tanısı koymak, başvuru şikâyetlerindeki farklılıklar ve kesin tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle oldukça güçtür. Tanıda hastanın öyküsünün dikkatle alınması ve semptomlarla birlikte sistoskopi ve hidrodistansiyon, mesaneden biyopsi alınması, ürodinamik incelemeler gibi objektif veriler sunacak yöntemler üzerinde durulmasına rağmen bu yöntemler ile saptanabilecek bulguların tanıdaki rolleri ile ilgili olarak henüz ideal bir noktaya ulaşılamamıştır. Daha önce de belirtildiği gibi tanı ancak benzer patolojilerin dışlanması ve hekimin hastalığın öyküsüne dayanan bu konudaki deneyimleri ile konabilmektedir. Bu nedenle değerlendirilme sırasında kronik pelvik ağrıya neden olabilecek başka patolojilerin ekarte edilmesi oldukça önemlidir.

## Hikâye ve Özgeçmiş:

Hastanın hikayesinde ağrının karakteri, tetikleyici faktörler (örn. asidik kaynaklı diyet), eşlik eden alt üriner sistem semptomları ve pelvik organlarla ilişkilendirebilecek diğer şikayetler sorgulanır. Bütün kılavuzların ortak görüşü, mesane ağrısı sendromu tanısı koymak için önce mesane bölgesi ile ilişkilendirilen ağrı veya basınç hissi ya da rahatsızlık ile birlikte gündüz ve/veya gece idrar yapma sıklığında artış gibi en az bir üriner semptomun da bulunması ve sonrasında bu semptomlara neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi şeklindedir.<sup>13</sup> Genel kanı tanının hastanın kliniği ile invaziv tetkiklere gerek olmadan konabileceği yönündedir. Buna karşın, mesane içi ek patolojilerin ekartasyonunda ve hastalığın fenotiplendirmesi için sistoskopinin önemi son yıllarda üzerinde durulan bir konudur ve son ICI tarafından "B" seviyesinde önerilmektedir. İnvaziv ürodinamik çalışmalar ise daha çok tanıda şüphede kalınan olgulara saklanmalıdır.

Günlük pratikte, MAS/İS ile en çok karışan durum aşırı aktif mesane (AAM) 'dir. Sık idrar ve ani sıkışma hissi her iki durumda da gözlendiği için bir çok MAS/İS hastası yanlışlıkla AAM tanısı alarak antimuskarinik ya da beta3 agonist ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu durum MAS/İS tanısının gecikmesine ve doğru tedavi almayan hastanın daha da umutsuzluğa düşmesine neden olmaktadır. Ayırıcı tanıda hikaye alırken sık işeme ile ilgili dikkat edilmesi gereken nokta şudur: AAM'de sık tuvalete gitme ve ani sıkışma hissi idrar kaçırma korkusu ile birlikte iken, MAS/İS'de hastada idrar kaçırma korkusu belirgin değildir; tam tersine hasta ağrısından kurtulma güdüsüyle mesanesini boşaltmak istemektedir.

Ağrının karakteri ve düzgün tanımlanması tanı için çok önemlidir. Hastalar genellikle ağrı, basınç hissi veya rahatsızlığı mesane ile ilgili olarak algılar ve çoğu mesane doluluğu ile birlikte şikayetlerinde artış olduğunu ifade ederler. Bu ağrı en çok suprapubik bölgede hissedilirken, bazen kasıklara, vajene veya rektuma doğru da yayılım gösterebilir. Özellikle asidik nitelikte olmak üzere, bazı yiyecek ve içecekler ağrıyı şiddetlendirebilir. EAU kılavuzunda, belirtilen semptomların mevcudiyeti ve diğer hastalıkların dışlanması sonrası tanı konulabilirken (Öneri düzeyi: Güçlü), AUA kılavuzunda farklı olarak şikayetlerin en az 6 haftadır mevcut olması şartı vurgulanmaktadır.<sup>12, 13</sup>

Genel değerlendirmede ekarte edilmesi gereken hastalıklar arasında; mesane kanseri veya karsinoma in situ, spesifik ve nonspesifik infeksiyonlar, malakoplaki, bu bölgeyi kapsayan ya da etkileyen radyoterapi / kemoterapi, mesane taşı, mesane boynu darlığı, distal üreter taşı, sistosel, rektosel, üretra divertikülü, endometriozis, vajinal atrofi, vulvodini, vajinal candidiasis, serviks, uterus ya da over kanseri gibi jinekolojik kanserler, prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi, aşırı aktif mesane, kronik prostatit, pudental sinir sıkışması sayılabilir. Hastanın geçmişinde pelvik tabanı ilgilendiren cerrahi prosedürler ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar da sorgulanmalıdır.

Semptomları değerlendirirken, 3 günlük sıvı tüketimi ve idrar çıkışını belgeleyen mesane günlüğü doldurulması da önerilmektedir. Genellikle mesane ağrısı sendromu olan hastalar sık idrara giderler ve az miktarda idrar yaparlar.<sup>12, 13</sup>

Tedavi sonucunda değerlendirilecek ana parametre ağrı olduğu için, tedaviye başlamadan önce ağrının derecelendirilmesi, klinik olarak iyileşmeyi izlemek açısından önemlidir. En güvenilir yöntemler, 1'den 10'a kadar skorlanan 'Vizüel Analog Skor' (VAS) ve 5 puanlı sözel ölçektir (yok, hafif, orta, ağır, çok ağır ağrı).<sup>13</sup>

Prostat kaynaklı ağrı değerlendirilmesinde Kronik Prostatit Semptom İndeksi (NIH-CPSI) ve Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) de güvenilir değerlendirme araçlarıdır. Ayrıca, 'O'leary-Sant Semptom İndeksi' de mesane ağrı sendromunda geniş vaka serilerinde valide edilmiştir.<sup>12, 13, 86</sup>

EAU kılavuzu, ilk değerlendirme ve takipte valide edilmiş semptom ve hayat kalitesi sorgulama araçlarının kullanılmasını önermektedir (Öneri düzeyi: Güçlü).<sup>13</sup>

## **Fizik Muayene:**

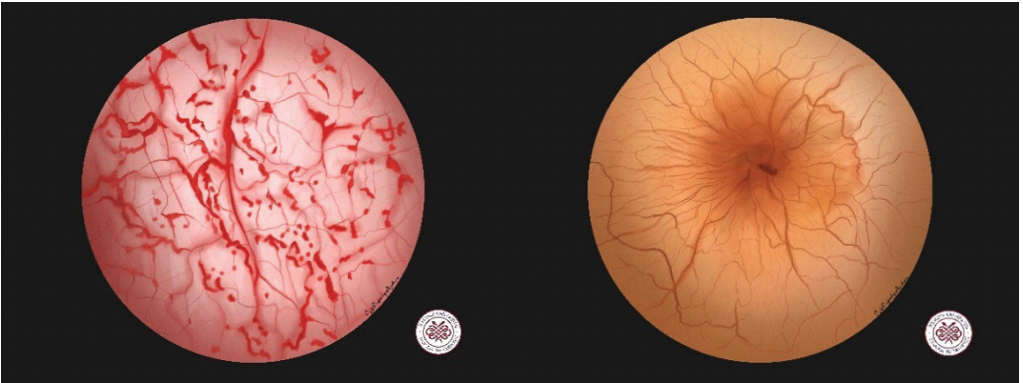
Genel bir fizik muayene ile birlikte, mesane doluluğu ve hassasiyetinin saptanması açısından özellikle karın alt bölgesinin palpasyonu dikkatle yapılmalıdır. Bariz bir patolojiyi ekarte etmek için abdominal ve pelvik muayene ile ağırlı noktaların saptanması önemlidir. Dış genital organların fizik muayenesi de değerlendirilmenin bir parçası olmalıdır. Erkeklerde bulbokavernöz refleksin değerlendirilmesi, pudental sinirin intakt olduğunu göstermek açısından önemlidir. Yine erkeklerde prostatı değerlendirmek için rektal muayene, kadınlarda ise olası vulvar ağrıyı tetiklemek ve pelvik tabanda yer alan levator ve adduktor kas gruplarındaki hassasiyeti ortaya koymak için vajinal muayene yapılması önerilmektedir.<sup>12, 13, 86</sup>

## **Laboratuvar Testleri:**

İdrar analizi ve gerektiğinde idrar kültürü ile değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Steril piyüri varlığında tüberküloz açısından araştırma yapmak gerekir. Riskli hastalarda idrar sitolojisinin yapılması önerilmektedir. Kadınlarda vajinal ve endoservikal sürüntü, enfeksiyonu dışlamak açısından yapılması gerekenlerdendir.

## Sistoskopi:

Mesane Ağrısı Sendromu'nda sistoskopi daha çok diğer patolojileri ekarte etmek ve eğer varsa glomerülasyonlar ile Hunner lezyonlarını tespit etmek için önerilmektedir. Yukarıda da vurgulandığı gibi, sistoskopi hastalığın adını koymaktan çok hastalığın fenotiplendirmesi için önerilmektedir. Diğer bir deyiş ile glomerulasyon ya da Hunner lezyonu gibi patolojiler MAS/IS tanısı ve ilgili tedavinin başlatılması için şart değildir. Yine günlük pratikte sık yapılan bir hata bariz sistoskopik bulguları olmayan hastaların normal ya da sağlıklı olarak sınıflandırılmasıdır. Bu hata, MAS/IS hastalarının bir bölümünde doğru tanı konulmamasına neden olmaktadır. Glomerülasyon; sistoskopi esnasında mesane dolduruldukça ortaya çıkan küçük hemorajileri tanımlamak için kullanılan terimdir (Resim 1). Kılcal damarlardan ortaya çıkan bu sızıntı şeklindeki kanamalar, bir süre sonra sanki kar yağmışçasına çoğalıp endoskopik görüntüyü bile bozabilir. Hunner ülseri tabiri yerine, tarif edilen lezyon gerçek bir ülser olmayıp inflamatuvar bir reaksiyonu ifade ettiğinden, artık Hunner lezyonu teriminin kullanılması önerilmektedir. Hunner lezyonu, genellikle sınırları belirgin, ortasında bir skar ve genellikle buna yapışık bir fibrin tabakası ya da koagulum barındıran ve merkezden dışa doğru ışınal şekilde yayılan kılcal damarları içeren hiperemik bir mukoza alanına verilen isimdir (Resim 2). Sistoskopi esnasında tespit edilen şüpheli lezyon ve alanların dışında ayrıca in situ karsinoma, eozinofilik sistit, tüberküloz sistiti gibi patolojileri de ekarte etmek için mesanenin üç farklı yerinden de randomize biyopsiler almak uygundur. Eğer Hunner Lezyonu mevcutsa buradan alınan biyopside, histopatolojik olarak lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, nötrofilik ve eozinofilik granülositler ile çok sayıda mast hücrelerinin olduğu kronik bir inflamasyon tespit edilir. Mast hücresi sayımı için en az 3 biyopsi örneğinde sayım yapılmalı ve bunlardan biri mümkünse lezyonlu alanı da içermelidir. Raporlarken, yalnızca mm<sup>2</sup>'de en yüksek sayıda mast hücrelerini içeren biyopsi örneği dikkate alınmalıdır. Standardize değerlendirmede; mm<sup>2</sup> de "20'den az mast hücresi, detrusor mastositozisi yok", "20-28: gri alan" ve "28'den fazla mast hücresi, detrusor mastositozisi mevcut" olarak kabul edilir. Genel olarak Hunner lezyonlarının varlığı daha ağır semptomlar ve düşük mesane kapasitesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>3,4</sup>



**Resim 1:** Mesane içinde glomerülasyon

**Resim 2:** Mesane içinde Hunner Lezyonu

Hidrodistansiyon, ESSIC kılavuzunda kendi kriterlerine göre MAS'lı hastaların alt tiplerinin yapılabilmesi için önerilmektedir.<sup>9</sup> Sistoskopi ve hidrodistansiyona göre ESSIC sınıflaması Tablo-1'de verilmiştir. EAU kılavuzu da mesane ağrısı olan hastalarda genel anestezi altında sistoskopi ve bu kriterlere göre alt tiplerin tanımlanmasını önermektedir (Öneri düzeyi: Güçlü).<sup>13</sup> ESSIC grubuna göre sistoskopik bulgular şöyle sınıflandırılmaktadır: "Grade 0, normal görünümlü mukoza", "Grade I, en az iki kadranda peteşiler", "Grade II, geniş submukozal kanamalar (ekimoz)", "Grade III, yaygın mukozal kanama", "Grade IV, mukozal bütünlüğün bozulması (kanama/ödem eşlik edebilir veya etmeyebilir)".<sup>3,9</sup>

Sistoskopi ve Hidrodistansiyon				
	Yapılmamış	Normal	Glomerülasyon	Hunner Lezyonu
<b>Biyopsi</b>				
<b>Yapılmamış</b>	XX	1X	2X	3X
<b>Normal</b>	XA	1A	2A	3A
<b>Yetersiz</b>	XB	1B	2B	3B
<b>Pozitif</b>	XC	1C	2C	3C

**Tablo-1:** Sistoskopi, hidrodistansiyon ve biyopsi sonuçlarına göre MAS'ın ESSIC sınıflaması.

## Ürodinamik Çalışmalar:

Mesane Ağrısı Sendromu'nda ürodinamik çalışmaların yeri ve gerekliliği konusunda bir görüş birliği yoktur. Genel kanı komplike olmayan vakalarda yapılmasına gerek olmadığı şeklinde olup kompleks vakalarda önerilmektedir.<sup>3,86</sup>

MAS/İS'de ürodinamik testler, tanı konulmasına yardımcı olmaktan ziyade, hastanın semptomlarına benzer ya da aynı şikâyetlere yol açabilecek diğer patolojileri ekarte etmek için yapılır. Eğer hastada ağrıya beraber veya daha ön planda olmak üzere idrar kaçırma, aşırı aktif mesane bulguları, işeme zorluğu gibi sorunlar varsa o zaman sistometri ve basınç akım çalışması yapmak daha mantıklı olacaktır. NIDDK kriterlerinin tanı koymak için baz alındığı daha önceki dönemlerde;

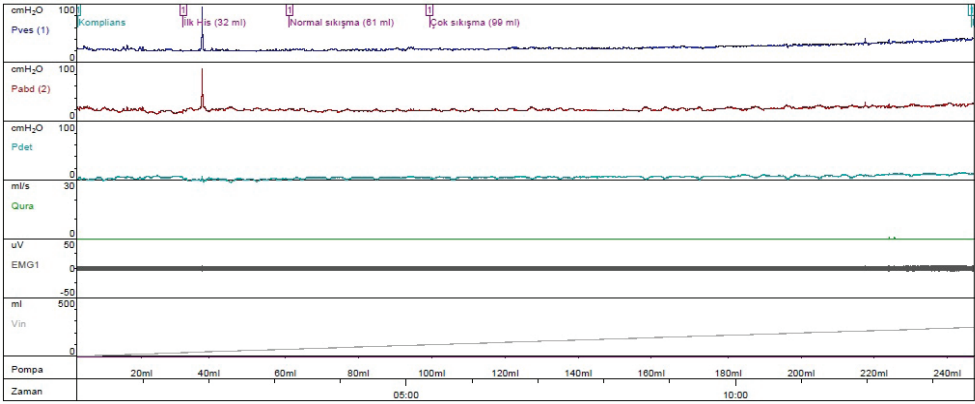
1. Mesane kapasitesinin 350 cc'den fazla olması,
2. Mesane 150 cc sıvıyla doldurulduğunda ani bir sıkışma hissinin olmaması,
3. Sistometri esnasında fazik detrusor aşırı aktivitesinin olmaması ,

gibi beklentiler olduğundan bu hastalara sistometri ve basınç akım çalışması yapılmaktaydı. Ancak, günümüzde bu kriterler tanı amaçlı kullanılmadığından bu görüşten vazgeçilmiştir. Ayrıca, hem kateterizasyonun verdiği huzursuzluk ve rahatsızlık hem de bu hastaların mesanesi doldurulurken küçük hacimlerde bile hissedecekleri ağrı ya da sıkıntı hissi ile birlikte ürodinamik testlerin kesin tanı konulmasına fazlaca bir katkısının da olmaması bu incelemeleri mesane ağrısı sendromunda cazip olmaktan çıkartmaktadır.

Her şeye rağmen sadece mesane ağrısı sendromu olan bir hastaya sistometri ve basınç akım çalışması yapılacak olursa saptanacak en önemli ve tipik bulgular muhtemelen, mesanenin hassasiyetinde artış (hipersensitif) ile kapasitesindeki ve kompliyansındaki azalma olacaktır. Aşağıda MAS/İS tanısı konulan 2 hastanın ürodinamik tetkikleri ve elde edilen bulgular özetlenmiştir.

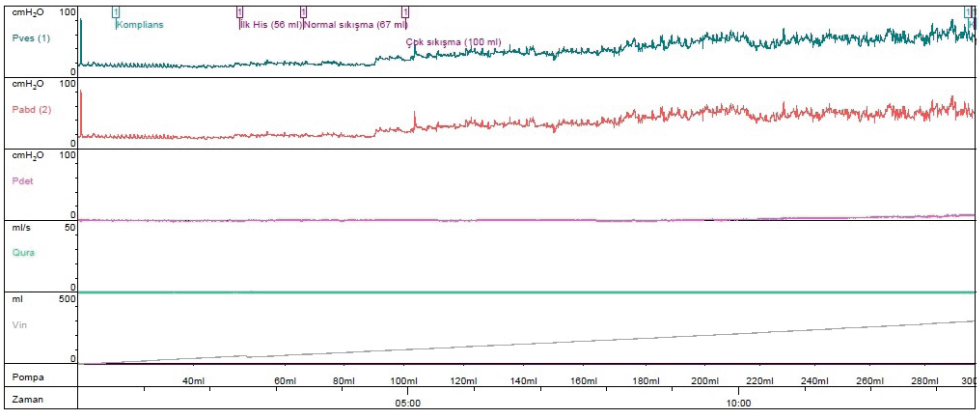
**Ölgu 1:** M.A., 61 yaşındaki kadın hasta. Ürodinamik tetkiklerinde; ilk idrar hissi: 32ml, normal sıkışma; 61ml, çok sıkışma ise 99ml olarak bulunmuştur. Mesane kapasitesi 249ml olan hasta 60ml'den itibaren ağrı duymaya başladığını ifade etmiş, 200ml civarında ağrısının iyice arttığını ifade etmesi üzerine 249ml'de işlem sonlandırılmıştır.

#### Dolum fazi grafiği



**Ölgu 2:** S.A., 59 yaşındaki kadın hasta. Ürodinamik tetkiklerinde; ilk idrar hissi: 56ml, normal sıkışma; 67ml, çok sıkışma ise 100ml olarak bulunmuştur. Mesane kapasitesi 299ml olan hasta 90ml'den itibaren ağrı duymaya başladığını ifade etmiş, 270ml civarında ağrısının iyice arttığını ifade etmesi üzerine 299ml'de işlem sonlandırılmıştır.

#### Dolum fazi grafiği



### Potasyum Hassasiyet Testi (Parson's testi):

İlk defa Parsons tarafından tarif edilen bu testte; hastanın mesanesi ince bir kateter yardımı ile boşaltıldıktan sonra, ilk önce mesane içine 40ml %0,9 tuzlu su verilip 3 dakika mesanede kalması sağlanır, boşaltıldıktan sonra hastanın 0'dan 5'e kadar olan bir gösterge çizelgesinde hissettiği ağrı ve sıkışma hissi için puan vermesi istenir (0= Değişiklik yok, 1= Az, 2= Orta, 3= Net, 4= Yoğun, 5= Çok fazla). Daha sonra mesane içine 40ml 0.4 M KCl verilip mesanede 3 dakika bırakılır ve mesane boşaltıldıktan sonra hastaya yine hissettiği ağrı ve sıkışma hissi için puanlama yapması söylenir. Eğer KCl ile oluşan ağrı ve sıkışma skoru 2 ve üzeri ise test pozitif kabul edilir.<sup>87</sup>

Bu test aslında mesane epitelinin potasyuma olan hassasiyetini göstermektedir. Pozitif olgularda sorunun mesane epitelinin geçirgenliğindeki artış ya da çatlaklar mı olduğu veya orada mevcut duysal sinirlerin hassasiyetindeki bir artıştan mı kaynaklandığını ayırt etmek mümkün değildir. Ayrıca literatürde, detrusor aşırı aktivitesi olan hastaların %25'inde bu testin pozitif sonuçlandığı bildirilmektedir.<sup>87</sup> Bu nedenle tanısız değeri tartışmalı olup artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

## **Biyolojik Belirteçler:**

Mesane ağrı sendromu'nda kabul edilen klinik tanı kriterleri ile ilgili tartışmaların en önemli noktası, güncel kriterlerin çoğunlukla semptom spesifik olmasıdır. Dolayısıyla objektif birtakım biyobelirteçlerin kullanılması, tanıyı standardize edeceği gibi, tedavi etkisini monitorize etmeye de olanak sağlayacaktır.

Bugüne kadar, substance P, uroplakin III-δ4, interleukin-6, cyclic guanosine monophosphate, uromodulin, kininogens, inter-α-trypsin inhibitor heavy chain H4, nitric oxide, nerve growth factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) gibi belirteçler üzerinde çalışılmışsa da Antiproliferatif Factor (APF), MAS/İS'de tanısız önemi olduğu kabul edilen en önemli göstergedir.<sup>88-91</sup> Hasarlı mesane epitel hücrelerinden salgılandığı kabul edilen bu faktörün idrardaki düzeyi MAS/İS'de artmakta olup mesane yüzeyinin kendisini onarmasını engellemektedir. İdrarda saptanan APF, renal pelvis değil mesane kaynaklıdır. Mesane ağrı sendromu tanısı olan 58 kadın hastada yapılmış bir çalışmada duyarlılığı %91,4, özgüllüğü %90,6 olarak saptanmıştır.<sup>89</sup> Bir başka çalışmada, 219 semptomatik MAS hastası ve 325 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış ve sonuçta sensitivite %94, spesifite %95 olarak bulunmuştur.<sup>91</sup> APF, semptomatik MAS için ideal bir biyobelirteç olarak görülmektedir. Bununla birlikte henüz ticari olarak rutin klinik uygulamaya girmemiştir.

GP-51 transizyonel epitelde ve idrarda bulunan bir glikoproteindir. Moskowitz ve arkadaşları, MAS/İS olan hastalardan alınan mesane biyopsilerinde GP-51'in boyanmasının azaldığını gözlemişlerdir. Aynı grup, APF kadar olmasa da, MAS/İS tanısı için GP-51'in yüksek spesifiteye sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>88</sup> Bu nedenle GP-51'in, MAS/İS tanısında gelecek vadeden bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılabilir.

Sonuç olarak, MAS/İS tanısının nasıl konulacağı halen tartışmalı bir konudur. Önemli noktalardan biri, başlangıçta da belirtildiği gibi, karışabilecek diğer patolojileri ekarte etmektir. Genel olarak karışan hastalıklara MAS/İS'den daha sık rastlanır ve çoğunun spesifik tedavisi mevcuttur. Bu durumun gözden kaçması yanlış MAS/İS tanısına yol açmaktadır.

MAS/İS tanısında, semptomlar dışında, sistoskopi, ürodinami, potasyum hassasiyet testi ve bazı serum biyobelirteçleri de tanıya yardımcı araçlar olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte sistoskopideki bazı bulgular ve henüz çalışma aşamasındaki bazı belirteçler dışında diğer tanı araçları arasında MAS'a spesifik bulgular bulunmamaktadır. Ancak, bu ilave tetkikler diğer hastalıkları ekarte etmede fayda sağlamaktadır. Dolayısıyla MAS/İS tanısı, spesifik semptom kombinasyonlarının varlığı ve diğer patolojilerin farklı tanı araçları ile değerlendirilip dışlanması sonucu konulabilmektedir.

# MESANE AĞRISI SENDROMU MAS/İS

Mesane bölgesi ile ilişkilendirilen **kronik pelvik ağrı, basınç hissi veya rahatsızlık** ile birlikte gündüz ve/veya gece idrar yapma sıklığında artış gibi **en az bir tane üriner semptom**



## Bu semptomlara neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi

Hikaye, fizik muayene  
İdrar tahlili, idrar kültürü, endikasyon varlığında Tüberküloz kültürü,  
Erkek hastalarda (>40 y) PSA tayini,  
Üroflowmetri, rezidüel idrar ölçümü,  
Sorgulama formları  
Sistoskopi, hidrodistansiyon ve biyopsi (endikasyon varlığında)  
Ürodinami (endikasyon varlığında)



Spesifik hastalık bulguları (+)  
**Uygun Tedavi**



Spesifik hastalık bulguları (-)



İdrarda  
Biyobelirteçler  
APF, (GP-51)?

**MAS/İS Tedavi Yaklaşımı**

**Tablo 2:** MAS/İS hastalığında izlenecek algoritma



# TEDAVİ

## Klinik Fenotipe Göre İzlenecek Algoritma

Mesane Ağrısı Sendromu/İnterstisyel Sistit tedavisinin öncelikli amaçları semptomatik iyileşme sağlamak, yaşam kalitesini arttırmak ve bunları sağlarken tedaviye bağlı yan etkileri/komplikasyonları en düşük seviyede tutmak olmalıdır. Tedaviyi planlarken ve tedavi süresince MAS/İS için halen yüzde yüz iyileşme sağlayacak bir seçenek olmadığı gerçeği akılda tutulmalıdır. Tedaviden beklenenler gerçekçi ve ulaşılabilir nitelikte olmalı ve hasta-hekim arasında beklentiler açısından uyumsuzluk olmamalıdır. MAS/İS'in mesane dışındaki anatomik bölgeleri ve organ sistemlerini ilgilendiren yakınmalar ile ilişkili olabileceği ve bu doğrultuda diğer dallardaki uzmanlarının desteği alınarak multimodal tedavi yaklaşımının gerekebileceği unutulmamalıdır. Genel olarak, tedavi planlamasını kişiselleştirmek ve hastanın sahip olduğu klinik fenotipe odaklı kararlar vermek, yönlendirmeler yapmak tedavi başarısını arttıracaktır. Nickel ve ark.'larının geliştirmiş olduğu fenotip-bazlı tedavi algoritması (Tablo 3) bu noktada klinisyenlere yol gösterici olacaktır.<sup>92</sup>

Klinik Fenotip		Önerilebilecek Tedavi Opsiyonları
Üriner *		Davranışsal tedaviler, Antikolinerjikler, İntravezikal tedavi (Heparin, DMSO, HA, CS, PPS, Oksibutin), Hidrodistansiyon, Botulinum toksin A, Sakral nöromodülasyon, Radikal cerrahi
Psikosozyal		Stres yönetimi ve psikososyal destek
Organa-özgü *	Hunner lezyonu (-)	Amitriptilin, Simetidin, Hidroksizin, PPS, Quercetin, İntravezikal ajanlar (DMSO, Heparin, HA, CS, alkalize lidokain, PPS), Hidrodistansiyon, Botulinum toksin A, Radikal cerrahi
	Hunner lezyonu (+)	Siklosporin A, Endoskopik tedavi (Fulgurasyon, lazer ablasyon, rezeksiyon, steroid enjeksiyonu), Hiperbarik oksijen, Radikal cerrahi
Enfeksiyöz		Antibiyotik(ler)
Nörolojik / sistemik		Gabapentanoidler, Hidroksizin, Simetidin, Sakral nöromodülasyon
Hassasiyet		Pelvik taban fizyoterapisi, Masaj terapisi, Akupunktur, Tetik nokta enjeksiyonları

**Tablo 3:** Klinik fenotip temelinde şekillendirilmiş tedavi algoritması [95].  
[Bu algoritma Nickel JC. ve ark.'nın makalesinden [92] uyarlanarak hazırlanmıştır.]

\* Hastaların büyük çoğunluğunda mevcut olan fenotipler.  
CS: kondroitin sülfat, DMSO: dimetilsülfoksit, HA: hyaluronik asit, PPS: pentosan polisülfat.

## Değişik Kurum ve Kılavuzlara Göre Kanıt ve Öneri Dereceleri ile Tedavi Çeşitleri

MAS/İS tedavisinde kullanılabilen ve farklı yollarla uygulanabilen birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bugüne kadar bu hastalığın tedavisi için gündeme gelmiş ve kullanılmış olan tedavi seçenekleri hakkında çeşitli organizasyon ve otoritelerin farklı önerileri olmuştur. Kılavuzlarda bahsi geçen tedavi seçenekleri ve bunlar ile ilişkilendirilmiş öneri dereceleri tablo 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir. ICI ve AUA'in önerdikleri tedavi basamakları sırasıyla Tablo 7 ve 8'de özetlenmiştir. MAS/İS tedavisinde denenmiş intravezikal kokteyllerin içerikleri ise Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tedavi		EAU	AUA	ICI	RCOG	CUA
Konservatif tedaviler	<b>Multimodal tedavi (ağrı yönetimi, davranışsal, psikososyal ve eğitici)</b>	A	Klinik prensip	C	-	A
	<b>Stres yönetimi</b>	-	Klinik prensip	C	D	B
	<b>Kişisel diyet tavsiyeleri</b>	C	Klinik prensip	B	D	B
	<b>Fizyoterapi</b>	A	Standart	C	B	B
	<b>Akupunktur</b>	-	-	-	D	B
	<b>Pelvik taban – tetik nokta enjeksiyonları</b>	-	-	-	-	D
Oral tedaviler	<b>Gabapentin</b>	-	-	C	-	C
	<b>Amitriptilin</b>	A	Opsiyonel	B	B	B
	<b>Simetidin</b>	Sınırlı yarar	Opsiyonel	C	B	B
	<b>Hidroksizin</b>	-	Opsiyonel	D	Önerilmiyor	C
	<b>Pentosan Polisülfat Sodyum (PPS)</b>	A	Opsiyonel	D	Önerilmiyor	D
	<b>PPS + subkütan heparin</b>	A	-	-	-	-
	<b>Antibiyotik(ler)</b>	-	Önerilmiyor	D	Önerilmiyor	-
	<b>Sulfatast tosilat</b>	-	-	D	-	-
	<b>Glukokortikoid (uzun dönem)</b>	Önerilmiyor	Önerilmiyor	-	Önerilmiyor	-

**Tablo 4:** MAS/İS tedavisinde tercih edilebilecek konservatif / oral tedavi seçenekleri ve bunlara otoriteler/kılavuzlar tarafından atfedilmiş öneri düzeyleri. (EAU: Avrupa Üroloji Derneği, AUA: Amerikan Üroloji Derneği, ICI: Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu, RCOG: Britanya Obstetrik ve Jinekoloji Koleji, CUA: Kanada Üroloji Derneği)

Tedavi		EAU	AUA	ICI	RCOG	CUA
İntravezikal tedaviler	DMSO	Önerilmiyor	Opsiyonel	B	C	B
	PPS	A	-	D	-	C
	HA	B	-	D	B	C
	CS	B	-	D	D	D <sup>a</sup>
	Heparin	C	Opsiyonel	C	D	C
	Lignocaine	A <sup>b</sup>	Opsiyonel	C	B	B
	Oksibutinin	Kısıtlı Yarar	-	D	-	C
	BCG	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor
	Kapsaisin/ resiniferatoksin	-	-	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor

**Tablo 5:** MAS/İS tedavisinde tercih edilebilecek intravezikal tedavi seçenekleri ve bunlara otoriteler/kılavuzlar tarafından atfedilmiş olan öneri düzeyleri.<sup>93</sup>

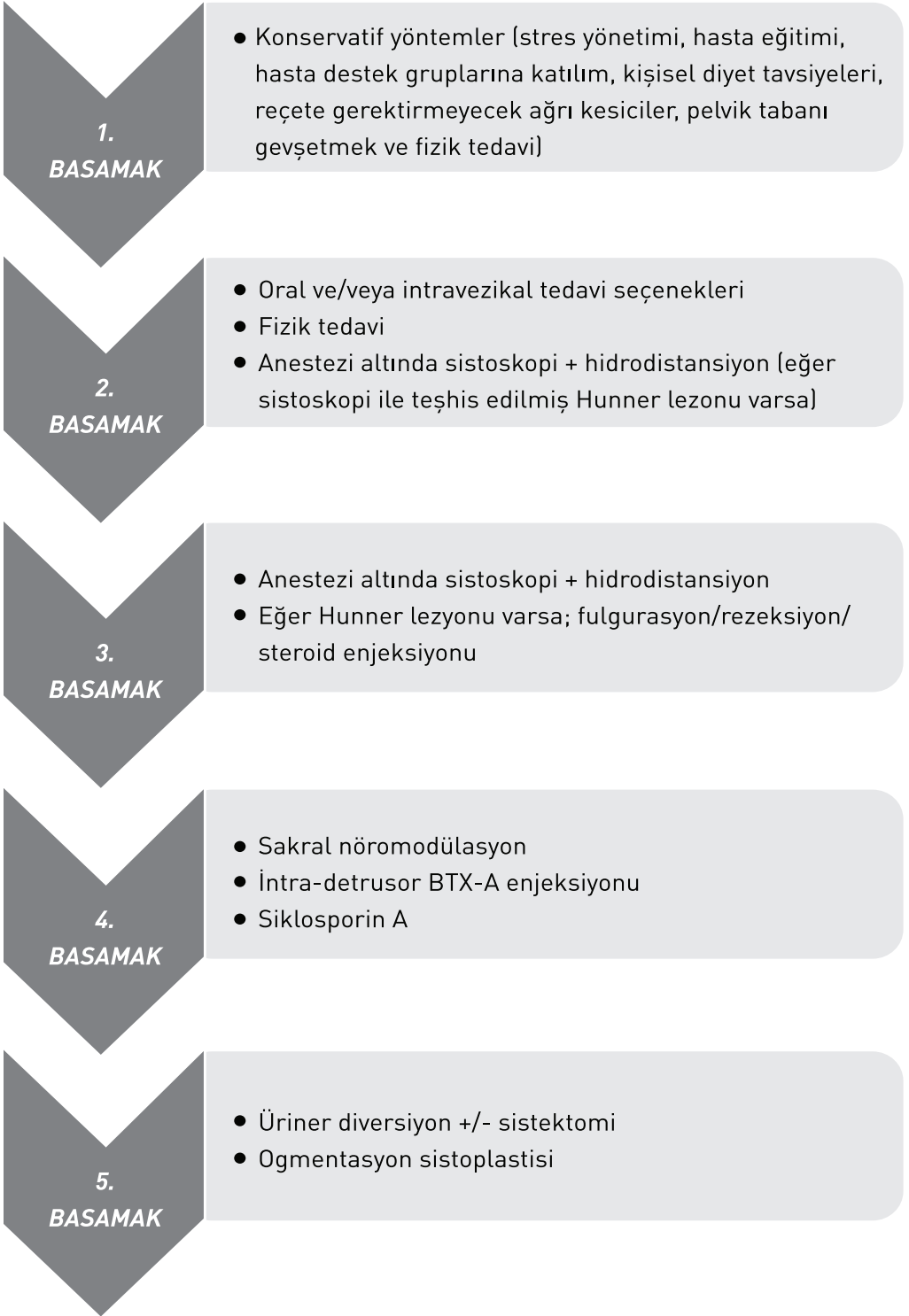
[DMSO: dimetilsülfoksit, PPS: pentosan polisülfat, HA: hyaluronik asit, CS: kondroitin sülfat, BCG: Bacillus Calmet Guerin, <sup>a</sup> multimodal tedavi kapsamında, <sup>b</sup> sodyum bikarbonat ile beraber] CUA: Kanada Üroloji Derneği, EAU: Avrupa Üroloji Derneği, AUA: Amerikan Üroloji Derneği, ICI: Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu, RCOG: Britanya Obstetrik ve Jinekoloji Koleji

Tedavi		EAU	AUA	ICI	RCOG	CUA
Sistoskopik girişimler	Hidrodistansiyon (kısa süreli ve düşük basınçlı)	Önerilmiyor	Opsiyonel	C	D	C
	Ülserlerin fulgurasyonu	B	Önerilmektedir	C	Önerilmektedir	B
	Ülserlere triamsinolon enjeksiyonu	-	Önerilmektedir	-	-	-
Diğer tedaviler	BTX-A	C	Opsiyonel	D	B	C
	BTX-A + hidrodistsansiyon	A	-	-	-	-
	Sakral nöromodülasyon	B	Opsiyonel	C	D	C
	Siklosporin A	-	Opsiyonel	-	D	C
Radikal cerrahi	Üriner diversiyon veya ogmentasyon sistoplastisi +/- sistektomi	A	Opsiyonel	C	D	C

**Tablo 6:** MAS/İS tedavisinde tercih edilebilecek diğer tedavi seçenekleri ve bunlara otoriteler/kılavuzlar tarafından atfedilmiş olan öneri düzeyleri. BTX-A: botulinum toksin A, CUA: Kanada Üroloji Derneği, EAU: Avrupa Üroloji Derneği, AUA: Amerikan Üroloji Derneği, ICI: Uluslararası İnkontinans Konsültasyonu, RCOG: Britanya Obstetrik ve Jinekoloji Koleji.<sup>3</sup>

## Değişik Kurum ve Kılavuzlarca Önerilen Tedavi Basamakları

Genel olarak, MAS/İS tedavisinde basamak prensibinin uygulanması önerilmektedir. Günümüzde kabul gören tedavi yaklaşım şekli, konservatif tedavi opsiyonları ile başlamak ve alınacak yanıtı göre girişimsellik seviyesi daha yüksek alternatifleri gündeme almaktır. Basamakların içerikleri kılavuzlar ve otoritelere göre bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Basamaklar oluşturulurken, tedavi seçeneklerinin hastaya sağlayabileceği olası fayda, girişimsellik seviyesi, tedaviye bağlı gelişebilecek potansiyel yan etkilerin içeriği ve tedavi yöntemleri ile ilgili literatürün kanıt düzeyleri ile öneri dereceleri dikkate alınmıştır. Tablo 7’de Uluslararası İnkontinans Konsültasyon raporunun, Tablo 8’de ise Amerikan Üroloji Derneği’nin MAS/İS’deki basamak tedavisi ile ilgili güncel önerileri görülmektedir.



**Tablo 7:** MAS/İS tedavi basamakları, Uluslararası İnkontinans Konsültasyon Raporu. 2017 <sup>93</sup>

1. BASAMAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stres yönetimi, genel gevşeme teknikleri</li> <li>• Ağrı yönetimi</li> <li>• Hastanın bilinçlendirilmesi</li> <li>• Davranışsal modifikasyonlar</li> </ul>
2. BASAMAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manuel fizyoterapi</li> <li>• Oral tedavi seçenekleri (amitriptilin, simetidin, hidroksizin, PPS)</li> <li>• İntravezikal tedavi seçenekleri (DMSO, heparin, lidokain)</li> <li>• Ağrı yönetimi</li> </ul>
3. BASAMAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anestezi altında sistoskopi + hidrodistansiyon</li> <li>• Ağrı yönetimi</li> <li>• Sistoskopide görülürse, Hunner lezyonlarına yönelik endoskopik tedavi</li> </ul>
4. BASAMAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntra-detrusor BTX-A enjeksiyonu</li> <li>• Nöromodülasyon</li> <li>• Ağrı yönetimi</li> </ul>
5. BASAMAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siklosporin A</li> <li>• Ağrı yönetimi</li> </ul>
6. BASAMAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Üriner diversiyon +/- sistektomi</li> <li>• Ağrı yönetimi</li> <li>• Ogmentasyon sistoplastisi</li> </ul>

**Tablo 8:** MAS/İS tedavisi basamakları, Amerikan Üroloji Derneği. 2015 <sup>12</sup>

## Basamaklardaki Tedavilerin Detayları

### Amerikan Üroloji Derneği'nin önerdiği MAS/İS tedavisi basamakları:

#### 1. Basamak:

##### Konservatif Tedavi Seçenekleri:

Hastanın bilinçlendirilmesi, diyet tavsiyeleri, davranışsal modifikasyonlar ve işeme alışkanlıklarının düzenlenmesi, psikosozyal destek, pelvik taban fizyoterapisi (+/- masaj), akupunktur ve tetik nokta enjeksiyonları konservatif tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Hastaların, mesanenin normal işlevi, MAS/İS'in kronik seyri, uzun süreli bir tedavi gerektirdiği ve tedavi sürecinde beklenebilecekler konusunda bilgilendirilmesi tedaviyi şekillendirmeden önce yapılması gerekenlerin başında gelmektedir. Sadece bilgilendirme ve psikolojik destek ile hastaların önemli bir kısmında (%45-50) semptomatik iyileşme elde etmenin mümkün olabileceği bildirilmiştir.<sup>94</sup> Kahve, çay, gazlı içecekler, alkol, elma, kayısı, muz, şeftali, nektarin, portakal, limon, mandalina gibi turuncgiller, domates, soğan, baklagiller, acılı baharatlı yemekler, sirke, suni tatlandırıcılar, mayonez, ketçap, hardal, vitamin C ve buğday temelli besin maddeleri MAS/İS ile ilişkili semptomları tetikleyebilir.<sup>95</sup> Dolayısıyla, bu tüketim ürünlerini kısıtlamak tedavi açısından faydalı olacaktır.<sup>96</sup> Su tüketiminin düzenlenmesi ve kabızlığın giderilmesi/önlenmesi diyet ile ilgili diğer tavsiyeleri oluşturmaktadır.

İşeme alışkanlıklarını hedef alan davranışsal modifikasyonların amacı işeme sıklığını azaltmak, mesane kapasitesini arttırmak ve sıkışıklık/ağrı ile tetiklenen işeme isteğinin önüne geçebilmektir. Saatli (zamanlı) işeme ve sıkışıklık hissini bastırılmasını sağlayan teknikler (geriye doğru sayı sayma, derin nefes alıp-verme vb.) bu doğrultuda uygulanabilir.<sup>97</sup> Davranış değişimleri ile hastaların %45-88'inde semptomatik iyileşme elde edilebileceği bildirilmiştir.<sup>98</sup>

MAS/İS'in kronik seyri, sebep olduğu yaşam kalitesi olumsuzlukları ve tedavi ile kür şansı elde edilemiyor olması, depresyon ve anksiyete bozukluğu başta olmak üzere birçok psikosozyal sorunları beraberinde getirmektedir.<sup>99</sup> Düzenli fiziksel egzersiz, çalışma saatlerinin kısıtlanması, meditasyon ve yoga gibi stres yönetim stratejileri hastalığın psikolojik yansımaları ile mücadele etmek amacı ile önerilebilir.<sup>42</sup>

MAS/İS tanısı almış hastaların büyük çoğunluğunda pelvik taban kasları hipertondiktir.<sup>96</sup> Özellikle fizik muayene sırasında pelvik tabanda hassas noktalar tespit edilmiş olan olgularda; fizyoterapi (+/- biofeedback), miyofasyal hassas nokta serbestleştirilmesi (60 dakika/seans, 12 hafta boyunca) ya da intravaginal Thiele masajının faydası olabilir. Bu uygulamaların ortak amacı gergin kas gruplarında gevşeme, uzama ve gerilme sağlamaktır. Pelvik taban kas gruplarını kuvvetlendirici etkiye sahip egzersizlerin (örneğin; Kegel egzersizleri) uygulanmaması gerekmektedir.<sup>12</sup> Pelvik taban konusunda deneyim sahibi fizyoterapistler tarafından gerçekleştirilen terapiler ile %50-62 oranında semptomatik iyileşme kaydetmek mümkündür.<sup>100, 101</sup>

Akupunktur'un MAS/İS ile ilişkili yakınmaları azaltmada etkili olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, bu olumlu etkinin marjinal düzeyde olması ve akupunktur protokollerindeki dikkat çekici farklılıklar, uygulamanın olası faydaları konusunda sağlıklı yorum yapılmasının önüne geçmektedir.<sup>102</sup>

Pelvik tabanda tespit edilmiş olan hassasiyet noktalarına lokal anestetik +/- glukokortikoid enjeksiyonu MAS/İS tedavisi kapsamında denenmiş olan bir yöntemdir. Ancak, arkasındaki literatür desteği ve raporlanmış olan iyileştirici etki düzeyi düşüktür.<sup>103</sup>

## **2. Basamak:**

### **2.a- Oral Tedavi Seçenekleri:**

#### ***Amitriptilin:***

Amitriptilin, trisiklik antidepresan ilaçlar kategorisinde yer almakta olup ve MAS/İS başta olmak üzere çeşitli kronik ağrı sendromlarının tedavisi kapsamında kullanılmaktadır. Van Ophoven ve ark.'ları 4 aylık amitriptilin tedavisi neticesinde plasebo'ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (%63 vs. %4) semptomatik iyileşme elde ettiklerini belirtmişlerdir. Bununla beraber, yan etki insidansının amitriptilin grubunda belirgin ölçüde daha yüksek olduğuna (%92 vs. %21) dikkat çekilmiştir.<sup>104</sup> Foster ve ark.'ları, klinik açıdan anlamlı etki edebilmek için günlük dozun 50 mg ve üstünde olması gerektiğini vurgulamışlardır. Ancak, bu doz kategorisinde hastaların yarısından azı ilacı tolere edebilmiştir.<sup>105</sup>

#### ***Simetidin:***

Simetidin histamin reseptör blokajı yoluyla etkisini göstermektedir. Thilagarajah ve ark.'ları, simetidin'in (400mg, günde 2 defa) semptomatik düzelme açısından plaseboya kıyasla daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada yan etki profilinin plasebo'dan farksız olduğu saptanmıştır.<sup>106</sup>

#### ***Hidroksizin:***

Hidroksizin'in MAS/İS tedavisindeki rolünün araştırıldığı randomize kontrollü (plasebo, hidroksizin, pentosan polisülfat) çalışmada, plasebo ve hidroksizin grupları arasında semptomatik iyileşme açısından anlamlı fark olmadığı (%13 vs. %23), ancak hidroksizin + pentosan polisülfat (PPS) kombinasyonunun PPS monoterapisine göre daha etkili olduğu (%40 vs. %28) tespit edilmiştir.<sup>107</sup>

#### ***Pentosan Polisülfat (PPS):***

Oral PPS, MAS/İS tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek oral ilaçtır. Heparin benzeri bir polisakkarit olan PPS'in %3-6'sı idrarla atılır ve PPS teorik olarak mesane de hasarlı glikozaminoglikan (GAG) tabakasını yeniler. Etki mekanizması sadece GAG tabakasındaki olası bir hasarın düzeltilmesine değil, aynı zamanda mast hücrelerinden histamin salımını inhibe etme yeteneğine ve antiinflamatuvar etkisine de bağlanmıştır. PPS, MAS/İS için şimdiki kadar önerilen tedavi seçenekleri içinde üzerinde en çok çalışılan tedavidir. Plasebo kontrollü çalışmalarda çoğunlukla 3 x 100 mg (günlük 300 mg) doz tercih edilmiş, optimum günlük doz 300 mg olarak belirlenmiştir.

PPS'in MAS/İS ile ilişkili yakınmaları iyileştirmede ne kadar etkin olduğu, 448 hastanın dahil edildiği bir meta-analiz kapsamında araştırılmıştır. MAS/İS klinik tablosunda yer alan herhangi bir semptomda %50 ve ötesinde iyileşme kaydedilmesi, o yakınma özelinde tedavinin başarılı olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Bu tanıma göre, PPS'in pelvik ağrı, sıkışıklık hissi, pollaküri ve noktürideki başarı oranları sırasıyla, %37, %28, %54 ve %48 olarak saptanmıştır. Plasebo ile kıyaslandığında; noktüri hariç diğer bütün semptomlarda elde edilen başarı oranı PPS lehine anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.<sup>108</sup> Günde 300 mg PPS kullanan 2499 hastayla yapılan açık-etiketli, retrospektif bir analizde, 3 ay sonra tüm hastaların %29'unda, 6 ay sonra ise %61'inde semptomatik iyileşme gözlenmiştir. PPS tedavisinin etkinliğinin gözlenmesi için 3-6 aylık bir süre kullanılması gerekli olabilir. EAU kılavuzunun da referans aldığı bir çalışmada PPS'nin MAS/İS Tip 3C'de, non-lezyon tipine kıyasla, daha etkili olduğu görülmüştür. PPS tedavisinde yanıt, doza bağımlı olmaktan çok, tedavi süresiyle doğru orantılıdır.

Nickel ve ark.'ları da yaptıkları güncel, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada, farklı PPS dozlarının semptomatik düzelme üzerindeki etkinliklerini irdelemiş ve tedavi başarı oranları açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.<sup>109</sup> Oral PPS'in etkinliğini arttırmak üzere intravezikal PPS ile veya subkütan düşük doz heparin enjeksiyonu ile kombinasyonu EAU kılavuzunda önerilen diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

### ***Gabapentanoïdler:***

Gabapentanoïdler'in nöropatik ağrı bozukluklarında sağlamış olduğu olumlu sonuçlar, MAS/İS tedavisi kapsamında kullanımlarını gündeme getirmiştir. Kanıt düzeyi nispeten düşük olan çalışmalarda gabapentin ile, MAS/İS ile ilişkili pelvik ağrının %50'ye varan oranda düzelebildiği gösterilmiştir.<sup>110</sup>

### ***Quercetin:***

Quercetin erkeklerde karşılaşılan kronik pelvik ağrı sendromunun tedavisinde kullanılabilecek opsiyonlardan birisidir. Buradan yola çıkarak, MAS/İS tedavisi kapsamında denenen Quercetin'in (Cysta-Q, 500mg, günde 2 defa, 4 hafta boyunca) semptomatik iyileşme sağlayabileceğini destekleyen gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır.<sup>111</sup>

## **2.b- İntrovezikal Tedavi Seçenekleri:**

İntrovezikal tedavi seçenekleri oral tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ya da monoterapi yerine multimodal tedavi yaklaşımı düşünüldüğünde oral medikal tedaviler ile birlikte uygulanmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle yüksek kanıt seviyesi mevcut değildir.

## **Kullanılan Ajanlar:**

### ***Dimetilsülfoksit (DMSO):***

DMSO antienflamatuvar ve analjezik etkileri bulunan organik bir bileşendir. MAS/İS tedavisinde intravezikal yol ile uygulanır (50ml %50'lik solüsyon, mesane içinde 30-60 dakika bekletilir, haftada bir defa, toplam 6 hafta süreyle uygulanır ve aylık idame dozları gerekli olabilir)<sup>112</sup> DMSO'nun normal salin solüsyonu ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda objektif (%93 vs. %35) ve sübjektif (%53 vs. %18) iyileşme oranlarının DMSO lehine anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>113</sup> DMSO'nun genel yan etki profili olumludur. Halitozis (sarımsak benzeri nefes kokusu) ve ilk uygulamalardan sonra görülebilecek geçici semptomatik alevlenme ("flare-up") DMSO'ya özgü yan etkilerdendir.<sup>114</sup> Intravezikal DMSO'un MAS/İS tedavisi için FDA onayı bulunmaktadır.

### ***Heparin:***

Heparin yapısal olarak glikozaminoglikan'lara (GAG) benzerlik gösterir. MAS/İS etiopatogenezinde ürotelyumu örten GAG tabakasındaki hasar dikkate alındığında; Heparin'in ve diğer GAG analoglarının intravezikal yol ile uygulanmasının tedavi edici özelliğe sahip olabileceği düşünülebilir. İzole olarak ya da normal salin solüsyonu ile sulandırılmış halde haftada bir kez olmak üzere, 4-6 hafta uygulanır. Mesane içerisine verilen heparin'in sistemik emilimi bulunmamaktadır.<sup>114</sup> 3 aylık takip süresi sonunda, %56-73 arasında değişen semptomatik iyileşmeler tespit edilmiştir (Kuo et al.).<sup>115</sup> Heparin diğer intravezikal tedavi seçenekleri (DMSO, lidokain vb.) ile kombine edilebilir. Parson ve ark.'ları, intravezikal lidokain ve heparin kombinasyonu ile sıkışma ve ağrı semptomlarında, uygulamadan sonraki 12 saat boyunca devam eden etkin bir rahatlama saptandığını belirtmişlerdir.<sup>116</sup> Bununla birlikte oral PPS tedavisiyle kombine olarak subkütan heparin enjeksiyonunu inceleyen prospektif kontrollü bir çalışmada, oral PPS tedavisine minör, orta ve majör düzeyde cevap vermiş olan 3 grup hastaya, oral tedavi devam ederken subkütan heparin uygulanmıştır. Özellikle minör yanıt grubunda 3. ve 6. ayda ağrı şiddetinde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Oral PPS + subkütan heparin kombinasyonu EAU kılavuzunda 1b kanıt düzeyinde önerilmektedir.

### ***Hyaluronik Asit:***

Hyaluronik asit GAG analogu olduğu için MAS/İS tedavisinde tercih edilebilmektedir. Gözlemsel çalışmalarda %30-87 arasında değişen semptomatik iyileşme oranları bildirilmiştir.<sup>117,118</sup> Diğer intravezikal tedavi seçenekleri ile kombine halde de (örneğin; kondroitin sülfat) mesane içerisine uygulanabilir.<sup>119</sup>

### ***Kondroitin Sülfat:***

MAS/İS'de hasarlanmış olan ürotelyal GAG tabakasını onararak iyileşme sağlamaya çalışan bir diğer GAG analogu da kondroitin sülfattır. Plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalarda %31-39 oranında semptomatik iyileşme sağladığı saptanmıştır.<sup>120, 121</sup>

### **Lidokain:**

Lokal anestezi amacıyla birçok tıbbi uygulamada sıklıkla tercih edilen lidokain, MAS/İS'in akut alevlenmelerinde intravezikal yol ile uygulanabilir. Sodyum bikarbonat ile alkalize edildiğinde mesane mukozasına daha iyi difüze olmaktadır.<sup>122</sup> Nickel ve ark.'ları, plasebo kontrollü randomize çalışmalarında, alkalize lidokain'in erken dönemde (5 günlük uygulama süresince ve uygulama bitiminden sonraki ilk 10 gün boyunca) belirgin semptomatik iyileşme sağladığını vurgulamışlardır. Ancak bu belirgin klinik düzelme 10. günden sonra kaybolmaya başlamaktadır.<sup>123</sup> Ürotelyal Emilimi Arttırmak amacıyla lidokain'in, elektromotif uygulama yöntemleri (EMDA) ile mesane içerisine verilmesi denenebilir.<sup>124</sup>

### **Resiniferatoksin:**

Resiniferatoksin, potent bir kapsaisin analogu olup, miyelinsiz C-tipi afferent nöronları desensitize ederek etkisini gösterir.<sup>125</sup> Resiniferatoksin'in MAS/İS'deki klinik etkinliğini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>95</sup> Dahası, intravezikal uygulama sırasında sıklıkla karşı karşıya kalınan ve şiddetli hissedilebilen ağrı, tolerabilite ve tekrarlanabilirlik açısından kuşkuarı gündeme getirmiştir. Dolayısıyla, MAS/İS tedavisi kapsamında kılavuzlar tarafından önerilmemektedir.

### **Bacillus Calmette-Guerin (BCG):**

Intravezikal BCG uygulamasının, plasebo ve DMSO ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, semptomatik iyileşme açısından anlamlı düzelme sağlayamadığı sonucuna varılmıştır.<sup>126-128</sup> Dolayısıyla, MAS/İS tedavisi kapsamında kılavuzlar tarafından önerilmemektedir.

### **Pentosan Polisülfat (PPS):**

PPS, MAS/İS tedavisinde kullanılan GAG analoglarından birisidir. Oral yol ile uygulanan PPS'nin sadece %1-3'lük kısmının mesaneye etki ettiği ortaya konmuştur.<sup>95</sup>

Dolayısıyla, intravezikal uygulama ile PPS'nin klinik etkinliğini arttırmak mümkün olabilir. Plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda %40 oranında semptomatik iyileşme sağladığı tespit edilmiştir.<sup>129</sup> Oral PPS ile kombine edildiğinde bu oranın %62'ye yükseldiği vurgulanmıştır.<sup>130</sup> Oral PPS monoterapisine kıyasla daha etkin olduğu saptanan kombine (oral + intravezikal) PPS tedavisi, yüksek kanıt düzeyi (1b) ve güçlü öneri derecesi ile, EAU kılavuzunda yer almaktadır.

### **Oksibutin:**

Mesane duvarında antikolinergik ve anestetik etkisi olduğu bilinen oksibutin'in, MAS/İS tedavisi kapsamında intravezikal yol ile uygulanabileceğini destekleyen bulgular mevcuttur. Barbalias ve ark.'ları, intravezikal oksibutin ve davranışsal modifikasyonlar kombinasyonunun, sadece davranış tedavisine kıyasla, mesane kapasitesindeki artma, işeme sıklığındaki azalma ve yaşam kalitesi skorlarındaki düzelme açısından daha üstün iyileşme sağladığını belirtmişlerdir.<sup>131</sup> Ancak tüm antimuskarinikler gibi oksibutin de MAS/İS'den ziyade aşırı aktif mesane tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır.

<b>İçerik</b>	<b>Tanımlayan kişi veya içerik ismine göre</b>
20 ml 0.5% bupivakain, 20 ml %2 lidokain jel, 40 mg triamsinolon, 10-20.000 IU heparin, 80 mg gentamisin	Moldwin
8 ml %2 lidokain, 4 ml %8,4 NaHCO <sub>3</sub> , 20.000 IU heparin	Welk ve Teichman
50 ml %0,5 bupivakain, 50 ml %8,4 NaHCO <sub>3</sub> , 100 mg hidrokortizon, 10.000 IU heparin, 80 mg gentamisin	Lukban
40 ml %0,5 bupivakain, 10.000 IU heparin, 2 ml deksametazon, 20 ml NaHCO <sub>3</sub>	Mishra
50 ml DMSO, 44 mEq (1 amp) NaHCO <sub>3</sub> , 10 mg triamsinolon, 20.000 IU heparin	Hanno
300 mg sodyum pentosan polisülfat, 10 ml %2 lidokain, 10 ml %4,2 NaHCO <sub>3</sub> ; toplam 60 ml olacak şekilde %0,9 NaCl solüsyonu ilave edilecek	Bade
40.000 IU heparin, 8 ml %1 (80 mg) ya da %2 lidokain (160 mg), 3 ml %8,4 NaHCO <sub>3</sub> ; toplam 15 ml'lik sıvı içinde süspansiyon şeklinde hazırlanacak	Parsons
50 ml DMSO, 100 mg hidrokortizon, 10 ml %0,5 bupivakain, 5 ml NaHCO <sub>3</sub> (opsiyonel olarak heparin de eklenebilir)	Payne-1
5 ml %4 lidokain ve ardından 5 ml %8,4 NaHCO <sub>3</sub>	Nickel
20 ml %0,5 bupivakain, 10.000 IU heparin (10 ml), 100 mg hidrokortizon (5 ml normal tuzlu su ile), 40 ml NaHCO <sub>3</sub> (48 mmol)	Whitmore
10.000 IU heparin, 10 ml %0,5 bupivakain	Payne-2
%0,5 bupivakain ve %2 lidokain jel 1:1 karışımı (yaklaşık 30-40 ml), 40 mg triamsinolon (Hunner lezyonu pozitif ise 80 mg), 10-20.000 IU heparin, 80 mg gentamisin	Anestezik/steroid kokteyl
25 ml %2 lidokain, 5 ml NaHCO <sub>3</sub> , 10.000 IU heparin, 80 mg gentamisin	Alkalinize lidokain kokteyl
50 ml DMSO, 10-20.000 IU heparin, 40 mg triamsinolon, 10 ml NaHCO <sub>3</sub> , 80 mg gentamisin	DMSO kokteyl

**Tablo 9.** MAS/İS tedavisinde kullanılan ve bazıları tarif edenlerin adıyla bazıları da içerikleriyle anılan değişik intravezikal kokteyller. <sup>95</sup>

### 3. Basamak: Sistoskopik girişimler:

#### ***Hidrodistansiyon:***

Sistoskopi + hidrodistansiyon uygulaması, yüksek kanıt düzeyi açısından arkasında fazla bir literatür desteği olmasa da, MAS/İS tedavisinde yıllardır uygulanan yöntemlerin başında gelmektedir. Çeşitli gözlemsel çalışmalar neticesinde; %18-56 arasında değişen tedavi başarısı bildirilmiştir.<sup>132, 133</sup> Hidrodistansiyon protokolleri arasında belirgin farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir. Genel olarak, hidrodistansiyonun düşük basınç (80cm H<sub>2</sub>O) altında ve kısa süreliğine (3 dakika) uygulanması gerektiği tavsiye edilmektedir. Semptomların geçici olarak alevlenmesi, mesane rüptürü ve mesane nekrozu gibi komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır.<sup>95</sup>

#### ***Hunner Lezyonlarına Yönelik Endoskopik Girişimler:***

Sistoskopik olarak tespit edilmiş olan Hunner lezyonlarının transüretal rezeksiyonu (TUR), bugbee elektrod ile fulgurasyonu, neodymium yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) lazer ile koagülasyonu ve triamsinolon enjeksiyonu ile tedavi edilmesi nispeten yüksek oranda ve uzun süreli semptomatik iyileşme sağlayabilir. Peeker ve ark.'ları, TUR ile 3 yıla uzanan ve hastaların bir kısmında (%40) bu süreyi de aşan semptomatik düzelme sağlanabildiğini bildirmişlerdir.<sup>134</sup> Bugbee fulgurasyon ile %76-90'a varan, dikkat çekici bir başarı oranı elde edilmiştir.<sup>135</sup> Benzer şekilde, Nd:YAG lazer koagülasyonu ile %78-100 oranında semptomatik iyileşme kaydedilmiştir.<sup>136</sup> Triamsinolon enjeksiyonları ile, %70'e varan başarı oranının 7-12 ay süresince idame ettirilebildiği vurgulanmıştır.<sup>137</sup>

### 4. Basamak:

#### ***Intradetrusor Botulinum toksin A (BTX-A) enjeksiyonu:***

BTX-A, basamak tedavisinin sonlarında yer almaktadır. Diğer tedavi alternatiflerinin başarısızlığı durumunda gündeme gelebilir. Genellikle, hidrodistansiyon ile beraber uygulanması tavsiye edilmektedir. Kuo ve ark.'ları, intradetrusor BTX-A enjeksiyonu (100U ve 200U) ve hidrodistansiyon kombinasyonunun sadece hidrodistansiyon ile karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarında; kombine tedavinin 3 aylık takip sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha etkin olduğunu (%72 vs. %48), 100U ve 200U arasında klinik etkinlik açısından anlamlı farklılık olmadığını ve 100U'nin yan etki profili açısından daha avantajlı olduğunu saptamışlardır.<sup>115</sup> İdrar yolu enfeksiyonu, dizüri, akut üriner retansiyon ve temiz aralıklı kateterizasyon gerekliliği en sık karşılaşılan tedavi-ilişkili komplikasyonlar olarak belirtilmiştir. BTX-A enjeksiyonlarının sağladığı olumlu etkinin 9-10 ay süresince devam ettiği ve enjeksiyonların, yan etki insidansını arttırmaksızın, gereklilik halinde tekrarlanabileceği de vurgulanmıştır. Hastanın tedavi öncesinde, maliyet, olumlu etkinin geçiciliği, enjeksiyon tekrarı olasılığı ve üriner retansiyon ile buna bağlı temiz aralıklı kateterizasyon ihtimalleri hakkında bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

#### ***Sakral Nöromodülasyon:***

Sakral nöromodülasyon, diğer tedavi alternatiflerinden fayda görmemiş olan refrakter olgularda denenebilir. Gözlemsel çalışmalarda; hastaların %42-95'inde, %50 ve üzerinde semptomatik iyileşme kaydedildiği belirtilmiştir.<sup>126, 138</sup> Enfeksiyon, migrasyon ve malfonksiyon gibi komplikasyonların ve %27-50 arasında değişen revizyon cerrahisi gerekliliğinin akılda tutulmasında fayda vardır.<sup>139</sup>

## 5. Basamak

### **Siklosporin A:**

Siklosporin A ve PPS'in semptomatik iyileşme açısından mukayese edildiği randomize kontrollü çalışmada, tedavi başarısı arasındaki farklılık siklosporin A lehine daha üstün olarak kaydedilmiştir (%59 vs. %13).<sup>140</sup> Ayrıca, Hunner lezyonu tespit edilmiş olan olgularda siklosporin A'nın daha iyi sonuç verdiğini destekleyen gözlemsel çalışmalar da mevcuttur.<sup>141</sup> Siklosporin A'nın yan etki profili (hipertansiyon, nefrotoksisite, immunosüpresyon), kan düzeyi ölçümü gerektirmesi ve erişilebilirlik konusundaki kısıtlamalar rutin kullanımı önünde duran engeller olarak sıralanmaktadır. Basamak tedavisinin sonlarında yer almaktadır ve bu ilacın kullanımı ile ilgili yeterli bilgi-beceri-tecrübeye sahip hekimler tarafından önerilmesinde/uygulanmasında fayda vardır.

## 6. Basamak:

### **Radikal cerrahi:**

Refrakter olgularda son seçenek olarak üriner diversiyon ± sistektomi gündeme gelebilir. Alternatif olarak supratrigonal/subtrigonal sistektomi ve ogmentasyon sistoplastisi de uygulanabilir. Anderson ve ark.'ları üriner diversiyon ile hastaların %74'ünde ağrının tamamen kontrol altına alındığını belirtmiştir. Bu serideki hastaların %22'sine, üriner diversiyona rağmen süregelen şikayetler sebebi ile, tamamlayıcı (sekonder) sistektomi uygulanması gerekmiştir.<sup>142</sup> Retrospektif verilere dayanarak; sistoskopik bulguların (örneğin; Hunner lezyonu) ön planda olduğu, genel anestezi altındaki maksimum mesane kapasitesinin düşük ölçüldüğü, ileri derecede semptomatik ve multipl tedavi girişimlerine referakter kalmış olgularda radikal cerrahi klinik açıdan fayda sağlayabilir.<sup>137</sup> Hastaların, sistektomiye rağmen pelvik ağrının devam etme ihtimali hususunda, mutlaka bilgilendirilmesi gerekmektedir.

### **Sonuç olarak MAS/İS tedavisindeki bilgilerimizi özetleyecek olursak:**

- MAS/İS tedavisinde tercih edilebilecek birçok seçenek bulunmakla birlikte tam anlamıyla hastalığı tedavi edecek bir yöntem an itibarıyla maalesef yoktur.
- Tedavide öncelikli amaç; semptomatik iyileşme sağlamak, yaşam kalitesini düzeltmek ve tedaviye bağlı yan etkileri/olumsuzlukları en aza indirmektir.
- Tedavi planı yaparken hastanın, MAS/İS hakkında (kronik seyir, uzun süreli tedavi, tam kür şansının az olduğu, birçok branşın tedavi sürecine dahil olabileceği vs.) iyice bilgilendirilmesi çok önemlidir.
- Tedavide, kılavuzlarda da belirtildiği gibi, basamak basamak ilerlemek daha uygundur.
- Kılavuzların önerileri arasında (bazı basamaklardaki opsiyon farklılıkları ve bu tedavilere atfedilen öneri düzeylerindeki değişiklikler gibi) ciddi farklılıklar olduğu unutulmamalıdır.
- Günümüzde kabul gören yaklaşım klinik fenotip baz alınarak planlanmış kişiselleştirilmiş multimodal tedavinin tercih edilmesidir.
- Tedavide kullanılan/uygulanan ilaçlar arasında oral PPS ve intravezikal DMSO, FDA tarafından onay almış yegâne ilaçlardır.

## KAYNAKLAR

1. Hanno, P. M.: Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In: Campbell-Walsh Urology, 11 ed. Edited by A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. W. Partin et al.: Elsevier, vol. 1, pp. 334-370, 2016
2. Nordling, J., Fall, M., Hanno, P.: Global concepts of bladder pain syndrome (interstitial cystitis). *World J Urol*, 30: 457, 2012
3. Malde, S., Palmisani, S., Al-Kaisy, A. et al.: Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int*, 122: 729, 2018
4. Bade, J., Ishizuka, O., Yoshida, M.: Future research needs for the definition/diagnosis of interstitial cystitis. *Int J Urol*, 10 Suppl: S31, 2003
5. Payne, C. K., Terai, A., Komatsu, K.: Research criteria versus clinical criteria for interstitial cystitis. *Int J Urol*, 10 Suppl: S7, 2003
6. Philip, J., Willmott, S., Irwin, P.: Interstitial cystitis versus detrusor overactivity: a comparative, randomized, controlled study of cystometry using saline and 0.3 M potassium chloride. *J Urol*, 175: 566, 2006
7. Homma, Y., Ueda, T., Tomoe, H. et al.: Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol*, 16: 597, 2009
8. Hanno, P., Dinis, P., Lin, A. et al.: Bladder Pain Syndrome. In: Incontinence. Edited by P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury et al. Bristol UK: International Incontinence Society, pp. 1581-1650, 2013
9. van de Merwe, J. P., Nordling, J., Bouchelouche, P. et al.: Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*, 53: 60, 2008
10. Homma, Y., Ueda, T., Tomoe, H. et al.: Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol*, 23: 542, 2016
11. Doggweiler, R., Whitmore, K. E., Meijlink, J. M. et al.: A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neurourol Urodyn*, 36: 984, 2017
12. Hanno, P. M., Erickson, D., Moldwin, R. et al.: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*, 193: 1545, 2015
13. Engeler, D. B. A., Baranowski, A. P., Borovicka, J. et al.: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain: European Association of Urology, vol. 2018, 2018
14. Nickel, J. C., Moldwin, R.: FDA BRUDAC 2018 Criteria for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Clinical Trials: Future Direction for Research. *J Urol*, 200: 39, 2018
15. Clemens, J. Q., Link, C. L., Eggers, P. W. et al.: Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol*, 177: 1390, 2007
16. Oravisto, K. J.: Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 64: 75, 1975
17. Jones, C. A., Nyberg, L.: Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology*, 49: 2, 1997
18. Curhan, G. C., Speizer, F. E., Hunter, D. J. et al.: Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 161: 549, 1999
19. Clemens, J., Payne, C., Pace, C.: Prevalence of self-reported interstitial cystitis in a nationally representative United States Survey, vol. 4, p. 173, 2005

20. Link, C. L., Pulliam, S. J., Hanno, P. M. et al.: Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*, 180: 599, 2008
21. Suskind, A. M., Berry, S. H., Ewing, B. A. et al.: The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol*, 189: 141, 2013
22. Lifford, K. L., Curhan, G. C.: Prevalence of painful bladder syndrome in older women. *Urology*, 73: 494, 2009
23. Clemens, J. Q., Meenan, R. T., O’Keeffe Rosetti, M. C. et al.: Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol*, 174: 576, 2005
24. Clemens, J. Q., Meenan, R. T., Rosetti, M. C. et al.: Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol*, 173: 98, 2005
25. Bade, J. J., Rijcken, B., Mensink, H. J.: Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*, 154: 2035, 1995
26. Leppilahti, M., Sairanen, J., Tammela, T. L. et al.: Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 174: 581, 2005
27. Temml, C., Wehrberger, C., Riedl, C. et al.: Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*, 51: 803, 2007
28. Ito, T., Miki, M., Yamada, T.: Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int*, 86: 634, 2000
29. Inoue, Y., Mita, K., Kakehashi, M. et al.: Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. *Neurourol Urodyn*, 28: 214, 2009
30. Song, Y., Zhang, W., Xu, B. et al.: Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn*, 28: 22, 2009
31. Choe, J. H., Son, H., Song, Y. S. et al.: Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World J Urol*, 29: 103, 2011
32. Geist, R. W., Antolak, S. J., Jr.: Interstitial cystitis in children. *J Urol*, 104: 922, 1970
33. Warren, J. W., Jackson, T. L., Langenberg, P. et al.: Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*, 63: 17, 2004
34. Roberts, R. O., Bergstrahl, E. J., Bass, S. E. et al.: Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int*, 91: 181, 2003
35. Patel, R., Calhoun, E. A., Meenan, R. T. et al.: Incidence and clinical characteristics of interstitial cystitis in the community. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 19: 1093, 2008
36. Hand, J. R.: Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol*, 61: 291, 1949
37. Hanno, P. M., Landis, J. R., Matthews-Cook, Y. et al.: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol*, 161: 553, 1999
38. Barry, M. J., Link, C. L., McNaughton-Collins, M. F. et al.: Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int*, 101: 45, 2008

39. Berry, S. H., Elliott, M. N., Suttorp, M. et al.: Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 186: 540, 2011
40. Rais-Bahrami, S., Friedlander, J. I., Herati, A. S. et al.: Symptom profile variability of interstitial cystitis/painful bladder syndrome by age. *BJU Int*, 109: 1356, 2012
41. Shea-O'Malley, C. C., Sant, G. R.: Quality of life in interstitial cystitis. *Urol Integr Invest*, 4: 303, 1999
42. Michael, Y. L., Kawachi, I., Stampfer, M. J. et al.: Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol*, 164: 423, 2000
43. Rothrock, N. E., Lutgendorf, S. K., Hoffman, A. et al.: Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 167: 1763, 2002
44. Onwude, J. L., Selo-Ojeme, D. O.: Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest*, 56: 160, 2003
45. Ottem, D. P., Carr, L. K., Perks, A. E. et al.: Interstitial cystitis and female sexual dysfunction. *Urology*, 69: 608, 2007
46. Peters, K. M., Killinger, K. A., Carrico, D. J. et al.: Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. *Urology*, 70: 543, 2007
47. Bogart, L. M., Suttorp, M. J., Elliott, M. N. et al.: Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology*, 77: 576, 2011
48. Nickel, J. C., Tripp, D., Teal, V. et al.: Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 177: 1832, 2007
49. Link, C. L., Lutfey, K. E., Steers, W. D. et al.: Is abuse causally related to urologic symptoms? Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol*, 52: 397, 2007
50. Seth, A., Teichman, J. M.: Differences in the clinical presentation of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in patients with or without sexual abuse history. *J Urol*, 180: 2029, 2008
51. Koziol, J. A., Clark, D. C., Gittes, R. F. et al.: The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol*, 149: 465, 1993
52. Peters, K. M., Carrico, D. J., Kalinowski, S. E. et al.: Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 70: 16, 2007
53. Warren, J. W., Clauw, D. J., Langenberg, P.: Prognostic factors for recent-onset interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int*, 111: E92, 2013
54. Propert, K. J., Schaeffer, A. J., Brensinger, C. M. et al.: A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal followup of the interstitial cystitis data base cohort. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *J Urol*, 163: 1434, 2000
55. Driscoll, A., Teichman, J. M.: How do patients with interstitial cystitis present? *J Urol*, 166: 2118, 2001
56. Warren, J. W., Diggs, C., Brown, V. et al.: Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology*, 68: 477, 2006
57. Nickel, J. C., Tripp, D. A., Pontari, M. et al.: Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol*, 184: 1358, 2010
58. Keller, J., Chiou, H. Y., Lin, H. C.: Increased risk of bladder cancer following diagnosis with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*, 32: 58, 2013

59. Rodriguez, M. A., Afari, N., Buchwald, D. S. et al.: Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol*, 182: 2123, 2009
60. Warren, J. W., Clauw, D. J., Wesselmann, U. et al.: Sexuality and reproductive risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology*, 77: 570, 2011
61. Lai, H. H., North, C. S., Andriole, G. L. et al.: Polysymptomatic, polysyndromic presentation of patients with urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 187: 2106, 2012
62. Warren, J. W., Wesselmann, U., Morozov, V. et al.: Numbers and types of non-bladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 77: 313, 2011
63. Alagiri, M., Chottiner, S., Ratner, V. et al.: Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*, 49: 52, 1997
64. Clauw, D. J., Schmidt, M., Radulovic, D. et al.: The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res*, 31: 125, 1997
65. Aaron, L. A., Buchwald, D.: A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*, 134: 868, 2001
66. Aaron, L. A., Herrell, R., Ashton, S. et al.: Comorbid clinical conditions in chronic fatigue: a co-twin control study. *J Gen Intern Med*, 16: 24, 2001
67. Buffington, C. A.: Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol*, 172: 1242, 2004
68. Wu, E. Q., Birnbaum, H., Kang, Y. J. et al.: A retrospective claims database analysis to assess patterns of interstitial cystitis diagnosis. *Curr Med Res Opin*, 22: 495, 2006
69. Clemens, J. Q., Meenan, R. T., O'Keeffe Rosetti, M. C. et al.: Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. *J Urol*, 179: 2222, 2008
70. Warren, J. W., Howard, F. M., Cross, R. K. et al.: Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 73: 52, 2009
71. Weisman, M. H., McDonald, E. C., Wilson, C. B.: Studies of the pathogenesis of interstitial cystitis, obstructive uropathy, and intestinal malabsorption in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 70: 875, 1981
72. Meulders, Q., Michel, C., Marteau, P. et al.: Association of chronic interstitial cystitis, protein-losing enteropathy and paralytic ileus with seronegative systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Nephrol*, 37: 239, 1992
73. Van de Merwe, J., Kamerling, R., Arendsen, E. et al.: Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol*, 20: 962, 1993
74. Leppilahti, M., Tammela, T. L., Huhtala, H. et al.: Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*, 115: 62, 2003
75. Nickel, J. C., Tripp, D. A., Pontari, M. et al.: Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *J Urol*, 183: 167, 2010
76. Erickson, D. R., Morgan, K. C., Ordille, S. et al.: Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 166: 557, 2001
77. Peters, K. M., Killinger, K. A., Mounayer, M. H. et al.: Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. *Urology*, 78: 301, 2011

78. Weissman, M. M., Gross, R., Fyer, A. et al.: Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 273, 2004
79. Watkins, K. E., Eberhart, N., Hilton, L. et al.: Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry*, 33: 143, 2011
80. Keller, J. J., Chen, Y. K., Lin, H. C.: Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU Int*, 110: E903, 2012
81. Chung, K. H., Liu, S. P., Lin, H. C. et al.: Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with anxiety disorder. *Neurourol Urodyn*, 33: 101, 2014
82. Clemens, J. Q., Brown, S. O., Calhoun, E. A.: Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol*, 180: 1378, 2008
83. Hall, S. A., Link, C. L., Pulliam, S. J. et al.: The relationship of common medical conditions and medication use with symptoms of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*, 180: 593, 2008
84. Subaran, R. L., Talati, A., Hamilton, S. P. et al.: A survey of putative anxiety-associated genes in panic disorder patients with and without bladder symptoms. *Psychiatr Genet*, 22: 271, 2012
85. Warren, J. W., Howard, F. M., Morozov, V. V.: Is there a high incidence of hysterectomy and other nonbladder surgeries before and after onset of interstitial cystitis/bladder pain syndrome? *Am J Obstet Gynecol*, 208: 77 e1, 2013
86. Abrams, P., Cardozo, L., Wagg, A. et al.: *Bladder pain syndrome*, 6 ed. Tokyo: International Continence Society, 2017
87. Parsons, C. L., Greenberger, M., Gabal, L. et al.: The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol*, 159: 1862, 1998
88. Moskowitz, M. O., Byrne, D. S., Callahan, H. J. et al.: Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (GP1) in interstitial cystitis. *J Urol*, 151: 343, 1994
89. Keay, S., Zhang, C. O., Hise, M. K. et al.: A diagnostic in vitro urine assay for interstitial cystitis. *Urology*, 52: 974, 1998
90. Chai, T. C., Zhang, C., Warren, J. W. et al.: Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 55: 643, 2000
91. Keay, S., Zhang, C. O., Marvel, R. et al.: Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis. *Urology*, 57: 104, 2001
92. Nickel, J. C., Irvine-Bird, K., Jianbo, L. et al.: Phenotype-directed management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*, 84: 175, 2014
93. Hanno, P., Cervigni, M., Dinis, P. et al.: *Bladder Pain Syndrome*. In: *International Consultation on Incontinence*. Edited by P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg et al. Tokyo: International Continence Society, pp. 2203-302, 2017
94. Bosch, P. C.: Examination of the significant placebo effect in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*, 84: 321, 2014
95. Cox, A., Golda, N., Nadeau, G. et al.: CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J*, 10: E136, 2016
96. Bassaly, R., Downes, K., Hart, S.: Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 17: 36, 2011

97. Hanno, P., Cervigni, M., Dinis, P. et al.: Bladder Pain Syndrome. In: Incontinence. Edited by P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg et al.: International Continence Society, vol. 1, pp. 2203–302, 2016
98. Chaiken, D. C., Blaivas, J. G., Blaivas, S. T.: Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 149: 1445, 1993
99. Rabin, C., O'Leary, A., Neighbors, C. et al.: Pain and depression experienced by women with interstitial cystitis. *Women Health*, 31: 67, 2000
100. Weiss, J. M.: Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol*, 166: 2226, 2001
101. Oyama, I. A., Rejba, A., Lukban, J. C. et al.: Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology*, 64: 862, 2004
102. Cummings, T. M., White, A. R.: Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 82: 986, 2001
103. Butrick, C. W., Sanford, D., Hou, Q. et al.: Chronic pelvic pain syndromes: clinical, urodynamic, and urothelial observations. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 20: 1047, 2009
104. van Ophoven, A., Pokupic, S., Heinecke, A. et al.: A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 172: 533, 2004
105. Foster, H. E., Jr., Hanno, P. M., Nickel, J. C. et al.: Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*, 183: 1853, 2010
106. Thilagarajah, R., Witherow, R. O., Walker, M. M.: Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*, 87: 207, 2001
107. Sant, G. R., Propert, K. J., Hanno, P. M. et al.: A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 170: 810, 2003
108. Hwang, P., Auclair, B., Beechinor, D. et al.: Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*, 50: 39, 1997
109. Nickel, J. C., Herschorn, S., Whitmore, K. E. et al.: Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*, 193: 857, 2015
110. Sasaki, K., Smith, C. P., Chuang, Y. C. et al.: Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol*, 7: 47, 2001
111. Katske, F., Shoskes, D. A., Sender, M. et al.: Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol*, 7: 44, 2001
112. Erickson, D. R.: Bladder pain syndrome: Current terminology, diagnosis, and treatment. In: *AUA Update Series*, 2009
113. Perez-Marrero, R., Emerson, L. E., Feltis, J. T.: A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol*, 140: 36, 1988
114. Mouracade, P., Saussine, C.: [Interstitial cystitis in 2008]. *Prog Urol*, 18: 418, 2008
115. Kuo, H. C.: Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*, 100: 309, 2001

116. Parsons, C. L., Zupkas, P., Proctor, J. et al.: Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med*, 9: 207, 2012
117. Kallestrup, E. B., Jorgensen, S. S., Nordling, J. et al.: Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol*, 39: 143, 2005
118. Kim, A., Lim, B., Song, M. et al.: Pretreatment features to influence effectiveness of intravesical hyaluronic Acid instillation in refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Neurourol J*, 18: 163, 2014
119. Gulpinar, O., Kayis, A., Suer, E. et al.: Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J*, 8: E610, 2014
120. Nickel, J. C., Egerdie, R. B., Steinhoff, G. et al.: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 76: 804, 2010
121. Nickel, J. C., Hanno, P., Kumar, K. et al.: Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*, 79: 1220, 2012
122. Henry, R., Patterson, L., Avery, N. et al.: Absorption of alkalinized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol*, 165: 1900, 2001
123. Nickel, J. C., Moldwin, R., Lee, S. et al.: Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int*, 103: 910, 2009
124. Rosamilia, A., Dwyer, P. L., Gibson, J.: Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 8: 142, 1997
125. Vij, M., Srikrishna, S., Cardozo, L.: Interstitial cystitis: diagnosis and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 161: 1, 2012
126. Peters, K., Diokno, A., Steinert, B. et al.: The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol*, 157: 2090, 1997
127. Peeker, R., Haghsheno, M. A., 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*, 164: 1912, 2000
128. Mayer, R., Propert, K. J., Peters, K. M. et al.: A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 173: 1186, 2005
129. Bade, J. J., Laseur, M., Nieuwenburg, A. et al.: A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol*, 79: 168, 1997
130. Davis, E. L., El Khoudary, S. R., Talbott, E. O. et al.: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol*, 179: 177, 2008
131. Barbalias, G. A., Liatsikos, E. N., Athanasopoulos, A. et al.: Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol*, 163: 1818, 2000

132. Cole, E. E., Scarpero, H. M., Dmochowski, R. R.: Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn*, 24: 638, 2005
133. Aihara, K., Hirayama, A., Tanaka, N. et al.: Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol*, 16: 947, 2009
134. Peeker, R., Aldenborg, F., Fall, M.: Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 11: 290, 2000
135. Payne, R. A., O'Connor, R. C., Kressin, M. et al.: Endoscopic ablation of Hunner's lesions in interstitial cystitis patients. *Can Urol Assoc J*, 3: 473, 2009
136. Malloy, T. R., Shanberg, A. M.: Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 21: 141, 1994
137. Cox, M., Klutke, J. J., Klutke, C. G.: Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol*, 16: 4536, 2009
138. Powell, C. R., Kreder, K. J.: Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol*, 183: 173, 2010
139. Marinkovic, S. P., Gillen, L. M., Marinkovic, C. M.: Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J*, 22: 407, 2011
140. Sairanen, J., Tammela, T. L., Leppilahti, M. et al.: Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol*, 174: 2235, 2005
141. Forrest, J. B., Payne, C. K., Erickson, D. R.: Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: experience of 3 tertiary centers. *J Urol*, 188: 1186, 2012
142. Andersen, A. V., Granlund, P., Schultz, A. et al.: Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol*, 46: 284, 2012



