



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**YAPAY OLARAK SİSTİT MODELİ OLUŞTURULAN YENİ  
ZELANDA BEYAZ TAVŞAN MESANELERİNİN PRP  
(PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA)  
İNSTİLLASYONUNA CEVABI**

**Dr. M. İrfan DÖNMEZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:  
Doç. Dr. Kubilay İNCİ**

**ANKARA  
2013**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**YAPAY OLARAK SİSTİT MODELİ OLUŞTURULAN YENİ  
ZELANDA BEYAZ TAVŞAN MESANELERİNİN PRP  
(PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA)  
İNSTİLLASYONUNA CEVABI**

**Dr. M. İrfan DÖNMEZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:  
Doç. Dr. Kubilay İNCİ**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Üroloji eğitimimin başladığı ilk günden beri hem tıbbi hem de insani olarak çok şey öğrendiğim, bu tezin ortaya konmasında baştan sona büyük pay sahibi hocam Doç. Dr. Kubilay İnci'ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Yine Hacettepe Üroloji ailesine katılışımdan itibaren bana tababette ve beşeri konularda büyük katkısı olmuş değerli hocam Prof. Dr. İlhan Erkan'a, saygıdeğer emekli hocam Prof. Dr. Çelik Taşar'a, beni her daim kucaklayan üroonkoloji duayeni Prof. Dr. Haluk Özen'e, fonksiyonel ürolojiye bakış açımı şekillendiren Prof. Dr. Ali Ergen'e, bilimsel vizyonumun genişlemesinde çok büyük katkısı bulunan Prof. Dr. Serdar Tekgül'e, her yönüyle örnek aldığım değerli bilim insanı ve anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Fazıl Tuncay Aki'ye, ürolojinin detaylı teknik konularına hakim olmamı sağlayan Prof. Dr. Cenk Y. Bilen'e, her konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hemşehrim, ağabeyim Doç. Dr. Bülent Akdoğan'a, eğitimimin her bölümünde yadsınamaz katkıları olan ağabeyim Doç. Dr. M. Sertaç Yazıcı'ya, kendisiyle çalıştığım kısa süre içinde teorik ve pratik anlamda bana çok şey katan ağabeyim Doç. Dr. H. Serkan Doğan'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanışı esnasında yoğun mesai harcayarak sonuçlanmasında önemli rol oynayan HÜTF Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. N. Dilara Zeybek'e, PRP konusunda tüm bildiklerini paylaşan değerli spor hekimi dostum Uz. Dr. Uğur Diliçik' a ve çalışma esnasında yardımlarını eksik etmeyen HÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarı personeline çok teşekkür ederim.

Araştırma görevliliği hayatımda acısıyla tatlısıyla çok güzel günler geçirdiğim, çok şey öğrendiğim, çok şey paylaştığım bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlarıma, tüm bölüm teknisyenlerine, tüm bölüm sekreterlerine ve bölümümüzün bütün personeline ayrı ayrı içtenlikle teşekkür ederim.

Beni tüm hayatım boyunca her halükarda destekleyen sevgili anneme, biricik kardeşime, rahmetli babama, en büyük dayanağım sevgili eşim Uz. Dr. Esra Dönmez'e ve biricik hayat ışığım kızım Defne'ye varlıkları için çok teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

Dr. M. İrfan DÖNMEZ

## ÖZET

Günümüzde mesane ağrısı sendromu/interstisyel sistit (MAS/İS) hem hastaları hem de klinisyenleri oldukça zor duruma sokan, tanısı ve tedavisi güç bir hastalıktır. Hemorajik sistit ise değişik etiyojilerle ortaya çıkan, tanı aşamasında diğeri kadar sıkıntılı olmasa da tedavisi her zaman kolay olmayan bir hastalıktır. Plateletten zengin plazma (PRP) ise son yıllarda tıp literatüründe artan bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Yara iyileşmesinde, doku tamirinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkinliği olan bu otoplog ürün özellikle ortopedi ve spor hekimliği alanında giderek popülerite kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı sistit modeli oluşturulmuş tavşan mesanelerinin intravezikal PRP instillasyonuna cevabını incelemektir.

Denekler her grupta 6 tavşan olacak şekilde ayrıldı. Gruplar serum fizyolojik (SF), SF + PRP, siklofosamid (CyP), CyP + PRP, hidroklorik asit (HCl) ve HCl + PRP olacak şekilde oluşturuldu. SF ve SF + PRP gruplarındaki tavşanlara intravezikal 8 cc serum fizyolojik verildi SF grubundaki deneklerin mesaneleri 96 saat sonra çıkarıldı. SF + PRP grubuna ise SF uygulamasını takip eden 48. saatte PRP intravezikal olarak verildi. PRP instillasyonunun 48. saatinde mesaneler cerrahi olarak çıkartıldı. CyP ve CyP + PRP gruplarına siklofosamid intraperitoneal yolla verildi. CyP grubundaki deneklerin mesaneleri 72 saat sonra çıkarıldı. Cyp + PRP grubuna ise CyP enjeksiyonundan 24 saat sonra hazırlanan PRP intravezikal olarak verildi. Bu grubun mesaneleri PRP instillasyonundan 48 saat sonra cerrahi olarak çıkarıldı. HCl ve HCl + PRP gruplarına intravezikal 1 cc 0,4N HCl verildi. HCl grubundaki deneklerin mesaneleri instillasyonu takiben 96 saat sonra çıkarıldı. HCl + PRP grubuna ise 48. saatte intravezikal olarak PRP verildi ve denekler PRP verilmesini müteakip 48. saatte sakrifiye edildi.

Hematoksilen - eozin ile incelemeye tabi tutulan örneklerde SF grubunda normal mukoza dışında herhangi bir özellik bulunmazken, SF + PRP grubunda normal bulgulara ilaveten artmış ödem olduğu ve mitotik indeksin arttığı gözlenmiştir (sırasıyla p=0,026 ve 0,002). HCl ve HCl + PRP grubunda yoğun epitel kaybı, hemoraji, lökosit infiltrasyonu saptanırken, HCl + PRP grubunda farklı olarak bazal membranın üzerinde mitoz artışı izlenmiştir (p=0,002). CyP grubunda ise yine

hemoraji, epitel dökülmesi tespit edilirken CyP + PRP grubunda azalmış hemoraji, artmış lökosit infiltrasyonu ve mitotik indekste artış gözlenmiştir (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $0,041$  ve  $0,002$ ).

Bu çalışmadan elde edilen bulgular PRP'nin CyP ve HCl sistit modelinde iyileşmeyi hızlandırdığı yönündedir. Ancak bu bulguların daha uzun süreli ve tekrarlayan instillasyonlarla bu etkinliğin daha belirgin hale geleceği yapılacak çalışmalarla gösterilmelidir. İlerleyen dönemde yapılacak ve bu sonucu destekleyecek çalışmalar sonucunda PRP'nin hemorajik sistit ve MAS/İS hastalıklarının tedavisinde kullanılan tedavi seçenekleri arasında yerini alacağı düşüncesindeyiz.

## ABSTRACT

Bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) is a complicated condition in current urological literature in which both clinicians and patients face difficulties about diagnosis and treatment. Hemorrhagic cystitis is on the other is a problematic disease to manage which is originated from different aetiologies. Platelet rich plasma (PRP) has been gathering a lot of interest in a variety of specialties in medicine since its first implication in 1990's. Raising popularity of PRP has been observed in orthopedics and sports medicine due to its beneficial outcomes on wound healing, tissue repair and anti-inflammatory effect. In this particular study, our aim was to observe the effect of intravesical instillation of PRP in cystitis models conducted in rabbits.

In this study, 6 groups were designed as serum physiologic (SF), SF + PRP, cyclophosphamide (CyP), CyP + PRP, hydrochloric acid (HCl), HCl + PRP. In SF and SF + PRP groups, 8 cc of NaCl (%0,09) was instilled intravesically. Forty-eight hours later, PRP was prepared and administered intravesically to SF + PRP group. Both groups were sacrificed 96 hours after SF instillation. In CyP and CyP + PRP groups, 300 mg/kg cyclophosphamide was administered intraperitoneally. PRP was given intravesically in the CyP + PRP group after 24 hours. Both groups were sacrificed 72 hours after CyP injection. For the HCl and HCl + PRP groups, 1cc of 0,4N HCl was administered intravesically and after 48 hours PRP was prepared and administered intravesically to HCl + PRP group. Both groups were sacrificed 96 hours after instillation of HCl.

All specimens were embedded in formalin and hematoxylin - eosin stain was used for examination. In the SF group no abnormalities were seen while increased interstitial edema and increased mytotic activity was observed in SF + PRP group ( $p=0,026$  ve  $0,002$  consecutively). In HCl and HCl + PRP groups intense epithelial loss, hemorrhage and leukocyte infiltration was detected while increased significant mytotic activity was observed in HCl + PRP group ( $p=0,002$ ). In CyP group, the histologic changes were very similar to HCl group which showed intense epithelial loss, hemorrhage and leukocyte infiltration. Again in CyP + PRP group, increased

leukocyte infiltration and elevated mytotic index was observed while there was a significant loss in hemorrhage ( $p=0,041, 0,002, 0,004$  consecutively).

This study has utmost importance since it is the pilot study for intravesical use of PRP. Findings include acceleration in tissue healing and reduction in hemorrhage. As a conclusion, the benefits of PRP is thought to be more beneficial with longer term treatment and repetitive instillations. The intravesical administration of PRP looks promising in the treatment of hemorrhagic cystitis and bladder pain syndrome.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mesane Ağrısı Sendromu / İnterstisyel Sistit .....	2
2.1.1. İsimlendirme .....	2
2.1.2. Tarihçe ve Tanımlamalar .....	2
2.1.3. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.4.1. İnfeksiyon.....	5
2.1.4.2. Otoimmünite / İnflamasyon .....	6
2.1.4.3. Mast Hücre İlişkisi .....	7
2.1.4.4. Mesane Glukozaminoglikan Tabakası ve Epiteyal Geçirgenlik.....	9
2.1.4.5. Üroepiteyal Hücre Proliferasyonunun İnhibisyonu: Antiproliferatif Faktör.....	10
2.1.4.6. Nörobiyoloji.....	11
2.1.4.7. Pelvik Organ Çapraz Sensitizasyonu .....	12
2.1.4.9. İdrar Anormallikleri .....	13
2.1.4.10. Genetik.....	14
2.1.4.11. Diğer Potansiyel Sebepler.....	14
2.1.5. Tanı .....	15
2.1.6. İlişkili Hastalıklar.....	18
2.1.7. Tedavi .....	19
2.1.7.1. Konservatif Tedaviler .....	19
2.1.7.2. Diyet.....	19



2.1.7.3.	Oral Tedaviler .....	20
2.1.7.3.1.	Amitriptilin .....	21
2.1.7.3.2.	Diğer Antidepresanlar .....	21
2.1.7.3.3.	Antihistaminikler .....	22
2.1.7.3.4.	Pentosan Polisülfat .....	22
2.1.7.3.5.	İmmüsupresif İlaçlar .....	23
2.1.7.3.5.1.	Siklosporin .....	23
2.1.7.3.5.2.	Diğer İmmüsupresif İlaçlar .....	23
2.1.7.3.6.	Diğer ajanlar .....	23
2.1.7.3.7.	Analjezikler .....	24
2.1.7.4.	İntravezikal Tedaviler .....	24
2.1.7.4.1.	Gümüş Nitrat .....	24
2.1.7.4.2.	Klorpaktin .....	24
2.1.7.4.3.	Dimetilsülfoksit .....	25
2.1.7.4.4.	Glukozaminoglikanlar .....	25
2.1.7.4.5.	Diğer ajanlar .....	26
2.1.7.5.	İntradetrüsör tedaviler .....	26
2.1.7.6.	Nöromodülasyon .....	26
2.1.7.7.	Cerrahi Tedaviler .....	27
2.2.	Hemorajik Sistit .....	27
2.2.1.	Patofizyoloji .....	28
2.2.2.	Etiyoloji .....	28
2.2.2.1.	Siklofosfamid - İfosfamid İlişkili Sistit .....	29
2.2.2.2.	Radyasyon İlişkili Sistit .....	29
2.2.2.3.	İlaç İlişkili Sistit .....	30
2.2.2.3.1.	Penisilinler .....	30
2.2.2.3.2.	Danazol .....	30
2.2.2.3.3.	Diğer ilaçlar .....	30
2.2.2.4.	Kimyasallarla İlişkili Sistit .....	30
2.2.2.5.	İnfeksiyöz Sistit .....	31
2.2.3.	Klinik Bulgular .....	31
2.2.4.	Tanı .....	32
2.2.5.	Tedavi .....	32
2.2.5.1.	Başlangıç Tedavisi .....	32
2.2.5.2.	İnvaziv Tedaviler .....	33
2.2.5.2.1.	İntravezikal Tedaviler .....	34

2.2.5.2.2.	Etkene Yönelik Tedaviler .....	34
2.2.5.2.2.1.	Radyasyon İlişkili Sistitte Tedavi	34
2.2.5.2.2.2.	Siklofosfamid – İfosfamid İlişkili Sistitte Tedavi.....	35
2.2.5.2.2.3.	Viral Sistitlerde Tedavi .....	35
2.2.5.2.3.	Cerrahi Tedaviler .....	36
2.3.	PRGF / PRP (Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma / Plateletten Zengin Plazma) .....	36
2.3.1.	Tanım .....	36
2.3.2.	Tarihçe .....	37
2.3.3.	Etki Mekanizması .....	38
2.3.4.	Klinik Kullanım .....	39
2.3.5.	Hazırlanışı .....	40
2.3.6.	Pıhtılaşmanın Engellenmesi.....	42
2.3.7.	Saklanması .....	43
2.3.8.	Kullanımı .....	43
2.4.	Hayvan Modellerinin Seçimi .....	44
3.	MATERYAL VE METOD .....	45
3.1.	Deney Hayvanları .....	45
3.2.	Denek Grupları .....	45
3.2.1.	SF ve SF + PRP Grupları .....	46
3.2.2.	CyP ve CyP + PRP Grupları .....	46
3.2.3.	HCl ve HCl + PRP Grupları.....	47
3.3.	PRP Hazırlanması ve Uygulanması .....	47
3.4.	Cerrahi Teknik .....	48
3.5.	Işık Mikroskobu İnceleme Yöntemi .....	49
3.5.1.	Örneklerin Hazırlanması .....	49
3.5.2.	Kullanılan Malzeme ve Solüsyonların Hazırlanması .....	49
3.5.2.1.	%10 tamponlu formalin tespit solüsyonu.....	49
3.5.2.2.	Hematoksilen - Eozin Boyası.....	50
3.5.2.2.1.	Hematoksilen Hazırlaması .....	50
3.5.2.2.2.	Eozin Hazırlaması .....	50
3.5.3.	Işık Mikroskobu İncelemesi İçin Dokuların Takibi.....	50
3.5.4.	Hematoksilen - Eozin ile Boyama .....	51
3.5.5.	Histopatolojik Değerlendirme.....	51
3.5.6.	İstatistiksel Değerlendirme .....	52

4. BULGULAR.....	53
4.1. Makroskopik Bulgular .....	53
4.2. Mikroskopik Bulgular.....	54
5. TARTIŞMA .....	81
6. KAYNAKLAR.....	87

## KISALTMALAR

AUA	: Amerikan Üroloji Birliği
EAU	: Avrupa Üroloji Birliği
dk	: Dakika
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
g	: Yerçekimi kuvveti
gr	: Gram
IGF	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü
i.p.	: İntraperitoneal
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epitelyal büyüme faktörü
PRGF	: Büyüme faktörlerinden zengin plazma
PRP	: Plateletten zengin plazma
PPP	: Plateletten fakir plazma
SF	: Serum fizyolojik
TGF $\beta$ 1	: Transforme edici büyüme faktörü $\beta$ 1
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
ESSIC	: Avrupa interstisyel sistit çalışma grubu
NIDDK	: Ulusal diyabet – sindirim ve böbrek hastalıkları enstitüsü
ICS	: Uluslararası kontinans derneği
ICIC	: Uluslararası interstisyel sistit konsültasyonu
CIS	: Karsinoma in situ
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
K <sup>+</sup>	: Potasyum
MHC	: Major uyumluluk kompleksi
GAG	: Glukozaminoglikan
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Ca <sup>++</sup>	: Kalsiyum

NRP	: Nöropilin
THP	: Tamm-horsfall proteini
APF	: Antiproliferatif faktör
HB-EGF	: Heparin-bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörü
RSD	: Refleks sempatik distrofi
CGRP	: Kalsitonin geni ilişkili peptid
NMDA	: N-Methyl-D-aspartate
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrit oksit
ICA	: İnterstisyel sistit birliği
DMSO	: Dimetil sülfoksit
PPS	: Pentosan polisülfat
Ig	: İmmünglobulin
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
TNF	: Tümör nekroz faktör
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
HCl	: Hidroklorik asit
CyP	: Siklofosamid
ELISA	: Enzyme Linked Immun Sorbent Essay
PDGF-BB	: Homodimer platelet kaynaklı büyüme faktörü
U	: Ünite
IU	: İnternasyonal ünite
Gy	: Gray
N	: Normalite
CO <sub>2</sub>	: Karbon dioksit
AMS	: Ağrılı Mesane Sendromu
MAS	: Mesane Ağrısı Sndromu
İS	: İnterstisyel Sistit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
p.o.	: oral yolla
i.v.	: intravenöz

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> MAS/İS ayırıcı tanısı ve tanı araçları .....	17
<b>Tablo 2.</b> ESSIC kılavuzlarına göre sınıflandırma .....	18
<b>Tablo 3.</b> Uluslararası Sistit Birliği tarafından önerilmiş olan 'Kaçınılması Gereken Yiyecekler' .....	20
<b>Tablo 4.</b> PRP içinde bulunan bazı büyüme faktörleri ve görevleri.....	37
<b>Tablo 5.</b> Çalışma planı .....	46
<b>Tablo 6.</b> SF ve SF + PRP gruplarının karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo 7.</b> SF ve PRP gruplarının karşılaştırılması.....	59
<b>Tablo 8.</b> HCl ve HCl + PRP gruplarının karşılaştırılması .....	71
<b>Tablo 9.</b> CyP ve SF gruplarının karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 10.</b> CyP ve CyP + PRP gruplarının karşılaştırılması.....	79
<b>Tablo 11.</b> Karşılaştırmalı Histolojik Bulgular .....	80

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	MAS/İS etiopatogenezi ..... 5
Şekil 2.	MAS/İS tanı ve tedavi algoritması..... 18
Şekil 3.	Tam kanın plazma ve hücresel komponentleri ..... 41

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No

Resim 1 - 2. İlk santrifüj sonrası kanın durumu ve santrifüj aleti.....	48
Resim 3. İkinci santrifüj sonrası PRP eldesi.....	48
Resim 4. Cerrahi Teknik.....	49
Resim 5. HCl ve HCl + PRP gruplarının makroskopik görünümüleri .....	53
Resim 6. CyP ve CyP + PRP pruplarının makroskopik görünümüleri.....	53
Resim 7. SF uygulanan gruba ait mikrografta mesane görünümü.....	54
Resim 8. SF uygulanan gruba ait mikrografta mesane duvarını oluşturan değişici epitel, altındaki bağ dokusu ve bağ dokusu altında düz kas kesitleri B: Epitel ve lamina propria'nın daha büyük büyütmede görüntüsü.....	54
Resim 9. SF uygulanan gruba ait mikrografta mesane duvarını oluşturan üç beş kat dizilmiş değişici epitel bütünlüğü bozulmadan izlenmektedir .....	55
Resim 10. Aynı grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel bütünlüğü bozulmadan izlenmektedir.....	55
Resim 11. Aynı grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel bütünlüğü bozulmadan izlenmektedir.....	55
Resim 12. SF + PRP uygulanan grubun mikrografında bütünlüğü bozulmayan değişici epitel, altında ödem ile genişlemiş bağ dokusu ve bu yapıları çevreleyen detrusör kası ve tunika seroza izlenmektedir .....	56
Resim 13. SF + PRP uygulanan grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel, altında ödem ile genişlemiş bağ dokusu ve bu yapıları çevreleyen detrusor kası izlenmektedir).....	56
Resim 14. SF + PRP uygulanan grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel, ve altındaki bağ dokusu .....	57
Resim 15. SF + PRP uygulanan grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel, altında gevşekten sıkıya doğru değişen bağ dokusu .....	57
Resim 16. SF + PRP uygulanan grupta değişici epitelde mitozda epitel hücreleri .....	57
Resim 17. HCl uygulanarak sistit modeli oluşturulan grupta epitelin mesane lümenin bir tarafında tamamen döküldüğü, epitel altındaki bağ dokusu içindeki ve tunika serozada yer alan damarların belirgin konjesyonu izlenmektedir.....	60



Resim 18. HCl uygulanan grupta mesane epiteli, altındaki bağ dokusu, genişlemiş damar kesitleri, düz kas demetleri ve onu saran tunika seroza izlenmektedir .....	60
Resim 19. HCl uygulanan grupta başka bir örnekte mesane epitelinin tamamen yok olduğu, altındaki bağ dokusunda nekrotik hücreler, lökosit infiltrasyonu ve damarlarda konjesyon, düz kas demetleri arasında belirgin hemoraji ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	61
Resim 20. HCl uygulanan grupta bozulmuş mesane epiteli, altındaki bağ dokusu, genişlemiş damar kesiti, düz kas kesitleri izlenmektedir .....	61
Resim 21. HCl uygulanan grupta bozulan değişici mesane epiteli altında belirgin hemorajik alanlar .....	62
Resim 22. HCl uygulanan grupta bozulmuş değişici epitel hatta yer yer tamamen çıplak kalmış bağ dokusu, damarlarda konjesyon, bağ dokusu içinde ve kaslar arasında belirgin hemoraji ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	62
Resim 23. HCl uygulanan grupta daha büyük büyütmede bütünlüğü bozulmuş değişici epitel, epitel altındaki damarlarda konjesyon, kaslar arasında belirgin lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	63
Resim 24. Aynı grupta bozulmuş değişici epitel, hatta yer yer tamamen çıplak kalmış bağ dokusu, damarlarda konjesyon, bağ dokusu içinde ve kaslar arasında belirgin hemoraji ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	63
Resim 25. Aynı grupta daha büyük büyütmede bozulmuş değişici epitel, üst sağda epitelin dökülmesi ile çıplak kalmış bağ dokusu, epitel ve lamina propria arasındaki kapillerlerde ve lamina propriadaki damarlarda belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde belirgin hemoraji izlenmektedir .....	64
Resim 26. Aynı grupta başka alanda bozulmuş değişici epitel, epitel içinde ve lamina propriada hemorajik alanlar, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde belirgin hemoraji yanısıra lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	64
Resim 27. Aynı grupta başka bir örnekte epitel içinde eritrositler yanı sıra altındaki bağ dokusunda ödem .....	65
Resim 28. HCl uygulanan grupta bozulmuş değişici epitel, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde eritrositler izlenmektedir .....	65
Resim 29. HCl uygulanan grupta bozulmuş değişici epitel, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde eritrositler izlenmektedir .....	66
Resim 30. HCl uygulanan grupta epitel tamamen dökülmüş, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde hemorajik alanlar izlenmektedir .....	66

Resim 31. Aynı grupta başka bir alanda epitelde bozulma, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde ve epitelde eritrositler izlenmektedir .....	67
Resim 32. HCl uygulanarak sistit modeli oluşturulup ardından PRP verilen gruba ait mikrograf .....	67
Resim 33. Aynı grupta başka bir örnekte epitelde bozulma, yer yer epitelin tamamının kaybı, bağ dokusu içinde hemoraji ve lökosit infiltrasyonu .....	68
Resim 34. HCl + PRP verilen grupta değişici epitelin üst sırasında yer alan epitel hücrelerinde plazma birikimi ile şişme, bağ dokusunda hemoraji alanları ve ödem izlenmektedir .....	68
Resim 35. HCl + PRP verilen grupta epitel hücreleri arasında ve bağ dokusunda eritrositler, lamina propriada lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	69
Resim 36. HCl + PRP verilen grupta epitel hücreleri arasında ve bağ dokusunda eritrositler, lamina propriada lökositler izlenmektedir .....	69
Resim 37. HCl + PRP verilen grupta bazalde mitozda epitel hücresi. ....	70
Resim 38. Aynı grupta başka bir örnekte epitelde tamamen dökülme ve ülsere alanlar, bağ dokusunda belirgin lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	70
Resim 39. Aynı grupta epitelin döküldüğü alanda nekrotik hücreler, lökosit infiltrasyonu ve bağ dokusu içinde fibroblastlar belirgin olarak izlenmektedir .....	71
Resim 40. CyP verilen grupta mesane epitelinde inceltme ve yer yer epitelde, altındaki bağ dokusu içinde eritrosit kümeleri ve damarlarda konjesyon izlenmektedir .....	73
Resim 41. CyP verilen grubun daha büyük büyütmesinde mesane epiteli ve epitel altındaki bağ dokusunda hemorajik alanlar, damarlarda konjesyon izlenmektedir .....	73
Resim 42. CyP verilen grupta mesane epitelinde bozulma, epitel altındaki bağ dokusu içinde eritrositlerin ekstrasvazasyonu ile hemorajik alanlar, ödem ve damarlarda konjesyon, lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	74
Resim 43. Aynı grupta değişici epitelde bozulma, bağ dokusunda ödem ve damarlarda konjesyon, lökosit infiltrasyonu ve damarlardan kan hücrelerinin ekstrasvazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde hemorajik alanlar izlenmektedir .....	74
Resim 44. CyP verilen grupta değişici epitelde en üst sırada bulunan şemsiye hücrelerinde bozulma, epitel altındaki bağ dokusunda ödem ve damarlarda konjesyon, lökosit infiltrasyonu ve damarlardan kan hücrelerinin ekstrasvazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde çok belirgin hemorajik alanlar izlenmektedir .....	75

Resim 45. CyP verilen grupta değişici epitelde en üst sırada bulunan şemsiye hücrelerinin kaybı, epitel hücreleri arasında kan sızması, epitel ile altındaki bağ dokusu arasında damarlarda konjesyon, lamina propriada lökosit infiltrasyonu ve damarlardan kan hücrelerinin ektravazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde çok belirgin hemorajik alanlar izlenmektedir.....	75
Resim 46. CyP + PRP verilen grupta değişici epitel, lamina propria, detrüör kası ve tunika seroza izlenmektedir.....	76
Resim 47. CyP + PRP verilen grupta ödem, venlerde konjesyon izlenmektedir .....	76
Resim 48. CyP + PRP verilen grupta üst tabakada bulunan şemsiye hücreleri ile epitelin bütünlüğünü koruduğu, bağ dokusunda ödem, damarlarda genişleme ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	77
Resim 49. CyP + PRP verilen grupta ödem, venlerde konjesyon ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir.....	77
Resim 50. CyP + PRP verilen grupta lökosit infiltrasyonu izlenmektedir .....	78
Resim 51. CyP + PRP verilen grupta epitel hasarının hemen altında bazal tabakada mitozda hücreler izlenmektedir .....	78
Resim 52. CyP + PRP verilen grupta epitelin bazal tabakasında mitozda hücreler izlenmektedir .....	79

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızın tüm tıbbi bilgi birikimi ve gelişmelerine karşın üroloji alanında mesane ağrısı sendromu/interstisyel sistit hastalığı konusunda halen etiyoloji, tanı ve tedavi konusunda büyük zorluklar yaşanmaktadır. Hastalığın etiyolojisine yönelik teorilerin yetersiz kalması ve buna bağlı olarak tanı ve tedavi konusundaki gelişmelerin yeterli ivmeyi yakalayamaması, bu hastalıktan muzdarip insanların yaşam kalitelerini önemli oranda düşürmektedir. Bazı hastalar için doğru tanıyı alma süresi 5 yıla kadar uzayabilmektedir (1). Bu sürede birden fazla doktor tarafından birçok farklı ön tanı ile çeşitli tetkikler yapılmakta ve çeşitli ilaçlar önerilmektedir. Bu durum aynı zamanda hastalığın progresyonuna yol açabilmekte ve hastaların tedaviden yarar görme ihtimallerini düşürmektedir (2).

Hemorajik sistit hastalığı ise çeşitli etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte karşılaşıldığı zaman tedavisi konusunda oldukça büyük sıkıntılar yaratan bir durumdur. Oluşturan etkenlere karşı koruyucu önlemlerin alınmasıyla birlikte sıklığı azalmıştır. Ancak tedavi alternatiflerinin kısıtlı olması yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir (3).

Son yıllarda özellikle spor hekimliği, ortopedi ve maksillofasial cerrahi alanında öne çıkmış olan plateletten zengin plazma (PRP), hastanın kendi kanından hazırlanan otolog bir üründür. Özellikle spor hekimliğinde kronik artropatilerde ve tendinitlerde enjeksiyonunun iyileşmeyi hızlandırdığı bugüne kadar birçok bilimsel çalışmayla gösterilmiştir (4). Son yıllarda artan bir ilgiyle dermatoloji alanında da PRP kullanımı artmıştır (5). Benzer şekilde diş hekimliği günlük pratiğinde çekim soketinin düzgün ve hızlı iyileşmesinde, implant cerrahisi sonrası defektin minimum tutulması ve iyileşmesinin hızlandırılmasında ve sinüs kaldırılması gibi işlemlerde kullanılan bir ürün haline gelmiştir (6).

Bu deneysel çalışmada sistit modeli oluşturulan Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında PRP'nin mesanenin iyileşmesine olan etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır. PRP'nin interstisyel sistit ve hemorajik sistit gibi tedavinin zor olduğu hastalık gruplarında alternatif bir tedavi olup olmayacağı hakkında ilk bilgiler elde edilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mesane Ağrısı Sendromu / İnterstisyel Sistit

#### 2.1.1. İsimlendirme

Tarihsel süreç içerisinde gelişen İS terimi, patolojik değerlendirmelerde interstisyel inflamasyonun hiç izlenmediği vakalar göz önüne alındığında bir yanlış isimlendirme olarak yorumlanmaya başlamıştır (7, 8). Mantıken İS terimi mesanenin derin tabakalarında inflamasyon varlığına işaret ederken, ağrılı mesane sendromu (AMS) mesane bölgesindeki ağrıya dikkat çekmektedir. 2003 yılında Kyoto’da toplanan Uluslararası İnterstisyel Sistit Konsültasyonu (ICIC) ilk olarak İS/AMS ismini önerdikten sonra Avrupa İnterstisyel Sistit Çalışma Grubu (ESSIC), mesane ağrısı sendromu (MAS) tanımının İS ve AMS tanımlarından daha anlattıcı olduğunu belirtmiş ve MAS’nin kullanımını önermiştir. Ancak tanımın bir süre beraber kullanımının hastaların ve hekimlerin adaptasyon sürecinde daha uygun olacağını belirtmiştir (9).

#### 2.1.2. Tarihçe ve Tanımlamalar

İnterstisyel sistit terimini ilk olarak Skene 1887 yılında mukozayı - kısmi veya tam olarak - kas tabakasına kadar hasarlayan inflamasyonu tanımlamak amacıyla kullanmıştır (10). Ancak bazı araştırmacılar Skene’den 50 yıl önce Amerikalı cerrah Joseph Parrish’in tariflediği ‘tic doloureux of the bladder’ hastalığını İS’nin ilk tanımlandığı yayın olarak kabul etmektedirler (11). Yirminci yüzyılın başında ise Guy Hunner 18 kadında ortalama 17 yıl devam eden suprapubik ağrı, sık tuvalete çıkma, nokturi ve ani sıkışma hissi ile giden bir hastalık olarak bildirmiş ve mesane mukozasında kırmızı ve kanamalı alanları Hunner ülseri olarak tanımlamıştır (12). Gelişen sistoskop teknolojisiyle birlikte 1978 yılında Walsh bu peteşiyal hemorajileri ‘glomerülasyon’ olarak tanımlamıştır (13). Yine aynı yıl Messing ve Stamey tarafından bunun bir dışlama tanısı olduğu ve ülser aramaktan ziyade semptomları olan hastalarda genel anestezi altında yapılacak hidrodistansiyonla glomerülasyonların görülmesinin ayırıcı tanıdaki önemi belirtilmiştir (14). Günümüzde kronik bir ülserden ziyade mukozanın derinlerine

inen inflamatuvar lezyonu olarak tariflenmektedir. Bu nedenle Hunner ülseri tanımından ziyade Hunner lezyonu terimi bunun yerini almıştır. Son yıllarda ise Fall tarafından bir alanda sınırlı, merkezi bir skara doğru ufak damarların yöneldiği, fibrin depozitleri veya koagülümün eşlik ettiği kırmızı mukozal alanlar olarak yapılmıştır (15). Bu lezyonlar ve mukozal kenarlarından hidrodistansiyon ile birlikte peteşiyal kanamaların şelale şeklinde oluşması tipik olarak nitelendirilmiştir. Ayrıca distansiyon sonrası değişen periferik uzanım gösteren tipik ve hafif büllöz ödem gelişebileceği bildirilmiştir (16).

### 2.1.3. Epidemiyoloji ve İnsidans

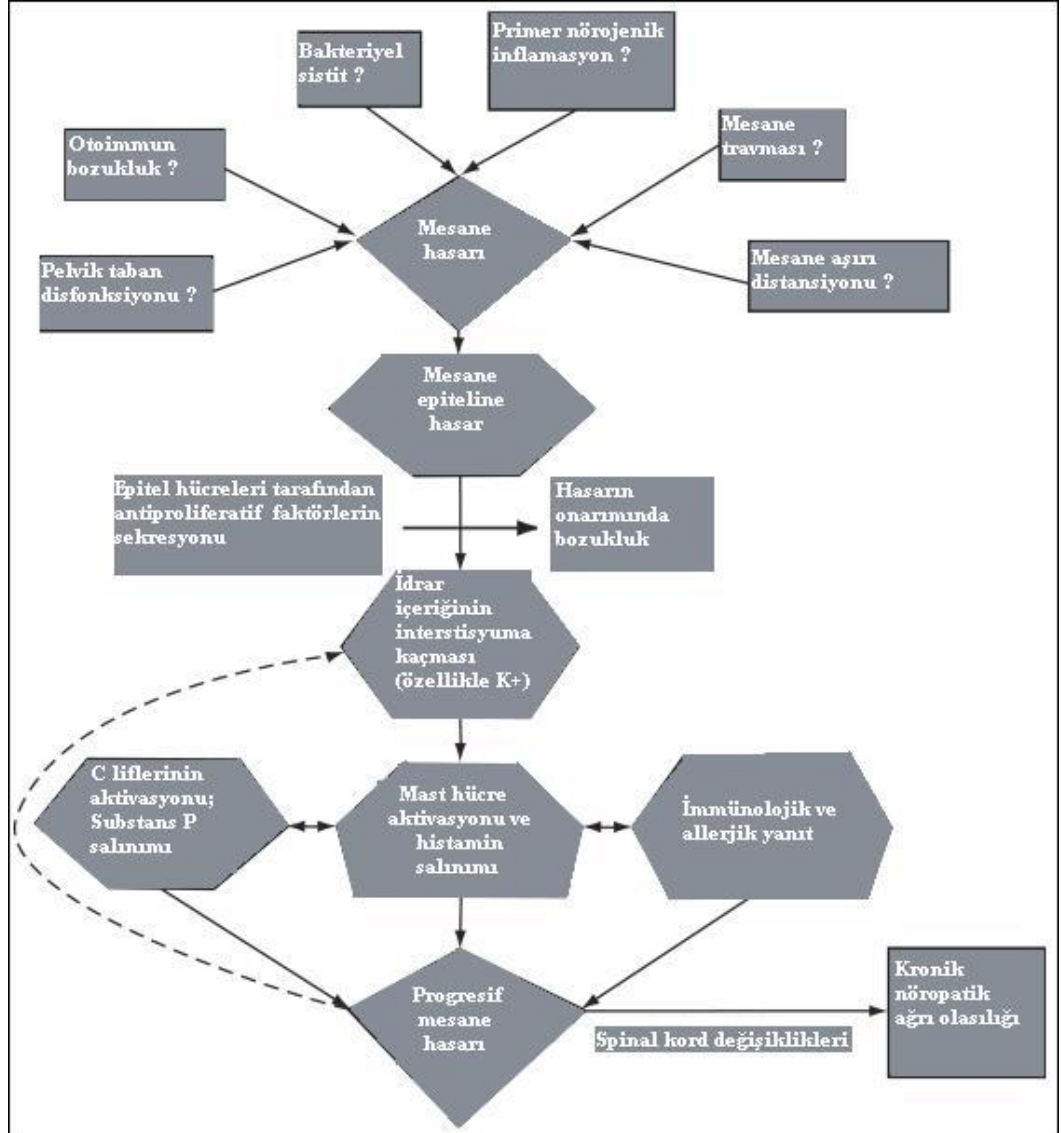
İnterstisyel sistit epidemiyolojisindeki en büyük sıkıntı kesin bir tanımın yeni oturmuş olmasıdır. 1998'de Ulusal Diyabet – Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (NIDDK) tarafından öncelikle bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olan kriterler zamanla tanı kriteri olarak kabul edilmeye başlanmıştır (17). Bu kriterler ile tanı konan hastaların %90'ı klinisyenler tarafından gerçekten İS olarak kabul edilmiştir. Ancak klinisyenlerce İS tanısı konduğunda hastaların %60'ı kriter dışı kalmıştır. Klinisyen tarafından zaman içinde tanımın farklı değerlendirilmesi prevalans çalışmalarına da yansdığı için bu çalışmalarda kadınlarda 100.000 de 1,2 den 2600' e kadar değişen oranlar rapor edilmiştir (18, 19).

İlk toplum tabanlı çalışmada Helsinki'deki İS prevalansı kadınlar için 18,1/100.000, her iki cinsiyet de ele alındığında 10,6/100.000 olarak bulunmuş ve yıllık insidans 1,2/100.000 olarak bildirilmiştir. Hastaların yalnızca %10'unun ciddi semptomatik olduğu bu çalışmada erkek : kadın oranı 1/9 olarak bulunmuştur (1). Yine aynı çalışmada semptomların oluşmasından tanıya kadar geçen zaman 3 - 5 yıl olarak bulunurken bu bulgular Hand'in 1949'da bildirdiği 7 - 12 yıla göre farklılık göstermektedir (20). Yakın zamanlı bir çalışmada değişen tanı kriterleri ile erkek/kadın oranı benzer olmakla birlikte kadınlarda prevalans 300/100.000 olarak saptanmıştır (21). Ayrıca yine Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından organize edilen 5 yıllık epidemiyoloji çalışmasının ilk sonuçları yıllık insidansın yaklaşık 2,5/100.000 olduğunu öngörmektedir. Ülkeler arasında gözlenen bu prevalans

farkının klinisyen kaynaklı olduğu dűşünűlmektedir (22). Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalarda erkek/kadın oranı 1/5 olarak saptanmıştır (22, 23).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

Bugűne kadar MAS/İS etiyojisi ile ilgili birçok fikir ve hipotez ortaya sűrűlműřtűr. Yapılan alıřmalar bu semptom kompleksine birden fazla yolađı etkileyen multifaktűriyel bir etiyojinin sebep olduđunu gűstermektedir (24, 25). Ortaya atılmıř teoriler içerisinde epitelyumun geçirgenliđinde artıř, mast hűcre aktivasyonu, nűrojenik inflamasyon veya bu faktűrlerden birkaçının kronik mesane ađrısı ve iřeme disfonksiyonuna sebep olması daha fazla taraftar bulmaktadır (26). Ařađıda bu teorilerin bir kısmı gűsterilmiřtir (řekil 1).



Şekil 1. MAS/İS etiopatogenezi

#### 2.1.4.1. İnfeksiyon

Hastaların büyük bir çoğunluğu tanı alınca kadar idrar yolu infeksiyonu ön tanısıyla çeşitli sürelerle çeşitli antibiyotikler kullanmaktadır. Semptomların akut-subakut başlangıcı bu konuda klinisyenleri oldukça zorlamaktadır. Geçmişte, kullanılan bu antibiyotiklerin (özellikle penisilin grubu) sistit yapabildiği bilindiğinden etiolojide yer alabileceği öne sürülmüştür ancak yapılan çalışmalar bunun aksini göstermiştir (27, 28). Hunner ilk yazısında bu durumun hematojen yolla yayılmış kronik bir bakteriyel infeksiyon olduğunu düşünmüştür. Yine 1973'te Harn ve ark. İS'nin streptokokkal ve post-streptokokkal bir inflamasyon olduğunu öne



sürmüştür (29). Helicobacter Pylori'nin gastrit etiolojisindeki rolü ortaya konduktan sonra İS etiolojisindeki rolü araştırılmış ancak ilişki bulunamamıştır (30). Polyomavirus enfeksiyonunun cidofovir'e cevap veren bir sistite yol açtığı ortaya konmuş olsa da sağlıklı kişilerde de intermittan olarak idrarda bulunuyor olması gerçekten problemleri bir enfeksiyon olma ihtimalini azaltmıştır (31). Çeşitli tarihlerde yapılan çalışmalarda Ureaplasma urealyticum üremesi gösterilerek antibiyotik tedavisi ile fayda sağlanmış olmakla birlikte, hastaların hemen tümünün bir şekilde antibiyotik tedavisi almış olduğu düşünülürse bunun küçük bir grubu oluşturduğu düşünülebilir (32). Bu durum hastalarda ampirik bir tedavinin kısmen fayda sağlayabileceğini akla getirmiştir ve bunun için de doksisisiklin önerilmiştir (33).

Hızlı ve sensitif moleküler yöntemlerin gelişmesiyle birçok bakteri ve virüs için araştırmalar yapılmış olsa da bunların hiçbirini etiolojiyle net olarak ilişkilendirilememiştir. Şu anki bilgilerimiz enfektif bir etiolojinin varlığı konusunda çok az bir kanıt sunmaktadır. Bakteriyel sistitin epitelyum hasarı ile başladığı düşük seviyede inflamatuvar cevabın MAS/İS için ilk adım olabileceği öne sürülmüştür. Bakterilerin varlığının asıl etken olmasa da immün ve konak hücre cevabını artırarak inflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir (34, 35). Bu bilgiler ışığında aktif bakteriyel enfeksiyonun bu patolojik oluşumda yer aldığını veya antibiyotiklerin tedavinin bir parçası olduğunu düşünmek doğru görünmemektedir.

#### **2.1.4.2. Otoimmünite / İnflamasyon**

Otoimmün ve inflamatuvar mekanizmaların MAS/İS etiopatogenezinde önemli rolü bulunmaktadır. Duyusal sinir nörotransmitterleri ve mast hücreleri mediatörlerinin semptomların gelişmesi ve yayılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun, mesanenin sinir büyüme faktörü içeriğinde değişikliğe yol açarak uzun süren semptomlara yol açtığı da bir diğer öne sürülen düşüncedir (36, 37). Hauser 2008 yılında mesane epitelyumunun koruyucu fonksiyonunun bozulmasının inflamasyondan bağımsız olarak anormal diferansiyasyon sonucu da oluşabileceğini öne sürmüştür (38).

Ağrı sendromlarında olduğu gibi viseroviseral çapraz sensitizasyon da bu inflamasyonun mesane dışı bir organdan köken alabileceğini düşündürmektedir (39).

Bir hastalığın otoimmün olarak addedilebilmesi için 3 şart gereklidir; patojenik antikor veya T hücresi transferine dair direkt kanıt, hayvan çalışmalarında hastalığın oluşturulabilir olması ve ikinci dereceden klinik ipuçlarıdır. İkinci dereceden klinik ipuçları içerisinde aile içerisinde ve aynı bireyde farklı otoimmün hastalıkların olması, hedef organda lenfositik infiltrasyon, Major Uyumluluk Kompleksi (MHC) proteinleriyle istatistiksel ilişki, immüsupresyona iyi yanıt sayılabilir. Otoimmünite konusunda Ochs 1997 yılında üç teoriden bahsetmiştir. Bunlar mesaneye karşı otoimmün bir olay, doku hasarına ve inflamasyona ikincil otoimmün benzeri semptomlar ve patoloji ve otoimmünitenin tamamıyla koinsidental ve hastalıkla ilişkisiz olduğu durumlardır (40). Bu nedenlerle şu anki bilgilerimiz ışığında MAS/İS'nin otoimmün bir hastalık olduğunu söylemek mümkün değildir.

#### **2.1.4.3. Mast Hücre İlişkisi**

Mast hücreleri vücudumuzdaki en esrarengiz hücrelerden biridir. Allerjik bozukluklarda, akut inflamasyon cevabında etkin oldukları gibi anjiogenez, kemik iyileşmesi gibi biyolojik süreçlerde de etkindirler. Mikrobiyal ajanlara karşı konakta inflamatuvar ve immünolojik yanıtı başlattıkları ve koordine ettikleri düşünülmektedir (41). Özellikle stresle tetiklenen nöroinflamatuvar hastalıklarda (multipl skleroz, migren, vs.) etkili oldukları saptanmıştır (42, 43).

Mast hücreleri İS patogenezi ile ilişkilendirilmiştir ve patognomonik bir belirteç olarak tanımlanmıştır (44, 45). Mast hücrelerinden salınan histaminin İS sürecinde ağrı, hiperemi ve fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar yanıtta etkili olan nötrofil, monosit, eozinofil, T ve B lenfosit hücrelerinin inflamasyon bölgesine yönelimini sağladıkları gösterilmiştir (46).

Mast hücrelerinin mesanede izlenmesi ile birlikte İS hastalarında mast hücre sayısında artış olup olmadığı, fonksiyon ve yerleşim açısından farklılık izlenip izlenmediği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (47, 48). Ürotelyal mast hücre sayısındaki artış etiyolojiden bağımsız olarak genel inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ancak detrüörde mast hücre sayısında artış olmasının İS açısından daha spesifik bir bulgu olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte 1990 yılında Hanno ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada İS hastalarının %64'ünde detrüör

mast hücre sayısında artış izlenirken diğer ürolojik hastalıklara sahip bireylerden oluşan kontrol grubunda bu oran %80 bulunmuştur ve istatistiksel olarak ortalama mast hücre sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (49). Klasik İS hastalarında mast hücreleri belirgin olarak detrusör kasında bulunmuş, ikinci bir grupta da lamina propria ve mesane epitelinde mast hücrelerinin izlendiği tespit edilmiştir. Bu bulgu İS hastalarında mast hücrelerinin transepitelyal migrasyona uğradıklarını düşündürmektedir. Ülser izlenmeyen İS hastalarında mesane epitelinde ve lamina propriada mast hücre infiltrasyonu da gözlenmemiştir (50). Ülser izlenen ve izlenmeyen formlarda mast hücre aktivasyonu saptanmış ancak ülseratif formlarda mast hücre aktivasyonu belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (51, 52). İnterstisyel sistit sürecinde rol alan mast hücrelerinin diğer durumlara göre degranülasyon ve aktivasyon oranlarının daha yüksek olduğu da elektron mikroskobu ile gösterilmiştir (44, 53). Ancak mast hücre sayısındaki artışın semptomlarla ilişkisi net olarak belirlenememiştir (54, 55).

Mast hücre degranülasyonunu uyaran birçok ajanın sinir uçlarından salındığı gösterilmiştir. Substans P içeren liflerin İS hastalarının mesanelerinde artmış olduğu saptanmış ve bu artış mast hücre düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (56). İntestisyel sistit hastalarında adrenerjik nöronlarda ve sempatik sinirleri uyaran vazoaaktif intestinal polipeptid ve nöropeptid Y salınımını sağlayan sinir hücrelerinde de artış izlenmiştir (57). Rat modelinde fizyolojik stresin duyuşsal nöropeptidler aracılığı ile mesane mast hücrelerini uyardığı belirlenmiştir (58). Stres ile tetiklenen mesane semptomlarının oluşumunda mast hücrelerinin yolak oluşturduğu düşünülebilir.

Mast hücrelerinin epitelial hücre çoğalmasını inhibe ederek epitelial kaçağa neden olduğu ve mesane epitelizasyonunu engellediği doku kültür bulgularına dayanılarak belirlenmiştir (59). Östrojenin, substans P aracılığıyla mast hücrelerinden histamin salınımını arttırması kadınlarda MAS sıklığının artmış olması ile ilişkilendirilmiştir (60, 61). Mesane mast hücrelerinde östrojen progesteron reseptör sayısının orantısız olmasının da semptomatolojide etkili olduğu düşünülmektedir (62).

Mast hücreleri MAS ile ilişkilendirilmişse de antihistaminik tedavi ile elde edilen zayıf klinik yanıt göz önünde bulundurulduğunda etiyolojide primer neden

olarak düşünülmemektedir. Etiyolojideki birçok nedenin hasar sonucu mast hücre düzeyinde artışa neden olduğu ve degranülasyonun da son aşamada ağrıya neden olan ortak yolak olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

#### **2.1.4.4. Mesane Glukozaminoglikan Tabakası ve Epitelyal Geçirgenlik**

Parsons ve Hurst epitelyal geçirgenlik ve mesane yüzeyindeki glukozaminoglikan (GAG) bariyerinde meydana gelen defekt sonucu İS olduğu hipotezini 1990 yılında ortaya atmışlardır. Hyaluronik asit, heparin sülfat, heparin, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat major GAG gruplarını oluşturur. Heparin dışındakiler mesanede bulunurlar ve mesane epiteli üzerinde kesintisiz bir tabaka olarak uzanırlar (63). Glukozaminoglikanların oluşturduğu tabaka geçirgenliği sağlar ve adezyonu engeller. Ekzojen GAG verilmesi ile fonksiyonu arttırılabilir (64). Bu bariyerin yok olması ile enfeksiyona eğilim artar. İntraepitelyal afferent sinir uçlarında substance P ve ürotelyal hücrelerde nitrik oksit (NO) salınımı artar. Bu faktörlerin etkisi ile müköz membranlardaki damarlarda ve ürotelyumda vasodilatasyon nedeni ile kan akımı yavaşlar (65).

Parsons ve Hurst İS hastalarında ürik asit ve GAG ekskresyonunun normal popülasyondan daha az olduğunu göstermişler ve epitelyal kaçak sonucu bu maddelerin hücreler tarafından absorbe edildikleri hipotezini ortaya atmışlardır (66). Bushman ve ark. İS hastalarından alınan örneklerde (yıkantı suyu) DNA anöploidisi saptamışlardır ve bu durumu altta yatan epitelyal hücre anomalisi ile ilişkilendirmişlerdir (67).

Kedigillerde (hastalığın doğal yolla olduğu tek hayvan grubu) hidrodistansiyona cevaben ürotelyumda transepitelyal dirençte azalmayla birlikte üre ve su geçirgenliğinde artış izlenmiştir (68). Bariyer fonksiyonu etkilendiğinde idrardan kas dokusuna iritan madde geçişi duyuşal sinirlerin uyarılmasına neden olabilir. Kedigillerde İS varlığında mesane mukozasından spontan  $Ca^{++}$  geçişi normal mesane ile karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla bulunmuştur. Muskarinik reseptör duyarlılığındaki artış ile birlikte  $Ca^{++}$  artışı mesane düz kasında meydana gelen spontan kas kontraksiyonlarına neden olabilir; bu durum MAS/İS semptomatolojisi ile ilişkilendirilebilir (69). İnsanlarda İS hastalarında mesane ürotelyal hücrelerinde

karbakol duyarlılığında artış muskarinik sinyalizasyonda değişkenlik olabileceğini düşündürmüştür (70).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) mesane inflamasyonunda anahtar rol oynamaktadır ve MAS/İS hastalarında saptanan vasküler değişikliklerle yakın ilişki göstermektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve koreseptörleri (nöropilinler - NRPs) insan mesane epitelinde fazlaca bulunmaktadır. İnterstisyel sistit hastalarında NRP-2 ve VEGF down regülasyonu saptanmıştır (71). Nöropilinlerde GAG modifikasyonu yapılmasının VEGF/NRP sinyal sistemi düzenlenmesinde kritik rol oynadığı belirlenmiştir (72). Glukozaminoglikan eksikliğinin bu sinyal sistemini bozarak etki gösterdiğini akla gelmektedir.

Tamm-horsfall proteini (THP) ürotelyal geçirgenlik göstergesi olarak çalışılmış ancak birbirini destekleyen net sonuçlara ulaşılamamıştır (73, 74). Glukozaminoglikan anomalisi ve geçirgenlikte değişkenlik açısından yapılan ve GAG ve geçirgenlik yönünden farklılık saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (75, 76).

Bazı MAS/İS hastalarında epitelyal geçirgenlik artışı söz konusudur ama merkezi bir rol oynamamaktadır. Artmış mukozal geçirgenlik siklofosamid ilişkili mesane hasarı, bakteriyel infeksiyon gibi inflamasyon durumlarında da gelişir (77). Yaşlanmanın getirdiğı doğal bir süreç de olabilir (78). Henüz MAS/İS sürecinde primer rol oynayıp oynamadığı ya da inflamasyonun yol açtığı özgül olmayan bir bulgu olup olmadığı netlik kazanmamıştır.

#### **2.1.4.5. Üroepitelyal Hücre Proliferasyonunun İnhibisyonu: Antiproliferatif Faktör**

Kültür ortamında, normal mesane hücrelerinin İS hastalarının hücrelerine göre çok daha hızlı büyüdüğünün gösterilmesi İS hastalarında ürotelyum tarafından üretilen antiproliferatif faktörün (APF) keşfedilmesini sağlamıştır (79). Normal mesane hücreleri, İS, bakteriyel sistit, vulvovajinit ve asemptomatik kontrol grubu hastalardan alınan idrar örnekleri ile hazırlanan kültür ortamında değerlendirilmiş ve sadece İS hastalarından alınan idrar örneğinin hücre çoğalmasını inhibe ettiğı görülmüştür (80). Antiproliferatif faktör varlığı İS için sensitif ve spesifik bir faktör

olarak tanımlanmıştır (81). Renal pelvisten alınan idrar örneklerinde bulunmayıp mesaneden alınan idrar örneklerinde bulunması mesane ürotelyumu tarafından üretildiğini göstermiştir (82). Antiproliferatif faktörün azalmış heparin-bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) üretimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (83). İnterstisyel sistit hastalarında APF aktivitesinin mesane hücrelerinden artmış epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 üretimi ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir. İdrar APF, HB-EGF, EGF düzeylerinin İS hastalarının asemptomatik kontrol grubundan ayrılmasını sağladığı saptanmıştır (81, 84). Genetik yolla APF üretimi sonlandırılabilirse ya da ekzojen HB-EGF verilerek etkisi ortadan kaldırılabiliirse teorik olarak hastalık önlenabilir gibi görünmektedir. HB-EGF, mitojen aktive edilmiş kinaz yolağı aracılığı ile APF aktivitesini antagonize edebilir (85).

Bu bulguları destekleyecek, tanı ve tedavide gelişme sağlamak amacı ile çalışmalar devam etmektedir. İnsanlarda meydana gelen değişikliklere benzer hayvan modelleri oluşturulması patogenezin anlaşılması ve tedaviyi yönlendirmesi açısından önemlidir (86).

#### **2.1.4.6. Nörobiyoloji**

Duyusal sinirlerin, özellikle de ağrı liflerinin uyarılması substans P, nörokinin A ve kalsitonin gen ilişkili protein gibi nöropeptidlerin salınım yolu ile nörojenik inflamasyonu tetiklemektedir. Lökosit adezyonu ve doku ödemi de vasküler geçirgenlikte artışa yol açar. Nöropeptidler aracılığı ile mast hücre degranülasyonu geliştiği, ek inflamasyon mediatörlerinin salınımı sonucu da epitelyal yüzeyde hasar ve geçirgenlik artışının meydana geldiği belirlenmiştir (87). Ülseratif İS hastalarında subürotelyal dokuda ve detrüör kasında sinir liflerinde artış saptanmıştır (88). Küçük çaplı duyusal sinirlerin miksiyonun afferent yolunu oluşturmaktan ziyade ağrı duyusunun iletimini sağladığı ve inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (89). İnterstisyel sistit hastalarında sempatik aktivitede artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. İS hastalarında vazoaktif intestinal polipeptid ve nöropeptid Y metabolizmasındaki değişiklikler ve idrarda ve plazmada katekolamin düzeyindeki

artış saptanmıştır (57, 90). Ancak bu değişikliklerin İS'ye neden olup olmadığı ya da uzun süreli ağrı neticesinde oluşup oluşmadığı kesin olarak bilinmemektedir.

Refleks sempatik distrofi (RSD) afferent duyuşal sinir ile efferent sempatik nöronlar arasındaki anormal sinaptik aktivite sonucu gerçekleşir. Galloway ve ark. İS'nin de RSD'deki gibi artmış sempatik deşarj sonucu geliştiğini savunmuşlardır (91). Omurilikteki sinir hücreleri duyuşal uyarılara hipersensitif hale gelir ve ortaya çıkan anormal sempatik aktivite vazomotor regülasyon bozukluğu ile sonuçlanır. Vazokonstriksiyon ve ortaya çıkan iskemi de duyuşal uyarı olarak açığa çıkar ve siklusu devam ettirir. Refleks sempatik distrofide etkilenen ekstremitelerde akut inflamasyon bulguları izlenir. Başlatıcı uyarının hasara verilen inflamasyon yanıtı olabileceği, benzer bir mekanizmanın İS için de geçerli olabileceği sorusunu akla getirmektedir (92). Lumbar sempatik blokaj İS'li hastalarda ağrıyı azaltabilirse altta yatan patolojik mekanizma olarak geçerliliği artacaktır (93).

Başlatıcı bir neden olmaksızın, C liflerini uyarmaya yetecek sıklıkta ve şiddette tekrarlayıcı uyarı verilmesi kronik ağrıya neden olabilecek siklusu başlatabilir (94). Sık uyarı ile omurilik hücrelerinde atrofik değişiklikler izlenir ve ağrı hafızası gelişir. Bu, İS'nin altta yatan ve tedaviye dirençli olmasını açıklayan mekanizma olabilir (95)

Nörojenik inflamasyon bazı MAS vakalarında altta yatan neden ya da diğer başlatıcı faktörlere verilen yanıt sonucu ortaya çıkan cevap olabilir. Daha önce bahsedilen mast hücre aktivasyonu ve epitelyum kaçağı teorileri ile uyumlu bulgular izlenmektedir.

#### **2.1.4.7. Pelvik Organ Çapraz Sensitizasyonu**

Karın içi organların birbirine yakın yerleşiminden dolayı pelvik ağrının esas nedenini saptama zorlaşabilir. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem bozuklukları olan hastalarda altta yatan ortak nörohormonal mekanizmalar akla getirilmelidir. İnflamasyon, sinir hasarı, iskemi, periferik hiperaljezi, metabolik bozukluklar ve diğer patolojik durumlar etkilenen organının fonksiyonunu bozduğu gibi hasarlı bölgenin yakınında bulunan yapıları da etkiler (96).

Genel sensitizasyon sonucu kronik yorgunluk sendromu ve fibromyaljinin MAS/İS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genel sensitizasyon ve pelvik çapraz etkileşim bağırsak şikayeti olan hastalarda MAS/İS olmasını ve diyet düzenlenmesi ile MAS semptomlarında azalmayı açıklamaktadır.

#### **2.1.4.8. Nitrik Oksit Metabolizması**

İdrar nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin düzenlenmesi MAS'da immünolojik yanıtın düzenlenmesinde önemlidir. Ülseratif MAS/İS tanımlanmasında sistoskopinin yerini alabileceği öne sürülmüştür (97). Endojen olarak üretilmiş yüksek düzeylerde NO MAS/İS patogenezinde rol oynamaktadır ancak koruyucu olup olmadığı ya da hasarı arttırıcı rol oynayıp oynamadığı netlik kazanmamıştır (98).

#### **2.1.4.9. İdrar Anormallikleri**

Patogenez ile ilişkili mevcut teoriler bazı idrar komponentlerinin mesane duvarından çatlaklar aracılığı ile geçerek inflamatuvar cevabı başlattığını göstermektedir. Bu başlatıcı faktör normal insanlarda da bulunan ve sadece yatkınlığı olanlarda çeşitli mekanizmalarla yolakları aktifleştiren bir madde olabileceği gibi gerçek bir toksin de olabilir (99). Normal idrardaki transizyonel hücreler İS hastalarının idrarı ile kültür ortamında incelendiğinde daha yüksek oranda hücre ölümü izlenmektedir. Bu da bazı İS hastalarının idrarında toksik bir komponent olduğunu düşündürmüştür (100). Mesane kapasitesini arttırmak amacı ile mesane augmentasyonu uygulanan İS hastalarında bağırsak segmentinin idrara maruziyeti sonrası bağırsak segmentinde de histolojik değişiklikler izlenmiş ve bu durum İS hastalarının idrarında var olabilecek toksik komponentler lehine yorumlanmıştır (101).

İS hastalarında ısı duyarlı, sitotoksik etkili ürotelyal ve düz kas hücrelerine toksik etkili bir protein tespit edilmiştir (102). Ancak in-vitro ortamlarda sitotoksisite



tespit edilemeyen ve immünohistokimyasal değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (103).

#### **2.1.4.10. Genetik**

Monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre MAS konkordansının daha yüksek olması akla genetik yatkınlık olasılığını getirmektedir (104). Yetişkin kadınlarda MAS varlığında birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre MAS sıklığında 17 kat artış izlenmiştir (105).

Panik bozukluğu olanlarda ve birinci derece akrabalarında MAS sıklığının artmış olması MAS ile otonomik ve nöromusküler disfonksiyon bozukluklarının birlikte seyrettiği bir sendrom varlığını akla getirmektedir (106). 2008 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 13. kromozomun bu klinik ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (107).

İnterstisyel sistitli hastaların hücreleri kültür ortamında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gen ekspresyonu açısından bazı küçük farklılıkların tespit edilmesi genetik etkilerden ziyade çevresel etkenlerin ve post-translasyonel modifikasyonun daha etkili olabileceğini dşndrmştir (108). Mesane hücrelerinde meydana gelen epigenetik yeniden programla mekanizmaları ile bir tetikleyici varlığında MAS/İS ile uyumlu üroepitelyal, sinirsel ve mast hücre aktivitesinde değişiklikler meydana gelebileceği sonucuna varılmıştır. Bu tür fonksiyonel hastalıkların mekanizmasının aydınlatılmasında epigenetik modülasyon ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (109).

#### **2.1.4.11. Diğer Potansiyel Sebepler**

Hastalık patogenezi ile ilgili birçok teori ne sürülmüş ancak hiç biri bilimsel olarak kanıtlanamıştır (110). Stres, semptom ciddiyetini arttırsa da MAS/İS ile ilişkili başlatıcı bir faktör olduğunu destekleyecek veri yoktur (111). İnterstisyel sistitli kadın hastalar mental strese maruz kaldıklarında kalp hızları daha yüksek seyretmiş ancak laboratuvar ortamında otonom reaksiyonlarda önemli bir fark saptanmamıştır (112).

Lenfatik ve vasküler yapılardaki tıkanıklık veya anormalliğin olabileceği düşüncesi de sonuca varamamıştır (113). Pelvik taban kaslarının zayıflığı ve tedavisi ile MAS/İS semptomlarının azalması bazı çalışmalar ile gösterilmiştir (114-116). Erkeklerde pelvik taban zayıflığının kronik pelvik ağrı sendromu ile ilişkili olduğunun gösterilmesi benzer bir birlikteliğin MAS/İS hastalarında da olabileceğini akla getirmiştir ancak bu konuda direkt etiyolojik ilişkiyi destekleyecek bilimsel veri yeterli değildir (117).

### **2.1.5. Tanı**

MAS, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından infeksiyon ve semptomları taklit edebilecek başka patolojilerin yokluğunda, mesane dolumuyla birlikte olan suprapubik ağrıya eşlik eden artmış gün içi ve gece tuvalete çıkma sıklığı olarak tanımlanmaktadır (118). Ayrıca ICS, İS tanımının sadece tipik sistoskopik ve histolojik bulgular varlığında kullanımını önermiştir. Tanıda klinik şüphe en önemli basamaktır. Mesane dolumuyla artan ve sık idrara çıkmanın eşlik ettiği kronik pelvik ağrı olgularında ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.

ESSIC 2008'de tanı koyulurken dikkat edilmesi gereken hususları, ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalıkları ve MAS hastalığının sınıflandırmasını yayınlamıştır. En az bir üriner semptomun eşlik ettiği (persistan ani sıkışma hissi, pollaküri vb.), mesane kaynaklı olduğu düşünülen pelvik ağrı, baskı veya rahatsızlık hissinin 6 aydan uzun süredir var olması durumunda MAS tanısı konulması konusunda uzlaşma sağlanmıştır (9). Ani sıkışma hissinin tanımı Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından ani gelişen ve ertelenmesi güç işeme isteği olarak yapılmıştır (118). Ancak ani sıkışma hissinin aşırı aktif mesane tanımında yer alması dolayısıyla bir karışıklığa mahal vermemek için İS tanımından çıkarılmıştır.

İnterstisyel sistit hastalarında ani sıkışma hissi daha ziyade ağrıyı engellemek amaçlı bir durum iken aşırı aktif mesane hastalarında idrar kaçırma korkusu baskındır. İnterstisyel sistit hastalarında saptanan %14 oranında ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi normal popülasyondaki sonuçlarla benzer şekildedir (119). Ürodinamik inceleme yapıldığında sıklıkla azalmış mesane kapasitesi ve hipersensitivite dışında normal bulgular izlenir, kompliyansın normal olması da

hipersensitivite nedeniyle nonkompliyen noktaya kadar mesanenin doldurulmamasından ileri gelmektedir (120, 121).

Hematüri yokluğunda sitolojinin yeri tartışmalı olmakla birlikte eğer hasta 40 yaşın üstünde ve sigara öyküsü mevcut ise mutlaka yapılmalıdır (122). Teorik olarak MAS/İS kronik bir hastalık olduğundan bazı araştırmacılar başlangıç aşamasında değerlendirmenin geniş yapılmasını önermiştir. Buna göre ürodinamik incelemeler, genel anestezi altında sistoskopi ve hidrodistansiyon her hastaya yapılmalıdır. Biyopsi esnasında şüpheli görülen lezyonlardan biyopsi alınması gereklidir (123).

Semptomların diğer hastalıklarla karışabilmesinden dolayı MAS/İS tanısı için öncelikle klinisyenin bu hastalıktan şüphe etmesi gerekmektedir (124). Çeşitli skalalar geliştirilmiş olmakla birlikte bunlar tanısız değil de daha çok hastalığın derecesi, tedaviye yanıt veya yanıtızsızlığı ölçmede kullanılmaktadır (125, 126). Tanı konmadan önce mutlaka ayırıcı tanıya giren durumlar ekarte edilmelidir ve gereğinde sistoskopik olarak hidrodistansiyon ve biyopsi yapılmak suretiyle sınıflandırma yapılmalıdır.

Uzun yıllar önce tanı amaçlı kullanılan hidrodistansiyonun tedavi edici özelliği de olduğu hidrodistansiyon sonrası bazı hastaların semptomatik rahatlama tariflemesi ile keşfedilmiştir (127). Genel anestezi altında mesanenin 80 cm H<sub>2</sub>O basınçta 1 - 2 dakika bekletilip boşaltıldıktan sonra tekrar doldurulması esasına dayanan bu yöntemle glomerülasyon ve Hunner ülserleri görülebilmektedir (119). Glomerülasyonlar, MAS/İS semptomlarıyla birlikte olduğu durumlarda anlamlıdır (128).

Pelvik tümörler, vajinal atrofi, vulvodini, vestibülit, pelvik relaksasyon, pelvik adezyonlar, levator ani myaljisi ve tanı almamış kronik pelvik ağrı sendromu, geçirilmiş pelvik cerrahi, endometriozis gibi jinekolojik hastalıklar MAS/İS ile karışabilir (129-131).

Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar, kullanılacak araçlar ve Nordling tarafından önerilen ve genel kabul görmüş bir algoritma aşağıdaki tablolarda verilmiştir (9, 132) (Tablo 1 - 2) (Şekil 2).

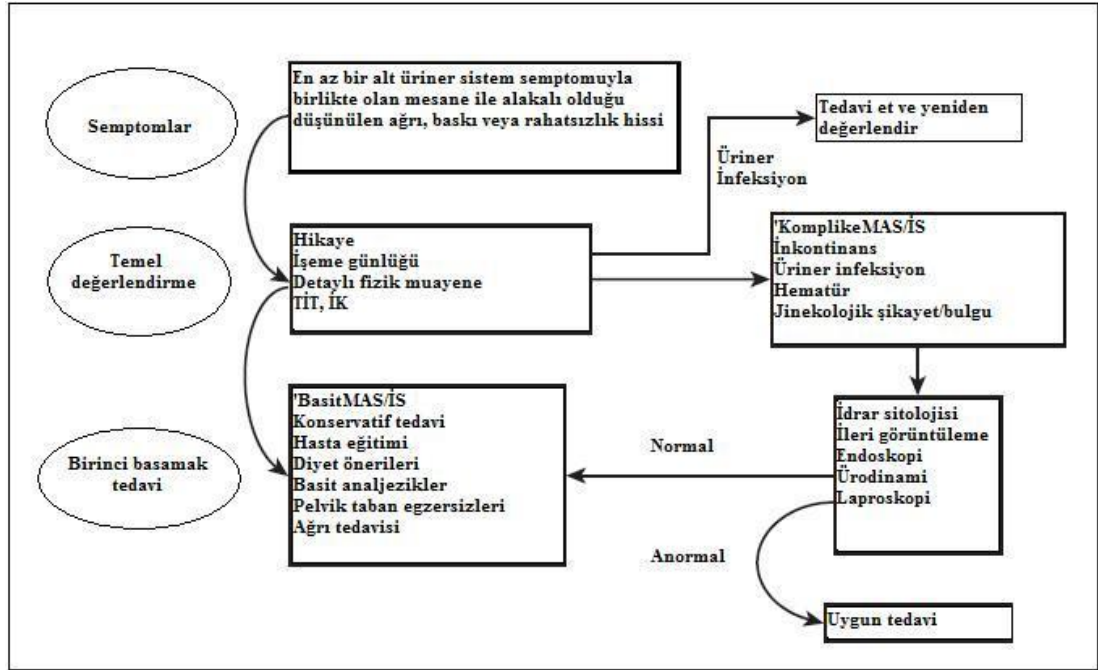
**Tablo 1.** MAS/İS ayırıcı tanısı ve tanı araçları

<b>Ayırıcı tanı</b>	<b>Tanı aracı</b>
Karsinoma in situ (CIS), mesane tümörü	Sistoskopi + biyopsi
İdrar yolu infeksiyonu (sık karşılaşılan etkenler)	Rutin idrar kültürü
İdrar yolu infeksiyonu (spesifik etkenler: Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium spp, Mycobacterium tuberculosis, Ureaplasma urealyticum)	Spesifik kültürler
Herpes simpleks virus ve Human papilloma virus infeksiyonları	Fizik muayene
Radyasyon öyküsü	Anamnez
Siklofosamid içeren kemoterapi öyküsü	Anamnez
Tiaprofenik asit içeren anti-inflamatuvar tedavi	Anamnez
Mesane boynu darlığı, nörojenik çıkım obstruksiyonu	Üroflovetri, Ultrasonografi
Mesane taşı	Görüntüleme, sistoskopi
Üreter alt uç taşı	Üst sistem görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi, intravenöz piyelografi), anamnez ve/veya hematüri varlığı
Üretral divertikül	Anamnez ve fizik muayene
Üregenital prolapsus	Anamnez ve fizik muayene
Endometriozis	Anamnez ve fizik muayene
Vajnal kandidiyazis	Anamnez ve fizik muayene
Jinekolojik kanserler	Fizik muayene
Yetersiz mesane boşaltımı (üriner retansiyon)	Ultrasonografi ile Post void rezidü ölçümü
Aşırı aktif mesane	Anamnez ve ürodinamik tetkikler
Prostat kanseri	Prostat spesifik antijen ve rektal muayene
Mesane çıkım tıkanıklığı	Üroflovetri ve basınç-akım çalışması
Kronik bakteriyel prostatit	Anamnez, fizik muayene ve idrar kültürü
Kronik abakteriyel prostatit	Anamnez, fizik muayene ve idrar kültürü
Pudental sinir sıkışması	Anamnez, fizik muayene ve sinir blokajı
Pelvik taban kaslarına bağlı ağrı	Anamnez ve fizik muayene

**Tablo 2.** ESSIC kılavuzlarına göre sınıflandırma

	Sistoskopik hidrodistansiyon			
	Yok	Normal	Glomerülasyon <sup>a</sup>	Hunner lezyonu <sup>b</sup>
<b>Biyopsi</b>				
Yok	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Yetersiz	XB	1B	2B	3B
Pozitif <sup>c</sup>	XC	1C	2C	3C

a: Sistoskopik glomerülasyon grade 2-3  
b: Glomerülasyondan bağımsız  
c: İnflamatuvar infiltrasyon/detrüssör mastositöz/granülasyon dokusu/intrafasiküler fibrozis



**Şekil 2.** MAS/İS tanı ve tedavi algoritması

### 2.1.6. İlişkili Hastalıklar

Son zamanlarda MAS tanımının ortaya konmasıyla birlikte bu hastalığın ağrı sendromlarıyla ortak bir paydaya sahip olabileceği yolunda teoriler öne sürülmüştür (133). İnterstisyel sistit tanısı alanlarda pelvik rahatsızlık hissi, sırt ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, abdominal kramp, bulantı, çarpıntı ve baş ağrısı

insidansı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (134). Yeni tanı almış hastalarda bu durumun mesane kanserine dönüşeceğine dair bir korku olabilir ancak hiçbir çalışmada İS'nin premalign bir lezyon olduğuna dair bir bulgu yoktur (135). Elbette iritatif semptomları olan hastaların olası bir mesane kanserini ekarte etmek amacıyla sistoskopik incelemeye tabi tutulması oldukça önemlidir.

İnterstisyel sistit ile birlikteliği en fazla olan hastalık %40 oranında görünen alerjilerdir. Bunu %27 oranıyla irritable bağırsak sendromu takip etmektedir. Fibromiyalji ise semptomların ortaya çıkışı, kronikliği, trisiklik antidepresanlara cevabı, demografik dağılımı gibi konularda MAS/İS hastalığına oldukça fazla benzemektedir (136). Kronik yorgunluk sendromu MAS/İS birlikteliği %20 gibi azımsanmayacak bir ölçüde saptanmıştır (137). Fokal vulvitis, Sjögren sendromu gibi bazı inflamatuvar ve otoimmün durumlarla da İS birlikteliğinin gözlendiği çalışmalar mevcuttur (138, 139).

## **2.1.7. Tedavi**

### **2.1.7.1. Konservatif Tedaviler**

Hastalara tanı konduktan sonra bazı klinisyenler tarafından denenen konservatif tedaviler içerisinde eğer hastaya daha önce verilmemişse antibiyotik tedavisi verilmesi makul bir yaklaşım olarak belirtilmektedir. Bunun için tercih edilecek ajanın doksisiklin olduğu belirtilmiştir (33). Stres azaltılması, egzersiz, ılık banyolar ve hastaların normal bir yaşam sürdürmesi yaşam kalitelerini artırmaktadır (140). Biofeedback, yumuşak doku masajı ve bir takım pelvik taban gevşetici egzersizlerin faydalı olabileceği söylenmiştir (115,141,142). Akupunktur da denenmiş olmakla birlikte başarılı sonuçlar bildirilmemiştir (143).

### **2.1.7.2. Diyet**

Sıkı diyetler günümüzde önerilmese de hastaların çoğu şikayetlerini arttıran yiyeceklerden kaçınmaktadırlar (144). Bunların içerisinde kafein, alkol, yapay tatlandırıcılar, acı biber, idrarı asidifiye eden yiyecekler (yabanmersini vb) yer almaktadır (145). Nguan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yiyeceklere

bağlı idrar pH'sı değişiminin hastaların subjektif ağrı skorları açısından farka yol açmadığı gösterilmiştir (146). Uluslararası Sistit Birliği (International Cytitis Association) tarafından önerilmiş olan 'Kaçınılması Gereken Yiyecekler Listesi' tabloda verilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Uluslararası Sistit Birliği tarafından önerilmiş olan 'Kaçınılması Gereken Yiyecekler'

Eski peynirler	Bakla	Tofu	Elma
Yoğurt	Lima fasulyesi	Soya fasulyesi	Kayısı
Çikolata	Soğan	Domates	Avokado
Muz	Kavun	Konserve, işlenmiş, tütülenmiş balık	Çay
Turunçgiller	Erik	Fındık	Meyve suları
Yaban mersini	Nar	Bira ve şarap dahil alkollü içecekler	Baharatlar
Üzüm	Ravent	Gazlı içecekler	Mayonez
Nektarin	Çilek	Kahve	Ketçap
Şeftali	Çavdar ekmeği	Sitrik asit	Hardal
Ananas	Mayalı ekmek	Monosodyum glutamat	Salça
Baharatlı yiyecekler	Salata sosu	Abur cubur	Yapay tatlandırıcılar
Soya sosu	Sirke	Keyif verici maddeler	Koruyucu maddeler
Renklendiriciler	Benzil alkol		Efedrin/Psödoefedrin
Sigara	Kafein		Bazı vitaminler
	Diyet hapları		

### 2.1.7.3. Oral Tedaviler

Birçok oral ajan tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı aşağıda irdelenmiştir.

### **2.1.7.3.1. Amitriptilin**

Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin MAS/İS oral tedavisinde temel unsurlardan biridir. Etki mekanizması 3 yolla açıklanabilir. Santral ve periferik bazı bölgelerde antikolinergik etkileri mevcuttur, serotonin ve norepinefrin gibi amin yapıdaki nörotransmitterlerin presinaptik sinir uçlarından aktif geri alınımını inhibe ederler ve muhtemelen antihistaminik etkinin santral yansıması ile sedatif etkileri vardır. Kuvvetli H<sub>1</sub> histaminergik blokör olmasının yanında  $\alpha$  adrenergik reseptör ve serotonin reseptörlerinin blokörüdür (147). Ayrıca  $\beta$  adrenergik reseptör stimülasyonu ile mesane düz kaslarının uyarılabilirliğini azaltarak mesane kapasitesinin artırılmasına katkı yapabilir.

Hanno ve ark. 1989 yılında yayınladıkları çalışmalarında hidrodistansiyon ve dimetilsülfoksit (DMSO) refrakter hastalarda oldukça iyi sonuçlar almıştır (148). Bu çalışmada sedasyonun en önemli yan etki olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde NIDDK tarafından organize edilen bir çalışmada plaseboya karşı %45'e %55'lik bir semptomatik iyileşme sağlanmıştır (149). Tedavi öncesinde hastaların yorgunluk, konstipasyon, ağız kuruluğu, artmış iştah ve baş dönmesi konusunda uyarılması gerekmektedir. Ayrıca doz titrasyonu yapmanın da bu yan etkileri azaltacağı unutulmamalıdır. Önerilen günlük doz 50 mg olmakla birlikte 25 - 150 mg arasında doz ayarlaması yapılabilir. Ayrıca McQuay ve ark. etkinin antidepresan etkiden bağımsız olarak birinci hafta içinde ortaya çıktığını belirtmişlerdir (150). Kontrendikasyonları ise uzamış QT sendromu, bi/trifasiküler blok, yeni geçirilmiş miyokart enfarktüsü, sık izlenen prematür ventriküler kontraksiyon varlığı, devamlı ventriküler aritmilerdir. Ortostatik hipotansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (151).

### **2.1.7.3.2. Diğer Antidepresanlar**

Duloksetin ile yapılan çalışmada klinik olarak anlamlı iyileşme sağlamadığı bulunmuştur (152). Doksepin + piroksikam ve desimipramine isimli antidepresanlarla yapılan çalışmalarda memnun edici sonuçlar alınmışsa da günlük kullanıma girmemiştir (153, 154).



#### **2.1.7.3.3. Antihistaminikler**

Histaminin İS ile ilişkisinin ortaya konduğu 1950'li yıllardan itibaren antihistaminiklerin kullanımı başlamıştır. Mast hücrelerinin İS ile ilişkisinin irdelenmesini takiben kullanımı artmışsa da NIDDK tarafından yapılan bir çalışmada klinik önemli cevap alınmadığı bulunmuştur (155, 156).

#### **2.1.7.3.4. Pentosan Polisülfat**

Parsons tarafından ortaya konan epitelyal geçirgenlik hasarı ve GAG tabakası teorisi sonrasında bir heparin analogu olan sodyum pentosan polisülfat (PPS) ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Pentosan polisülfat oral yolla alınan bir ilaç olmasına karşın %3 - 6 civarında idrara ekskrete edilmesi klinik kullanımı konusundaki rasyoneli oluşturmuştur (157). Çeşitli çalışmalarda günlük idrara çıkma sayısında, noktüri sayısında ve mesane kapasitesinde kısmi faydası gösterilmiştir (158). Yine Parsons tarafından genel yanıt açısından yapılan bir çalışmada %13 plasebo cevabına karşılık %28 PPS cevabı alınmıştır (159). Sant tarafından yapılan çalışmada ise hidrosizin ve PPS grupları arasında 6 ay sonunda anlamlı fark bulunamamıştır (156). Uzun dönemde, taşifilaksi ilaca cevap veren grupta nadir iken, klinik faydanın başlangıçta yanıt alınan hastaların %30'una kadar düşmesi düşündürücüdür (160). Yan etkileri geri dönüşümlü saç dökülmesi, diyare, bulantı, kızarıklıktır. PPS'nin hücrel sentezini arttırdığı MCF-7 meme kanseri hücre yolunu indüklediğinden meme kanseri açısından yüksek risklilerde ve menopoz sonrası kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır (161). Yanıt alınması için ortalama 3 - 6 aylık tedavi gerekmektedir. İntravezikal uygulamasının radyasyon sistiti ve siklofosamid aracılı sistit tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmekle birlikte İS açısından uç bir durum izlenimi vermektedir (162, 163).

### **2.1.7.3.5. İmmüsupresif İlaçlar**

#### **2.1.7.3.5.1. Siklosporin**

Uzun yıllardır doku naklinden sonra kullanılan siklosporin ile ilgili Forsell ve ark.'larının çalışmasında 3 - 6 ay arasında kullanılmış olan siklosporinin sık idrara çıkmayı, ortalama ve maksimum işenen hacimleri ve mesane ağrısını azalttığı gösterilmiştir (164). Bunu takiben yapılan uzun süreli bir çalışmada diğer tedavilere refrakter İS olgularında anlamlı iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (165).

#### **2.1.7.3.5.2. Diğer İmmüsupresif İlaçlar**

Suplatast tosilat interlökin-4 ve interlökin-5 sentezleyen T helper hücrelerini baskılayarak IgE ve eozinofiliyi engelleyen bir immün regülatördür. Ueda tarafından yapılan ilk çalışma ümit verici olsa da büyük ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar ile sonuçları desteklenmemiştir (166). Azatiopirin ve klorokin deriveleri ile yapılan eski bir çalışmada %50 klinik yanıt bildirilmiştir (167). Mikofenolat mofetil ile yapılan bir çalışma ise düşük ve konjenital malformasyonlarla ilişkisi nedeniyle durudurulmuş olmakla birlikte ara sonuçlar faydası olmadığını göstermiştir (168).

#### **2.1.7.3.6. Diğer ajanlar**

L-arjinin ile yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermekte olup şu an için semptomatik rahatlama sağladığına dair kanıt yoktur (169). Quercetin ile yapılan bir çalışmada faydası gösterilmiş olsa da ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir (170). Düşük doz metotreksat ise ağrı dışındaki parametrelerde fayda sağlayamamıştır (171). Sisteinil lökotrien-1 reseptör blokörü olan montelukast ile yapılan çalışmalarda faydası gösterilmiş olmakla birlikte özellikle detrusör mastositozlu olgularda ileri çalışmalara gereksinim vardır (172).

### **2.1.7.3.7. Analjezikler**

Ağrı palyasyonu MAS/İS gibi kronik ağrı sendromlarında tedavinin oldukça önemli bir parçasıdır. Başta NSAİİ olmak üzere opioid dışı birçok analjezik bu amaçla kullanılmıştır (173). Bu opioid dışı analjeziklerin en önemli dezavantajı ulaşabilecekleri bir maksimum analjezik doz sınırı olmasıdır. İlk olarak anti konvülzan olarak kullanılmış olan gabapentin ise başta diyabetik nöropati ve post herpetik nevralji olmak üzere birçok nöropatik ağrı durumunda kullanılmaktadır (174, 175). Gabapentin ve pregabalin kronik ağrı sendromu hastalarında da günlük pratikte oldukça sık kullanılan ajanlardır (176, 177). Opioid kullanımı ise son seçenek olarak her zaman akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu konuda genellikle bir ağrı uzmanından yardım almak faydalıdır (178). Tavan etki dozları olmadığından dozları yan etkilerine göre ayarlanmaktadır. Yan etkileri ise sedasyon, bulantı, hafif konfüzyon ve kaşıntıdır.

### **2.1.7.4. İntravezikal Tedaviler**

#### **2.1.7.4.1. Gümüş Nitrat**

İlk olarak 1885'te Mercier tarafından kullanılmaya başlanmış olan gümüş nitrat hakkındaki en somut çalışmayı Pool yayınlamıştır. Ortalama 7,6 aylık takipte %70 hastanın fayda gördüğünü belirtmiştir (179). Son yıllarda yapılan hayvan çalışmasında ise idrar histamin düzeyi ile mesane tümör nekroz faktör-alfa (TNF $\alpha$ ) ve mast hücre aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (180). Ancak günümüzde kullanımı çok nadirdir.

#### **2.1.7.4.2. Klorpaktin**

Aslında tamponlanmış bazik çözeltide bir hidroklorik asit derivesi olan klorpaktin ile ilgili çalışmalarda %50 - 72 arasında değişen oranlarla klinik başarı bildirilmiştir (14). Vezikoüreteral reflü varlığı bir kontrendikasyon yarattığından işlem öncesi sistogram çekilmesi gereklidir.

#### **2.1.7.4.3. Dimetilsülfoksit**

Günümüzde MAS/İS tedavisinde önemli ajanlardan birisi intravezikal DMSO instillasyonudur (181). Aslen DMSO bir kağıt hamuru ürünü ve lignin derivativesidir. Canlı bitkilerde ligninin biyolojik rolü, hücre duvarının selüloz ve diğer karbonhidratlarıyla mükemmel bir direnç ve dayanıklılığa sahip bir doku meydana getirmektedir (182). Farmakolojik etkileri içerisinde anti-inflamatuvar, analjezik, kas gevşetici etkileri, membran penetrasyonu, ve histamin salınımı olmakla birlikte mesane içi uygulamalarda histamin salınımını arttırdığı gösterilmemiştir (183). Alt üriner sistemin nosiseptif yollarını desensitize ettiği öne sürülmüştür (184). 1970'lerden beri DMSO ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve %70 - 93 arasında değişen oranlarda yanıt alındığı belirtilmiştir (185-187). Uygulama kolaylığı, düşük morbiditesi ve makul sonuçları ile DMSO MAS/İS hastalığı tedavisinde önemli bir yer edinmiştir (188).

#### **2.1.7.4.4. Glukozaminoglikanlar**

Ekzojen GAG verilmesinin hasarlı mesanelerde geçirgenlik üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir (189). Mesanenin kendi mukopolisakkarit döşemesini taklit edebilen heparinin antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra fibroblast proliferasyonunu inhibe edici, anjiyogenez ve düz kas proliferasyonunu uyarıcı etkileri bulunmaktadır (64). İlk olarak 1963 yılında Weaver ve arkadaşları tarafından kullanılmış olup DMSO ile birlikte kullanımı dahil olmak üzere birçok formu araştırılmıştır (190). Serum fizyolojik içinde verilmesi dışında alkalize lidokain ile birlikte verildiğinde daha iyi ağrı kontrolü yaptığı plasebo kontrolsüz çalışmalarda ortaya konmuştur (191). Ayrıca lidokain ve sodyum bikarbonat eklendiğinde daha iyi sonuçlar alındığı Welk ve ark. tarafından gösterilmiştir (192).

Bir diğer sülfatlanmamış GAG olan hyaluronik asit de çeşitli dozlarda kullanılmış olup %30 - 84 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir (193-195). Avrupa ve Kanada'da yaygın kullanımına rağmen kontrollü ve kör çalışmalarla etkinliği kanıtlanmamıştır (196). Kondroitin sülfat ise yine değişik çalışmalarda %33 ile %50 arasında yanıt oranlı ilk deneyimlerin ardından Nickel tarafından çok merkezli, açık etiketli çalışmada %60 cevap oranı ve uygun güvenilirlik bildirilmiştir

(197-199). Son yıllarda yapılan bir çalışma ile kondroitin sülfatın tüm kronik sistitli hastalarda ani sıkışma hissini, işenen hacimleri, noktüriyi azalttığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (200). Tüm GAG'lar kombine şekilde instille edilebilirler (201).

#### **2.1.7.4.5. Diğer ajanlar**

Doksozobisin, kromolin sodyum ile ilk sonuçlar başarılı gibi gözükse de daha detaylı ve uzun çalışmalar ile desteklenmediğinden günlük kullanıma girmemiştir (202, 203). İntravezikal BCG kullanımının da sorgulanmış ancak ilk çalışmalardaki %60'a varan başarı uzun dönem, randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir (204-206). Bu nedenle günümüzde İS tedavisinde kullanılmamaktadır. Oksibutin, rasiniferatoksin ile başarılı sonuçlar bildirilmişse de bugün MAS tedavisinde kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

#### **2.1.7.5. İntradetrüsör tedaviler**

Botulinum toksin, doz bağımlı şekilde kolinerjik inhibisyon yapabilir. Ayrıca analjezik özelliği de öne sürülmüştür (207). Akut hasar sonucunda oluşan duyuşal nörotransmitterlerin salınımını engellediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (208). İntravezikal uygulamanın ise afferent sinir uçlarından asetik asit-uyarılı kalsitonin geni ilişkili peptid salınımını engellediği yine hayvan deneylerinde belirlenmiştir (209). İnsan çalışmalarında ise 3. ayda izlenen %86 civarındaki başarı 5. ayda %26'ya gerilemiştir. Bunun nedeninin ise gelişen antikolar olabileceği önce sürülmüştür (210, 211). Şu aşamada botulinum toksinin dikkatli seçilmiş hastalarda kullanımı önerilmektedir (212).

#### **2.1.7.6. Nöromodülasyon**

Kronik ağrı sendromu olduğu düşünöldüğünde MAS/İS tedavisi için sinirsel uyarının hedef alınması zaten pelvik taban disfonksiyonunun ağrı sendromlarıyla olan ilişkisi bilindiğinden destek bulmuştur (213). Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyon (TENS) ağrının yönlendirilmesi

için çeşitli ağrı sendromlarında halihazırda kullanılmaktadır. Periferik elektrik stimülasyonunun öncelikli amacı segmenter inhibitör devreleri aktive ederek ağrının giderilmesini sağlamaktır. İkinci bir etki olarak pollaküri azalabilecektir (214). İlk olarak Fall ve ark. 1980 yılında bunu 14 İS hastasına uygulamış ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (215). Yine aynı araştırmacının çalışmasında ülseratif grupta %54'e varan düzelmeler bildirilmiştir (214). Ancak bazı çalışmalarda plasebodan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (143, 216). Sakral nöromodülasyon ise ilk olarak Tanagho ve Schmidt'in çalışmalarıyla ortaya çıkmış olup özellikle ağrı ve pelvik taban disfonksiyonu olan hastaların en iyi yanıtı verdiği gözlenmiştir (114, 217, 218). Hastanın fayda görüp görmediği test aşamasında denedikten sonra kalıcı prob yerleştirilir (219). Ortalama 14 aylık takip süresinin bildirildiği bir çalışmada başarı oranı %64 olarak bulunmuştur (220). Ancak %7 - 18 arasında değişen revizyon ve sık yeniden programlama gereksinimi bildirilmiştir (221, 222).

#### **2.1.7.7. Cerrahi Tedaviler**

İlk olarak denenecek cerrahi tedavi seçeneği aslında sıklıkla tanı amacıyla da kullanılan hidrodistansiyondur. Tanı amaçlı dolun yapıldıktan sonra yaklaşık 8 dakika mesaneye hidrodistansiyon yapılması gerekmektedir. Başarısı %12 - 43 arasındadır (223). İşlem esnasındaki anatomik kapasite ne kadar düşükse hastanın bundan fayda görme şansı da o denli azdır. Elbette bütün oral ve intravezikal tedavi alternatiflerinin işe yaramadığı bir grup hasta mevcuttur. Bu grup hastalar için augmentasyon sistoplasti, sistektomi, supravezikal diversiyon gibi seçenekler vardır. Augmentasyon sistoplasti ile hastaların %74'ü tam remisyona ulaşmaktadır (224). Hangi bağırsak segmentinin optimal olduğuna dair net bilgi olmamakla birlikte daha geniş ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (225).

## **2.2. Hemorajik Sistit**

Hemorajik sistit mesane değişici epitelinde toksin, patojen, radyasyon, ilaç vs. etkisi ile meydana gelen hematüri ve iritatif işeme semptomları gibi alt üriner

sistem semptomları ile seyreden klinik durum olarak tanımlanır. Genellikle bakteriler ve virüsler infeksiyöz nedenleri oluştururken infeksiyon dışı nedenler içerisinde özellikle pelvik radyasyon ve/veya kemoterapi uygulaması başta gelmektedir (226).

Etkilenen bazı hastalarda asemptomatik mikroskopik hematüri izlenirken bir kısmında pıhtılı gros hematüri ve sonucunda üriner retansiyon izlenebilir. Kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalar sıklıkla CyP ve radyasyona maruz kaldıklarından hemorajik sistit bu grupta daha sık izlenmektedir. Kanser tanısı almış ve kemoterapi uygulananlar immün yetmezlik durumunda olduklarından infeksiyon açısından risk altındadırlar.

Hemorajik sistite neden olabilecek ilaçlara ve işlemlere karşı hastaları korumak esastır. Onkoloji hastalarını takibeden hekimlerin hemorajik sistitten korunma yöntemleri konusunda bilgili olmaları gereklidir. Tedaviye etiyoloji, kanama ve semptom ciddiyetine göre karar verilir (227).

### **2.2.1. Patofizyoloji**

Hemorajik sistit mesane değişici epitelinin ve damarların toksin, virüsler, radyasyon, kemoterapötik ajanlar başta olmak üzere ilaçlar, bakteriyel infeksiyonlar ve diğer hastalıkların etkisi ile hasarlanması sonucu meydana gelir. Histolojik olarak mesane duvarında yoğun inflamasyon, infiltrasyon ve fibrozis gibi nonspesifik bulgular izlenir.

### **2.2.2. Etiyoloji**

Hemorajik sistit etiyojisinde infeksiyöz ve infeksiyon dışı nedenler yer alır. İnfeksiyon dışı nedenler arasında pelvik radyasyon ve kemoterapötik ajanlar (CyP, ifosfamid) başta gelmektedir. Anilin ve toluidin deriveleri gibi kimyasal maddeler hemorajik sistit etiyojisinde daha az karşılaşılan nedenlerdir. Nadiren penisilin, danazol gibi ilaçlar da hemorajik sistiti tetikleyebilir. Salmonella typhi ilişkili besin zehirlenmeleri ve uzamış uçak seyahati (Boon hastalığı) bildirilen çok nadir sebepler arasında yer alır (228, 229).

Değerlendirmede infeksiyöz etiyoloji öncelikli olarak akla gelmelidir. Pelvik radyasyon ve kemoterapi kullanımında infeksiyöz nedenler tetikleyici olarak altta yatan faktör olabilir. Bakteri, mantar, parazit ve özellikle virüs etkenli infeksiyon durumu immün yetmezlikli hastalarda sıklıkla hemoraji ile komplike olur. Escherichia coli, Adenovirüs tip 7, 11, 21, 35, Papovavirüs, İnfluenza A bildirilmiş etkenlerdir (230).

#### **2.2.2.1. Siklofosfamid - İfosfamid İlişkili Sistit**

CyP ve ifosfamid onkolojik hastalarda en sık hemorajik sistit nedenidir (231). Ürotoksisiteleri karaciğer metaboliti olan ve idrara salınan akrolein ile ilişkilidir (232). İfosfamid ilişkili hemorajik sistit genelde CyP ilişkili hemorajik sistitten daha kötü seyirlidir (233). Akroleine ek olarak TNF $\alpha$  ve interlökin-1 $\beta$  salınımına yol açarak NO açığa çıkmasına sebep olur ve epitelyal hasarı artırır (234). Mesane rezervuar görevi gördüğünden akrolein ile temas süresi uzundur. CyP ilişkili yan etki görülme insidansı %2 - 40 arasında değişmektedir ve toksisite doz bağımlıdır.

Bu ajanlar kemik iliği nakli, lenfoma, lösemi ve bazı solid tümörlerin tedavisinde kullanılırlar (235). Hematüri genellikle tedavinin hemen ardından başlamakla birlikte daha geç başlangıçlı olgular da bildirilmiştir (236). CyP'nin mesane kanseri ile de ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (237).

CyP ilişkili hemorajik sistit dehidrate hastalarda daha sık görüldüğünden hastaların tedavi esnasında iyi hidrasyonunun sağlanması ve üretral kateter uygulanması önerilmektedir (238). Devamlı mesane irrigasyonu akroleinin mesaneden atılımını hızlandırmak amacıyla kullanılabilir (239).

#### **2.2.2.2. Radyasyon İlişkili Sistit**

Prostat, kolon, serviks veya mesane kanseri nedeni ile takip edilen hastalar sıklıkla pelvik radyasyona maruz kalmaktadırlar. Pelvik radyoterapi alan hastaların yaklaşık %25'inde mesane ilişkili komplikasyonlar izlenir. Doz ve uygulama alanının genişliği radyasyon sistiti gelişme ihtimali ile doğrudan ilişkilidir. Kümülatif etki nedeni ile daha önce radyasyon maruziyeti olanlar artmış risk grubundadırlar.



İnfeksiyon, mesane çıkım tıkanıklığı ve enstrümantasyon radyasyon sistitini arttırabilen faktörlerdir (240).

### **2.2.2.3. İlaç İlişkili Sistit**

#### **2.2.2.3.1. Penisilinler**

Metisilin, karbenisilin, tikarsilin, piperasilin, penisilin V hemorajik sistit ile ilgili olduğu bildirilen ajanlardır. İlacın kullanılmaya başlanmasından 2 hafta sonrasına kadar semptomlar gelişebilir. Bu durumda kullanılan ilaç hemen kesilmelidir. Penisilin ilişkili hemorajik sistitin immün aracılı hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir ve hastaların idrarında eozinofiliye sıklıkla rastlanmaktadır (241, 242).

#### **2.2.2.3.2. Danazol**

Semisentetik bir anabolik steroid olan danazol tedavisi herediter anjioödemli olan hastalarda hemorajik sistite neden olmaktadır. Hemorajik sistit oluşumu semptomsuz uzun bir süreyi takiben meydana gelmektedir. Bir çalışmada hematürinin tedaviden 30 - 77 ay sonra geliştiği bildirilmiştir ve danazolün kesilmesi ile hematüri gerilemiştir. Doz ve hemorajik sistit ciddiyeti arasında ilişki bulunmamıştır. Oluşum mekanizması belirsizdir (243).

#### **2.2.2.3.3. Diğer ilaçlar**

Hemorajik sistit ile ilişkili olduğu kısıtlı çalışmalarla bildirilmiş ajanlar şunlardır: temozolomid, bleomisin, tiaprofenik asit, allopurinol, metaqualon, metenamin mandalat, eter, gentian viyole, intravezikal asetik asit (244, 245). Eter, foley kateterlerin balonunun indirilemediği durumlarda balonu patlatmak amaçlı enjekte edilmektedir. Mesanenin SF ile dolu olmaması sonucu eterin mesaneye teması akut hemorajiye, uzun dönemde ise mesane kapasitesinde azalmaya ve irritatif işeme semptomlarına neden olmaktadır (246).

#### **2.2.2.4. Kimyasallarla İlişkili Sistit**

İnfeksiyon saptanmayan hemorajik sistit olgularında bazı ürotoksik kimyasallarla ilişki bulunmuştur. Boyalar, dolmakalemlerde bulunan anilin deriveleri ile pestisid ve ayakkabı boyasında bulunan toluidin bu grupta yer alır. Bu ajanlara genellikle mesleksi maruziyet mevcuttur. Genelde kendini sınırlayıcı bir klinik izlenir ve maruziyetin kesilmesi tedavinin temelini oluşturur. Bu maruziyet ayrıca değişici hücreli karsinom riskini de beraberinde getirmektedir. Gros hematüri izlenmesi ise bu olasılığı arttırmaktadır (247).

Bir pestisid olan klordimeformun inhalasyonu, sindirim yolu ile veya deri ile teması hemorajik sistite neden olabilmektedir. Toksik etkisini bir anilin türevidir olan 2-metilanilin adlı metaboliti ile gösterir. Neden olduğu klinik kendini sınırlayıcıdır ancak mesane kanseri ile ilişkisi bilinmemektedir (248).

#### **2.2.2.5. İnfeksiyöz Sistit**

İmmün sistemi baskılayıcı tedavi uygulanan hastalarda kemoterapi nedeni ile veya böbrek, mesane, üretradaki dominant virüslerin aktivasyonu sonucu hemorajik sistit gelişme riskinde artış söz konusudur (230, 249). BK polyomavirus ve adenovirüs 7, 11, 34, 35 en sık tanımlanan ajanlardır (250-252). Sitomegalovirüs, JC virüs ve herpesvirüs saptanan diğer etkenlerdir (253, 254).

#### **2.2.3. Klinik Bulgular**

Hemorajik sistit nedeni ile başvuran hastaların genellikle radyasyon maruziyeti veya kemoterapi öyküsü vardır. Başvuru şikayetleri ani sıkışma hissi, hematüri, dizüri, yeni başlayan idrar kaçırma ve bazı vakalarda karın ağrısı olabilir. Bazı hastalar ise suprapubik rahatsızlık hissi, idrar sıklığında artış ve mesaneyi boşaltmada yetersizlik hissinden şikayetçilerdir.

Fizik muayenede suprapubik bölgede dolgunluk, hassasiyet, kostovertebral açığı hassasiyeti saptanabilir. Hastalarda mikroskopik hematüriden pıhtılı gros hematüriye kadar değişen bulgular görülebilir.

#### **2.2.4. Tanı**

İnfeksiyon dışı hemorajik sistit tanısı için bakteri ve virüs açısından negatif kültür elde edilmesi gereklidir. Uygun şekilde alınmış idrar kültüründe üreme saptanması antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektirir. Ampirik tedavi kültür duyarlılık sonucu uygun olan antibiyotik ile değiştirilmelidir. Viral kültür, mesane biopsi örneklerinin elektron mikroskopik incelemesi ve enzyim linked immunosorbent essay (ELISA) ise viral ajanların tespiti için yapılması gereken tetkiklerdir.

Tüm hastalarda hemogram, bazal metabolik profil ve koagülasyon parametreleri değerlendirilmelidir. Üst üriner sistem ve mesane görüntülemesi tüm hemorajik sistitli hastalarda önerilmektedir. Ultrasonografide hidronefroz veya yüksek şüpheli bir durum varlığında bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ileri inceleme yapılmalıdır. Renal fonksiyonları normal ise BT ürografi birçok hastada tanısal bilgi sağlar. Sistoskopi tüm hastalarda yapılmalıdır. Bahsedilen tetkiklerle sonuç alınamadığı ancak şüphenin devam ettiği durumlarda retrograd üreteropyelografi ve üreterorenoskopi gerekebilir (255).

#### **2.2.5. Tedavi**

##### **2.2.5.1. Başlangıç Tedavisi**

Hemorajik sistitin (özellikle CyP ilişkili) en iyi tedavisi korunmadır. Yeterli hidrasyon, mesane irrigasyonu ve mesna kullanımı önemli yaklaşımlardır. Üriner sistem infeksiyonlarının zamanında tespiti ve tedavisi de önemli bir koruyucu yaklaşımdır. Bakteriyel idrar kültüründe üreme olmadığı görülünceye kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Viral ve bakteriyel kültür sonuçları spesifik tedaviyi yönlendirir. Kimyasal ajanların tetiklediği bir durum varsa ajanın uzaklaştırılması esastır. Bu aşamada platelet veya pıhtılaşma ürünlerinin transfüzyonu gerekebilir. Tıkayıcı pıhtı yoksa ve hasta rahat işyebiliyorsa yakın takip ile hidrasyon gereken tek tedavidir. İşemede zorluk olması pıhtının mesane

çıkışını tıkadığını düşündürür ve pıhtının çıkarılması gereklidir. Pıhtı nedeni ile mesane çıkım tıkanıklığı ürosepsise, mesane rüptürüne ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Üretral veya suprapubik yolla diversiyonu takiben irrigasyon yapılmalıdır. Pıhtı temizlenince SF ile devamlı mesane irrigasyonuna başlanmalıdır. Devamlı mesane irrigasyonu manuel irrigasyon gibi pıhtı temizlenmesini sağlamaz ancak yeni pıhtı oluşumunu engeller. İrrigasyon solüsyonu olarak steril sıvı tercihen de kırmızı küreleri ve pıhtıyı erittiğinden NaCl tercih edilmelidir. Mesanenin fazla gerilmemesi ve rüptüre olmaması açısından dikkatli olunmalıdır. Eğer hematüri devam ederse 3 yollu üretral kateter yerleştirilerek devamlı irrigasyon yapılmalıdır. Devamlı irrigasyona başlanmadan önce mesanenin aşırı gerilmesini ve olası rüptürü engellemek amacı ile tüm pıhtılar temizlenmelidir.

#### **2.2.5.2. İnvaziv Tedaviler**

Kateter ile pıhtı temizlenmesi mümkün değilse anestezi altında ve antibiyotik tedavisi eşliğinde sistoskopi ile pıhtı çıkarılması gereklidir. Mesane epitelinin incelenmesi ve şüpheli alanlardan biopsi alınması da bu sırada gerçekleştirilebilir.

Epsilon aminokaproik asit (Amicar®) bu aşamada kanamayı durdurmak amacıyla oral veya intravenöz yolla kullanılabilir. Üriner ürokinaz aracılığı ile pıhtının lizisini sağlar. Üst üriner sistem kanaması olanlarda yoğun pıhtı oluşuma neden olarak üretral obstrüksiyon sonucunda böbrek kaybetme riski nedeni ile kullanımı kontrendikedir (256).

Devam eden masif hematürisi olan hastalar fiziksel aktiviteyi kısıtlamalıdır. Hospitalize edilerek tetkikleri devam etmelidir. Hastanın hidrasyonu takip edilmeli ve katater çekilinceye kadar hematüri tekrarı, pıhtı oluşumu ve kateterin tetikleyebileceği üriner sistem infeksiyonu açısından izleme alınmalıdır. Onkolojik hasta grubunda da benzer takip yapılmalıdır.

Refrakter hemorajik sistit durumunda ise sistostomi, perkütan nefrostomi ile drenaj, hipogastrik arter embolizasyonu, ileal konduit diversiyon, kütanöz üretrastomi ve sistektomi uygulanabilecek cerrahi yöntemlerdir.

Neodymium-doped yttrium aliminium garnet (Nd:YAG) lazer ile fulgurasyon hemorajik sistit vakalarında kullanılmaktadır. Tekrar eden seanslar gerekebilir.

Green-light lazer de radyoterapi sonrası gelişen telenjektazilerin koagülasyonunda yardımcı olabilir.

Yumuşak doku travması sonucu gelişen kanama kontrolü için kullanılan ajanlar hemorajik sistitte de kullanım alanı bulmaktadır. Argon ışın koagülatörler, aktive trombin ve fibrin ajanları (Evicel®, FloSeal®), anjiogenez inhibitörleri (özellikle CyP ilişkili hemorajik sistitte) bu grupta yer alır (257-259).

#### **2.2.5.2.1. İntravezikal Tedaviler**

Bahsedilen yöntemlere rağmen hematüri devam ediyorsa Carboprost, %1 - 2'lik alüminyum veya gümüş nitrat ile mesane irrigasyonu yapılabilir. Bu ajanlar sağlam mesane duvarı varlığında emilmezler ancak basıncın etkisi ile sistemik dolaşıma kısmen geçebilirler. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda alüminyum ensefalopatiye ve asidoza neden olabilir bu nedenle tedavi esnasında serum alüminyum düzeyi ölçümü önerilir (260). Carboprost (prostaglandin F2) uterin kanamada FDA onaylı olarak kullanılmaktadır. Damar düz kas kontraksiyonunu uyararak etki gösterir. CyP ilişkili hemorajik sistitte mesane irrigasyonunda kullanılmaktadır. Prostaglandin E1 ve E2 vazodilatasyona neden olarak mesaneye kan akımını artırır ve ağrıyı azaltır (261). Ciddi refrakter hematüri varlığında formalin instillasyonu yapılabilir. Öncesinde sistografi ile reflü olmadığından emin olunmalıdır. Reflü varlığında fibrozis, papiller nekroz ve üretral obstruksiyona neden olabilir (262, 263).

#### **2.2.5.2.2. Etkene Yönelik Tedaviler**

##### **2.2.5.2.2.1. Radyasyon İlişkili Sistitte Tedavi**

Radyasyon ilişkili hemorajik sistitte koruyucu bir yöntem olmamakla beraber pentosan polisülfat ile çalışmalar yapılmaktadır.

Amifostine (Ethyol®) etkisi tartışmalı ve klinik çalışmalarda radyasyon hasarından korunmak amacı ile kullanılan bir ajandır. Aktif metaboliti ile sisplatinin neden olduğu nefrotoksisteyi azaltmada ve radyasyonun normal hücrelerdeki zarar verici etkisini azaltmaktadır (264). Radyasyon sistiti başladıktan sonra hiperbarik

oksijen tedavisi ve konjuge östrojen terapilerinin kullanımı kısıtlı etkinliğe sahiptir (265, 266). Antikolinergik ve antispazmotik ilaçlar karın ağrısı ve ani sıkışma hissini azaltmada etkilidir.

Mesane çıkış yolu obstrüksiyonu varlığında alfa bloker ve/veya 5-alfa reduktaz inhibitörü kullanımı ve/veya cerrahi girişim düşünülebilir. Parenteral kullanımı olan WF10 geç başlangıçlı (>3 ay) radyasyon ilişkili hemorajik sistiti önlemede kullanılan bir ajandır ve faz II çalışmaları devam etmektedir (267).

#### **2.2.5.2.2.2. Siklofosamid – İfosamid İlişkili Sistitte Tedavi**

CyP toksisitesi mesna, N-asetilsistein, amifostine ve pentosan polisülfat sodyum kullanımı ile azaltılabilir (268). Mesna akroleine bağlanarak stabil thioester bağları oluşturur. N-asetilsistein CyP etkinliğini azalttığından çok tercih edilmemektedir. Mesna p.o. ve i.v. kullanılabilir. CyP ve ifosfamide kemoterapisi uygulanacak olanlarda rutin kullanımı önerilmektedir. CyP ile birlikte mesna kullanmasına rağmen hemorajik sistit gelişenlerde mesnanın kesilmesi önerilmektedir. CyP kullanımı sırasında hemorajik sistit gelişmesine de yaşam boyu mesane kanseri riskinde 9 kat artış söz konusudur. Mesna kullanımı ve mesnaya ilaveten deksametazon kullanımı bu riski azaltır (269). Hiperbarik oksijen tedavisi ve konjuge östrojen kullanımı orta derecede etkilidir (270, 271). Granülasyon dokusu ve neovaskülarizasyon oluşumunu sağlayarak vazokonstriksiyona neden olduğu ve kanamayı azalttığı düşünülmektedir. Aktif kanser, aktif viral infeksiyon, pnömotoraks, doksorubisin ve sisplatin tedavisi alıyor olmak ve kulak rekonstrüksiyonu uygulanmış olması kontrendike durumları oluşturur.

#### **2.2.5.2.2.3. Viral Sistitlerde Tedavi**

İmmün yetmezlikli hastalarda viral nedenlerle hemorajik sistit geliştiğinde immünsüpresyon azaltılmalı ve beraberinde antiviral ajanlar kullanılmalıdır (272, 273). İntravezikal hyaluronat BK virüs, risperidon da JC virüs etkenli hemorajik sistit tedavisinde kullanılmaktadır (196, 274). Siprofloksasinin BK virüs yükünü azalttığı bildirilmiştir (275). Kemik iliği transplantasyonu durumunda mesna ile birlikte

devamlı mesane irrigasyonu, hidrasyon ve idrar alkalizasyonu hemorajik sistit gelişimini önleyebilir (276). Kemik iliği transplantasyonu uygulanmış bireylerde sıklıkla latent infeksiyon nedeni gelişen hemorajik sistit tedavisinde faktör VII, faktör XII, EGF ve carboprost kullanımının etkin olduğu bildirilmiştir (277-280).

### **2.2.5.2.3. Cerrahi Tedaviler**

Cerrahi işlemler medikal tedavinin başarısız olduğu vakalar için saklanmalıdır. Diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu vakalarda selektif veya süperselektif hipogastrik arter embolizasyonu düşünülebilir. Ancak çoğu vakada yaygın venöz kanama olduğundan embolizasyon kanamayı kontrol etmede istenen etkiyi sağlamamaktadır (281). Kanama kontrolü amaçlı yapılan üriner diversiyon operasyonlarının yaklaşık yarısında daha sonra sistektomi gerektiğinden diversiyon ile eş zamanlı sistektomi önerilmektedir (282).

Sistektomi ağrının kontrolü için gerekli olabilir ancak hastalar genelde kemoterapi veya radyasyon nedeni ile düşük durumda olduklarından bu işlem ciddi risk taşır (283). Yeni mesane ile birlikte kateterizasyona uygun poşların oluşturulması ya da ileum augmentasyon ile birlikte subtotal sistektomi ciddi olgularda cerrahi seçenekleri oluşturur.

Kanser nedeni ile yapılan sistektomilerde kadınlarda anterior ekzentasyon erkeklerde sistoprostatektomi uygulanırken hemorajik sistit gibi benign nedenlerle uygulanacak cerrahi daha konservatif olmalıdır. Basit sistektomi kullanılan standart yöntemdir. Konduit için uygun segment seçimi etiyolojiye göre yapılmalıdır. Radyasyon ilişkili sistit durumunda transvers kolon radyasyon alanında bulunmadığından kullanılacak en iyi seçenektir.

## **2.3. PRGF / PRP (Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma / Plateletten Zengin Plazma)**

### **2.3.1. Tanım**

PRGF belirli hacimdeki PRP'den hazırlanan, otolog plazma proteinleri ile karışık ve lökositleri uzaklaştırılmış trombosit zengin plazma olarak tanımlanır (284). PRP ise birim hacimde barındırdığı trombosit konsantrasyonun ortalama

değerden daha yüksek olduğu otolog plazmadır. PRGF ve PRP platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi yara iyileşmesi ve doku tamiri ile ilgili büyüme faktörleri ile fibrin, fibronektin ve vitronektin gibi hemostaz ve adhezyonu sağlayan plazma proteinlerini içinde bulundurur (284-286). (Tablo 4) Klinik olarak etkin PRP tanımı ‘normal trombosit konsantrasyonunun en az dört katı trombosit içeriği olmalıdır’ şeklindedir. İyi hazırlanmış bir PRP örneğinin 5 ml’inde optimal 1,000,000 trombosit/μl bulunmalıdır (287, 288).

**Tablo 4.** PRP içinde bulunan bazı büyüme faktörleri ve görevleri

Büyüme faktörü	Kaynak	Fonksiyon
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü	Trombositler	Hücre replikasyonu ve anjiogenezin stimülasyonu, fibroblastlar için mitojen etki
Vasküler endotelial büyüme faktörü	Trombositler	Anjiogenez
Transforme edici büyüme faktörü – β1	Trombositler	Fibrozis ve hücre rejenerasyonu arasında anahtar regülatör
Fibroblast büyüme faktörü	Trombositler	Myoblast proliferasyonunu stimülasyonu ve anjiogenez
Epidermal büyüme faktörü	Trombositler	Mezenşimal ve epitelyal hücre proliferasyonu, diğer büyüme faktörlerinin güçlendirilmesi
Hepatosit büyüme faktörü	Plazma	Anjiogenez, endotelial hücreler için mitojen, antifibrotik
İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1	Plazma	Fibroblast stimülasyonu, büyüme ve tamire aracılık

### 2.3.2. Tarihçe

Büyüme faktörleri ilk olarak 1990’lı yıllarda maksillofasial cerrahi ve plastik cerrahide kullanımı ile popüler hale gelmiştir (287). Ortopedide ise son on yılın erken dönemlerinde kemik greftleri ile birlikte spinal füzyon ve kırık iyileşmesini



hızlandırmak amacıyla başlamıştır (288). Ayrıca günümüzde PRP, baş-boyun cerrahisi, otolaringoloji, kardiyak cerrahi, oral cerrahide kullanım alanı bulmuştur (287). Kemik iyileşmesini hızlandırma konusundaki potansiyel faydaları üzerine tartışmalar halen devam etse de, kas ve tendon yaralanmaları ve dejenerasyonlarının tedavilerinde PRP enjeksiyonu kullanımı gün geçtikçe artan klinik ve laboratuvar kanıtları ile desteklenmektedir (289).

### **2.3.3. Etki Mekanizması**

PRP etkisini platelet aktivasyonunu takiben bu büyüme ve farklılaşma faktörlerini salgılanmasıyla gösterir. Bu faktörler birbiriyle etkileşebilir, farklı dokularda farklı etki gösterebilir, etkisini gösterirken iyileşme ortamından da etkilenebilir. Yetişkin mezenkimal kök hücreleri, osteoblastlar, fibroblastlar, endotelial ve epidermal hücreler PRP'deki büyüme faktörleri için spesifik hücre membran reseptörleri sentezlerler. PRP'nin bu büyüme faktörleri aracılığıyla birçok hücreyi aktive ederek yumuşak doku ve kemik iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir (290, 291). Sistemik dolaşıma geçişi sorgulanarak yapılan bir çalışmada serum EGF düzeyinde geçici bir düşüş dışında dolaşımdaki sitokin konsantrasyonunda değişiklik izlenmemiştir (292). Bütün bu kanıtlara rağmen PRP'nin tam biyolojik içeriği ve net etkisi henüz tam olarak anlaşılammıştır (290). PRP içinde bulunan büyüme faktörleri iyileşmeyi uyarır ve düzenler, hücresele düzeyde de mitogenez, kemotaksi, farklılaşma ve metabolizmayı düzenlerler (293). Makrofaj, monosit, nötrofil migrasyonunu sağlar ve aynı zamanda makrofajlardan İnterlökin-1 salınımını baskılayarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da inhibe eder (294, 295). Bu iki yönlü etki mekanizması tamiri kolaylaştırıp doku yıkımını en aza indirerek iyileşme sürecini hızlandırır.

Kajikawa ve ark. yakın zamanda PRP'nin dolaşımdan sağlanan hücrelerin enjeksiyon sahasına mobilize olmasını uyardığını ve tip I kollajen üretimini uyardığını bildirmiştir (4). PRP içinde bulunan lökositlerin etkisi tartışmalıdır. İn vitro kanıtlar iskelet kası myotüplerinde nötrofil aracılıklı doğrudan yaralanma göstermiştir. Bu durum matriks metalloproteinazları ve nötrofiller tarafından salınan

reaktif oksijen türlerinin var olan doku hasarını şiddetlendirebileceğine işaret etmektedir (296).

Yapılan çalışmalarda PRP ile muamele edilmiş hayvan modellerinde daha fazla hücre proliferasyonu ve anjiogenez olduğu gösterilmiştir (288). Virchenko ve Aspenberg tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada PRP'nin tendon tamirinde başlangıç enflamatuvar fazı hızlandırabileceği ve erken mekanik yükleme için hücreleri daha hazır duruma getirebileceği sonucuna varılmıştır (297). İskelet kasında, PRP'deki büyüme faktörlerinin laboratuvar çalışmalarında inflamatuvar fazı düzenlediği ve iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir (288). Bir fare modelinde insulin benzeri büyüme faktörü-1 ve basit fibroblast büyüme faktörünün kas iyileşmesini artırdığı bulunmuştur (298). Shen ve ark. tarafından 2008'de yapılan çalışmada, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ 1 ve prostaglandin E2'nin iskelet kasının iyileşmesi sırasındaki fibrozis seviyesinin düzenlenmesinde sinerjistik oldukları bulunmuştur (299).

#### **2.3.4. Klinik Kullanım**

Erişkin bireylerin tendon onarımında birçok büyüme faktörü yer almaktadır. Bu faktörlerin yarananma, büyüme veya onarım bölgesindeki hücreler tarafından lokal olarak sentezlendiği veya kanlanma ile ulaştığı düşünülmektedir. Dirençli tendinopatilerde olduğu gibi bozulmuş iyileşme cevabının olduğu durumlarda dışarıdan bu faktörlerin verilmesi ile iyileşme yanıtı geliştirilebilmektedir (300)

Doku iyileşmesi için gerekli olan trombosit konsantrasyonu ve büyüme faktörünün optimal miktarı üzerine tartışma devam etmektedir. Kemik ve yumuşak doku iyileşmesinde gelişme sağladığı kanıtlanmıştır (301, 302) Doku iyileşmesinde daha düşük doz uygulanmasının güvenilir olmadığı yada yüksek konsantrasyonların doku iyileşmesinde daha fazla yarar sağladığı henüz gösterilememiştir.

Trombositopeni öyküsü olan, antikoagülan tedavi alan hastalar, aktif infeksiyon varlığı, kanser, metastatik hastalık ya da gebelik göreceli kontrendikasyon oluşturmaktadır (287). PRP ile ilişkili olarak herhangi bir karsinogenez, hiperplazi ya da tümör büyümesi vakası bildirilmemiştir (303). Sağlık hizmetlerinin mevcut ekonomik sistemi göz önüne alındığında yeni bir tedavi yönteminin maliyeti önemli

bir noktadır. PRP hazırlama sisteminin maliyeti dağıtım yapan şirkete ve kurumsal ilişkilere bağlı olarak değişmekle birlikte, literatür tarandığında tek seferlik hazırlamada enjektör başına 150 \$'lık bir ortalama maliyet oluşmaktadır (288).

### **2.3.5. Hazırlanışı**

Otolog kandan doğru konsantrasyonda trombosit elde etmek için mutlaka çift santrifüj tekniği kullanılmalıdır. İlk çevirim plazmadan kırmızı kan hücrelerini ayırır ve bu kısım trombositleri, beyaz küreleri ve pıhtılaşma faktörlerini içerir. İkinci çevirim hassas bir biçimde plazmadaki trombositler ve birkaç kırmızı kan hücresi ile beraber beyaz küreleri birbirinden ayırır. Bu yumuşak çevrim ile PRP elde edilir ve trombositten fakir plazma ayrılmış olur. Santrifüj hızından veya süresinden bağımsız olarak, tek bir çevrim ile trombositler ve kan hücreleri karışacağından yeterli trombosit konsantrasyonu sağlanamaz; tek bir çevrim ile gerçek bir PRP elde edilemez (301). PRP otolog kandan elde edildiği için güvenlik bakımından endişeler en azdır, HIV ve hepatit gibi kanla bulaşan hastalıklar yönünden risk taşımaz. PRP içindeki artmış trombosit sayısı ile cerrahi bölgeye ulaşan büyüme faktörlerinin sayısı da artmaktadır. Herhangi bir enjeksiyon tekniğinde olacağı üzere potansiyel enfeksiyonu engellemek amacıyla aseptik teknik kullanılmalıdır. Çeşitli laboratuvar çalışmaları PRP'nin antimikrobiyal etkisi olabileceğini öne sürmektedir (304).

Ayaktan hasta için etkili preparasyon yapılabilmesini sağlayan birkaç PRP hazırlama sistemi mevcuttur. Otolog kan hacmi, santrifüj hızı/süresi, uygulama yöntemi, aktive edici ajan, lökosit konsantrasyonu, son PRP hacmi ve son trombosit ve büyüme faktörü konsantrasyonları gibi faktörler mevcut sistemleri birbirinden ayırmaktadır. Kalitatif ve kantitatif farklılıklar göz önüne alındığında PRP'nin klinik etkinliği için bildirilmiş kanıtlar hazırlama sistemlerinin tümü için genellenemez. Hastalar arasındaki hematolojik farklılıklar da (örn; lökosit ve trombosit sayıları) PRP preparasyonunun içeriğini etkileyebilir. Şu an için PRP uygulamaları halen deneysel olarak nitelendirilmekte ve üçüncü taraf ödeyiciler yani sigorta şirketlerinden tazmin edilmemektedir.

PRGF hazırlanırken birçok farklı santrifüj tekniği tanımlanmaktadır. Yavaş santrifüj sonrasında en alta kırmızı kan hücreleri, hemen üstünde köpüksü tabaka

(buffy coat) bölümüne kadar da lökositler bulunur bu bölümün yukarısı ise PRGF elde edilen kısımdır (284).

Kırmızı kan hücrelerini lökositler ve trombositlerden ayırmak için santrifüj ya da filtre kullanılır. Plazmanın yoğunluğu daha da artırılarak trombositten zengin ve trombositten fakir olmak üzere iki kısma ayrılır (305). (Şekil 3) Kırmızı kan hücrelerinin ayrılmasının etkinliği ve trombosit konsantrasyonu hazırlama sistemine bağlıdır. Ancak bütün PRP preparasyonlarında pıhtılaşma faktörlerini de içeren plazmanın hücresel olmayan bileşenleri mevcuttur.



**Şekil 3.** Tam kanın plazma ve hücresel komponentleri

Deney hayvanları için PRP hazırlanışı 2007'de Nagae tarafından da tariflenmiştir (306). Bu çalışmada 12 haftalık Sprague Dawley sıçanlar (3 adet) PRP hazırlanmak üzere sakrifiye edilip her bir sıçandan 2.0 ml koagülasyonu engelleyici asit sitrat dekstroz içeren enjektörlere 20 ml taze kan alınmış, toplam 60 mL tam kan 1500rpm (250g)'de 10 dk santrifüj edilmiş, takiben plazma kısmı toplanarak 3000 rpm (1000g)'de 10dk daha santrifüj edilerek trombositler presipite edilmiştir. Santrifüj tüpünün dibinde presipite edilen trombositler 300 mikrolitre supernatani (trombositten fakir plazma) ile PRP elde etmek için toplanmış, trombosit sayısı tam kanda, PRP'de ve PPP'de ölçülmüştür. Elde edilen PRP, tendondaki yaralı bölgede

kullanılacağı zamana kadar -80 °C saklanmış ve PRP'deki büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu doğrulamak için TGF-β1 ve PDGF-BB konsantrasyonları periferik kan, PRP ve PPP'de ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Bir başka yöntem de Aspenberg ve Virchenko'nun 2004 yılında sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada tanımlanmıştır (307). Tüm kanlar dişi Sprague-Dawley sıçanlardan (200gr) toplanmış, alınan kanların antikoagülasyonu sağlanmış, sitrat fosfat dekstroz (0.15 mg CPD/mL) tamponun 1mL'si 5mL kanı tamponlamak için kullanılmıştır. Daha sonra kan 220g'de 20dk. santrifüj edilip süpernatant, trombosit zengin plazmanın olduğu kısım, 480g'de 20dk. daha santrifüj edilerek 2. santrifüjün çöken kısmı toplanmış ve trombosit konsantrasyonu Bürkner çemberinde litrede  $1.5 \times 10^{12}$  olana kadar süpernatant kısım ile dilüe edilmiştir. Trombosit konsantrasyonu 20 U/L (200 ünite/mL) trombin eklenerek aktive edilmiştir. Graft versus host reaksiyonunu engellemek için, trombosit konsantrasyonuna uluslararası kan toplama standartlarına göre beyaz küreleri inaktive edici 25 Gy ile radyasyon uygulanmıştır. Cerrahiden 6 saat sonra 50 µL trombosit konsantrasyonu enjekte edilmiştir.

### **2.3.6. Pıhtılaşmanın Engellenmesi**

Koagülasyonu önlemek için antikoagülan sitrat dekstroz fosfat (ACDA) veya Na sitrat ihtiva eden enjektöre hastanın kanı ilave edilerek düşük devirde 10 - 15 dakika santrifüj edilmiş trombosit içeren plazma alyuvarlardan ayrılmıştır. Elde edilen plazmaya antikoagülan (ACDA veya Na sitrat) eklenmiş ve yüksek devirde 10 - 15 dakika santrifüj edilerek trombositler ayrılmış, üstte kalan plazma uzaklaştırılmış, böylece PRP hazır hale gelmiştir. Antikoagülanların ikisi trombositlerin metabolik ihtiyaçlarını karşılamakta ve hasar görmeden yaşamını devam ettirmesini desteklemektedir. Trombositlerin yaşamasını destekleyici en iyi antikoagülan sitrat dekstroz-A'dır (301). Sitrat kalsiyumu bağlayarak antikoagülasyon sağlar. Dekstroz, tamponlar ve diğer içeriklerde trombosit metabolizmasını destekler. Sitrat dekstroz-A, kan bankalarında trombosit transfüzyonlarında trombosit canlı tutmak adına tercih edilen antikoagülandır. Sitrat

fosfat dekstroz da PRP elde etmede oldukça kullanışlıdır. Sitrat dekstroz-A'ya benzer ancak destekleyici içerik daha azdır bu nedenle trombosit yaşamını korumada %10 daha az etkilidir (301). Etilendiaminotetrasetik asit plateletlere zarar verdiğiinden, trisodyum sitrat ise PRP hazırlanımı esnasında negatif etkisi gösterildiğinden kullanılması önerilmeyen antikoagölan ajanlardır (308, 309).

### **2.3.7. Saklanması**

PRP antikoagüle halde 8 saat boyunca steril ve stabil kalabilir. Tam bir PRP taze bir pıhtı ve süpernatandan oluşmalıdır (301). Forsberg ve ark. 2005'te yayınladığı makalede trombositlerin 20 - 24° C'de (oda sıcaklığında) sürekli olarak bir trombosit çalkalayıcı ile karıştırılarak 5 gün saklanabildiğini belirtmişlerdir (310). Derin dondurma işlevi, intrasellüler trombosit büyüme faktörlerinin salınması için kullanılan yaygın bir metottur. Dondurulmuş örneklerde biyolojik olarak aktif büyüme faktörlerinin in vitro etkilerinin değişmediği gösterilmiştir (311).

### **2.3.8. Kullanımı**

Mükemmel güvenilirlik profili ve kolay hazırlanması göz önüne alındığında kullanımı oldukça kolay gibi görünmektedir. İzolasyon sonrası PRP, aktive edici bir ajan ile birlikte ya da yalnız başına kullanılabilir. Kalsiyum klorür ve/veya trombin ile enjeksiyondan hemen önce kombine edilmesi trombosit aktivasyonunu, pıhtı oluşmasını ve enjeksiyon sahasında büyüme faktörü salınımını başlatır. Ekzojen bir aktivatör kullanmadan PRP uygulanması sıklıkla yapılmaktadır ve bu şekilde uygulandığında kollajen aktivasyonunun yavaş olduğu yakın tarihli çalışmalarda gösterilmiştir (288). Cerrahi uygulamalarda, uygulama öncesi PRP yaygın olarak kalsiyum klorür ya da trombinle muamele edilmektedir. Böylece cerrahi bölgeye veya dikişe direkt uygulanabilecek macun ya da jel kıvamında bir pıhtı elde edilir (312). Aktivasyon işlemi kullanımdan hemen önce yapılmalıdır. Aktivasyon ile pıhtılaşma kaskadı başlayacak ve trombositleri aktive ederek büyüme faktörlerinin hızlıca salgılamasını başlatacaktır. Depo edilen büyüme faktörlerinin %70'i 10 dakika içinde, tamamına yakını da ilk 1 saatte salınır (301). Trombosit ömrü boyunca (7 gün) bir miktar daha büyüme faktörlerini sentezlerler (301).

#### **2.4. Hayvan Modellerinin Seçimi**

Çalışma planı yapılırken deneklerde MAS/İS hastalığına en yakın hayvan modeli oluşturulmaya çalışıldı. Yapılan literatür araştırmasında buna en yakın ve kolay uygulanabilen hayvan modelinin intravezikal HCl kullanılarak oluşturulduğu bulundu (313-317). Çalışmalarda kimyasal sistitin tam olarak ne zaman oluştuğu net olarak belirlenmemişse de en erken 2 saatte epitelyum dökülmesi, submukozal vazodilatasyon ve belirgin ödem oluştuğuna dair yayınlar mevcuttur (318). Bunun ardından ikinci bir grup olarak hemorajik sistit ele alınıp daha önce birçok kez kullanılarak neredeyse rutin hale gelmiş olan siklofosfamid modeli planlandı (319, 320). Siklofosfamidin intraperitoneal enjeksiyonuyla 24 saatte sistit tablosunun oturduğu bildirilmiştir (321).

### **3. MATERİYAL VE METOD**

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulundan 10.01.2013 tarih, B.30.2.HAC.0.05.06.00/15 protokol no ve 2012/58 kayıt numarası ile onay alındı ve Hacettepe Üniversitesi Cerrahi Araştırmalar Birimi'nde Üroloji ve Histoloji - Embriyoloji anabilim dallarınca gerçekleştirildi.

#### **3.1. Deney Hayvanları**

Ağırlıkları 2800 - 3200 gr arasında değişen, 36 adet Yeni Zelanda Beyaz tavşanı temin edildi. Üretral kateterizasyonun dişilerde zor olması nedeniyle deneklerin erkek olması uygun görüldü. Denekler, ortama alışmaları için çalışmaya başlamadan önce, bir hafta boyunca standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz - 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20 - 22°C oda ısısı, % 50 - 60 nem) tutularak ortama alışmaları sağlandı ve ihtiyaçları kadar su ile yem verildi.

#### **3.2. Denek Grupları**

Çalışma için denekler kontrol serum fizyolojik, siklofosamid ve hidroklorik asit olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Her grup da kendi arasında PRP verilen ve verilmeyen olarak ikiye ayrıldı. Yapılan tüm üretral kateterizasyonlar uygun saha arınımını takiben steril tekniğe uyularak 6f kendinden kayganlaştırıcı steril üretral kateter yardımıyla yapıldı. Deneklere yapılan bütün intravezikal uygulamalardan önce mesane boşaltıldı. Ayrıca hiçbir intravezikal uygulamadan önce sedasyon verilmedi. Gruplarda 6'şar denek olacak şekilde dağılım yapıldı. Çalışma planı aşağıda özetlenmiştir (Tablo 5).



**Tablo 5.** Çalışma planı

Gruplar	0. saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. saat
SF	SF	-	-	-	S
SF + PRP	SF	-	PRP	-	S
HCl	HCl	-	-	-	S
HCl + PRP	HCl	-	PRP	-	S
CyP	CyP	-	-	S	
CyP + PRP	CyP	PRP	-	S	

(S: Sakrifikasyon, SF: SF uygulaması, CyP: Siklofosfamid uygulaması, HCl: HCl uygulaması, PRP: PRP uygulaması)

### 3.2.1. SF ve SF + PRP Grupları

SF ve SF + PRP gruplarındaki tavşanlara üretral kateter yerleştirilerek mesane içerisine 8 cc serum fizyolojik verildi ve 4 dakika beklendi. Ardından kateter çekildi. SF grubundaki deneklerin mesaneleri 96 saat sonra çıkarıldı. SF + PRP grubuna ise SF uygulamasını takip eden 48. saatte tariflenen teknikle hazırlanan PRP sedasyon verilmeden steril teknikle intravezikal olarak verildi. PRP instillasyonunun 48. saatinde mesaneler cerrahi olarak çıkartıldı.

### 3.2.2. CyP ve CyP + PRP Grupları

CyP ve CyP + PRP gruplarına sedasyon verilmeden 300mg/kg siklofosfamid intraperitoneal (i.p.) yolla verildi. CyP grubundaki deneklerin mesaneleri 72 saat sonra çıkarıldı. CyP + PRP grubuna ise CyP enjeksiyonundan 24 saat sonra hazırlanan PRP steril teknikle intravezikal olarak verildi. Bu grubun mesaneleri PRP instillasyonundan 48 saat sonra cerrahi olarak çıkarıldı.

### **3.2.3. HCl ve HCl + PRP Grupları**

HCl grubunda tavşanlara steril teknikle sedasyon verilmeden üretral kateter yerleştirilerek 1 cc 0,4N HCl mesane içine verilip 4 dakika beklendi ve kateter çekildi. HCl verilmesinden 96 saat sonra mesaneler cerrahi olarak çıkarıldı.

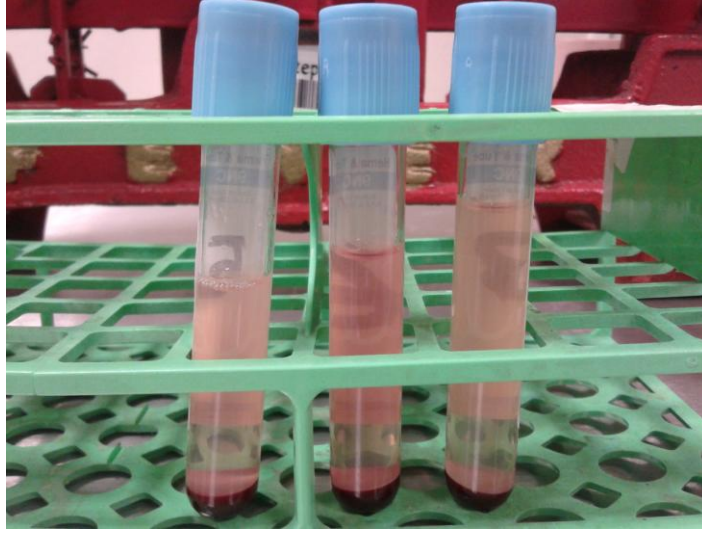
HCl + PRP grubuna ise 1 cc 0,4N HCl mesane içine verildikten sonra 4 dakika beklendi ve kateter çekildi. Yapılan çalışmalarda inflamasyonun tam olarak kaçınıcı saatte oluştuğuna dair net bir değer bulunmamaktadır. Ancak epitelyum dökülmesi, submukozal vazodilatasyon ve belirgin ödem oluşması ikinci saatte başlamaktadır (313). Bu çalışmada inflamasyonun tam olarak yerleşmesi için 48 saat beklendi. Hazırlanan PRP 48. saatte intravezikal yolla mesane boşaltıldıktan sonra steril teknikle sedasyon verilmeden enjekte edildi. Denekler PRP verilmesini müteakip 48. saatte kontrol grupları ile birlikte sakrifiye edildi.

### **3.3. PRP Hazırlanması ve Uygulanması**

Deneklerden kan alınması işlemi yüzeysel venlerin doluş hızının oldukça düşük olması ve bu esnada pıhtılaşmanın başlamasından dolayı intrakardiyak yolla yapıldı. PRP gruplarından intrakardiyak olarak elde edilen ortalama 4,5 cc (3,5 - 6 cc) kan alınarak hemen 4,5 ml lik %3,2 sitratlı tüplere konuldu ve böylelikle antikoagülasyon sağlandı. Tam kan 1500 rpm (250g)'de, 10 dk süreyle santrifüj edildi. Sonrasında plazma kısmı (köpüksü tabaka + süpernatant) toplandı ve 3000 rpm (1000g)'de, 10 dk bir kez daha santrifüj edilerek trombositler presipite edildi (Resim 1 - 2). Üst kısım yani trombositten fakir plazma uzaklaştırıldı (Resim 3). Bu şekilde elde edilen yaklaşık 1cc (0,8 - 1,2 cc) PRP intravezikal olarak steril teknikle verildi. PRP verilmeden önce de tüm deneklerin mesaneleri boşaltıldı.



**Resim 1 - 2.** İlk santrifüj sonrası kanın durumu ve santrifüj aleti



**Resim 3.** İkinci santrifüj sonrası PRP eldesi

### **3.4. Cerrahi Teknik**

Denekler 5mg/kg i.p. ketamin ile sedatize edildikten sonra orta hattan yaklaşık 5cm lik insizyon yapılarak cilt ciltaltı geçildi. Ardından kas tabakası geçilerek periton açıldı ve mesaneye ulaşıldı. Mesane hemen lateralindeki yağ dokusundan serbestlendi ve üretranın hemen üst kısmından bistüri yardımıyla kesilerek çıkarıldı (Resim 4). İşlem bitimini müteakip denekler CO<sub>2</sub> solutulması suretiyle sakrifiye edildi.



**Resim 4.** Cerrahi Teknik

### **3.5. Işık Mikroskobu İnceleme Yöntemi**

#### **3.5.1. Örneklerin Hazırlanması**

Alınan doku örnekleri %10 tamponlu formalin tespit solüsyonu içinde 72 saat tespit edildi ve rutin ışık mikroskobu için takibe alındı.

#### **3.5.2. Kullanılan Malzeme ve Solüsyonların Hazırlanması**

##### **3.5.2.1. %10 tamponlu formalin tespit solüsyonu**

%40 formaldehit		200 ml
Sodyum dihidrojen phosphate (BDH Chemicals®)	( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )	8 gr
Sodyum phosphate (BDH chemicals®)	( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )	13 gr
Distile su		1800 ml

Yukarıdaki formüle göre hazırlanan karışım homojen olana kadar karıştırıldı ve dokuların tespiti için kullanıldı.

### 3.5.2.2. Hematoksilen - Eozin Boyası

#### 3.5.2.2.1. Hematoksilen Hazırlaması

Hematoksilen kristali (Merck®)	7.5 gr
%100'lük alkol	75 ml
Alüminyum Amonyum sülfat (NH <sub>4</sub> Al(SO <sub>4</sub> ).12H <sub>2</sub> O)	150gr
Distile su	1500 ml
Mercuric oksit (Merck®)	7.5 gr

Alkolde kaynatılarak eritilen hematoksilen ile suda kaynatılarak eritilen amonyum alum sıcakken birbiri ile karıştırıldı. Üstüne merkuri oksit eklendi. Çözelti koyu menekşe rengi alınca kap soğutuldu.

#### 3.5.2.2.2. Eozin Hazırlaması

Eozin Y (Sigma E-6003)	3 gr
Distile su	475 ml
%96'lık alkol	125 ml
Asetik asit	2 damla

100 ml distile su içinde Eozin Y eritildikten sonra üstüne %96'lık alkol eklendi. Elde edilen karışım üzerine sırayla 375 ml distile su ve 2 damla asetik asit ilave edildi.

### 3.5.3. Işık Mikroskobu İncelemesi İçin Dokuların Takibi

Yukarıda belirtilen şekilde %10 tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilen doku örnekleri takip için Leica TP 1020 ışık mikroskobu takip cihazına alındılar. Takip cihazında %70, %80, %90, %96 ve %100'lük alkollerden birer saat geçirilerek dehidratasyon sağlandı.

Şeffaflandırma için doku örnekleri 1'er saatten 2 kere Ksilol'den geçirildiler. Parafin alıştırma için örnekler 2,5 saat saf parafinde bekletildiler. Doku takip cihazından alınan örnekler Leica Eg1150H parafin istasyonunda saf parafine gömüldüler. Elde edilen parafin bloklardan kızaklı mikrotomla 5 µm kalınlıkta kesitler alındı.

#### **3.5.4. Hematoksilen - Eozin ile Boyama**

Hazırlanan parafin bloklardan birbiri ardına alınan 5 mikron kalınlığındaki seri kesitler bir gece 60 °C etüvde bırakıldıktan sonra 45 dakika ksilolde tutularak deparafinize edildiler. Örnekler dereceli alkol serilerinden (%100, %96, %80) geçirilerek rehidratasyon sağlandı. Bir örnek Hematoksilen – Eozin ile boyandıktan sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilolde şeffaflandırıldı. Kanada balsamı ile kapatıldı. DC490 dijital kamera (Leica, Wetzlar-Germany®) bağlı Leica DM6000B (Wetzlar-Germany®) mikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı.

#### **3.5.5. Histopatolojik Değerlendirme**

Doku örneklerine ait kesitler DC490 dijital kamera (Leica, Wetzlar-Germany®) bağlı Leica DM6000B (Wetzlar-Germany®) mikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı. İnflamasyonun şiddeti her örneğe ait kesitte 10 alanda mukozal hasar, hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve ödem kriterlerine göre değerlendirildi. Mukozal hasar tespit edilirken 100X büyütmede mukoza hasarı olmayanlar 0, hasar gözlenenler 1 olarak skorlandı. Değerlendirilen alanların toplam skoru alınabilecek maksimum skora bölünüp 100 ile çarpıldı.

Hemoraji 100X büyütmede hemoraji olmayanlar 0, hemoraji gözlenenler 1 olarak skorlandı. Değerlendirilen alanların toplam skoru alınabilecek maksimum skora bölünüp 100 ile çarpıldı.

Lökosit (nötrofil ve mononükleer hücre) infiltrasyonu 400X büyütmede ekstrasvasküler lökosit gözlenmeyenler 0, 20'den az lökosit gözlenenler 1, 20 ile 45 arası lökosit gözlenenler 2, her alanda 45'den fazla lökosit gözlenenler 3 olarak

skorlandı. Değerlendirilen alanların toplam skoru alınabilecek maksimum skora bölünüp 100 ile çarpıldı.

Ödem 200X büyütmede ödem yoksa 0, hafif ödem varsa (bağ dokusunun kalınlığı değişmemişse) 1, orta ödem varsa (bağ dokusunun kalınlığı iki katından az artmışsa) 2, ciddi ödem (bağ dokusunun kalınlığı iki katından fazla artmışsa) 3 olarak skorlandı. Değerlendirilen alanların toplam skoru alınabilecek maksimum skora bölünüp 100 ile çarpıldı (322).

Her örnekte 10 alanda X400 büyütmede mitozdaki hücre sayısı belirlenerek ortalama mitotik indeks hesaplandı (323).

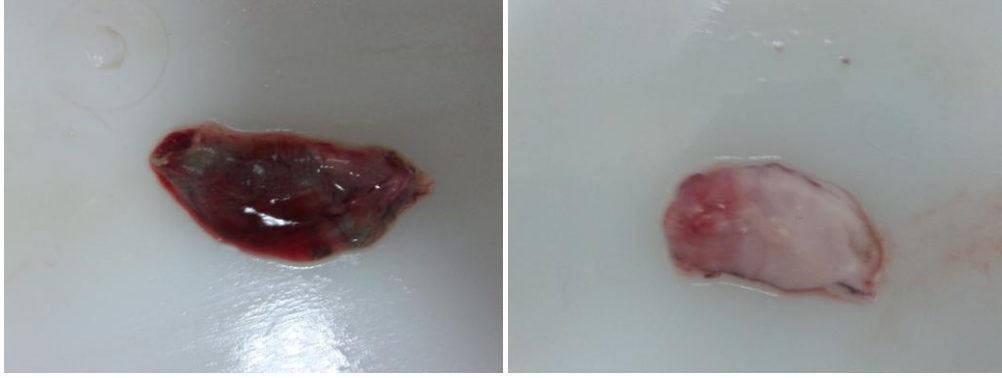
### **3.5.6. İstatistiksel Değerlendirme**

Değişkenler bağlamındaki gruplar arasındaki olası farklılıkların istatistiksel anlamlı olup olmadıkları parametrik test koşullarının oluşmaması nedeniyle non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi aracılığı ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS-13 yazılım programıyla yapılmıştır

## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskopik Bulgular

Mesaneler çıkarıldıklarında SF ve SF + PRP gruplarının görünümü birbirine benzerdi ve herhangi bir kanama göze çarpmıyordu. HCl ve CyP gruplarında ise belirgin hemoraji izlendi. Ayrıca mesane içerisindeki idrarın ileri derecede hematürik olduğu gözlemlendi. Dikkat çekici şekilde HCl + PRP ve CyP + PRP gruplarında idrarın hematürik olmadığı ve kanamanın belirgin derecede az olduğu tespit edildi (Resim 5-6).



**Resim 5.** HCl ve HCl + PRP gruplarının makroskopik görünümleri

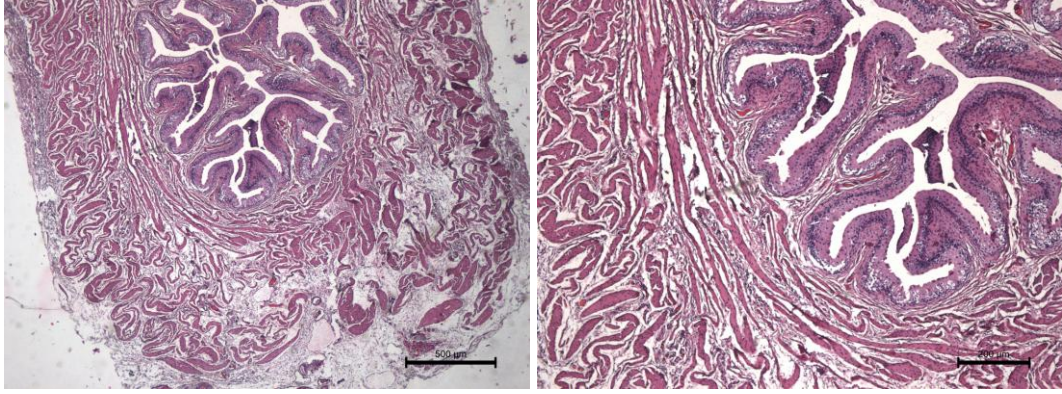


**Resim 6.** CyP ve CyP + PRP gruplarının makroskopik görünümleri

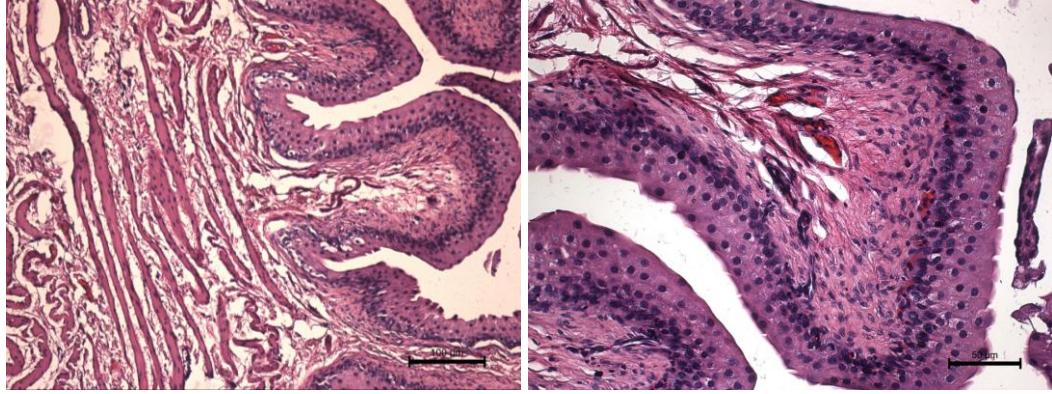


## 4.2. Mikroskopik Bulgular

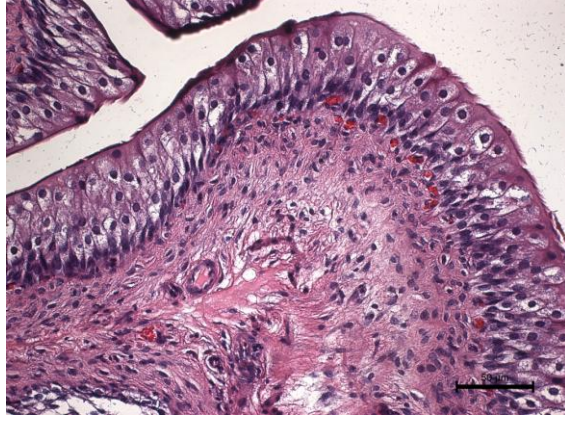
SF verilen grupta mesane duvarını oluşturan tunika mukoza, tunika muscularis ve tunika seroza tabakaları tamamen normal olarak izlendi. Dört, beş kat epitel hücrelerinden oluşan değişici epitel mesane lümeni etrafında bütünlüğünü koruyordu. Epitel altında bağ dokusu içinde normal damar kesitleri tespit edildi (Resim 7 - 11).



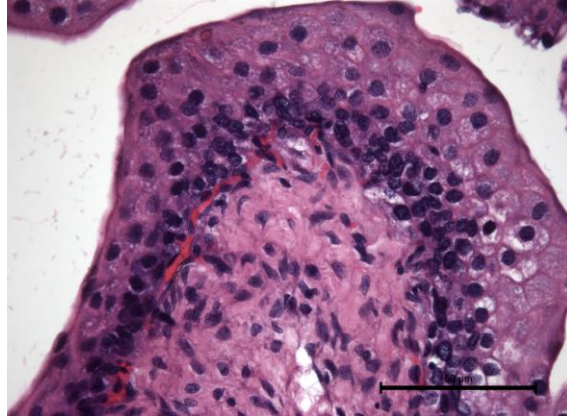
**Resim 7.** SF uygulanan gruba ait mikrografta mesane görünümü. (Hematoksilen - eozin A: X25, B: X50)



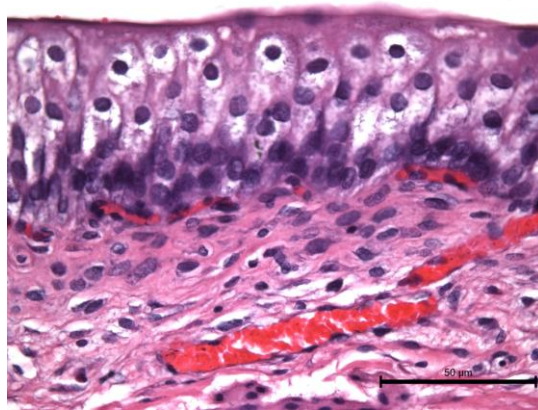
**Resim 8.** SF uygulanan gruba ait mikrografta mesane duvarını oluşturan değişici epitel, altındaki bağ dokusu ve bağ dokusu altında düz kas kesitleri **B:** Epitel ve lamina propria'nın daha büyük büyütmede görüntüsü (Hematoksilen - eozin A: X100, B: X200)



**Resim 9.** SF uygulanan gruba ait mikrografta mesane duvarını oluşturan üç beş kat dizilmiş değişikçi epitel bütünlüğü bozulmadan izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X200)



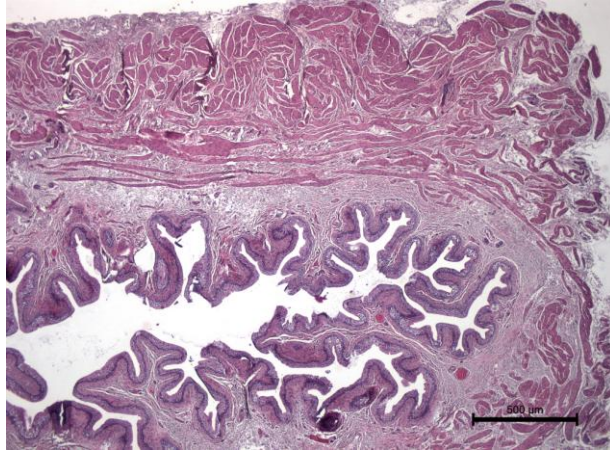
**Resim 10.** Aynı grubun daha büyük büyütmesinde değişikçi epitel bütünlüğü bozulmadan izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X400)



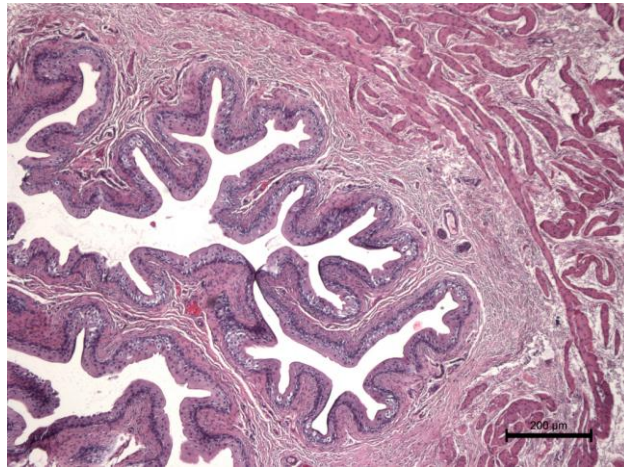
**Resim 11.** Aynı grubun daha büyük büyütmesinde değişikçi epitel bütünlüğü bozulmadan izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X400)



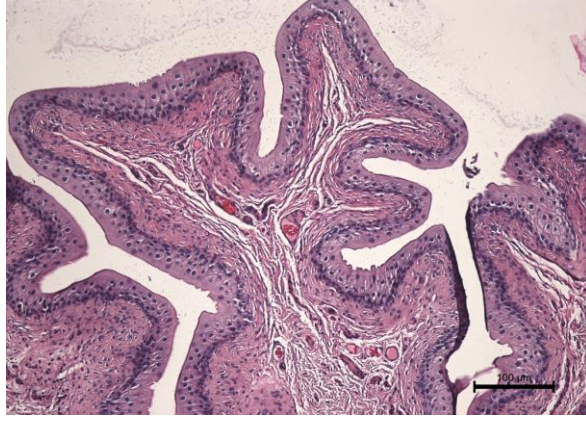
SF + PRP verilen grupta lümeni çevreleyen değişici epitelin bütünlüğünü koruduğu izlendi. SF grubundan farklı olarak epitel içinde mitoz safhasında hücreler saptandı ve epitel altı bağ dokusunda ödem gözlemlendi. Bu ödemli bağ dokusunu çevreleyen detrüsör ve seroza tabakaları normal olarak saptandı (Resim 12 - 16).



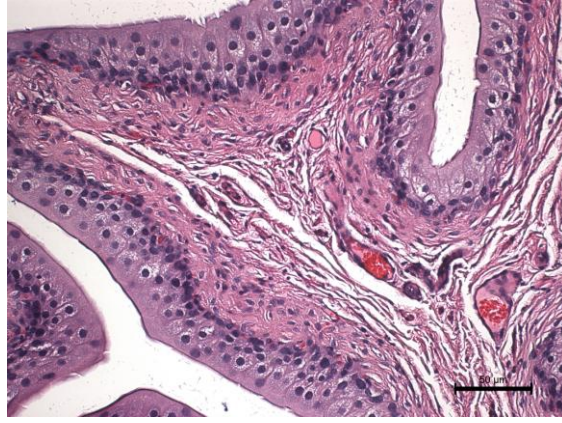
**Resim 12.** SF + PRP uygulanan grubun mikrofında bütünlüğü bozulmayan değişici epitel, altında ödem ile genişlemiş bağ dokusu ve bu yapıları çevreleyen detrüsör kası ve tunika seroza izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X25)



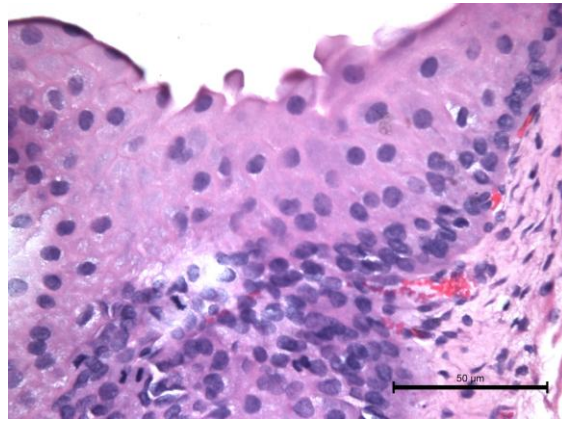
**Resim 13.** SF + PRP uygulanan grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel, altında ödem ile genişlemiş bağ dokusu ve bu yapıları çevreleyen detrüsör kası izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X50)



**Resim 14.** SF + PRP uygulanan grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel, ve altındaki bağ dokusu. (Hematoksilen - eozin X100)



**Resim 15.** SF + PRP uygulanan grubun daha büyük büyütmesinde değişici epitel, altında gevşekten sıkıya doğru değişen bağ dokusu (Hematoksilen - eozin X200)



**Resim 16.** SF + PRP uygulanan grupta değişici epitelde mitozda epitel hücreleri. (Hematoksilen- eozin X400)

SF ve SF + PRP grupları karşılaştırıldığında SF + PRP grubunda ödem ve mitotik indeksin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla olduğu gözlemlendi (p=0,023, 0,004). Diğer parametrelerde ise fark yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6.** SF ve SF + PRP gruplarının karşılaştırılması

		SF n: 6	SF + PRP n: 6	p
Mukozal abrazyon	Ortalama	10,00	10,00	1,000
	SS	10,95	10,95	
	Ortanca	10,00	10,00	
Hemoraji	Ortalama	13,33	13,33	1,000
	SS	10,328	12,11	
	Ortanca	20,00	15,00	
Lökosit infiltrasyonu	Ortalama	8,88	13,88	0,623
	SS	8,60	15,40	
	Ortanca	10,00	6,66	
Ödem	Ortalama	9,44	41,66	<b>0,023</b>
	SS	12,00	26,47	
	Ortanca	6,66	46,66	
Mitotik İndeks	Ortalama	86,67	150,00	<b>0,004</b>
	SS	43,205	26,077	
	Ortanca	100,0	145,00	

HCl uygulanarak kimyasal sistit modeli oluşturulan gruba ait örneklerde epitelde yaygın hasar gözlemlendi. Değişici epitelin yer yer tamamen dökülmesi ile sadece bağ dokusundan oluşan çıplak alanlar izlendi. Epitel altındaki bağ dokusu içindeki damarlarda belirgin konjesyon saptandı. Lamina propria arasındaki kapillerlerde de belirgin konjesyon mevcuttu. Bazı alanlarda epitel içinde, epitel altındaki bağ dokusu içinde ve yer yer kaslar arasında belirgin kanama alanları belirlendi. Bu grupta lökosit infiltrasyonu belirgindi (Resim 11 - 25). Bir örnekte

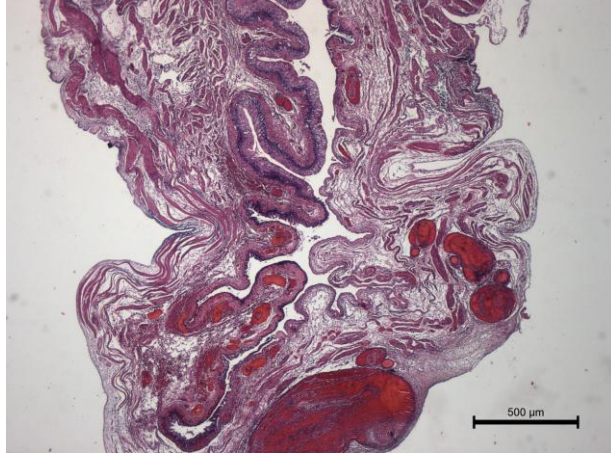
epitelin lümen boyunca tamamen döküldüğü kalan bağ dokusunda yaygın nekrotik hücreler ve lökositler tespit edildi (Resim 17 - 31).

Yapılan istatistiksel analizde HCl grubunun tüm parametrelerde SF grubundan farklı olduğu sonucuna varıldı (Tablo 7).

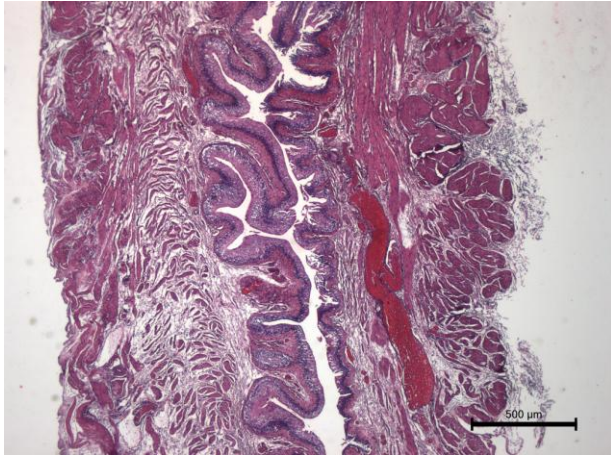
**Tablo 7.** SF ve PRP gruplarının karşılaştırılması

		SF n: 6	HCl n: 6	p
Mukozal abrazyon	Ortalama	10,00	78,33	<b>0,004</b>
	SS	10,954	19,408	
	Ortanca	10,00	75,00	
Hemoraji	Ortalama	13,33	91,67	<b>0,003</b>
	SS	10,328	13,29	
	Ortanca	20,00	100,00	
Lökosit infiltrasyonu	Ortalama	8,88	80,00	<b>0,004</b>
	SS	8,60	18,37	
	Ortanca	10,00	80,00	
Ödem	Ortalama	9,44	87,77	<b>0,004</b>
	SS	12,00	20,51	
	Ortanca	6,66	95,00	
Mitotik İndeks	Ortalama	86,67	10,00	<b>0,036</b>
	SS	43,205	0	
	Ortanca	100,0	10,00	

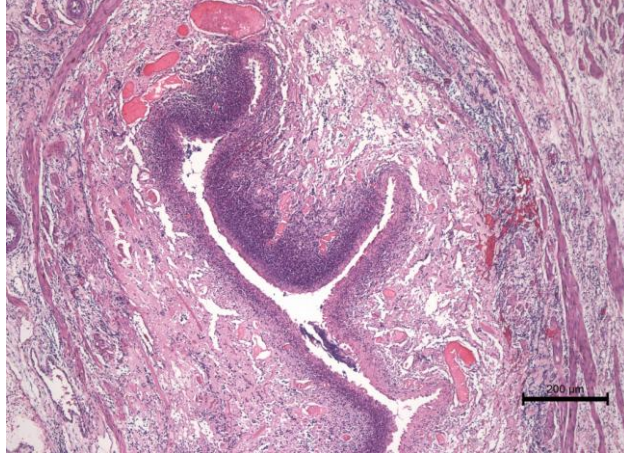




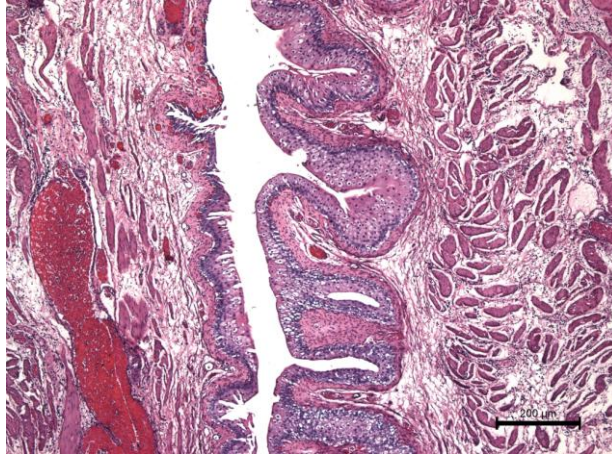
**Resim 17.** HCl uygulanarak sistit modeli oluşturulan grupta epitelin mesane lümenin bir tarafında tamamen döküldüğü, epitel altındaki bağ dokusu içindeki ve tunika serozada yer alan damarların belirgin konjesyonu izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X25)



**Resim 18.** HCl uygulanan grupta mesane epiteli, altındaki bağ dokusu, genişlemiş damar kesitleri, düz kas demetleri ve onu saran tunika seroza izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X25)

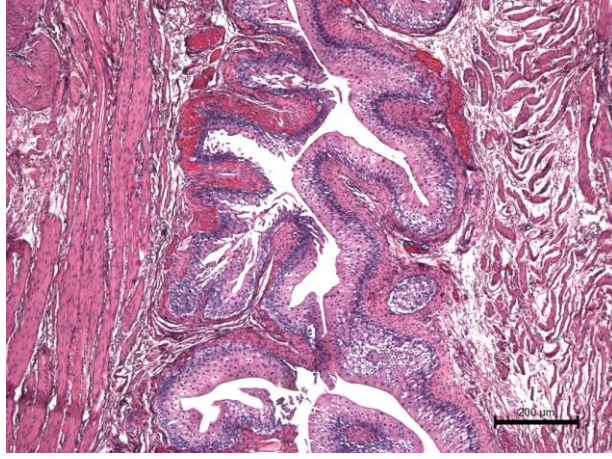


**Resim 19.** HCl uygulanan grupta başka bir örnekte mesane epitelinin tamamen yok olduğu, altındaki bağ dokusunda nekrotik hücreler, lökosit infiltrasyonu ve damarlarda konjesyon, düz kas demetleri arasında belirgin hemoraji ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X50)

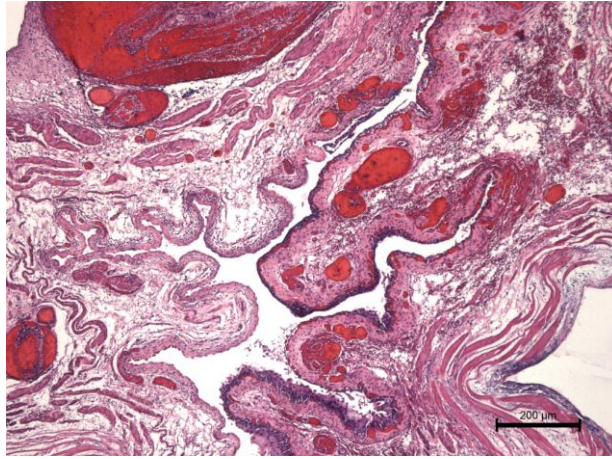


**Resim 20.** HCl uygulanan grupta bozulmuş mesane epiteli, altındaki bağ dokusu, genişlemiş damar kesiti, düz kas kesitleri izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X50)

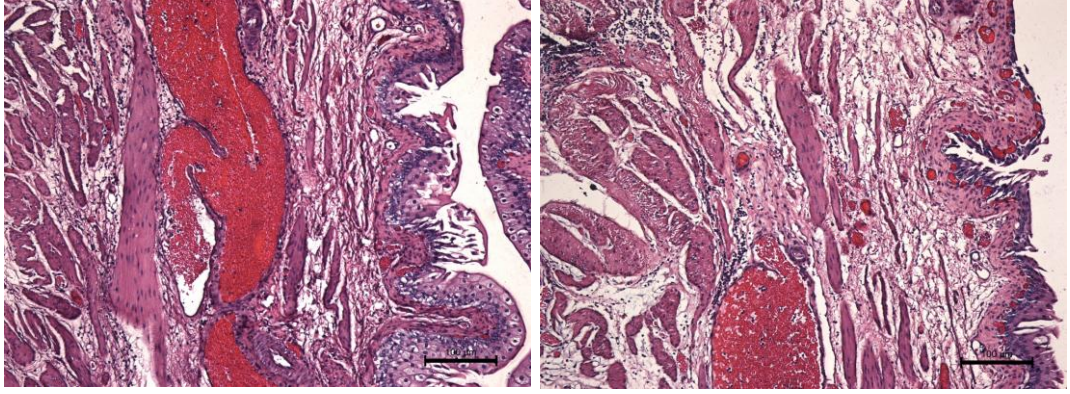




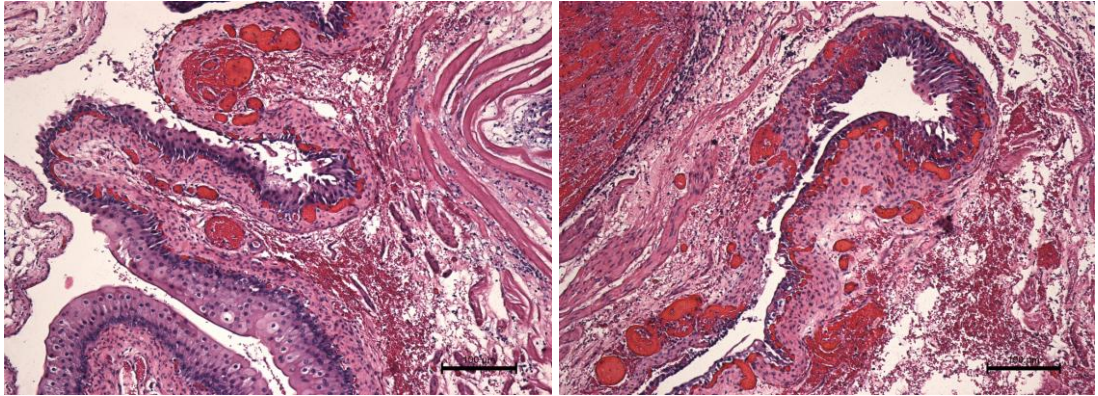
**Resim 21.** HCl uygulanan grupta bozulan değişici mesane epiteli altında belirgin hemorajik alanlar (Hematoksilen - eozin X50)



**Resim 22.** HCl uygulanan grupta bozulmuş değişici epitel hatta yer yer tamamen çıplak kalmış bağ dokusu, damarlarda konjesyon, bağ dokusu içinde ve kaslar arasında belirgin hemoraji ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X50)

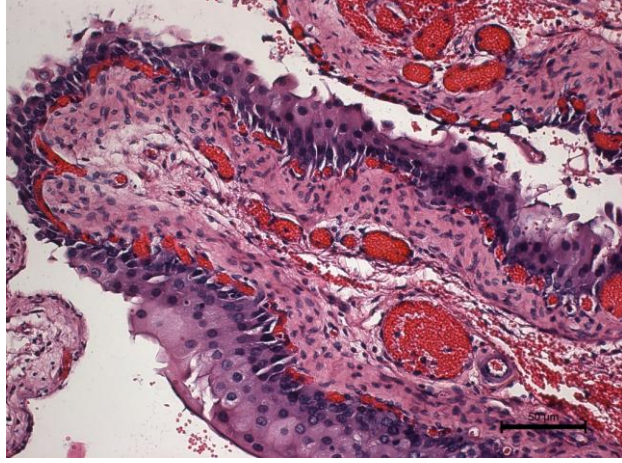


**Resim 23.** HCl uygulanan grupta daha büyük büyütmede bütünlüğü bozulmuş değişici epitel, epitel altındaki damarlarda konjesyon, kaslar arasında belirgin lökosit infiltrasyonu izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin A, B: X100)

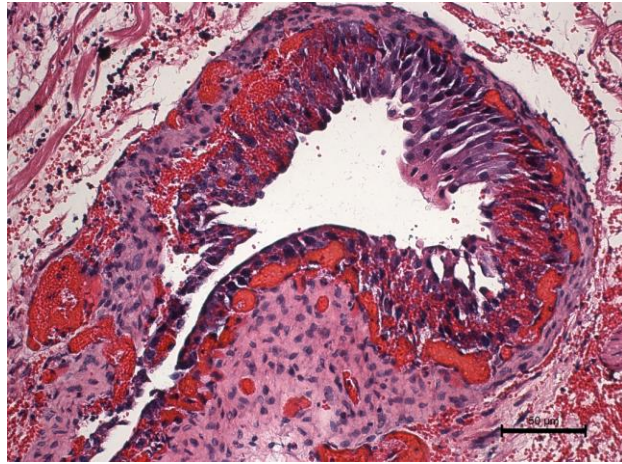


**Resim 24.** Aynı grupta bozulmuş değişici epitel, hatta yer yer tamamen çıplak kalmış bağ dokusu, damarlarda konjesyon, bağ dokusu içinde ve kaslar arasında belirgin hemoraji ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin A, B: X100)

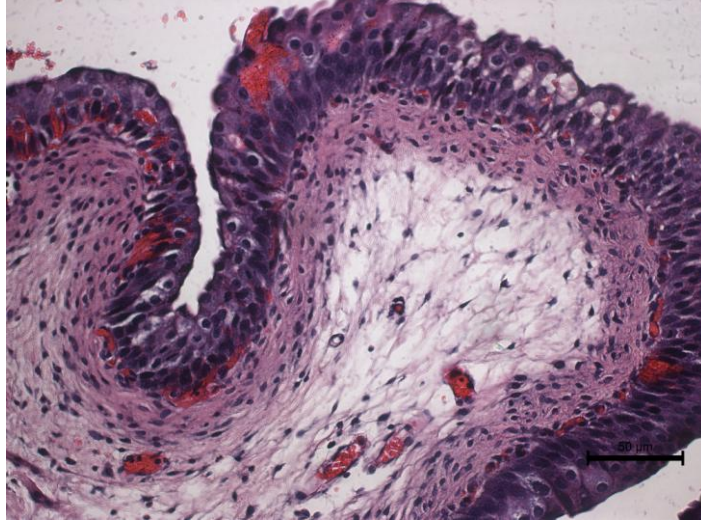




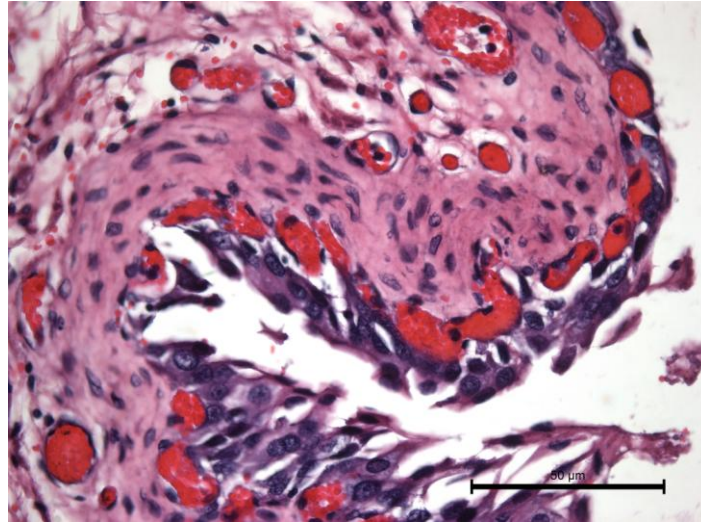
**Resim 25.** Aynı grupta daha büyük büyütmede bozulmuş değışici epitel, üst sağda epitelin dökülmesi ile çıplak kalmış bağ dokusu, epitel ve lamina propria arasındaki kapillerlerde ve lamina propriadaki damarlarda belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde belirgin hemoraji izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X200)



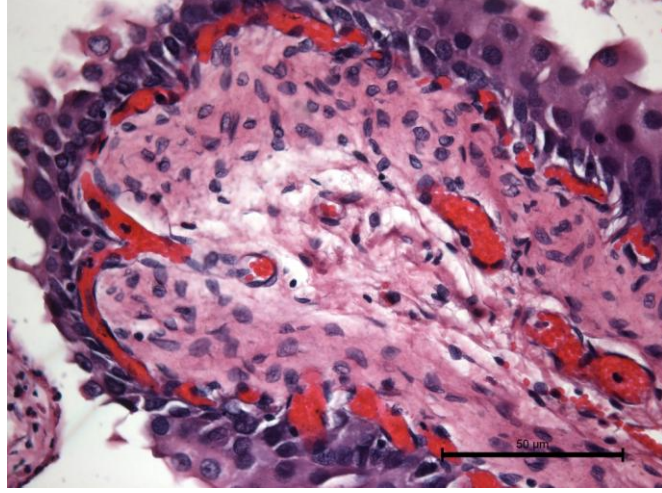
**Resim 26.** Aynı grupta başka alanda bozulmuş değışici epitel, epitel içinde ve lamina propriada hemorajik alanlar, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde belirgin hemoraji yanısıra lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X200)



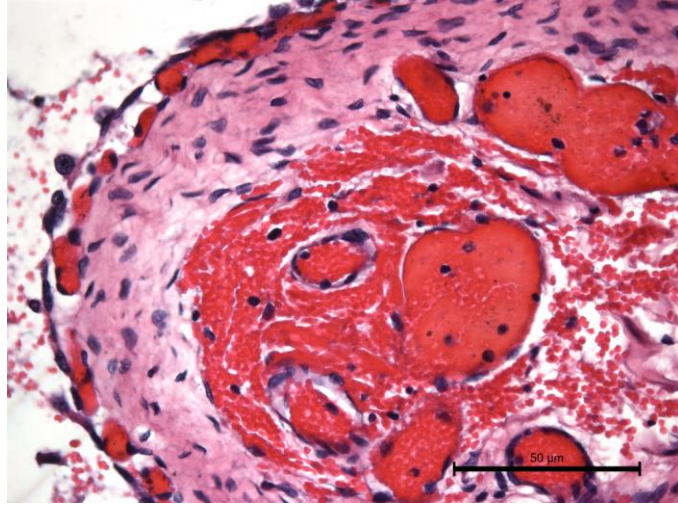
**Resim 27.** Aynı grupta başka bir örnekte epitel içinde eritrositler yanı sıra altındaki bağ dokusunda ödem. (Hematoksilen - eozin X200)



**Resim 28.** HCl uygulanan grupta bozulmuş değışici epitel, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde eritrositler izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)

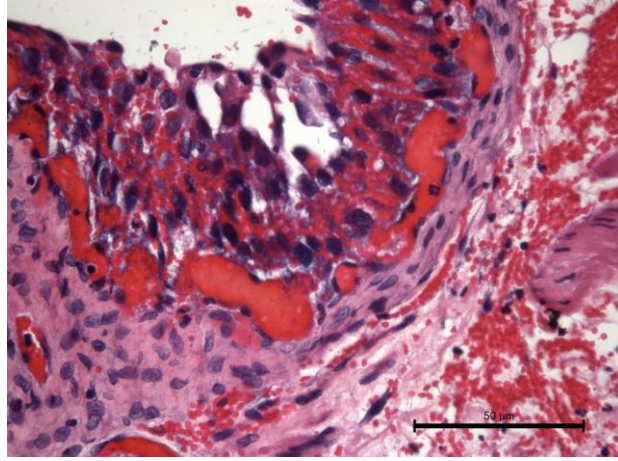


**Resim 29.** HCl uygulanan grupta bozulmuş değişici epitel, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde eritrositler izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)



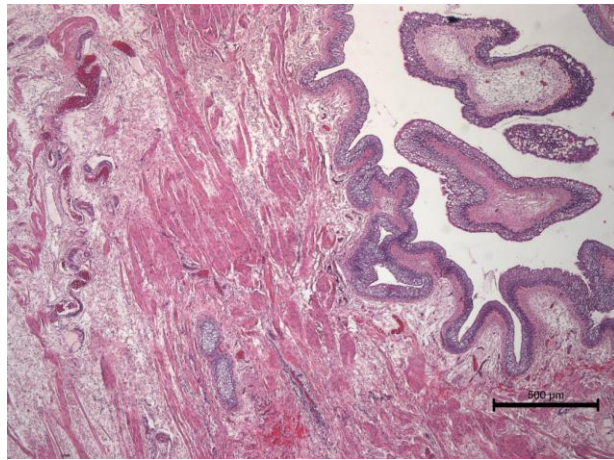
**Resim 30.** HCl uygulanan grupta epitel tamamen dökülmüş, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde hemorajik alanlar izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)



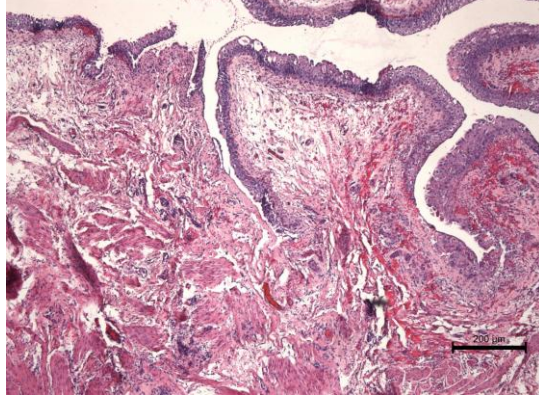


**Resim 31.** Aynı grupta başka bir alanda epitelde bozulma, epitel ve lamina propria arasında yer alan kapillerlerde belirgin konjesyon, bağ dokusu içinde ve epitelde eritrositler izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)

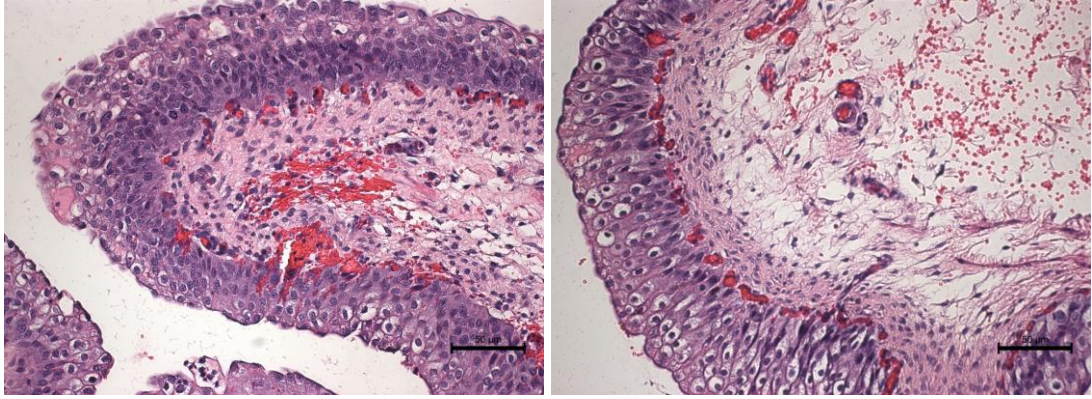
HCl + PRP uygulanan grupta epitelin bütün olduğu alanların yanısıra yer yer dökülmüş epitel gözlemlendi. Değişici epitel bazalinde mitozda epitel hücreleri tespit edildi. Değişici epitelin üst sırasında yer alan epitel hücrelerinde plazma birikimi ile şişme ve belirgin ödem saptandı. Bazı alanlarda epitelde, epitel altında bağ dokusu içinde ve yer yer kaslar arasında damarlardan eritrositlerin ve lökositlerin ektravazasyonu ile kanama alanları ve belirgin lökosit infiltrasyonu belirlendi (Resim 32 - 36). Bir örnekte epitelin lümen boyunca tamamen döküldüğü kalan bağ dokusunda yaygın lökositler ve fibroblastlar izlendi (Resim 38,39).



**Resim 32.** HCl uygulanarak sistit modeli oluşturulup ardından PRP verilen gruba ait mikrograf (Hematoksilen - eozin X25)

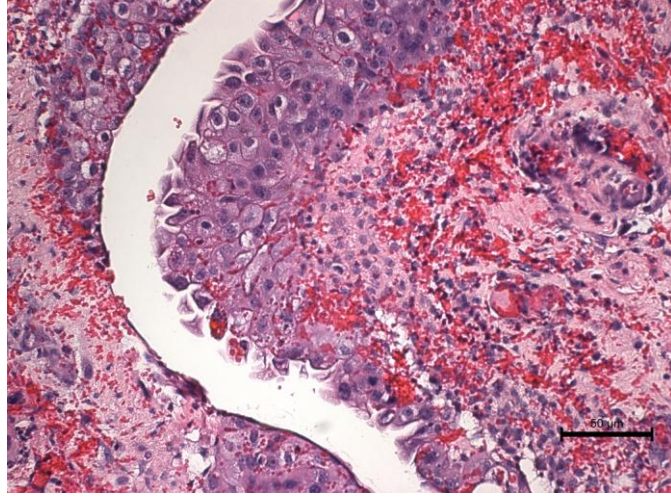


**Resim 33.** Aynı grupta başka bir örnekte epitelde bozulma, yer yer epitelin tamamının kaybı, bağ dokusu içinde hemoraji ve lökosit infiltrasyonu (Hematoksilen - eozin X50)

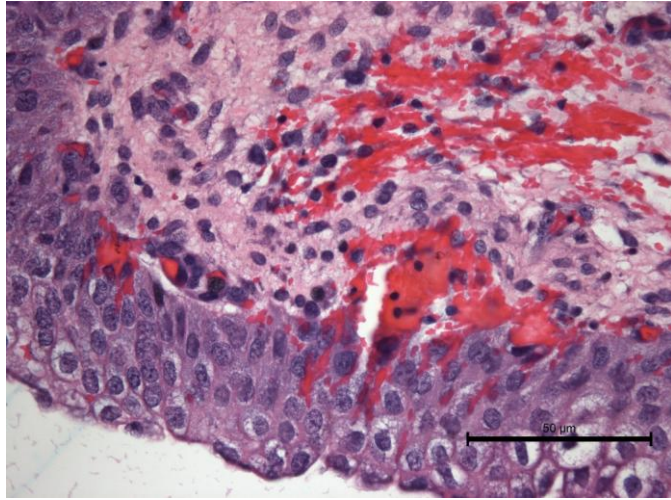


**Resim 34.** HCl + PRP verilen grupta değişikçi epitelin üst sırasında yer alan epitel hücrelerinde plazma birikimi ile şişme, bağ dokusunda hemoraji alanları ve ödem izlenmektedir (Hematoksilen - eozin A, B: X200)



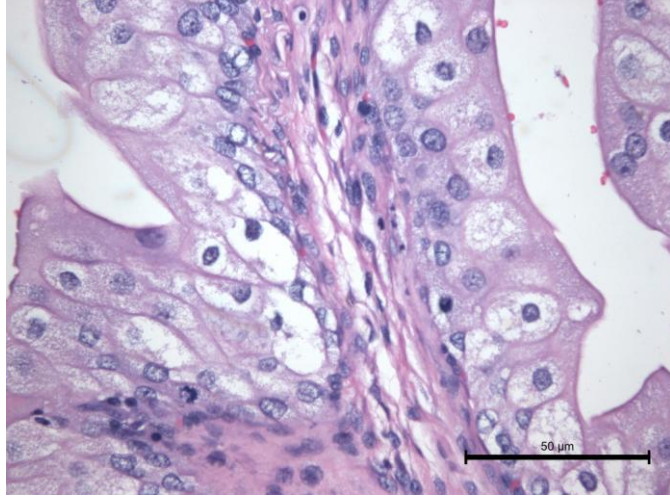


**Resim 35.** HCl + PRP verilen grupta epitel hücreleri arasında ve bağ dokusunda eritrositler, lamina propriada lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X200)

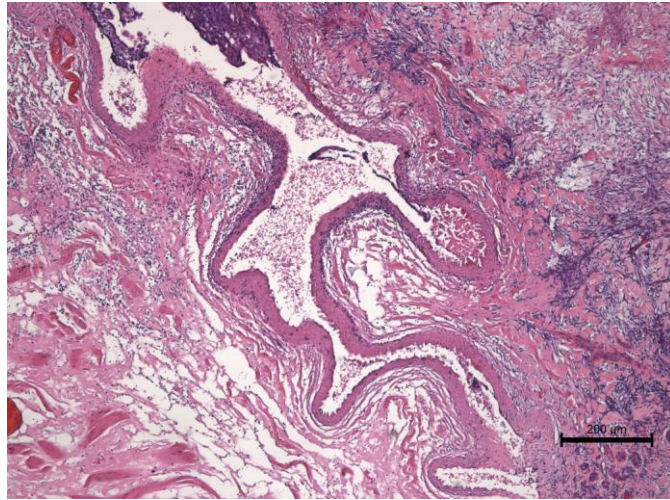


**Resim 36.** HCl + PRP verilen grupta epitel hücreleri arasında ve bağ dokusunda eritrositler, lamina propriada lökositler izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)

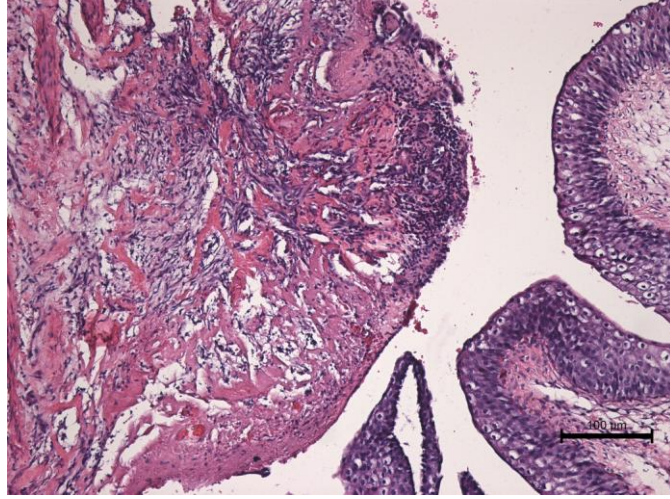




**Resim 37.** HCl + PRP verilen grupta bazalde mitozda epitel hücresi. (Hematoksilen - eozin X400)



**Resim 38.** Aynı grupta başka bir örnekte epitelde tamamen dökülme ve ülser alanlar, bağ dokusunda belirgin lökosit infiltrasyonu izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X50)



**Resim 39.** Aynı grupta epitelin döküldüğü alanda nekrotik hücreler, lökosit infiltrasyonu ve bağ dokusu içinde fibroblastlar belirgin olarak izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X100)

HCl ve HCl + PRP grupları arasında hemoraji, lökosit infiltrasyonu, ödem ve mukozal abrazyon açısından fark yoktu. Ancak mitotik indeks HCl + PRP grubunda anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ( $p=0,002$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** HCl ve HCl + PRP gruplarının karşılaştırılması

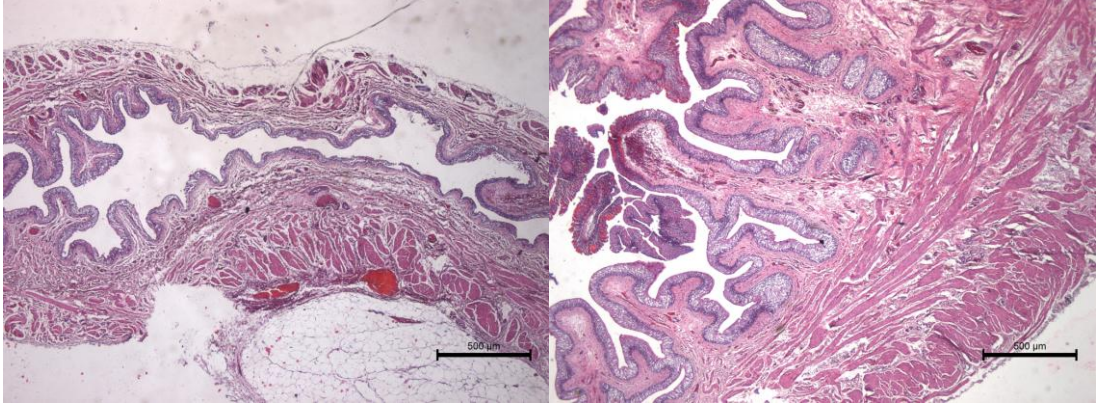
		HCl n: 6	HCl + PRP n: 6	p
Mukozal abrazyon	Ortalama	78,33	75,00	0,871
	SS	19,40	21,67	
	Ortanca	7500	80,00	
Hemoraji	Ortalama	91,67	81,67	0,389
	SS	13,29	22,28	
	Ortanca	100,0	85,00	
Lökosit infiltrasyonu	Ortalama	80,00	92,22	0,411
	SS	18,37	14,24	
	Ortanca	80,00	96,66	
Ödem	Ortalama	87,77	95,55	0,675
	SS	20,51	5,01	
	Ortanca	95,00	96,66	
Mitotik İndeks	Ortalama	10,00	166,67	<b>0,002</b>
	SS	0	17,51	
	Ortanca	10,00	165,00	

CyP uygulanan grupta değişici epitelde hasar gözlendi. Değişici epitelin yer yer incelendiği epitel hücrelerinin dejenere olduğu fark edildi. Epitelin en üst sırada bulunan şemsiye hücrelerinde bozulma dikkati çekiciydi. Bazı örneklerde altaki bağ dokusundaki damarlardan kan hücrelerinin ektravazasyonu sonucu epitelde lümene sızan eritrositler belirlendi. Epitel altındaki bağ dokusu içindeki damarlarda konjesyon tespit edildi. Bağ dokusunda lökosit infiltrasyonu saptandı. Damarlardan kan hücrelerinin ektravazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde çok belirgin hemorajik alanlar izlendi (Resim 40 - 45).

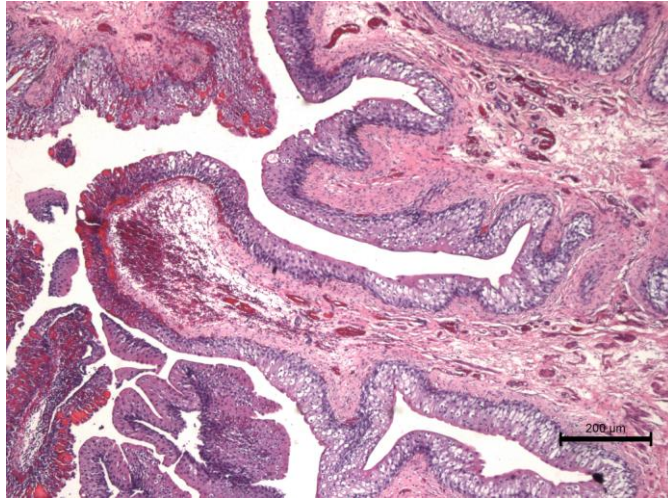
CyP ve SF grupları arasında da tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterildi (Tablo 9).

**Tablo 9.** CyP ve SF gruplarının karşılaştırılması

		SF n: 6	CyP n: 6	p
Mukozal abrazyon	Ortalama	10,00	68,33	<b>0,004</b>
	SS	10,954	17,224	
	Ortanca	10,00	70,00	
Hemoraji	Ortalama	13,33	83,33	<b>0,003</b>
	SS	10,328	27,325	
	Ortanca	20,00	95,00	
Lökosit infiltrasyonu	Ortalama	8,88	40,00	<b>0,004</b>
	SS	8,60	5,16	
	Ortanca	10,00	40,00	
Ödem	Ortalama	9,44	83,33	<b>0,003</b>
	SS	12,00	18,25	
	Ortanca	6,66	83,33	
Mitotik İndeks	Ortalama	86,67	10,00	<b>0,036</b>
	SS	43,205	0	
	Ortanca	100,0	10,00	

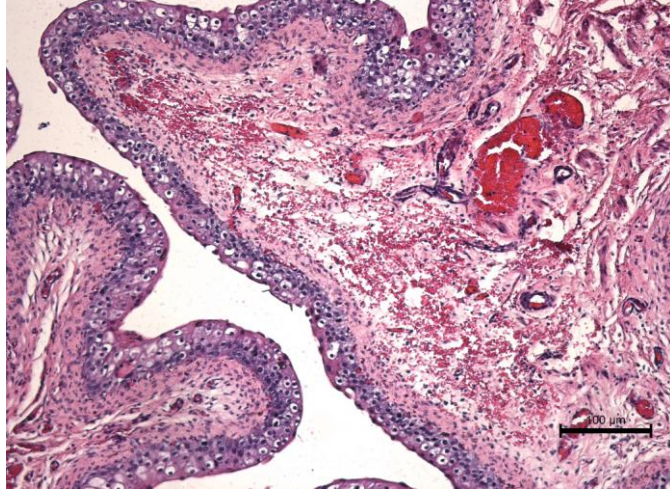


**Resim 40.** CyP verilen grupta mesane epitelinde incelme ve yer yer epitelde, altındaki bağ dokusu içinde eritrosit kümeleri ve damarlarda konjesyon izlenmektedir (Hematoksilen - eozin A, B: X25)

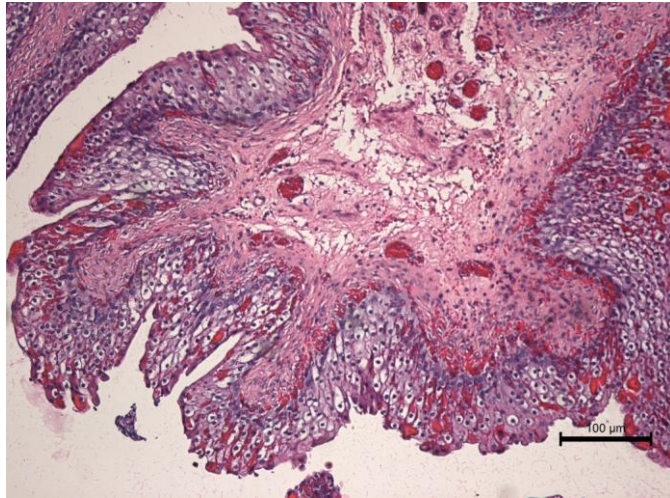


**Resim 41.** CyP verilen grubun daha büyük büyütmesinde mesane epiteli ve epitel altındaki bağ dokusunda hemorajik alanlar, damarlarda konjesyon izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X50)

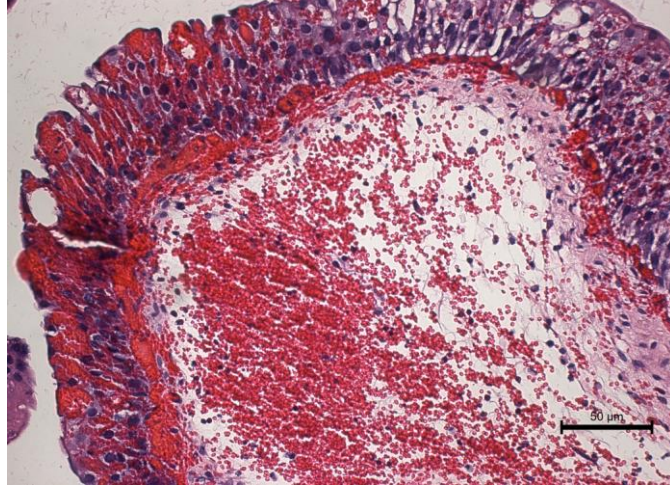




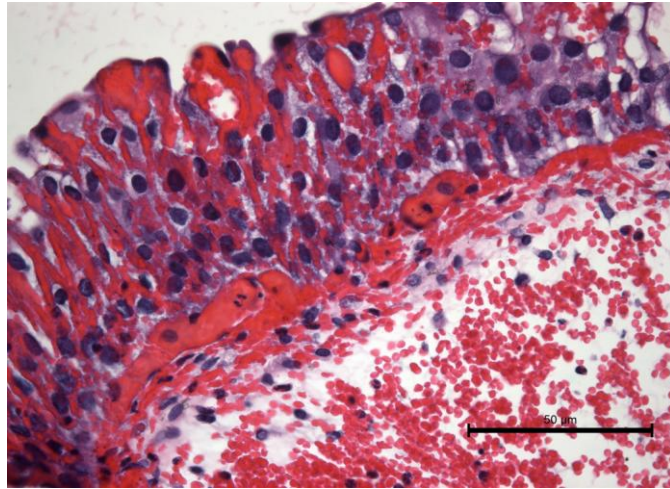
**Resim 42.** CyP verilen grupta mesane epitelinde bozulma, epitel altındaki bağ dokusu içinde eritrositlerin ekstravazasyonu ile hemorajik alanlar, ödem ve damarlarda konjesyon, lökosit infiltrasyonu izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X100)



**Resim 43.** Aynı grupta değişici epitelde bozulma, bağ dokusunda ödem ve damarlarda konjesyon, lökosit infiltrasyonu ve damarlardan kan hücrelerinin ekstravazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde hemorajik alanlar izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X100)



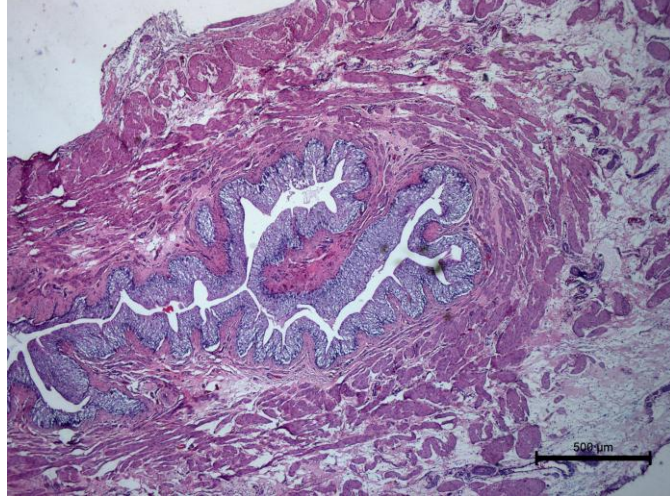
**Resim 44.** CyP verilen grupta değişici epitelde en üst sırada bulunan şemsiye hücrelerinde bozulma, epitel altındaki bağ dokusunda ödem ve damarlarda konjesyon, lökosit infiltrasyonu ve damarlardan kan hücrelerinin ektravazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde çok belirgin hemorajik alanlar izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X200)



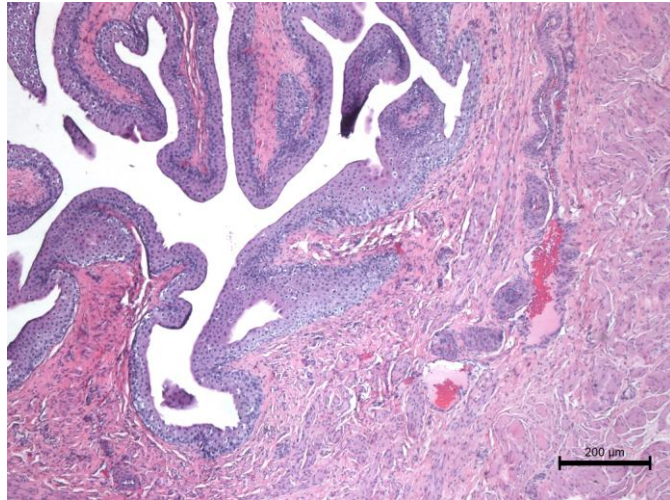
**Resim 45.** CyP verilen grupta değişici epitelde en üst sırada bulunan şemsiye hücrelerinin kaybı, epitel hücreleri arasında kan sızması, epitel ile altındaki bağ dokusu arasında damarlarda konjesyon, lamina propriada lökosit infiltrasyonu ve damarlardan kan hücrelerinin ektravazasyonu ile bağ dokusu ve epitelde çok belirgin hemorajik alanlar izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)



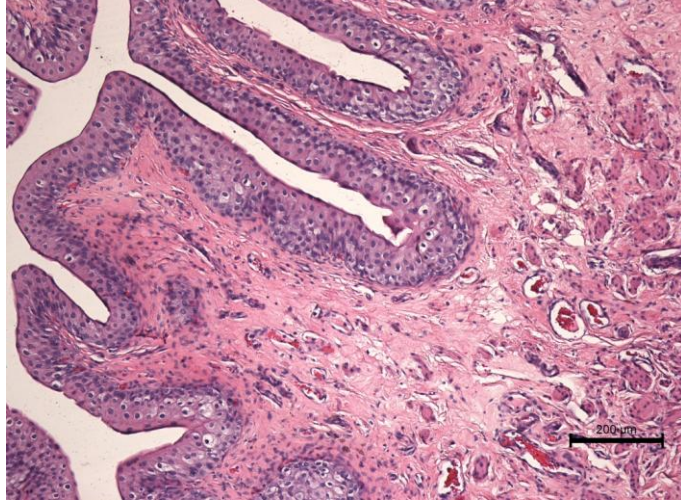
CyP + PRP uygulanan grupta epitel CyP uygulanan gruba göre korunmuştu. Epitel hasarının hemen altındaki bazal tabakada mitozda hücreler saptandı. Bağ dokusunda ödem, damarlarda konjesyon ve hafif lökosit infiltrasyonu izlendi. Bağ dokusunda veya kaslar arasında kanama alanları belirgin olarak azalmıştı (Resim 46 - 52).



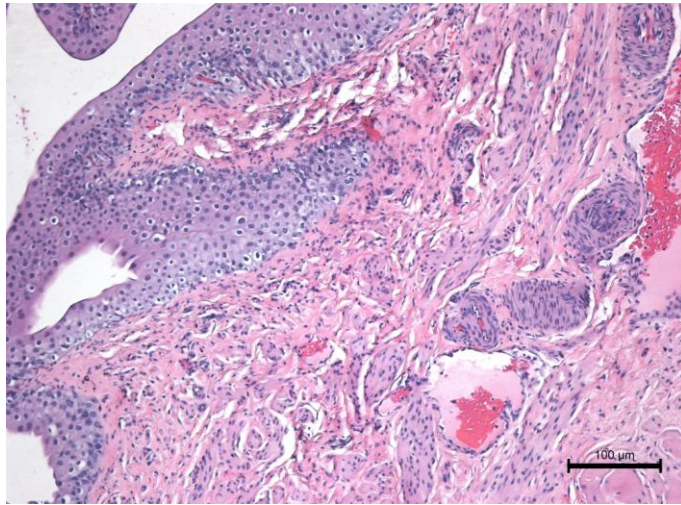
**Resim 46.** CyP + PRP verilen grupta değişik epitel, lamina propria, detrüör kası ve tunika seroza izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X25)



**Resim 47.** CyP + PRP verilen grupta ödem, venlerde konjesyon izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X50)

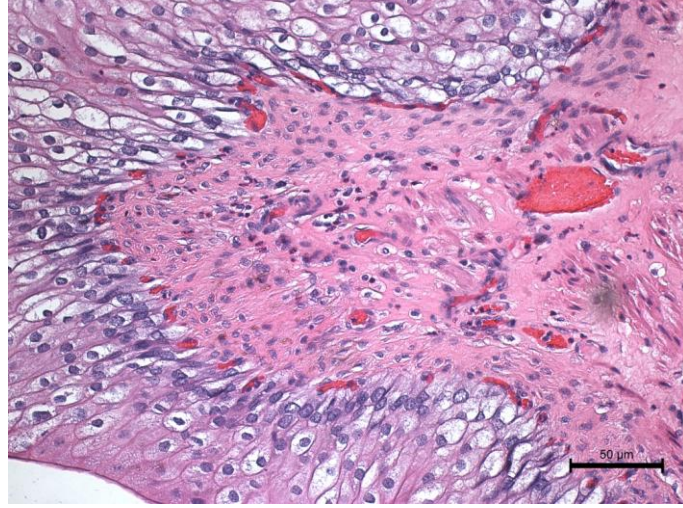


**Resim 48.** CyP + PRP verilen grupta üst tabakada bulunan şemsiye hücreleri ile epitelin bütünlüğünü koruduğu, bağ dokusunda ödem, damarlarda genişleme ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X50)

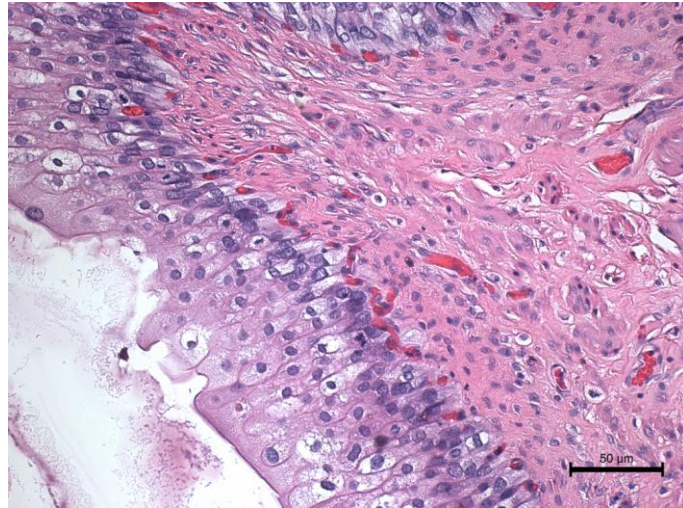


**Resim 49.** CyP + PRP verilen grupta ödem, venlerde konjesyon ve lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X100)

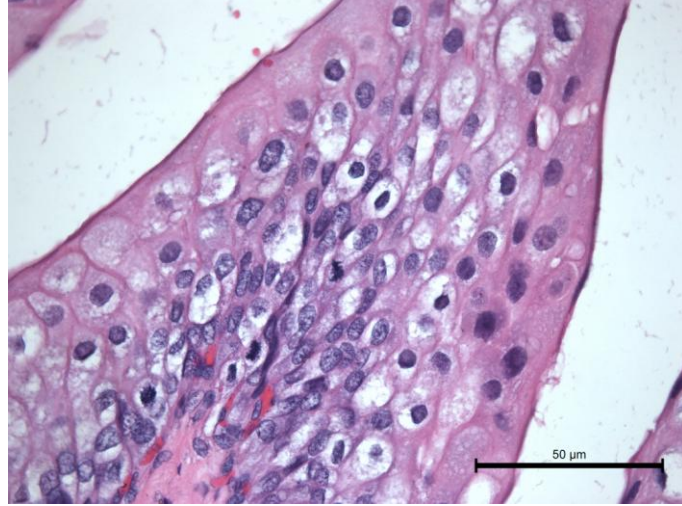




**Resim 50.** CyP + PRP verilen grupta lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X200)



**Resim 51.** CyP + PRP verilen grupta epitel hasarının hemen altında bazal tabakada mitozda hücreler izlenmektedir (Hematoksilen - eozin X400)



**Resim 52.** CyP + PRP verilen grupta epitelin bazal tabakasında mitozda hücreler izlenmektedir. (Hematoksilen - eozin X400)

CyP ve CyP + PRP grupları arasında mukozal abrazyon ve ödem açısından fark izlenmedi. CyP + PRP grubunda hemoraji anlamlı olarak azalmış, lökosit infiltrasyonu ve mitotik infiltrasyonu anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,038$  ve  $p=0,002$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** CyP ve CyP + PRP gruplarının karşılaştırılması

		CyP n: 6	CyP + PRP n: 6	p
Mukozal abrazyon	Ortalama	68,33	53,33	0,572
	SS	17,22	36,148	
	Ortanca	70,00	65,00	
Hemoraji	Ortalama	83,33	15,00	<b>0,006</b>
	SS	27,32	16,43	
	Ortanca	95,00	15,00	
Lökosit infiltrasyonu	Ortalama	40,00	48,33	<b>0,038</b>
	SS	5,16	7,52	
	Ortanca	40,00	46,66	
Ödem	Ortalama	83,33	88,33	0,789
	SS	18,25	16,83	
	Ortanca	83,33	98,33	
Mitotik İndeks	Ortalama	10,00	151,67	<b>0,002</b>
	SS	0	53,44	
	Ortanca	10,00	145,00	

Gruplarda izlenen mukozal abrazyon, hemoraji, lökosit infiltrasyonu, ödem ve mitotik indeksin karşılaştırılmalı tablosu aşağıda verilmiştir (Tablo 11).

**Tablo 11.** Karşılaştırmalı Histolojik Bulgular

GRUPLAR		LÖKOSİT İNFİLTRASYONU	MUKOZAL ABRAZYON	HEMORAJİ	ÖDEM	MİTOTİK İNDEKS
SF	Ortalama	8,88	10,00	13,33	9,44	,86
	SS	8,60	10,95	10,32	12,00	,43
	Ortanca	10,00	10,00	20,00	6,66	1,00
SF + PRP	Ortalama	13,88	10,00	13,33	41,66	1,50
	SS	15,40	10,95	12,11	26,47	,26
	Ortanca	6,66	10,00	15,00	46,66	1,45
HCI	Ortalama	80,00	78,33	91,66	87,77	,10
	SS	18,37	19,40	13,29	20,51	,00
	Ortanca	80,00	75,00	100,00	95,00	,10
HCI + PRP	Ortalama	92,22	75,00	81,66	95,55	1,66
	SS	14,24	21,67	22,28	5,01	,17
	Ortanca	96,66	80,00	85,00	96,66	1,65
CyP	Ortalama	40,00	68,33	83,33	83,33	,10
	SS	5,16	17,22	27,32	18,25	,00
	Ortanca	40,00	70,00	95,00	83,33	,10
CyP + PRP	Ortalama	48,33	51,66	15,00	88,33	1,51
	SS	7,52	34,30	16,43	16,83	,53
	Ortanca	46,66	55,00	15,00	98,33	1,45
Toplam	Ortalama	47,22	48,88	49,72	67,68	,9583
	SS	33,41	34,86	40,10	35,88	,72482
	Ortanca	43,33	50,00	30,00	78,33	1,1000

## 5. TARTIŞMA

MAS/İS ürolojinin en zor hastalıklarından birisidir. Gerek uzun yıllar boyu tanımı konusunda yaşanan çelişkiler, gerekse de etiopatogenezinin ortaya konmasındaki zorluklar hekimlerin tanı ve tedavisinde en çok sıkıntı yaşadıkları hastalıklardan biri olmasını beraberinde getirmiştir. Bir ekartasyon tanısı olması nedeniyle tanı konuluncaya kadar yapılacak masraflar ve geçen süre önemli bir boyuta ulaşmaktadır. Ürolojik benign hastalıklar içerisinde belki de en fazla sosyoekonomik morbiditeye yol açan bu durum hastalar açısından da sıkıntı vericidir. Tanı konması için genellikle hastalar birden fazla defa doktora gitmek zorunda kalmakta ve sıklıkla da başka hastalıklar düşünülerek tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Elbette MAS/İS insidansının yaklaşık 10/100.000 olması bu konuya yapılan yatırımın da az olmasına sebep olmuştur .(1)

Hastalığın etiolojisi net olmadığı için uygulanan tedavi semptomatik tedavidir. Bugüne kadar oral ve intravezikal tedaviler başta olmak üzere birçok yöntem denenmiş fakat hastalığın kontrolü ve semptomların giderilmesi tam anlamıyla sağlanamamıştır. Aslında bunun nedeni hastalığın kendi içinde bir süreç olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu süreç içinde erken dönemde müdahale edilebilirken bir noktadan sonra etiolojiden bağımsız bir kronik ağrı sendromu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bu geri dönüşümsüz aşamaya geçmeden yapılacak tedaviler daha etkili olacaktır.

Günümüzde MAS/İS için küratif bir tedavi seçeneği mevcut değildir (324). Bunun başında gelen neden ise etiolojinin net olarak ortaya konamamasıdır. Ortaya atılmış teoriler içerisinde en fazla taraftar bulanlar, epitelyal GAG tabakasında hasar ve ürotelyum bütünlüğünün bozulması ve buna ikincil interstisyuma potasyum geçişi teorisi (66). Bu nedenle ürotelyal hasarın düzeltilmesi hastalığın seyrini değiştirecektir. Bu çalışmada bu teoriler göz önüne alınarak interstisyel sistit için oluşturulan hayvan modelinde; epitel hasarı yaratarak epitelde oluşan bu hasarın iyileşmesinde PRP'nin katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

Hidroklorik asit ile oluşturulan sistit modeli başarılı olmuş ve bu grupta yer alan hayvanların mesanesinde makroskopik olarak elde edilen yoğun kanamalı bir

görünümüne ek olarak yoğun epitel dökülmeleri, hemoraji, lökosit infiltrasyonu gözlenmiştir. Bu durum HCl'nin özellikleri ve önceki literatür bulgularıyla örtüşmektedir. PRP uygulaması sonrası ise makroskopik olarak kanamanın gözle görülür ölçüde azalmasına rağmen bu durum azalma mikroskopik olarak gösterilememiştir. PRP uygulanan hayvanlarda bazal membranın hemen üzerindeki hücrelerde hasta grubuna göre belirgin olarak daha fazla mitoz artışı izlenmiştir. Bu bulgu PRP'nin mitozu uyarıcı etkisinin hidroklorik asit uygulaması sonrası ortaya çıktığının bir göstergesidir. Ancak bu bulgunun anlamlı olabilmesi için PRP verilen grupta epitelin rejenerasyonunun hasta grubuna göre anlamlı olarak daha iyi ve daha kısa sürede oluştuğunu göstermek gerekir. Bu çalışmada mukozal hasarın yenilenme sürecinin erken dönemindeki değişiklikler araştırılmıştır. Bu nedenle epitelin tam kat rejenerasyonunun gerçekleşmesi için gereken süre olan 7 - 10 gün olduğu daha uzun süreli çalışmalar bu konu hakkında daha net bilgi verecektir. Bir diğer önemli nokta İS patogenezi birebir taklit edebilen bir hayvan modelinin olmayışıdır. Bu sebeple MAS/İS hastalarında izlediğimiz mast hücre ilişkisinin deneysel olarak ortaya konması oldukça güçtür. Gelecekte optimal hayvan modelinin bulunmasıyla özellikle İS patofizyolojisi ve PRP etki mekanizması hakkında daha net sonuçlar ortaya konabilecektir.

Hemorajik sistit ise yine özellikle üroloji alanında tedavisi oldukça zor bir antiteyi temsil etmektedir (3). Etiyolojisinde siklofosfamid ilk sırayı almaktadır. Bunu radyoterapi ve özellikle bağışıklı sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyöz nedenler takip etmektedir. Kemik iliği nakli yapılanlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Hemorajik sistit etiolojisinde siklofosfamidin bir metaboliti olan akrolein sorumlu tutulmaktadır. Akroleinin mukozal hasar oluşturarak hemorajik sistite yol açtığı bilinmektedir. Zaman içerisinde çeşitli oral ve intravezikal çeşitli tedavi seçenekleri ortaya konulmuş ancak kimi sistemik yan etkiler ve kimi başarısız sonuçlar nedeniyle rutin kullanılan bir ajan bulunamamıştır (229). Günümüzde rutin mesna kullanımı sonrasında siklofosfamid aracılı hemorajik sistit görülme insidansı azalmış olsa da bu durum ortaya çıktıktan sonra tedavisi oldukça zorludur (239). Bu nedenle sistektomi yapılan hastalar dahi mevcuttur. Bu çalışmada hemorajik sistitte oluşan mukozal hasar üzerine PRP'nin iyileştirici etkisinin gözlenebileceği düşünülmüştür. Böylece kimyasal sistite ek olarak siklofosfamid aracılı hemorajik

sistit modeli oluşturulmuştur. Bu modelde PRP'nin içinde bulunan fibrin, fibronektin, vitronektin gibi hemostaz ve adhezyonu sağlayan plazma proteinleri ve aktive olmuş trombositlere bağlı olarak kanamayı azaltacağı düşünülmüştür.

CyP grubunda makroskopik olarak izlenen hemoraji mikroskopik olarak da gösterilmiş olup ek olarak yüzeysel epitel kaybı, lökosit infiltrasyonu, damarlarda konjesyon izlenmiştir. Beklendiği şekilde PRP hemorajik sistit modelinde de oldukça başarılı bir sonuç göstererek kanamayı bütün deney hayvanlarında gözle görülür oranda azaltmıştır. Bu sonuç mikroskopik olarak da hemorajik alanların azalması şeklinde gösterilmiştir. Önceki PRP grubunda olduğu gibi bazal membran üzerinde mitotik indeks artmış olarak izlenmiş ve yine PRP'nin epitel rejenerasyonunu hızlandırdığı yorumu yapılmıştır. Aynı zamanda lökosit infiltrasyonu sadece CyP verilen gruba göre anlamlı olarak artmış olarak bulundu. Bu bulgu da lökosit migrasyonunu ve doku tamirini aktive ettiğinin bir bulgusu olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak 48 saatlik kısa bir dönemde dahi 1 cc lik tek instillasyonla PRP'nin makroskopik ve mikroskopik olarak oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Değişik dozlarda oluşturulmuş sistit modellerinde ve daha uzun takip süreleriyle bu bulguların desteklenmesiyle önümüzdeki yıllarda hemorajik sistit tedavisinde PRP'nin kullanıma girmesi mümkün görünmektedir.

Uzun yıllardır diğer birçok branş tarafından kullanılan PRP'nin üroloji alanında şimdiye kadar uygulama alanı bulamamıştır. Sadece 2013 yılında vezikovajinal fistül tedavisinde kullanıldığı bir çalışmayla başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (325). Ancak literatürde mesane içine instillasyonunun yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Son zamanlarda PRP'nin dermatolojik hastalıklarda da kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın çıkmaktadır. Yüz kırışıklığı ve akne tedavisinden tedavisinden alopesi areata'ya kadar geniş bir yelpazede kullanım alanı bulmaktadır (5). Ortopedi ve spor hekimliği alanında ise kronik tendinopati ve artropatilerde neredeyse günlük kullanıma girmiştir (288). İlk kullanım alanı olan maksillofasial cerrahi ve diş hekimliğinde oturmuş bir tedavi seçeneğidir (6). Bu kadar geniş bir kullanım sahası bulmasının altında PDGF, TGF, IGF, EGF gibi yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunu indükleyen molekülleri barındırmasından gelmektedir (326). Aslen PRP'de amaç düşük bir plazma hacminde olabildiğince trombosit toplamaktır. Bunların aktivasyonu ile ortaya çıkacak olan bu iyileşme faktörlerinin etkisi

mitogenez, kemotaksi, farklılaşma ve metabolizmanın düzenlenmesidir. İnterlökin 2'yi baskılayarak ortaya koymuş olduğu anti-inflamatuvar etki bu esnada doku yıkımının minimal olmasını sağlar (295). Bu çalışmada asıl planlanan ise PRP'nin bu proliferatif etkisinin mesane epitelinin rejenerasyonunu hızlandırarak MAS/İS hastalığının altında yattığını düşündüğümüz epitel defektinin onarılmasını sağlamaktır.

Bu çalışma platelet rich plasma'nın mesane dokusuna nasıl etki edeceğini gösteren literatürdeki ilk çalışma olması açısından bundan sonraki araştırmacılara yol gösterecektir. PRP'nin epitele direk teması ile büyüme faktörlerinin salgılanması ve bu faktörlerin parakrin etkileriyle bazal membranda hücre proliferasyonunu artırdığı öne sürülebilir. PRP'nin hasarlanmamış normal mesane mukozasında ödemi artırıp mitozu indüklemesi bunu desteklemektedir. PRP'nin yüzeysel etkisinin yanında oluşan epitel boşluğundan interstisyuma geçerek lokal kemotaktik etki gösterdiği teorisini ortaya atmamıza neden olmuştur. Hasarlanmamış epitelin altında mitozun artması bunu desteklemektedir. Elbette bunun ilerleyen zamanlarda immünohistokimyasal çalışmalarla bu dokularda büyüme faktörlerinin artışının gösterilerek desteklenmesi şarttır. Bu bilgiler ışığında PRP'nin MAS/İS hastalığının erken döneminde yani fibrozis başlamadan önce ve hemorajik sistitte uygulanmasının etkin olacağı düşünülmüştür.

Çalışmanın en önemli sınırlamalarından birisi tavşanlardan pıhtılaşma olmadan kan elde edilmesinin oldukça güç olmasıdır. Normal şartlarda erişkin ortopedik işlemler için 20 cc venöz kan hızlıca antikoagüle edilmiş enjektörlere alınabilmekte, böylelikle yaklaşık 6 - 8 cc PRP elde edilebilmektedir. Ne yazık ki tavşanlardan periferik kan alımı ancak yüzeysel kulak venlerinden yapılabilmektedir. Bu venlerde sedasyon sonrası akım azaldığından bu esnada kanın pıhtılaşması sorunu yaşanmaktadır. Trombositlerin pıhtılaşma kaskadına katılması nedeniyle bu şekilde alınan kandan PRP edilemeyeceği açıktır. İntrakardiyak alınan kan örneği ise deneğin hayatta kalması gerekli olduğundan ortalama 5 cc civarında tutulmuştur. İkili santrifüj yöntemi sonrasında ortalama yalnızca 1 cc PRP elde edilebilmiştir. Anatomik mesane kapasitesi yaklaşık 50 cc, fonksiyonel mesane kapasitesi 30 cc civarında olan Yeni Zelanda tavşanlarında bu miktarın etkili olması bile etkileyicidir. Daha yüksek miktarda PRP instillasyonunun daha başarılı olabileceğini düşünmek

yanlış olmayacaktır. Çünkü artmış PRP miktarı artmış trombosit ve buna bağlı artmış büyüme faktörleri anlamına gelmektedir. Ayrıca miktarın artmasıyla birlikte birim mesane yüzeyine temas edecek olan PRP miktarı artacaktır. Bunun da epitel iyileşmesinin daha belirgin hale geleceği tahmin edilmektedir. Ayrıca tekrarlayan instillasyonların yapılmasının başarıyı arttırabileceği düşünülmüştür. Ancak tavşanların manipülasyonlardan kolaylıkla etkilenebilmesi bunu deneklerde yapmayı zorlaştırmaktadır. Literatürde birçok intravezikal ajanın tekrarlayan enjeksiyonlarıyla etkinliğin arttığı gösterildiğinden özellikle mesane gibi kas dokusuna oranla hızlı hücre döngüsüne sahip bir dokuda bu etkinin daha belirgin olacağını beklemek yanlış olmayacaktır.

PRP hem aktive edilerek hem de aktive edilmeden kullanılabilir (289). Normal diyeti müteakip ölçümlerde 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarının 100 - 250 mg (15 - 20 mmol) olduğu bilinmektedir (327). Bu çalışma esnasında mesane içine uygulamalarda idrarda bulunan kalsiyumun aktivasyon için yeterli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca kalsiyum ve trombinle muamele edildiğinde elde edilen jelimsi materyalin intravezikal uygulanmasının uygun olmadığı düşünülmüştür.

İlerleyen zamanlarda daha iyi bir interstisyel sistit modeli ve daha fazla PRP elde etme kolaylığı sağlayan, böylece tek seferde daha fazla PRP'nin verilebileceği, tekrarlayan instillasyon zorluğu olmayacağı bir model ile bu öngörülerin kanıtlanması mümkün olacaktır. Ayrıca hazırlanmış olan PRP'nin içeriğinin ortaya koyulması çalışmanın sonuçlarının daha objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. İlerleyen dönemde yapılacak çalışmalarda aktif PRP'nin içindeki trombosit ve büyüme faktörlerinin miktarlarının ölçülmesi ile içerik ile etki arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilecektir. Ek olarak proliferasyonun en iyi belirteçlerinden proliferatif nükleer hücre antijeni (PCNA) immünohistokimyasal boyası ile proliferasyonun nükleer seviyede gösterilmesi çalışmaların etkinliğini arttıracaktır. Elbette bu, daha geniş ve daha büyük bütçeli çalışmalarla mümkündür.

Sonuç olarak bir pilot çalışma olması nedeniyle kısıtlılıkları olmasına rağmen PRP'nin normal mesane mukozasında, HCl ve CyP ile oluşturulmuş sistit modellerinde epitelyumda mitotik indeksi artırdığı, kanamayı azalttığı izlenmiştir. Bu kanıtlar, epitel rejenerasyonunu hızlandıracağını düşündürmektedir. Ancak bu



etkinin ilerleyen dönemlerde artan denek sayısı, daha iyi bir hayvan modeli, tekrarlayan instillasyonlar, instillasyon miktarlarının belirlenmesi ve daha uzun gözlem süreleriyle daha net bir şekilde ortaya konması gereklidir. Çalışmanın ilk sonuçları MAS/İS ve hemorajik sistit tedavisinde ilerleyen dönemlerde PRP'nin kullanımını konusunda ümit vericidir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(2):75-7.
2. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology.* 2008;71(1):57-61.
3. Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol.* 2010;26(2):159-66.
4. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda K, Oshima Y, Yoshida A, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol.* 2008;215(3):837-45.
5. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2013.
6. Carlson NE, Roach RB, Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(10):1383-6.
7. Rosamilia A, Igawa Y, Higashi S. Pathology of interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2003;10 Suppl:S11-5.
8. Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V, Williams TM, Wang LP, Hardy C, et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology.* 2001;57(6 Suppl 1):67-81.
9. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful

- bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7.
10. Skene. *Diseases of the Bladder and Urethra in Women.* New York: Wm Wood. 1887(167).
  11. Teichman JM, Thompson IM, Taichman NS. Joseph Parrish, tic douloureux of the bladder and interstitial cystitis. *J Urol.* 2000;164(5):1473-5.
  12. Hunner. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Trans south Surg Gynecol Assoc.* 1915(27):247-92.
  13. Walsh A. *Interstitial Cystitis.* Campbell's Urology, 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1978:693-707.
  14. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology.* 1978;12(4):381-92.
  15. Fall A. BPS/IC World Conference, Rome 15-17 November 2012. 2012.
  16. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(5):290-5.
  17. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol.* 1988;140(1):203-6.
  18. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int.* 2000;86(6):634-7.
  19. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology.* 2004;64(5):866-70.
  20. Hand JR. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol.* 1949;61(2):291-310.

21. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol.* 2007;177(2):450-6.
22. Clemens JQ, Markossian TW, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Calhoun EA. Overlap of voiding symptoms, storage symptoms and pain in men and women. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1354-8; discussion 8.
23. Hanno P, Keay S, Moldwin R, Van Ophoven A. International Consultation on IC - Rome, September 2004/Forging an International Consensus: progress in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Report and abstracts. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16 Suppl 1:S2-S34.
24. Erickson DR. Interstitial cystitis: update on etiologies and therapeutic options. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999;8(6):745-58.
25. Mulholland SG, Byrne DS. Interstitial cystitis. *J Urol.* 1994;152(3):879-80.
26. Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology.* 1997;49(5A Suppl):14-40.
27. Holm-Bentzen M. Pathology, pathophysiology, and pathogenesis of painful bladder diseases. *Urol Res.* 1989;17(4):203-9.
28. Cook FV, Farrar WE, Jr., Kreutner A. Hemorrhagic cystitis and ureteritis, and interstitial nephritis associated with administration of penicillin G. *J Urol.* 1979;122(1):110-1.
29. Harn SD, Keutel HJ, Weaver RG. Immunologic and histologic evaluation of the urinary bladder wall after group A streptococcal infection. *Invest Urol.* 1973;11(1):55-64.
30. Atug F, Turkeri L, Atug O, Cal C. Detection of *Helicobacter pylori* in bladder biopsy specimens of patients with interstitial cystitis by polymerase chain reaction. *Urol Res.* 2004;32(5):346-9.

31. Eisen DP, Fraser IR, Sung LM, Finlay M, Bowden S, O'Connell H. Decreased viral load and symptoms of polyomavirus-associated chronic interstitial cystitis after intravesical cidofovir treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):e86-8.
32. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology*. 2000;55(4):486-9.
33. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol*. 2004;172(1):232-5.
34. Domingue GJ, Sr., Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(2):320-44.
35. Keay S, Warren JW. A hypothesis for the etiology of interstitial cystitis based upon inhibition of bladder epithelial repair. *Med Hypotheses*. 1998;51(1):79-83.
36. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol*. 2001;166(3):1111-8.
37. Luo Y. A potential modality for interstitial cystitis: intravesical use of anti-inflammatory peptide RDP58. *J Urol*. 2005;173(2):340.
38. Hauser W, Akritidou I, Felde E, Klauenberg S, Maier C, Hoffmann A, et al. [Steps towards a symptom-based diagnosis of fibromyalgia syndrome. Symptom profiles of patients from different clinical settings]. *Z Rheumatol*. 2008;67(6):511-5.
39. Qin C, Malykhina AP, Akbarali HI, Foreman RD. Cross-organ sensitization of lumbosacral spinal neurons receiving urinary bladder input in rats with inflamed colon. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1967-78.
40. Ochs RL. Autoantibodies and interstitial cystitis. *Clin Lab Med*. 1997;17(3):571-9.

41. Abraham SN, Malaviya R. Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun.* 1997;65(9):3501-8.
42. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol.* 2004;146(1-2):1-12.
43. Theoharides TC. Panic disorder, interstitial cystitis, and mast cells. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):361-4.
44. Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1982;54(3):283-6.
45. Hofmeister MA, He F, Ratliff TL, Mahoney T, Becich MJ. Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). *Urology.* 1997;49(5A Suppl):41-7.
46. Kaplan AP, Sheikh I, Frensch MH. Assessment of histamine release and kinin formation in man: identification of kinin degradation products and characterization of a lymphocyte-dependent histamine releasing factor. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985;77(1-2):64-8.
47. Kastrup J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG. Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol.* 1983;55(5):495-500.
48. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol.* 1987;137(1):35-8.
49. Hanno P, Levin RM, Monson FC, Teuscher C, Zhou ZZ, Ruggieri M, et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1990;143(2):278-81.
50. Aldenborg F, Fall M, Enerback L. Mast cells in interstitial cystitis. *Ann Urol (Paris).* 1989;23(2):165-6.

51. Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2000;7(8):292-7.
52. Peeker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol*. 2000;163(3):1009-15.
53. Theoharides TC, Sant GR, el-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA, Jr., Meares EM, Jr. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 1):629-36.
54. Holm-Bentzen M, Lose G. Pathology and pathogenesis of interstitial cystitis. *Urology*. 1987;29(4 Suppl):8-13.
55. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts LJ, 2nd, et al. Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol*. 1987;138(4):746-52.
56. Pang X, Cotreau-Bibbo MM, Sant GR, Theoharides TC. Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1995;75(2):154-61.
57. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. *J Urol*. 1992;147(3):587-91.
58. Spanos C, Pang X, Ligris K, Letourneau R, Alferes L, Alexacos N, et al. Stress-induced bladder mast cell activation: implications for interstitial cystitis. *J Urol*. 1997;157(2):669-72.
59. Rickard A, Portel C, Lagunoff D. Effect of mast cell granules on urinary tract epithelial cells in culture. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):114.
60. Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W, Rozniecki JJ, Correia I, Raam S, et al. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;98(4):398-409.

61. Bjorling DE, Beckman M, Clayton MK, Wang ZY. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience*. 2002;110(1):155-67.
62. Letourneau R, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1996;77(1):41-54.
63. Dixon JS, Holm-Bentzen M, Gilpin CJ, Gosling JA, Bostofte E, Hald T, et al. Electron microscopic investigation of the bladder urothelium and glycocalyx in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 1986;135(3):621-5.
64. Hanno PM, Parsons CL, Shrom SH, Fritz R, Mulholland SG. The protective effect of heparin in experimental bladder infection. *J Surg Res*. 1978;25(4):324-9.
65. Hohlbrugger G. Urinary potassium and the overactive bladder. *BJU Int*. 1999;83 Suppl 2:22-8.
66. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol*. 1990;143(1):139-42.
67. Bushman W, Goolsby C, Grayhack JT, Schaeffer AJ. Abnormal flow cytometry profiles in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 1994;152(6 Pt 2):2262-6.
68. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CA, Zeidel ML, Apodaca G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278(4):F540-53.
69. Ikeda Y, Birder L, Buffington C, Roppolo J, Kanai A. Mucosal muscarinic receptors enhance bladder activity in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol*. 2009;181(3):1415-22.



70. Gupta GN, Lu SG, Gold MS, Chai TC. Bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis have an increased sensitivity to carbachol. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(8):1022-7.
71. Saban R, Saban MR, Maier J, Fowler B, Tengowski M, Davis CA, et al. Urothelial expression of neuropilins and VEGF receptors in control and interstitial cystitis patients. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(6):F1613-23.
72. Shintani Y, Takashima S, Asano Y, Kato H, Liao Y, Yamazaki S, et al. Glycosaminoglycan modification of neuropilin-1 modulates VEGFR2 signaling. *EMBO J.* 2006;25(13):3045-55.
73. Neal DE, Jr., Dilworth JP, Kaack MB. Tamm-Horsfall autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol.* 1991;145(1):37-9.
74. Stein PC, Santamaria PJ, Kurtz SB, Parsons CL. Evaluation of urothelial Tamm-Horsfall protein and serum antibody as a potential diagnostic marker for interstitial cystitis. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 1):1405-8.
75. Collan Y, Alfthan O, Kivilaakso E, Oravisto KJ. Electron microscopic and histological findings on urinary bladder epithelium in interstitial cystitis. *Eur Urol.* 1976;2(5):242-7.
76. Ruggieri MR, Chelsky MJ, Rosen SI, Shickley TJ, Hanno PM. Current findings and future research avenues in the study of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21(1):163-76.
77. Engelmann U, Burger R, Jacobi GH. Experimental investigations on the absorption of intravesically instilled mitomycin C in the urinary bladder of the rat. *Eur Urol.* 1982;8(3):176-81.
78. Jacob J, Ludgate CM, Forde J, Tulloch WS. Recent observations on the ultrastructure of human urothelium. 1. Normal bladder of elderly subjects. *Cell Tissue Res.* 1978;193(3):543-60.

79. Keay S, Zhang CO, Trifillis AL, Hise MK, Hebel JR, Jacobs SC, et al. Decreased 3H-thymidine incorporation by human bladder epithelial cells following exposure to urine from interstitial cystitis patients. *J Urol*. 1996;156(6):2073-8.
80. Keay S, Zhang CO, Hise MK, Hebel JR, Jacobs SC, Gordon D, et al. A diagnostic in vitro urine assay for interstitial cystitis. *Urology*. 1998;52(6):974-8.
81. Keay S, Zhang CO, Marvel R, Chai T. Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):104.
82. Keay S, Warren JW, Zhang CO, Tu LM, Gordon DA, Whitmore KE. Antiproliferative activity is present in bladder but not renal pelvic urine from interstitial cystitis patients. *J Urol*. 1999;162(4):1487-9.
83. Keay S, Seillier-Moiseiwitsch F, Zhang CO, Chai TC, Zhang J. Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. *Physiol Genomics*. 2003;14(2):107-15.
84. Erickson DR, Xie SX, Bhavanandan VP, Wheeler MA, Hurst RE, Demers LM, et al. A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J Urol*. 2002;167(6):2461-9.
85. Kim J, Keay SK, Freeman MR. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor functionally antagonizes interstitial cystitis antiproliferative factor via mitogen-activated protein kinase pathway activation. *BJU Int*. 2009;103(4):541-6.
86. Keay S. Cell signaling in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Cell Signal*. 2008;20(12):2174-9.

87. Elbadawi AE, Light JK. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int.* 1996;56(3):137-62.
88. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P. Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *Br J Urol.* 1993;71(4):427-9.
89. Harrison SC, Ferguson DR, Doyle PT. Effect of bladder outflow obstruction on the innervation of the rabbit urinary bladder. *Br J Urol.* 1990;66(4):372-9.
90. Buffington CA, Pacak K. Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis. *J Urol.* 2001;165(6 Pt 1):2051-4.
91. Galloway NT, Gabale DR, Irwin PP. Interstitial cystitis or reflex sympathetic dystrophy of the bladder? *Semin Urol.* 1991;9(2):148-53.
92. Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy: model of a severe regional inflammatory response syndrome. *World J Surg.* 1998;22(2):197-202.
93. Irwin PP, Hammonds WD, Galloway NT. Lumbar epidural blockade for management of pain in interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1993;71(4):413-6.
94. Vrinten DH, Kalkman CJ, Adan RA, Gispen WH. Neuropathic pain: a possible role for the melanocortin system? *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):61-9.
95. Bennett DS, Alo KM, Oakley J, Feler CA. Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome I [RSD]: a Retrospective Multicenter Experience from 1995 to 1998 of 101 Patients. *Neuromodulation.* 1999;2(3):202-10.
96. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience.* 2007;149(3):660-72.

97. Logadottir YR, Ehren I, Fall M, Wiklund NP, Peeker R, Hanno PM. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol*. 2004;171(3):1148-50; discussion 50-1.
98. Koskela LR, Thiel T, Ehren I, De Verdier PJ, Wiklund NP. Localization and expression of inducible nitric oxide synthase in biopsies from patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2008;180(2):737-41.
99. Wein AJ, Broderick GA. Interstitial cystitis. Current and future approaches to diagnosis and treatment. *Urol Clin North Am*. 1994;21(1):153-61.
100. Parsons CL, Hurst RE. Decreased urinary uronic acid levels in individuals with interstitial cystitis. *J Urol*. 1990;143(4):690-3.
101. MacDermott JP, Charpied GL, Tesluk H, Stone AR. Recurrent interstitial cystitis following cystoplasty: fact or fiction? *J Urol*. 1990;144(1):37-40.
102. Ito T, Stein PC, Parsons CL, Schmidt JD. Elevated stress protein in transitional cells exposed to urine from interstitial cystitis patients. *Int J Urol*. 1998;5(5):444-8.
103. Baykara M, Erdogru T, Gulkesen KH, Sargin CF, Savas M, Ates M. Does interstitial cystitis urine include possible factors effecting the nociceptive system of the spinal cord? *Urol Int*. 2003;71(1):66-72.
104. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):22-5.
105. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63(1):17-21.
106. Weissman MM, Gross R, Fyer A, Heiman GA, Gamberoff MJ, Hodge SE, et al. Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(3):273-9.

107. Talati A, Ponniah K, Strug LJ, Hodge SE, Fyer AJ, Weissman MM. Panic disorder, social anxiety disorder, and a possible medical syndrome previously linked to chromosome 13. *Biol Psychiatry*. 2008;63(6):594-601.
108. Erickson DR, Schwarze SR, Dixon JK, Clark CJ, Hersh MA. Differentiation associated changes in gene expression profiles of interstitial cystitis and control urothelial cells. *J Urol*. 2008;180(6):2681-7.
109. Elgavish A. Epigenetic reprogramming: a possible etiological factor in bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J Urol*. 2009;181(3):980-4.
110. Ratliff TL, Klutke CG, McDougall EM. The etiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994;21(1):21-30.
111. Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, Ratliff TL, Zimmerman B. Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. *J Urol*. 2000;164(4):1265-9.
112. Lutgendorf SK, Latini JM, Rothrock N, Zimmerman MB, Kreder KJ, Jr. Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *J Urol*. 2004;172(1):227-31.
113. Chung MK. Interstitial cystitis in persistent posthysterectomy chronic pelvic pain. *JSLs*. 2004;8(4):329-33.
114. Schmidt RA, Vapnek JM. Pelvic floor behavior and interstitial cystitis. *Semin Urol*. 1991;9(2):154-9.
115. Holzberg A, Kellogg-Spadt S, Lukban J, Whitmore K. Evaluation of transvaginal theile massage as a therapeutic intervention for women with interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):120.
116. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, Fletcher E, Kellogg-Spadt S, Holzberg AS, et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology*. 2004;64(5):862-5.

117. Segura JW, Opitz JL, Greene LF. Prostatosis, prostatitis or pelvic floor tension myalgia? J Urol. 1979;122(2):168-9.
118. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167-78.
119. Nigro DA, Wein AJ, Foy M, Parsons CL, Williams M, Nyberg LM, Jr., et al. Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. Urology. 1997;49(5A Suppl):86-92.
120. Kasabian NG, Vlachiotis JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, et al. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. J Urol. 1994;151(4):944-5.
121. Wein AJ, Rovner ES. The overactive bladder: an overview for primary care health providers. Int J Fertil Womens Med. 1999;44(2):56-66.
122. Duldulao KE, Diokno AC, Mitchell B. Value of urinary cytology in women presenting with urge incontinence and/or irritative voiding symptoms. J Urol. 1997;157(1):113-6.
123. Hanno PM. Diagnosis of interstitial cystitis. Urol Clin North Am. 1994;21(1):63-6.
124. Porru D, Politano R, Gerardini M, Giliberto GL, Stancati S, Pasini L, et al. Different clinical presentation of interstitial cystitis syndrome. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2004;15(3):198-202.
125. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Jr., Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology. 1997;49(5A Suppl):58-63.

126. Goin JE, Olaleye D, Peters KM, Steinert B, Habicht K, Wynant G. Psychometric analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: implications for use in randomized clinical trials. *J Urol*. 1998;159(3):1085-90.
127. Lloyd SN, Lloyd SM, Rogers K, Deane RF, Kirk D, Kyle KF. Is there still a place for prolonged bladder distension? *Br J Urol*. 1992;70(4):382-6.
128. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol*. 1998;160(5):1663-7.
129. Myers DL, Aguilar VC. Gynecologic manifestations of interstitial cystitis. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45(1):233-41.
130. Ingber MS, Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC. Dilemmas in diagnosing pelvic pain: multiple pelvic surgeries common in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(3):341-5.
131. Evans RJ, Sant GR. Current diagnosis of interstitial cystitis: an evolving paradigm. *Urology*. 2007;69(4 Suppl):64-72.
132. Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol*. 2004;45(5):662-9.
133. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 2):868-81.
134. Erickson DR, Morgan KC, Ordille S, Keay SK, Xie SX. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2001;166(2):557-61; discussion 61-2.
135. Murphy DM, Zincke H, Utz DC. Interstitial cystitis. *J Urol*. 1982;128(3):606.

136. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz P, Bresette J. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res.* 1997;31(1):125-31.
137. Warren JW, Howard FM, Cross RK, Good JL, Weissman MM, Wesselmann U, et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2009;73(1):52-7.
138. McCormack WM. Two urogenital sinus syndromes. Interstitial cystitis and focal vulvitis. *J Reprod Med.* 1990;35(9):873-6.
139. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med.* 2003;115(1):62-5.
140. Whitmore KE. Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21(1):121-30.
141. Lukban JC, Parkin JV, Holzberg AS, Caraballo R, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE. Interstitial cystitis and pelvic floor dysfunction: a comprehensive review. *Pain Med.* 2001;2(1):60-71.
142. Meadows E. Treatments for patients with pelvic pain. *Urol Nurs.* 1999;19(1):33-5.
143. Geirsson G, Wang YH, Lindstrom S, Fall M. Traditional acupuncture and electrical stimulation of the posterior tibial nerve. A trial in chronic interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(1):67-70.
144. Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol.* 1993;149(3):465-9.
145. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol.* 2007;178(1):145-52.



146. Nguan C, Franciosi LG, Butterfield NN, Macleod BA, Jens M, Fenster HN. A prospective, double-blind, randomized cross-over study evaluating changes in urinary pH for relieving the symptoms of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2005;95(1):91-4.
147. Baldessarini RJ. Clinical and epidemiologic aspects of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry.* 1985;46(4 Pt 2):8-13.
148. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 1989;141(4):846-8.
149. Foster HE, Jr., Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* 2010;183(5):1853-8.
150. McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *BMJ.* 1997;314(7083):763-4.
151. Low PA, Dotson RM. Symptomatic treatment of painful neuropathy. *JAMA.* 1998;280(21):1863-4.
152. van Ophoven A, Hertle L. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol.* 2007;177(2):552-5.
153. Wammack R, Remzi M, Seitz C, Djavan B, Marberger M. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. *Eur Urol.* 2002;41(6):596-600; discussion 1.
154. Renshaw DC. Desipramine for interstitial cystitis. *JAMA.* 1988;260(3):341.
155. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203-17.

156. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2003;170(3):810-5.
157. Barrington JW, Stephenson TP. Pentosanpolysulphate for interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1997;8(5):293-5.
158. Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE, Ruutu M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol*. 1987;138(3):508-12.
159. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1993;150(3):845-8.
160. Jepsen JV, Sall M, Rhodes PR, Schmidt D, Messing E, Bruskewitz RC. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. *Urology*. 1998;51(3):381-7.
161. Zaslau S, Riggs DR, Jackson BJ, Adkins FC, John CC, Kandzari SJ, et al. In vitro effects of pentosan polysulfate against malignant breast cells. *Am J Surg*. 2004;188(5):589-92.
162. Parsons CL. Successful management of radiation cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1986;136(4):813-4.
163. Toren PJ, Norman RW. Cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis successfully treated with pentosanpolysulphate. *J Urol*. 2005;173(1):103.
164. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol*. 1996;155(5):1591-3.
165. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2138-41.

166. Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yamauchi T, Yoshimura N. Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J Urol*. 2000;164(6):1917-20.
167. Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*. 1976;2(2):82-4.
168. Yang CC, Burks DA, Probert KJ, Mayer RD, Peters KM, Nickel JC, et al. Early termination of a trial of mycophenolate mofetil for treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome: lessons learned. *J Urol*. 2011;185(3):901-6.
169. Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*. 2000;85(4):421-6.
170. Katske F, Shoskes DA, Sender M, Poliakin R, Gagliano K, Rajfer J. Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol*. 2001;7(1):44-6.
171. Moran PA, Dwyer PL, Carey MP, Maher CF, Radford NJ. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(4):468-71.
172. Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P. Treatment of interstitial cystitis with montelukast, a leukotriene D(4) receptor antagonist. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):118.
173. Rummans TA. Nonopioid agents for treatment of acute and subacute pain. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(5):481-90.
174. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-6.

175. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1837-42.
176. Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol*. 2001;7(1):47-9.
177. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Jr., Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(9):792-805.
178. Portenoy RK, Dole V, Joseph H, Lowinson J, Rice C, Segal S, et al. Pain management and chemical dependency. Evolving perspectives. *JAMA*. 1997;278(7):592-3.
179. Pool TL. Interstitial cystitis: clinical considerations and treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10(1):185-91.
180. Boucher W, Stern JM, Kotsinyan V, Kempuraj D, Papaliodis D, Cohen MS, et al. Intravesical nanocrystalline silver decreases experimental bladder inflammation. *J Urol*. 2008;179(4):1598-602.
181. Sant GR. Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (Rimso-50) in treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 1987;29(4 Suppl):17-21.
182. Lebo SEJG, Jerry D. and McNally, Timothy J. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 2001.
183. Stout L, Gerspach JM, Levy SM, Yun SK, Lad PM, Leach GE, et al. Dimethyl sulfoxide does not trigger urine histamine release in interstitial cystitis. *Urology*. 1995;46(5):653-6.
184. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC. DMSO: effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. *J Urol*. 1997;158(5):1989-95.

185. Stewart BH, Branson AC, Hewitt CB, Kiser WS, Straffon RA. The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1971;63:69-74.
186. Fowler JE, Jr. Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. *Urology.* 1981;18(1):21-6.
187. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol.* 1988;140(1):36-9.
188. Biggers RD. Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. *Urology.* 1986;28(1):10-1.
189. Nickel JC, Downey J, Morales A, Emerson L, Clark J. Relative efficacy of various exogenous glycosaminoglycans in providing a bladder surface permeability barrier. *J Urol.* 1998;160(2):612-4.
190. Weaver RG, Dougherty TF, Natoli CA. Recent concepts of interstitial cystitis. *J Urol.* 1963;89:377-83.
191. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2005;65(1):45-8.
192. Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology.* 2008;71(1):67-70.
193. Porru D, Campus G, Tudino D, Valdes E, Vespa A, Scarpa RM, et al. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int.* 1997;59(1):26-9.
194. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 1996;156(1):45-8.

195. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pfluger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(5):717-21.
196. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol.* 2007;51(6):1534-40; discussion 40-1.
197. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol.* 2002;9(1):1454-8.
198. Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2009;181(6):2555-61.
199. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;103(7):910-8.
200. Nordling J, van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2008;58(7):328-35.
201. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(7):943-7.
202. Khanna OP, Loose JH. Interstitial cystitis treated with intravesical doxorubicin. *Urology.* 1990;36(2):139-42.
203. Edwards L, Bucknall TE, Makin C. Interstitial cystitis: possible cause and clinical study of sodium cromoglycate. *Br J Urol.* 1986;58(1):95-6.

204. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, 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.* 1997;157(6):2090-4.
205. Propert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Followup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J Urol.* 2008;179(2):552-5.
206. Propert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Did patients with interstitial cystitis who failed to respond to initial treatment with bacillus Calmette-Guerin or placebo in a randomized clinical trial benefit from a second course of open label bacillus Calmette-Guerin? *J Urol.* 2007;178(3 Pt 1):886-90.
207. Rajkumar GN, Conn IG. Botulinum toxin: a new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology.* 2004;64(1):2-8.
208. Lucioni A, Bales GT, Lotan TL, McGehee DS, Cook SP, Rapp DE. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU Int.* 2008;101(3):366-70.
209. Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, Chiang PH, Chancellor MB. Intravesical botulinum toxin a administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1529-32.
210. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol.* 2008;179(3):1031-4.
211. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, et al. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol.* 2008;15(5):407-15; discussion 15.
212. Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(6 Suppl):920-7.

213. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol.* 1999;161(3):903-8.
214. Fall M, Lindstrom S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21(1):131-9.
215. Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. Electrical stimulation in interstitial cystitis. *J Urol.* 1980;123(2):192-5.
216. Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2008;71(6):1080-4.
217. Fandel T, Tanagho EA. Neuromodulation in voiding dysfunction: a historical overview of neurostimulation and its application. *Urol Clin North Am.* 2005;32(1):1-10.
218. Everaert K, Devulder J, De Muynck M, Stockman S, Depaep H, De Looze D, et al. The pain cycle: implications for the diagnosis and treatment of pelvic pain syndromes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):9-14.
219. Peters KM, Carey JM, Konstandt DB. Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14(4):223-8; discussion 8.
220. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2003;169(4):1369-73.
221. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama a Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol.* 2007;178(5):2029-34.
222. Maxwell KM, Clemens JQ, Mazzenga L, Kielb SJ. Reprogramming requirements after sacral nerve stimulator implantation: correlation with preoperative indication. *J Urol.* 2008;179(2):549-51.



223. Hanno PM, Wein AJ. Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin Urol.* 1991;9(2):143-7.
224. Andersen AV, Granlund P, Schultz A, Talseth T, Hedlund H, Frich L. Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(4):284-9.
225. Yong SM, Dublin N, Pickard R, Cody DJ, Neal DE, N'Dow J. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD003306.
226. Alkan I, Jeschke S, Leeb K, Albquami N, Janetschek G. Treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with laparoscopic cystoprostatectomy. *Urol Int.* 2006;77(2):190-2.
227. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology.* 2000;55(1):22-4.
228. Kok LP. Boon's disease: hemorrhagic cystitis in conjunction with massive exfoliation of degenerated urothelial cells (apoptosis?) during intercontinental flights in an otherwise healthy person. *Diagn Cytopathol.* 2001;25(6):361-4.
229. deVries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol.* 1990;143(1):1-9.
230. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, Toporski J, Kalwak K, Dyla A, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(10):797-804.
231. Watson RA. Ifosfamide: chemotherapy with new promise and new problems for the urologist. *Urology.* 1984;24(5):465-8.

232. Cox P. Cyclophosphamide cystitis: identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacology*. 1979(28):2045.
233. Lima MV, Ferreira FV, Macedo FY, de Castro Brito GA, Ribeiro RA. Histological changes in bladders of patients submitted to ifosfamide chemotherapy even with mesna prophylaxis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59(5):643-50.
234. Ribeiro RA, Freitas HC, Campos MC, Santos CC, Figueiredo FC, Brito GA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta mediate the production of nitric oxide involved in the pathogenesis of ifosfamide induced hemorrhagic cystitis in mice. *J Urol*. 2002;167(5):2229-34.
235. Klastersky J. Side effects of ifosfamide. *Oncology*. 2003;65 Suppl 2:7-10.
236. Stillwell TJ, Benson RC, Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer*. 1988;61(3):451-7.
237. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ. Cyclophosphamide associated bladder cancer--a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol*. 1996;156(6):1931-3.
238. Ballen KK, Becker P, Levebvre K, Emmons R, Lee K, Levy W, et al. Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Oncology*. 1999;57(4):287-92.
239. Turkeri LN, Lum LG, Uberti JP, Abella E, Momin F, Karanes C, et al. Prevention of hemorrhagic cystitis following allogeneic bone marrow transplant preparative regimens with cyclophosphamide and busulfan: role of continuous bladder irrigation. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 1):637-40.
240. Del Pizzo JJ, Chew BH, Jacobs SC, Sklar GN. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term followup. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 1):731-3.

241. Marx CM, Alpert SE. Ticarcillin-induced cystitis. Cross-reactivity with related penicillins. *Am J Dis Child*. 1984;138(7):670-2.
242. Nielsen FT, Hornstrup MK. [Antibiotic-induced hemorrhagic cystitis]. *Ugeskr Laeger*. 1997;159(48):7150-1.
243. Andriole GL, Brickman C, Lack EE, Sesterhenn IA, Javadpour N, Linehan WM, et al. Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Urol*. 1986;135(1):44-6.
244. Crawford ML, Waller PC, Wood SM. Severe cystitis associated with tiaprofenic acid. *Br J Urol*. 1997;79(4):578-84.
245. Kim SJ, KD, Park JS, Ahn HS, Choi JB, Kim YS. Hemorrhagic cystitis due to intravesical instillation of gentian violet completely recovered with conservative therapy. *Yonsei Med J*. 2003(Feb 44(1)):163-5.
246. Nellans RE, Ellis LR, Kenny GM. Ether cystitis. *JAMA*. 1985;254(4):530.
247. Grossfield GDaC, Peter R. Urothelial Carcinoma: Cancers of the Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. Tanagho, Emil A and McAninch, Jack W. *Smith's General Urology*. 16th. United States of America: Lange Medical books/McGraw-Hill. 2004(Chap 20):324-45.
248. Folland DS, Kimbrough RD, Cline RE, Swiggart RC, Schaffner W. Acute hemorrhagic cystitis. Industrial exposure to the pesticide chlordimeform. *JAMA*. 1978;239(11):1052-5.
249. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol*. 1999;12(1):24-9.
250. Singh D, Kiberd B, Gupta R, Alkhudair W, Lawen J. Polyoma virus-induced hemorrhagic cystitis in renal transplantation patient with polyoma virus nephropathy. *Urology*. 2006;67(2):423 e11- e12.

251. Shakiba E, Yaghoobi R, Ramzi M. Prevalence of viral infections and hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(6):405-12.
252. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(7):388-94.
253. Spach DH, Bauwens JE, Myerson D, Mustafa MM, Bowden RA. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 1993;16(1):142-4.
254. McClanahan C, Grimes MM, Callaghan E, Stewart J. Hemorrhagic cystitis associated with herpes simplex virus. *J Urol*. 1994;151(1):152-3.
255. McCarville MB, Hoffer FA, Gingrich JR, Jenkins JJ, 3rd. Imaging findings of hemorrhagic cystitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol*. 2000;30(3):131-8.
256. Lakhani A, Raptis A, Frame D, Simpson D, Berkahn L, Mellon-Reppen S, et al. Intravesicular instillation of E-aminocaproic acid for patients with adenovirus-induced hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(11):1259-60.
257. Quinlan DM, Naslund MJ, Brendler CB. Application of argon beam coagulation in urological surgery. *J Urol*. 1992;147(2):410-2.
258. Purves JT, Graham ML, Ramakumar S. Application of fibrin glue to damaged bladder mucosa in a case of BK viral hemorrhagic cystitis. *Urology*. 2005;66(3):641-3.
259. Tirindelli MC, Flammia G, Sergi F, Cerretti R, Cudillo L, Picardi A, et al. Fibrin glue for refractory hemorrhagic cystitis after unrelated marrow, cord blood, and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*. 2009;49(1):170-5.

260. Perazella M, Brown E. Acute aluminum toxicity and alum bladder irrigation in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(1):44-6.
261. Trigg ME, O'Reilly J, Rumelhart S, Morgan D, Holida M, de Alarcon P. Prostaglandin E1 bladder instillations to control severe hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1990;143(1):92-4.
262. Donahue LA, Frank IN. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy. *J Urol.* 1989;141(4):809-12.
263. Sarnak MJ, Long J, King AJ. Intravesicular formaldehyde instillation and renal complications. *Clin Nephrol.* 1999;51(2):122-5.
264. Srivastava A, Nair SC, Srivastava VM, Balamurugan AN, Jeyaseelan L, Chandy M, et al. Evaluation of uroprotective efficacy of amifostine against cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(5):463-7.
265. Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, Madsen B, Corman JM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(1):87-90.
266. Liu YK HJ, Steinbock GS, Holt HA Jr, Goldstein DH, Amin M. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. *J Urol.* 1990(144):41-3.
267. Veerasarn V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, Sangruchi S, Tantivatana T, Narkwong L, et al. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: a multicenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):179-85.
268. Kanat O, Kurt E, Yalcinkaya U, Evrensel T, Manavoglu O. Comparison of uroprotective efficacy of mesna and amifostine in Cyclophosphamide- induced hemorrhagic cystitis in rats. *Indian J Cancer.* 2006;43(1):12-5.

269. Vieira MM BG, Belarmino-Filho JN, Macedo FY, Nery EA, Cunha FQ,. Use of dexamethasone with mesna for the prevention of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol*. 2003(10):595-602.
270. Bratsas KS, Stephanides AA, Spyropoulos E, Zachariades BP, Androulakakis PA. Hyperbaric oxygen therapy for cyclophosphamide induced refractory hemorrhagic cystitis in a child. *J Urol*. 2004;172(2):679.
271. Kopterides P, Theodorakopoulou M, Mentzelopoulos S, Armaganidis A. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis successfully treated with conjugated estrogens. *Am J Hematol*. 2005;80(2):166-7.
272. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2006;81(7):535-7.
273. Held TK, Biel SS, Nitsche A, Kurth A, Chen S, Gelderblom HR, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with cidofovir. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(3):347-50.
274. Focosi D, Kast RE. Hyaluronate and risperidone for hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(1):57.
275. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):528-37.
276. Hadjibabaie M, Alimoghaddam K, Shamsiri AR, Irvani M, Bahar B, Mousavi A, et al. Continuous bladder irrigation prevents hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Urol Oncol*. 2008;26(1):43-6.
277. Ashrani AA, Gabriel DA, Gajewski JL, Jacobs DR, Jr., Weisdorf DJ, Key NS. Pilot study to test the efficacy and safety of activated recombinant factor VII

- (NovoSeven) in the treatment of refractory hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(12):825-8.
278. Demesmay K, Tissot E, Bulabois CE, Bertrand MA, Racadot E, Woronoff-Lemsi MC, et al. Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation.* 2002;74(8):1190-2.
279. Dorticos E, Pavon V, Jaime JC, Reboredo M, Lopez Saura P, Berlanga J, et al. Successful application of epidermal growth factor for treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(7):615-6.
280. Ippoliti C, Przepiorka D, Mehra R, Neumann J, Wood J, Claxton D, et al. Intravesicular carboprost for the treatment of hemorrhagic cystitis after marrow transplantation. *Urology.* 1995;46(6):811-5.
281. Palandri F, Bonifazi F, Rossi C, Falcioni S, Arpinati M, Giannini MB, et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with selective vesical artery embolization. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(5):529-30.
282. Fazili T, Bhat TR, Masood S, Palmer JH, Mufti GR. Fate of the leftover bladder after suprapubic urinary diversion for benign disease. *J Urol.* 2006;176(2):620-1.
283. Koc S, Hagglund H, Ireton RC, Perez-Simon JA, Collins SJ, Appelbaum FR. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with cystectomy following matched donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(8):899-901.
284. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4-15.
285. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998(355 Suppl):S7-21.

286. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(6):1502-8.
287. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):489-96.
288. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(10):602-8.
289. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury.* 2009;40(2):158-62.
290. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18(1):93-103.
291. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-46.
292. Banfi G, Corsi MM, Volpi P. Could platelet rich plasma have effects on systemic circulating growth factors and cytokine release in orthopaedic applications? *Br J Sports Med.* 2006;40(10):816.
293. Garg AK. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update.* 2000;11(3):17-21.
294. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg.* 2005;16(6):1043-54.
295. Woodall J, Jr., Tucci M, Mishra A, Asfour A, Benghuzzi H. Cellular effects of platelet rich plasma interleukin1 release from prp treated macrophages. *Biomed Sci Instrum.* 2008;44:489-94.



296. Schneider BS, Tiidus PM. Neutrophil infiltration in exercise-injured skeletal muscle: how do we resolve the controversy? *Sports Med.* 2007;37(10):837-56.
297. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop.* 2006;77(5):806-12.
298. Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, Bosch P, Vogt M, Fu FH, et al. Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(1):131-7.
299. Shen W, Li Y, Zhu J, Schwendener R, Huard J. Interaction between macrophages, TGF-beta1, and the COX-2 pathway during the inflammatory phase of skeletal muscle healing after injury. *J Cell Physiol.* 2008;214(2):405-12.
300. Olivia. The Future: Stem Cell Therapy; Optimization of Healing. *Achilles Tendinopathy: Current Concepts.* 2010(18):177-86.
301. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
302. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(1):229-37; discussion 38-9.
303. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med.* 2008;42(5):314-20.
304. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(3):417-20.

305. Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, Santisteban J, et al. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(10):1648-52.
306. Nagae M, Ikeda T, Mikami Y, Hase H, Ozawa H, Matsuda K, et al. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres. *Tissue Eng.* 2007;13(1):147-58.
307. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(1):93-9.
308. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(3):297-300; discussion -1.
309. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):529-35.
310. Forsberg EC, Prohaska SS, Katzman S, Heffner GC, Stuart JM, Weissman IL. Differential expression of novel potential regulators in hematopoietic stem cells. *PLoS Genet.* 2005;1(3):e28.
311. Weibrich G, Kleis WK, Buch R, Hitzler WE, Hafner G. The Harvest Smart PRRePTM system versus the Friadent-Schutze platelet-rich plasma kit. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(2):233-9.
312. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):245-51.
313. Bayrak O, Seckiner I, Solakhan M, Karakok M, Erturhan SM, Yagci F. Effects of intravesical dexpanthenol use on lipid peroxidation and bladder histology in a chemical cystitis animal model. *Urology.* 2012;79(5):1023-6.

314. Cayan S, Chermansky C, Schlote N, Sekido N, Nunes L, Dahiya R, et al. The bladder acellular matrix graft in a rat chemical cystitis model: functional and histologic evaluation. *J Urol.* 2002;168(2):798-804.
315. Rivas DA, Chancellor MB, Shupp-Byrne S, Shenot PJ, McHugh K, McCue P. Molecular marker for development of interstitial cystitis in rat model: isoactin gene expression. *J Urol.* 1997;157(5):1937-40.
316. Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, Culkin DJ, Hurst RE. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. *Urology.* 2012;79(2):483 e13-7.
317. Oottamasathien S, Jia W, McCoard L, Slack S, Zhang J, Skardal A, et al. A murine model of inflammatory bladder disease: cathelicidin peptide induced bladder inflammation and treatment with sulfated polysaccharides. *J Urol.* 2011;186(4 Suppl):1684-92.
318. Vera PL, Ordorica RC, Meyer-Siegler KL. Hydrochloric acid induced changes in macrophage migration inhibitory factor in the bladder, peripheral and central nervous system of the rat. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):623-7.
319. Smaldone MC, Vodovotz Y, Tyagi V, Barclay D, Philips BJ, Yoshimura N, et al. Multiplex analysis of urinary cytokine levels in rat model of cyclophosphamide-induced cystitis. *Urology.* 2009;73(2):421-6.
320. Boudes M, Uvin P, Kerselaers S, Vennekens R, Voets T, De Ridder D. Functional characterization of a chronic cyclophosphamide-induced overactive bladder model in mice. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(8):1659-65.
321. Song J, Liu L, Li L, Liu J, Song E, Song Y. Protective effects of lipoic acid and mesna on cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in mice. *Cell Biochem Funct.* 2013.
322. Juszczak K, Gil K, Wyczolkowski M, Thor PJ. Functional, histological structure and mastocytes alterations in rat urinary bladders following acute and

- [corrected] chronic cyclophosphamide treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61(4):477-82.
323. Fadare O, Yi X, Liang SX, Ma Y, Zheng W. Variations of mitotic index in normal and dysplastic squamous epithelium of the uterine cervix as a function of endometrial maturation. *Mod Pathol.* 2007;20(9):1000-8.
324. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2010;57(1):35-48.
325. Shirvan MK, Alamdari DH, Ghoreifi A. A novel method for iatrogenic vesicovaginal fistula treatment: autologous platelet rich plasma injection and platelet rich fibrin glue interposition. *J Urol.* 2013;189(6):2125-9.
326. Lee KS. Platelet-rich plasma injection. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2013;17(1):91-8.
327. Wu A. *Tietz Guide to Clinical Laboratory Tests*, 4th ed. St. Louis, MO: Saunders, Elsevier. 2006.