

**İnterstisyel Sistit/Ağrılı Mesane Sendromunda Tedavi Yönetimi****Treatment Management In Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome**Oğuz MERTOĞLU<sup>1</sup>, Salih BUDAK<sup>2</sup>, Cem YÜCEL<sup>1</sup>, Erdem KISA<sup>1</sup>, Zafer KOCAOĞLU<sup>1</sup><sup>1</sup>Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Yenışehir, İzmir, Türkiye<sup>2</sup>Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye**ÖZ**

**Giriş:** Ağrılı mesane sendromu nedeni bilinmeyen kronik bir hastalıktır ve tedavisi iyi tanımlanmış değildir. Ağrılı mesane sendromu için küratif tedavi seçeneği yoktur. Çeşitli ilaç tedavileri vardır, ancak tedavi genellikle özgün ve ampirik olarak uygulanmaktadır. Tedavi alternatifleri ve/veya tedavi kombinasyonu denemek gerekebilir. Çalışmamızda kliniğimizde uygulanan Ağrılı mesane sendromunun tedavi basamaklarını ve başarısını irdelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2008-Haziran 2015 tarihleri arasında kliniğimizde İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu tanısı konulan 47 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. İlk tedavisi kliniğimizde başlanan, destekleyici tedaviye ek olarak Amitriptilin, Pentosan Polisülfat, Hidrodistansiyon, İntrakaviter Dimetilsülfoksit ve İntrakaviter botulinum toksin enjeksiyonu tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi sonrası en az 1 yıllık takip süresini tamamlayamayan 12 hasta ve daha önce tedavi almış 9 hasta çalışma dışında bırakıldı. Tedavi başarısı olarak hasta memnuniyeti ve/veya visüel analog skorunda (VAS) %50'den fazla düşme kabul edildi.

**Bulgular:** 26 kadın hastanın ortalama yaşı  $42,8 \pm 10,2$  (32-59) idi. Tedavi yapılan 26 hastanın 5'i konservatif tedavi ve Amitriptilin tedavisinden fayda gördü. 26 hastanın 12'si PPS tedavisine geçmedi, 14 hastada PPS tedavisi uygulandı ve 3 hasta PPS tedavisinden fayda gördü. 11 hastaya HD önerildi, HD uygulanan 7 hastanın 3'ünde başarı sağlandı. İntrakaviter DMSO uygulanan 4 hastanın 2'si tedaviden fayda gördü. İntrakaviter BTİ uygulanan 4 hastanın 2'si tedaviden fayda gördü. Toplam 26 hastanın 11'i hiçbir tedaviden fayda görmedi.

**Sonuç:** Ağrılı mesane sendromu tedavi uyumu kötü kronik bir hastalıktır. Tedavi basamaklarının düşük başarı oranları, hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmaktadır. Tedaviye yönteminde hem hasta hem de hekimin kesin iyileştirici tedavi olmadığını farkında olması ve tedavi sırasında bazı iyileşmelerin zaten bir zafer olduğunun bilinmesi tedavi uyumunu artırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İnterstisyel sistit, ağrılı mesane sendromu, tedavi

**ABSTRACT**

**Aim:** Bladder pain syndrome is a chronic disease with unknown etiology and treatment of the disease has not been clearly defined. Any curative treatment choice does not exist for bladder pain syndrome. Various medical treatment choices have been introduced but treatment is usually performed specifically and empirically. Alternative treatment strategies and/or treatment combinations may be selected. In our study, we aimed to evaluate the treatment strategies and success for bladder pain syndrome.

**Material and Methods:** The medical records of 47 patients diagnosed with bladder pain syndrome between January 2008 and June 2015 have been investigated retrospectively. Patients who have been treated first at our clinic and who have received amitriptyline, pentosan polysulphate (PPS), hydrodistension (HD), intracavitary dimethylsulphoxyde (DMSO) and intracavitary botulinum toxin (BTİ) injection treatment together with supportive treatment have been included to the study. Twelve patients who have not completed follow-up course following treatment and 9 patients who have received treatment before have been excluded. Patient satisfaction and higher than 50% decrease in visual analog score (VAS) have been accepted as treatment success.

**Results:** Mean age of 26 patients was  $42,8 \pm 10,2$  (32-59). Five of 26 patients who have received conservative treatment and amitriptyline treatment gained benefit from treatment. Twelve of 26 patients have not received PPS treatment and 14 patients have received PPS treatment. Of these 14 patients, 3 of them have improved. HD treatment has been proposed to 11 patients, 3 of 7 patients who have received HD treatment have improved. Two of 4 patients who have received intracavitary DMSO treatment have gained benefit from the treatment. Two of 4 patients who have received intracavitary BTİ treatment have gained benefit from the treatment. Eleven of 26 patients have not improved following any of the treatment strategies.

**Conclusion:** Bladder pain syndrome is a chronic disease with worse patient compliance. Low success rates of different treatment stages worsens the patients' compliance to the treatment. Patient and clinician awareness for absence of curative treatment modality and knowledge for the fact that some symptomatic improvements mean an already won victory might increase compliance to the treatment.

**Keywords:** Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, treatment

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Oğuz Mertoğlu

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Yenışehir, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: 0505 815 17 25

E-mail: oguzmertoglu@gmail.com

Geliş Tarihi : 16/01/2018

Kabul Tarihi : 09/05/2018

## GİRİŞ

İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu (İS/AMS), tanımlanabilir diğer etiyolojilerin yokluğunda, pelvik ağrı, ani idrar yapma hissi, idrar sıklığının artması, idrar kaçırma, noktüri ve düşük işeme hacimleri gibi semptomların birlikteliği ile ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Finlandiya'daki prevalansı 10 / 100.000 olduğu bildirilmiştir (3). ABD'de yapılan bir araştırma, bu hastalığın prevalansının tahmin edilenden fazla (kadınlarda 30-50 kat, erkeklerde 60-100 kat) olabileceği düşünülmektedir (4).

Çeşitli ilaç tedavileri özgün ve ampirik olarak uygulanmaktadır, ancak tedavi genellikle bireye özgüdür. Tedavinin amacı öncelikle semptomları hafifletmek/azaltmak üzerinedir (2). İS/AMS tedavisinde genellikle multimodal bir tedavi yaklaşımı kullanılır. Mevcut tedaviler 4 grup halinde tanımlanabilir; destekleyici, farmakolojik, girişimsel ve cerrahi tedaviler. Dirençli olgularda tedavi alternatifleri ve/veya tedavi kombinasyonu denemek gerekebilir. Çalışmamızda kliniğimizde uygulanan tedavi basamaklarının başarısını ve hastaların tedaviye uyumunu irdelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2008-Haziran 2015 tarihleri arasında kliniğimizde İnterstisyel sistit / ağrılı mesane sendromu (İS/AMS) tanısı konulan 47 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. İlk tedavisi kliniğimizde başlanan, konservatif ve destekleyici tedaviye ek olarak sırasıyla Amitriptilin(AMT), Pentosan Polisülfat(PPS), Hidrodistsansiyon(HD), İntrakaviter Dimetilsülfoksit (DMSO) ve İntrakaviter botulinum toksin enjeksiyonu (BTİ) tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi sonrası en az 1 yıllık takip süresini tamamlayamayan 12 hasta

ve daha önce tedavi almış 9 hasta çalışma dışında bırakıldı. Tedavi başarısı olarak hasta memnuniyeti ve/veya visüel analog skorunda (VAS) %50'den fazla düşme kabul edildi.

## BULGULAR

26 kadın hastanın ortalama yaşı  $42,8 \pm 10,2$  (32-66) idi. Tedavi yapılan 26 hastanın hepsine destekleyici tedavi ve Amitriptilin tedavisi uygulandı, 5 hasta tamamen fayda gördü. 26 hastanın 19'una PPS tedavisi önerildi, 14'üne uygulandı ve 3 hasta PPS tedavisinden fayda gördü. 11 hastaya HD önerildi, HD uygulanan 7 hastanın 3'ünde başarı sağlandı. İntrakaviter DMSO 7 hastaya önerildi, uygulanan 4 hastanın 2'si tedaviden fayda gördü. İntrakaviter BTİ uygulanan 4 hastanın 2'si tedaviden fayda gördü. (Tablo 1) Toplam 26 hastanın 11'i hiçbir tedaviden fayda görmedi. Tedavi süresince tedaviden fayda gören 15 hastanın sonuçları tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Tedavi basamakları ve tedavi başarısı

Tedavi	Önerilen Hasta Sayısı	Uygulanan Tedavi	Tedavi Başarısı (%)
DT+AMT	26	26	5 (%19,2)
PPS	19	14	3 (%21,4)
HD	11	7	3 (%42)
DMSO	7	4	2 (%50)
BTİ	4	4	2(%50)

### Kısaltmalar:

AMT; Amitriptilin, PPS; Pentosan Polisülfat, HD; Hidrodistsansiyon, DMSO; İntrakaviter Dimetilsülfoksit, BTİ; İntrakaviter botulinum toksin enjeksiyonu

**Tablo 2:** Tedavi edilen hastaların özellikleri ve sonuçları

Hasta	Yaş	Mesane kapasitesi (ml)	Semptom süresi (yıl)	Tedavi	Tedaviye başansı	Tedavi sonrası takip (ay)
1	32	150	9	DT +AMT +PPS	Tedaviden fayda +	28
2	62	220	8	DT +AMT	Tedaviden fayda +	34
3	50	125	10	DT +AMT +PPS +HD	Tedaviden fayda +	26
4	42	180	7	DT +AMT	Tedaviden fayda +	18
5	54	140	9	DT +AMT +PPS +HD	Tedaviden fayda +	21
6	59	120	9	DT+AMT+PPS+HD+DMSO	Tedaviden fayda +	27
7	65	175	6	DT +AMT	Tedaviden fayda +	14
8	38	150	5	DT +AMT +HD+DMSO	Tedaviden fayda +	44
9	63	110	6	DT+AMT+PPS+HD + BTİ	Tedaviden fayda +	16
10	63	190	5	DT +AMT	Tedaviden fayda +	22
11	66	200	4	DT +AMT	Tedaviden fayda +	26
12	44	180	9	DT +AMT +PPS	Tedaviden fayda +	19
13	52	100	4	DT+AMT+PPS +HD + BTİ	Tedaviden fayda +	23
14	46	240	5	DT +AMT +PPS	Tedaviden fayda +	15
15	50	145	6	DT +AMT +PPS +HD	Tedaviden fayda +	26

### Kısaltmalar:

AMT; Amitriptilin, PPS; Pentosan Polisülfat, HD; Hidrodistsansiyon, DMSO; İntrakaviter Dimetilsülfoksit, BTİ; İntrakaviter botulinum toksin enjeksiyonu

## TARTIŞMA

İS/AMS altında yatan klinik ve patolojik süreçler henüz aydınlatılmamıştır, klinik biyolojik belirteçler mevcut değildir ve semptomların türü ve şiddeti değişebilir. Sonuç olarak, İS/AMS'nin net bir klinik tanımlaması henüz mümkün değildir (5-7). Bu hastalığın sistemik bir hastalık olup olmadığı veya mesane ve / veya diğer pelvik organlardan köken aldığı net değildir (8,9). Bu nedenle, İS/AMS tartışmalı bir konudur ve bu hastalık hakkında hala çok şey açıklanamamıştır (10).

Ağrılı mesane sendromunun tedavisi küratif olmaktan ziyade daha çok ampirik ve palyatiftir. Desteleyici tedavi; Diyet modifikasyonu, anksiyetenin azaltılması, mesane eğitim tedavileri, davranış terapileri ve fiziksel terapi gibi çeşitli yöntemlerden oluşmaktadır (11,13). Yiyecek ve içeceklerle ilgili belirli tetikleyicileri belirleyebilen hastalar için diyet değişiklikleri yapılmalıdır (12). Davranış terapilerinin; işeme günlüğü tutma, zamanlı işeme, kontrollü sıvı alımı, pelvik tabanda kas eğitimi seçilmiş olgularda faydalı olabileceği gösterilmiştir.(13) Destekleyici tedavi seçenekleri belirtileri kontrol altına alamadığında farmakolojik tedavilere geçilmelidir.

Tedavi yönetimi, hastaya göre bireyselleştirilmeli ve en az yan etki olacak şekilde planlanmalıdır. Trisiklik antidepresanların kronik ağrıda etkinliğini kanıtlamıştır.(14) Amitriptilin İS/AMS'li hastaları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir oral ilaçtır (15). Bu ilacın kullanımını destekleyen çalışmalarda günde en az 50 mg doz AMT kullanımının, plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (16,17). Çalışmamızda AMT kullanan 5 hasta tedaviden fayda görmüştür. PPS, İS/AMS'nin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış tek oral ilaçtır (18). Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, PPS (%32) tedavisinin, plasebo alan hastalara (% 16) göre daha fazla iyileşme sağladığı bildirildi (19). Çalışmamızda 14 hastada PPS tedavisi uygulandı ve 3 hasta PPS tedavisinden fayda gördü.

Tedavi yönetiminin bir sonraki adımı olan intravezikal tedaviler belirli bir ilacın yüksek konsantrasyonlarının kullanımına olanak sağladığı için tercih edilir ve sınırlı yan etkileri bulunmaktadır (20). Hidrodistansiyon, lokal anestezi ile uygulanabilir ve terapötik olarak faydalı olduğu bildirmiştir. HD uygulanan hastaların tedavi başarısı bir ay sonra % 71'dir, ancak etkisi zamanla azalır. Hastaların sadece % 37'sinde 6 ay sonunda iyileşme bildirmiştir (21). Çalışmamızda HD uygulanan ve en az 12 ay süre ile takip ettiğimiz 7 hastanın 3'ünün tedaviden fayda gördü. DMSO, AMS'de intravezikal kullanım için tek FDA onaylı ilaçtır. Mast hücrelerini inhibe eder, analjezik, anti-inflamatuvar, kas gevşetici ve kolajen çözünme etkileri vardır (22). İntrakaviter DMSO uyguladığımız 4 hastanın 2'si tedaviden fayda gördü.

Pinto ve arkadaşları, İS/AMS'li hastalarda intravezikal botulinum toksin enjeksiyonlarının etkisini araştırdı ve tedavinin hem güvenli hem etkili olduğunu bildirdiler (23). Diğer bir çalışmada, Botulinum toksin enjeksiyonunun üriner retansiyon gibi yan etkilerinin azaltılması için botulinum toksin ünitesinin düşürülmesi ve submukozaya veya mesane trigonuna enjekte edilmesi önerilmiştir (24). Çalışmamızda dört hastaya botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmıştır, 2 hasta tedaviden fayda gördü. Ancak, BT tedavisinin etkisi 9-12 ay ile sınırlıdır ve tekrar uygulanabilir olduğu unutulmamalıdır.

## SONUÇ

Ağrılı mesane sendromu (İS/AMS) tedavi uyumu kötü kronik bir hastalıktır. Tedavi basamaklarının düşük başarı oranları, hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmaktadır. Tedaviye başlanırken, çeşitli tedavi basamaklarının olduğu

ve kombinasyon tedavilerinin gerekebileceği iyi anlatılmalıdır. Sonuç olarak, tedavi yönteminde hem hasta hem de hekimin kesin iyileştirici tedavi olmadığının farkında olması ve tedavi sırasında bazı iyileşmelerin zaten bir zafer olduğunun bilinmesi tedavi uyumunu artırabilir.

## KAYNAKLAR

1. 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;21:167-78.
2. Warren JW, Diggs C, Brown V, Meyer WA, Markowitz S, Greenberg P. Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 2006; 68(3): 477-481.
3. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64:75-77
4. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol* 2005; 174:576-580
5. 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.
6. 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;45:662-9.
7. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol* 2007;177:450-6.
8. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr L, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol*. 2010;184(4):1358-63.
9. Warren JW, Wesselmann U, Morozov V, Langenberg PW. Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2011 Feb;77(2):313-9.
10. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011;186:540-4.
11. Whitmore KE. Self care regimes for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:121-30.
12. Bade JJ, Peeters JM, Mensink HJ. Is the diet of patients with interstitial cystitis related to their disease?. *European urology*, 1996; 32(2): 179-183.
13. Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *The Journal of urology* 1993; 149(6), 1445-8.
14. McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *BMJ: British Medical Journal*, 1997;314:763.
15. Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, et al. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 2000;56:940.
16. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L . A prospective, randomized, placebo controlled, doubleblind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004;172:533.

17. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *The Journal of urology*, 2010; 183(5):1853-8.
18. Moutzouris DA, Falagas ME. Interstitial cystitis: an unsolved enigma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1844-57.
19. Hanno P. International consultation on IC–Rome, September 2004/Forging an international consensus: Progress in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal* 2005; 16(1): 2-34.
20. Fall M, Oberpenning F, Peeker R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):65-75.
21. Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol*. 2009;16(12):947-52.
22. Nordling J. Interstitial cystitis: how should we diagnose it and treat it in 2004? *Curr Opin Urol*. 2004;14(6):323-7.
23. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010; 58:360-5.
24. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU international* 2009; 104: 657-61