T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTERSTİSYEL SİSTİT/MESANE AĞRI SENDROMU OLAN HASTALARDA İNTERSTİSYEL SİSTİT SEMPTOM İNDEKSİ (ICSI) VE PROBLEM İNDEKSİ (ICPI) TÜRKÇE VALİDASYON ÇALIŞMASI

Dr. Barış ESEN

ÜROLOJİ ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2018

T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTERSTİSYEL SİSTİT/MESANE AĞRI SENDROMU OLAN HASTALARDA İNTERSTİSYEL SİSTİT SEMPTOM İNDEKSİ (ICSI) VE PROBLEM İNDEKSİ (ICPI) TÜRKÇE VALİDASYON ÇALIŞMASI

Dr. Barış ESEN

ÜROLOJİ ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR

ANKARA
2018

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Barış ESEN	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Üroloji Anabilim Dalı	...04.. / ..01... / 2019...
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Kaçıncı 3 aylık rapor olduğu	: "İnterstisyel Sistit/Mesane Ağrı Sendromu Olan Hastalarda İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi (ICSI) ve Problem İndeksi (ICPI) Türkçe Validasyon Çalışması"
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

- ☑ Kabulüne
- ☐ Reddine
- ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Yaşar BEDÜK (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR (Üroloji Anabilim Dalı)

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ali ERGEN (Hacettepe Ünv. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı)

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 5 yıl süren uzmanlık eğitimim süresince;

Engin mesleki bilgi ve tecrübeleri ile sürekli yanımda bulunan, yol gösteren ve mesleki sorunlarım ile her zaman yakından ilgilenen, sosyal ve mesleki her açıdan kendini geliştirerek biz genç ürologlara örnek olan, çok değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yaşar BEDÜK'e;

Eğitim sürem boyunca heyecanından hiç bir şey kaybetmeyerek bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Sümer BALTACI, Prof. Dr. Kaan AYDOS, Prof. Dr. Önder YAMAN, Prof. Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ, Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR, Prof. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ, Doç. Dr. Eriz ÖZDEN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca samimiyetini ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim, örnek kişiliği ile her zaman bana yol gösterici olacak olan Prof Dr. Berk BURGU'ya

Tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı sağlayan, sanki kendi teziymiş gibi benimle beraber çalışan ve her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR'a;

Asistanlığım süresince akademik, mesleki ve insan ilişkileri açısından çok şey öğrenmemi sağlayan, her daim desteğini hissettiğim, operatör doktor olmamda büyük katkısı olan Doç. Dr. Evren SÜER'e;

Akademik gelişimi ile yol gösterici olan, mesleki olarak bana önemli katkısı olan Doç. Dr. Mehmet İlker GÖKÇE'ye, istatistiksel analizde değerli katkıları olan Doç. Dr. Derya GÖKMEN'e;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince hastalar için beraber emek verdiğimiz klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve sağlık personellerine,

Her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan ve desteğini esirgemeyen annem, babam ve ablam başta olmak üzere tüm aileme; Hep yanımda olan, desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen ve hayata daha pozitif bakabilmemi sağlayan çok sevgili eşime.

Sonsuz teşekkür ederim..

Dr. Barış ESEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ: iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER: 3
2.1. Tarihsel Gelişimi ve Tanımı 3
2.2. Epidemioloji 7
2.3. Etioloji ve Patoloji 8
2.4. Tanı 12
2.5. Tedavi 18
2.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi 23
3. HASTALAR VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 39
ÖZET 45
SUMMARY 46
KAYNAKLAR 47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:

A.B.D : Amerika Birleşik Devletleri
ANA : Antinükleer Antikor
AUA : American Urological Association – Amerikan Üroloji Derneği
AÜSS : Alt Üriner Sistem Semptomları
BPIC-SS : Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score
Cis : Karsinoma in Situ
DMSO : Dimetil sulfoksit
EAU : European Urological Association – Avrupa Üroloji Derneği
ESSIC : European Society for Study of Interstitial Cystitis
FDA : U.S. Food and Drug Administration – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GAG : Glukozaminoglikan
GUPI : Genitourinary Pain Index
HA : Hyaluronik Asit
HD : Hidrodistansiyon
ICC : Sınıf içi Korelasyon Katsayısı
ICDB : Interstitial Cystitis Data Base
ICPI : İnterstisyel Sistit Problem İndeksi
ICS : International Continence Society – Uluslararası Kontinans Derneği
ICSI : İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi
İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu
KS : Kondroitin Sülfat
MAS/İS : Mesane Ağrı Sendromu/İnterstisyel Sistit
NIDDK : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
OR : Odds ratio – Odds oranı
PORİS : Patient Overall Rating of Interstitial Cystitis
PST : Potasyum Sensitivite Testi
PUF : Pelvic Pain and Urgency/Frequency indeksi
SD : Standart Sapma
SVO : Serebrovasküler Olay
UWI : University of Wisconsin İndeksi
VAS : Vizüel Ağrı Skalası

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Non-ülseratif mesane ağrı sendromu/interstisyel sistiti(MAS/IS) olan bir hastada mesane distansiyonun ardından glomerülasyonların tipik görüntüsü 15

Şekil 2.2. Mesane distansiyonu yapılmadan önce MAS/IS olan bir hastada Hunner ülserinin tipik görüntüsü 16

Şekil 2.3. University of Wisconsin(UWI) Semptom İndeksi 24

Şekil 2.4. İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve Problem İndeksi(ICPI)..... 25

Şekil 2.5. "Pelvic Pain and Urgency/Frequency"(PUF) Hasta Semptom Skoru 26

Şekil 3.1. Interstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve İnterstisyel Sistit Problem İndeksi(ICPI) Türkçe versiyonu 28

Şekil 4.1. 24 saatte toplam idrar sayısı ve nokturi sayısı ile ICSI 2. ve 3. sorularının Spearman korelasyon analizi 37

Şekil 4.2. 24 saatte toplam idrar sayısı ve nokturi sayısı ile ICPI 1. ve 2. sorularının Spearman korelasyon analizi 37

Şekil 4.3. ICSI ve ICPI 4. soruların VAS skorları ile Spearman korelasyon analizi 37

Şekil 4.4. ICSI ve ICPI ölçekleri toplam skorları arası korelasyon gösterilmiştir. 38

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Ağustos 1987 NIH/NIDDK çalışma grubu tarafınca yayınlanan kriterler 4
Tablo 2.2. NIDDK Interstisyel Sistit için Tanı Kriterleri 5
Tablo 2.3. Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) çalışması dahil edilme kriterleri 6
Tablo 2.4. MAS/IS ile karışabilecek hastalıklar 13
Tablo 4.1. Hasta özellikleri 32
Tablo 4.2. ICSI toplam skoru ve maddelerinin test ve tekrar-test verileri 33
Tablo 4.3. ICPI toplam skoru ve maddelerinin test ve tekrar-test verileri 34
Tablo 4.4. İnterstisyel Sistit Semptom İndeksinin sınıf içi korelasyon katsayısı ve Crohnbach α değerleri 35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane Ağrı Sendromu/İnterstisyel Sistit (MAS/İS) gösterilebilen organik patoloji ya da idrar yolu enfeksiyonunun olmadığı durumlarda, suprapubik bölgede idrarla ilişkili devamlı ya da tekrarlayan ağrı durumu olarak tanımlanabilir. Ağrının mesane dolumu ile şiddetlenmesi, gündüz ya da gece sık idrara çıkma şikayetlerinden birinin ağrıya eklenmesi gereklidir. MAS/İS'in hastaların hayat kalitesi ve sosyal yaşamları üzerinde son derece olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda çok çeşitli MAS/IS tanı kriterlerinin kabul edilmiş olması ve semptomları ölçmek için kullanılan standardize ölçeklerin olmaması/yetersizliği literatürde çok geniş bir aralıkta prevalans oranlarının bildirilmesine yol açmıştır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada sadece Amerika Birleşik Devletlerinde 3.3 milyonun üzerinde yetişkin kadında MAS/İS semptomları ile uyumlu şikayetlerin olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışma MAS/İS'in dünya genelinde çok yüksek sayıda hastada mevcut olan bir halk sağlığı sorunu olabileceğini düşündürmektedir.

MAS/İS etiolojisinin tam olarak aydınlatılamaması nedeniyle hastaların tamamında uzun süreli fayda sağlayacak bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu sebeple tedavi yöntemlerinin temel odaklandığı nokta hastaların semptomlarını azaltmak ve eğer mümkünse, en azından bir süreliğine şikayetlerde tam remisyon sağlamaktır. Bu nedenle tedavi başarısını ölçmek ve takipte tedavi yanıtını objektif değerlendirebilmek için valide edilmiş, güvenilir, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir semptom değerlendirme enstrümanı gerekmektedir. MAS/İS semptomlarının objektif olarak değerlendirilebilmesi için çeşitli semptom indeksleri hazırlanmıştır ve pratikte kullanılmaktadır. Bunlardan ikisi valide edilmiş formlardır; Keller ve ekibi tarafınca hazırlanan University of Wisconsin İndeksi(UWI) ve O'Leary ve ark. tarafınca geliştirilen İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve Problem İndeksi(ICPI). Bu formların dışında PUF (Pelvic Pain and Urgency/Frequency) indeksi de MAS/IS hastalarında semptomları objektif olarak değerlendirilmesi için hazırlanmış olup bu formun validasyon çalışması yapılamamıştır.

ICSI ve ICPI, MAS/İS hastalarında semptomların ve/veya problemin derecesini göstermek için hazırlanmış, toplamda 4'er adet sorudan oluşan, hastaların kolayca kendilerinin doldurabilecekleri 2 adet formdur. Bu formların validasyon çalışması

1997’de O’Leary ve ark. tarafınca yapılmıştır. 2001’de Lubeck ve ark. tarafınca bir Pentosan Polisülfat klinik çalışmasına katılan hastalarda ICSI’nin psikometrik validasyon çalışması yapılmıştır ve ICSI valide bulunmuştur. ICSI ve ICPI formlarının valide bulunmasının ardından, bu formlar MAS/IS ile ilgili şikayetlerin objektif değerlendirilmesi gerekecek klinik çalışmalarda ve üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu formların kullanımı güncel EAU (European Urological Association) ve AUA (American Urological Association) kılavuzları tarafınca da önerilmektedir. Sık kullanımına ve klinik önemine rağmen ICSI ve ICPI Türkçe’ye valide edilmiş formu yoktur. Bu çalışmada; ICSI ve ICPI formların Türkçe’ye çevrilmesi ve çevirisi yapılan formun Türkçe’ye validasyonunun yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Tarihsel Gelişimi ve Tanımı

İnterstisyel sistit (İS) ile ilgili geçmiş derlemeler incelendiğinde, bu konuda yapılmış ilk tanımlamanın 1836 yılında Philadelphia'lı bir cerrah olan Parrish tarafınca yazılmış bir textbookta yer aldığını görüyoruz. "Practical Observations on Strangulated Hernia and Some Diseases of the Urinary Organs" isimli kitabında Dr. Parrish; ciddi alt üriner sistemi semptomları olan 3 hastasında tekrarlayan seferler "sounding" ismindeki mesane taşı saptama girişimi (19. yy Amerikasında bir metal çubuk üretradan mesaneye ilerletilir ve çubuk ile taşa vurulmaya çalışılırdı) uygulamasına rağmen mesane taşı saptanamamış (o zaman aralığında AÜSS için ayırıcı tanıda kullanılan yegane hastalık idi) ve bu durumu "tic douloureux of the bladder" olarak tanımlamıştır. (Tic douloureux, 1810 yılında Dr. Cooper tarafınca trigeminal nevralji için kullanılmış bir tanımlamadır diğer organların nörojenik ağrıları için de geçerli olabileceği belirtilmiştir)[1] Bu tanımlamanın tarihteki ilk İS tanımlaması olduğu düşünülmektedir.[2] İnterstisyel sistit terimi ise ilk kez 1876 yılında Dr. Samuel D. Gross ve 1878 yılına gelindiğinde ise Dr. Skene tarafınca kullanıldığını görüyoruz.[1, 3]

20. yüzyılın başlarında Guy Hunner bir American Urological Association(AUA) toplantısında 17 yıldan uzun süredir suprapubik ağrı, sık idrara çıkma, nokturi ve aniden sıkışma şikayetleri devam eden 8 hastasını sundu ve bu hastalarda mesane duvarlarında kırmızı, kanamalı alanların olduğunu vurguladı. İlerleyen süreçte bu bulgu Hunner ülseri olarak bilinecektir ve günümüzde tanıda halen kullanılmaktadır. 1949 yılında Dr. Hand 223 hastada yaptığı ilk derlemesinde bu hastalarda sıklıkla "küçük, birbirinden ayrı, çeşitli formlarda noktasal kanama odakları" tarifledi.[4] Sonrasında bu bulgular Dr. Walsh tarafınca 1978 basımlı Campbell's Urology kitabında ilk kez "glomerülasyon" olarak tanımlandı.[5] Ağrılı mesane hastalığı/durumu terimi ise ilk kez 1951 yılında JP Bourne tarafınca kullanılmıştır.[6] Bu zamana kadar IS tanısında dikkatler tamamen sistoskopik bir bulgu görebilmek üzerine yoğunlaşsa da Messing ve Stamey tarafınca tanı anestezi altında mesane distansiyonu esnasında semptom ve glomerülasyonların izlenmesi ve de diğer tanıların dışlanması ile konulabileceği gösterilmiştir.[7]

Yukarıdaki tarihsel gelişimde konu ile ilgili pek çok çalışma zaman içinde yayınlanmış olmakla birlikte her yazarın hastalık için başka bir terim ya da tanı kriteri kullanması bilgilerin kolektif değerlendirilmesinin önünde önemli bir sorun olduğu zaman içinde ortaya çıkmıştır. Çalışmalara dahil edilecek hastaların standardize edilmesi - tanısal kriterlerin belirlenmesi amacıyla ilk kez Ağustos 1987'de National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) toplanmıştır. Tablo 2.1'de NIDDK konsensus kriterleri özetlenmiştir.[8]

Tablo 2.1. Ağustos 1987 NIH/NIDDK çalışma grubu tarafınca yayınlanan kriterler:[8]

Otomatik çıkarılma kriterleri: • <18 yaş olma • Benign ya da malign mesane tümörleri • Radyasyon sistiti • Tüberküloz sistiti • Semptomatik üretral divertikülü • Uterus/Serviks/Vajen ya da Üretral kanser • Aktif Herpes enfeksiyonu • Mesane ya da alt üriner sistem taşları • Gündüz idrar sıklığı 12 saatte <5 olması • Noktüri <2 kez • Antibiyotikler, üriner antiseptikler ya da analjezikler ile semptomların rahatlaması • Semptomların süresinin < 12 ay olması • Ürodinamide istemsiz mesane kasılmalarının olması • Mesane kapasite >400 ml olması • Aniden sıkışma hissi olmaması
Otomatik dahil edilme kriterleri: • Hunner ülserleri olması
Pozitif faktörler: • Mesane dolumu ile artan ağrı (boşalma ile azalan) • Ağrı (Suprapubik, Pelvik, Üretral, Vajinal ya da Üretral) • Sistoskopide glomerülasyonların görülmesi • Sistometrografide azalmış mesane kapasitesi Not: Mesane distansiyonu yaklaşık 80 cmH20 basınçta 1 dakika kalması olarak tanımlanır. Dahil edilebilmesi için 2 pozitif faktörün olması gereklidir. Mesane kapasitesi ile alt gruplandırma; 350 ml'den az ve 350 ml'den çok olarak yapılmalıdır.

Pilot çalışmaların ardından kriterlerde değişiklik yapılmıştır(Tablo 2.2)

Tablo 2.2. NIDDK Interstisyel Sistit için Tanı Kriterleri[9]

Interstisyel sistit tanısı konulabilmesi için hastaların glomerülasyon ya da Hunner ülseri olması ve mesane kaynaklı ağrısı ya da sık idrar çıkma şikayetinin olması gereklidir. Glomerülasyonların değerlendirilmesi anestezi altında 80-100 cmH20 basınçta 1-2 dakika doldurularak yapılmalıdır. Glomerülasyonlar diffüz olmalı -en az her 4 kadranın 3'ünde- ve her kadranda en az 10 glomerülasyon olması gereklidir. Glomerülasyonlar sadece sistoskopinin izlediği yol boyunca olmamalıdır (iatrojenik sistoskopi teması sonucu olan artefakttan kaçınmak için).
IS tanısından çıkarılma kriterleri: • Hasta uyanıkken mesane kapasitesinin >350 ml olması (gaz ya da sıvı kullanılarak) • 100 ml gaz ya da 150 ml sıvı ile doldurulma sonrası ani sıkışma hissi olmaması • Yukarıda belirtilen miktarda doldurulduktan sonra ürodinamide istemsiz mesane kasılmalarının olması • Semptomların süresinin < 9 ay olması • Noktüri olmaması • Antimikrobiyal ajanlar, üriner antiseptikler, antikolinerjikler ya da antispasmodik ajanlar ile semptomların rahatlaması • Uyanık idrar sıklığının 8'den az olması • 3 ay içerisinde bakteriyel sistit ya da prostatit geçirmiş olması • Mesane ya da üretra taşları • Aktif Herpes enfeksiyonu • Uterus/Serviks/Vajen ya da Üretral kanser • Üretra divertikülü • Siklofosfamid ya da başka bir etkenle kimyasal sistit • Radyasyon sistiti • Tüberküloz sistiti • Benign ya da malign mesane tümörleri • Vajinit • <18 yaş olma

NIDDK kriterleri kullanılma amacı kriterlere sahip hastalarda gerçekten IS olduğu homojen gruplarda çalışma yapabilmekti ve bu sebeple kriterler son derece sıkı tutulmuştu. Ancak ilerleyen süreçte bu kriterler kullanıldığı zaman IS olan pek çok hastanın tanı konamadığı gösterilmesi üzerine IS olan tüm hastaların dahil edilebilmesi ve takiplerinin yapılabilmesi için 1997 yılında çok merkezli Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) çalışması yapılmış ve dahil edilme kriterleri yayınlanmıştır.(Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) çalışması dahil edilme kriterleri

1. Çalışmaya dahil edilmek için bilgilendirilmiş onam alınması
2. Çalışma esnasında gereklilik halinde, sedasyon ya da genel anestezi altında sistoskopi yapılmasını kabul etme
3. >18 yaş olmak
4. 6 aydan uzun süredir ani sıkışma, sık idrara çıkma ya da ağrı semptomları olma
5. Günde >7 kez idrara çıkma ya da idrar yaparken aniden sıkışma ya da ağrı gibi semptomları olma
6. Genitoüriner tüberküloz öyküsü olmama
7. Üretral kanser öyküsü olmama
8. Mesane kanseri, yüksek dereceli displazisi ya da karsinoma in situ öyküsü olmama
9. Erkeklerde: Prostat kanseri öyküsü olmama
10. Kadınlarda: 3 yıl içinde over, serviks ya da vajen kanseri geçirmiş olmama
11. Kadınlarda: Aktif vajinit olmaması; clue cells ya da Trichomonas ya da maya enfeksiyonu olmaması
12. 3 ay içinde aktif Herpes enfeksiyonu olmaması
13. 3 ay içinde bakteriyel sistit olmaması
14. 3 ay içinde İYE için antimikrobiyal ajan kullanılmamış olması
15. Siklofosfamid tedavisi almamış olmak
16. Radyasyon sistiti olmaması
17. Nörojen mesane disfonksiyonu olmaması (örn; spinal kord hasarı, SVO, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, spina bifida ya da diabetik sistopati)
18. Ürodinami ile tespit edilmiş mesane çıkım obstrüksiyonu olmaması
19. Erkeklerde; 6 ay içinde bakteriyel prostatit geçirmemiş olma
20. Son 3 ay içinde mesane, üreter ya da üretrada taş bulunmaması
21. 3 ay içinde üretrit geçirmemiş olma
22. 3 ay içinde genel anestezi altında üretra dilatasyonu, sistometogram, sistoskopi ya da mesane biyopsisi yapılmamış olma
23. Daha önce sistektomi, augmentasyon sistoplasti, sistolizis ya da nörektomi yapılmamış olması
24. 12F'den daha dar üretra darlığı olmaması

Yukarıda anlatılan kriterler IS olan hastaların belirlenmesi için önerilen kriterlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda tüm hastalarda interstisyel inflamasyon

olmadığı ve hatta genel olarak hastaların bazılarında inflamasyon olmadığı gösterilmiştir.[10-12] Ayrıca Interstisyel sistit adının işaret ettiği gibi bir end-organ hastalığı olmadığı aksine diğer ağrı semptomları ile beraber olan bir semptom kompleksinden oluştuğu görülmektedir. Yukarıda bahsettiğim sebepler dolayısı ile günümüzde ICS tarafınca "ağrılı mesane sendromu" tanımının kullanılması önerilmektedir.[13] 2004 yılında International Consultation of Incontinence IS'in daha geniş bir semptom kompleksi içerisinde bir alt grup olduğu belirtilmiş ve Ağrılı Mesane Sendromu/Interstisyel Sistit beraber kullanımı önerilmiştir.[14] İlerleyen süreçte ESSIC tarafınca "ağrılı mesane sendromu" tanımının "mesane ağrı sendromu" olarak kullanılması önerilmiştir. Bundan sonra ilerleyen bölümlerde Mesane Ağrı Sendromu/Interstisyel Sistit(MAS/IS) terimi kullanılacaktır.

2.2. Epidemioloji

Çalışmalarda çok çeşitli MAS/IS tanı kriterlerinin kabul edilmiş olması ve semptomları ölçmek için kullanılan standardize ölçeklerin olmaması/yetersizliği literatürde çok geniş bir aralıkta prevalans oranlarının bildirilmesine yol açmıştır. Literatürde yapılan prevalans çalışmalara bakıldığında geçmişten günümüze geldikçe çalışmalardaki prevalans oranlarının giderek daha yüksek bulunduğu görülmektedir. 1975 yılında 10/100.000 olarak bildirilen prevalans oranı 1987'de 30/100.000 ve 1994 yılında ise 510/100.000 olarak bulunmuştur.[15] Ito ve ark. yaptıkları çalışmada Japonya'da IS prevalansını 1.2/100.000 olarak bildirmiştir ve bu çalışma insidansı en düşük bulan çalışmalardan biridir.[16] Bunun dışında yapılan çalışmalarda 1.6-2700/100.000 prevalans oranları bildirilmiştir.[5] 2011 yılında yayınlanan ve Rand şirketi tarafınca yapılan çalışmada 12.752 kadın hasta telefon ile anket doldurmayı kabul etmiş olup bu hastaların %2.7'si yüksek duyarlı MAS/IS tanımını karşılamıştır. Bu sonuç sadece A.B.D'de 3.3 milyon 18 yaşından büyük kadının MAS/IS semptomları ile uyumlu şikayetleri olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada erkeklerde %1.9 prevalans ile MAS/IS olduğu gösterilmiştir.[17] Yapılan çalışmalarda 10:1 K:E oranı olduğu gösterilmiştir. Ancak ırk ve etnisitelere göre prevalans oranlarında farklılık görülmemektedir.[18]

Dimitrakov ve ark. tarafınca interstisyel sistit ve kronik pelvik ağrı sendromlarının ailesel geçişli olabileceği öne sürülmüştür.[19] Yapılan bir çalışmada

monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere oranla daha yüksek oranda ikizlerde eş zamanlı MAS/IS geliştiği gösterilmiştir.[20] Yine aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada IS hastaların 1. Derece kadın akrabalarında normal populasyona göre 17 kat daha sık oranda IS görüldüğü gösterilmiştir.[21] Yukarıda bahsedilen çalışmalar genetik geçişi işaret etmekle birlikte günümüzde herhangi bir kanıtlanmış gen ve herediter geçiş paterni bulunmamaktadır ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. Etioloji ve Patoloji

MAS/IS ile ilgili yazılan makalelerde etiolojide sıklıkla "MAS/IS etiolojisi tam olarak bilinmemektedir" ifadesi yer alır. Etioloji bilinmeyen her durum gibi MAS/IS etiolojisini açıklamak için de ortaya atılan çok farklı teoriler bulunmaktadır; Epitelyal disfonksiyon (sızdıran epitelyum), mast hücre aktivasyonu, nörojenik inflamasyon - nöroepitelyal interaksiyon bozuklukları, otoimmünite ve enfeksiyon teorileri önerilen başlıca teorilerdir. Bu teoriler tek başına ya da birbirleri ile kombinasyonları etiolojiyi açıklamak için kullanılmıştır. Etiolojide düşünülen teoriler bilinmeden tanı ve tedavi yöntemlerinin mantığı doğru bir şekilde anlaşılamaz. Bu sebeple, etiolojiyi açıklamak için önerilen teorilerden kısaca bahsedilecektir;

- **Epitelyal Disfonksiyon Teorisi**

Ürotelyum yüzeyi su geçirmez bir glikoprotein ve glukozaminoglikan (GAG) tabakası ile kaplıdır. Ürotelyumun su geçirmez özelliğinin kaybolması idrar içerisindeki potasyum iyonları ve irrite edici diğer maddelerin subepitelyal doku ile temasına ve buna sekonder inflamasyon, mast hücre aktivasyonu ve duyusal sinirlerinin aktivasyonuna sebep olabileceği teorisi genel olarak kabul görmüş bir teoridir.[22] MAS/IS' li hastalarda yapılan histolojik çalışmalarda bu hastalarda artmış makrofaj, eosinofil ve mast hücre yoğunluğu gösterilmiştir. Bu kanıtlar da MAS/IS etiolojisinden kronik inflamasyonun önemli bir yeri olabileceğini göstermektedir. Parson tarafınca popularize edilen ve pratikle tanıda sıklıkla kullanılan Potasyum Sensitivite Testi (PST) bu teoriye dayanmaktadır. Aynı şekilde tedavide kullanılan oral ve intravezikal GAG preparartlarının kullanımı da defektif GAG ve ürotelyal disfonksiyon teorisini baz alarak kullanılmaktadır.

- **Mast Hücre Aktivasyonu Teorisi**

Mesane mast hücreleri vasoaktif ve inflamasyona sebep olabilecek granüller barındırır. (Örn; histamin, lökotrienler, prostaglandinler, triptazlar vb.) Mast hücrelerin mesanede çeşitli uyaranlar ile bu maddeleri salgılaması; duyu nöronların sensitizasyonu, vasodilatasyon ve mesane mukoza hasarı gibi MAS/IS'li hastalarda görülen pek çok problemi açıklayabileceği öne sürülmüştür.[23] Mastositozis, IS'li hastaların %30-65'inde gösterilmiştir. MAS/IS olan hastaların bir kısmında mast hücre aktivasyonun etiolojinin önemli bir parçası olduğunu düşündürmektedir.[24] MAS/IS tedavisinde antihistaminik ilaçların (örn hidroksizin) ve lökotrien inhibitörlerinin kullanımı bu teori baz alınarak uygulanmaktadır.

- **Nöro-ürotelyal İlişkiler**

Bariyer fonksiyonunun yanında ürotelyum aynı zamanda mesane distansiyonunu gösteren bir mekanik sensör ve idrar asidite, osmolalite ve kompozisyonunu gösteren bir kimyasal reseptör görevi de görür. C fiber duyu sinirleri ürotelyumu delerek bu fonksiyonları görür. C fiber aktivasyonu ile salınan bir taşikinin olan P maddesi, santral ve periferal sinir sisteminde nosiseptör olup inflamasyon mediatörü olarak görev alır. P maddesi bir inflamasyon kaskadını aktifleyerek mast hücre aktivasyonuna ve çevre sinir hücrelerin upregülasyonuna neden olur. [24] IS olan hastalarda da P maddesi salgılayan sinir sayısında ve P madde mRNA sayısında artış olduğu gösterilmiştir.[25]

- **Otoimmünite ve Enfeksiyon**

MAS/IS'in otoimmün hastalıklar ile benzer pek çok özelliği bulunmaktadır. Bunlar steroid/immünosupresanlara yanıt alınma, şikayetlerde artış ve remisyon döngülerinin bulunması, yüksek anti nükleer antikoru(ANA) bulunması olarak listelenebilir. IS ve Sjögren Sendromu ile ilişkisi bildirilmiştir. On IS hastasında Sjögren sendromu semptomları araştırılmış ve 10 hastanın 8'inde keratokonjunktivitis sikka ya da fokal lenfositik sialoadenit bulgularından birinin bulunduğu gösterilmiştir.[26] Otoimmün bulguların (mesane antikorları vb.) lokal mesane hasarına sekonder oluşmakta olduğu düşünülmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara

ihtiyaç vardır. Kültürlerde ve PCR çalışmalarında herhangi bir bakteriyel enfeksiyonun MAS/IS'e sebep olduğuna yönelik kanıt bulunmamaktadır.[24]

- **Pelvik Organ Çapraz Duyarlanması**

Genitoüriner ve gastrointestinal klinik sık birliktelikleri ortak bir nörohumoral mekanizma ve çapraz duyarlandırma teorilerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Birbirine yakın pelvik organların şikayetlerinin üst üste binmesi aynı zamanda kronik pelvik ağrının tam olarak kaynağını bulmayı da güçleştirmektedir. Akut kolitli fare modellerinde yapılan bir çalışmada lumbosakral spinal sinir sensitizasyonu da görülmüştür. Çapraz sensitizasyon gibi kronik pelvik ağrılı hastalarda sıklıkla izlenen yorgunluk ve fibromyalji santral sensitizasyonun bir sonucu olabilir. Santral sensitizasyon, santral nöral artmış yanıta ve dolayısı ile yaygın hiperaljezi, allodini ve çeşitli yansıyan ağrılara sebep oluşturur. [27]

MAS/IS'in ilişkili olduğu durumların ortaya konması bu hastalığın etiolojisi hakkında da önemli bilgiler ortaya koyabilir. Kronik ağrı sendromları olan hastalarında diğer ağrı sendromlarının da daha sıklıkla görüldüğü iyi bilinen bir gerçektir.[28] Errickson et al. çalışmalarında IS olan hastalarda kontrol grubuna göre daha sıklıkla pelvik rahatsızlık, bel ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, eklemlerde ağrı, abdominal kramplar ve bulantı şikayetlerinin daha sıklıkla görüldüğü göstermiştir.[29] Clemens ve ark. Oregon, Portland veri tabanındaki tanı kodlarının kullanılarak yapılan çalışmada gastrit(OR=12.2), çocuk istismarı(OR=9.3), fibromyalji(OR=3.0), anksiyete bozukluğu(OR=2.8), baş ağrısı(OR=2.5) ve depresyon(OR=2.0) tanısı olanlarda daha sıklıkla MAS/IS tanısı konduğu gösterilmiştir.[30] Başka bir çalışmada MAS/IS tanısı olan hastaların %7'sinde fibromyalji olduğu gösterilmiş olup, bu rakam normal populasyonun yaklaşık 100 katıdır.[31] Daha önce de bahsedildiği üzere MAS/IS ile Sjögren sendromu arası ilişki gösterilmiştir. Yakın zamanda çıkan bir çalışmada Tayvan Sağlık Sigortası veri tabanından alınan veriler ile yapılan bir çalışmaya 500 MAS/IS ve 500 kontrol grubu hasta alınmış olup daha önce astım rahatsızlığı olan grupta kontrol grubuna kıyasla 1.61 kat daha sıklıkla MAS/IS görülmüştür.[32] Çeşitli organ sistemlerini tutan ağrı şikayetlerinin olması MAS/IS'in sistemik bir rahatsızlığın belirti verme şekli olabileceği ile ilgili görüşlerin doğmasına sebep olmuştur. 2004 yılında Buffington MAS/IS ve diğer kronik ağrı sendromlarının

strese yanıt olarak artmış sempatik aktivitenin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı tarafınca dengelenememesi nedeniyle oluştuğu teorisini ortaya atmıştır.[33]

- **Nitrik Oksit Metabolizması:**

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz aracılığı ile L-arjininden sentezlenen bir serbest radikaldir. Önemli bir biyolojik mediyator ve hücre sinyal molekülüdür. Düz kas gevşemesi, nörotransmisyon, vazodilatasyon ve işeme kontrolünde rolü olduğu gösterilmiştir. Ülseratif ve non-ülseratif IS hastalarında NO metabolizmasında farklılıklar saptanmıştır.[34] Yüksek endojen NO düzeyi patogenezin bir parçası mı, yoksa koruyucu bir faktör mü olduğu halen bilinmemektedir ve ileri araştırmalara açık bir konudur.[35]

Patoloji

MAS/IS'in patognomonik histolojik hiç bir bulgusu bulunmamaktadır. Histopatoloji klinik semptomlar ile uyum halinde bulunabilir ve ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken diğer klinik durumların (örn; mesane kanseri/karsinoma in situ, eosinofilik sistit, tuberküloz sistiti vb.) dışlanmasında önemlidir. Önceleri MAS/IS için histolojik bulgular bildirilse de günümüzde bu bulguların vakaların çoğunda bulunmadığı bilinmektedir. Lepinard ve ark yaptıkları çalışmada 64 ülseratif İS ve 44 non-ülseratif İS hastası değerlendirilmiştir. Ülseratif grupta mukozal ülserler, hemoraji, granülasyon dokusu, yoğun inflamatuar değişiklikler, yüksek mast hücre sayısı ve perinöral infiltratlar izlenirken, non-ülseratif grupta benzer semptomlar izlenirken küçük mukozal yırtıklar, subürotelyal hemoraji ve aralıklı hafif inflamasyon bulguları izlenmiştir.[36] Yazarlar ilerleyen süreçte yayınladıkları çalışmalarında ülseratif İS ile non-ülseratif arası geçişlerin nadir olduğunu bildirmiş ve ülseratif ve non ülseratif İS 2 farklı klinik antite olabileceği sonucuna varmışlardır.[37] Benzer şekilde, Kim ve ark. 2017'de yayınladıkları çalışmalarında ülseratif İS'li hastalarda epitelyal soyulma ve yaygın inflamasyon izlenirken, non-ülseratif İS'li hastalarda yüksek mast hücre yoğunluğu ve artmış fibrozis izlenmiştir.[38] Detrusor biopsilerinde mast hücre sayısını değerlendirmeyi öneren çalışmalar bulunmakla birlikte birim alandaki mast hücre sayısının ayırıcı tanıda etkinliği gösterilmemiştir ve

günümüz üroloji pratiğinde kullanılmamaktadır.[39, 40] MAS/IS hastalarda alınan biopsi bulguları değerlendirildiğinde çok geniş bir spektrumda patolojiler elde edilmiş olup bulgular homojen değildir.[8] Non-ülseratif MAS/IS olan hastalarda normal biopsi sonucu yaygın bir durumdur.[41]

MAS/IS hastalarda elektron mikroskopi kullanarak patognomik bulgu saptama girişimleri de başarısızlıkla sonuçlanmıştır.[42, 43] Andersson ve ark. İS hastalar ile kontrol grup arası fark bulamamıştır ancak İS grubunda musin tabakasının daha ince olabileceğini bildirmiştir ki bu ilerde Nickel tarafınca kanıtlanacak bir bilgidir.[44, 45] Bu bilgiler ışığında histopatolojinin en iyi senaryoda bile sadece tanıya yardımcı bir faktör olduğu söylenebilir. Ayırıcı tanıda mesane kanseri gibi önemli klinik durumların dışlanmasında önemli olup sadece patoloji sonuçları ile MAS/IS tanısı konamamaktadır.[5]

2.4. Tanı

MAS/IS urogenital ve rektal bölgeyi etkileyen kronik pelvik ağrı sendromlarından biri olarak kabul edilebilir. Tüm dünyada kabul edilen bir tanım yer almamakla birlikte günümüzde NIDDK kriterleri gibi katı kriterlerin kullanılmasının hastaların büyük çoğunluğunun gözden kaçmasına neden olacağı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde ICS'in tanımı genel kabul görmektedir; "Bilinen bariz organik bir patolojinin olmadığı ve idrar yolu enfeksiyonun gösterilemediği durumda, mesane dolumu ile şiddetlenen suprapubik ağrı ve bu şikayetlere idrar yapma sıklığında artış ve gece idrara kalkma sayında artış gibi diğer şikayetlerin eşlik ettiği klinik durum".[46] Bu konudaki yoğun çabalara rağmen MAS/IS kesin tanı kriterleri bulunmamaktadır, bu sebeple MAS/IS ayırıcı tanısında yer alan diğer hastalık ve klinik durumların dışlanması gerekmektedir. Ayırıcı tanında değerlendirilmesi gereken hastalıkların listesi aşağıda verilmiştir.[47] (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. MAS/IS ile karışabilecek hastalıklar

Karışabilen hastalık	**Dışlama ya da Tanı yöntemi**
Karsinom ve Karsinoma in situ	Sistoskopi ve biyopsi
Enfeksiyon	
• Sık İntestinal bakteriler	Rutin bakteri kültürü
• Klamidya Trachomatis, Ureaplazma ürealitikum, Mikoplazma hominis, Korinebakterium ürealitikum, Candida türleri, Mikobakterium tuberkülozis	Özel kültürler Steril piyüri var ise M.Tüberkülozis için kültür
• Herpes Simpleks ve human papilloma virus	Fizik muayene
Radyasyon	Tıbbi hikaye
Siklofosfamid ile immunoterapi dahil kemoterapi	Tıbbı hikaye
Tiaprofenik asit ile anti-inflamatuar tedavi	Tıbbı hikaye
Mesane boynu darlığı ya da nörojenik çıkım darlığı	Üroflowmetri ve ultrasonografi
Mesane Taşı	Görüntüleme ya da sistoskopi
Alt üreter taşı	Tıbbi hikaye ve görüntüleme (BT, IVP)
Üretral divertikül	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
Ürogenital prolapsus	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
Endometriozis	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
Vajinal kandidiazis	Tıbbi hikaye ve Fizik muayene
Servikal, uterin ve ovaryan kanser	Fizik muayene
Yetersiz mesane boşaltımı (retansiyon)	Ultrasonografi ile rezidüel idrar ölçümü
Aşırı aktif mesane	Tıbbi hikaye ve ürodinami
Prostat kanseri	Fizik muayene ve PSA
Benign prostatik obstruksiyon	Üroflowmetri ve Basınç-akım çalışması
Kronik bakteriyel prostatit	Tıbbi hikaye, Fizik muayene ve Kültür
Kronik non-bakteriyel prostatit	Tıbbi hikaye, Fizik muayene ve Kültür
Pudendal sinir tuzak nöropatisi	Tıbbi hikaye, Fizik muayene; sinir bloğu tanıyı kanıtlayabilir
Pelvik taban kası ilişkili ağrı	Tıbbi hikaye, Fizik muayene

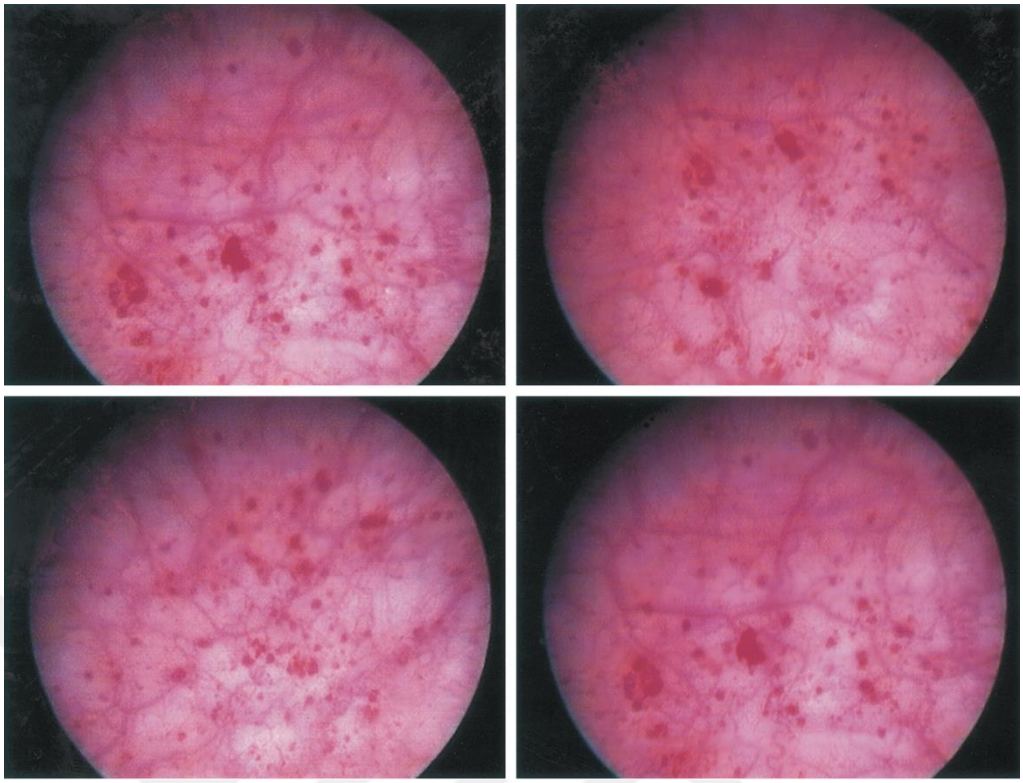
Ketamine Hidroklorid, bir NMDA reseptör antagonisti, dünyanın bazı bölgelerinde (Örn. Tayvan) genç populasyonda sıklıkla karşılaşılan bir ilaç bağımlılık

ajanıdır ve dizüri, AÜSS ve pelvik ağrıya sebep olabilir. Endoskopi yapıldığında bu hasta grubunda ülser oluşumları ve mesanede yaygın kanama odakları izlenmiştir.[48] Ketamin sistiti ve diğer ilaç bağımlılıkları ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir.

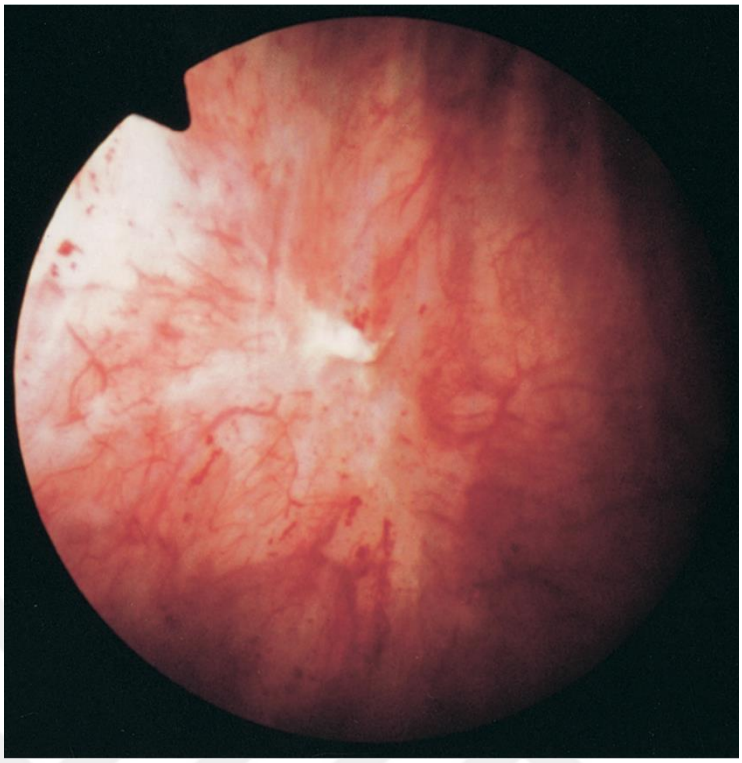
Sistoskopi ve Ürodinamik Testler

Sistoskopi yapılması öncelikle MAS/IS ile karşılabilecek hastalıkların (mesane tümörü, mesane Cis, mesane taşları, divertiküller ve yabancı cisim varlığı gibi) ekartasyonunda önemli bilgiler verir. MAS/IS'in 2 adet sistoskopi bulgusu olduğu söylenebilir; Hunner ülseri ve glomerülasyonlar.

MAS/IS sistoskopi bulgularının değerlendirilmesi için mesanenin öncelikle 80 cmH20 basınçla 1-2 dk doldurulup boşaltılması ve sonrasında sistoskopi yapılması önerilir. Hunner ülserleri genel olarak bir santral skar çevresinde hiperemik mukozal alan ve bu skardan çevreye yayılan küçük vasküler yapılar şeklinde sistoskopide görülür.(Bknz. Şekil 2.2) Glomerülasyonlar ise mesanede yaygın noktasal kanama odakları olarak görülür.(Bknz. Şekil 2.1) Bu sistoskopik bulgular ile ağrı ve semptomlar arası ilişki olmadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.[49] Aynı zamanda bu bulguların MAS/IS için patognomonik olmadığı bilinmelidir. Glomerülasyonlar MAS/IS hariç aktif mesane kanserinde, radyasyon alan hastalarda, kematerapötik ya da toksik ilaç maruziyetinde, defonksiyone mesanelerde ve tamamen asemptomatik hastalarda görülebilir.[5] Aynı şekilde sistoskopi bulguları tüm MAS/IS hastalarında görülmez. Hunner ülseri MAS/IS hastalarının %7'sinden daha azında görülmektedir.[50]



Şekil 2.1. Non-ülseratif mesane ağrı sendromu/interstisyel sistiti(MAS/IS) olan bir hastada mesane distansiyonun ardından glomerülasyonların tipik görüntüsü (Hanno PM. Bladder Pain Syndrome(Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In: Alan J. Wein LRK, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. Campbell-Walsh Urology. 11 ed2016. p. 334-70.)[5]



Şekil 2.2. Mesane distansiyonu yapılmadan önce MAS/IS olan bir hastada Hunner ülserinin tipik görüntüsü(Hanno PM. Bladder Pain Syndrome(Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In: Alan J. Wein LRK, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. Campbell-Walsh Urology. 11 ed2016. p. 334-70.)[5]

Bu bulguların patognomonik olmadığını bilmenin yanında tanıda ve tedavi yanıtını bildirmede önemli bilgiler ortaya koyduğu da bir gerçektir. Yapılan bir çalışmada Hunner ülseri varlığının daha düşük mesane kapasitesi ve artmış aniden sıkışma, daha sık idrara çıkma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada glomerülasyonlar ile semptomlar arası ilişki saptanmamıştır.[51] 2018 yılında benzer şekilde Hunner ülser mesane içindeki yaygınlığının artmasının semptomların şiddeti ve mesane kapasitesi ile ters orantılı olduğunu gösteren bir çalışma yayınlanmıştır.[52] Hunner ülseri olan ve olmayan MAS/IS hastalarının ürodinamik parametrelerini karşılaştıran bir çalışmada ülseratif grupta daha düşük maksimum mesane kapasitesi, ilk idrar hissi, normal sıkışma ve çok idrar hissi olduğunu ve daha düşük mesane kapasitesi olduğunu göstermiştir.[53] Bunun yanında sistoskopi bulgularına göre tedavi yanıtının farklı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu bilgiler

ışığında güncel kılavuzlar incelendiğinde 2018 EAU kronik pelvik ağrı sendromları kılavuzunda güçlü derecede tüm hastalara sistoskopi yapılması ve MAS/IS subtipleme yapılması önerilirken, en son 2014'te güncellenen AUA IC/BPS (Interstitial cystitis/bladder pain syndrome) kılavuzunda; Sistoskopi ve/veya ürodinamik testlerin tanının şüpheli olduğu durumlarda yapılması gerektiği uzman görüşü derecesiyle önerilmiştir.[54, 55]

Potasyum Duyarlılık Testi

Potasyum duyarlılık testi**(**PST) 0.4 M KCl verilerek hastanın semptomlarının provoke edilmesi esasına dayanan bir tanısal testtir. Bu test ile mesane ürotelyum/GAG tabaka defekti olan veya duyu sinirlerinin duyarlılığının yüksek olduğu bir hasta grubunun belirlenmesi amaçlanmaktadır. PST'nin Na Hyaluronik asit cevabını predikte ettiğini bildirilmiştir.[56] Yakın zamanda ICS 2018'de sunulan bir bildiride PST'nin hidrodistansiyon başarısını predikte eden bir faktör olduğu bildirilmiştir.[57] Erkeklerde, "kronik prostatit" olan hastalarda da yüksek pozitiflik oranı bildirilmiştir. [58] Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada PST için MAS/IS tanısında %85.5 sensitivite and %81.6 spesifite bildirilmiştir.[59] Ancak PST'nin sensitivite ve spesifite değerlerini sorgulayan çalışmalar mevcuttur. Asemptomatik ve pelvik ağrı, idrar sıklığı ve aniden sıkışma skoru 6'nın altında olan kadın Türk tekstil işçilerinde %9.1 pozitiflik oranı ve %36 yalancı-pozitiflik oranı bildirilmiştir. [60, 61] Parson NIDDK kriterlerini karşılayan hastalarda %78 pozitiflik oranı bildirmiştir ki bu hasta grubunun son derece kısıtlı ve ideal bir MAS/IS hasta populasyonu olması beklenmektedir.[62] Yukarıda bahsedilen sensitivite ve spesifite oranları dolayısı ile PST'nin MAS/IS tanısındaki klinik değerini sorgulayan görüşler bildirilmektedir.[63]

Belirteç Bulma Arayışı

Kesin tanı koymayı sağlayacak herhangi bir tanısal testinin olmaması hastalığın tanısında en önemli kısıtlılık olarak karşımızda durmaktadır. Pek çok araştırmacı tarafınca mast hücre kriteri ile tanı koyma girişimleri sonuçsuz kalmıştır. Eozinofilik katyonik protein ve idrar histamin&metilhistamin düzeyleri, düz kas izoaktin ekspresyonu, idrar nörotrofin-3, NGF(neural growth factor), glial hücre nörotrofik

faktör ve triptaz araştırılmıştır.[64-67] Düşük düzey GP51 IS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bildirilmiştir.[68]

Keay ve ark. yaptığı çalışmada IS/MAS hastalarının idrarlarındaki APF aktivitesinin kontrollerden anlamlı şekilde fazla olduğunu bulmuştur. Testin sensitivitesi %95, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir. Ayrıca *HB*-EGF'nin IS/MAS hastalarında anlamlı derecede düşük, EGF'nin ise yüksek olduğu gösterilmiştir.[69] Üroplakin III- Delta 4 non-ülseratif IS tanısında potansiyel bir belirteç olabileceği ile çalışmalar mevcuttur.[70] Tanıda ideal bir belirteç henüz bulunmamakta olup bu konuda ileri araştırmalar devam etmektedir.

2.5. Tedavi

Kronik ağrı sendromlarının tedavisindeki temel felsefe biyopsikososyal modeldir. Bu modelde hastaların tedaviye aktif katılması, hastaların endişe düzeylerinin azaltılması, doğru bilgilendirilmesi, tedavi seçeneklerinin anlatılarak hastaların beklentinin de tedavilerin doğasına göre ayarlamalarının sağlanması tedavideki en önemli basamaktır.

Uygulanan tedavi yöntemleri bilinmeden hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirmek mümkün değildir. Öncelikle konservatif tedavi yöntemlerinden bahsedilecek, ardından farmokolojik – cerrahi yöntemlerin kısaca üstünde durulacaktır;

Konservatif tedavi

Hastaların stres düzeylerinin azaltılması, sıcak duş, eksersiz gibi aktiviteler bu hasta grubunda hastaların hayat kalitesini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek stres düzeyi İS grubunda daha yüksek ağrı düzeyi ve aniden sıkışma ile ilişkili bulunmuştur.[71] Pelvik taban disfonksiyonu ile MAS/IS arası güçlü bir ilişki gösterilmiştir.[72, 73] Miyofasiyal fizik tedavi, global masajdan daha iyi semptomlarda gerileme sağladığı gösterilmiştir.[74] Mesendieck somatokognitif terapi yapılan hastalar standart jinekolojik bakım yapılan hastalara göre daha iyi semptomlarda düzelme gösterdiği gösterilmiştir.[75] Akupunktur MAS/IS hastalarda

daha önce uygulanmıştır ancak semptomların gerilemesinde plasebodan üstün olduğunu gösteren elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır.[76]

Diyet değişikliklerinin semptomları düzelttiğini gösteren literatürde kanıt yoktur ancak hastaların çoğu, spesifik yiyecek ya da içeceklerin şikayetlerini arttırdığını tariflemektedir. Sıklıkla şikayetleri arttırdığı söylenen gıdalar; kafein, alkol, yapay tatlandırıcılar, acı biber ve asitli içecekler olarak sıralanabilir. Bu konuda yapılan tek plasebo kontrollü çalışmada yiyecekler ile şikayetler arası ilişki gösterilememiştir.[5] Bu sebeple diyet konusunda güncel kılavuzlar herhangi bir öneride bulunmamaktadır.

Farmakolojik Tedavi

Oral Tedaviler

Anti Histaminik İlaçlar: Mast hücreler aktivasyonu MAS/IS etyopatolojisinde ortaya atılan teorilerden biridir. Bu teoriye dayanarak antihistaminiklerin bu hasta grubunda klinik etki yaratabileceği öne sürülmüştür. Teohariedes MAS/IS hastalarda hidroksizin kullanmış ve semptomlarda %40 azalma olduğunu bildirmiştir.[77] NIDDK kriterlerine uygun hastalarda yapılan bir kontrollü çalışmada, hidroksizin ve pentosan polisülfatın plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.[78]

Amitriptilin: Amitriptilin bir trisiklik antidepresandır; santral ve periferal antikolinerjik etkinliği vardır(1). Seratonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü etkisi olup(2), antihistaminik ve sedatif özelliği vardır(3). Literatürde amitrpitilinin MAS/IS semptomlarını rahatlattığı bildirilmiştir.[4, 79] Amitripitilin plasebo ve davranışsal modifikasyonlardan daha üstün bulunmuştur.[80] Uyku hali, yorgunluk hissi, konstipasyon, ağız kuruluğu ve baş dönmeleri başlıca yan etkileri olarak sıralanabilir. Doksepin ve piroksikamın klinik etkinliği daha önce bildirilmiştir.[81] Duloksetinin ise klinik anlamlı olacak derecede şikayetlerinde gerileme sağlamadığı gösterilmiştir.[82]

Pentosan Polisülfat: Sodyum Pentosan Polisülfat yarı-sentetik sülfatlı polisakkarit bileşeni olan bir heparin analoğudur. Ağrı, ani sıkışma, sık idrara çıkma ve mesane kapasitesinde subjektif düzelmeler bildirilmiş olup nokturide düzelme bildirilmemiştir.[83, 84] Tip 3 MAS/IS'li hastalarda daha etkin olduğu bildirilmiştir.[85] 32. Haftada hastaların yarısının semptomlarının rahatladığı

bildirilmiştir. FDA tarafınca yapılmış bir faz 4 çalışma ilacın etkin olmaması nedeniyle sonlandırıldı. İlaca ilk başta cevap veren hastaların uzun dönemde %30'undan azı uzun dönemde de ilaca yanıt verdiği kontrollü olmayan çalışmalarda bildirilmektedir. İlk başta ilaca minor yanıt veren hastalarda ek subkütanöz heparinin uygulanmasının yararlı olduğu bildirilmiştir.[86, 87]

İmmünosupresanlar: Azatioprin ağrı ve idrar sıklığında etkin olduğu bildirilmiştir.[88] Siklosporin A ve metotreksatın iyi analjezik etkinliği olduğu bildirilmekle birlikte aniden sıkışmalar ve nokturide etkinliğinin kısıtlı olduğu bildirilmiştir.[89, 90] Kortikosteroidlerin kullanımı ise MAS/IS tedavisinde önerilmemektedir.[54]

Yukarıda bahsedilen oral tedavilerin haricinde Simetidin, L-Arjinin, Oksibutinin, Klorpaktin kullanımı araştırılan diğer oral tedavi seçenekleridir ancak bu ajanlar hakkında kılavuzlarda herhangi bir öneri oluşmasına yetecek kadar elimizde veri bulunmamaktadır.[54]

Intravezikal Tedaviler

Dimetil Sulfoksit

Dimetil sulfoksit(DMSO) kağıt hamuru endüstrisi yan ürünü olan bir lignin türevidir. Anti-inflammatuar ve analjezik etkinliği olduğu, kollajen disolüsyon ve su, yağ ya da organik ajanlarda çok iyi çözücü özelliği gösterilmiştir.[5] Ek ve ark. hastaların çoğunluğunun ikincil tedavilere ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Geçmişte başarılı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte güncel EAU kılavuzunda kullanımı önerilmemektedir.[54, 91]

Lokal anestezikler

Literatürde intravezikal lidokain tedavisi ile tamamen rahatlayan sporadik vakalar bildirilmiştir.[54, 92, 93] Heparin, lidokain ve sodyum bikarbonat karışımının hastaların %94'ünün şikayetlerini hemen rahatlattığı ve hastaların %80'inin de tedaviden sonra 2 hafta sonra hala fayda gördüğü bildirilmiştir. Alkalize lidokain ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada 1 aya kadar lidokainin etkinliği bildirilmiştir.

Glukozaminoglikanlar

İlk olarak 1996'da Morales ve ark. tarafınca Hyaluronik asit MAS/IS tedavisinde değerlendirilmiştir ve 12. Haftada %71 tamamen ya da kısmen hastaların fayda gördüğü belirtilmiştir. Sonrasında %30 ile %85 arası etkinlik oranları bildirilmiştir. En iyi sonuç Riedl ve ark çalışmalarında %85 etkinlik ve %84 hayat kalitesinde iyileşme bildirilmesidir. 2 plasebo kontrollü çalışmada ise plaseboya oranla HA üstünlüğü gösterilememiştir. Steinhoff ve ark. 12 ay takip neticesinde hastaların %67'sinde şikayetlerin gerilediğini bildirmiştir. Nickel ve ark ise %2 Kondroitin Sülfat(KS)'ın plaseboya üstünlüğünü gösterememiştir. Bu çalışmada her ne kadar KS grubunda 2 kat daha fazla hastada şikayetler gerilese de bu fark istatistik anlamlı düzeye ulaşamamıştır. KS-HA kombinasyonlarının denendiği çalışmalar da mevcuttur. GAG replasman tedavilerinin sonuçlarının karşılaştırıldığı literatürde yeterli veri yoktur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada intravezikal KS tedavisi 24 saatte idrar sıklığı, nokturi ve ICPI skorunda HA'e üstün bulunmuştur ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.[94]

Cerrahi Tedaviler

Hidrodistansiyon

Hidrodistansiyon, anestezi altında mesanenin hidrolik distansiyonu işlemidir. MAS/IS hastalarında tanısal sistoskopi ile birlikte bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. MAS/IS hastalarının şikayetlerinin hidrodistansiyon ile azaldığı bildirilmiştir. Bumpus ve ark. 1930'da ile IS'li hastalarda ilk hidrodistansiyon serilerini açıklamalarının ardından literatürde geniş aralıkta etkinlik ve tedavi başarısı oranları bildirilmiştir.[95] Cole ve ark. hidrodistansiyon sonrası 1. ayda %50-61 etkinlik oranları bildirirken, 6. ayda sadece %0-7 etkinlik olduğunu bildirmişlerdir.[96] Ottern ve ark. ise hidrodistansiyon sonrası hastalarında %56'sında ortalama 2 ay etkinlik bildirmişlerdir. Yukarıda bahsedilen hidrodistansiyonun kısa süreli etkinliğini bildiren çalışmaların aksine yakın zamanda çıkan bir çalışmada 6. Ayda %60, HD sonrası 1. Yılda ise %43.3 etkinlik bildirilmiştir. Hidrodistansiyon

prosedürünün standardize olmaması ve çalışmalara dahil edilen farklı hasta populasyonları çalışmalardaki farklı etkinlik profillerine sebep olmaktadır.

Literatürde hidrodistansiyon işlemindeki distansiyon volümü ve distansiyon süresinin etkinlik üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. Gleiman ve ark.'larının 6. Ayda %43.3, HD sonrası 1. Yılda %43.3 bildirdikleri çalışmada 3 saat aralıksız HD uygulamışlardır. Aynı çalışmada 150 ml altında mesane kapasitesi altındaki hastalarda HD etkinliği daha düşük bulunmuştur. [97] Mesane kapasitesinin düşük olmasının dışında HD başarı prediktörlerini gösteren literatürde veri bulunmamaktadır. 2018'de ICS'te sunulan bir bildiride PST pozitifliği HD başarısı ile ilişkili bulunmuştur.[57] Ancak bu konuda uzun dönemli prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hidrodistansiyon her ne kadar uygulaması basit ve güvenli bir yöntem olsa da komplikasyonlar görülebilmektedir. Hafif-orta dereceli hematüri ile hidrodistansiyodan sonra sıklıkla karşılaşılmaktadır. 1978'de Higson ve ark. 34 hidrodistansiyon yapılan hastanın 5'inde mesane perforasyonu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada HD işleminin 145 cm H_2O basınçta uygulandığı göz önünde bulundurulmalıdır.[98] Güncel çalışmalarda hidrodistansiyon sonrası mesane perforasyonu bu kadar sık görülmese de nadiren de olsa görülmektedir. Gleiman ve ark. ise yaptıkları çalışmada 80 cm H_2O basınçta uyguladıkları HD işleminin ardından mesane kapasitesi 70 ml'nin altındaki bir hastada mesane perforasyonu görülmüştür.[97] Literatürde HD sonrası mesane nekrozu ve sepsis gibi ciddi yan etkiler de vaka takdimi şeklinde bildirilmiştir.[97, 99]

Hunner Ülserlerine Yönelik Cerrahiler

Sistoskopide görülen Hunner ülserlerinin rezeksiyonunun semptomatik rahatlama sağlayacağı ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır.[100, 101] Fall ülseratif İS olan 30 hastada ülserleri rezeke etmiştir. Hastaların tümünde şikayetlerin azaldığını ve 21 hastada sık idrara çıkma şikayetlerinde gerileme bildirmiştir.[102] 76 hastada yapılan bir çalışmada Hunner ülserlerine yönelik tedavi neticesinde %89.6 hastada şikayetlerde rahatlama olduğu ve %56.3 hastada ciddi klinik yarar izlendiği bildirilmiştir.[101] MAS/IS hastalarında lazer ablasyonu mesane duvarı ince hastalarda barsak hasarı riski içermektedir. Non-ülseratif MAS/IS'te glomerülasyon alanlarının lazer ile tedavisinin etkinliğini gösteren veri bulunmamaktadır.[103].

Hunner ülserlerinin bu hasta grubunun yalnızca %7'sinde görüldüğü de göz önüne alındığında bu hastaların tedavisinde ancak kısıtlı bir populasyonda yarar sağlayabileceği görülmektedir.

MAS/IS Tedavisinde Major Cerrahi Prosedürler

Supratrigonal sistektomi ve enterovezikal anastomoz (substisyon sistektomi) MAS/IS tedaivisinde popüler bir cerrahi yöntem olarak tercih edilmekteydi.[5] Ancak literatürde bu konuda bu cerrahilerin klinik yararını sorgulamaya neden olan çalışmalar yayınlanmıştır; Badenoch ve ark. 9 hastayı opere etmiştir ve postoperatif dönemde 4 hasta tedavi öncesi şikayetlerden dahi daha fazla şikayet bildirmiştir.[104] Augmentasyon sistoplasti de bu hasta grubunda kullanılan cerrahi tedavilerdendir. Weiss ve ark. 7 sigmoidosistoplasti yapılan hastanın 3'ünde başarılı sonuç bildirmiştir.[105] Webster ve ark. 19 augmentasyon yapılan hastada yaptıkları çalışmalarında; augmentasyon sistoplastinin 350 ml'nin altında mesane kapasitesi olan hastalarda tercih edilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.[106] Hughes ve ark ise bu limiti 250 ml'nin altında olarak bildirmiştir.[107]

Sistoüretrektomi daha önce tüm tedaviler başarısız olmuş ve kendiliğinden remisyon mümkün olmayan hastalarda önerilmektedir. Ancak sistoüretrektomi de tüm hastalarda şikayetleri geçirmemektedir. Bejany ve Politano 5 hastanın tamamında şikayetlerin geçtiğini bildirmiştir.[108] Keselman ve ark ise 11 sistoüretrektomi yapılan hastanın 2'sinde tedavi başarısızlığı bildirmiştir. Webster ve ark. sisteoüretrektomi yapılan 14 hastanın 10'unda şikayetlerin devam ettiğini bildirmiştir. Parson ve ark. bu hasta grubunda hastaların %40-50'sinde poş ağrısı geliştiğini bildirmiştir.[5] Yukarıda sonuçlar da incelendiğinde; MAS/IS hastalarında major cerrahi girişimin ancak bilinçli ve riskleri tam anlamış bir çok seçilmiş bir hasta populasyonunda, hastanın da bu karara ortak olması ile uygulanması gerektiği açıkça görülmektedir.

2.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

MAS/IS tanı ve tedavi takibi için altın standart bir testin olmaması nedeniyle tedavi sonuçlarını objektif bir şekilde değerlendirmek güçtür. Tedavi yanıtının ve aktif

semptomların objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi için çeşitli enstrümanlar kullanılmıştır. Likert skalaları, PORİS(Patient Overall Rating of Interstitial Cystitis) ve çeşitli hayat kalitesi formları bu enstrümanlara örneklerdir.

MAS/IS semptomlarının değerlendirilebilmesi için hazırlanmış çeşitli semptom indeksleri yayınlanmıştır. Keller ve ark. 1994 yılında University of Wisconsin İndeksini (UWI) yayınlamışlardır.[109] Toplamda 7 soru içeren bir test diğer semptom indekslerinden farklı olarak daha fazla hayat kalitesi ile ilgili sorular içermektedir. MAS/IS hastalarda somatik ya da genel şikayetlerden daha yüksek skorlar UWI skoru gösterilmemiştir.[110] (Bknz Şekil 2.3)

SYMPTOM	SCORE 1-6 (0 = NOT AT ALL, 6 = A LOT)
1. Bladder discomfort	___
2. Bladder pain	___
3. Other pelvic discomfort	___
4. Headache	___
5. Backache	___
6. Dizziness	___
7. Feelings of suffocation	___
8. Chest pain	___
9. Ringing in ears	___
10. Getting up at night to go to the bathroom	___
11. Aches in joints	___
12. Swollen ankles	___
13. Nasal congestion	___
14. Flu	___
15. Abdominal cramps	___
16. Numbness or tingling in fingers or toes	___
17. Nausea	___
18. Going to the bathroom frequently during the day	___
19. Blind spots or blurred vision	___
20. Heart pounding	___
21. Difficulty sleeping because of bladder symptoms	___
22. Sore throat	___
23. Urgency to urinate	___
24. Coughing	___
25. Burning sensation in bladder	___

Şekil 2.3. University of Wisconsin(UWI) Semptom İndeksi

(Keller ML, McCarthy DO, Neider RS. Measurement of symptoms of interstitial cystitis. A pilot study. Urol Clin North Am. 1994;21:67-71.)

O'Leary ve ark. 1997 yılında İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve İnterstisyel Sistit Problem İndekslerini yayınlamışlardır.[111] ICSI toplamda gün

içinde idrar sıklığını, gece idrara kalkma sayısını , aniden sıkışma durumu ve pelvik ağrı şikayetlerini sorgulayan 4 sorudan oluşur ve 0-20 arası puan alınır. ICPI ise ICSI'de sorgulanan semptomların günlük yaşamda ne kadar sorun oluşturduğunu araştıran bir formdur. Hastalar 0-16 arası bir puan alırlar. O'Leary ve arkadaşları tarafınca 45 yeni tanı IS hastası ve 67 kontrol grubu hastası ile yaptıkları çalışmada ICSI ve ICPI valide bulunmuştur.[111] Lubeck ve ark. ilse 2001 yılında bir Pentosan Polisülfat çalışmasında ICSI'nın psikometrik validasyonunu yapmıştır.[112] Bu formları takipte semptomların değerlendirilmesi günlük üroloji pratiğinde ve klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

INTERSTITIAL CYSTITIS SYMPTOM INDEX	INTERSTITIAL CYSTITIS PROBLEM INDEX
During the past month:	During the past month, how much has each of the following been a problem for you?
Q1. How often have you felt the strong need to urinate with little or no warning? 0. ____ Not at all 1. ____ Less than 1 time in 5 2. ____ Less than half the time 3. ____ About half the time 4. ____ More than half the time 5. ____ Almost always	Q1. Frequent urination during the day 0. ____ No problem 1. ____ Very small problem 2. ____ Small problem 3. ____ Medium problem 4. ____ Big problem
Q2. How often have you had to urinate less than 2 hours after you finished urinating? 0. ____ Not at all 1. ____ Less than 1 time in 5 2. ____ Less than half the time 3. ____ About half the time 4. ____ More than half the time 5. ____ Almost always	Q2. Getting up at night to urinate 0. ____ No problem 1. ____ Very small problem 2. ____ Small problem 3. ____ Medium problem 4. ____ Big problem
Q3. How often did you most typically get up at night to urinate? 0. ____ None 1. ____ Once 2. ____ 2 times 3. ____ 3 times 4. ____ 4 times 5. ____ 5 times	Q3. Need to urinate with little warning 0. ____ No problem 1. ____ Very small problem 2. ____ Small problem 3. ____ Medium problem 4. ____ Big problem
Q4. Have you experienced pain or burning in your bladder? 0. ____ Not at all 2. ____ A few times 3. ____ Fairly often 4. ____ Usually 5. ____ Almost always	Q4. Burning, pain, discomfort, or pressure in your bladder 0. ____ No problem 1. ____ Very small problem 2. ____ Small problem 3. ____ Medium problem 4. ____ Big problem
Add the numerical values of the checked entries.	**Add the numerical values of the checked entries.**
Total score: _____	**Total score: _____**

Şekil 2.4. İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve Problem İndeksi(ICPI)

Diğer bir enstrüman ise PUF anketidir. Bu anket hastaların çok çeşitli semptomlarını değerlendirmek için tasarlanmıştır.[113] Bu anket kullanılarak yapılan çalışmada Amerika'daki kadınların %23'ünde MAS/IS rahatsızlığı olduğu bildirilmiştir.[112] PUF skoru ile PST pozitifliği arası ilişkiyi araştıran bir çalışmada PUF 10-14 skoru olan hastaların %74 PST pozitif bulunurken 20+ skoru olan hastalarda bu oran %91 bulunmuştur.[114] PUF 4. Sorunun sorunlu olduğunu ve

seksüel aktif kadınların aktif olmayanlara göre 6 puana kadar yalancı daha fazla puan alacağını gösteren görüşler de mevcuttur.[5]

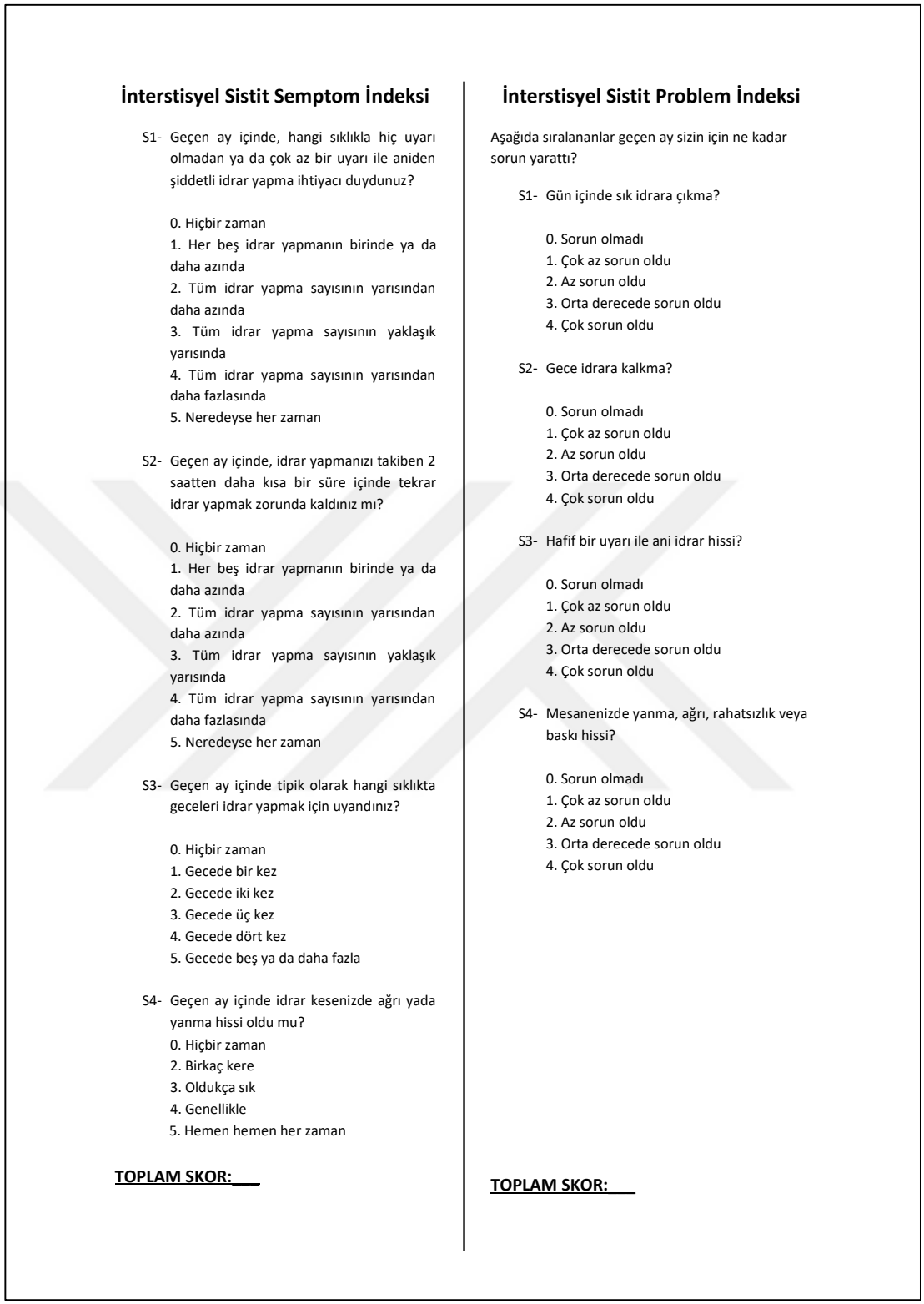
Patient's Name: _____ Today's Date: _____
Please circle the answer that best describes how you feel for each question.

	0	1	2	3	4	SYMPTOM SCORE	BOTHER SCORE
1. How many times do you go to the bathroom during the day?	3-6	7-10	11-14	15-19	20+		
2. a. How many times do you go to the bathroom at night?	0	1	2	3	4+		
b. If you get up at night to go to the bathroom, does it bother you?	Never bothers	Occasionally	Usually	Always			
3. Are you currently sexually active? YES ____ NO ____							
4. a. If you are sexually active, do you now or have you ever had pain or symptoms during or after sexual activity?	Never	Occasionally	Usually	Always			
b. If you have pain, does it make you avoid sexual activity?	Never	Occasionally	Usually	Always			
5. Do you have pain associated with your bladder or in your pelvis (vagina, labia, lower abdomen, urethra, perineum, penis, testes, or scrotum)?	Never	Occasionally	Usually	Always			
6. a. If you have pain, is it usually		Mild	Moderate	Severe			
b. Does your pain bother you?	Never	Occasionally	Usually	Always			
7. Do you still have urgency after you go to the bathroom?	Never	Occasionally	Usually	Always			
8. a. If you have urgency, is it usually		Mild	Moderate	Severe			
b. Does your urgency bother you?	Never	Occasionally	Usually	Always			
Total Score (Symptom Score + Bother Score) Symptom Score (1, 2a, 4a, 5, 6a, 7, 8a) Bother Score (2b, 4b, 6b, 8b) Total score ranges are from 1 to 35.							

Şekil 2.5. "Pelvic Pain and Urgency/Frequency"(PUF) Hasta Semptom Skoru

3. HASTALAR VE YÖNTEM

ICSI ve ICPI formlarının Türkçe'ye validasyon çalışmasının yapılması orjinal formların yazarlarından elektronik posta ile izin alındı. İki adet birbiri ile iletişimi olmayan profesyonel İngilizce-Türkçe çevirmen tarafınca orjinal İngilizce formatından Türkçe'ye ayrı olarak çevrildi. Çevirmenler ile İngilizce seviyesi son derece iyi olan araştırmacılar toplanarak Türkçe versiyonunda karar kılındı. Ardından bu çevrilmiş olan form çalışmaya dahil olmayan başka bir araştırmacı tarafınca incelendi. Oluşturulan form başka bir profesyonel çevirmen tarafınca Türkçe'den İngilizce'ye tekrar çevrildi. Orjinal form ile İngilizce çeviri arasında farklar da değerlendirilerek çeviride düzeltmeler yapıldı. Bunun ardından 10 hasta ile ön çalışma yapıldı. Ön çalışmada hastalar formları doldurduktan sonra hangi sorularda anlamakta güçlük çektiği soruldu. Bu işlemlerin ardından bazı minör değişiklikler yapılarak Türkçe son form oluşturuldu. (Bknz. Şekil 3.1)



İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi

S1- Geçen ay içinde, hangi sıklıkla hiç uyarı olmadan ya da çok az bir uyarı ile aniden şiddetli idrar yapma ihtiyacı duydunuz?

0. Hiçbir zaman
1. Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında
2. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında
3. Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında
4. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında
5. Neredeyse her zaman

S2- Geçen ay içinde, idrar yapmanızı takiben 2 saatten daha kısa bir süre içinde tekrar idrar yapmak zorunda kaldınız mı?

0. Hiçbir zaman
1. Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında
2. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında
3. Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında
4. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında
5. Neredeyse her zaman

S3- Geçen ay içinde tipik olarak hangi sıklıkta geceleri idrar yapmak için uyandınız?

0. Hiçbir zaman
1. Gecede bir kez
2. Gecede iki kez
3. Gecede üç kez
4. Gecede dört kez
5. Gecede beş ya da daha fazla

S4- Geçen ay içinde idrar kesenizde ağrı yada yanma hissi oldu mu?
0. Hiçbir zaman
2. Birkaç kere
3. Oldukça sık
4. Genellikle
5. Hemen hemen her zaman

TOPLAM SKOR:___

İnterstisyel Sistit Problem İndeksi

Aşağıda sıralananlar geçen ay sizin için ne kadar sorun yarattı?

S1- Gün içinde sık idrara çıkma?

0. Sorun olmadı
1. Çok az sorun oldu
2. Az sorun oldu
3. Orta derecede sorun oldu
4. Çok sorun oldu

S2- Gece idrara kalkma?

0. Sorun olmadı
1. Çok az sorun oldu
2. Az sorun oldu
3. Orta derecede sorun oldu
4. Çok sorun oldu

S3- Hafif bir uyarı ile ani idrar hissi?

0. Sorun olmadı
1. Çok az sorun oldu
2. Az sorun oldu
3. Orta derecede sorun oldu
4. Çok sorun oldu

S4- Mesanenizde yanma, ağrı, rahatsızlık veya baskı hissi?

0. Sorun olmadı
1. Çok az sorun oldu
2. Az sorun oldu
3. Orta derecede sorun oldu
4. Çok sorun oldu

TOPLAM SKOR:___

Şekil 3.1. Interstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve İnterstisyel Sistit Problem İndeksi(ICPI) Türkçe versiyonu

Ankara Üniversitesi Etik Kurulunun onayı alındı. Ocak 2018 – Aralık 2018 tarihleri arası ICS (International Continence Society- Uluslararası Kontinans Derneği) MAS/İS tanımına (gösterilebilen organik patoloji ya da idrar yolu enfeksiyonunun olmadığı durumlarda, suprapubik bölgede devamlı ya da tekrarlayan ağrı olması durumudur. Ağrının mesane dolumu ile şiddetlenmesi veya gündüz ya da gece sık idrar çıkma şikayetlerinin eklenmesi gereklidir) uygun, aktif şikayet tarifleyen, 18-80 yaş arası ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar MAS/İS grubuna dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve öğrenim durumu (okur yazar değil, ilkokul mezunu, orta okul mezunu, lise mezunu, üniversite mezunu ve üstü) gibi demografik özellikleri kayıt altına alındı. Hastalardan ilk başvuruda Vizüel Ağrı Skalası(VAS), İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI), İnterstisyel Sistit Problem İndeksini(ICPI) ve en az 3 gün süre ile mesane günlüğü doldurmaları istendi. MAS/İS grubundaki hastalarda test-tekrar test güvenilirliğin değerlendirilebilmesi için 2 hafta sonra ICSI ve ICPI ölçeklerini tekrar doldurmaları istendi. MAS/İS grubuna dahil edilme ve çalışmadan çıkarılabilme kriterleri aşağıda ayrıntılı olarak listelenmiştir.

<u>MAS/IS grubuna dahil edilme kriterlerleri;</u>

1. ICS tanımına uygunluk
2. 18-80 yaş aralığında olma
3. Çalışmaya katılmaya ve formları doldurmaya gönüllü olma

<u>MAS/IS grubundan çıkarılma kriterleri:</u>

1. Genitoüriner tüberküloz öyküsü olması
2. Üretral kanser öyküsü olması
3. Mesane kanseri, yüksek dereceli displazisi ya da karsinoma in situ öyküsü olması
4. Erkeklerde: Prostat kanseri öyküsü olması
5. Kadınlarda: 3 yıl içinde over, serviks ya da vajen kanseri geçirmiş olması
6. Kadınlarda: Aktif vajinit olması; clue cells ya da Trichomonas ya da maya enfeksiyonu olması
7. 3 ay içinde aktif Herpes enfeksiyonu olması
8. 3 ay içinde bakteriyel sistit olması
9. 3 ay içinde İYE için antimikrobiyal ajan kullanılmış olması
10. Siklofosfamid tedavisi almış olmak

11. Radyasyon sistiti olması
12. Nörojen mesane disfonksiyonu olması(örn; spinal kord hasarı, SVO, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, spina bifida ya da diyabetik sistopati)
13. Ürodinami ile tespit edilmiş mesane çıkım obstrüksiyonu olması
14. Erkeklerde; 6 ay içinde bakteriyel prostatit geçirmiş olma
15. Son 3 ay içinde mesane, üreter ya da üretrada taş bulunması
16. 3 ay içinde üretrit geçirmiş olma
17. 3 ay içinde genel anestezi altında üretra dilatasyonu, sistometogram, sistoskopi ya da mesane biyopsisi yapılmış olma
18. Daha önce sistektomi, augmentasyon sistoplasti, sistolizis ya da nörektomi yapılmış olması

18-80 yaş aralığında, pelvik ağrı, dizüri ya da alt üriner sistem semptomları tariflemeyen hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubundaki hastalardan da ICSI, ICPI ölçekleri ve VAS skoru doldurulması istendi. Bu hasta grubundan da 2 hafta sonra tekrar ICSI ve ICPI ölçekleri dolduruldu. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS, v16.0 istatiksel analiz programı (SAS Institute, Cary, NC) kullanıldı. MAS/İS grubu ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri verildi. Tanımlayıcı özelliklerin istatistiksel analizi için Ki-kare testi, student t test ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Testlerin geçerliliğinin değerlendirilmesi için ayrımsama geçerliliği ve benzeşim geçerliliği incelendi. ICSI ve ICPI ölçeklerinin ayrımsama geçerliği, ölçek puanlarının hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması yoluyla incelendi. Ölçek puanları, hasta grubunun puan ortalamasının (ortancasının), kontrol grubu ile Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Benzeşim geçerliliği için; mesane günlüğünde 3 günde ortalama günlük ortalama idrar sayısı ile formların ilgili soruları (ICSI 2. Soru ve ICPI 1. Soru) arasındaki ilişki ve mesane günlüğünde gece idrar yapma sayısı ile formların ilgili soruları(ICSI 3. Soru ve ICPI 2.soru) arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Benzer şekilde VAS skoru ile ICSI 4. Soru ve ICPI 4. Soru arası ilişki de incelendi. Korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arası ilişkiler düşük veya anlamsız korelasyon, 0.30-0.40 arası düşük-orta derecede korelasyon, 0.40-0.60 arası orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arası iyi derecede korelasyon,

0.70-0.75 arası çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arası ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata %5 olarak kullanıldı.

Testlerin güvenilirliği, iç tutarlılık analizi ve test-tekrar test güvenilirlik analizi yapılarak değerlendirildi. Test ve tekrar test analizi için; hastaların şikayetlerinin benzer kalacağı ve aynı zamanda ilk testte verdiği cevapları hatırlamaması için ideal süre olarak literatürde bildirilen 2 hafta aralıkla testler doldurulduu.[115] İç tutarlılık analizi için Crohnbach α katsayısı değerlendirildi. Bu katsayı 0 ile 1 arasında bir değer olup, istenilen test aralığı 0.70-0.95 arasıdır. Test-tekrar test güvenilirliği ise sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Toplam test skoru ve alt maddeleri için sınıf içi korelasyon katsayıları hesaplandı.

ICSI ve ICPI toplam skorlarının normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Ordinal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır ve istatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

MAS/İS grubuna 79 hasta, kontrol grubuna ise 50 hasta alındı. MAS/İS grubundaki hastaların ortalama yaşı 43.24±13.99(18-74) idi. Kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı ise 38.42±13.471(18-50) olarak bulundu. MAS/İS grubundaki hastaların 13'ü(%16.5) ilkokul mezunu, 12'si(%15.2) ortaokul mezunu, 27'si(%34.2) lise mezunu, 27'si(%34.2) ise üniversite mezunu ve daha ileri eğitim düzeyine sahipti. Kontrol grubundaki hastaların eğitim düzeyi ise; 4'ü(%8.0) ilkokul mezunu, 6'si ilkokul mezunu(%12.0), 17'si(%34.0) ortaokul mezunu, 23'ü(%46.0) ise üniversite mezunu ve daha ileri eğitim düzeyine sahipti. Hasta karakteristikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.($p>0.05$) Kontrol grubundaki hastalarda oransal olarak daha fazla erkek olduğu, ortalama yaşın daha düşük olduğu ve üniversite mezunu ve üstü eğitimli hastaların oranın daha yüksek olduğu görülmesine rağmen gruplar arası istatistik anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

	MAS/İS grubu (n=79)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
Kadın/Erkek	72/7	40/10	0.068
Ortalama yaş(SD)	43.24(13.99)	38.42(13.47)	0.055
Eğitim durumu			
İlkokul mezunu	13/79	4/50	0.393
Ortaokul mezunu	12/79	6/50	
Lise mezunu	27/79	17/50	
Üniversite mezunu ve üstü	27/79	23/50	

MAS/İS grubu ve kontrol gurubundaki hastaların tamamında 4 soruluk Türkçe'ye çevrilmiş ICSI ve ICPI'leri dolduruldu. İlk doldurmadan 2 hafta sonra tekrar-test değerlendirilmesi için hastaların testleri tekrar doldurmaları istendi. MAS/İS grubundaki 67(67/79, %84.8) hasta tekrar-test dolduruldu. Kontrol grubundaki hastaların tamamında tekrar-test doldurulabildi. MAS/İS grubundaki hastaların 51'i 3 gün süre ile düzenli mesane günlüğü tutabilmesi nedeniyle, mesane

günlüğünden gece idrara kalkma sayısı, toplam 24 saatte idrar yapma sayısı ve miksiyon başına ortalama idrar volümü verileri değerlendirilebildi.

MAS/İS grubunda ortalama ICSI skoru 14.06±3.26, ortalama ICPI skoru ise 12.82±2.74 idi. Kontrol grubunda ise ortalama ICSI skoru 2.64±1.82, ortalama ICPI skoru ise 1.82±1.87 olduğu görüldü. Tablo 4.3'te ise test ve tekrar-test ICSI toplam skor ve maddelerinin tanımlayıcı verileri özetlenmiştir. Tablo 4.4'te ise ICPI maddelerinin ve toplam skorun, test ve tekrar-test sonuçlarının tanımlayıcı verileri özetlenmiştir.

Tablo 4.2. ICSI toplam skoru ve maddelerinin test ve tekrar-test verileri

İndeks/Madde	n	Aralık	Ortalama	Ortanca	Standard Deviasyon(SD)
ICSI Skoru	79	6-20	14.06	15	3.26
S1: Ani sıkışma	79	0-5	3.71	4	1.24
S2: Sık İdrara Çıkma	79	0-5	3.65	4	1.37
S3: Nokturi	79	0-5	3.10	3	1.26
S4: Ağrı-yanma	79	2-5	3.53	4	0.97
Retest ICSI Skoru	67	0-5	13.30	13	3.46
S1: Ani sıkışma	67	1-5	3.48	3	1.21
S2: Sık İdrara Çıkma	67	1-5	3.36	4	1.27
S3: Nokturi	67	0-5	2.96	3	1.32
S4: Ağrı-yanma	67	2-5	3.51	4	0.93

Tablo 4.3. ICPI toplam skoru ve maddelerinin test ve tekrar-test verileri

İndeks/Madde	n	Aralık	Ortalama	Ortanca	Standard Deviasyon(SD)
ICPI Skoru	79	5-16	12.77	13	2.68
S1: Sık İdrara Çıkma	79	0-4	3.19	3	0.786
S2: Nokturi	79	0-4	2.94	3	1.12
S3: Ani sıkışma	79	0-4	3.20	3	0.92
S4: Ağrı-yanma	79	1-4	3.35	4	0.82
Tekrar-test ICPI Skoru	67	5-16	12.42	12	2.80
S1: Sık İdrara Çıkma	67	1-4	2.94	3	0.98
S2: Nokturi	67	0-4	2.85	3	1.14
S3: Ani sıkışma	67	0-4	3.16	3	0.97
S4: Ağrı-yanma	67	1-4	3.36	4	0.81

Güvenilirlik

ICSI ve ICPI ölçeklerinin güvenirliği hem iç tutarlılık hem de test-tekrar test bağlamında değerlendirilmiştir. İç tutarlılığı değerlendirmek için kullanılan Crohnbach alpha değeri kullanılmıştır. Bu değerin >0.7'inin üstünde olması iyi iç tutarlılık olarak değerlendirilmektedir.[116] Cronbach α değeri ICSI için 0.896, ICPI için 0.944 olarak bulunmuş olup Türkçe ICSI ve ICPI formlarının iç tutarlılığının son derece iyi olduğu görülmüştür.

Test-tekrar test güvenilirliği, sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. ICSI test-tekrar test korelasyon katsayısı 0.722, ICPI ise 0.777 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Türkçe ICSI ve ICPI'nın 2 hafta ara ile doldurulduğunda sonuçların güçlü korelasyon gösterdiğini göstermiştir. ICSI ve ICPI alt maddelerinin ICC katsayıları Tablo 4.4'de özetlenmiştir. Alt maddelerde de iyi-mükemmel tekrarlanabilirlik gösterilmiştir.(ICC aralığı; ICSI içi 0.570-0.689, ICPI için 0.576-0.745)

Tablo 4.4. İnterstisyel Sistit Semptom İndeksinin sınıf içi korelasyon katsayısı ve Crohnbach α değerleri

ICSI				
Güvenilirlik testi	İndeks/Alt madde	Örneklem büyüklüğü(n)	Test değeri	%95 GA
Sınıf içi korelasyon katsayısı	ICSI skoru	67	0.722	0.586-0.818
	Ani sıkışma(S1)	67	0.579	0.397-0.716
	Sık idrara çıkma(S2)	67	0.645	0.484-0.765
	Gece idrara çıkma(S3)	67	0.689	0.542-0.796
	Mesanede ağrı-yanma(S4)	67	0.687	0.539-0.794
Crohnbach α*	ICSI skoru	196	0.879	
ICPI				
Güvenilirlik testi	İndeks/Alt madde	Örneklem büyüklüğü(n)	Test değeri	%95 GA
Sınıf içi korelasyon katsayısı	ICPI skoru	67	0.777	0.661-0.857
	Sık idrara çıkma(S1)	67	0.576	0.392-0.715
	Gece idrara çıkma(S2)	67	0.650	0.487-0.769
	Ani sıkışma(S3)	67	0.745	0.616-0.835
	Mesanede ağrı-yanma(S4)	67	0.603	0.426-0.736
Crohnbach α*	ICSI skoru	196	0.923	

*Tüm test ve tekrar test verileri beraber değerlendirilmiştir.

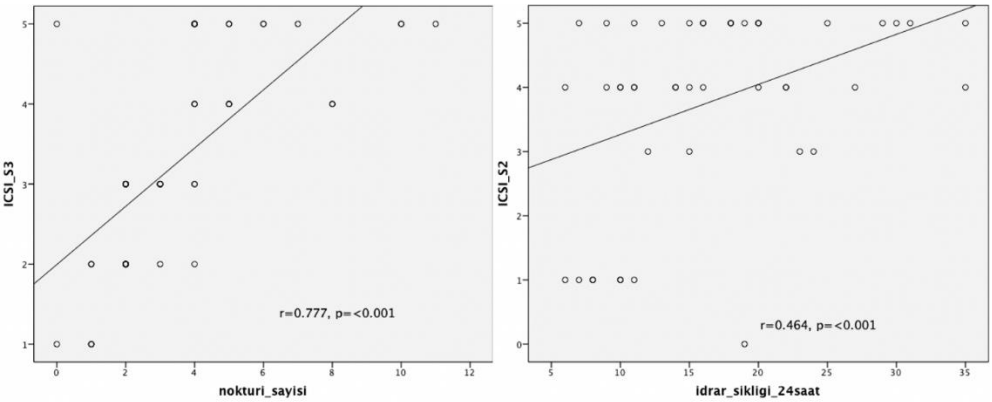
Geçerlilik

ICSI ve ICPI ölçeklerinin **ayrımsama geçerliliği**, ölçek puanlarının hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması yoluyla incelenmiştir. Ölçek puanları,

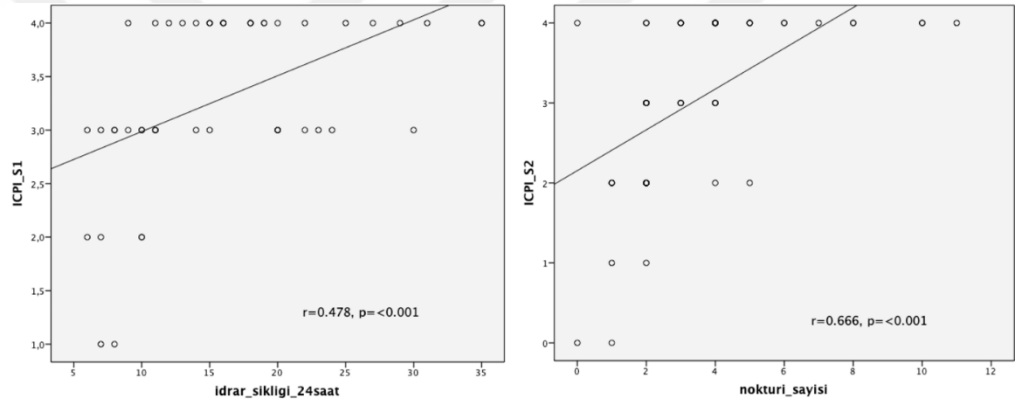
Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. MAS/İS grubunun ortalama ICSI skoru ve ICPI skoru kontrol grubundan anlamlı derece yüksek bulunmuştur.(ICSI; MAS/İS ort. 14.06±3.26, kontrol ort. 2.64±1.82, p=<0.001 / ICPI; MAS/İS ort 12.82±2.75, kontrol ort. 1.82±1.87, p=<0.001) Bu sonuçlar ile Türkçe ICSI ve ICPI formlarının MAS/İS olan hastalar ile kontrol grubunu ayırabildiği gösterilmiştir.

Benzeşim geçerliliği testin sonuçlarının daha önce valide olmuş testler ya da altın standart tanı testleri ile ilişkisi değerlendirilerek incelenebilir. Ancak MAS/İS altın standart tanı ve takip testi olmaması ve daha önce Türkçe'ye valide olmuş MAS/İS semptom skoru olmaması nedeniyle bu şekilde değerlendirilme yapılamamıştır. Ancak mesane günlüğü ile hastaların günlük idrar yapma sayısı, gece idrar yapma sayısı ve ortalama idrar volümü objektif bir şekilde değerlendirilebilir. ICSI ölçeğinin 2.maddesi ile 24 saat idrar sıklığı ilişkisi, ICSI ölçeğinin 3.maddesi ile nokturi sayısı arasındaki ilişki ve VAS skoru ile ICSI-ICPI 4. Sorular arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. ICSI 2. Soru ile günlük idrar sayısı arası orta dereceli korelasyon(Korelasyon katsayısı 0.464, %95 GA; 0.178-0.663, p=0.002), ICSI 3. Soru ile nokturi arası mükemmel korelasyon (Korelasyon katsayısı 0.771, p=<0.001, %95 GA;0.554-0.903) bulunmuştur.(Bknz Şekil 4.1) ICPI 2. Soru ile nokturi arasında ise çok iyi derece korelasyon olduğu görülmüştür.(korelasyon katsayısı 0.666, %95 GA;0.462-0.829, p=<0.001). ICPI 1. Soru ile 24 saatte idrar sıklığı arası orta derecede istatistiki anlamlı korelasyon görülmüştür. (korelasyon katsayısı 0.478, %95 GA; 0.210-0.688, p=0.001) ICPI 2. Soru ile gece idrara kalkma sayısı arasında ise iyi derecede korelasyon olduğu görülmüştür.(r=0.666, %95 GA; 0.460-0.817, p=<0.05) (Bknz Şekil 4.2)

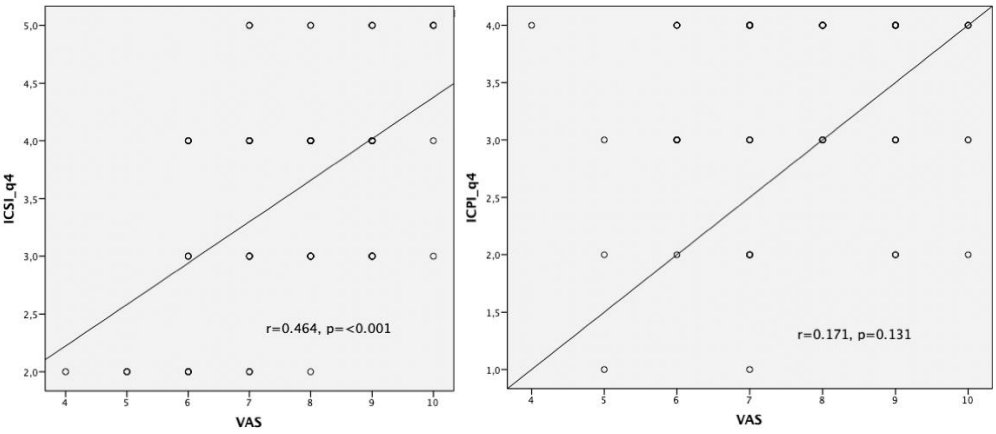
VAS skorları ile ICSI ve ICPI 4. Soru arası korelasyon da değerlendirilmiştir. ICSI 4. Soru ile VAS skoru arası orta derece korelasyon(korelasyon katsayısı 0.464, p=<0.001), ICPI 4. Soru ile VAS skoru arasında ise anlamlı korelasyon gösterilememiştir.(korelasyon katsayısı 0.171, p=0.131) ICPI 4. Soru ile VAS skoru arası korelasyon izlenmemesi ICPI kelime vurgusuna ve VAS skorundan bağımsız şekilde hastaların ICPI 4. Soruya daha yüksek puan vermelerine bağlanmıştır. (Bknz Şekil 4.3)



Şekil 4.1. 24 saatte toplam idrar sayısı ve nokturi sayısı ile ICSI 2. ve 3. sorularının Spearman korelasyon analizi

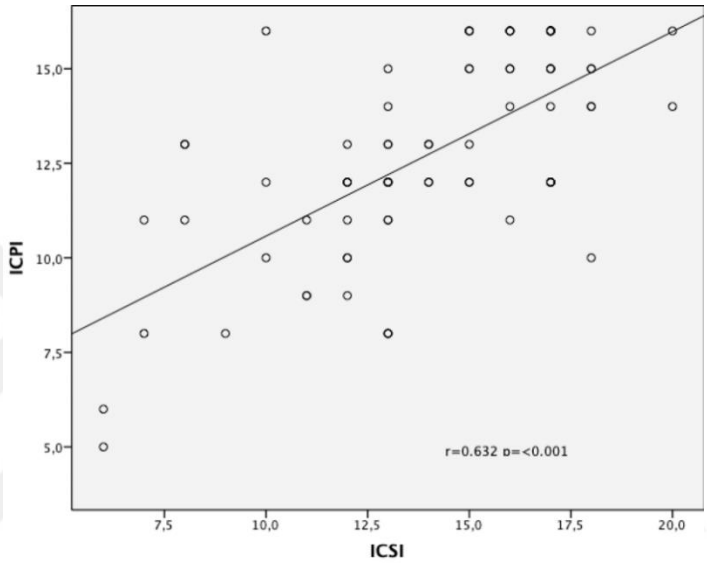


Şekil 4.2. 24 saatte toplam idrar sayısı ve nokturi sayısı ile ICPI 1. ve 2. sorularının Spearman korelasyon analizi



Şekil 4.3. ICSI ve ICPI 4. soruların VAS skorları ile Spearman korelasyon analizi

ICSI ve ICPI ölçeklerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. ICSI ve ICPI ölçekleri aynı şikayetleri hastalarda sorgulayan ve birbirini tamamlayan ölçeklerdir. Bu ölçeklerin aynı şikayetleri sorgulaması nedeniyle ve semptomu olan hastaların bu konuda problem yaşadığını belirtmesi beklendiği için bu 2 ölçek arası korelasyon olması beklenmektedir.[117] Bu çalışmada ICSI ve ICPI ölçekleri arası iyi derecede korelasyon(korelasyon katsayısı = 0.632, p=<0.001) olduğu gösterilmiştir. (Bknz Şekil 4.4)



Şekil 4.4. ICSI ve ICPI ölçekleri toplam skorları arası korelasyon gösterilmiştir. (r=0.632, p=<0.001 (%95 GA; 0.451-0.749)

5. TARTIŞMA

ICS tarafınca kullanımı önerilen tanımına göre; MAS/İS gösterilebilen organik patoloji ya da idrar yolu enfeksiyonunun olmadığı durumlarda, suprapubik bölgede devamlı ya da tekrarlayan ağrı olması durumudur. Ağrının mesane dolumu ile şiddetlenmesi, gündüz ya da gece sık idrar çıkma şikayetlerinden biri pelvik ağrıya eşlik eder.[13] Literatürde çok geniş bir aralıkta MAS/İS prevalansları bildirilmiştir. Çok çeşitli MAS/IS tanı kriterlerinin kabul edilmiş olması ve semptomları ölçmek için kullanılan standardize ölçeklerin olmaması/yetersizliği literatürde çok geniş bir aralıkta prevalans oranlarının bildirilmesine yol açmıştır. Güncel çalışmalarda, öncül çalışmalarda gösterilen prevalans oranlarından daha yüksek prevalans olabileceğini göstermiştir. 2011'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ABD'de kadınların %2.7'sinin yüksek duyarlı MAS/İS tanımını karşıladığı görülmüştür. Bu sadece ABD'de 3.3 milyonun üzerinde 18 yaşından büyük MAS/İS ile uyumlu hasta olabileceğini göstermiştir.[17] Yapılan bir anket çalışmasında MAS/İS olan hastaların %60'ı aşırı halsizlik hissettiklerini ve güncel aktivitelerinden zevk alamadıklarını bildirmişlerdir. Benzer şekilde hastaların %80'i uyku, iş ya da gezi gibi aktivitelerinin olumsuz etkilendiğini bildirmişlerdir.[118] MAS/İS bu kadar yüksek prevalansta görülmesi ve hayat kalitesi üzerine ciddi olumsuz etkileri, tedavi etkinliğini karşılaştırmayı sağlayacak, hastalık progresyonu ve regresyonunu sağlıklı bir şekilde gözlemeye imkan veren güvenilir ve valide ölçeklerin oluşturulması gerekliliğini doğurmuştur.

1994 yılında 7 sorudan oluşan University of Wisconsin IC scale(UWI) yayınlanmıştır.[109] Bu ölçek MAS/İS tanısı için valide edilmemiş olup, semptomların derecesini göstermek için kullanılmaktadır. Bu formun 30 IS'li hastada 1998'de psikometrik validasyon çalışması yapılmıştır.[110] O'Leary-Sant ICSI&ICPI ölçekleri ve PUF ölçeklerinden farklı olarak, bu ölçekte hayat kalitesi de değerlendirilmektedir.[5] 2005'te Porru ve ark. yaptıkları bir çalışmada IS grubunda, somatik ve genel şikayetlerde genel populasyondan daha yüksek skorlar bildirilmemiş ancak üriner sistem ile ilgili şikayetlerde daha yüksek skorlar bildirilmiştir. [110]

Diğer bir enstrüman ise PUF anketidir. Bu anket hastaların çok çeşitli semptomlarını değerlendirmek için tasarlanmıştır.[113] Bu anket kullanılarak yapılan

çalışmada Amerika'daki kadınların %23'ünde MAS/IS rahatsızlığı olduğu bildirilmiştir.[112] PUF skoru ile PST pozitifliği arası ilişkiyi araştıran bir çalışmada PUF 10-14 skoru olan hastaların %74 PST pozitif bulunurken 20+ skoru olan hastalarda bu oran %91 bulunmuştur.[114] PUF 4. Sorunun sorunlu olduğunu ve seksüel aktif kadınların aktif olmayanlara göre 6 puana kadar yalancı daha fazla puan alacağını gösteren görüşler de mevcuttur.[5]

1997'de O'Leary-Sant ICSI ve ICPI ölçekleri yayınlanmıştır. Kırk beş İS'li ve 67 kontrol grubu hasta üzerinde yapılan çalışmada; her iki indeksin de İS'li hastaların şikayetlerini değerlendirilmesinde güvenilir, geçerli-valide ve tekrarlanabilir ölçekler olduğu gösterilmiştir.[111] Lubenick ve ark. 2001'de bir pentosan polisülfat klinik çalışmasına katılan hastalar üzerinde ICSI psikometrik validasyon çalışması yapmışlardır. 376 hasta üzerinde yapılan çalışmada psikometrik validasyon çalışmasında, ICSI'nın ayrımsama geçerliliği, benzeşim geçerliliği, iç tutarlılık analizi, test-tekrar test benzeşim geçerliliği, çeşitliliği ve tedaviden değişime yanıt özellikleri incelenmiştir. Benzeşim geçerliliği için ölçeğin diğer valide olmuş ölçekler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. ICSI'nın mükemmel test tekrar test güvenilirliği olduğu ve iyi iç tutarlılığı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada testin tedavi yanıtını ile ilişkisinin de iyi olduğu gösterilmiştir.[112] Bizim çalışmamızda benzeşim geçerliliğinin değerlendirilmesi için diğer ölçeklerle korelasyon değerlendirmesi yapmak, Türkçe'ye valide olmuş formların bulunmaması nedeniyle mümkün değildi. Bu nedenle benzeşim geçerliliğinin değerlendirilmesi için, en az 3 gün süre ile düzenli tutulmuş mesane günlüğü bulguları ile VAS'a verilen cevaplar Türkçe oluşturmuş olduğumuz (İki adet birbiri ile iletişimi olmayan profesyonel İngilizce-Türkçe çevirmen tarafınca orjinal İngilizce formatından Türkçe'ye ayrı olarak çevrildi. Çevirmenler ile İngilizce seviyesi son derece iyi olan araştırmacılar toplanarak Türkçe versiyonunda karar kılındı. Ardından bu çevrilmiş olan form çalışmaya dahil olmayan başka bir araştırmacı tarafınca incelendi. Oluşturulan form başka bir profesyonel çevirmen tarafınca Türkçe'den İngilizce'ye tekrar çevrildi. Orjinal form ile İngilizce çeviri arasında farklar da değerlendirilerek çeviride düzeltmeler yapıldı. Bunun ardından 10 hasta ile ön çalışma yapıldı. Ön çalışmada hastalar formları doldurduktan sonra hangi sorularda anlamakta güçlük çektiği soruldu. Bu işlemlerin ardından bazı minör değişiklikler yapılarak Türkçe son form oluşturuldu.) ICSI ve ICPI

ölçeklerindeki ilgili sorular ile korelasyon analizi yapılmıştır. Yukarıda tartışılan çalışmalardaki sonuçlar ile bu çalışmada oluşturulan Türkçe ICSI ve ICPI formların sonuçları uyum içerisindedir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak Türkçe oluşturulan ICSI ve ICPI formlarının geçerli(valide) ve güvenilir testler olduğunu söylemek mümkündür.

İngilizce ICSI ve ICPI formlarının geçerlilik ve güvenilir olduğunun gösterilmesi, basit ve anlaşılır olması ve hastaların bu ölçekleri kendiliğinden doldurabilmesi (bu sebeple profesyonel anketçi çalıştırma zorunluluğu olması) bu ölçeklerin popüler olmasını ve klinik çalışmalarda bu ölçeklerin sıklıkla kullanılmasını sağlamıştır. Çalışmalarda hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede (sıklıkla >%50 azalma tedavi başarısı olarak kabul edilmiştir)[94, 119, 120], farklı MAS/İS grupları(kapasite <400 ml ya da >400 ml, cinsel taciz uğrayan ya da uğramayan grup vb.) arası karşılaştırma yapılırken[121] ve MAS/İS tedavi yanıtını predikte etmek için de [122] kullanılmıştır. Güncel Avrupa Üroloji Derneği(EAU) kılavuzlarında tedaviye başlarken ve takipte, valide olmuş hayat kalitesi ve semptom skorlama ölçeklerinin kullanımı güçlü olarak önerilmektedir. En son 2014'te güncellenen güncel AUA kılavuzlarında ise tedavi başlangıcında işeme semptomlarının ve ağrı düzeylerinin değerlendirilmesini, ileriki tedavi yanıtının da değerlendirilmesi için önermektedir. (klinik prensip derecesi ile) O'Leary Sant ICSI ve ICPI ölçekleri işeme semptomları, ağrı ve rahatsızlığın değerlendirilmesi için yararlı bir ölçek olduğu belirtilmiştir.

ICSI ve ICPI ölçeklerinin çalışmalarda yaygın olarak kullanılması ve tüm güncel kılavuzlarda önerilmesi tüm dünyada MAS/İS hastalarında semptomların standardize edilmesini sağlamış ve farklı bölgelerde yapılan çalışmaların sonuçlarını objektif bir şekilde karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır. Ancak yukarıda belirtilen validasyon formları O'Leary Sant ICSI/ICPI ölçeklerinin İngilizce orjinal formu üzerinde yapılmış çalışmalardır. İngilizce konuşmayan ülkelerde MAS/İS hastalarının semptomlarının objektif değerlendirilmesi ve klinik çalışmalarda ICSI/ICPI ölçeklerinin kullanılması için diğer dillere valide formlarının oluşturulması gerekliliği mevcuttur. Orjinal formların başka dillere çevirilip kullanılabilmesi için linguistik - kültürel validasyonunun yapılması ve oluşturulan form-formların geçerliliği, güvenilirliğinin – değişime yanıtının değerlendirilmesi gereklidir. Linguistik-kültürel validasyonların yapılabilmesi için formların en az 2 profesyonel/bilingual çevirmenler

tarafından orjinal formundan istenilen dile çevrilmesi, çevirinin en az 1 kez tekrar orjinal dile çevirisi, bir kurul tarafınca çeviriler değerlendirilerek ortak karar ile form hazırlanması, oluşturulan formların ön çalışma ile hastalara uygulanması ve de gerekli değişiklikler yapılarak son halinin oluşturulması önerilir. Ardından oluşturulan son halinin Medical Outcomes Trust kriterlerine uygun şekilde geçerliliğinin, güvenilirliğinin ve değişime yanıtının değerlendirilmesi önerilir. Daha gerçekçi sonuçlar elde edebilmek için test-tekrar test güvenilirlik analizinde 1-2 haftalık bir sürenin kullanılması önerilmektedir.[115]

O'Leary-Sant ICSI/ICPI ölçeklerinin ve PUF (pelvic pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale) daha önce Brezilya dili versiyonun test-tekrar test, iç tutarlılık ve ayrımsama geçerliliği araştırılmıştır. Bu çalışmada yalnızca 30 İS hastasına formlar verilmiş ve 24 hasta test-tekrar test güvenilirlik analizi için ikinci kez formları doldurmuştur. Bu çalışmada ICSI/ICPI formları için ve PUF için sınıf içi korelasyon katsayıları(ICC) bu formların yetersiz güvenilirliğe sahip olduğunu göstermiştir.(ICSI için ICC; 0.56, ICPI için ICC; 0.48) Ayrımsama geçerliliğinde ise IS grubu ile kontrol grubu arası anlamlı fark izlenmiştir. [123]

Bizim çalışmamızda Medical Outcomes Trust önerilerine uygun olarak linguistik - kültürel validasyon yapılmıştır.[116] Çeviriler sonrası ICSI 1. Ve 2. Sorunun şıklarının sırası *"Hiçbir zaman", "Beşte birinden daha azında", ". Yarısından daha azında", "Yaklaşık yarısında", "Yarısından daha fazlasında", "Neredeyse her zaman"* şeklinde verildiğinde toplam idrar yapma sayısının 5'te birinden daha azı, yarısından daha azı, yarısı ya da yarısından daha fazlasından bahsedildiğinin anlaşılmadığı görüldü. Bu nedenle sadece bu iki soruda (ICSI 1. Ve 2. Sorular) 3'er şıkta daha ayrıntılı yazıldı ve son halleri *"0. Hiçbir zaman", "1. Her beş idrar yapmanın birinde ya da daha azında", "2. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha azında", "3. Tüm idrar yapma sayısının yaklaşık yarısında", "4. Tüm idrar yapma sayısının yarısından daha fazlasında", "5. Neredeyse her zaman"* şeklinde değiştirildi. Yapılan geçerlilik ve güvenilirlik analizinde oluşturulan her iki Türkçe ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ayrımsama geçerliliği analizinde MAS/İS grubu ile kontrol grubunun ICSI ve ICPI ölçeklerinin toplam puanlarının ortalamaları ya da ortancaları karşılaştırılmış ve istatistiki anlamlı fark görülerek, bu testlerin MAS/İS grubunu kontrol grubundan ayırabildiği gösterilmiştir. Benzeşim

geçerliliğinin analizinde; ölçeklerin ilgili soruları ile mesane günlüğünde hastaların idrar yapma özellik bulguları(24 saatte idrar sayısı, gece idrar yapma sayısı) arasında korelasyon analizi yapılmış ve istatistiki anlamlı korelasyonlar gösterilerek testlerin mesane günlüğü verileri ile örtüştüğü gösterilmiştir. Ölçeklerin mesanede ağrı, yanma ya da rahatsızlığı değerlendiren soruları ile VAS skorları arası da korelasyon analizi yapılmış, ICSI 4. Soru ile VAS skorları arası anlamlı korelasyon görülürken, ICPI 4. Soru ile VAS skorları arası anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Hastalarda "İdrar kesenizde yanma, ağrı, rahatsızlık veya baskı hissi ne kadar sorun yarattı" sorusuna ağrının derecesinden bağımsız olarak "orta derecede sorun oldu" ya da "çok sorun oldu" deme eğilimi olduğu gözlenmiştir ve bu durumun bu sebepten kaynaklandığı düşünülmüştür. Güvenilirlik analizi yapıldığı test sorularının iç tutarlılığının ve test tekrar test sonuç benzerliklerinin yüksek olduğu görüldü. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı tedaviye yanıta göre testin sonuçlarının değiştiğinin gösterilmemesidir. Geçerli ve güvenilir olduğu gösterilen bu Türkçe ICSI ve ICPI ölçekleri kullanılarak, ileride tedavi yanıtına göre test sonuçlarının değişiminin araştırılması gerekmektedir.

O'Leary Sant ICSI ve ICPI formları birbirlerini tamamlayan ve beraber kullanılan 2 ölçektir. Bu ölçeklerin sonuçlarının birbirleri ile ve diğer valide ölçeklerin sonuçları ile korele olması beklenebilir. 2005 yılında Sirinian ve ark. yaptıkları çalışmada ICSI, ICPI ölçekleri ile UWI skorlarının sonuçları arasında korelasyonu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada her 3 ölçek arasında mükemmel korelasyon olduğu görülmüştür.[117] Türkçe valide olmuş UWI formu olmaması nedeniyle bu çalışmada UWI ile ICSI ve ICPI ölçekleri arası korelasyon değerlendirilememiştir. Bizim çalışmamızda da ICSI ile ICPI arası istatistiki olarak anlamlı, iyi derecede korelasyon olduğu görülmüştür. Yukarıda tartışılan ölçeklerin dışında 2009'da Clemens ve ark. kadın ve erkeklerde kronik ağrı sendromlarında kullanımı için Genitourinary Pain Index(GUPI)'i yayınlamışlardır. Aynı çalışmada GUPI skorları ile ICSI/ICPI arası anlamlı iyi derece korelasyon olduğu bildirilmiştir.[124] 2012 yılında ise Humphrey ve ark. Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score(BPIC-SS)'i tanımlamış, MAS/İS ile ilgili çalışmalara hasta alımında kullanılabilecek, güvenilir, valide bir form olduğunu bildirmiştir. [125]

Yukarıda tartışılan formların hiçbiri MAS/İS tanısında tek başına yeterli değildir. Bu ölçekler MAS/İS tanısı koymaktan ziyade hastaların semptomlarının

objektif bir şekilde değerlendirilmesi ve takipte kullanılmak için değerlidir.[126] Valide olmayan ölçeklerin kullanıldığı çalışmalar ölçüm hatalarına açıktır ve bu sebeple bu çalışmalarda güvenilir sonuçlara ulaşılamaz. Bu sebeple klinisyenler, yayınlanmış makaleleri okurken ve çalışma planlarken valide formların kullanımına dikkat etmelidir.[127] Bu çalışmada, kılavuzlar tarafınca kullanımı önerilen valide ölçekler olan İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve İnterstisyel Sistit Problem İndeksi(ICPI)'nın linguistik kültürel validasyonu yapılmış ve oluşturulan Türkçe formlarının geçerli ve güvenilir olduğunu gösterilmiştir. Türkiye'de, MAS/İS hastaları ile ilgilenen klinisyenler tarafınca klinik pratikte bu ölçeklerin kullanılmasını ve çalışma planlaması yapılırken bu formların kullanımını öneriyoruz.

ÖZET

İnterstisyel Sistit/Mesane Ağrı Sendromu Olan Hastalarda İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi (ICSI) ve Problem İndeksi (ICPI) Türkçe Validasyon Çalışması

Amaç: Türkçe konuşan Mesane Ağrı Sendromu/İnterstisyel Sistit(MAS/İS) hastalarının kullanımı için İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICSI) ve İnterstisyel Sistit Semptom İndeksi(ICPI) ölçeklerinin Türkçe versiyonlarının validasyon çalışmasının yapılmasıdır.

Metot: Orjinal ICSI ve ICPI ölçeklerinin Türkçe çevirilerinin yapılması ve linguistik-kültürel validasyonun yapılmasının ardından tüm hastalardan bu formları kendilerinin doldurması istendi. MAS/İS grubunda test-tekrar test güvenilirliğinin(sınıf içi korelasyon katsayısı) değerlendirilebilmesi için ölçekler 2 hafta aralıklarla 2 kez dolduruldu. Crohnbach α analizi yapılarak iç tutarlılık değerlendirildi. Ayrımsama geçerliliğinin değerlendirilmesi için MAS/İS grubu ile kontrol grubunun ölçeklerdeki ortalama skorları karşılaştırıldı. Benzeşim geçerliliği mesane günlüğü bulguları (24 saatte idrar sıklığı, noktüri) ve VAS (Vizüel Ağrı Skalası) skorları ile ölçeklerin ilgili soruları arasında korelasyon analizi yapılarak değerlendirildi.

Bulgular: Altmış yedi MAS/İS ve 50 kontrol grubu hastası çalışmaya dahil edildi. Her iki ölçeğin iç tutarlılığının yüksek olduğu görüldü**(**ICSI ve ICPI için Crohnbach's α değeri sırası ile; 0.879 ve 0.923) Her iki ölçeğin toplam skorlarının ve alt ölçeklerin test-tekrar test güvenilirliklerinin iyi olduğu görüldü.(ICSI için sınıf içi korelasyon katsayısı; 0.722, ICPI için sınıf içi korelasyon katsayısı 0.777) Her iki ölçekte de ortalama skorların MAS/İS grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu($p<0.001$). 24 saatte idrar sıklığı, nokturi ve VAS skorları ile ICSI ve ICPI ölçeklerinin ilgili soruları arasında anlamlı ve orta-güçlü korelasyon izlendi. Beraber kullanılan ICSI ve ICPI ölçekleri arasında istatistiki anlamlı güçlü korelasyon bulundu.($p<0.001$ ve korelasyon katsayısı 0.632).

Sonuç: ICSI ve ICPI ölçeklerinin Türkçe versiyonları, Türkçe konuşan MAS/İS hastalarında semptomların değerlendirilmesi için kullanılabilecek güvenilir, tutarlı ve geçerli formlardır.

Anahtar Kelime: İnterstisyel Sistit, Mesane Ağrı Sendromu, MAS/İS, ICSI, ICPI, Validasyon, Psikometrik, O'Leary-Sant ölçekleri.

SUMMARY

Turkish Version of the Interstitial Cystitis Symptom Index(ICSI) and Interstitial Cystitis Problem Index(ICPI) Linguistic and Psychometric Validation

Aim: To validate the Turkish versions of the Interstitial Cystitis Symptom Index(ICSI) and Interstitial Cystitis Problem Index(ICPI) for use in Turkish speaking patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis(BPS/IC).

Methods: After linguistic validation of the original Interstitial Cystitis Symptom Index(ICSI) and Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI) into Turkish language, Turkish versions of ICSI and ICPI was self-administered to all participants. Test-retest reliability(intraclass correlation coefficient) was evaluated at 2 weeks intervals in the BPS/IC group. Internal consistency was evaluated using Crohnbach's alpha. Mean scores of ICSI and ICPI was compared between BPS/IC and control groups to examine discriminant validity. Criterian validity was examined via investigating the correlations between bladder diary (at least 3 days) results(24 hour frequency and nocturia) &VAS(Visual Analogue Scale) scores and results to the corresponding questions in ICSI and ICPI.

Results: Results of 67 BPS/IC patients and 50 control patients were analized. Both indices showed high internal consistency(Crohnbach's α for ICSI and ICPI was 0.879 and 0.923, respectively). The test-retest reliability of ICSI and ICPI was high for total scores and subdomains of both indices.(Intraclass correlation coefficient was 0.722 for ICSI and 0.777 for ICPI) Mean scores were significantly higher for both indices when BPS/IC was compared with control group($p<0.001$ for both ICSI and ICPI). Relatively high and statistically significant correlation coefficients were found between 24 hour frequency, nocturia, VAS scores and corresponding questions in the indices. Statistically significant, strong correlation was observed between ICSI and ICPI scores. ($p<0.001$, $r=0.632$)

Conclusion: Turkish versions of ICSI and ICPI are reliable, consistent and valid instruments to evaluate symptoms of Turkish speaking patients with BPS/IC.

Key Words: Interstitial Cystitis, Bladder Pain Syndrome, BPS/IC, ICSI, ICPI, Validation, Linguistic, Psychometric, O'Leary-Sant.

KAYNAKLAR

1. Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. J Urol. 2004;171:20-2.
2. Teichman JM, Thompson IM, Taichman NS. Joseph Parrish, tic doloureux of the bladder and interstitial cystitis. J Urol. 2000;164:1473-5.
3. Meijlink JM. Interstitial cystitis and the painful bladder: a brief history of nomenclature, definitions and criteria. Int J Urol. 2014;21 Suppl 1:4-12.
4. Hand JR. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). J Urol. 1949;61:291-310.
5. Hanno PM. Bladder Pain Syndrome(Interstitial Cystitis) and Related Disorders. In: Alan J. Wein LRK, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. Campbell-Walsh Urology. 11 ed2016. p. 334-70.
6. Bourque JP. Surgical management of the painful bladder. J Urol. 1951;65:25-35.
7. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. Urology. 1978;12:381-92.
8. 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;140:203-6.
9. Wein A HP, Gillenwater JY. Interstitial Cystitis: an introduction to the problem. In: Hanno PM SD, Krane RJ., Wein A.J., editor. Interstitial cystitis. London: Springer-Verlag; 1990. p. 3-15.
10. Denson MA, Griebling TL, Cohen MB, Kreder KJ. Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis. J Urol. 2000;164:1908-11.
11. 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;57:67-81.
12. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Stamey TA. The histology of interstitial cystitis. Am J Surg Pathol. 1990;14:969-76.
13. 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.
14. Peeker R, Fall M. Interstitial cystitis--a time for revision of name and diagnostic criteria in the new millennium? BJU Int. 2002;89:637-8.
15. McLennan MT. Interstitial cystitis: epidemiology, pathophysiology, and clinical presentation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014;41:385-95.
16. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. BJU Int. 2000;86:634-7.
17. Berry SH, Elliott MN, Suttorp 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.
18. Barry MJ, Link CL, McNaughton-Collins MF, McKinlay JB, Boston Area Community Health I. Overlap of different urological symptom complexes in a

racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. BJU Int. 2008;101:45-51.
19. Dimitrakov JD. A case of familial clustering of interstitial cystitis and chronic pelvic pain syndrome. Urology. 2001;58:281.
20. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. Urology. 2001;57:22-5.
21. 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;63:17-21.
22. Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. World J Urol. 1994;12:3-10.
23. Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast cell in interstitial cystitis. Urol Clin North Am. 1994;21:41-53.
24. Sant GR. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis. Rev Urol. 2002;4 Suppl 1:S9-S15.
25. Marchand JE, Sant GR, Kream RM. Increased expression of substance P receptor-encoding mRNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis. Br J Urol. 1998;81:224-8.
26. Van de Merwe J, Kamerling R, Arendsen E, Mulder D, Hooijkaas H. Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. J Rheumatol. 1993;20:962-6.
27. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Clin Rheumatol. 2007;26:465-73.
28. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med. 2001;134:868-81.
29. Erickson DR, Morgan KC, Ordille S, Keay SK, Xie SX. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2001;166:557-61; discussion 61-2.
30. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Kimes TA, Calhoun EA. Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. J Urol. 2008;179:2222-5.
31. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. Urology. 1997;49:52-7.
32. Chung SD, Huang CC, Lin HC, Kao LT. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with asthma: A case-control study. Neurourol Urodyn. 2018;37:1773-8.
33. Buffington CA. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. J Urol. 2004;172:1242-8.
34. 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;171:1148-50; discussion 50-1.
35. 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;180:737-41.
36. Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. J Urol. 1990;143:1118-24.

37. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. J Urol. 1987;137:35-8.
38. Kim A, Han JY, Ryu CM, Yu HY, Lee S, Kim Y, et al. Histopathological characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome without Hunner lesion. Histopathology. 2017;71:415-24.
39. Larsen MS, Mortensen S, Nordling J, Horn T. Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis. BJU Int. 2008;102:204-7; discussion 7.
40. 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;49:41-7.
41. Johansson SL, Fall M. Pathology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am. 1994;21:55-62.
42. Collan Y, Alfthan O, Kivilaakso E, Oravisto KJ. Electron microscopic and histological findings on urinary bladder epithelium in interstitial cystitis. Eur Urol. 1976;2:242-7.
43. 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;135:621-5.
44. Anderstrom CR, Fall M, Johansson SL. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. Br J Urol. 1989;63:270-5.
45. Nickel JC, Emerson L, Cornish J. The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis. J Urol. 1993;149:716-8.
46. Hanno P BA, Fall M, Gajewski J, Nordling J, Nyberg L, Ratner V, Rosailia A, Ueda T. Painful bladder syndrome (including interstitial cystitis). Incontinence: Paris: Health Publications Limited; 2005. p. 1456-520.
47. 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;53:60-7.
48. Chen CH, Lee MH, Chen YC, Lin MF. Ketamine-snorting associated cystitis. J Formos Med Assoc. 2011;110:787-91.
49. Boudry G, Labat JJ, Riant T, Le Normand L, Manunta A, Bensalah K, et al. Validation of voiding diary for stratification of bladder pain syndrome according to the presence/absence of cystoscopic abnormalities: a two-centre prospective study. BJU Int. 2013;112:E164-8.
50. Teichman JM. Hunner's lesions. Can Urol Assoc J. 2009;3:478.
51. Messing E, Pauk D, Schaeffer A, Nieweglowski M, Nyberg LM, Jr., Landis JR, et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. Urology. 1997;49:81-5.
52. Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Nakagawa T, Fujimura T, et al. Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. Neurourol Urodyn. 2018;37:1441-7.
53. Ahn ST, Jeong HG, Park TY, Kim JW, Park HS, Moon DG, et al. Differences in Urodynamic Parameters According to the Presence of a Hunner Lesion in

Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Int Neurourol J. 2018;22:S55-61.
54. D. Engeler APB, J. Borovicka, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink, A.C. de C Williams. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. 2018.
55. Philip M. Hanno DAB, J. Quentin Clemens, Roger R. Dmochowski, Deborah Erickson, Mary Pat FitzGerald, John B. Forrest, Barbara Gordon, Mikel Gray, Robert Dale Mayer, Robert Moldwin, Diane K. Newman, Leroy Nyberg Jr., Christopher K. Payne, Ursula Wesselmann, Martha M. Faraday. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME. 2014.
56. Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. BJU Int. 2005;96:1063-6.
57. Gülpınar Ö EB, Akpınar Ç, Baklacı U, Gökçe M I, Süer E, Bedük M Y. Potassium Chloride Test As A Possible Predictor Of Hydrodistention Efficacy In Patients With Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. 2018.
58. Parsons CL, Rosenberg MT, Sassani P, Ebrahimi K, Koziol JA, Zupkas P. Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing. BJU Int. 2005;95:86-90.
59. Jiang YH, Jhang JF, Kuo HC. Revisiting the Role of Potassium Sensitivity Testing and Cystoscopic Hydrodistention for the Diagnosis of Interstitial Cystitis. PLoS One. 2016;11:e0151692.
60. Sahinkanat T, Guven A, Ekerbicer H, Aral M. Prevalence of positive potassium sensitivity test which is an indicator of bladder epithelial permeability dysfunction in a fixed group of Turkish women. Urologia Internationalis. 2008;80:52-6.
61. Yilmaz U, Liu YW, Rothman I, Lee JC, Yang CC, Berger RE. Intravesical potassium chloride sensitivity test in men with chronic pelvic pain syndrome. J Urology. 2004;172:548-50.
62. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. Urology. 2001;57:428-32.
63. Hanno P. Potassium Sensitivity Test for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: Con. J Urology. 2009;182:431-2.
64. Lose G, Frandsen B, Holm-Bentzen M, Larsen S, Jacobsen F. Urine eosinophil cationic protein in painful bladder disease. Br J Urol. 1987;60:39-42.
65. el-Mansoury M, Boucher W, Sant GR, Theoharides TC. Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis. J Urol. 1994;152:350-3.
66. 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;157:1937-40.
67. Okragly AJ, Niles AL, Saban R, Schmidt D, Hoffman RL, Warner TF, et al. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. J Urol. 1999;161:438-41; discussion 41-2.
68. Byrne DS, Sedor JF, Estojak J, Fitzpatrick KJ, Chiura AN, Mulholland SG. The urinary glycoprotein GP51 as a clinical marker for interstitial cystitis. J Urol. 1999;161:1786-90.

69. Keay SK, Zhang CO, Shoenfelt J, Erickson DR, Whitmore K, Warren JW, et al. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. Urology. 2001;57:9-14.
70. Zeng Y, Wu XX, Homma Y, Yoshimura N, Iwaki H, Kageyama S, et al. Uroplakin III-delta4 messenger RNA as a promising marker to identify nonulcerative interstitial cystitis. J Urol. 2007;178:1322-7; discussion 7.
71. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff T, Zimmerman B. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. Urology. 2001;57:422-7.
72. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Urology. 2007;70:16-8.
73. Bassaly R, Tidwell N, Bertolino S, Hoyte L, Downes K, Hart S. Myofascial pain and pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Int Urogynecol J. 2011;22:413-8.
74. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. J Urol. 2012;187:2113-8.
75. Haugstad GK, Haugstad TS, Kirste UM, Leganger S, Klemmetsen I, Malt UF. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:1303-10.
76. 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;27:67-70.
77. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. Urology. 1997;49:108-10.
78. 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;170:810-5.
79. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol. 1989;141:846-8.
80. 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;183:1853-8.
81. Wammack R, Remzi M, Seitz C, Djavan B, Marberger M. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. Eur Urol. 2002;41:596-600; discussion 1.
82. 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;177:552-5.
83. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. Urology. 1997;50:39-43.

84. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. Urology. 1990;35:552-8.
85. 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;138:508-12.
86. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol. 2015;193:857-62.
87. van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. Urology. 2005;66:707-11.
88. Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. Eur Urol. 1976;2:82-4.
89. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. J Urol. 1996;155:1591-3.
90. 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;39:468-71.
91. Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. Urology. 1978;11:215-20.
92. Asklin B, Cassuto J. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. Scand J Urol Nephrol. 1989;23:311-2.
93. Giannakopoulos X, Champilomatos P. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992;64:337-9.
94. Gulpinar O, Esen B, Kayis A, Gokce MI, Suer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2018;37:257-62.
95. HC. B. Interstitial cystitis: its treatment by overdistention of the bladder. Med Clin North Am. 1930;13:1495-8.
96. Cole EE, Scarpero HM, Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? Neurourol Urodyn. 2005;24:638-42.
97. Glemain P, Riviere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. Eur Urol. 2002;41:79-84.
98. Higson RH, Smith JC, Whelan P. Bladder rupture: an acceptable complication of distension therapy? Br J Urol. 1978;50:529-34.
99. Zabihi N, Allee T, Maher MG, Mourtzinos A, Raz S, Payne CK, et al. Bladder necrosis following hydrodistention in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2007;177:149-52; discussion 52.
100. Kerr WS, Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. J Urol. 1971;105:664-6.

101. Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population. Urology. 2015;85:74-8.
102. Fall M. Conservative management of chronic interstitial cystitis: transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. J Urol. 1985;133:774-8.
103. Shanberg AM MT, Sant GR. Use of lasers in interstitial cystitis. In: GR S, editor. Interstitial cystitis Philadelphia: Lippincott-Raven1997. p. 215-8.
104. Badenoch AW. Chronic interstitial cystitis. Br J Urol. 1971;43:718-21.
105. Weiss JP, Wein AJ, Hanno PM. Sigmoidocystoplasty to augment bladder capacity. Surg Gynecol Obstet. 1984;159:377-80.
106. Webster GD, Maggio MI. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. J Urol. 1989;141:287-91.
107. Hughes OD, Kynaston HG, Jenkins BJ, Stephenson TP, Vaughton KC. Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. Br J Urol. 1995;76:172-4.
108. Bejany DE, Politano VA. Ileocolic neobladder in the woman with interstitial cystitis and a small contracted bladder. J Urol. 1995;153:42-3.
109. Keller ML, McCarthy DO, Neider RS. Measurement of symptoms of interstitial cystitis. A pilot study. Urol Clin North Am. 1994;21:67-71.
110. Porru D, Tinelli C, Gerardini M, Giliberto GL, Stancati S, Rovereto B. Evaluation of urinary and general symptoms and correlation with other clinical parameters in interstitial cystitis patients. Neurourol Urodyn. 2005;24:69-73.
111. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Jr., Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology. 1997;49:58-63.
112. Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. Urology. 2001;57:62-6.
113. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. Urology. 2002;60:573-8.
114. Ito T, Tomoe H, Ueda T, Yoshimura N, Sant G, Hanno P. Clinical symptoms scale for interstitial cystitis for diagnosis and for following the course of the disease. Int J Urol. 2003;10 Suppl:S24-6.
115 Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. Control Clin Trials. 1991;12:142S-58S.
116. Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL, Perrin EB, et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. Clin Ther. 1996;18:979-92.
117. Sirinian E, Azevedo K, Payne CK. Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments. J Urol. 2005;173:835-40.
118. Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. J Urol. 1993;149:465-9.
119. Bosch PC. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of adalimumab for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol. 2014;191:77-82.

120. Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens. Int J Urol. 2013;20:203-7.
121. Seth A, Teichman JM. Differences in the clinical presentation of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in patients with or without sexual abuse history. J Urol. 2008;180:2029-33.
122. Kuo YC, Kuo HC. O'Leary-Sant Symptom Index Predicts the Treatment Outcome for OnabotulinumtoxinA Injections for Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Toxins (Basel). 2015;7:2860-71.
123. Victal ML, D'Ancona CA, Junqueira RG, Carlos da Silva D, Oliveira HC, de Moraes Lopes MH. Test-retest reliability and discriminant validity for the Brazilian version of "The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index" and "Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) Patient Symptom Scale" instruments. Transl Androl Urol. 2015;4:594-9.
124. Clemens JQ, Calhoun EA, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Kusek JW, Crowley EM, et al. Validation of a modified National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index to assess genitourinary pain in both men and women. Urology. 2009;74:983-7, quiz 7 e1-3.
125. Humphrey L, Arbuckle R, Moldwin R, Nordling J, van de Merwe JP, Meunier J, et al. The bladder pain/interstitial cystitis symptom score: development, validation, and identification of a cut score. Eur Urol. 2012;61:271-9.
126. Kushner L, Moldwin RM. Efficiency of questionnaires used to screen for interstitial cystitis. J Urol. 2006;176:587-92.
127. Dowrick AS, Wootten AC, Murphy DG, Costello AJ. "We Used a Validated Questionnaire": What Does This Mean and Is It an Accurate Statement in Urologic Research? Urology. 2015;85:1304-10.