

AĞRILI MESANE SENDROMU: TANI VE FİZYOPATOLOJİ

PAINFUL BLADDER SYNDROME: DIAGNOSIS AND PATHOPHYSIOLOGY

Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

ABSTRACT

Introduction: Painful bladder syndrome (PBS) is a bladder syndrome of unknown etiology. This syndrome characterized by pelvic pain and urinary frequency and urgency. Because the signs and symptoms of IC overlap with those of numerous other disorders, it is frequently misdiagnosed as a urinary tract infection, endometriosis, prostatitis, or a number of other conditions. Patients' history and physical examination are essential for diagnostic approach and cystoscopy under anesthesia may be helpful in physicians' decision. Because no specific finding on bladder biopsy can confirm or exclude a diagnosis of PBS, it is not a required component of the diagnostic workup for PBS unless a malignancy is suspected. However, elevated levels of mast cells in the specimen strongly suggest PBS.

It is believed that such a clinically oriented approach will facilitate the detection and diagnosis of early and milder disease.

Key words: Bladder syndrome, Diagnosis, Pathophysiology

ÖZET

Ağrılı mesane sendromu, etiyolojisi tam anlaşılamamış olan kronik mesane sendromudur. Bu sendrom, kronik pelvik ağrı, sık idrara çıkma ve sıkışma hissi ile karakterizedir. Belirti ve bulguları üriner sistem enfeksiyonu, prostatit, endometriosis ya da diğer hastalıklarla benzerlik gösterdiğinden sıklıkla yanlış tanı konulmasına neden olmaktadır. Hastalığın tanısında, anamnez ve fiziksel inceleme önemli olup sistoskopik inceleme tanıya katkı sağlamaktadır. Mesane biyopsisi tanısal olmayıp karsinoma in-situnun ayırıcı tanısında önemlidir. Bununla birlikte, mast hücrelerinde artış görülmesi tanıyı destekler gibi görünmektedir.

Ağrılı mesane sendromunu klinik olarak doğru değerlendirmek tanıyı kolaylaştırmakta olup hastalığın şiddetini azaltabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane sendromu, Tanı, Fiziopatoloji

GİRİŞ

Ağrılı mesane sendromu/intertisiyel sistit, depolama fazı semptomları ve pelvik ağrı ile birlikte görülen kronik bir hastalıktır¹. Etiyopatogenezi belirsiz olup terminolojisi hakkında da görüş birliği mevcut değildir. Terminolojisi, tanımı ve etyopatogenezi karmaşık olan bir hastalıkta standardizasyonu sağlamak ise oldukça güçtür. Son bilgilerin ışığında bu karmaşık konuyu derlemeyi amaçladım.

Tarihçe: Daha öncesinde de bir takım tanımlamalar (Skene 1887, Nitze 1907) olmakla birlikte ilk defa 'elusive ülser' tanımlamasını 1915 yılında Hunner yaptı².

Epidemiyoloji: Ağrılı mesane sendromu (AAM) prevalansı, kadınlarda erkeklere nazaran daha fazladır. Kadında bu oran 197/100.000 iken erkekte 41/100.000'dir³. Kadın erkek oranı 4.5-9/1 olup ortalama tanı konulma yaşı 45-49 arasındadır⁴. Bununla birlikte, çocuklarda da AAM bildiril-

miştir⁵. Genetik geçiş konusunda soru işaretleri olmakla birlikte monozygot ikizlerde daha sıktır⁶.

Tanımlama: Ağrılı mesane sendromu, intertisiyel sistitis yada 'urgency and frequency syndrome' gibi farklı tanımlamalara rastlamak mümkündür. Hepsinde ortak olan taraf negatif idrar kültürü ile birlikte sık idrara çıkma, sıkışma hissi (urgency), suprapubik ağrı ve kronik pelvik ağrının varlığıdır. Ayrıca, mesane ağrısı uzun süreli ve farklı şiddettedir⁷.

Tanımlama ve tanı kriterleri ile ilgili olarak üç farklı grubun kriterlerini ayrı ayrı vurgulamak isterim:

a) NIH-NIDDK: Ulusal Şeker ve Böbrek Hastalıkları Kriterleri Belirleme Topluluğu (*National Institute for Diabetes and Diseases of Kidney Criteria*) (1990)⁸.

Mutlaka olması gerekenler:

Mesane ağrı veya sıkışma hissi (urgency)
Glomerülasyon veya Hunner ülseri

Aşağıdakilerden hiçbiri olmamalı:

- Sistometrik kapasite >350 ml
- 100 ml’de ani sıkışma hissi olmaması
- Aşırı aktif detrusor
- Ortalama işemenin 24 saatte 8’in altında olması
- Noktüri olmaması
- Belirtilerinin süresi 9 aydan az
- 18 yaşından küçük hastalar
- Sistit (bakteriyel, kimyasal, radyoterapi sonrası)
- Mesane, uterine, servikal, vajinal veya üretral kanser
- Mesane veya alt üreter taşı
- Üretra divertikülü

b) Dünya Kontinans Derneği (ICS) (2002)⁹:
ICS, AAM ile İntertisiyel sistit arasında ince bir farklılık ortaya koymuştur;

Ağrılı mesane sendromu:

- Suprapubik ağrı-depolama fazında,
- Pollaküri ve noktüri
- Bilinen patoloji ya da idrar yolu enfeksiyonu olmaması

İntertisiyel sistitis:

Ek olarak sistoskopik ve histolojik bulgular olmalı

c) Avrupa Topluluğu Çalışması (ESSIC) (2006)¹⁰: Bu grubun dikkat çekici tarafı mesane ağrı sendromu ile ağrılı mesane sendromunu ayırmasıdır. Mesane ağrı sendromunda ağrı direkt olarak mesane ile ilgilidir ve mutlaka eşlik eden üriner sistem belirtileri vardır. Benzer belirtileri olan diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için sistokopi ve hidrodistanسیون ile biyopsi yapılması gerekliliği vurgulanır. ESSIC’e göre hidrodistanسیون derece 1-2-3 diye sınıflandırılırken biyopsi A-B-C diye üç gruba ayrılır. Örneğin; BPS_2C, hidrodistanسیونda glomerülasyon ve pozitif biyopsi olduğunu gösterir.

Fizyopatoloji: Urotelyum, kan ile idrar arasındaki toksik maddeler, kimyasallar, bakteriler, potasyum, amonyum ve suyun geçişini kontrol etmektedir. Urotelyum’un bu bariyer görevi AAM fizyopatolojisi ile direkt olarak ilişkilidir¹¹. Ağrılı mesane sendromunda ürotelyal patoloji gösterilmiştir¹². Bununla birlikte, patolojinin primer ya da sekonder olması konusunda açıklık yoktur.

Ürotelyal yüzeyde geçirgenliği önleyen mukus tabakası vardır. Bu tabaka glikozaminoglikan (GAG) ve glikoprotein tabakasından oluşmuştur. Mukus tabakasında hasar olduğunda, potasyum iyonları urotelyumu geçerek duysal ve motor sinirleri depolarize eder (özellikle, capsaisin-sensitiv ve C sinir fibrilleri) ve mast hücreleri aktive olur. Mast hücre aktivasyonu; a) dokuda hasar oluşturur b) sinir ve kaslarda depolarizasyon ile ‘neurol-up regülasyon’a neden olur¹³. Diğer taraftan, GAG’da oluşan patoloji, sempatik aktivasyona neden olarak ürotelyal dokudan nitrik oksid ve lokal plazma hücrelerinden substans P salınımını sağlar. Bunun sonucunda, ürotelyum ve subüretral damarlarda geçirgenlikte artış meydana gelir. Bariyerdeki bu bozulma, daha fazla potasyum ve toksik maddelerin ürotelyal bariyeri geçmesine neden olur ve mast hücrelerde aktivasyon başlar. Mast hücre aktivasyonu ile C sinir fibrilleri arasındaki etkileşim spinal kord’da aşırı uyarılmaya neden olur. Bu uyarılma sonucunda, organlarda *hyperalgesia/allo-dynia* meydana gelir (integrated hipotez)¹⁴. Ayrıca, detrusor kası sürekli depolarize olunca işlevsel kapasite azalır. Azalan işlevsel kapasite hastada sık idrara çıkma şikayetine neden olur. Bununla birlikte, sempatik aktiviteye karşın A-delta fibrillerindeki sürekli uyarı sıkışma hissine neden olur. Ağrı, sıkışma hissi ve pollaküri açıklanan mekanizmalarla ortaya çıkarken, sürekli depolarize olan detrusorda aşırı yorgunluk oluşur ve aşırı aktif detrusor gelişmez¹⁵⁻¹⁷.

Tanı: Günümüzde, kabul görmüş tanısal algoritma mevcut değildir. Bununla birlikte, anamnez, fiziksel inceleme, idrar analizi, idrar kültürü, idrar sitolojisi ve sistoskopik inceleme ile hidrodistanسیون yapılması tercih edilmektedir. Bu başlık altında, sırasıyla tanı yöntemleri anlatılacaktır:

Anamnez: Ortalama belirti süresi 3-4 yıldır. Hastaların bir çoğunda, mesanenin depolama fazında suprapubik ağrı ya da pelvik ağrı ortaya çıkar. Ağrının işemeyle azalması tipiktir. Ayrıca, sıkışma hissi ve sık idrara çıkma diğer belirtilerdir. İdrar kaçırma, çok sık görülmez. Bununla birlikte, ‘dyspareunia’ (özellikle derin penetrasyonda) sıkıdır¹⁸.

Endometriozis ve aşırı aktif mesane, ağrılı mesane sendromu ile karışan iki farklı patolojidir. AAM’de, menstruasyondan önceki hafta belirtiler

şiddetlenir iken endometriozis’de menstruasyon döneminde artar¹⁹. Pelvik ağrı, ağrılı mesane sendromunda aşırı aktif mesane sendromuna göre daha sık görülür. Ancak, idrar kaçıran olgularda öncelikle aşırı aktif mesane sendromu akla gelmelidir²⁰⁻²³.

Bazı yiyecek ya da içecekler de belirtileri artırmaktadır; çikolata, turuncgiller, alkollü içecekler, potasyumdan zengin gıdalar ve kafeinli içecekler²⁴.

Fiziksel İnceleme: Hastalarda sıkıntılı, depresif görünüm vardır. Pelvis, üretra, skrotum ya da penis üzerinde ağrılı hassas noktalar mevcuttur. Ağrı nedeniyle pelvik inceleme yapmak çoğu kez mümkün olmaz²⁵.

Tanısal belirteç: Antiproliferatif faktör (AFP) biyomarker olarak kullanılmıştır. Sensitivite %94 ve spesifite %95’tir²⁶. Bununla birlikte, rutin uygulamaya girmemiştir.

Potasyum sensitivite testi (Parson testi): Rutin uygulaması yoktur. Potasyum, serum fizyolojikle birlikte verilir (45ml serum fizyolojik ve 45 ml-0.4 M KCL). Hasta’da ağrı meydana gelirse ağrılı mesane sendromu düşünülür. Bu işlem sonucunda, hastada şiddetli sıkışma hissi ve uzun süreli mesane krampları oluşabilmektedir. Bu yan etkiler, rutin kullanımını kısıtlamaktadır²⁷.

Ürodinami: Ürodinamik inceleme rutin değildir. Ağrılı mesane sendromu olan olgularda ilk duyum hissi 150 ml’nin altında olup mesane kapasitesi 300 ml’nin altındadır. Hastaların %20-25’inde aşırı aktif detrusor vardır. Dolayısıyla, ürodinamik çalışma sonucunda aşırı aktif detrusor tespit edilebilir ve tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir²⁸.

Sistoskopi: Tanı için zorunlu bir yöntem değildir. Özellikle, ayırıcı tanıda (hematüri, inkontinans cerrahisi sonrası mesh erozyonu, yabancı cisim vb) bize faydalı bilgiler verir. Ayrıca, genel ya da spinal/epidural anestezi esnasında yapılan hidrodistansiyon sonucunda ‘glomerülasyon’ (Resim 1) ya da ‘hunner ülseri’ görülmesi ağrılı mesane sendromu tanısını güçlendirmektedir. Mesane fundusundaki sistoskopiye bağlı artefaktlar da dikkatli olmak gerekir ve glomerülasyon için en az iki farklı kadranda peteşiyel kanamalar görülmelidir²⁹.

Bununla birlikte, normal olguların da %45’inde glomerülasyon görülmektedir³⁰. Ayrıca, glomerülasyonların belirtilerle ilişkisi yoktur³¹. Bu bulgular, glomerülasyonun tanıdaki önemini azaltmaktadır. Hunner ülseri, gerçek ülser değildir ve lokalize kırmızı alanlar olarak görülür (%6-8)³².



Resim 1. Hidrodistansiyon sonrası peteşiyel kanamalar (Glomerülasyon)



Resim 2. Histopatolojik olarak uroepitelyum bütünlüğünde bozulma

Biyopsi: Biyopsi, ağrılı mesane sendromunda kesin tanı koydurucu değildir. Asıl amaç, benzer

belirtilerle karşımıza çıkabilecek ‘carsinoma in situ’ olgularının tanısını koymaktır³³.

AMS, olguların %50’sinde lamina propriada mast hücre sayısı 30 hücre/ml’nin üzerindedir (detrusor mastocytosis)³⁴. Hastaların %11’inde urotel-yum kaybı ve %14’ünde lamina propriada granü-lasyon tespit edilmiştir. Ayrıca, %67 olguda hemo-raji bulunmuştur³⁵.

Sonuç olarak, bütün bu karmaşaya karşın ifa-de edilen belirtilere sahip hastalar ile karşılaşmak-tayız. Bu hastaların tanılmal yöntemleri hakkında görüş birliğı oluşmamıştır. Bununla birlikte, vur-gulanması gereken ana noktalar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1- Ürotelyum patolojisi daha iyi anlaşıldıkça sebep sonuç ilişkisindeki bilinmeyen noktalar açığa çıkacaktır.

2- Pelvik ya da suprapubik ağrı olup işeme ile ağrının azalması tipiktir.

3- Sık idrara çıkma ve sıkışma hissi varlığı sık görülür.

4- İdrar kültürünün negatif olması

5- BPH, idrar yolu enfeksiyonu gibi belirgin patoloji bulunmaması

6- Kliniğimizde ürodinamik incelemeyi rutin olarak yapmaktayız ve patofizyolojiyi anlamada önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz

7- Genel anestezi/spinal anestezi altında normal mesane kapasitesi ile birlikte glomerulasyon yada hunner ülserleri

8- Ayırıcı tanı yönüyle mesane biyopsisi yapılması (biyopsi tanılmal değildir).

KAYNAKLAR

- 1- **Sant GR:** Interstitial cystitis: Monographs. Urology 12, 37-63,1991.
- 2- **Hunner GL:** A rare type of bladder ulcer in women: Report of cases. Trans South Surg Gynecol Assoc 27, 247-292, 1914.
- 3- **Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC and et al:** Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed carepopulation. J Urol, 173: 6, 2005.
- 4- **Hanno PM:** Interstitial Cystitis-Epidemiology, Diagnostic Criteria, Clinical Markers, Rev Urol. 4 (Suppl 1): 3-8, 2002.
- 5- **Schuster GA:** Interstitial cystitis in children: Not a rare entity. Urology; 57 (6 Suppl 1): 107, 2001.

- 6- **Warren JW, Keay SK, Meyers D and Xu J:** Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. Urology, 57 (6 Suppl 1): 22-5, 2001.
- 7- **Metts JF:** Interstitial Cystitis: Urgency and Frequency Syndrome, Am Fam Physician 64: 1199-1206, 2001.
- 8- **Wein AJ, Hanno PM and Gillenwater JY:** Interstitial cystitis an introduction to the problem. In: Hanno PM, Staskin DR and Krane RJ et al., Editors, Interstitial Cystitis, Springer-Verlag, New York, 3-15, 1990.
- 9- **Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al:** The standardisation of terminology of lower urinary tract function report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society, Am J Obstet Gynecol 187, 116-126, 2002.
- 10- **Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al:** Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal, Eur. Urol, 2007.
- 11- **Birder LA and de Groat W:** Mechanisms of Disease: Involvement of the urothelium in bladder dysfunction. Nature Clin.Pract. Urol, vol:4, 2007.
- 12- **Erickson DR, Herb N, Ordille S, et al:** A new direct test of bladder permeability, J Urol 164, 41-422, 2000.
- 13- **Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK:** Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. Urology. 57: 428-432. discussion 432-433, 2001.
- 14- **Evans RJ:** Pathophysiology and clinical presentation of interstitial cystitis. Adv Stud Pharm, 8-14, 2005.
- 15- **Hohlbrugger G:** Urinary potassium and the overactive bladder. BJU Int, 83 (Suppl 2): 22-28, 1999.
- 16- **Pontari MA, Hanno PM and Ruggieri MR:** Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis. J Urol 162: 330-334, 1999.
- 17- **Rosamilia A, Cann L, Dwyer P, et al:** Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis. J Urol 161: 1865-1870, 1999.
- 18- **Sant GR:** Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Interstitial Cystitis. Rev Urol. V4 (suppl 1), 2002.
- 19- **Metts J:** Interstitial cystitis: Urgency and frequency syndrome. American Family Physician. Vol :64, Number 7, 2001.
- 20- **Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al:** The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 187: 116-126, 2002.
- 21- **Driscoll A, Teichman JMH:** How do patients with interstitial cystitis present? J Urol. 166: 2118-2120, 2001.
- 22- **Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, et al:** The Interstitial Cystitis Data Base Study: Concepts and preliminary baseline descriptive statistics. Urology. 49 (suppl 5A): 64 75, 1997.
- 23- **Minaglia S, Özel B, Bizhang R, Mishell DR Jr:** Increased prevalence of interstitial cystitis in women with detrusor overactivity refractory to anticholinergic therapy. Urology. 66: 702-706, 2005.
- 24- **Hand JR:** Interstitial cystitis: Report of 223 cases (204 women and 19 men), J Urol, 61, 291-310, 1949.
- 25- **Wiygul DR and Wiygul JP:** Interstitial cystitis, pelvic pain, and the relationship to myofascial pain and dysfunction: A report on four patients. World Journal of Urology, Vol: 20, number: 5, 2002.

- 26- **Keay S, Takeda M, Tamaki M and Hanno P:** Current and future directions in diagnostic markers in interstitial cystitis. *Int J Urol. Suppl*: 27-30, 2003.
- 27- **Sairanen J, Teuvo L, Tammela J and et al:** Potassium sensitivity test (PST) as a measurement of treatment efficacy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: A prospective study with cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium. *Neurourology and Urodynamics*, 26: 267-270, 2007.
- 28- **Evans RJ and Sant GR:** Changing concepts of recognition and prevalence of interstitial cystitis. *Current Diagnosis of Interstitial Cystitis: An Evolving Paradigm. Urology*, 69, 64-72, 2007.
- 29- **Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, et al:** Primary Evaluation of Patients Suspected of Having Interstitial Cystitis (IC), *European Urology*, 45, 662-669, 2004.
- 30- **Waxman JA, Sulak PJ and Kuehl TJ:** Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation, *J Urol*, 160, 1660-1667, 1998.
- 31- **Denson MA, Griebeling TL, Cohen MB, et al:** Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis. *J Urol*, 164, 1908-11, 2000.
- 32- **Sant GR and Hanno PM:** Interstitial cystitis: Current issues and controversies in diagnosis. *Urology*, 57 (Suppl 6A): 82-88, 2001.
- 33- **Utz DC and Zincke H:** The masquerade of bladder cancer-in-situ as interstitial cystitis. *J Urol* 111, 160-1, 1974.
- 34- **Meijlink JM:** Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis Diagnosis and Evaluation Guidelines, 2006.
- 35- **Tomaszewski JE, Landis R, Russack V, et al:** Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: Results from the interstitial cystitis database study. *Urology*, 57, 67-81, 2001.