

İTERSTİSYEL SİSTİTİN PATOGENEZİ ÜZERİNE HİSTOKİMYASAL VE İMMUNHİSTOKİMYASAL BİR ÇALIŞMA

Dr. Banu Kurtoğlu*
Dr. Kutsal Yörükoğlu*
Dr. Murat Sevinç**
Dr. Ziya Kırkacı**

İnterstisyel sistit mesanenin etiyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıdır. Klinik olarak kompleks boşaltım semptomlarını ve bazı sistoskopik bulguları içermektedir. İnterstisyel sistit tanısı klinikopatolojik bir tanıdır. Histopatolojik olarak interstisyel sistitin " ülserli" ve "ülserli olmayan" olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, interstisyel sistitin patogenezi, klinik ve patolojik tanı kriterlerini ortaya koymak, histopatolojik olarak ayrılan 2 formun temel farklılıklarını göstermektir. Bu amaçla klinik ve patolojik olarak interstisyel sistit tanısı almış 10 olgunun sistoskopik biopsi veya TUR uygulanan doku örnekleri histokimyasal ve immünhistokimyasal yöntemlerle ve klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Ülserli olgularda inflamatuvar hücrelerden plazma hücrelerinin ülsersiz formlara göre daha yoğun olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Mast hücreleri, T ve B lenfositleri açısından iki form arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Bu bulgularla interstisyel sistit tanısının klinik ve patolojik incelemelerin birlikte değerlendirilmesi ile mümkün olabileceği düşünülebilir. Olgularımızda T lenfositlerinin ve plazma hücrelerinin baskın oluşu, mast hücrelerinin bazı olgularda daha yoğun izlenmesi, diğer çalışmaların bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde interstisyel sistitin patogenezinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, interstisyel sistit, patogenezi, histopatoloji,.

An histochemical and immunohistochemical study on the pathogenesis of Interstitial cystitis

Interstitial cystitis is a chronic inflamatuvar bladder disorder of unknown etiology. This disorder includes complex clinical voiding symptoms and cystoscopic findings. Interstitial cystitis is a clinicopathologic diagnosis. Histopathologically there are two forms of interstitial cystitis as " ulcerated " and "non-ulcerated" type. Objective of this study is to investigate the pathogenesis, clinical and pathological diagnostic criteria and the main differences of two subtypes of this disorder . For this purpose cystoscopic biopsies or TUR materials of 10 cases diagnosed as interstitial cystitis clinically and pathologically were evaluated by histochemical and immunohistochemical methods with their clinical findings. Plasma cells were observed more intensively in ulcerated than non-ulcerated forms ($p<0.05$). No differences were detected between two forms in terms of mast cells, T and B cell counts ($p>0.05$). This may show that evaluation of both pathological and clinical findings leads to the diagnosis of interstitial cystitis . Observation of Increased number of T cells and plasma cells in our cases and increased mast cells in some cases, when the result of the other studies are also considered, may show that immunological mechanisms plays a role in the pathogenesis of interstitial cystitis.

Key words: Bladder, interstitial cystitis, pathogenesis, histopathology.

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı İnciraltı, İZMİR.

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı İnciraltı, İZMİR.

Yazışma Adresi:
Dr. Banu Kurtoğlu
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Ana Bilim Dalı,
35340, İnciraltı, İZMİR
Tel: 0-232-2595959-
3440-3420
Faks: 0-232-2590541

İnterstisyel sistit ilk defa 1887 yılında Skene tarafından kompleks boşaltım semptomları olarak tanımlanmıştır. Mesanenin etiyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıdır. Kronik interstisyel sistit "Hunner ülseri" olarak da bilinmektedir. Hastalığın teşhisinde sistoskopi ve biyopsi bulguları önemlidir. Olgular tipik olarak orta yaşlı erişkin kadınlardır. Ancak erişkin erkeklerde ve çocuklarda da bildirilmiştir¹⁻⁴.

İnterstisyel sistitte objektif diagnostik kriterlerin olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenle bir çok araştırma yapılmıştır. 1987 yılında National Institutes of Health tarafından birtakım tanısıl kriterler belirlenmiştir. Bu kriterler genellikle klinik tanı kriterleridir⁵.

Klinik olarak en sık rastlanan semptomlar uzun süredir devam eden suprapubik ağrı, retropubik ağrı, sık idrar yapma, gece idrar yapma ve hematüridir¹⁻⁹.

Anestezi altında uygulanan sistoskopide ülserasyon varlığına göre interstisyel sistit bulguları iki kategoriye ayrılmaktadır: Bunlar "Klasik ülserli interstisyel sistit" ve "Erken, ülserli olmayan interstisyel sistit" tir^{2, 6, 7}.

Ayrıca klinik olarak dikkat çekici olan bir nokta da, interstisyel sistitli hastalarda özellikle allerji, irritable barsak sendromu ve migren gibi diğer medikal problemlerin sık görülmesidir. Bu yüzden bu olgularda olası immün anormallik ya da otoimmünite patofizyolojiyi oluşturabilir diye düşünülmektedir^{3, 7}.

Histopatolojik olarak interstisyel sistit olguları, ülserli olmayan erken tipte daha az olmak üzere inflamatuvar hücreli infiltrasyon, vasküler dilatasyon, konjesyon, mural ve stromal ödem gibi bulguları içermektedir^{1, 2, 6-9}. Hastaların büyük çoğunluğunda inflamatuvar infiltrat lamina propriada sınırlıdır. Belirgin fibrozis ve detrüssör kas tutulumu olguların %10 unda bildirilmiştir^{1, 2}. Hücreli infiltrasyon primer olarak lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşur. Ayrıca mast hücre popülasyonu da önemlidir. Daha az olarak nötrofil, şart olmamak üzere eozinofil lökositler ve histiositler de izlenir. Artmış sayıdaki mast hücreleri özellikle klasik ülserli interstisyel sistit olgularında belirgindir. Mast hücre aktivasyonu ve kritik hücreli sekresyonlarının patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir^{1-3, 6-9}.

Bu çalışmada son zamanlarda sık görülen ve klinik-histopatolojik tanısında güçlükler yaşanan interstisyel sistit olgularının klinik ve patolojik özellikleri gözden geçirilmiş, parafin bloklara uygulanan immünohistokimyasal boyama ile T ve B lenfosit belirleyicileri, histokimyasal boyama ile mast ve plazma hücreleri değerlendirilmiş, ülserli ve ülserli olmayan formlar arasındaki inflamatuvar hücre popülasyonu farklılığı değerlendirilmiştir.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada klinikopatolojik inceleme sonucu interstisyel sistit tanısı almış 10 olgu değerlendirilmiştir. Klinik olarak bu hastalarda idrar yapamama, kanlı idrar yapma, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, gece idrara kalkma, kasık ağrısı gibi şikayetler vardı.

Hastalara uygulanan sistoskopilerde mesanede yaygın hiperemik alanlar, trabekülasyon ve I olguda da papiller kalsifiye alanlar izlendi.

Bu hastalara sistoskopi sırasında random biyopsiler, I hastaya da TUR uygulandı. Biyopsi materyelleri tamponlu formalinde fikse edilerek, parafine gömüldü, kesilerek, kesitler öncelikle Hemotoksilen-eozin ile boyandı. Aynı olgulara histokimyasal olarak plazma hücrelerine yönelik Metil Green Pyronin (MGP) ve mast hücrelerine yönelik Toluidin Blue (TB) boyaları uygulandı. İmmünohistokimyasal olarak avidin-biotin kompleks (ABC) metodu ile T ve B lenfosit belirleyicileri uygulandı. MGP ve Toluidin Blue daha önce tanımlandığı şekilde uygulanmıştır¹⁰. Plazma hücreleri ve mast hücrelerini içeren nazal polip kesitleri pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal boyama kısaca şöyle uygulanmıştır¹¹: Kesitler deparafinize ve rehidre edildikten sonra %0.5 hidrojen peroksit ile endojen peroksidaz inhibe edilmiştir. Non spesifik antikor bağlanması %10 normal tavşan serumu ile bloke edildikten sonra primer antikorla 60 dakika işleme tutulmuştur. B hücreleri için CD 20 (Dako-CD 20, L26), T hücreleri için CD 43 ve CD 45 RO (Dako-CD 43, DF-T1 ve Dako- CD 45 RO, UCHL1) ve her üç antikor için 1/100 dilüsyonda kullanılmıştır. Bağlanan antikor LSAB immün boyama kiti ile (Histostain- Bulk kit, Zymed Laboratories Inc., San Fransisco, CA) görünür hale getirilmiş ve kromojen olarak 3,3'-diaminobenzidin, zıt

İnterstisyel sistitin patogenezi üzerine histokimyasal ve immünohistokimyasal bir çalışma

boyama için Mayer hematoksilen kullanılmıştır. Tonsil kesitleri pozitif kontrol olarak aynı anda boyanmıştır.

Olgulara uygulanan histokimyasal ve immünohistokimyasal boyaların değerlendirilmesinde semikantitatif sayım uygulanmıştır. Bu yöntem aşağıda belirtilmiştir:

%10 dan daha az hücresel boyanma : 1 puan
%10-25 arası hücresel boyanma : 2 puan
%25-50 arası hücresel boyanma : 3 puan
%50-75 arası hücresel boyanma : 4 puan
%75-100 arası hücresel boyanma : 5 puan

İstatistiksel değerlendirme non- parametrik Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiş ve anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

İnterstisyel sistit tanısı alan toplam 10 hastanın 5'i kadın (%50), 5'i (%50) erkektir. Bizim olgularımızdaki K/E oranı 1:1'dir. Kadınlarda yaşlar 38-65 arasında olup, ortalama yaş 51.6'dır. Erkeklerde yaş dağılımı 33-80 arasında olup, ortalama yaş 59.8'dir. Genel yaş dağılımı ve ortalama ise 33-80 ve 55.7'dir.

Olguların klinik semptomları sık idrar yapma, idrar yaparken yanma, ağrılı idrar yapma, geceleri idrara kalkma, kanlı idrar yapma, kasık ağrısı ve idrar yapamamadır. Erkek hastalarda prostatizm bulguları da vardır.

Hastalardaki bu semptomlar uzun zamandır devam etmektedir (En kısa süre 3 ay, en uzun süre 11 yıldır). Hastaların özgeçmişlerinde dikkat çekici bir diğer immünojenik probleme rastlanmamıştır.

Olguların tümüne sistoskopi uygulanmıştır. Sistoskopide ortak görünüm mesanede yaygın hiperemik alanlar ve trabekülasyon varlığıydı. Bir olguda sol yan, sağ yan duvar ve posteriorde papiller kalsifiye oluşum izlenmiştir. Olgulara sistoskopi sırasında random biyopsiler ve bir olguda TUR uygulanmıştır. Hastaların klinik özellikleri Tablo.1' de belirtilmiştir.

Olguların üçünde klinik öntanı interstisyel sistit olup, diğer yedi olguda patolojik inceleme sonucu, klinik bulguların da destekler nitelikte

Tablo 1: Hastaların Klinik özellikleri

	YAŞ	CINS	Şikayeti	Klinik Tanı	Sistoskopi
1.	38	K	Ağrılı ve sık idrar yapma	Sistit	Yaygın hiperemi
2.	45	E	Sık idrar yapma, yanma, geceleri idrar	BPH	Yaygın hiperemi, trabekülasyon
3.	47	K	Hematüri	Sistit	Patoloji yok
4.	59	K	Hematüri	Mesane Tm?	Papiller yapı
5.	68	E	Hematüri	Mesane Tm?	Patoloji yok
6.	65	K	Kasık ağrısı, sancılı idrar	İnterstisyel sistit	Patoloji yok
7.	80	E	Hematüri	Mesane Tm?	Fokal hiperemik solid alan
8.	49	K	İdrar yaparken yanma	İnterstisyel sistit	Trabekülasyon ve hiperemi
9.	33	E	İdrar yaparken yanma	İnterstisyel sistit	Hiperemi
10.	73	E	İdrar yapamama	Mesane Tm?	Papiller kalsifiye yapı

sonucu, klinik bulguların da destekler nitelikte olduğu öğrenilerek (klinikopatolojik) interstisyel sistit tanısına ulaşılmıştır (Resim 1-2) . Olguların histokimyasal ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri Tablo. 2' de özetlenmiştir.

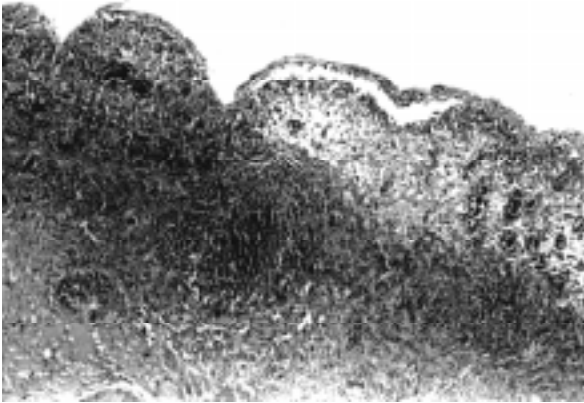
Tablo 2: Olguların histokimyasal ve immünohistokimyasal özellikleri.

OLGU NO.	Plazma hücresi	Mast hücresi	T- Lenfosit	B- Lenfosit	ÜLSER
1.	4	1	3	0	+
2.	1	1	5	0	-
3.	1	1	5	0	-
4.	1	1	5	0	+
5.	1	1	5	0	-
6.	3	3	2	0	-
7.	3	2	3	1	+
8.	2	1	2	1	-
9.	1	1	5	0	-
10.	2	1	5	0	-

Olgularımızın üç tanesinde (%30) ülser mikroskopik olarak tanımlanmış olup, bu üç olgunun birinde (1. No.lu olgu) MGP ile plazma hücresi 4 puandır. Bu, diğer olgular arasında en



Resim 1. İnterstisyel sistit, ülserli form. Yüzey epiteli altında lamina propriada mast hücreleri, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan enflamatuvar yanıt. (Hematoksilen-Eozin, X100).



Resim 2. İnterstisyel sistit, ülserli form. Yüzeyde ülser ve fibrinli eksuda altında lamina propriada mononükleer enflamatuvar hücresel yanıt. (Hematoksilen-Eozin, X40).

yüksek puandır. 2. Olgu (4 no.lu olgu) 1 puan ve 3. Olgu ise (7 no.lu olgu) 3 puan almıştır. Diğer ülserli formlar ile karşılaştırıldığında genel olarak plazma hücresi ülserli olgularda daha yoğun olarak izlenmektedir ($p<0.05$). Mast hücreleri açısından ülserli 3 olgu sırayla 1, 1 ve 2 puan almıştır. Diğer ülserli formlar ile karşılaştırıldığında aralarında belirgin fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Tüm olgularda özellikle T-lenfosit belirleyicisi ile yüksek puanlar olarak boyanmıştır. Ülserli 3 olgu sırayla T-

olarak boyanmıştır. Ülserli 3 olgu sırayla T-lenfosit açısından 3, 5 ve 3 puan almıştır. Ülserli diğer 7 olguda en düşük 2, en yüksek 5 olmak üzere puanlar almışlardır. Ülserli olgularda en yüksek 5 puan daha çok olguda izlenmiştir (Ülserli 1 olgu 5 puan, ülserli 5 olgu 5 puan almıştır). T lenfositleri açısından ülserli ve ülserli gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). B lenfosit belirleyicileri açısından sadece 2 olgu pozitif boyanmıştır. Bu olgular bir ülserli olgu 1 puan ve bir ülserli olgu 1 puan almıştır. B hücre belirleyicileri açısından bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

TARTIŞMA

İnterstisyel sistit terimi ilk defa Skene tarafından 1887'de kompleks üriner boşaltım semptomlarının tanımlamak için kullanılmıştır. 30 yıl sonra Guy Hunner adlı araştırmacı da mesanenin görünmez ülserini tanımlamıştır. Mesanenin etiyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalığı olan kronik interstisyel sistit " Hunner ülseri" olarak da bilinmektedir. Hastaların %90'ı kadındır. Bu kadın hastalar orta yaşlardadır. Ancak, erkeklerde ve nadiren çocuklarda da izlenmektedir¹⁻⁹.

Hastalarda ortak olarak üriner semptomlar görülmektedir. Bunlar suprapubik ağrı, retropubik ağrı, idrar yaparken ağrı, yanma, sancı, sık idrara çıkma, geceleri idrara çıkma, hematüri gibi kompleks üriner semptomlardır. Erkeklerde prostatizm bulguları da görülmektedir^{1, 2, 3, 8}.

Bizim 10 olguda serimizde olguların 5 tanesi (%50'si) kadın ve 5 tanesi (%50'si) erkektir. Kadın- erkek eşit oranda izlenmektedir.

Sistoskopik özellikler açısından interstisyel sistitli olgular 2 kategoriye ayrılmaktadır. Bunlardan ilki olan ülserli formda, iyi sınırlı kırmızı renkli mukozal hiperemik alanlar, Hunner ülseri, mukozada skar dokusu ve skar dokusuna doğru birleşme eğiliminde olan vasküler yapılar izlenmektedir. Santral mukozal rüptür de sıklıkla gözlenmektedir. Ülserli formda, distansiyon sonrası glomerülasyon ve petesial kanamalar olur. Glomerülasyon terimi mukozada distansiyon sonrası oluşan çilek benzeri petesial kanamaların sistoskopik görünümünü belirtmektedir. Ancak sistoskopideki

glomerülasyon interstisyel sistitin kesin tanı kriteri değildir. Klinik semptomlarla beraber değerlendirildiğinde önem kazanmaktadır^{2, 6-9}. Bizim olgularımızda genelde ülser görülmemiş olup, mesane mukozasında hiperemi ve trabekülasyon saptanmıştır.

Klinik olarak interstisyel sistit tanısında objektif tanısal kriterler hala tartışmalıdır. 1987 yılında National Institutes of Health tarafından bir takım kriterler ortaya konulmuştur (Tablo.3).

Tablo 3. National Institutes of Health'in interstisyel sistit kriterleri (5).

OTOMATİK OLARAK EKARTE EDİLENLER:
18 yaş altındaki olgular Benign ya da malign mesane tümörleri Radyasyon sistiti Tüberküloz sistiti Bakteriyel sistit Vajinit Siklofosamid sistiti Semptomatik üretral divertikül Uterin, servikal, vaginal ya da üretral karsinom Aktive herpes Mesane ya da alt üretral taş 12 saatte 5 kereden az idrara çıkma 2 kereden az gece idrara çıkma Antibiyotik, üriner antiseptik, üriner analjeziklere bağlı semptomlar Duration<12 mos. İstemsiz mesana kontraksiyonları Kapasitenin 400 cc üzerinde olması
OTOMATİK DAHİL EDİLENLER
Hunner Ülseri
POZİTİF FAKTÖRLER
Boşaltmayı takiben mesanede ağrı hissetmek Suprapubik, pelvik, üretral, vaginal ya da perineal ağrı Endoskopide glomerülasyon Sistometrogramda azalmış komplians.

Bu kriterler içinde histopatolojinin yer almadığı dikkati çekmektedir. Ancak olgularımızdan sadece üçünde klinik tanının interstisyel sistit olduğu gözlenmiştir. Ülsersiz olgularda ise, klinik bilgi olmadan histopatolojik inceleme ile interstisyel sistit tanısına ulaşamamıştır. Biz, interstisyel sistitin klinikopatolojik bir tanı olduğunu düşünüyoruz.

İnterstisyel sistitte histopatolojik incelemenin yeri, klinik semptomlar ve sistoskopik bulgularla korele edildiğinde önem kazanmaktadır. Olgulardaki ortak histopatolojik görünüm ülserasyon ve belirgin inflamatuvar hücre

infiltrasyonudur. Hastalara ait biyopsi materyellerindeki inflamatuvar değişiklikler çoğunlukla lamina propriada sınırlıdır. Klasik ülserli interstisyel sistitli olgularda ülser genellikle kama şeklinde olup, fibrin ile örtülmüştür. Ülser lamina propriaya doğru derinleşir. Etraftaki granülasyon dokusunda belirgin olan hücreler plazmositler, lenfositler ve mast hücreleridir. Ayrıca lamina propriada ödem ve dilate venüller de bulunur^{1-3, 6-9}. Non ülserli erken tip interstisyel sistitli olgulardaki histopatolojik bulgular nonspesifiktir. Lamina propriada ödem, kronik inflamatuvar infiltrat, konjesyone damarlar vardır. Çarpıcı mast hücre popülasyonu daha az belirgindir^{1-3, 6-9}. Bizim olgularımızda da ülserli 3 olgumuzda ülser fibrinli eksuda ile sarılmış ve lamina propriaya doğru ilerlemekte olup, yoğun kronik inflamatuvar infiltrat içermektedir.

İnterstisyel sistitli olgulardaki mast hücre popülasyonu dikkat çekicidir. Bu mast hücreleri iki bölümde bulunmaktadır. Detrüssör kas ve mukozada olmak üzere. Intraepitelyal mast hücreleri de bulunmaktadır. Ülserli klasik interstisyel sistitli olgularda mast hücreleri belirgin olarak artar. Bunlar detrüssör kası, lamina propriada ya da epitel içindedir⁶. Hofmaister ve ark. ları detrüssör/ mukozadaki mast hücrelerinin oranı 0.75'ten fazla ise interstisyel sistitte tanı kriteri olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁹. Olgularımızda, mast hücrelerinden çok, plazma hücrelerinin ve özellikle T lenfositlerin inflamatuvar infiltratın baskın bölümünü oluşturduğu dikkati çekmiştir. Ülserli olgularımızda da mast hücrelerinin sayısının ülsersiz olgulardan farklı olmadığı saptanmıştır. Bu ülserli olgu sayımızın düşük olmasından kaynaklanabilir. Mast hücre sayısının ülsersiz olgularda anlam ifade etmediği belirtilmektedir⁹.

İnterstisyel sistitli olgularda özellikle etiyolojik olarak immün mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Mattila adlı araştırmacı 47 interstisyel sistitli hastanın 33'ünde kan damarlarının duvarında immün depozitler bulmuştur. Ürotelyumda da IgM saptamışlardır. Ayrıca hastalarda T hücre toplulukları ve B hücre nodülleri içermektedir. Bu hastalarda azalmış ya da normal helper-süpressör oranı bulunmaktadır². İmmünolojik patogenezi ileri süren araştırmacılar kontrol grubu ve non ülserli grupla

karşılaştırıldığında, klasik ülserli formlarda artmış mast hücreleri olduğu bildirilmektedir. Tranilast adlı ilaç araştırmalarda interstisyel sistit benzeri sendroma neden olmaktadır. Tranilast nonhistamin inhibitör mekanizma ile mast hücre aktivasyonu yapmaktadır. Ancak bunun mekanizması bilinmemektedir. Lokal immün yanıtın patofizyolojinin temel nedeni tabakası, germinal merkez ve nekroz odakları vardır. İnflamatuar barsak hastalığı olan hastaların immün profilleri klasik interstisyel sistitli hastalar ile aynıdır T helper ile T süpressör oranı değişmez. Her iki hastalıkta da germinal merkezli B hücre nodülü vardır. Ancak klasik ülserli interstisyel sistit olgularında B hücreli nodül fazladır^{5, 7, 9}.

Flow sitometrik çalışmalarda klasik interstisyel sistit olgularında artmış sekretör Ig içeren B hücreler orta derecede artmıştır. Anormal kappa ve lambda oranı ve aktive lenfositler vardır. Non ülser interstisyel sistit olgularında ise artmış sekretör Ig içeren B hücreleri ve aktive lenfositler vardır⁷.

Klasik interstisyel sistitli olgularda plazma hücre tabakası, T hücre agregatları, germinal merkez içeren B hücre nodülleri, azalmış ya da normal T helper/ süpressör oranı ve germinal merkezlerde T süpressörler izlenmektedir^{5, 7, 9}.

Olgularımızda enflamatuar infiltratta baskın T lenfositler ve plazma hücreleri dikkati çekmiş, B lenfositlerin çok az olduğu gözlenmiştir. B hücreleri izlenmezken, baskın plazma hücrelerinin görülmesi ilginçtir. T hücrelerinin baskın oluşu, immünojenik patogenezin, en azından interstisyel sistitlerin bazılarında geçerli olduğunu düşündürmektedir.

İnterstisyel sistit patogenezinde Dr. David Lagunoff adlı araştırmacı inflammatuar temeli öne sürmektedir. Lökotrienler, kininler ve platelet agregating faktörlerin rol oynadığını söylemektedir. Dr. William D. Steers de mesanenin nörofarmakolojisi ve nörofizyolojisi ile hastalığın patogenezinin açıklamaya çalışmıştır. Mesanenin afferent innervasyonunda rol oynayan nöropeptid transmitterler araştırılmıştır. Bunlar substans-p, VIP, calitonin gene related peptid, peptid histidin izolozin, Galanin ve L-enkefalindir. Substans-P önemli olup, vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite,

mast hücre degranülasyonu yaparak mesane kontraksiyonu ve PNL'lerin migrasyonuna neden olmaktadır⁵.

İnterstisyel sistitli olgularda lamina propriadaki artmış sayıdaki mast hücrelerinin aktive olarak bazı metabolitler sekrete ettiği ve bu metabolitlerin sistit oluşumu ve devamında kritik rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan spesifik mast hücre belirleyicisi metil histamin, histaminin major metabolitidir. Ayrıca triptaz da interstisyel sistitli hasta idrarlarında yüksek oranda bulunmaktadır. Mast hücreleri birçok nöroinflammatuar hastalıkta ve geç faz allerjik reaksiyonlarda belirgin role sahiptir. Özellikle akciğer ve barsaklarda nötrofil, T ve B lenfositler, monosit ve eozinofillerin infiltrasyonunu başlatır. Bunun tersine T lenfositlerin salgıladıkları maddeler de mast hücrelerini aktive ederler³.

Ayrıca interstisyel sistitli olgulardaki ürotelial hücrelerin HLA-DR'yi yüksek oranda ekspresse ettikleri, daha az oranda da adezyon molekülü 1, interlökin1 alfa ve tümör nekroz faktör alfa ekspresse ettikleri gösterilmiştir⁸. Bu, özellikle HLA-DR hiperekspresyonu interstisyel sistit için spesifik olmamakla birlikte, bu hastalardaki biyopsi örneklerinde yararlı bir patolojik bulgu olabileceği belirtilmektedir. Bunlar da etiolojide otoimmün mekanizmaları düşündürmektedir.

Olgu sayımız, bir sonuca ulaşabilmek için oldukça azdır. Ancak interstisyel sistit tanısının klinik ve patolojik incelemelerin birlikte değerlendirilmesi ile mümkün olabileceğini düşünüyoruz. Olgularımızda T lenfositlerinin ve plazma hücrelerinin baskın oluşu, mast hücrelerinin bazı olgularda daha yoğun izlenmesi, diğer çalışmaların bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde interstisyel sistit patogenezinde immünojenik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Mast hücre aktivasyonunun interstisyel sistit nedeni mi, yoksa interstisyel sistite neden olan immün uyarının sonucu mu olduğu açık değildir. Ancak ülserli ve ülseriz formlarda klinik ve patolojik bulguların farklılığı, interstisyel sistitin birkaç farklı yoldan geliştiğini düşündürmektedir. Bu iki formun, daha geniş serilerde incelenmesi gerekmektedir.

interstisyel sistitin patogenezi üzerine histokimyasal ve immunhistokimyasal bir çalışma

KAYNAKLAR

1. Peterson RO. Inflammatory Disorders. In: Urologic Pathology. 2 nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:287-8.
2. Johansson SL, Fall M. Pathology of interstitial cystitis. Urologic Clinics of North America 1994; 21(1): 55-62.
3. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, Letouneau R, Ucci AA, Mearns EM. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis. J Urol 1995; 153: 629-36.
4. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJA. Interstitial cystitis in the Netherlands: Prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. J Urol 1995; 154: 2035-38.
5. Gillenwater and Wein. Summary of the National Institute of arthritis, Diabetes, digestive and kidney disease work shop on Interstitial cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29 1987. J Urol 1988; 140: 203-6.
6. Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: A heterogeneous syndrome. J Urol 1987; 137: 35-8.
7. Harrington DS, Fall M, Johansson SL. Interstitial cystitis: Bladder mucosa lymphocyte immunphenotyping and peripheral blood flow cytometry analysis. J Urol 1990; 144: 868-71.
8. Liebert M, Wedemeyer G, Stein JA, Washington R, Faerber G, Flint A et al. Evidence for urothelial cell activation in interstitial cystitis. J Urol 1993; 149: 470-73.
9. Dundore PA, Schwartz AM, Setnerjion H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. J Urol 1996; 155: 885-7.
10. Bancroft JO, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 150-51.
11. Taylor CR, Cote RJ. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist. In: Major problems in pathology series. Vol. 19. 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 421.