

## ÖZET

1991-1993 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na urge sendromu olarak tanımlanan pollakiüri, nokturi, urgency ve urge inkontinans yakınmaları ile başvuran hastalar; anamnez, fizik muayene, radyolojik ve mikrobiyolojik tetkikler, idrar-miktar sıklık çizelgesi, sistoskopi ve mesane biopsisi ve tam ürodinamik tetkik ile değerlendirildiler. Urge sendromunun çeşitli subgruplarındaki 12 hasta % 50 lik DMSO ile mesane lavajı tedavisine alındılar. 1-20 ay (ort.6.9 ay) süreyle takip edilen hastalarda DMSO tedavisinin sonuçları değişik semptom skorlama yöntemleri ile incelendi.

## SUMMARY

Patients with urge syndrome have been investigated by a full clinical, bacteriological radiological, urodynamic, endoscopic and histopathological evaluation in urodynamic unit of our department between 1991 and 1993. Among those 12 patients with various subdivisions of urge syndrome have been treated with 50 percent DMSO bladder instillation, and followed up during a 1-20 month period (average: 6.9 months). Results of DMSO treatment have been evaluated by different scoring systems.

## GİRİŞ

Alt üriner sisteme ait en sık görülen semptom grubu, urge sendromu adıyla tanımlanan pollakiüri, nokturi, urgency ve urge inkontinanstır (2). Urge sendromu 4 subgruba ayrılabilir.

1. Tanımlanabilen sebebi bulunan sensory

urge (örn.mesane tümörü, taş, infeksiyon, intersitisyel sistit (İS)).

2. Tanımlanabilen sebebi bulunan motor urge (a. Detrusor hiperrefleksi-açık nöropati varlığı, b. infravezikal obstrüksiyon)

3.Tanımlanabilen sebebi bulunmayan sensory urge.

4. Tanımlanabilen sebebi bulunmayan motor urge(2).

DMSO (Dimetil sulfoksit) ile mesane lavajı, intersitisyel sistitte uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavinin başarı oranı çeşitli çalışmalarda değişik olarak rapor edilmiştir (3). Bizde bu çalışmamızda, urge sendromunun değişik subgruplarındaki 12 hastaya DMSO uygulayarak sonuçlarını araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma DMSO uyguladığımız, yaşları 25-60 arasında değişen (ort.41) 12 hastayı (8 kadın, 4 erkek)içermektedir. Hastalar başvurdukları anda anamnez, fizik muayene (ürolojik ve jinekolojik), intravenöz pyelografi, idrar kültürü (Tbc dahil), idrar miktar-sıklık çizelgesi (F-V çizelgesi), sistoskopi ve mesane biopsisi ve tam ürodinamik tetkik ile değerlendirildiler.

Bu hastaların ortak özelliği, hepsinde semptomların 1-15 sene (ort.6 sene) gibi uzun süreli olması, idrar kültürlerinin steril kalması ve uygulanmış pek çok tedavi sistemine direnç göstermiş olmaları idi. İntravenöz pyelografi sistogram fazlarında, belirgin kapasite azalması hiç bir hastada saptanmadı. Semptomlar idrar miktar-sıklık çizelgesinden (F-V çizelgesi) Barker ve Fowler'in önerdiği iki ayrı skorlama yöntemi ile incelendi (TABLO 1) (1,4).

Tüm bu tetkikler sonucu, olguların 9 tanesi

Tablo 1:a

Semp.skoru	Pollakiüri	Nokturi	Suprapubik ağrı	Dizuri	Urgency	Analjezik
0	q>3 saat	o	yok	yok	yok	yok
1	q=2-3 saat	1-2	hafif	hafif	var	seyrek
2	q=1-2 saat	3-4	keskin	orta	kaçırma	her hafta
3	q<1	4	devamlı	aşırı	pedli	hergün

Tablo 1: b

Semp.Skoru	Ağrı derecesi	Pollakiüri	Nokturi	Urgency
0	yok	q>2 saat	1	yok
1	orta	q=1/2-2 saat	2-4	var
2	majör ya- kınma	q<1/2 saat	4	kaçırma

tanımlanabilen sebebi bulunan sensory urge (6 İntersitisiyel sistit, 3 kronik sistit), 3 tanesi de tanımlanabilen sebebi bulunmayan motor urge (3 detrusor instabilite) olarak sınıflandırıldı.

Bu hastalara 12-14 F-Foley kateter aracılığı ile 50 ml, % 50 lik DMSO çok yavaş intravezikal olarak uygulandı ve kateter alınarak 30 dakika sonra idrar yapmaları sağlandı. Bu tedavi 2 hafta aralarla 6 seans olarak uygulandı.

Tüm hastalar tedavi sonrası 1. ayda idrar kültürü ve F-V çizelgesi ile takibe alındılar. Hastaları tümünde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı tedavi öncesi ve sonrası takip edildi.

## SONUÇLAR

Urge Sendromu nedeni ile bize başvuran ve DMSO tedavisine alınan 12 hastanın tümünde tedavi tamamlandı. İntersitisiyel Sistit (IS) tanısı bulun 2 hasta, 30 dakikalık mesane lavajı süresini başlangıçta tolere edemediler, ancak ilerleyen seanslarda bir yakınmaları olmadı. Hastalarda 24-48 saat süreyle nefeste sarımsak kokusu ve semptomlarda aynı süre içinde geçici artışlar dışında bir yan etki saptanmadı. Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan tablolarında tedavi sonrası değişme olmadı.

F-V çizelgesinden tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptom skorları ve mesane kapasitelerinde değişimler tablo 2 de görülmektedir.

Tablo 2

Olgu	Tanı	BARKER' e göre		FOWLER'e göre		Mesane kapasiteleri (cc)	
		TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
NB	İS	13	4	4	2	150	22
EŞ	DI	10	3	4	1	260	260
İG	DI	6	1	3	0	400	500
ÜA	İS	15	6	7	3	100	200
EY	KS	8	6	4	3	540	500
NK	DI	8	6	3	2	330	300
AA	KS	6	4	3	1	450	250
HÇ	İS	12	2	3	0	100	300
AK		9	2	3	1	250	320
SK	İS	11	4	6	3	330	340
YA	KS	10	6	5	3	tesbit	edilemedi
MM	İS	14	4	5	1	130	200

276(ort) 308(ort)

İS:İntersitisiyel sistit, DI: Detrusor instabilite, KS: Kronik sistit, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Hastalar 1-20 ay arasında değişen sürelerde (ort.6.9 ay) takip edildiler. İntersitisiyel sistit tanısı ve uzun takip süreleri (9-20 ay) bulunan 3 hastada semptomların tekrarlaması üzerine 2. kür DMSO uygulamasına başlandı. Tedavi sonuçları her iki skorlama sistemine göre değerlendirildi

(tablo 3).

Tanı gruplarına göre hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorları her iki skorlama sistemine göre karşılaştırıldı ve semptomlardaki azalma oranları değerlendirildi. Burada dikkat çeken nokta İS li hastalardaki belirgin semptomatik iyileşmedir (tablo 4).

**Tablo 3:a**

	Tedavi sonrası skor	Hasta sayısı	Oran
İyi	0-1	1	%8.3
Orta	2-3	4	%33
Kötü	4	7	%58.7
<b>Toplam</b>		<b>12</b>	<b>%100</b>

**Tablo 3:b**

	Tedavi sonrası skor	Hasta sayısı	Oran
İyi	0	2	%17
Orta	1-2	6	%50
Kötü	3	4	%33
<b>Toplam</b>		<b>12</b>	<b>%100</b>

**Tablo 4:**

	BARKER		FOWLER		Semptomlarda azalma %	
	TÖ	TS	TÖ	TS	B	F
İS	9-15(12.3)	2-6(3.6)	3-7(4.6)	0-3(1.5)	%71	%67
DI	6-10(8)	3-6(3.3)	3-4(3.3)	1-2(1.3)	%58.7	%60
KS	6-10(8)	4-6(5.3)	4-5(4)	1-3(2.3)	%33.7	%42.5

İS: İnterstitisiyel Sistit, DI:Detrusor Instabilite, KS: Kronik Sistit B: Barker Sınıflaması, F: Fowler sınıflaması, (ortalama değer) TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

## TARTIŞMA

Urge sendromu subgruplarında yer alan İS tedavisinde, 70 yıldır pek çok tedavi yöntemi geliştirilmiştir, ancak bunlardan bir bölümü şu anda uygulama yeri bulabilmektedir (5). İntravezikal DMSO instilasyonu bunlardandır (5).

DMSO endüstride çözücü olarak kullanılmasına rağmen, bilinen etki mekanizmaları nedeniyle İS'te uzun zamandır önemli bir tedavi seçeneğidir (3) (tablo5).

**Tablo 5:**

DMSO(Dimetilsulfoxit)'in farmolojik özellikleri (3)
1. Membran penetrasyonu
2. Bazı ilaçların absorpsiyonunu artırması (örn.steroid)
3. Antienflamasyon
4. Kollajenin eritilmesi
5. Adalede gevşeme sağlaması
6. Analjezi
7. Mast hücrelerinden histamin deşarji.

Bugüne dek yapılan toksikolojik çalışmalarda düşük sistemik toksisite tespit edilmiştir. Başlangıçta deney hayvanlarında mercek refrakter indeksinde değişiklik olmuştur, ancak insanlarda bu yan etkiye rastlanmamıştır (3). DMSO en fazla böbrekten değişmeden atılırken küçük bir bölümü dimetilsülfit (DMS) şeklinde ekspirasyonla akciğer aracılığı ile atılır. Bu nedenle hastaların nefeslerinde sarımsak kokusu benzeri bir koku oluşmaktadır (3).

İlk klinik çalışmalar, suprapubik topikal uygulama şeklindeki daha sonra intravezikal instilasyon uygulamasına geçilmiş ve ilk çalışmalarda % 75 e varan olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanında etkinin ve komplikasyonların direkt konsantrasyon (optimum % 50) ve mesane içinde kaldığı süre ile ilişkisi belirlenmiştir (3).

Steward ve Ark.'nın ilk raporlarının ardından bu konuda aynı grubun ve diğerlerinin (tablo 6) değişik başarı oranları veren çalışmaları olmuş ve 6-24 ay süren takiplerde tedaviye cevap yüzdesi % 53-80 arasında değişmiştir (3). Cevap olarak alınan kriterler çalışmalarda farklı olduğundan karşılaştırma güçleşmektedir. İlk çalışmaların ak

	Hasta sayısı	Protokol	Semptomatik rahatlatma	Kapasite artışı	Endoskopik iyileşme	Takip süresi (ay)	Nüks	İdame tedavisine yanıt
Stewart ve Shirley (1976)	46	2haftada bir	%74	%77	%82	-	-	-
Shirley ve ark. (1978)	114	2haftada bir	%67	%85	%85	>12	-	-
Ek. ve ark (1978)	17	2haftada 1x4	%71	%17	%0	18-48	%25	-
Fowler (1981)	20	2haftada 1x6	%85	%22	%0	11	%36	%100
Sant ve ark. (1985)	22	2haftada 1x4	%68	-	-	24	%40	%93
Matthews ve ark. (1986)	30	2haftada 1x3	%77	%0	%0	12	%30	%43
Perez-Marrero ve ark. (1986)	30	2haftada 1x4-8	%53	%93	-	6	-	-
Biggers (1986)	10	gerektiğinde	%90	-	-	6 - 24	-	-

Not: İlk iki çalışmada DMSO uygulaması gerektiğinde tekrarlanmıştır. Son çalışmada da hasta gerektiğinde self kateterizasyon ile DMSO uygulanmıştır.

sine mesane kapasitelerinde belirgin bir artış ve endoskopik görüntülerde genelde önemli iyileşme saptanmamıştır (3). Bu konudaki kontrollü tek çalışmada ise, plasebo kontrollerde ürodinamik iyileşme % 43 olarak tespit edilirken, bu oran DMSO kullananlarda % 93 e ulaşmıştır. Bu çalışmada önemli diğer bir nokta ise, başlangıçta plasebo alanların DMSO ya ürodinamik iyileşme ile yanıtlarının, primer DMSO tedavisi alanlara nazaran daha düşük seyretmesidir (3,5)

Değişik serilerde semptomların tekrarlama oranları yaklaşık % 35 tir ve bu oranın % 79 u tedavinin devamına cevaplardır (3). Bu nedenle klasik instillasyon yöntemi yerine Biggers tarafından intermitan self kateterizasyon ile DMSO tatbiki ortaya atılmış, DMSO ile hidrokortizon veya triamcinolon, sodyum bikarbonat ve heparin ilavesi ile oluşturulan kokteyller önerilmiştir(5).

Semptomlardaki iyileşmeyi değerlendirdiğimiz ve Barker'in önerdiği birinci skorlama sisteminde (tablo3 a) iyi-orta olarak değerlendirdiğimiz iyileşme oranı % 41.3 civarındadır. Bu oran Barker'in kendi çalışmasında % 80 olarak tespit edilmiştir (1). İkinci skorlama sistemine (Fowler) göre ise (tablo 3 b) semptomlarda iyileşme % 67 oranındadır. Fowler kendi çalışmasında değerlendirmeyi, hastaların % 95 oranında belli oranda faydalandığı şeklinde belirtmiştir(4). Hastaların semptomları çok aşırı düzeyde olduğunda değerlendirmede kullanılan skorlama bunu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Tedavi sonrası başarı oranı bu nedenle düşük tespit edilmektedir.

Tablo 4'te hastalık gruplarına göre DMSO tedavisi öncesi ve sonrası semptom skor farkları

incelenmiş ve intersitisiyel sistit grubunda azalmanın % 71-%67, detrusor instabilite grubunda % 58.7-%60, kronik sistit grubunda ise % 33.7-%42.5 olduğu görülmüştür.

Hastaların yakınmalarının uzun süreli olması ve uygulanan tüm tedavilere dirençli olduğu düşünülmürse özellikle intersitisiyel sistit ve detrusor instabilite grubunda tedaviye aldığımız yanıtlar başarılı sayılabilir. Detrusor instabilite grubunda DMSO tedavisine literatürde rastlamadık. Olgu sayısı artırılarak detrusor instabilite de bir tedavi alternatifi olup olmadığına karar verilebilir.

İnterstitiyel sistit tanısının sıklıkla atlandığı bir gerçektir. Urge sendromunun iyi değerlendirilmesiyle intersitisiyel sistit tanısı konulduğunda DMSO tedavisinin güvenli, ucuz ve uygulamasının göreceli olarak kolay olması nedeniyle, iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Barker, S.B., Matthews, P.N., Philip, P.F., Williams, G.: Prospective study of intravesical Dimethylsulfoxid in the treatment of Chronic İnflammatory Bladder Disease. Br. J.Urol., 59:142-144, 1987.
2. Mundy A.R., Stephenson, T.P.: The Urge Syndrome. Urodynamics, first edition, Churchill Livingstone. Ch 21: 212-228, 1984.
3. Sant, G.R.: Intravesical % 50 Dimethylsulphoxide (Rimso-50) in Treatment of İnterstitiyel Cystitis. Urol. 19.4:17-21,1987.
4. Fowler, J.E.: Urinary Tract İnfection and İnflammation. Year Book of Medical Publishers Inc. 294-301, 1990.
5. Messing, E.M.: İnterstitiyel Cystitis and Related Syndromes. Campbell's Urology, 6 th edition, W.T. Saunders, Vol 1: 982-1005, 1992.