

# Kimyasal Sistit Modelinde Dekspantenol'un Koruyucu Etkisinin Klinik Pratikte Kullanılan Kondroitin Sülfat ve Hyaluronik Asit ile Karşılaştırılması

## Comparison of the Protective Effect of Dekspanthenol in a Model of Chemical Cystitis with Chondroitin Sulfate and Hyaluronic Acid Used in Clinical Practice

Caner ÖLMEZ<sup>1</sup>, Mehmet KUTLU DEMİRKOL<sup>2</sup>, Muhammet SEYİTHANOĞLU<sup>3</sup>, Sezen KOÇARSLAN<sup>4</sup>, Faruk KÜÇÜKDURMAZ<sup>5</sup>, Sefa RESİM<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>4</sup> Memorial Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>5</sup> Sanko Üniversitesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bir kimyasal sistit hayvan modelinde intravezikal dekspantenol kullanımının mesane histolojisi ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini klinik pratikte kullanılan kondroitin sülfat ve hyaluronik asit ile karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Her grupta 8 adet rat olacak şekilde 40 adet Wistar Albino rat 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar; kontrol, kimyasal sistit (CC), CC+dekspantenol, CC+kondroitin sülfat ve CC+hyaluronik asit grupları olarak belirlendi. Deneysel sistit modeli intravezikal hidroklorik asit (0.2 mL of 0.4 NHCl) instilasyonu ile sağlandı. Kontrol grubundaki sıçanlara sadece %0.9 NaCl instilasyonu yapıldı. Tedavi gruplarından CC+dekspantenol grubuna 500 mg/kg Dekspantenol içeren 2 mL %0.9 NaCl solüsyonu, CC+kondroitin sülfat grubuna 2 mL kondroitin sülfat (%0.2) ve CC+hyaluronik asit grubuna 2 ml hyaluronik asit(%0.5) instile edildi. Tedavi gruplarına verilen bu ajanlar dört hafta boyunca haftada iki kez uygulandı. CC ve kontrol gruplarında da benzer stres oluşturmak için aynı süre boyunca %0.9 NaCl instilasyonu yapıldı. Tedavilerin bitiminden bir gün sonra abdominal insizyon ile sistektomi yapıldı. Kalplerinden kan alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Mesane dokusu histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Serumda ve dokuda malondialdehit (MDA), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve prolidaz değerlerine bakıldı.

**Bulgular:** Dokuların histopatolojik incelenmesinde dekspantenol tedavisi alan grubun lökosit sayısının sistit grubuna göre azaldığı görüldü ( $p<0.05$ ). Ancak bu düzelmeye diğer tedavi gruplarına kıyasla daha düşük idi. Kontrol ve sistit gruplarının doku MDA değerleri arasında anlamlı fark mevcut iken, serum MDA, serum prolidaz ve serum ve doku SOD değerleri arasında farklılık yoktu. Sistit grubuna göre her üç tedavi grubunun serum ve doku MDA ve serum prolidaz değerlerinin azaldığı, serum ve doku SOD değerlerinin arttığı görüldü ( $p>0.05$ ). Tedavi gruplarının MDA, SOD ve prolidaz değerlerindeki bu olumlu düzelmeye ile sistit oluşturulmayan kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığı görüldü.

**Sonuç:** İnterisyel sistit modelinde dekspantenolün klinikte kullanılan mevcut ajanlar gibi oksidatif stresi azaltması, anti-oksidatif etkiyi artırması, doku düzeyindeki enflamasyonu baskılaması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle gelecekte interisyel sistitte tek başına yada kombine tedavide yer bulacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Dekspantenol, Hyaluronik asit, İntravezikal tedavi, Kimyasal sistit, Kondroitin sülfat

### Abstract

**Objective:** Interstitial cystitis (IC), also known as bladder pain syndrome (BPS), is a type of chronic suprapubic pain that symptoms include feeling the need to urinate right away and needing to urinate often. Dekspanthenol, a derivative of pantothenic acid (vitamin B5) is decreased the oxidative stress and inflammation besides that has been indicated positive effect of healing wound. In our study, we aim to compare the effects of Dekspanthenol on inflammation and oxidative stress in the bladder to chondroitin sulfate and hyaluronic acid which used routinely intravesical agents treatment of IC.

**Materials and Methods:** Forty Wistar Albino rats were used as a sample and divided five groups which were determined control, chemical cystitis (CC), CC+Dekspanthenol, CC+chondroitin sulfate and CC+hyaluronic acid groups. The chemical cystitis model was obtained with an intravesical instillation of hydrochloric acid (0.2 mL of 0.4 NHCl) and in control group rats were applied the only 0.9% NaCl. The CC+Dekspanthenol group were treated with 2 mL 0.9% NaCl solution containing 500 mg/kg Dekspanthenol. The CC+chondroitin sulfate group were treated with 2 mL chondroitin sulfate (0.2%) and the CC+hyaluronic acid group were treated with 2 ml hyaluronic acid (0.5%). These agents were applied for that three treatment group twice a week for four weeks. Additionally, the 0.9% NaCl installation was performed for the same period to achieve similar stress in CC and control groups. All rats were performed to cystectomy with an abdominal incision and blood sample were taken from their hearts one day after the end of the treatments. Histopathological assessments were done on bladder tissue and malondialdehid (MDA), Superoxide Dismutase (SOD) and prolidase values were defined in blood samples.

**Results:** It was detected that the leukocyte count of the group treating with Dekspanthenol decreased compared to the cystitis group in the histopathological examination of the tissues ( $p<0.05$ ). However, this improvement was less than the other treatment groups. There was a significant difference between the tissue MDA values of the control and cystitis groups, but there was no difference between serum MDA, serum prolidase, and serum and tissue SOD values. The serum and tissue MDA and serum prolidase values decreased and serum and tissue SOD values increased in all three treatment groups compared to the cystitis group ( $p>0.05$ ) and with this improvement in MDA, SOD and prolidase values of the treatment groups, it was observed that they approached the levels in the control group without cystitis.

**Conclusions:** The Dekspanthenol treatment reduces oxidative stress, increases anti-oxidative effect and suppresses inflammation at tissue level in the interstitial cystitis model. We believe that Dekspanthenol will be used alone or in combination therapy in interstitial cystitis in the future, because of that it effects were similar like the current agents used in the clinic and cost-effective.

**Keywords:** Chemical cystitis, Chondroitin sulfate, Dekspanthenol, Hyaluronic acid, Intravesical treatment

**Yazışma Adresi:** Caner ÖLMEZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

**Telefon:** 05534692600 **e-mail:** canerolmez@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-7708-2038, 0000-0003-1678-9889, 0000-0002-8027-7549, 0000-0002-3512-1588, 0000-0002-7946-6916,

0000-0003-1652-4792

**Geliş tarihi:** 25.04.2022

**Kabul tarihi:** 03.06.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1103138

## GİRİŞ

İntertisyel sistit (İS) ya da ağrılı mesane sendromu (AMS) 2002 yılında Uluslararası Kontinans Derneği tarafından mesane dolumu ile ilişkili bir suprapubik ağrı ve üriner enfeksiyon ya da diğer bariz patolojilerin yokluğunda eşlik eden gündüz ya da gece sık idrara çıkma şikayetlerini içeren bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (1). İnteristisyel sistit/Mesane Ağrı Sendromu; tanım olarak Ürodinami ve Kadın Ürolojisi Derneği'nin (SUFU) 2009 yılında yaptığı bir tanım olup, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından 2002 yılında "Ağrılı Mesane Sendromu (AMS)" ve daha sonra "Avrupa İnteristisyel Sistit Çalışma Derneği (ESSIC)" tarafından 2008 yılında "Mesane Ağrı Sendromu (MAS)" olarak adlandırılmıştır (2). Yapılan çalışmalar İS/MAS'ın tek bir nedene bağlı olmadığı düşüncesi doğurmuş ve bu semptom kompleksine enfeksiyon, enflamasyon, otoimmün mekanizmalar, mast hücre aktivasyonu, ürotelyal glikozaminoglikan (GAG) tabakası kaybı, hipoksi ve santral nörolojik mekanizmalar gibi birden fazla yolağı etkileyen multifaktöriyel bir etiyolojinin sebep olduğu fikrine varılmıştır (3,4). İntertisyel sistitin günümüzde henüz kesin tedavisi bulunamamıştır. İntravesikal tedavide defektif GAG tabakası onarımı için hyaluronik asit (HA) ve kondrotin sülfat (KS) kullanımı bilinen tedavilerdendir. KS, GAG tabakasında bulunan bir proteoglikandır ve mesane mukozası bütünlüğü için önemli bir bileşendir. Mesanede GAG tabakasının yerine geçerek etki gösteren intravezikal bir ilaçtır. GAG tabakasında doğal olarak bulunan diğer bir madde olan HA'nın da GAG tabakasında onarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. HA'nın işeme sıklığını ve ağrıyı %70'e yakın azalttığı ve 20 haftaya yakın etkisinin sürdüğü bildirilmiştir (5). Dekspantenol, B vitamini faktörü olan pantotenik asitin alkol şeklidir. Provitamin B5 olarak da bilinmektedir. Dekspantenol %2.5'lük konsantrasyonlarda merhem, emülsiyon veya solüsyon şeklinde deride ve mukozal lezyonlarda tedavi amaçlı kullanılır. Hayvan deneylerinde pantotenik asitin oral kullanımı ve dekspantenolün yüzeysel uygulanması cilt yaralarının kapanmasını hızlandırmaktadır. İnsan cilt kültüründe yapay olarak oluşturulan yaraya kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş ve sonuca bakıldığında hücre migrasyonunun ve yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (6). Yenidoğan ratlarda dekspantenolün akut akciğer hasarı üzerine etkisini saptamak amacıyla yapılan bir araştırma sonucuna göre dekspantenol kullanımı ile hayvanlarda akut akciğer hasarı şiddeti, amfizematöz değişiklikler ve oksidatif stres ve iflamasyon azalmıştır (7).

Oksidatif stres belirteçlerinden malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünü olup kimyasal olarak aktiftir. Hücre ve dokulara kolayca diffüze olarak proteinlere zarar verebilir. Üç ya da daha fazla

çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Antioksidan belirteç olan süperoksit dismutaz (SOD) ise Süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünde rol oynar. Hemen hemen tüm canlılarda bulunan ve süperoksit gibi oldukça güçlü bir radikal etkisini ortadan kaldıran SOD'un, canlılarda yaşamsal fonksiyonlar açısından önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). Kollajen yapısında yüksek miktarda bulunan kollajen ve prokollajen yıkımında etkili olan prolidazın kollajen döngüsü hızlandığında enzim aktivitesi artar. Ayrıca büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda, yara iyileşmesinde, iltihaplanmada ve anjiyogenezde önemli rol oynar.

Bu çalışmada kimyasal sistit modelinde uyguladığımız dekspantenol ile klinikte rutin olarak kullanılan intravezikal ajanlardan kondroitin sülfat ve hyaluronik asitin mesanede enflamasyon ve oksidatif strese etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hayvanlar ve Çalışma Dizaynı

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:10.08.2016, Karar No:08, Oturum:2016/08). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Denek olarak sağlıklı, Wistar Albino cinsi dişi, ağırlığı 250-350 gr olan ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan ratların hepsi preoperatif ve postoperatif sabit sıcaklık ve nem ortamında tutuldu ve standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Çalışmada toplam 40 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı.

Her grupta 8 adet rat olacak şekilde 40 adet Wistar Albino rat 5 gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu, grup II sadece kimyasal sistit oluşturulan grup ve grup III, IV ve V kimyasal sistit+tedavi grupları olarak belirlendi. Kimyasal sistit+tedavi gruplarındaki (Grup III, IV ve V) intravezikal tedaviler sırasıyla dekspantenol, kondroitin sülfat ve hyaluronik asit idi.

Anestezi için intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazinin uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara sistit gruplarındakine benzer stresi oluşturmak için sadece %0.9 NaCl instilasyonu yapıldı. Deneysel sistit modeli intravezikal hidroklorik asit (0.2 mL of 0.4 N HCl) instilasyonu ile sağlandı. İnstilasyon mesaneye gönderilen 24 gauge iğne kılıfı ile idrarın aspire edilmesi sonrası HCL instilasyonu ile sağlandı ve kılıf 5 dakika üretrada tutuldu. İğne kılıfının yerleştirilmesi ve idrarın aspire edilmesi sonrası 3. gruba 500 mg/kg Dekspantenol içeren 2 mL %0.9 NaCl solüsyonu, 4.

gruba 2 mL kondroitin sülfat (%0.2) ve 5. gruba 2 mL hyaluronik asit (%0.5) instile edildi. Her instilasyon kılıfı kaçıışı engellemek için kılıf 10 dakika mesanede tutuldu. Tedavi gruplarında kimyasal sistit sonrası ajanlar dört hafta boyunca hafta iki kez instile edildi. Kontrol ve kimyasal sistit grubuna da benzer stresi devam ettirmek için haftada 2 kez %0.9 NaCl verildi. Tedavilerin bitiminden bir gün sonra abdominal insizyon ile sistektomi yapıldı, kalplerinden kan alındıktan sonra ratlar 50 mg/kg yüksek doz ketamin verilerek sakrifiye edildi. Mesane dokularının bir kısmı histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaldehitte saklandı. Kanlar ve kalan mesane dokuları biyokimyasal değerlendirme için -80 derecede saklandı. Çalışmada doku örneklerinin incelenmesi planlandığından idrar örnekleri değerlendirilmeye alınmadı.

### Histopatolojik Değerlendirme

Doku örnekleri alınıp parafine yatırıldı. Hematoksin-eosin (H&E) ile boyanıp inflamatuvar değişiklikler ve lökosit sayıları, toluidine blue ile de mast hücreleri değerlendirildi. Slayt görüntülemesi için Olympus BX50 ışık mikroskobu ve OlympusPM10SP fotoğraf makinesi kullanıldı. İntravezikal instilasyon sonrası lökosit infiltrasyonunun şiddetini değerlendirmek amacıyla her bir spesmen on eşit alanda incelendi, lökosit infiltrasyonu her alanda 200 büyütme ile değerlendirilip aşağıdaki skalaya göre değerler verildi.

0: Ekstravasküler lökosit yok,

1: <20 lökosit

2: 20–45 lökosit

3: > 45 lökosit

Elde edilen toplam değer 100 ile çarpılarak lökosit sayısı hesaplandı. Mast hücre sayısı da 200 büyütme ile değerlendirildi, her bir spesmenin rastgele 10 alanında sayılan hücre sayısının ortalaması alınarak mast hücre sayısı hesaplandı.

### Biyokimyasal Değerlendirme

Dokuda postmitokondrial fraksiyonda SOD aktivitesi belirlendi. Doku homojenatlarında MDA düzeyleri belirlendi. Elde edilen serumlarda SOD aktiviteleri ve MDA düzeyleri ölçüldü. Serum prolidaz aktivitesi glisin L-prolin'in substrat olarak kullanıldığı spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 22 for Windows (IBM, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde ifade

edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma için One Way ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Deneklerin ortalama ağırlıkları grup I, grup II, grup III, grup IV ve grup V için sırasıyla  $250 \pm 30$  g,  $200 \pm 30$  g,  $220 \pm 30$  g,  $220 \pm 20$  g olarak ölçüldü. Gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışma sırasında anestezi ve diğer nedenlerden dolayı grup I'den 1 rat, grup III'ten 3 rat, grup IV'ten 1 rat, grup V'ten 1 rat olmak üzere toplam 6 rat öldüğü için çalışma 34 ratla tamamlandı. Kontrol grubunda lökosit ve mast hücre infiltrasyonu izlenmemişken; en fazla lökosit infiltrasyonu sistit grubunda izlendi (**Şekil 1a-1b**). Tedavi gruplarında lökosit infiltrasyonu daha azken mast hücre infiltrasyonu değişkenlik gösterdi. Dekspantenolun diğer tedavi ajanlarından daha az olmak üzere lökosit hücre infiltrasyonunu kısmen baskıladığı görüldü ( $p < 0.05$ ) (**Şekil 2a-2b**). Grupların ortalama lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması **Tablo 1**'de sunulmuştur.

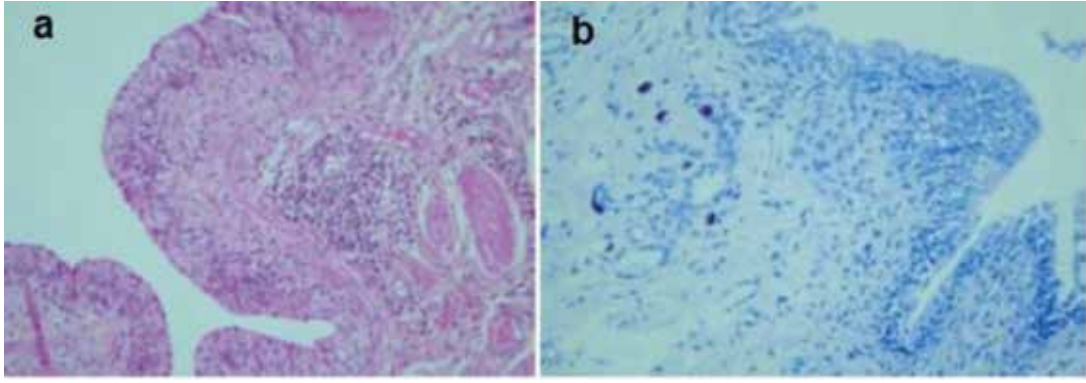
Grupların serum MDA ortalama değerleri; kontrol grubu için  $17.9 \pm 3.12$  nmol/ml, sistit grubu için  $23.52 \pm 4.1$  nmol/ml, kondroitin sülfat grubu için  $19.97 \pm 1.0$  nmol/ml, hyaluronik asit için  $19.92 \pm 3.4$ , dekspantenol grubu içinse  $20.15 \pm 4.5$  nmol/ml olarak hesaplandı. Serum MDA düzeyinin sistit grubunda arttığı tedavi gruplarında ise azaldığı görüldü. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p = 0.075$ ).

Kontrol, sistit, KS, HA, Dekspantenol gruplarının ortalama doku MDA düzeyleri sırasıyla  $34.48 \pm 3.9$  nmol/g,  $49.79 \pm 5.6$  nmol/g,  $37.21 \pm 6.2$  nmol/g,  $39.98 \pm 10.6$ ,  $41.53 \pm 6$  nmol/g olarak hesaplandı ( $p = 0.003$ ). Serumda anlamlı bir fark gözlenmemesine karşın doku incelemesinde yapılan post-hoc analizinde farklılığın kontrol grubu ile sistit grubu arasında olduğu görüldü ( $p = 0.001$ ).

Serum SOD ortalama değerleri; kontrol grubu için  $486.34 \pm 56.5$  U/ml, sistit grubu için  $432.89 \pm 44.0$  U/ml, kondroitin sülfat grubu için  $474.33 \pm 51.2$  U/ml, hyaluronik asit için  $464.78 \pm 89.3$  U/ml, dekspantenol grubu içinse  $455.99 \pm 31.4$  U/ml olarak hesaplandı. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Mesane doku SOD ortalama değerleri; kontrol grup için  $793.74 \pm 75.4$  U/ml, sistit grubu için  $713.51 \pm 65.6$  U/ml, kondroitin sülfat grubu için  $763.13 \pm 30.7$  U/ml, hyaluronik asit için  $766.79 \pm 74.4$  U/ml, dekspantenol grubu içinse  $744.51 \pm 37.5$  U/ml olarak hesaplanmıştır.

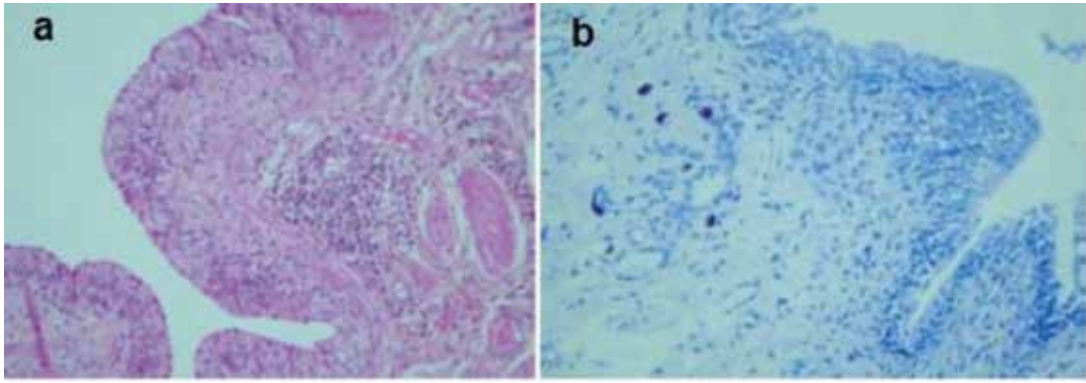




**Şekil 1.** Sistit grubu mesane örneklerine ait kesitlerde izlenen lökosit ve mast hücre infiltrasyonu.

(a:H&E X200 objektif, b: Toluidin Blue Histokimyasal boyası X200 objektif).

Sistit grubunda ise mesane örneklerine ait kesitlerde ortalama 30-35 lökosit hücre infiltrasyonu ve 8 mast hücre infiltrasyonu izlenmiştir.



**Şekil 2.** Dexpanthenol grubu, mesane örneklerinde lökosit ve mast hücre infiltrasyonu

(a:H&E X200 objektif, b: Toluidin Blue Histokimyasal boyası X200 objektif) Dekspanthenol grubunda mesane örneklerine ait kesitlerde ortalama 20-25 lökosit hücre infiltrasyonu ve 10 mast hücre infiltrasyonu izlenmiştir.

**Tablo 1. Grupların ortalama lökosit ve mast hücre sayılarının karşılaştırılması**

Hücre sayısı	Kontrol	Sistit	Kondroitin sülfat	Hyaluronik asit	Dekspanthenol	p
Lökosit	0	31.87±2.48	12.0±2.0	12.7±1.7	21.0±1.6	<0.05
Mast	0	8.0±1.5	8.0±0.7	8.0±1.6	10.0±1.4	<0.05

Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Kontrol, sistit, KS, HA, Dekspanthenol gruplarının ortalama serum prolidaz düzeyleri sırasıyla 956.9±129.4, 1262±155.6, 1083.9±389, 1155.6±176.9, 1097.6±388.3 (U/L) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Yeterli doku örneği olmadığından dolayı prolidaz sadece serum düzeyinde çalışılmıştır. Grupların serum ve doku MDA, SOD, prolidaz değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 2**'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Kimyasal sistit modeli oluşturulan birçok deneyde HCL, sukralfat, protamin sülfat ve siklofosamid gibi ajanların kullanılmıştır (9,10). Lökosit ve mast hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde oluşturulan modellerde sistite benzer bulguların saptandığı görülmüştür. Lökosit ve mast hücre aktivasyonu değerlendirildiğinde oluşturulan modellerde sistite benzer bulguların saptandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda sistit modeli için HCL asit kullanılmış ve sonuçlar histopatolojik ve biyokimyasal analizler neticesinde değerlendirilmiştir.

**Tablo 2. Grupların serum ve doku MDA, SOD, prolidaz değerlerinin karşılaştırılması**

	Kontrol	Sistit	Kondroitin sülfat	Hyaluronik asit	Dekspanthenol	p
Serum MDA (nmol/ml)	17.9±3.12	23.52±4.1	19.97±1.0	19.92±3.4	20.15±4.5	0.075
Doku MDA (nmol/g)	34.48±3.9	49.79±5.6	37.21±6.2	39.98±10.6	41.53±.6	0.003
Serum SOD (U/ml)	486.3 ±56.5	432.8 ±44.0	474.3 ±51.2	464.7 ±89.3	455.9 ±31.4	0.480
Doku SOD (U/ml)	793.7 ±75.4	713.5 ±65.6	763.1±30.7	766.7±74.4	744.5±37.5	0.220
Serum Prolidaz (U/L)	956.9±129.4	1262±155.6	1083.9±389.5	1155.6±176.9	1097.6±388.3	0.270

MDA: Malondialdehit, SOD: Süperoksit dismutaz

Mast hücreleri İS ile sıklıkla ilişkili olup hem İS patogeneğinde rol almaktadır hem de tanı koymada bir marker olarak kullanılmaktadır. Diğer mediatörlerin yanı sıra mast hücrelerinden dokulara histamin salgılanır. Histaminin salınımı İS'de görülen bulgular olan ağrı, hiperemi, fibroze sebep olur. İS hastalarında mesane mast hücre sayısında değişim, fonksiyon ve yerleşme olarak farklılık olup olmadığıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ürotelyal hücrelerdeki mast hücre sayısındaki artış etiyolojiden bağımsız olarak genel bir inflamatuvar hücre reaksiyonunun bir parçası olarak görülse de bu durum İS için spesifik bir bulgu değildir (11) İnterstisyel sistitte mast hücrelerinin rolüne ait farklı görüşler bulunmaktadır (12). Kontrollere oranla İS'li hastalarda mast hücre sayısı artışı bildirilse de diğer mesane hastalıkları ile karşılaştırıldığında durum tartışmalıdır (12). İS'te mast hücrelerinin sayıca artışından çok aktivasyonu (degranülasyon göstermesi) ayırt edici bir özellik olarak düşünülmektedir. Teoharides'in İS'te mast hücrelerinin aktivasyonuna dair ışık ve elektron mikroskopik çalışması ile yapılan başka bir çalışmanın sonucu mesane hasarı grubunda gözlenen mast hücre artışı ve degranülasyonu ile uyumludur (11,13). Buna göre mast hücre sayısında her zaman artış olmayabileceğini daha çok aktivasyonunun artışının daha önemli olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda dekspantenol tedavisi alan grubun lökosit sayısının sistit grubuna göre azaldığı izlenmiştir. Ancak bu düzelme diğer tedavi gruplarına kıyasla daha düşüktür. İntravezikal dekspantenol dozumuzun belki de yeterli olmadığı daha yüksek dozun gerekli olabileceği düşünülebilir. Mast hücre sayısının ise diğer tedavi gruplarına göre yüksek olduğu izlenmiştir.

Hayvan deneylerinde pantotenik asitin oral kullanımı ve dekspantenolün yüzeysel uygulanması cilt yaralarının kapanmasını hızlandırmaktadır. İnsan

cilt kültüründe yapay olarak oluşturulan yaraya kalsiyum-D-pantotenat eklenmiş ve sonuca bakıldığında hücre migrasyonunun ve yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (14). Verse ve ark.'nın dekspantenolü nazal sprey olarak kullandığı bir çalışmada dekspantenolün mukosilier klirensi arttırdığı gözlenmiştir (15). Oofektomize ratlarda östrojen tedavisine eklenen melatonin ve dekspantenolün antioksidan parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiş fakat dekspantenol alan grupta MDA düzeyinin düştüğü SOD düzeylerinin ise arttığı izlenmiştir. Bu sonuca göre tedavinin oksidatif hasar oluşumunu azalttığı şeklinde yorumlanmıştır (16). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da sistit grubuna göre tedavi gruplarında oksidatif parametre düzeylerinin azaldığı, antioksidatif parametre düzeylerinin arttığı görülmüş ve bu değişikliklerin anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Ancak tedavi gruplarının oksidatif ve antioksidatif parametrelerindeki bu olumlu düzelme ile sistit oluşturulmayan kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığı görüldüğü için verilen tedavilerin etkili olduğu sonucuna varılabilir.

Kondroitin Sülfat GAG tabakasında bulunan bir proteoglikandır. Mesanede GAG tabakasının yerine geçerek etki gösterir. Özellikle mesanenin iç yüzeyinin üzerinde bulunan GAG tabakasının geçici olarak yerini alması için geliştirilmiştir. Hyaluronik asit ise, GAG tabakasında doğal olarak bulunan bir maddedir. Heparin ve pentazon polisülfat gibi GAG tabakasını onarıcı etkisi olduğu sanılmaktadır. Çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada %2 sodyum kondroitin sülfat 6 hafta intravezikal uygulanmış, sonrasında 4 ay boyunca her ay verilmiş ve herhangi bir komplikasyon olmamıştır. Yapılan başka bir büyük çalışmada ise tüm kronik sistit tiplerine haftalık 8 uygulama şeklinde kondroitin sülfat uygulanmış işeme sıklığında ve gece idrara çıkmada

azalma, volüm artışı olduğu gözlenmiştir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında hyaluronik asit ile birlikte kondroitin sülfat tedavisi ve kontrol grubunda antibiyotik tedavisi verilen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışma sonucunda 12 ay sonunda deneysel olarak idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olmayan hasta oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (17). Benzer şekilde tekrarlayan İYE'si olan kadınlarda hyaluronik asit ile kondroitin sülfatın intravezikal damlatılmasını plasebo ile karşılaştıran prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma sonucunda hyaluronik asit ile kondroitin sülfat 12 aylık bir süre boyunca semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirirken, ciddi yan etkiler olmaksızın İYE oranını önemli ölçüde azaltmıştır (18). Bizim çalışmamızda da hyaluronik asit ve kondroitin sülfat verilen gruplarda sistit grubuna göre lökosit sayılarında anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kondroitin sülfat veya hyaluronik asit alan gruplarda doku ve serum MDA değerinin sistit alan gruba göre azaldığı SOD değerlerinin ise arttığı görülmüştür. Ayrıca sistit modelinde intravezikal hyaluronik asit veya kondroitin sülfatın dekspananol ile karşılaştırıldığı bir çalışmanın literatürde olmaması da araştırmamızın diğer orijinal yönüdür.

Prolidaz kollajen yapısında yüksek miktarda bulunur ve kollajen ve prokollejen yıkımında etkilidir. Kollajen döngüsü hızlandığında prolidazın enzim aktivitesi artar. Sistit grubunda artmış doku hasarına bağlı enzim aktivitesi hızlanmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmasa da serum prolidaz düzeyi kondroitin sülfat ve hyaluronik asit alan gruplara benzer şekilde dekspananol grubunda sistit grubuna göre düşük izlenmiştir. Yeterli mesane dokusu olmadığından enzim düzeyi sadece serumda bakılabilmıştır. Literatürde intravezikal tedavide kullanılan ajanların prolidaz üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışma bulunmadığından çalışmamız bu yönüyle ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda denek sayımızın az olması, kullanılan dekspananol dozunun düşük kalması deneyimizin kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda, dekspananol tedavisi alan grupta inflamatuvar parametrelerden serum ve doku MDA düzeylerinde azalma izlenmiş, antiinflamatuvar parametrelerden serum ve doku SOD düzeylerinde artma izlenmiştir. Lökosit hücre infiltrasyonunun baskılandığı, kollajen yıkım enzim görevi gören serum prolidazın ise azaldığı görülmüştür. Özellikle antiinflamatuvar mekanizmalar üzerinden gidildiğinde dekspananolün doku düzeyindeki etkisi göz önüne alınırsa tek başına ya da mevcut tedavilere ek olarak kullanılabilir. Tek başına ya da kombine kullanımda uzun dönem etkilerini

değerlendirebilmek için daha geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

**Etik Onam:** Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 10.08.2016, Karar No: 08, Oturum: 2016/08).

## KAYNAKLAR

- Hung M. Refrakter interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu olan kadınlarda hyalüronik asid ile intravezikal tedavi uygulaması sonrası seksüel fonksiyonlarda değişme. *The Journal of Sexual Medicine*, 2014;11(9):2256-2263.
- Konkle KS, Berry SH, Elliott M, Hilton L, Suttrop MJ, Clauw DJ, Clemens JQ. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol*. 2012;187:508.
- Dönmez Mİ. Yapay olarak sistit modeli oluşturulan yeni zelandalı beyaz tavşan mesanelerinin prp (plateletten zengin plazma) instilasyonuna cevabı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.
- Lynes WL, Sellers RG, Dairiki Shortliffe LM. The evidence for occult bacterial infections as a cause for interstitial cystitis. *J Urol*. 1989;141:268.
- Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Rev. Recent Clin trials*. 2008;3(2):126-129.
- Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium-Dpanthothenate on migration, proliferation and protein synthesis of human derma fibroblast in culture. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999;69:113-119.
- Özdemir R, Demirtaş G, Parlakpınar H, Polat A, Tanbağ K, Karadağ A ve ark. Dekspananol therapy reduces lung damage in a hyperoxic lung injury in neonatal rats. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1801-1807.
- McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. The mechanism of the mediation of cytochrome c reduction by a variety of electron carriers. *J Biol Chem* 1970;245:1374-1377.
- Anjum İ, Denizaltı M, Kandilci NT, Erdemli İ. Siklofosamid ile sistit oluşturulmuş sıçanların detrusor düz kasında sfingosin 1 fosfat S1P ile indüklenen kasılma yanıtlarının incelenmesi. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 2015, Türkiye.
- Şolan R. Evaluation of the Proliferation Markers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: An Experimental Model. *Rashad Sholan Republican Centre of Diagnosis and Treatment. Medical Bulletin of Haseki*. 2020;58(2):162-168.
- Yılmaz M. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan interstisyel sistit modelinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.

12. Sant GR, Propert J, Hanno M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2003;170:810-815.
13. Theoharides TC, Sant GR, El-Mansouiy M, Letoumeau R, Ucci A, Meares E. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: A light and electron microscopic study. *J. Urol*. 1995;153:629-636.
14. Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium-Dpanthothenate on migration, proliferation and protein synthesis of human derma fibroblast in culture. *Dnt J vitam NutrRes*. 1999;69:113-119.
15. Verse T, Klocker N, Riedel F. Dekspantenol nasal spray in comparison to Dekspantenol nasal ointment: A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *Hals Nasen Ohren Heilkunde* 2004;52(7):611-615.
16. Turgut O. Ooferektomize ratlarda östrojen tedavisine eklenen melatonin ve dekspantenolün antioksidan parametreler üzerine etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Aydın, 2019.
17. Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Saitta S, Speciale P et al. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):537-540.
18. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, Domenico R, Palumbo M, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011;59(4):645-651.