

8 İnterstisyel Sistitte Standart Tedavi Algoritması Var Mı?

Orçun Çelik¹, Ömer Bayrak²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fak. Tepecik EAH Üroloji Kliniği

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Özet

İnterstisyel sistit (İS) / Mesane ağrı sendromu (MAS); sıkışma, sık miksiyon, mesane veya pelvik bölgede ağrı, basınç hissi gibi semptomlar ile birlikte, enfeksiyon ve diğer tanımlanabilir patolojilerin dışlanmasına dayanan bir semptomlar bütünü olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde halen yoğun çalışmalara rağmen bu klinik tablonun optimal tedavisi üzerinde kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. İS/MAS tedavisinde ana amaç yaşam kalitesini optimal seviyede koruyabilmek ve semptomların şiddetini en az seviyeye indirebilmek şeklinde planlanmalıdır. İS/MAS tedavisinde tedavi seçenekleri her hasta için benzer olmamakla birlikte; yan etki profilleri ve invazifliklerine göre basamaklandırılmaktadır. Amerikan Üroloji Kılavuzlarına göre toplam altı basamaktan oluşan tedavi planında, birinci basamak en az invazif ve yan etkisi düşük tedavi seçeneklerinden oluşurken, altıncı basamakta daha invazif tedavi yöntemleri bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: interstisyel sistit, tedavi, invazif, yan etki

GİRİŞ

İnterstisyel sistit (İS) / Mesane ağrı sendromu (MAS); sıkışma, sık miksiyon, mesane veya pelvik bölgede ağrı, basınç hissi gibi semptomlar ile birlikte, enfeksiyon ve diğer tanımlanabilir patolojilerin dışlanmasına dayanan bir semptomlar bütünü olarak tanımlanmaktadır. İS, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilmektedir.[1]

İnterstisyel 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 İnterstisyel Sistit Çalışma Derneği (ESSIC) tarafından 2008 yılında "mesane ağrı sendromu" olarak adlandırılmıştır. SUFU tarafından yapılan son tanımlamada semptomların süresinin en az altı hafta devam etmiş

olması gerekliliği de bildirilmiştir.[2] İS / MAS, kadınlarda 9-10 kat daha fazla gözükmekte ve 2014 yılında ABD'de insidansı 1.2/100000; prevalansı kadınlarda 52-500/100.000, erkeklerde ise 8-41/100.000 olarak belirtilmiştir.[3]

Ne yazık ki günümüzde hala yoğun çalışmalara rağmen bu klinik tablonun optimal tedavisi üzerinde kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Nedenlerine kısaca değinecek olursak; İS/MAS 'nun bir veya daha fazla hastalığı kapsayan bir sendrom olduğu ve etyolojisinin tam olarak anlaşılamadığından dolayı net bir patofizyolojinin ortaya konamamış olması; semptomlarının hastadan hastaya göre çeşitlilik arz etmesi; tedavi sonuçları ve hastalığın bulgularının düzeyinin belirlenmesinde standartizasyon olmaması; tedavi seçeneklerinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda çok az sayıda kaliteli randomize kontrollü çalışma olması olarak bildirilmektedir. [4] 2000 yılında İS veritabanı

çalışma grubunun sonuçlarının gösterildiği bir çalışmada; 581 hastaya 183 çeşit farklı tedavi yöntemi denemiş fakat tek bir kalıcı ve düzenli iyileşme sağlayan ajan bulunamamıştır. Bu nedenle İS/MAS tedavisinde ana amaç yaşam kalitesini optimal seviyede koruyabilmek ve semptomların şiddetini en az seviyeye indirebilmek olmalıdır.[5]

İS/MAS TEDAVİ BASAMAKLARI

İS/MAS tedavisinde tedavi seçenekleri her hasta için benzer olmamakla birlikte; yan etki profilleri ve invazifliklerine göre basamaklandırılmaktadır. Toplam altı basamaktan oluşan tedavi planında, birinci basamak en az invazif ve yan etkisi düşük tedavi seçeneklerinden oluşurken, altıncı basamakta daha invazif tedavi yöntemleri bulunmaktadır.[6] Ayrıca hastanın önceki başarılı veya başarısız tedavileri, semptomlarının karakteri (şiddeti, lokalizasyonu, progresyonu), ek hastalıkları (fibromyalji, depresyon, anksiyete, irritabl barsak sendromu vb.) gibi durumlar tedavi başlangıç basamağını belirlemede yol gösterici olmaktadır.[7]

İS/MAS tedavisi öncesi hastaların tedavi alternatifleri ve çeşitli yan etkiler açısından bilgilendirilmeleri çok önemlidir. Ayrıca hastalarda genellikle kronik ağrı semptomları bulunmakta ve bu ağrıları tetikleyebilecek vulvovajinit, üriner sistem infeksiyonu gibi durumların tedavi öncesi düzeltilmesi gerekmektedir. Çoğu hastada depresyon ve anksiyete kronik ağrının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastaların psikososyal destek alabilmeleri için psikiyatrist tarafından değerlendirilmeleri, ayrıca stres yönetimi ve relaksasyon eğitimleri açısından psikolog tarafından değerlendirilmeleri önerilmektedir. Hastalara ulusal veya uluslararası İS/MAS tanısı almış ve tedaviye devam eden hastaların kurduğu sosyal iletişim ağlarından diğer hastalarla iletişim kurarak psikolojik yönden destek almaları gerektiği belirtilmektedir.[8,9]

1. BASAMAK TEDAVİ

Birinci basamak tedavi seçenekleri genellikle tüm İS/MAS hastalarına önerilmekle birlikte, hafif semptomlu hastalarda sadece tek başına yeterli olabilmektedir. Fakat klinik tecrübeler tek başına birinci basamak tedavinin çoğu hastada semptomları hafifletmede yeterli olmadığı yönündedir.[10]

Birinci basamak tedaviler;

- Kafein, yapay tatlandırıcılar, acı, baharatlı yiyecekler gibi mesane iritasyonlarından uzak durma
- Mesane üzerine lokal soğuk veya sıcak uygulama

- Hasta eğitimi
- Stres yönetimi: meditasyon
- Mesane eğitimi (günlük sıvı alımının ayarlanması)
- Şikayetlerini arttıran egzersiz ve vücut hareketlerinden kaçınma gibi önerilerden oluşmaktadır.

Yüzotuzaltı hasta üzerinde, birinci basamak tedavinin uygulandığı, davranış modifikasyonu programını içeren 12 haftalık bir takipte, hastaların semptomlarında %45 azalma olduğu tespit edilmiştir.[11]

2. BASAMAK TEDAVİ

İkinci basamak tedaviler;

- Fizik tedavi
- Oral terapiler
- İntravezikal terapilerden oluşmaktadır.

a) Fizik tedavi:

İS/MAS tanısı olan bazı hastaların pelvik taban kaslarında hassasiyet olduğu saptanmıştır. Eğer bu kaslara yapılan palpasyonla ağrı semptomları artıyorsa, bu kaslara yönelik yapılan fiziksel terapi, diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilebilmektedir. 2012 yılında FitzGerald ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada; abdominopelvik tetik noktalarında hassasiyet bulunan hasta grubunda 12 haftada 10 kez 60 dakikalık seanslar ile üçüncü ayda semptomlarda %26-%59 arasında iyileşme olduğu saptanmıştır.[12]

Dikkat edilmesi gereken nokta kronik pelvik ağrıyı tetikleyebileceğinden dolayı bu egzersizlerin pelvik taban kaslarını güçlendirici nitelikte olmamasına dikkat edilmelidir.

b) Oral terapiler:

Oral tedavi İS/MAS hastalarında genellikle ilk tedavi olarak başlanır ve şikayetlerinde gerileme saptanmayan hastalarda mesane kateterizasyonu ve/veya sistoskopi tedavilerine eklenebilmektedir. Oral ajanlar arasında karşılaştırmalı çalışmalar bulunmadığından seçilecek ajan yan etki profili ve hasta tercihiyle göre yapılmaktadır.

- Amitriptilin

Oral tedavide ilk seçilen ajan amitriptilindir. Başlangıç dozu olarak gece 10 mg ile başlanır. Takiben haftalık olarak 25, 50 ve 75 mg 'a kadar çıkılabilir. Yapılan çalışmalarda ilacın etkinliği 4. ayda %4-%63 arasında değişebilmektedir. En önemli yan etkileri arasında

%79-%88 oranında mide bulantısı, kilo kaybı ve uyuklama bildirilmektedir.[13]

- Pentozan polisülfat Sodyum (PPS)

FDA onaylı tek oral medikasyon PPS'dir. Günde 3 kez 100 mg tb olarak kullanılır. Ürotelyumun bozulmuş glikozaminoglikan (GAG) tabakasını restore ederek tedavide etkili olduğu öne sürülmektedir. Özellikle amitriptilinin yetersiz kaldığı veya yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir. Yapılan beş randomize çalışmanın meta-analizinde oral PPS'nin plaseboya oranla anlamlı klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. [10]

- Anti-histaminikler

Hidroksizin İS/MAS tedavisinde en sık kullanılan anti-histaminiktir. Hipersensitivite hipotezine bağlı olarak etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle allerjik hastalık şikayeti olan hastalarda ve ayrıca insomniası olan hastalarda hipnotik etkisi nedeni ile ilk tercih olabilir. İlk zamanlarda etkili bir ajan olduğu düşünülmekle birlikte son yapılan bir randomize kontrollü çalışmada plasebo ile arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir. [14]

- Diğer ilaçlar

Simetidin İS/MAS tedavisinde çok sık kullanılan bir ajan olmamasına rağmen anti-inflamatuvar etkileri ve minimal yan etkileri nedeni ile kullanılmıştır. Fakat ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[15,16]

Sildenafil ile yapılmış 48 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada;25 mgr sildenafil ile çüncü ayda plaseboya göre ürodinamik parametrelerde ve İS semptom skorunda anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür. İleri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. [17]

Tablo 1' de Oral tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri yer almaktadır.[18]

c) İntravezikal tedaviler:

- Dimetil Sülfoksit (DMSO)

Oral tedavilerin başarısız olduğu hastalarda 1997 yılından beri FDA onaylı olan bir organosülfür bileşimidir. Anti-inflamatuvar, analjezik, düz kas relaksasyonu ve mast hücre inhibisyonu sağlayarak etkisini gerçekleştirmektedir. İlk 6-8 hafta haftada 50 ml, ardından 3-12 ay iki haftada bir idame olarak verilmektedir. Ürotelyumda geçici bir hasar oluşturarak diğer ajanlarında penetrasyonunu kolaylaştırması nedeni ile kokteyl şeklinde verilen multimodal tedavinin etkinliğini artırır

Tablo 1. Oral tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri (18)

KANIT DÜZEYİ	
Amitriptilin; MAS'da ağrı ve ilişkili semptomlarda etkin bir tedavidir	1b
Oral PPS; MAS'da ağrı ve ilişkili semptomlarda etkin bir tedavidir	1a
Yalnızca PPS'a zayıf yanıt veren hastalarda, tedaviye sc heparin eklenmesi ağrı ve ilişkili semptomları daha etkin şekilde azaltacaktır.	1b
Simetidin'in etkinliği için data sınırlıdır	2b
Uzun dönem KS kullanımı için yeterli veri yok	3
ÖNERİ DERECEŚİ	
Amitriptilin	A
Oral PPS	A
Oral PPS'a zayıf yanıt veren hastalarda, tedaviye sc heparin eklenmesi	A

maktadır. Parsons 'ın yaptığı bir çalışmada 40.000 ünite heparin; 8 mL %2'lik lidokain ve 3 mL % 8.4 sodyum bikarbonat kokteyli şeklinde kullanılmış ve hastaların %50'de en az dört saatlik sıkışmada azalma ve ağrıda remisyon sağlanmıştır.[18]

- Heparin

İS/MAS tedavisinde en etkin glikozaminoglikandır. Kokteyl rejiminde DMSO ve sodyum bikarbonat ile beraber kullanılabilir. Anti-enflamatuvar, fibroblast proliferasyon inhibisyonu, anjiyojenez ve düz kas proliferasyonu üzerine etki ederek etkinlik göstermektedir.

- Hyalüronik Asit

Etkinliğine ait iki adet çok merkezli, çift kör plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Etkinlik düzeyi %50-70 civarında olup, hidrodistanسیون ile etkinliğinin %75'e çıktığı gösterilmiştir.[19]

- Lidokain

Ürotelyuma daha iyi penetrasyon için alkalize ajanlarla kombine verilmelidir. Asidik idrarda iyonizasyonu önleyerek etki göstermektedir. Uzun dönem etkinliği tartışmalıdır.

İntravezikal tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri tablo 2' de yer almaktadır.[18]

Tablo 2. İntravezikal tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri[18]

KANIT DÜZEYİ	
İntravezikal lidokain + sodyum bikarbonat kısa dönemde etkin bir tedavidir.	1b
İntravezikal PPS'nin sınırlı sayıda çalışmada etkinliği gösterilmiş olup, oral tedavinin etkinliğini arttırabilir.	1b
İntravezikal heparinin etkinliğini gösteren sınırlı sayıda çalışmada mevcuttur.	3
İntravezikal kondroidin sülfat etkin bir tedavi olabilir	2b
ÖNERİ DERECESESİ	
İntravezikal lidokain + sodyum bikarbonat	A
İntravezikal PPS tek başına veya oral PPS ile	A
İntravezikal hyaluronik asit	B
İntravezikal kondroidin sülfat	B
İntravezikal heparin tek veya kombine	C

3. BASAMAK TEDAVİ

İkinci basamak tedavinin başarısız olduğu hastalarda ve semptomlarının altı aydan daha kısa sürede kötüleştiği hastalarda ameliyathane şartlarında sedasyon veya genel anestezi altında sistoskopi+hidrodistansiyon ve Hunner ülseri eşzamanlı saptanırsa koterizasyonu üçüncü basamak tedavileri oluşturmaktadır. Üçüncü basamak tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri tablo 3'de yer almaktadır. [18]

a) Sistoskopi + hidrodistansiyon (HDS)

60-80 cm H₂O basınçta, 10 dk' dan kısa sürecek şekilde glomerülasyon artışı ve Hunner ülserlerinin görülebilmesi ile tanıya yardımcı olmaktadır. Hasarlı duysal sinir ağlarının yeniden rekonstrüksiyonuna imkan sağlayarak tedaviye katkı sağlamaktadır. İşlem sonrası altı aylık dönem için %40-70 arasında semptomlarda remisyon sağlamaktadır.[20,21,22,23]

b) Hunner ülserinin transüretal rezeksiyonu

İS/MAS hastalarında %5-10 arasında görülmekle birlikte rezeksiyonu ile semptomlarda üç yıla yakın %40'a yakın iyileşme ve ağrı remisyonunda ciddi azalma sağlamaktadır.[24,25]

Tablo 3. Basamak tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri [18]

KA KANIT DÜZEYİ	
HDS'un terapotik bir yöntem olduğuna dair veriler yetersiz	3
HDS + BTX, tek başına HDS' dan üstün	1b
İntravezikal BCG etkin bir tedavi değil	1b
TUR (Koagülasyon-lazer), hunner ülseri olanda etkin bir tedavi olabilir	3

4. BASAMAK TEDAVİ

a) İntradetrusor botulinum toksin uygulaması (BTX)
FDA onayı olmamasına rağmen diğer tedavi basamaklarının etkili olmadığı ve semptomların kötüleştiği hastalarda genellikle hidrodistansiyonla beraber uygulanmaktadır. Tek başına hidrodistansiyona oranla üriner retansiyon riski daha yüksektir. Hidrodistansiyonla beraber uygulandığında tek başına hidrodistansiyon yapılan hastalara oranla uzun dönem tedavi başarı şansı artmaktadır.[26]

b) Sakral nöromodülasyon(SNM)

İS/MSA tedavisinde FDA onayı olmamasına rağmen; işeme, sıkışma ve sıklık semptomları tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. Az sayıda hasta bazlı yapılan çalışmalarda sakral sinir köklerine cerrahi olarak yerleştirilen (özellikle S3 kök) nöromodülasyon cihazının düzenli impulslar üretmesi ile gündüz ve gece işeme sıklığında ve aynı zamanda ağrı skorlarında anlamlı azalma olduğu görülmüştür.[27,28]

Dördüncü basamak tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri tablo 4' de görülmektedir.[18]

Tablo 4. Basamak tedavi seçenekleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'ndaki kanıt ve öneri düzeyleri [18]

KANIT DÜZEYİ	
SNM, MAS'da etkin bir tedavi olabilir	3
ÖNERİ DERECESESİ	
İntravezikal instilasyonlar başarısızlığa uğradığında BTX + HDS uygulanmalı	A
İnvaziv cerrahiler öncesi, İntravezikal PPS'nin tek veya oral PPS ile kombine kullanımı	A

Tablo 5. İS/MAS tedavi basamakları ve kullanılan ajanların şematik görünümü.

Tedavi Basamakları	Kullanılan Ajanlar
1. Basamak Tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • kafein, yapay tatlandırıcılar, acı, baharatlı yiyecekler gibi mesane iritanlarından uzak durma • mesane üzerine lokal soğuk veya sıcak uygulama • hasta eğitimi • stres yönetimi: meditasyon • mesane eğitimi • şikayetlerini arttıran egzersiz ve vücut hareketlerinden kaçınma
2. Basamak Tedavi	<p>a. fizik tedavi</p> <p>b. oral ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • amitriptilin • pentozan polisülfat sodyum (PPS) • anti-histaminikler (hidroksizin, simetidin) • sildenafil <p>c. intravezikal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • dimetil sülfoksit (DMSO) • heparin • hyalüronik asit • lidokain
3. Basamak Tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • sistoskopi + hidrodistansiyon • Hunner ülserinin transüretral rezeksiyonu
4. Basamak Tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • intradetrusor botulinum toksin uygulaması • sakral nöromodülasyon
5. Basamak Tedavi	siklosporin-A (CyA)
6. Basamak Tedavi	üriner diversiyon (±) sistektomi

5. BASAMAK TEDAVİ

Siklosporin-A (CyA) beşinci basamak tedavide kullanılan ve yan etki profili nedeni ile bu tedavide tecrübeli olan klinisyenler tarafından uygulanmasının doğru olacağı bir terapötik ajandır. Özellikle literatürde 64 hasta üzerinde yapılan CyA ile PPS'nin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada; altı ay sonunda CyA kolunda %75; PPS kolunda %19 klinik iyileşme görüldüğü belirtilmiştir. Hunner ülseri olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir.[29]

6. BASAMAK TEDAVİ

Diğer tüm tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu ve semptom şiddetinin yaşam kalitesini ileri derecede bozduğu hastalarda, tedavi sonucunda hastanın ağrı semptomlarının ve yaşam kalitesinin düzeleceği düşünülüyor ise, üriner diversiyon cerrahi tedavi seçeneği hastaya sunulabilir. Bu basamaktaki cerrahi tedavinin peri-operatif ve post-operatif ciddi yan etkileri olacağı hasta ile konuşulmalıdır. Üriner diversiyon ile birlikte pelvik ağrı semptomları da yoğun ise sistektomi (subtrigonal, supra-trigonal) de cerrahiye eklenmelidir.

Özellikle supra-trigonal sistektomi kontinansın en iyi korunduğu yöntemdir. Ortotopik üriner diversiyon önerilmemektedir.[30,31]

Tablo 5' de, İS/MAS tedavi basamakları ve kullanılan ajanlar özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Koziol JA. Epidemiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994; 21:7.
2. Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, et al. 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.
3. Davis NF, Brady CM, Creagh T interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence based treatment options European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2014;174:30-37
4. Propert KJ, Payne C, Kusek JW, Nyberg LM. Pitfalls in the design of clinical trials for interstitial cystitis. Urology 2002; 60:742.
5. Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, et al. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. Urology 2000; 56:940.
6. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol 2015; 193:1545.

7. Nickel JC, Irvine-Bird K, Jianbo L, Shoskes DA. Phenotype-directed management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2014; 84:175.
8. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008; 180:1378.
9. Watkins KE, Eberhart N, Hilton L, et al. Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33:143.
10. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011; 185:2162.
11. Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; 183:1853.
12. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, 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.
13. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172:533.
14. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170:810.
15. Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994; 44:614.
16. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, et al. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int* 2001; 88:183.
17. Chen H, Wang F, Chen W, et al. Efficacy of daily low-dose sildenafil for treating interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial--treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome with low-dose sildenafil. *Urology* 2014; 84:51.
18. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):431-9.
19. Parsons CL Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005 Jan;65(1):45-8.
20. Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*. 2016 Aug;27(8):1137-47.
21. Dunn M, Ramsden PD, Roberts JB, et al. Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distension. *Br J Urol* 1977; 49:641.
22. Yamada T, Murayama T, Andoh M. Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; 10:463.
23. Hsieh CH, Chang ST, Hsieh CJ, et al. Treatment of interstitial cystitis with hydrodistention and bladder training. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:1379.
24. Lloyd SN, Lloyd SM, Rogers K, et al. Is there still a place for prolonged bladder distension? *Br J Urol* 1992; 70:382.
25. Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol* 2009; 16:4536.
26. Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, et al. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population. *Urology* 2015; 85:74.
27. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 104:657.
28. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003; 169:1369.
29. Peters KM, Konstandt D. Sacral neuromodulation decreases narcotic requirements in refractory interstitial cystitis. *BJU Int* 2004; 93:777.
30. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005; 174:2235.
31. Webster GD, MacDiarmid SA, Timmons SL, Perez L. Impact of urinary diversion procedures in the treatment of interstitial cystitis and chronic bladder pain (abstract). *Neurourol Urodyn* 1992; 11:417.
32. Rössberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 2007; 70:638.