



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SEMPATEKTOMİ YAPILAN TAVŞANLARDA MESANE DÜZ
KASINDA ADRENERJİK, KOLİNERJİK ve PÜRİNERJİK
YANITLARIN İNVİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orhan YILDIZ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2009

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEMPATEKTOMİ YAPILAN TAVŞANLARDA MESANE DÜZ
KASINDA ADRENERJİK, KOLİNERJİK ve PÜRİNERJİK
YANITLARIN İNVİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Orhan YILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Semih AYAN**

**SİVAS
2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 nolu kararıyla kabul edilen “TEZ YAZMA YÖNERGESİNE” göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER.....	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	vii
İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
BÖLÜM 1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane Anatomisi.....	3
2.1.1.Mesane Yapıları.....	4
2.1.2.Mesänenin İnervasyonu.....	7.8
2.2. Çok Katlı Değişici Epitelyum.....	8
2.3.Mesänenin Nörofizyolojisi.....	10
2.3.1.Otonom Sinir Sistemi.....	10
2.3.1.1.Parasempatik Sinir Sistemi.....	10
2.3.1.2.Sempatik Sinir Sistemi.....	10
2.3.2.Somatik Sinir Sistemi.....	11
2.3.3.Duyu İnervasyonu.....	11
2.3.4. Mesänenin Merkezi Sinir Sistemi İle Nöromodülasyonu.....	12
2.4. Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları.....	13
2.4.1.Dolum	13
2.4.2 İşeme.....	14
2.5.Mesänenin Nöral Kontrolünde Rol Oynayan Mekanizmalar.....	15
2.5.1.Kolinerjik Sistem Ve Muskarinik Reseptörler.....	16
2.5.1.1 Mesane ve Muskarinik Reseptörler.....	16
2.5.2.Adrenerjik Mekanizmalar.....	17
2.5.2.1.α-Adrenerjik Reseptörler.....	17
2.5.2.2. β-Adrenerjik Reseptörler.....	18
2.5.3.Pürinerjik Mekanizmalar.....	18
2.6. Aşırı Aktif Mesane	19
BÖLÜM 3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Deney (Denervasyon yapılan) Grubu.....	20
3.2. Kontrol Grubu	21
3.3. İzole Mesane Şeritlerinin İn Vitro deneylere Hazırlanışı.....	21
3.4. Kasılma Yanıtları.....	22
3.4.1.Karbakol Kasılma Yanıtları.....	22
3.4.2.Adenozin,ADPveATP Kasılma Yanıtları	22
3.4.3. KCL Kasılma Yanıtları.....	22
3.4.4. Noradrenalin Kasılma Yanıtları.....	22
3.4.5. EAU Kasılma Yanıtları.....	22
3.5.Gevşeme Yanıtları.....	23
3.5.1.Papaverin Gevşeme Yanıtları	23
3.5. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar	23

3.6. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler.....23

BÖLÜM 4 .BULGULAR.....24
BÖLÜM 5. TARTIŞMA31
 SONUÇ ve ÖNERİLER.....34
KAYNAKLAR.....36

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalıŐmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, Üroloji AD Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof Dr.Semih AYAN'a, Prof Dr.E.Yener GÜLTEKİN'e, Prof Dr.Gökhan Gökçe'ye, Yrd.Doç.Dr.Esat KORĖALI'ya ve tez çalıŐmam süresince yardımlarından dolayı Farmakoloji AD öğretim üyesi, Prof Dr.Őahin YILDIRIM'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. İhtisasım boyunca birlikte olduğumuz asistan arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan sevgili eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Mesanede oluşan istemsiz kontraksiyonların etyolojisinde birçok mekanizmalar öne sürülmüş ve araştırılmıştır. Bu çalışmada lumbal sempatektomi yapılarak deneysel instabil mesane oluşturulan tavşanlardan elde edilen mesane kası şeritlerinin kolinerjik, adrenerjik ve pürinerjik ajanlara verdiği in vitro yanıtların kontrol grubuna göre nasıl değiştiği araştırılmıştır. Papaverin ile elde edilen gevşeme yanıtları ve KCL ile elde edilen kasılma yanıtları her iki grupta benzerdi. Bu yanıtlar mesane düz kas fonksiyonlarının normal olduğunu göstermiştir. Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde betanokol ile oluşturulan kümülatif konsantrasyonlarda kasılma yanıtlarına bakıldığında, parasempatik sistemin deney grubunda invitro olarak etkilenmediğini gösterecek şekilde, gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Noradrenalin ile deney grubunda anlamlı olarak daha fazla kasılma yanıtları elde edilirken elektriksel alan uyarısı ile deney grubunda daha az kasılma yanıtları alındı. Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde; deney grubunda ATP, ADP ve adenozin ile elde edilen kasılma yanıtları anlamlı şekilde artmış olarak izlendi. Bu deneysel çalışmanın sonuçlarına göre; nörojenik mesanede oluşan detrusör insitabilitesinin etyopatogenezinde adrenerjik ve pürinerjik sistemlerin de rolünün olduğu, bu hastaların semptomatik tedavisinde antimuskarinik ajanların yanı sıra antipürinerjik ve antiadrenerjiklerin de etkin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sempatektomi, instabil mesane, pürinerjik sistem.

SUMMARY

Several mechanisms in the etiology of involuntary bladder contractions have been suggested and investigated. The aim of this study was to investigate the changes of contraction and relaxation responses in vitro to cholinergic, adrenergic and purinergic agents in detrusor strips obtained from the rabbits underwent lumbar sympathectomy and was to compare with controls. Papaverine relaxation responses and KCL contractile responses were similar in both groups indicating that bladder smooth muscle functions were intact. Contraction responses of bladder strips to betanecol were also similar in experiment and control groups suggesting that parasympathetic system in the experimental group was not affected. Contractile responses to noradrenalin were significantly increased in experimental group as compared to controls. Contractile responses elicited by electrical field stimulation were impaired in strips obtained from the experimental group. ATP, ADP and adenosine caused significantly increased contractile responses in strips from experimental group as compared to those from control group. The results of this experimental study suggested that adrenergic and purinergic systems may be involved in the pathophysiology of detrusor instability in neurogenic bladder and medications aimed to these systems should be considered.

Key Words: sympathectomy, instable bladder, purinergic system

KISALTMALAR

Ach	Asetilkolin
NE.....	Norepinefrin
PİM.....	Pontin İşeme Merkezi
GABA.....	Gamaaminobütirikasit
NANK.....	Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik
ATP.....	Adenozin Trifosfat
ADP.....	Adenozin Difosfat
KCL.....	Potasyum Klorür
EAU.....	Elektriksel Alan Uyarısı
NA.....	Noradrenalin
AAM.....	Aşırı Aktif Mesane

ŞEKİLLER

Şekil -1: Mesanenin dolum ve işeme mekanizmaları.....	10
Şekil -2: Betanekol kasılma yanıtları.....	23
Şekil -3.1: İzole mesane şeritlerinde ATP konsatrasyon yanıt eğrileri.....	24
Şekil -3.2: İzole mesane şeritlerinde ADP konsatrasyon yanıt eğrileri.....	25
Şekil -3.3: İzole mesane şeritlerinde Adenozin konsatrasyon yanıt eğrileri.....	26
Şekil -4: İzole mesane şeritlerinde KCL konsatrasyon yanıt grafiği.....	27
Şekil -5: İzole mesane şeritlerinde Noradrenalin konsatrasyon yanıt eğrileri.....	28
Şekil -6: İzole mesane şeritlerinde elektriksel alan uyarımı ile oluşan yanıt grafiği.....	29
Şekil -7: İzole mesane şeritlerinde Papaverin konsatrasyon yanıt eğrileri.....	30

BÖLÜM 1

GİRİŞ ve AMAÇ

Mesanenin iki temel fonksiyonu idrar depolama ve boşaltmadır. Normal mesane fonksiyonu için, somatik ve otonom sinir sisteminin motor ve duyuşal komponentlerinin tam bir uyumu gerekmektedir(1).

Mesane duvarı mukoza, submukoza ve musküler tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Üriner epitelyum ya da ürotelyum da denilen transizyonel epitelyum mukoza tabakasını oluşturur ve mesane iç yüzeyini kaplar. Alttaki lamina propria (submukoza), kapiller damarları ve destek dokuları içerir. Musküler tabaka primer olarak, kendi içinde kıvrılmış düz kas liflerinden oluşan detrüsör kasından ibarettir(2).

Alt üriner sistem fonksiyonu için 3 periferik sinir grubunun koordineli çalışması gerekmektedir(3).

1- Pelvik parasempatik sinirler: Mesane kasılmasını ve sfinterik üretranın relaksasyonunu sağlar

2- Torakolomber sempatik sinirler(hipogastrik sinir):Mesanenin gevşemesini ve mesane boynunu uyarır

3- Sakral somatik sinir (pudental sinirler):Üretral sfinteri uyarır.

Sakral parasempatik motor aktivite, mesanenin ana eksitatör uyarımını sağlar. Sakral intermediolateral bölgede yer alan kolinerjik preganglionik nöronlar, pelvik pleksusdaki ve mesane duvarındaki ganglionlara pelvik sinirler aracılığıyla aksonlar gönderirler(3). Mesane ganglionlarındaki iletim nikotinik kolinerjik mekanizma tarafından idare edilir. Bu nikotinik kolinerjik mekanizma; muskarinik, adrenerjik, pürinerjik transmitter sistemleri tarafından modüle edilir. Ganglion hücreleri; mesane düz kasını kolinerjik (asetilkolin) ve nonkolinerjik-nonadrenerjik transmitterler

(adenozin trifosfat) aracılığıyla uyarır. Mesanedeki postganglionik iletim, presinaptik olarak asetilkolin (Ach) salınımını düzenleyen transmitterler tarafından kontrol edilir. (3).

T11-L2 spinal segmentlerinden çıkan sempatik preganglionik yolaklar, önce sempatik zincir ganglionlarında sonra superior hipogastrik ve pelvik pleksusdaki prevertebral ganglionlarda sinaps yaparak mesane ve üretradaki kısa adrenerjik nöronlarda sonlanır. Norepinefrin (NE) salan sempatik postganglionik sinirler; mesane tabanı ve üretra düz kaslarına eksitatuvar uyarı veren, mesane gövdesindeki düz kaslara inhibitör uyarı verirler. Mesaneden başlayan duyuşal aktivite santral sinir sistemine her iki otonomik sinir grubu ile taşınır(4).

Eksternal üretral sfinkterin somatik motor yolakları kolinerjiktir ve 3-4. sakral segmentlerde ön boynuz hücrelerinden çıkan pudental sinirle taşınır. Pudental sinirin dalları ve diğer sakral somatik sinirler pelvik taban kaslarına da motor impulşlar taşırlar (5).

Bu çalışmada lumbal sempatektomi yapılarak deneysel instabil mesane oluşturulan tavşanlardan elde edilen mesane kası şeritlerinin kolinerjik, adrenerjik ve pürinerjik ajanlara verdiği in vitro yanıtların kontrol grubuna göre nasıl değiştiği araştırılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Mesane anatomisi

Mesane içi boş müsküler bir kesedir. Yetişkinde boş mesane simfisis pubisin arkasında, büyük ölçüde pelvik bir organ görünümündedir. Çocuklarda daha yukarıda lokalizedir. Retropubik aralık ile pubik kemikten ayrılır. Mesane 6 yaşına doğru pelvis majöre girer. Yetişkinde boş mesane hemen hemen tümüyle pelvis minör içinde uzanır. Pelvik tabanın süperiorunda ve simfisis pubisin posteriorunda yer alır. Mesane doldukça pelvis majöre doğru yukarı çıkar ki, çok dolu mesane umblikus seviyesine kadar uzanabilir ve kolaylıkla ele gelebilir veya perküsyon yapılabilir (1,2,6).

Mesanenin şekli, boyutu, pozisyonu ve bağlantıları içerdiği idrar miktarına ve yaşa göre değişir. Bayanlarda mesanenin süperioru ve uterusun anterior yüzeyi peritonla kaplıdır. Peritonun vezikouterin poşu mesane ile uterus arasında uzanır. Uterus retrovert olmadığı sürece bu poş boştur ve bu durumda barsak lupları buraya girebilir. Erkeklerde mesane, mesane boynu hariç gevşek ekstraperitoneal yağ dokusu içerisinde nisbeten daha serbesttir. Mesane boynu ise puboprostatik ligament ile sıkıca askıya alınmıştır. Mesane doldukça ön abdominal duvarın ekstraperitoneal yağ dokusuna doğru rahatça uzanabilir. Kadavrada boş mesane üçgen piramit şeklinde iken yaşayan insanlarda her zaman biraz idrar içerir ve daha yuvarlaktır. Mesane dolduğunda yaklaşık 500 cc idrar içerir. Mesanenin şekli yakın ilişkide bulunduğu yapılar tarafından belirlenir. Mesane vezikal fasiya denen tamamen gevşek bağ dokusu ile kaplanmıştır. Bu bağ dokusu içinde vezikal venöz pleksus yer alır.

Mesane yatağını yanlarda pubik kemikler, levatör ani ve obturator internus kaslar ve posteriorda rektum oluşturur. Bayanlarda mesane fundusu serviks ve vajina üst kısmı ile rektumdan ayrılır. Mesane boynu üretrayı saran pelvik fasiya üzerinde yer alır. Erkeklerde mesane fundusu, duktus deferens ampullası ve seminal veziküllerle rektumdan ayrılır ve mesane boynu prostat ile birleşir (7).

2.1.1 Mesane yapıları

Mesane duvarı esas olarak detrüsör kası denen düz kastan oluşmuştur. Kaslar dış longitudinal, orta sirküler ve iç longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur ve birçok yöne dağılırlar. Mesane boynuna doğru bu üç kas tabakasının lifleri istemsiz internal sfinkteri oluştururlar(8). İnternal sfinkter veya mesane boynu gerçek bir dairesel sfinkter değildir, üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne doğru giden detrüsör'ün birbirlerine yaklaşan iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (7). Mesane boynundaki bu kas lifleri erkeklerde prostat stroması bağ dokusuyla devamlılık gösterirken, bayanlarda üretra duvarındaki kas lifleriyle devamlılık gösterirler. Mesane müköz membranı transizyonel epitel ile kaplı ve önemli derecede gerilebilme özelliğine sahiptir. Üreter orifisleri ve internal üretral orifis trigonun köşelerinde yer alırlar. Üreterler mesane duvarını inferomedial yönden geçerek mesaneye girerler ve böylece idrarın üretere doğru geri kaçıını engellerler. Mesane içi basınç artışı üreterlerin duvarlarını baskılayarak basıncın üreterlere yansımasını ve böylece böbrek hasarına neden olabilecek idrar geri kaçıını engeller (7).

2.1.2 Mesane inervasyonu

Mesane parasempatikleri pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4) gelir. Detrüsör kasına motor dallar verir ve internal sfinkteri gevşetirler. Bu yüzden gerilim ile bu sinir lifleri stimüle olunca mesane kontrakte olur, internal sfinkter gevşer, ve üretraya doğru idrar akımı olur. Mesane sempatikleri T11, T12, L1 , ve L2 sinirlerinden gelir.

Mesaneyi inerve eden sinirler, sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşan vezikal sinir pleksüsünü oluştururlar. Mesanenin duyuşal sinir lifleri viseraldir ve aşırı distansiyon sonucu oluşan ağrıyı iletir (7).

2.2 Çok katlı değişici epitel

Mesane epiteli çok katlı değişici epitel niteliğindedir. Gerilmeye son derece dayanıklı olan bu epitel, renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin bütün bölümlerini döşer. Epitelin bazı özellikleri çok katlı prizmatik epitele, bazı özellikleri ise çok katlı yassı epitele benzer. Organın gerilme derecesine bağlı olarak hücrelerin şekilleri ve hücre katsayısı değişiklik gösterir. Organ boşken, yani duvarda bir gerilme yokken, epitel 5 - 6 hücre sırasından oluşur. Bazal hücreler küboid, orta sıralardaki hücreler poligonal ve yüzeydeki hücreler geniş ve yuvarlak yüzeylidir. Bu hücrelerin çoğu iki nükleus içerir. Organ dolu iken epitel 2-3 hücre sırasından oluşur. Orta ve üst sıradaki hücreler hafifçe yassılaşmıştır. Tunika mükülaris içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal seyirli kas liflerinden oluşur. Adventisya, çok miktarda damar ve sinir içeren fibroelastik bağ dokusu özelliğindedir. Adventisya dışında mesaneyi periton gevşekçe sarar (8).

2.3 Mesanenin Nörofizyolojisi

Periferik innervasyon ve bunu kontrol eden merkezi sinir sistemini (MSS) kapsar. Periferik innervasyon; parasempatik, sempatik otonom sinir sistemi ile somatik - motor ve duyu sistemlerinin eşgüdümü ile sağlanır (9).

2.3.1 Otonom Sinir Sistemi

2.3.1.1 Parasempatik Sinir Sistemi

Mesanenin parasempatik innervasyonu (sakral) S2-4 segmentlerinin, intermediolateral gri maddesinde yerleşik detrüör çekirdeklerinden başlar. Preganglionik lifler pelvik sinirler içinde uzanarak pelvik pleksusa katılır ve detrüör kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar. Postganglionik lifler düz kas kolinerjik reseptörlerine ulaşır ve detrüörü kasar(10,11).

2.3.1.2 Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik lifler ise (torakal) T10 ile (lomber) L2 segmentleri arasında, intermediolateral gri maddede yerleşik otonom çekirdekten başlar. Preganglionik lifler lomber paravertebral ganglionlarda sonlanır. Postganglionik lifler lomber splanjik sinirler üzerinden inferior mezenterik ganglionlara ulaşırlar ve hipogastrik pleksus ile presakral fasiaya, üreterin 1 - 2 cm arkasına gelirler. Bu nöronlar pelvik sinirlerle birleşerek pelvik pleksusu oluşturur ve mesane üzerindeki α ve β adrenerjik reseptörlere ulaşırlar. Sonuç olarak detrüörü gevşetir, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarak idrarın depolanmasını sağlar(12).

2.3.2 Somatik Sinir Sistemi

Mesanein somatik innervasyonu sakral S1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX'da yerleşik Onuf's çekirdeği ve sakral S2-4 lamina VII'de yerleşik pudental çekirdekten başlar. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar(13)

2.3.3 Duyu İnnervasyonu

Duyu innervasyonundan sorumlu iki sensör tanımlanmıştır. İlk sensör trigonodadır. İkinci sensör ise mesane gövdesindeki gerilme reseptörleridir. Gerilme veya kontraksiyonla uyarılırlar ve mesane doluluk hissinden sorumludurlar. Mesane ve proksimal üretradan gelen afferent yollar, başlıca pelvik visseral sinirler tarafından ve daha az olarak da hipogastrik sinirler tarafından SSS'ne taşınırlar. Pelvik sinirler içinde seyreden afferent lifler gerilmeye duyarlı olan ince miyelinli A-delta (A Δ) lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşur. A Δ liflerini aktive eden mesanede ilk doluluk hissini oluşturan eşik basıncıdır. C lifleri ise normalde sessiz olup ancak kimyasal ya da soğuk iritasyonu ile uyarılır(14,15).

2.3.4. Mesanein Merkezi Sinir Sistemi İle Nöromodülasyonu

Beyin: İşeme merkezi beyinde frontal lobda bulunur ve idrarın boşaltılması için uygun zaman ve yer oluncaya dek genel olarak detrüör kasına inhibitör sinyaller gönderir. **Beyin Sapı:** Pons beyin ve mesane arasındaki temel aracı merkezdir. Serebellum, bazal ganglion, talamus ve hipotalamustan uyarı alır. Üriner sfinkterlerin ve mesanein aktivitesini koordine ederek bir sinerji içinde çalışmalarını sağlar. Ponsun ön bölgesinde bulunan ve Pontin İşeme Merkezi - PİM olarak adlandırılan bölge mesaneye impulslar gönderir. PİM eksitator etkilidir. PİM'nin stimülasyonu

üretal sfinkterin açılmasına detrüörün kasılmasına neden olur. **Spinal Kord ve Sakral Spinal Kord:** Spinal kordla beyin sapı arasında uzun bir iletişim yolağı vardır;

Mesane (duysal bilgi) → Sakral kord → Pons → Beyin → Pons → Spinal kord → Sakral kord → mesane

Spinal işeme merkezi sakral S2 - 4 segmentlerinde bulunur. Mesane motor innervasyonu bu seviyede yapılır. Infantlarda ve küçük çocuklarda beyin mesaneyi yönetecek olgunluğa erişmemiş durumdadır, bu nedenle bu görevi sakral kord üstlenmiş durumdadır. **Serebellum:** MSS'nin diğer bölgelerinden aldığı uyarılarla modulator etki yapar. Mesane ve pelvis tabanından uyarı alır. Eferent impulsları detrüör ve dış sfinkterin koordine çalışmasında ve pelvis tabanı tonusunun sürdürülmesinde önemlidir. Serebellum, diğer nörotransmitterler yanında çoğunlukla GABA (gamaaminobutirik asit) aracılığıyla kas tonusunu ve hareketini düzenler. **Bazal ganglionlar:** Spontan detrüör kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkili oldukları düşünülmektedir. **Serebral korteks:** Frontal lobun superomedial bölümü ve korpus kallosumun kuyruk kısmı mesane fonksiyonlarında görev alır. Bu bölgeler detrüör üzerinde inhibitör etkilidir(16)

2.4 Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları

2.4.1.Dolum

İstirahat anında mesane hacmindeki büyük artışlara rağmen intravezikal basınçtaki artış minimal düzeydedir veya sıfırdır. Mesane kompliyansı denilen bu durum, mesane duvarının pasif viskoelastik özelliğine bağlıdır. Bu özelliğe bağlı olarak dolum sırasında mesane duvarındaki düz kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkar. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteğı oluşur. Bunun nedeni mesane duvarındaki gerim

reseptörlerinin aktive olmasıdır ve gerim reseptörlerinden başlayan uyarılar duysal parasempatik sinirlerle S2-4 spinal korda ulaşır. Mesane hacmindeki artışa bağlı olarak intravezikal basınç kritik değere ulaştığında veya hızlı mesane dolumunda kolinerjik stimülasyona bağlı olarak meydana gelen detrüör kas kontraktilesi, spinal sempatik refleks aktivasyonu ile durdurulur(17).

Dolum esnasında üretra basıncı da giderek artar, bu hipogastrik ve pudental sinirlerdeki aktive artışına bağlıdır. Diğer taraftan sempatik refleks üretra düz kaslarındaki α -reseptörleri uyararak üretral basınç artışına katkıda bulunur.

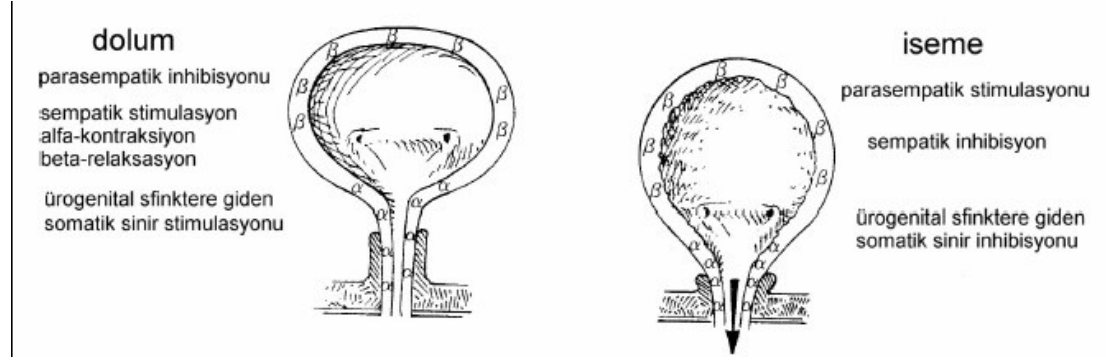
Artan mesane hacmine üç farklı sempatik nöral cevap verilir(17);

- i. Detrüör kasının β -reseptörler aracılığıyla gevşemesi.
- ii. Üretral düz kas aktivitesinde ve üretral basınçta α -reseptörler aracılığıyla artış.
- iii. Pelvik gangliyada transmisyon inhibisyonu ile mesaneye parasempatik akışın engellenmesi.

2.4.2 İşeme

İntravezikal basınç arttıkça birçok işeme kontraksiyonu görülmeye başlanır. Mesane duvarındaki gerim reseptörlerinden başlayan duysal sinyaller pelvik sinirler ile S2-4 spinal korda iletilir ve sonra refleks olarak aynı sinirler içinde parasempatik sinir lifleri ile geriye mesaneye iletilir. Mesane dolmaya devam ettikçe işeme refleksleri daha sıklaşır ve detrüör kasının daha fazla kontraksiyon yapmasına neden olur. İşeme refleksi bir kez başladığında kendi kendini uyarıcıdır. İşeme refleksi yeteri kadar güçlü bir şekilde oluştuktan sonra pudental sinir ile eksternal sfinktere inhibe edici başka bir refleks gönderir. Aslında işeme refleksi otonom spinal bir reflektir fakat, çeşitli üst merkezler tarafından inhibe edilebilir ya da kolaylaştırılabilir. İşeme refleksinin istemli kontrolü, kortikal alanlar (frontal

korteks), subkortikal alanlar (talamus, hipotalamus, bazal gangliya ve limbik sistem) ve pons (mezensefalik-pontin-meduller retikuler formasyon) arasındaki bağlantılarla kontrol edilir(18).



Şekil-1: Mesane Dolum ve İşeme Mekanizmaları

2.5. Mesanenin Nöral Kontrolünde Rol Oynayan Mekanizmalar

A. Kolinergic Mekanizmalar

Muskarinik Reseptörler

B. Adrenergic Mekanizmalar

Alfa-Adrenoseptörler

Beta-Adrenoseptörler

C. Non-Adrenergic Non-Kolinergic (NANK) Mekanizmalar

ATP

Nitrik Oksit (NO)

Prostanoidler

Nöropeptidler

2.5.1 Kolinerjik Sistem ve Muskarinik Reseptörler

Asetilkolin reseptörleri ilk kez 1914 yılında Sir Henry Dale tarafından muskarinik ve nikotinic reseptörler olarak sınıflandırılmıştır(19). Dale'in çalışmalarından yıllar sonra muskarinik reseptörlerin farklı aktivitelere aracılık ettiği bulunmuştur. Muskarinik reseptörler hem merkezi hem de periferel sinir sisteminin nöronlarında ve otonom sinir sisteminin kontrolünde olan çeşitli sistemlerde birçok önemli temel fizyolojik işlevi içeren düzenlemeye aracılık eder. Muskarin, muskarinik reseptörlerin seçici olmayan agonisti, atropin ise seçici olmayan antagonistidir. Muskarinik reseptörlerin farmakolojik ve moleküler alttipleri M1-M5 olarak gösterilmektedir(20).

2.5.1.1. Mesane ve Muskarinik Reseptörler:

Çeşitli çalışmalarda insanlarda ve pek çok hayvan türünde mesane kontraksiyonlarının hem kolinerjik hem de NANK(non-kolinerjik non-adrenerjik) mekanizmalar tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (20).

İzole kobay ve tavşan detrusör kasında yapılan çalışmalarda Ach hafif bir depolarizasyon meydana getirmiş, sivri bir dalga başlatmış, aksiyon potansiyellerinin frekansını arttırmış ve kasta kasılma meydana getirmiştir (21).

Benzer şekilde izole insan detrusör kasında yapılan çalışmalarda da detrusör kası Ach tarafından kasılmıştır. Bu kontraksiyonların asetilkolinesteraz inhibitörleri ile artırılması ve atropin ile de ortadan kaldırılması muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile düzenlendiklerini göstermektedir. Normal insan mesanesinde

invivo boşaltma kontraksiyonu ve sinirlerin invitro elektriksel uyarılması, temel olarak muskarinik reseptörler yolu ile meydana gelmektedir (22).

İnsan mesanesinde yapılan çalışmalarda tüm muskarinik reseptör subtipleri için mRNA'ların varlığı gösterilmiş ancak, M2 ve M3 subtiplerini kodlayan mRNA'lar baskın olarak bulunmuştur (23). M2 ve M3 reseptörlerinden sayısal olarak baskın olan M2 reseptörleridir (24). Fakat M3 reseptörü mesane kontraksiyonlarından sorumlu olan ana reseptördür(25).

Kabul gören genel bir görüş de M3 reseptörlerinin esas olarak normal işeme kontraksiyonlarından sorumlu olduğudur(26,27).

M2 reseptörlerinin normal detrüördeki fonksiyonel rolü daha az bilinmektedir. M2 reseptörleri silinmiş farelerde yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda karbakol yanıtının pratik olarak değişmediği saptanmıştır (28). M3 reseptörleri silinmiş farelerde M2 reseptörleri karbakol yanıtının sadece %5'ine aracılık etmiştir (29,30). Diğer yandan, M2 reseptörleri ciddi hastalık düzeylerinde mesane kontraksiyonlarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, denerve edilmiş sıçan mesanesinde M2 reseptörlerinin veya M2 ve M3 kombinasyonunun kontraktıl yanıtlara aracılık ettiği gösterilmiştir(31).

2.5.2. Adrenerjik Mekanizmalar

2.5.2.1. α -Adrenerjik Reseptörler

α adrenerjik reseptörler 2 ana gruba ayrılırlar; α_1 , α_2 reseptörler olarak adlandırılır. α_1 ve α_2 reseptörlerde kendi aralarında dört alt gruba ayrılır(α_1A , α_1B , α_1D , α_1L , ve α_2A , α_2B , α_2C , α_2D). Yapılan çalışmalarda porstatta α_1A reseptörlerinin baskın olduğunu, detrüör ise α_1D reseptörlerinin detrüörde baskın olduğunu göstermişlerdir.(32, 33, 34). Alfa adrenerjik uyarı, herhangi patolojik

durumu olmayan sağlam bir mesanede önemli bir role sahip olmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, patolojik durumlarda, α adrenerjik reseptör yoğunluğunun arttığı ve deneysel olarak mesanede norepinefrin ile oluşan cevapların gevşemeden kasılmaya dönüştüğü gösterilmiştir(35).

2.5.2.2 β -Adrenerjik Reseptörler

Mesane düz kasında, β_1 ve β_2 olmak üzere 2 alt tip β adreseptor tespit edilmiştir. β_2 adreseptörlerinin, adenilat siklazı aktive etmesi sonucu düz kasın gevşemesinde önemli bir role sahip olduğu bilinmekle birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda, insan mesane dokusunda β_3 adreseptör mesenger RNA'nın ekspresyonu ile β_3 reseptör alt tipinde detrusor kasının gevşemesine aracılık edebileceğini göstermektedir. β adrenerjik uyarı ile oluşan gevşeme, adenilat siklazın uyarılması ve sAMP miktarının artması sonucu meydana gelmektedir(36).

2.5.3. Pürinerjik Mekanizmalar.

Pürinerjik ileti, idrarın depolanması ve boşaltılmasını kontrol eden hem aferent hem de eferent sinyal yolaklarının regülasyonunda önemli bir role sahiptir. ATP, pürinerjik reseptörlerin 2 alt ailesini etkiler. Bunlardan ilki iyon kanalı ailesinden olan P2X, ikincisi ise G-proteini ile kenetli reseptör ailesinden olan P2Y dir. P2X'in 7 alt tipi, P2Y'nin ise 8 alt tipi olduğu gösterilmiştir (37).

Daha önce yapılan çalışmalarda, parasempatik sinirlerin uyarılması sonucu, mesanede atropine dirençli kasılmalar meydana geldiği ve bu atropine dirençli non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinirlerden açığa çıkan mediatörün ATP olduğu gösterilmiştir. Normal insan mesanesinde, atropin, parasempatik sinir aracılı kasılmaların en az % 95 ini bloke eder (38). Bu durumda sağlıklı mesanede meydana gelen parasempatik aracılı kasımlarda kolinerjik mekanizmaların daha baskın

olduğunu görmekteyiz. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar, bu atropine dirençli kasılmalardan pürinerjik sinyalin sorumlu olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada, insan mesanesinde pürinerjik sinir aracılı kasılmanın, interstisyel sistit, mesane boynu obstrüksiyonu ve nörojenik mesane gibi patofizyolojik durumlarda arttığı gösterilmiştir(39). Ayrıca interstisyel sistitli hastaların mesanesinin epitelyal hücrelerinden salınan ATP'nin, sağlıklı hücrelerden salınan ATP'ye oranla çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (40).

Pürinerjik sinyal, mesanede aferent yollarda da rol oynar. ATP, mesane gerildiği zaman ürotelyal hücrelerden salınır. Mesane distansiyona ulaşması sonucunda, oluşan sinirsel cevaplara P2X3 reseptörlerinin aracılık ettiği duysal sinir cevapları ile gösterilmiştir (41). P2X3 reseptörlerini etkileyen pürinerjik agonistler, mesane aferent sinirlerini duyarlı hale getirirler ve bu etkileri ile siklofosamid tarafından oluşturulan sistitin etkisini taklit ederler(42).

2.6 Aşırı Aktif Mesane

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte ya da olmayan sıkışma hissi, sıklık ve noktürinin eslik ettiği, rahatsız edici bir semptom kompleksidir(43). 40 yaş üzerindeki insan popülasyonunun 1/6'sını etkilemektedir ve ABD'de prevalansı %18'dir (44). Vakaların 1/3'ünde inkontinans vardır ve yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. AAM fizyolojisi ve patofizyolojisi halen yeterince anlaşılammıştır. Temelde nörolojik veya miyojenik olduğu öne sürülmektedir. Nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde, aşırı aktivite, normalde sessiz olan mesanenin aferent periferik sinirlerinin uyarılması veya normalde işeme refleksini inhibe eden merkezi inhibitör yolların hasarlanmasıyla meydana gelmektedir(45).

Detrusör aşırı aktivitesinin miyojenik temelli detrusör kasının kendisinde değişikliklere yol açan asidoz, hipoksi ve yapısal değişiklikler sonucu ortaya çıkan değişmiş detrusör kontraksiyonlarıdır. Ürotelyum ve subürotelyumun mesane fonksiyonunun düzenlenmesindeki rolünün keşfi, AAM için son zamanlarda mekanosensörlerin temel olduğu hipotezine yol açmıştır. ATP, asetilkolin ve nöropeptitleri kapsayan çok sayıda nörotransmitter gerilmeye yanıt olarak ürotelyumdan salınır ve aferent nöro-iletiyi düzenlemek için çevre dokular üzerinde etki gösterir. Bu durum, mesane doluluğu hissi, acilen işeme ihtiyacı veya işeme refleksinin aktivasyonu gibi mesane duyularına yol açar(46). Böylece, bu aferent yollar en azından bir miktar aşırı aktivite patolojisine katkıda bulunabilir. Artan oranda karmaşık hale gelmesine ve insan mesanesi ve hastalık durumlarında bu sistemlerin nasıl çalıştığına dair bilgilerin az olmasına rağmen, bu yollardaki reseptörler, subürotelyal sinirler, interstisyel hücreler ve nörotransmitterler bu durumun tedavisi için yeni hedefler olarak belirlenebilir.

BÖLÜM -3

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2009- Eylül 2009 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulundan onay alınarak(B.30.2.CUM.0.01.00.00-50 /350 nolu kararı ile); Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneş Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından sağlanan 14 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlardan iki tanesi çalışma sırasında öldü. Çalışmaya dahil edilen tavşanların yaş ve ağırlıklarının birbirlerine yakın olmasına dikkat edildi. Hayvanlar kontrol grubu ve denervasyon grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

3.1. Deneş (Denervasyon) Grubu

Tavşanlara 50 mg /kg ketamin i.m. + 10 mg /kg xylazine i.m. verilerek uyutuldu. Anestezi sonrası batın bölgesindeki tüyler traş edildi. Asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek operasyon sahası povidon-iyot ile temizlendikten sonra steril örtüler ile operasyon sahası açıkta kalacak şekilde örtüldü.Batın, orta hattan yaklaşık 4 cmlık insizyon açıldı. Bu insizyondan aorta etrafındaki sempatik zincir eksize edilerek lumbal sempatektomi yapıldı. İnsizyon 2/0 ipek ile kapatılıp işleme son verildi. Her işlemdede intraperitoneal 30mg/kg seftriakson verildi. Bu cerrahi işlemlerden 4 hafta sonra deneklere intraperitoneal 200 mg /kg Pentotal Na verilerek ötenazi yapıldıktan sonra; mesane dokuları çıkarıldı.

3.2. Kontrol (Sham operasyonu) Grubu

Tavşanlara 50 mg /kg ketamin i.m. + 10 mg /kg xylazine i.m. verilerek uyutuldu. Anestezi sonrası batın bölgesindeki tüyler traş edildi. Asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edilerek operasyon sahası povidon-iyot ile temizlendikten sonra

steril örtüler ile operasyon sahası açıkta kalacak şekilde örtüldü. Batın, orta hattın yaklaşık 4 cmlik insizyon ile açıldı. İnsizyon 2/0 ipek ile kapatılıp işleme son verildi. Her işlemde intraperitoneal 30mg/kg seftriakson verildi. Bu cerrahi işlemlerden 4 hafta sonra deneklere intraperitoneal 200 mg /kg Pentotal Na verilerek ötenazi yapıldıktan sonra; mesane dokuları çıkarıldı.

3.3. İzole Mesane Şeritlerinin İn Vitro deneylere Hazırlanışı:

Tavşanlarından alınan mesane dokuları her biri 2mm genişliğinde ve 10 mm uzunluğunda şeritler halinde kesildi. 37 °C'de ısıtılan Krebs-Bikarbonat solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna, bir ucu organ askısına diğer ucu Grass – FT 03 Force Displacement dönüştürücüsüne bağlanarak yerleştirildi. Mesane şeritleri 2 gramlık ön gerilim altında her 15 dakikada bir kez yıkanarak 1 saat dengelenmeye bırakıldı. Bu dengelenme süresi sonunda şeritler 80 mM KCl solüsyonu ile kasıldılar. KCl uygulaması ile kontraktıl yanıtlar alındı. Daha sonra yıkanan dokular, agonist ve antagonist maddelerin uygulanması için dinlenmeye bırakıldı.

3.4. Kasılma Yanıtları

3.4.1. Betanekol kasılma yanıtları:

Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde Betanekol ile kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} – 10^{-4}) kasılma yanıtları oluşturuldu.

3.4.2. Adenozin, ADP ve ATP kasılma yanıtları

Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde; ATP (10^{-8} - 3×10^{-4} M), ADP (10^{-8} - 3×10^{-4} M), Adenozin (10^{-8} - 3×10^{-4} M) doz bağımlı kasılma oluşturdular.

3.4.3 KCL kasılma yanıtları

Kontrol ve Deney grubundan alınan izole mesane şeritleri ilaçlar verilmeden önce 80 mM KCL ile organ banyosunda muamele edildi. KCL ile alınan yanıtlar mg olarak grafikle edildi..

3.4.4. Noradrenalin Kasılma Yanıtları

Her iki gruptan alınan izole mesane şeritlerinde Noradrenalin (10^{-8} , 10^{-4} M) konsantrasyona bağlı olarak kasılma oluşturdular.

3.4.5. Elektriksel Alan Uyarısının (EAU) Oluşturduğu Kasılma Yanıtları

Her iki grupta tavşanlardan elde edilen izole mesane şeritleri dengeye ulaştıktan sonra 50 V, 1 ms; 2, 4, 8, 16, 32 Hz 'lik frekanslarda toplam 10 sn süre ile uyarılar verilerek kasılma yanıtları alındı. Bu yanıtlar alınmadan ortama 10^{-6} M Atropin ilave edildi

3.5 Gevşeme Yanıtları

3.5.1. Papaverin gevşeme Yanıtları

Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde papaverin ile gevşeme yanıtları oluşturuldu.

3.6. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar

Deneylerde kullanılan besleyici Krebs-Bikarbonat solüsyonun içeriği mM/L olarak NaCl 118; KCl 4.7; CaCl₂ 2.5; NaHCO₃ 25; MgSO₄ 1.2;KH₂PO₄ 1.2 ;Glukoz 11 'dir

Deneylerde kullanılan ilaçlar

Ketamin Hidroklorür (Ketalar) (Parke Davis)

Xylazine Hidroklorür (Rompun) (Bayer)

Seftriakson Sodyum(Rocephine) (Roche)

Karbakol , betanekol, ATP, Adenozin , ADP, Noradrenalin (Sigma)

3.7. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. Gruplar arasında fark olup olmadığı student- T testi ile test edildi.Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Scheffe F testi ile araştırıldı ve p değerinin 0.05 küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın % 50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon (EC₅₀) her bir deneyim log-konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edildi ve aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi.

pD₂ değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$pD_2 = \log A - \log (E_{\max} / E_A - 1)$$

A =Agonist ilacın molar konsantrasyonu

E_{max} =Agonist ilacın oluşturduğu maksimum etki

E_A =Agonist ilacın belirli bir konsantrasyon da oluşturduğu etki

Ayrıca ilaçların oluşturdukları maksimum etkileri her bir deneyden elde edilen verilerin Scatchard denkleminde uygulanması ile çizilen grafiklerden saptandı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1 .Kasılma Yanıtları

4.1.1.Betanekol kasılma yanıtları:

Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde Betanakol ile kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} – 10^{-4}) kasılma yanıtları oluşturuldu. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Şekil 4).

4.1.2.Adenozin, ADP ve ATP kasılma yanıtları

Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde; ATP (10^{-8} - 3×10^{-4} M), ADP (10^{-8} - 3×10^{-4} M) ve Adenozin (10^{-8} - 3×10^{-4} M) doz bağımlı kasılma oluşturdular.

Deney grubunda dışardan verilen ATP, ADP ve Adenozin ile elde edilen (10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 3×10^{-5}) kasılma yanıtları, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olarak izlendi (Şekil 5.1, Şekil 5.2, Şekil 5.3).

4.1.3 KCL kasılma yanıtları

Kontrol ve Deney grubundan alınan izole mesane şeritleri ilaçlar verilmeden önce 80 mM KCL ile organ banyosunda muamele edildi. KCL ile alınan yanıtlar mg olarak grafiklendi. Deney ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı(Şekil 6).

4.1.4.Noradrenalin Kasılma Yanıtları

Her iki gruptan alınan izole mesane şeritlerinde Noradrenalin (10^{-8} , 10^{-4} M) konsantrasyona bağlı olarak kasılma oluşturdu. Noradrenalin kasılma yanıtlarında deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla kasılma oluşturdular(Şekil 7).

4.1.5.Elektriksel Alan Uyarısının (EAU) Oluşturduğu Kasılma Yanıtları

Her iki grupta tavşanlardan elde edilen izole mesane şeritleri dengeye ulaştıktan sonra 50 V, 1 msn; 2, 4, 8, 16, 32 Hz 'lik frekanslarda toplam 10 sn süre ile uyarılar verilerek kasılma yanıtları alındı. Bu yanıtlar alınmadan ortama 10^{-6} M Atropin ilave edildi.

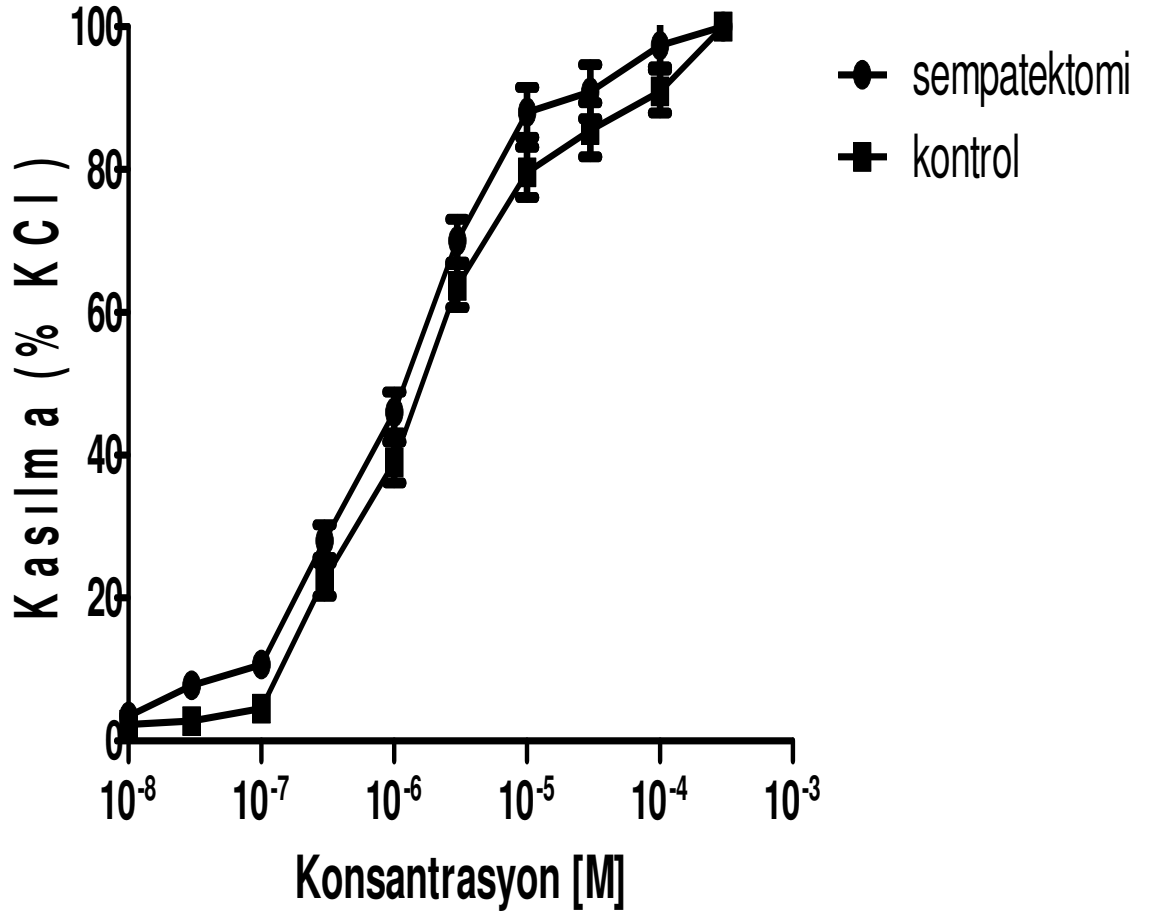
Deney grubundaki EAU kasılma yanıtlarında, kontrol grubu yanıtlarına göre anlamlı olarak azalma olduğu izlendi(Şekil 8).

4.2 Gevşeme Yanıtları

4.2.1. Papaverin gevşeme Yanıtları

Deney ve kontrol gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde papaverin ile gevşeme yanıtları oluşturuldu. Elde edilen yanıtların gruplar arasında farklı olmadığı görüldü(Şekil 9).

Betanekol

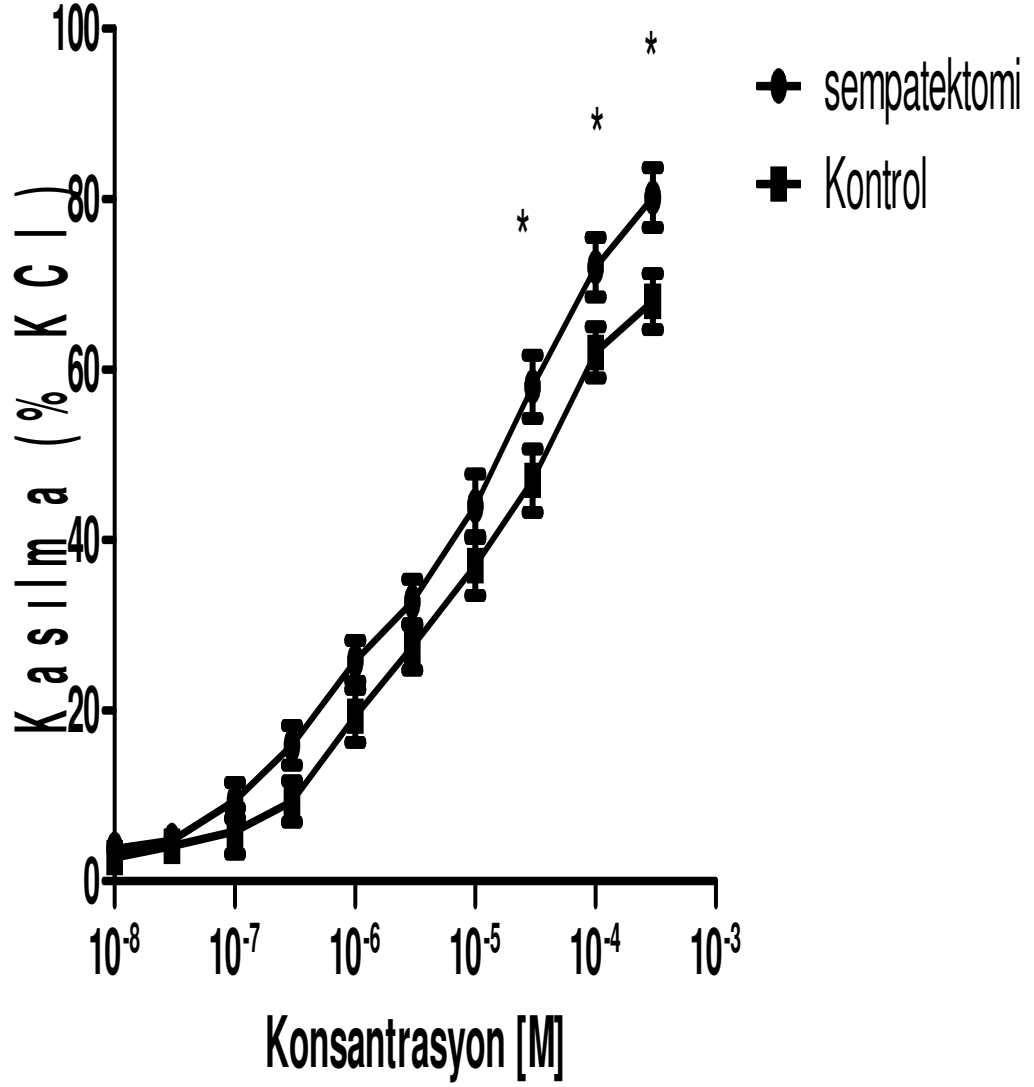


Şekil 2: İzole mesane şeritlerinde Betanekol ile alınan kasılma yanıtları

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

ATP

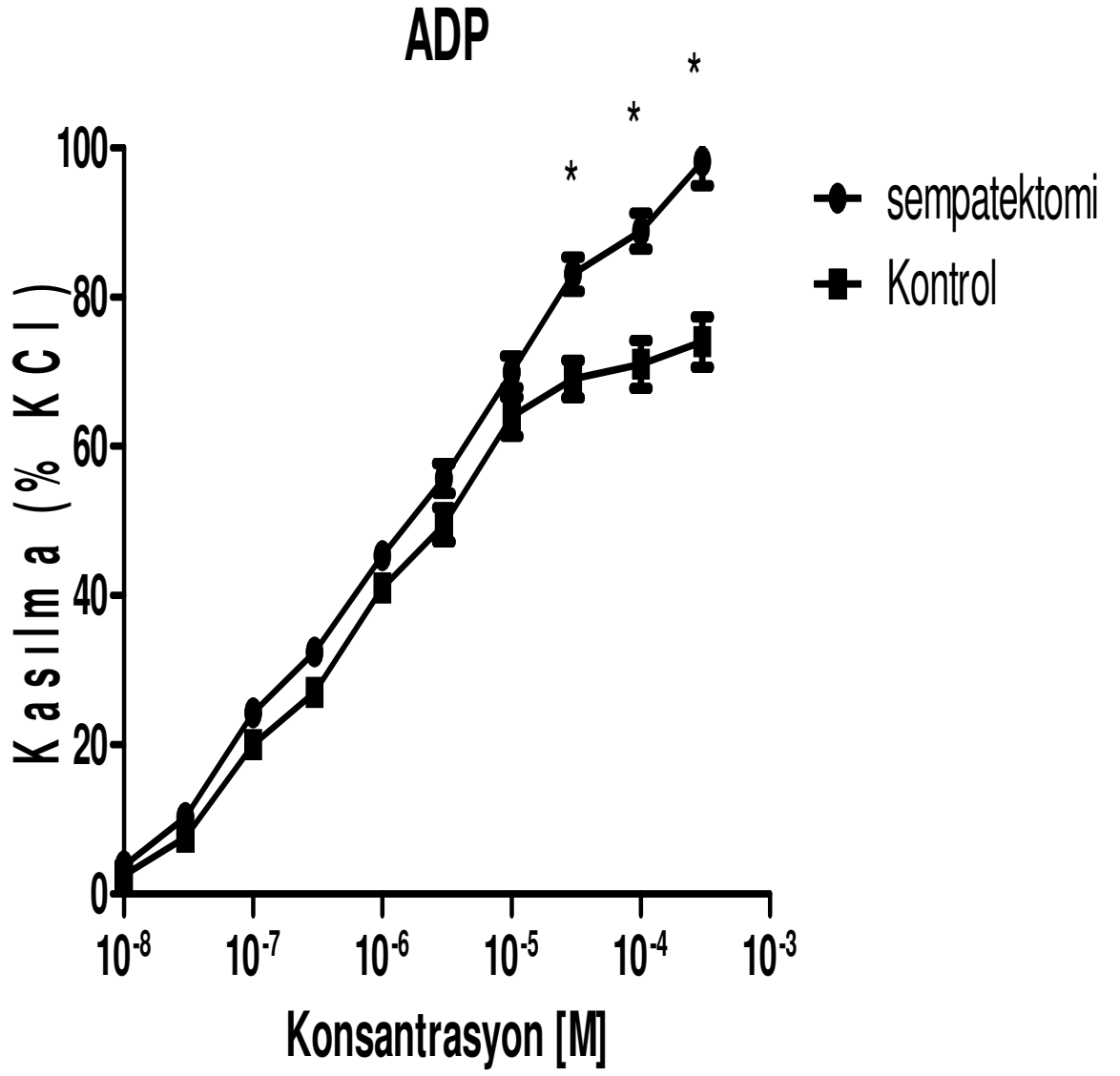


Şekil 3.1: İzole mesane şeritlerinde ATP konsantrasyon yanıt eğrileri

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

* Kontrol değerlerine göre p < 0.05

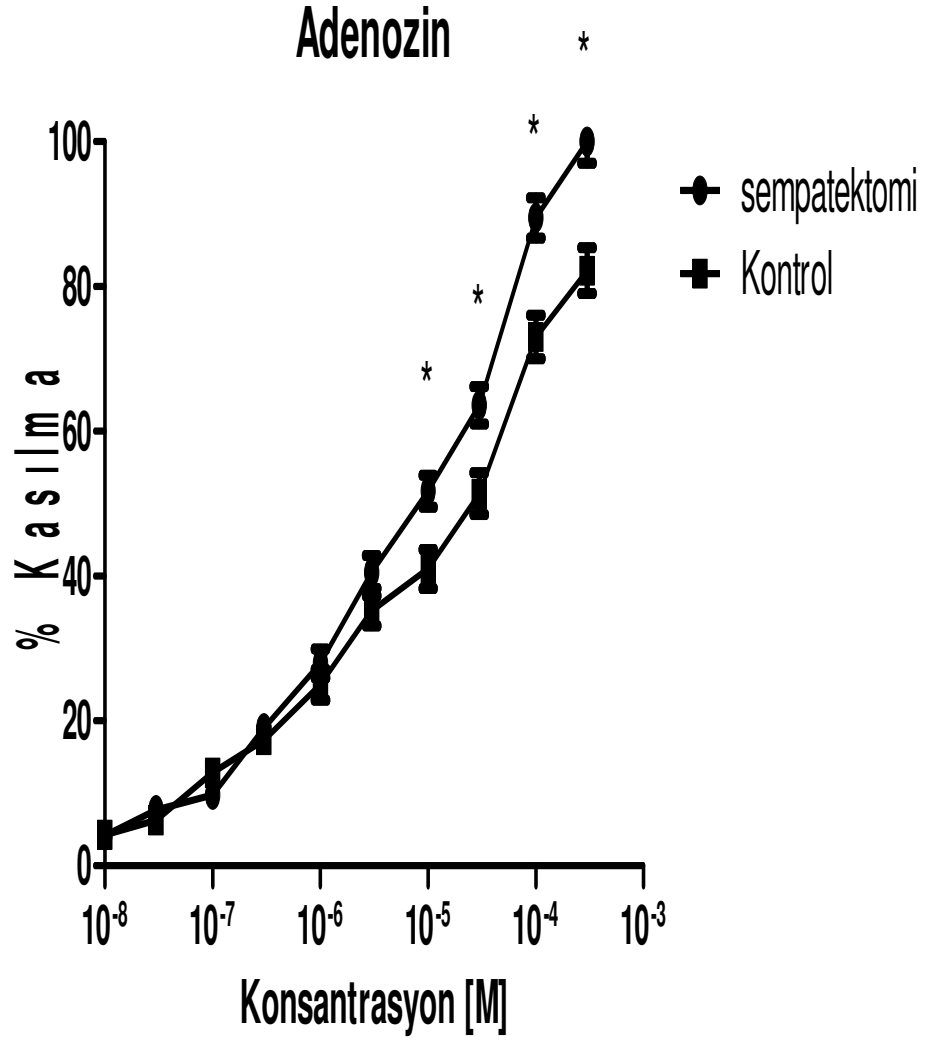


Şekil 3.2: İzole mesane şeritlerinde ADP konsantrasyon yanıt eğrileri

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

* Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$

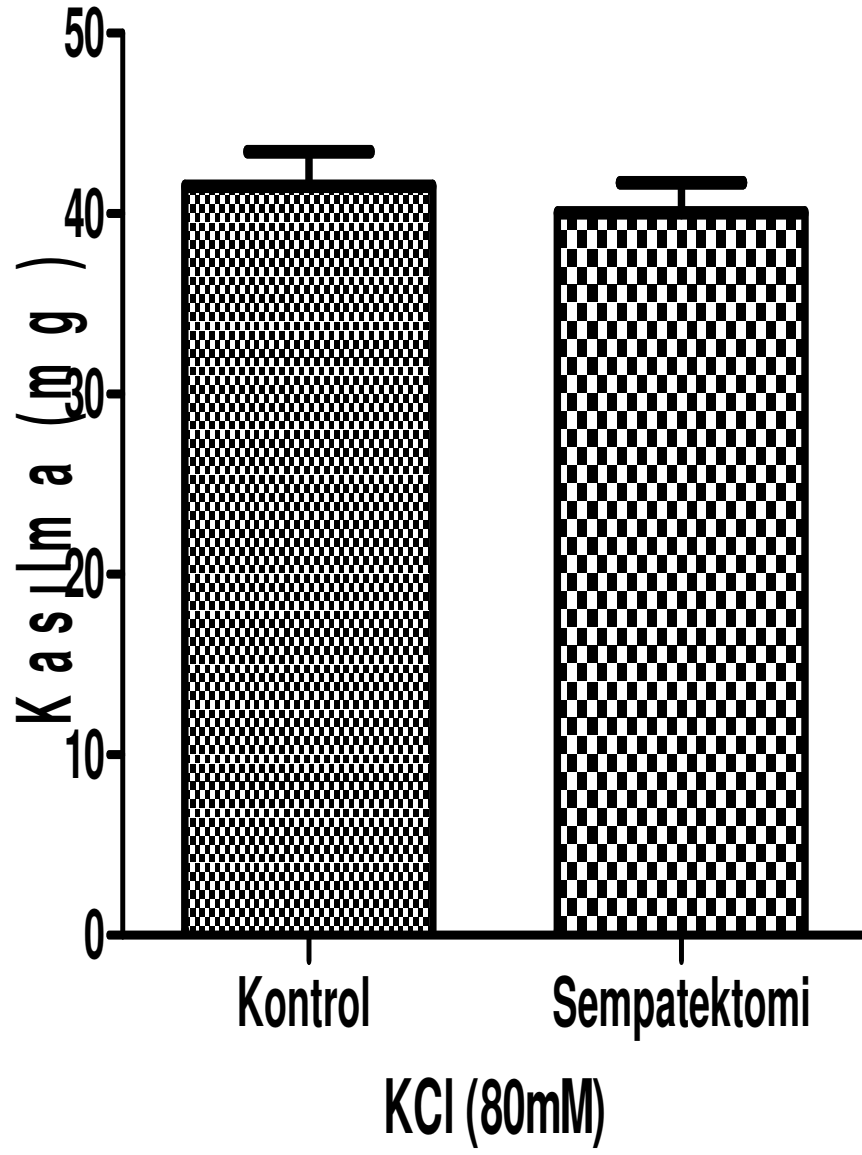


Şekil 3.3: İzole mesane şeritlerinde Adenozin konsantrasyon yanıt eğrileri

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

* Kontrol değerlerine göre $p < 0.05$

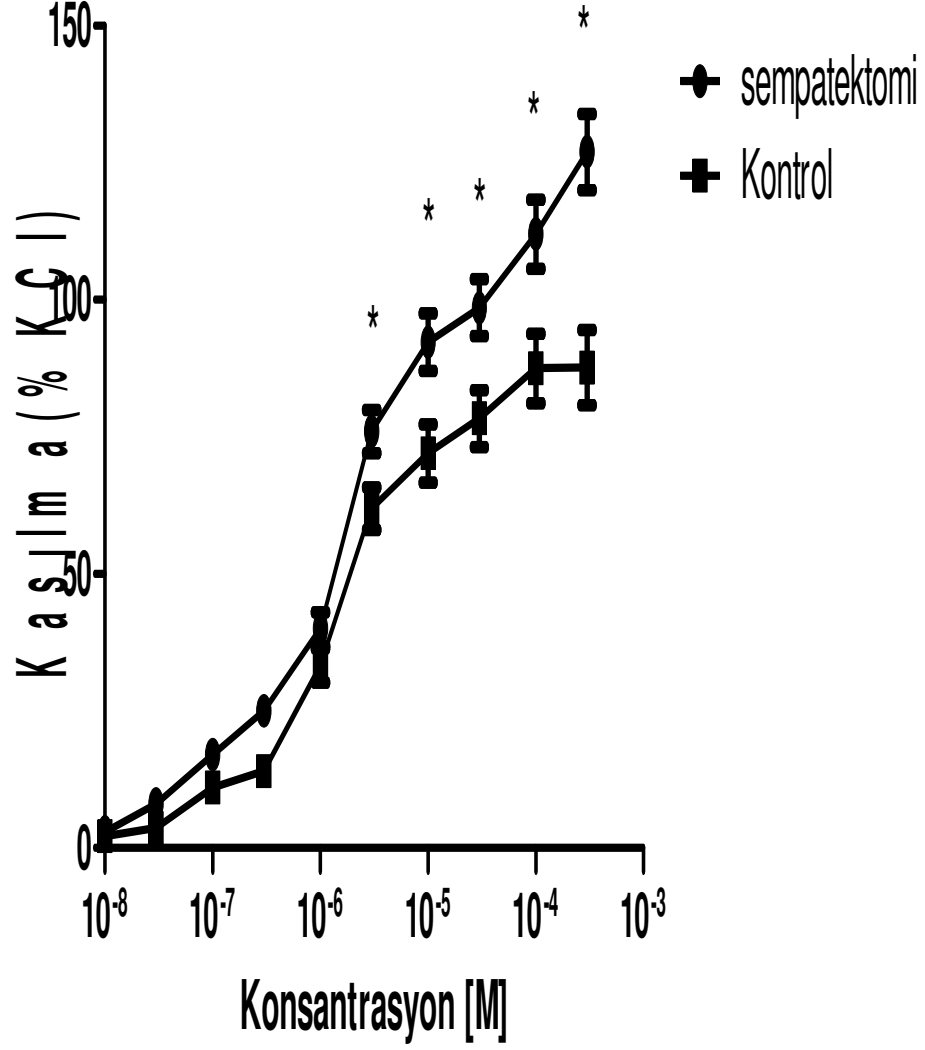


Şekil 4: İzole mesane şeritlerinde KCL konsantrasyon yanıt grafiği

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

NA

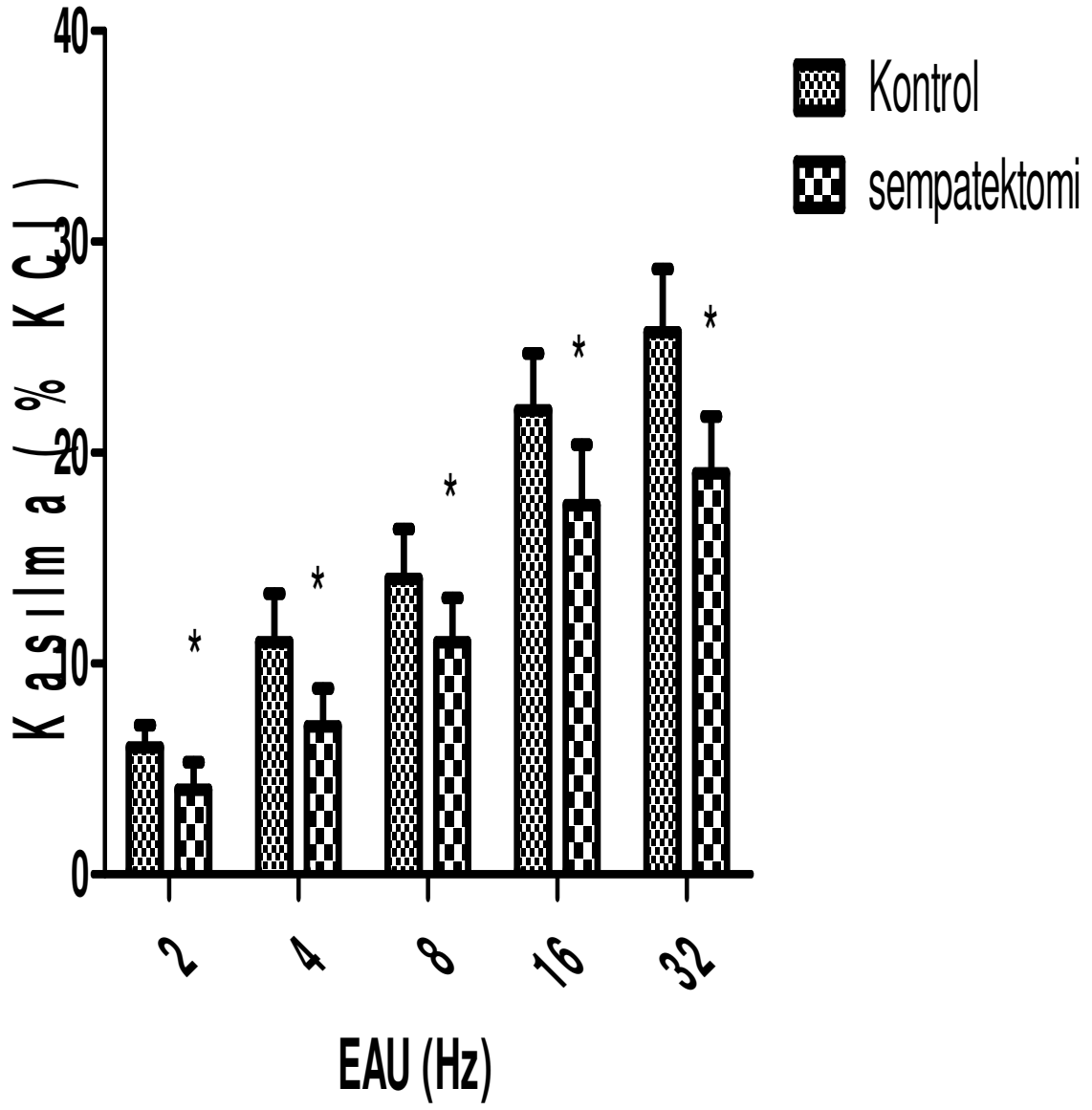


Şekil 5: İzole mesane şeritlerinde NA (Noradrenalin) konsantrasyon yanıt eğrileri

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

* Kontrol değerlerine göre p < 0.05



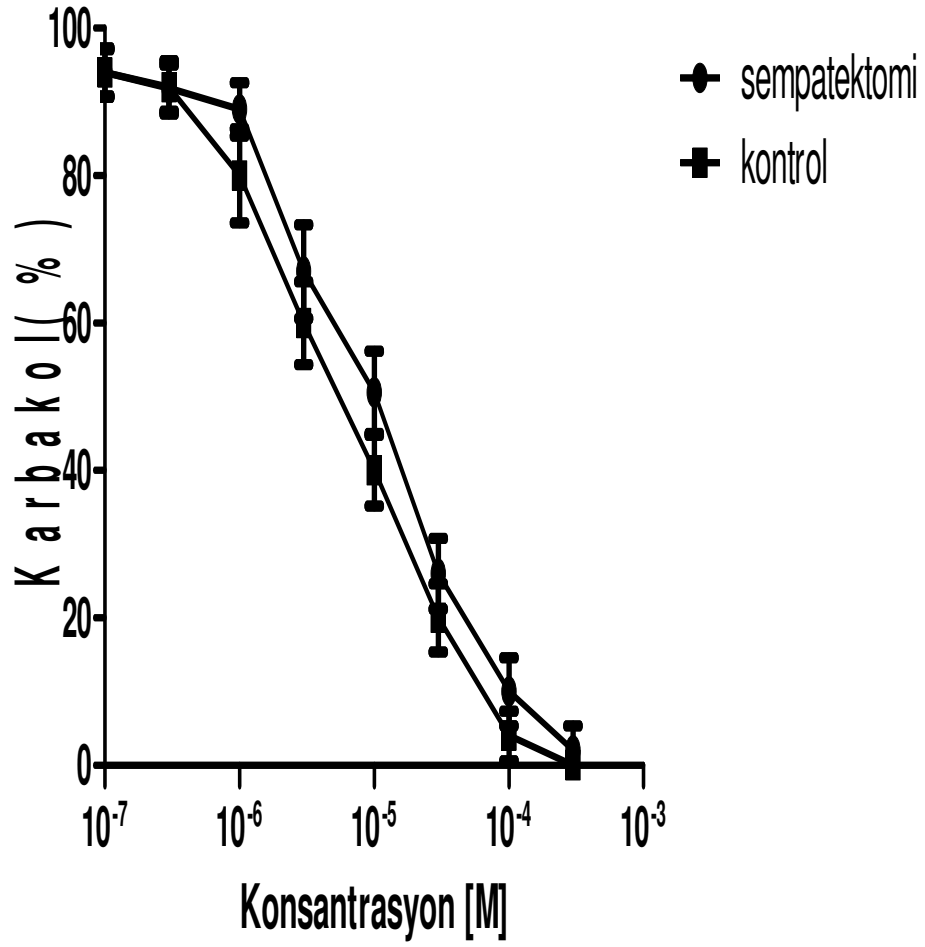
Şekil 6: İzole mesane şeritlerinde elektriksel alan uyarısı ile oluşan yanıt grafiği

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

* Sempatektomi grubu değerlerine göre $p < 0.05$

Papaverin



Şekil 7: İzole mesane şeritlerinde papaverin konsantrasyon yanıt eğrileri

Kontrol (n= 6)

Sempatektomi (n=6)

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Bu çalışmada sempatektomi yapılarak denervasyon oluşturulan tavşanların mesane düz kasında pürinerjik ve adrenerjik mekanizmalar aracılığıyla oluşturulan kasılma cevaplarının arttığı gösterilmiştir.

KCL ile hem deney grubunda hem de kontrol grubunda birbirinden farklı olmayan kasılma yanıtları alınmıştır. Mesane düz kas tonusunun sağlanması için voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine sürekli kalsiyum girişi ve potasyum kanallarından potasyum çıkışı ile hiperpolarize olması gerekmektedir(47). Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarından elde edilen izole mesane şeritlerinde potasyum klorür ile birbirinden farklı olmayan yanıtların alınması, denervasyonun hücre düzeyinde bu mekanizmalarla etkileşmediğini göstermektedir.

Papaverin, selektif olmayan bir şekilde siklik nükleotid fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi siklik adozin 3' ,5' monofosfat düzeyini artırarak, ayrıca kalsiyum kanallarını bloke edip hücre içi kalsiyum girişini azaltarak gevşeme sağlar(48). Bu çalışmada papaverin ile elde edilen gevşeme yanıtları deney grubunda ve kontrol grubunda benzerlik gösterdi. Papaverin ile elde edilen yanıtlarda her iki grup arasında farklılık olmaması mesane kasının fonksiyonel olduğunu göstermiştir.

Betanekol, doğrudan muskarinik reseptörler üzerinden etkili, hücre içi fosfoditilinositol hidrolizi sonucu hücre içi kalsiyumunu arttırarak kasılmayı sağlar(38). Yapılan çalışmalarda, insan mesanesinde M2 ve M3 reseptör subtiplerini kodlayan mRNA'lar baskın olarak bulunmuştur(16). M2 ve M3 reseptörlerinden sayısal olarak baskın olan M2 reseptörleridir(17). Fakat M3 reseptörü mesane kontraksiyonlarından sorumlu olan ana reseptördür. Araştırmalar sonucu kabul gören

genel bir görüş de M3 reseptörlerinin esas olarak normal işeme kontraksiyonlarından sorumlu olduğudur. M2 reseptörlerinin normal detrusördeki fonksiyonel rolü daha az bilinmektedir. M2 reseptörleri silinmiş farelerde yapılan invitro ve invivo çalışmalarda karbakol yanıtının pratik olarak değişmediği saptanmıştır (18,19,20). Stengel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; M₃ reseptörleri alınmış farelerde mesanede karbakol ile elde edilen yanıtların azalmış olduğu görülmüştür(49). Yapmış olduğumuz çalışmada; Betanekol ile her iki gruptan alınan kasılma yanıtlarının benzerlik göstermesi; parasempatik sistemin deney grubunda in vitro olarak etkilenmediğini göstermiştir. Çalışmamızda elde edilen bu bulgu, bazı unstabil mesane sendromlarının antikolinergik ajanlar ile yapılan tedaviye yanıt vermemesini açıklayabilir.

Alfa adrenerjik uyarı, herhangi patolojik durumu olmayan sağlam bir mesanede önemli bir role sahip olmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, patolojik durumlarda, α adrenerjik reseptör yoğunluğunun arttığı ve deneysel olarak mesanede norepinefrin ile oluşan cevapların gevşemeden kasılmaya dönüştüğü gösterilmiştir(25). Prostatta adrenerjik etkilerin α 1A adreno reseptörleri aracılığıyla yürütüldüğü, mesane irritatif semptomları üzerindeki etkilerinin α 1D adreno reseptörleri aracılığıyla devam ettiği düşünülmektedir(50). α 1A, α 1D reseptörleri üzerine etki eden tamsulosin, erkeklerde irritatif işeme semptomlarını azaltmaktadır(51). 2006 yılında yapılan bir çalışmada, tamsulosinin mesane çıkış obstrüksiyonu olan bir sıçan modelinde, işeme semptomları kadar depolama semptomlarını da düzelttiği gösterilmiştir (52). Tatemichi ve ark. selektif alfa-1-adreno reseptör antagonisti olan silodosin'in bir BPH sıçan modelinde detrusor aşırı aktivitesini azalttığını buldular ve bu ajanın irritatif semptomları baskın hastalar için uygun olduğunu öne sürdüler(53). Bizim çalışmamızda Noradrenalin ile mesanede

oluşan kasılmaların deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla oluşması; deney grubunda invivo olarak adrenerjik reseptörlerin sayısal olarak artışından (up-regülasyon) kaynaklanmış olabilir. Elektriksel alan uyarısı ile oluşan kontraksiyonlar; sinir uçlarında adrenerjik nörotransmitterlerin azalmasından dolayı, deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az oluşmuştur. Bu bulgulara göre; mesanede istemsiz kasılmaların olduğu durumlarda antikolinergik tedavi ile birlikte alfa-adrenerjik blokörlerin birlikte kullanılması yarar sağlayabilir. Pratikte de bu kombinasyonlar başarı ile kullanılmaktadır.

ATP, ADP ve Adenozin, pürinerjik sistem mediatörleri olup P2X reseptörleri üzerinden kasılmaya aracılık ederler. Pürinerjik ileti, idrarın depolanması ve boşaltılmasını kontrol eden hem aferent hem de eferent sinyal yollarının regülasyonun da önemli bir role sahiptir(37). Normal insan mesanesinde, atropin, parasempatik sinir aracılı kasılmaların en az % 95 ini bloke eder. Bu durumda sağlıklı mesanede meydana gelen parasempatik aracılı kasımlarda kolinerjik mekanizmaların daha baskın olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada, atropine dirençli kasımlardan pürinerjik sinyalin sorumlu olduğunu göstermişlerdir(54). Mesanenin kasılması ile ilgili oluşan patolojik durumlarda, pürinerjik sistemin de rol oynadığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(39, 54, 55). Ayrıca interstisyel sistitli hastaların mesanesinin epitelyal hücrelerinden salınan ATP'nin, sağlıklı hücrelerden salınan ATP'ye oranla çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (54).

Pürinerjik sinyal, mesanede aferent yollarda da rol oynar. ATP, mesane gerildiği zaman ürotelyal hücrelerden salınır(41). 2008 yılında yapılan bir çalışmada pürinerjik agonistlerin, mesanede afferent sinir uçlarını duyarlı hale getirdiği, bunun siklofosamid tarafından oluşturulan sistitteki gibi olduğu belirtilmiştir(42). Bu

nedenle pürinerjik sistem reseptörleri, hem ağrı hem de hiperaktif detrusör tedavisinde, farmakolojik çalışmalar için olası hedef olabilir. Pannek ve arkadaşları, spinal kord travmalı ve AAM'li hastalardan aldıkları detrusör biyopsi materyallerinde P2X2 reseptör sayısında artma olduğunu göstermişlerdir(55). Boselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obstrükte mesanede pürinerjik sistem reseptörü P2X₁ 'in subtipinin artığı gösterilmiştir(56). 2006 yılında Andersson tarafından yayınlanan bir inceleme yazısında mesane disfonksiyonlarında; pürinerjik sistemin kontraksiyonların % 40 -50 'inden sorumlu olduğu rapor edilmiştir. Sonuçta bu hasta grubunun azımsanmayacak kadar bir bölümünün antikolinergik tedaviye dirençli olduğunu belirterek; bu hasta grubu için pürinerjik sisteme yönelik tedavilerin denenmesi önerilmiştir(57). 2002 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada ürodinamik olarak ispatlanmış idiopatik detrusör instabilitesi olan hastalardan alınan mesane biyopsilerinde P2X2 reseptör seviyeleri incelenmiş ve hastaların biyopsilerindeki P2X2 reseptör sayısının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artığı gösterilmiştir(58). Shing-Hwa Lu ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, spinal kord hasarı oluşturulmuş ratlara P2X3 antagonistleri verilmiş, İlaç verilmeden önce ve sonra ürodinami yapılmış, P2X3 antagonistleri verilen grupta %42-62 oranında uninhibe detrusör kontraksiyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir(59).

Bizim çalışmamızda ATP, ADP, Adenozin ile elde edilen in vitro kasılma yanıtları ; sempatektomi yapılan tavşanlarda elde edilen dokularda kontrol grubuna göre artmış olarak izlendi. Bu sonuç pürinerjik sistemin mesane disfonksiyonlarında katkısı olabileceğini düşündüren önceki çalışma sonuçları ile uyumludur. Antikolinergik tedavi ile yeterli yanıt alınamayan mesane aktivitesi artışı semptomu olan hastalarda, mevcut disfonksiyona pürinerjik sistemin katkısı olabileceği

düşünülmelidir. Ayrıca batın cerrahisi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu gibi girişimler sonrası mesanede istemsiz kasılmaları olan hastaların semptomatik tedavisinde antimuskarinik ajanların yanı sıra antipürinerjik ve antiadrenerjiklerin de etkisi olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Groat WC. Anatomy and Physiology of the Lower Urinary Tract. Urol Clin North Am 1993(3): 383-401.
- 2- Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, and Peters C. Campbell-Walsh Üroloji 8.basım, Saunders, 2005(cilt 2): 835-846
- 3- Chancellor MB, Yoshimura N, Neurophysiology of lower üriinary tract function and dysfunction. Rev Urol. 2003, (volume 5): 3-10
- 4-Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev. 1993, (45): 253-308.
- 5-Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, et al. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. J.Comp.Neurol. 1989, (288): 263-279.
- 6-Tanagho.E.A, McAninch.J.W, Genitoüriner sistem anatomisi:mesane Smith s Genel Üroloji, 17.baskı, 1995, p:7-10.
- 7- Moore. K.L, Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition 1992, p 259-277.
- 8-Junqueira L.C, Corneiro. J, Kelley. R. O: Urinary system: Bladder; Basic histology, seventh edition. 1992: 458-459.
- 9- Walters, M.D. Karam, M.M. Neurophysiology of the lower urinary tract Clinical Urogynecol; 1993, (2):17-19
- 10-Morgan CW, De Groat WC, Felkins LA and Zhang SJ. Intracelluler injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasymphathetic nucleus of the cat. J. Comp. – Neurol.1993(331) :161-182.

- 11- De Groat WC, Booth AM. Synaptic transmission in pelvic ganglia. In: The Autonomic –Nervous System, Vol. 3 -Nervous Control of the Urogenital System, ed. Maggi CA, 1993 (Vol.3): 227- 347.
- 12- Andersson KE and Arner A. Urinary Bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev* ,2004 (84): 935-986.
- 13- De Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, Smerin S, Tai C, Chancellor MB, Yoshimura and Roppolo JR. Neurol control of urethra. *Scand. J. Urol.-Nephrol.*, 2001 (35): 35-43
- 14- Mallory B, Steers WD and De Groat WC. Electrophysiological study of micturation reflexes in the rats. *Am.J. Physiol.*, 1989 (257): 410-421.
- 15- De Groat WC, Booth AM and Yoshimura. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In -Nervous Control of the Urogenital System 1993 :227-240
- 16-- Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, and Peters C. *Campbell-Walsh Üroloji 8.basım*, Saunders, 2005(cilt 2): 846-857
- 17-Vaughan CW,Satchell PM.urine storage mechanism.*Neurobiology*.1995 (46) 215-237
- 18-Christoper Fry,The physiology of micturition ;*Women’s Health Medicine* ,2005 (volume 2) :53-55
- 19-Dale, H.H. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1914 (6) :147-190
- 20-Scarpero, H.M., Dmochowski, M.D. Muscarinic receptors: What we know. *Current Urology Reports* 2003 (4): 421-428.
- 21-Creed, K.E., Callahan, S.M. (1989) Prostaglandin and neurotransmission at the guinea pig and rabbit urinary bladder *European Journal of Physiology* 413:299-302

- 22-Reilly, B.A., Kosaka, A.H., Knight, G.F., Chang, T.K. (2002) P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 167: 157–164
- 23- Chess-Williams,R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol* 2002 (22): 133–145
- 24- Sigala, S., Mirabella, G., Peroni, A., Pezzotti, G. Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology* 2002,(60): 719–725
- 25- Schneider, T., Hein, T., Michel, M.C. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of rat urinary bladder. I. Phospholipases and Ca⁺⁺ sources *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2004 ,(308): 47-53
- 26-Chopin, A. Muscarinic receptors in isolated urinary bladder smooth muscle from different mouse strains. *Br J Pharmacol* 2002 (137): 522–528
- 27- Fetscher, C., Fleischman, M., Schmidt, M., Krege, S. M(3) Muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder *Br J Pharmacol* 2002, (36): 641–643
- 28-Igawa, Y., Zhang, X., Umeda, M., Iwata, A., Nishizawa, O. In vivo and invitro functional changes of the urinary bladder of mice lacking M2 and M3 receptors. *Neurourol Urodyn* 2003, (22): 384–385
- 29- Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., Fujikawa, T. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, (97): 9579–9584
- 30- Stengel, P.W., Yamada, M., Wess, J., Cohen, M.L. M(3)-receptor knockout mice: muscarinic receptor function in atria, stomach fundus, urinary bladder, and trachea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002, (282): 1443–1449
- 31- Braverman, A., Legos, J., Young, W. M2 receptors in genito-urinary smooth muscle pathology. *Life Sci* 1999 , (64) :429–436

- 32-. Hynie S. Adrenergic receptors--nomenclature and classification of types and subtypes: *Cesk Fysiol.* 1995, (2):107-111
- 33-. K.E. Anderson, V.Aldo-Bono, C.Chapple, M.EL Hilalı, A.Jardın, R. Kirby, H.Lepor, M.C. Michel, J. Pool: Benign Prostatic Hyperplasia and Adrenoceptors in the Lower Urinary Tract. 1997: 599-609
- 34- Caine M, Raz S, Zeigler M, Adrenerjic and cholinergic reseptörs in the human prostate,prostatic capsüle and bladder neck.*Br.J.Urology.* 1975, (47): 193-202
- 35-Yoshimura ,Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Reviews in Urology*, 2003; (8): 3-10.
- 36- Yamaguchi O. β 3- adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*, 2002; (59): 25-29
- 37-Ford APDW, Gever JR, Nunn PA, Zhong Y, Joseph SC, Dillon MP, Cockayne DA. Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction, *Br.J.Pharmakol* 2006; (147): 132- 143.
- 38- S.Oğuz Kayalp: *Tıbbi Farmakoloji,Parasempatomimetikler*,8.basım, 2005 (Cilt 2): 1128-1140
- 39-Andersson KE. Emptying against outflow obstruction pharmacological aspects. *Scand J Urol Suppl*, 1997;(184): 77-84.
- 40-Sun Y and Chai TC. Effects of dimethyl sulphoxide and heparin on stretch-activated ATP release by bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis.*BJU İnt.* 2002; (90): 381-385.
- 41-Vlaskovska M, Kasakoc L, Rong W, Bodin P, Cockayne DA, Ford APDW and Burnstock G.P2x3 knockout mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J neurosci.*, 2001;(21): 5670-5677.

- 42-Yu Y and De Groat WC. Sensitization of pelvic afferent nerves in the in vitro urinary bladder pelvic nerve preparation of the rat by purinergic agonists or by cyclophosphamide(CYP) pretreatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 (294): 1146–1156,
- 43-Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report fro the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002, (21):167- 178.
- 44-Stewart W, Herzog AR, Weim A, et al. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: results from the NOBLE program [abstract]. *Neurourol Urodyn* 2001; (20) :406.
- 45-De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50 (Suppl 6A):36-52.
- 46-Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2005; (15):222-226.
- 47- Darblade B, Behr-Rousel D, Oger S, Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* ,2006(68): 442-448
- 48- Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay: 5 Fosfodiesteraz inhibitörlerinin erektil disfonksiyon dışında kullanım alanları; *Erkek cinsel sağlığı* ,2007, (31): Sayfa 283-289
- 49- Peter W. Stengel, Masahisa Yamada, Jurgen Wess, and Marlene L. Cohen: M3-receptor knockout mice: muscarinic receptor function in atria, stomach fundus, urinary bladder, and trachea; *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 282: R1443–R1449, 2002.

- 50- Schwinn DA, Price RR. Molecular pharmacology of human α_1 -adrenergic receptors: unique features of the α_1 -subtype. *Eur Urol* 1999, (36): 7-10.
- 51- Noble AJ, Chess-Williams R, Couldwell CJ, The effects of tamsulosin, a high affinity antagonist at functional α_{1A} - and α_{1D} -adrenoceptor subtypes. *Br J Pharmacol* 1997,(120): 231-238.
- 52- Ohtake A, Ukai M, Saitoh C, Effect of tamsulosin on spontaneous bladder contraction in conscious rats with bladder outlet obstruction: comparison with effect on intraurethral pressure. *Eur J Pharmacol.* 2006 , (545): 185-191
- 53-Tatemichi S, Akiyama K, Kobayashi K, et al. A selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist inhibits detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006,(176): 1236-1241
- 54-G. Burnstock, B.Dumsday ,A. Smythe:Atropine resistant excitation of the urinary bladder: the possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide ;*Br. J. Phar,nac.* 1972, (44): 451-461
- 55- J.Pannek, S Janek, F Sommerer ,A Tannapfel' Expression of purinergic P_2X_2 receptors in neurogenic bladder dysfunction due to spinal cord injury: a preliminary immunohistochemical study. *Spinal Cord* 2008, (47): 561–564
- 56- Boselli C. , Govoni S. , Condino A.M , D'Agostino G. Bladder instability: a re-appraisal of classical experimental approaches and development of new therapeutic strategies ;*Journal of Autonomic Pharmacology*, October 2001(Volume 21, 5), 219-229
- 57-[Andersson KE](#).Treatment-resistant detrusor overactivity-underlying pharmacology and potential mechanisms. [Int J Clin Pract Suppl.](#) 2006 (151):8-16

58- O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, Chang TK, Ford AP, Rymer JM, Popert R, Burnstock G, McMahon SB. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. J Urol. 2002, (167): 157–64

59- Lu SH, de Groat WC, Lin ATL, Chen KK, Chang LS. Evaluation of purinergic mechanism for the treatment of voiding dysfunction: a study in conscious spinal cord-injured rats. J Chin Med Assoc 2007, (70): 439–44