



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

RAT MESANELERİNDE DİABETES MELLİTUS VE İNFRAVEZİKAL
OBSTRÜKSİYONA BAĞLI GELİŞEN SİSTOPATİDE β 3 RESEPTÖR
DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyhan TEZCAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tevfik Murat KOŞAN

ÇANAKKALE – 2022



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RAT MESANELERİNDE DİABETES MELLİTUS VE İNFRAVEZİKAL
OBSTRÜKSİYONA BAĞLI GELİŞEN SİSTOPATİDE β 3 RESEPTÖR
DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyhan TEZCAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tefik Murat KOŞAN

Bu çalışma, Bilimsel Araştırma Projeleri kurumu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 3849

ÇANAKKALE – 2022



ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

(İmza)

Seyhan TEZCAN

(Tarih) 24/06/2022

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen, hastalara ve çalışma arkadaşlarına gösterdiği tavır ve tutumla, dürüstlüğüyle kendisini örnek aldığım güzel insan saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Tevfik Murat KOŞAN'a, çalışma ile ilgili her konuda beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen saygı değer hocam Doç. Dr .Eyüp Burak SANCAK'a, asistanlık eğitimimde bana kazandırdıklarını unutmayacağım Prof. Dr. Ahmet Reşit ERSAY'a, Prof. Dr. Cabir ALAN'a ,Dr. Öğr. Üyesi Hasan Anıl KURT'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve tüm sağlık personeline, çalışma hayatım boyunca tüm zorlukları benimle göğüsleyen, hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim Büşra TEZCAN'a, aileme ve biricik kızım Elif'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.”

Dr. Seyhan TEZCAN
Çanakkale, Haziran 2022

ÖZET

RAT MESANELERİNDE DİABETES MELLİTUS VE İNFRAVEZİKAL OBSTRÜKSİYONA BAĞLI GELİŞEN SİSTOPATİDE β 3 RESEPTÖR DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİ

Seyhan TEZCAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Prof. Dr. Tevfik Murat KOŞAN

24/06/2022, 106

Giriş: Bu çalışmada, yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artan diyabet ve mesane çıkım obstrüksiyonuna (MÇO) bağlı olarak β 3 reseptör sayısındaki olası değişimi immunohistokimyasal olarak tespit etmeyi amaçladık.

Materyal-Method: Kontrol, diyabetik, obstrüktif ve diyabetik obstrüktif şeklinde her grupta 12 rat olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. İlimli obstrüksiyon oluşturulması amacıyla ratların mesane boynuna 5 Fr kateter yerleştirilerek mesane boynu emilmeyen sütürle bağlandı. İlimli diyabet oluşturulması amacıyla 50 mg/kg STZ intraperitoneal olarak ratlara uygulandı. Kan şekeri, vücut ağırlıkları ölçülen ratlar 8 hafta süreyle izlendi. Sakrifiye edilen rat mesaneleri çıkarılarak histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmeler için ayrıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ratlarda kan şekerleri, deney sonunda vücut ağırlıkları ve mesane ağırlıkları istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler gösterdi. Yapılan histopatolojik incelemede gruplar arasında, ürotelyal hiperplazi ve inflamasyonda istatistiksel açıdan fark bulundu. β 3 reseptör sayısında kontrol grubuna kıyasla obstrüktif grupta artış, diyabetik ve diyabetik obstrüktif grupta azalma izlendi.

Sonuç: MÇO'ya bağlı gelişen sistopatide β 3 reseptör sayısındaki artışa bağlı olarak β 3 agonistine yanıt verirlilikte artış beklenmekte olup diyabetik ve diyabetik obstrüktif grupta reseptör sayısında azalmaya bağlı β 3 agoniste yanıtta azalma beklenmektedir. Fakat reseptör

sayısındaki artış veya azalma reseptör fonksiyonunda da aynı değişimi göstereceği konusunda yorum yapılamadığından reseptör fonksiyonunu değerlendirmek için farklı in vivo ve in vitro çalışmaların (elektrofizyolojik-organ banyosu vb) yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, β 3 reseptör, Diabetes Mellitus, İnfravezikal obstrüksiyon,
Rat



ABSTRACT

CHANGE OF β_3 RECEPTOR LEVELS IN CYSTOPATHY DUE TO DIABETES MELLITUS AND INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN RAT BLADDER

Seyhan TEZCAN

Çanakkale Onsekiz Mart University

Faculty of Medicine

Department of Urology, Specialization Thesis in Medicine

Advisor: Prof. Dr. Tevfik Murat KOŞAN

24/06/2022,106

Introduction: In this study, we aimed to immunohistochemically detect the possible change in the number of β_3 receptors due to diabetes and bladder outlet obstruction (BOO), which are more common with aging.

Material-Method: Four groups were formed as control, diabetic, obstructive and diabetic obstructive, with 12 rats in each group. In order to create moderate obstruction, a 5 Fr catheter was placed in the bladder neck of the rats and the bladder neck was tied with non-absorbable sutures. 50 mg/kg STZ was administered intraperitoneally to the rats in order to create moderate diabetes. The rats, whose blood glucose and body weights were measured, were followed for 8 weeks. Sacrificed rat bladders were removed and separated for histological and immunohistochemical evaluations. The results were compared statistically and $p < 0.05$ values were considered significant.

Results: Blood sugars, body weights and bladder weights at the end of the experiment showed statistically significant changes in rats. In the histopathological examination, a statistical difference was found between the groups in terms of urothelial hyperplasia and inflammation. There was an increase in the number of β_3 receptors in the obstructive group compared to the control group, and a decrease in the diabetic and diabetic obstructive groups.

Conclusion: In cystopathy due to BOO, an increase in responsiveness to β_3 agonist is expected due to the increase in the number of β_3 receptors, and a decrease in the response to β_3 agonist due to a decrease in the number of receptors is expected in the diabetic and diabetic obstructive groups. However, since it cannot be interpreted that an increase or decrease in the number of

receptors will show the same change in receptor function, different in vivo and in vitro studies (electrophysiological-organ bath, etc.) should be performed to evaluate the receptor function.

Keywords: Bladder, β_3 receptor, Diabetes Mellitus, Infravesical obstruction, Rat



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ETİK BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Mesane ve Prostat Embriyolojisi.....	1
1.2. Mesane Anatomisi ve Histolojisi.....	2
1.3. Prostat Anatomisi.....	7
1.4. Prostat Histolojisi.....	9
1.5. Miksiyon Fizyolojisi.....	11
1.5.1. Depolama-Miksiyon Mekanizması	12
1.5.2. Alt İdrar Yollarının Nöral Kontrolü.....	16
1.6. Miksiyon Farmakolojisi.....	27
1.6.1. Kolinerjik Mekanizmalar.....	27
1.6.2. Pürinerjik Mekanizmalar.....	30

1.6.3.	Adrenerjik Mekanizmalar	32
1.6.4.	Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)	36
1.6.5.	Nöropeptid Y (NPY)	37
1.6.6.	Substans P.....	37
1.6.7.	Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptid (CGRP)	38
1.6.8.	Nitrik Oksit (NO)	38
1.6.9.	Prostaglandinler (PG)	39
1.7.	Parsiyel Obstrüksiyona Mesanenin Cevabı.....	40
1.8.	Aşırı Aktif Mesane (AAM)	44
1.9.	Diabetin Mesaneye Etkileri.....	49
1.10.	Amaç.....	53
İKİNCİ BÖLÜM		
GEREÇ VE YÖNTEMLER		55
2.1.	Kullanılan Gereçler.....	55
2.1.1.	Malzemeler.....	55
2.1.2.	Kimyasal maddeler.....	55
2.1.3.	Deney hayvanları.....	56
2.2.	Kullanılan yöntemler.....	57
2.2.1.	DeneySEL protokol.....	57
2.2.2.	Kan şekeri seviyelerinin takip edilmesi.....	62
2.2.3.	Histopatolojik yöntemler ve İmmunohistokimyasal boyama.....	62
2.3.	İstatistiksel analiz.....	64
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM		
BULGULAR		66
3.1.	Ratların kan şekeri değerleri.....	66
3.2.	Ratların deney başındaki ve deney sonundaki vücut ağırlıkları.....	67
3.3.	Ratların mesane ağırlıkları.....	68

3.4. Ratların histopatolojik verileri.....	69
3.5. B3 AR immunohistokimyasal boyanma verileri.....	71
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	
TARTIŞMA	
BEŞİNCİ BÖLÜM	
SONUÇ ve ÖNERİLER	
KAYNAKÇA.....	82



SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
a.	Arteria
AAM	Aşırı Aktif Mesane
Ach	Asetilkolin
ADP	Adenozin difosfat
AMP	Adenozin monofosfat
AR	Adrenerjik Reseptör
ATP	Adenozin Trifosfat
AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomları
β	Beta
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
cm	Santimetre
DHT	Dihidrotestosteron
dk	Dakika
DM	Diabetes Mellitus
DMD	Diabetik mesane disfonksiyonu
EFS	Elektriksel alan stimülasyonu
gr	Gram
H ₂ O	Dihidrojen oksit(su)
KCL	Potasyum klorür
M	Muskarinik
MÇO	Mesane Çıkım Obstrüksiyonu
MHZK	Miyozin Hafif Zincir Kinaz
mm	Milimetre
ml	Mililitre
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
IP ₃	İnositol trifosfat
NANK	Non adrenerjik non kolinerjik

NE	Norepinefrin
NK	Nörokinin
NO	Nitrik oksit
NPY	Nöropeptid Y
PAF	Prostatik asit fosfataz
PAG	Periaquduktal Gri madde
PBOO/PMÇO	Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PG	Prostaglandinler
PSA	Prostat Spesifik Antijen
STZ	Streptozotosin
v.	Vena
VIP	Vazoaktif İntestinal polipeptid
VUR	Vezikoüreteral reflü

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	Dört grubun KŞ, deney başında ve deney sonundaki rat ağırlığı ve mesane ağırlıklarının dağılımı	66



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Mesane anatomisi ve inervasyonu	7
Şekil 2	Prostatın zonal anatomisi	8
Şekil 3	Depolama ve işeme refleksi mekanizmaları	21
Şekil 4	Grupların ortalama KŞ değerleri	67
Şekil 5	Grupların deney sonunda ortalama vücut ağırlıkları	68
Şekil 6	Grupların ortalama mesane ağırlıkları	69
Şekil 7	Tüm grupların epitelyal hiperplazi, inflamasyon, ürotelyum ve subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda $\beta 3$ reseptör düzeyi açısından grafiksel olarak gösterilmesi	70
Şekil 8	Mesane ürotelyum tabakasındaki $\beta 3$ reseptör boyanmasının gruplar arasındaki dağılımı	72
Şekil 9	Grupların mesane subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda $\beta 3$ reseptör boyanmasının ortalama verileri	74

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Resim Adı	Sayfa No
Resim 1	Supin pozisyonda operasyon sahası temizliği	57
Resim 2	Supin pozisyonda batın insizyonu ve cildin ekartasyonu	58
Resim 3	Çevre dokulardan arındırılan üretranın sütün ile asılmış hali	58
Resim 4	Üretra üzerine yerleştirilen 5 Fr ureter kateteri	59
Resim 5	Üretranın sütün ile daraltılmış hali	59
Resim 6	Batın insizyonunun kapatılmış hali	60
Resim 7	Batın insizyonu ve boyutları artmış mesane	61
Resim 8	H&E Mesane dokusunun histopatolojik görünümü	71
Resim 9	β 3 AR immun boyanma	73

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Mesane ve Prostat embriyolojisi

Embriyonel gelişimin 4 ve 7. haftaları arasında ürogenital septum, kloakal membranı önde ürogenital membran arkada anal membran kalacak şekilde ikiye böler. Ürogenital membrandan primitif ürogenital sinüs gelişir. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşmakta olup üstte olan en büyük parçası mesanedir (1). Başlangıçta mevcut olan allantois ile mesane arasındaki bağlantının 15-22. haftalar arasında oblitere olması sonucunda mesane tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon oluşur. Erişkinlerde bu ligament median umbilikal ligament olarak adlandırılır (2). Mesane mukozası endodermden gelişmiştir. Mesanede sadece trigon mezoderm kökenlidir (1).

Prostat, embriyolojik yaşamın 12. haftasında, fetal testislerden androjenik hormonların salınımının artmasıyla gelişmeye başlar. Bu gelişim dihidrotestosteron (DHT) etkisinde gerçekleşir. 5- α redüktaz enziminin aktivitesi ile testosterondan DHT oluşur. Bu enzimin yokluğunda prostat rudimenter halde kalır. Ürogenital sinüsün son kısmı olan uretradan tübüler yapıda epitel hücreleri, 5 ayrı grup şeklinde dışa doğru çıkıntı yaparak büyürler. Bu tübüller etrafındaki mezenkimal hücreler 16. haftadan itibaren hem aşağı hem de yukarı ejakülatuar kanalın ağzına komşu, müllerian tüberkül seviyesine doğru gelişmeye başlar. Bu çıkıntılardan dallanmalar ile glandüler yapılar oluşur, arasını fibromusküler doku sarar ve mesane, prostatik stroma ile devamlılık gösterir. Bütün bu üretral çıkıntı, musküler-glandüler organı, dış tarafta ise fibromusküler dokudan kapsülü oluşturur. Musküler stroma 22. haftanın sonuna doğru kısmen gelişmiş olur. Beş epitelial tomurcuktan prostatın 5 lobu gelişir: anterior, posterior, median ve 2 lateral lob. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden ayırılırlar, fakat daha sonra birbirlerini ayıran bir septa olmaksızın birleşirler. Ejekülatuar kanallar, verumontanumun bir kısmı ve asiner glandların bir kısmının (santral zon) Wolf kanalından orjin aldığı düşünülmektedir (3,4).

Prostat, doğumda çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. 5. haftadan itibaren belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde squamöz metaplazi meydana gelir. Bu değişiklikten fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenler sorumlu tutulmaktadır. Puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş; fakat devamlı bir artış gözlenir. Glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazi sonucu hızlı bir doku artışı görülür. Puberte ile birlikte 6-7 yıl içinde glandüler elemanlar hızla gelişir, stromal elemanların oranı azalır ve prostat erişkin boyutlarına ulaşır (5).

1.2. Mesane Anatomisi ve Histolojisi

Mesane 400-500 mililitrelik idrar depolama ve gerilebilme kapasitesine sahip olan, lümeni epitelle döşeli, istemsiz çalışan bir kas tabakasına sahip, içi boş bir kesedir (6).

Yetişkin mesanesi boş iken pubik simfizisin posteriorunda yerleşen bir intrapelvik organ görünümünde izlenmektedir. Süt çocukları ve çocuklarda ise mesane daha yukarı yerleşimlidir (7). Mesane pelviste ve çevresi fibröz adipoz doku ile çevrili olup kısmen serbest halde bulunur. Bu yüzden mesane idrar ile dolduğunda genişleyebilmektedir. Mesanenin hacmi türler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan mesanesinin hacmi ortalama 500 ml, sıçan mesanesinin hacmi 1 ml iken, farelerde bu miktar 0,15 ml kadardır (8). Boş mesanenin bir apeks, bir superior yüz, iki inferolateral yüz, bir taban veya posteroinferior yüz ve bir boyuna sahip olduğu tanımlanmıştır. Apeks, pubik kemiğin bir miktar yukarısına uzanır (9). Üreterler posteroinferior yönde birbirlerinden yaklaşık 5 cm uzakta olmak üzere mesaneye oblik olarak girerler. Trigonun proksimal kısmını oluşturan hilal şeklindeki üreterler arası tümseğin en uç noktalarında bulunan orifisler birbirlerinden 2,5 cm uzaklıktadır. Bu tümsek ile mesane boynu arasındaki alana trigon denir (7).

Erkeklerde mesane, posteriorda vas deferensler, vezikula seminalisler ve rektumla komşuluk içindedir. Kadınlarda ise mesane ile rektum arasına vajina ve uterus yerleşmiştir. Mesane kubbesi ve posterioru peritonla örtülü olduğundan, bu bölgede mesane ince bağırsak ve sigmoid kolonla yakın komşuluk içindedir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda mesane,

pubik simfizisin posterior yüzüyle komşudur ve dolduğunda batın alt kadraniyla temas halindedir (7).

Mesanein katları

1. Mukoza (ürotelyum),
2. Submukoza (lamina propria),
3. Tunika muskularis (kas tabakası),
4. Seroza(adventisya).

Ürotelyum

Mesanein iç yüzeyini örten ürotelyum, çok katlı değişici epitelden (transizyonel epitel) oluşmuştur (10). Transizyonel epitelin yüzeyde bulunan hücreleri oval, derinde bulunan hücreleri ise kübik şekilde sıralanır ve 4-8 tabaka hücreden oluşmaktadır. Mesane boş iken bu kübik ve oval hücreler mesane dolduğunda yassı hale gelmektedir. Ürotelyum detrusöre gevşek bağ dokusundan yapılmış lamina propria ile tutunur.

Lamina propria

Lamina propria içerisinde her yöne uzanım gösteren elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kılcal damarlar yer alır (11). Boş mesanein iç yüzeyi plikalı ve buruşuk görünürken dolu mesanede duvarın gerilmesiyle bu kıvrımlar kaybolur ve mukoza düz olarak görünür. Trigonda lamina proprianın olmaması ve ürotelyumun detrusöre sıkıca tutunması nedeniyle trigon her zaman düz bir yüzeye sahiptir. Üreterler, mesane tabanında bulunan trigonun üst köşelerine açılmaktadır. İnterüreterik bağ (Merciere bağı) her iki üreter orifisi arasında yer alan belirgin mukozal kıvrıntıya denir (11).

Lamina propria içerisinde elastik lifler, kılcak damarlar, lenfatikler, bağışıklık hücreleri, afferent ve efferent sinir uçları, fibroblastlar, miyofibroblastlar, adipositler, Cajal veya telositlerin interstisyel hücreleri, belirsiz bir düz kas tabakası ve muskularis mukoza ile hücre dışı matriks bulunmaktadır.

Cajal'ın interstisyel hücreleri lamina propria içindedir; düz kas hücreleri ve sinir uçlarıyla bir sinsityum oluştururlar. Cajal'ın interstisyel hücrelerinin bağırsak, üretra ve prostatta pacemaker hücreler olarak işlev gördüğü söylenir. Mesanede, mesanenin düz kas hücrelerine sinir sinyali transdüserleri gibi davranırlar (12). Ürotelyum ile birlikte lamina propria, işeme refleksinin afferent girdilerini düzenleyen duyuşal bölgelerdir (13).

Tunika Muskularis

1. Stratum longitudinale internum (İç longitudinal tabaka),
2. Stratum circulare (Sirküler tabaka),
3. Stratum longitudinale eksternum (Dış longitudinal tabaka)

Mesanedeki kas yapısı belli bir düzene bağlı kalmaksızın her yöne uzanım gösterir ve bir tabakadan diğerine uzayarak mesane duvarını bir ağ gibi sarar. Detrusör olarak adlandırılan bu yapı ancak mesane boynunda gerçek anlamda üç tabaka oluşturur. Sirküler lifler korpus etrafında yoğunlaştıkları halde longitudinal lifler apeksten fundusa kadar uzanım gösterirler ve mesane uzun eksenine transvers ve oblik olarak uzanırlar. Dış longitudinal kas tabakası özellikle mesane anterior ve posteriorunda daha belirgin, lateral duvarlarda daha ince iken iç longitudinal kas tabakası gerçek bir longitudinal kas tabakası olarak mesane boynunda yer alır. Eksternal longitudinal liflerin bir kısmı komşu oluşumlara atlayarak özel kasları oluştururlar (15). Örneğin rektumun önü ile mesane arasında uzananlar musculus rektovezikalis, mesane ile pubisin pelvik yüzü arasında uzananlar musculus pubovezikalis olarak adlandırılır. Sirküler kas tabakasının mesane boynunda sona erdiği ve üretral yapıya katılmadığı bilinmektedir. Öte yandan iç longitudinal tabaka longitudinal olarak, dış longitudinal tabaka ise sirküler ve spiral şekle dönüşerek kadınlarda üretranın

eksternal meatusuna, erkeklerde ise prostatik üretranın distaline kadar uzanır ve kısmen prostatın yapısına katılır (10,11,14).

Seroza(adventisya)

Mesane ile beraber diğer pelvik organların en dış tabakasını örten seroza, kollajen ve birkaç elastik kas lifinden oluşmaktadır. İçerisinde damarlar, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar mevcuttur. Bu gerçek bir seroza yapısına sahip değildir (11,14).

Arteriyel Sistem

Mesane internal iliak arterden (hipogastrik arter) çıkan arterler ile beslenir. Mesanenin kanlanması büyük oranda internal iliak arterin anteriorundan çıkan süperior ve inferior vezikal arterler ile olur. Mesanenin üst ve orta bölümünün kanlanmasını süperior vezikal arter sağlarken, inferior vezikal arter ise genellikle a. iliaka interna'dan tek dal olarak bazen orta rektal arter ile birlikte çıkar ve mesanenin tabanına, seminal veziküllere ve prostata dallar verir. Ayrıca obturator ve inferior gluteal arterlerden mesaneye küçük dallar gelir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterler de bu bölgeye küçük dallar verir (11,14).

Venöz Sistem

Mesane çevresi ve serozası altında çok zengin ven pleksusları mevcuttur. Bu pleksuslardan mesaneye gelen venöz kan, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzeylerini saran geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara boşalır. Ön taraftan penil dorsal veni de içine alan bu pleksuslar (Santorini) daha sonra internal iliak vene açılırlar (11,14).

Lenfatik Sistem

Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf bezlerine alt kısımdan çıkanlar ise internal iliak lenf bezlerine drene olurlar. Mesane boynundan çıkan lenf yapıları da sakral veya ana iliak lenf bezlerine açılırlar (10,11).

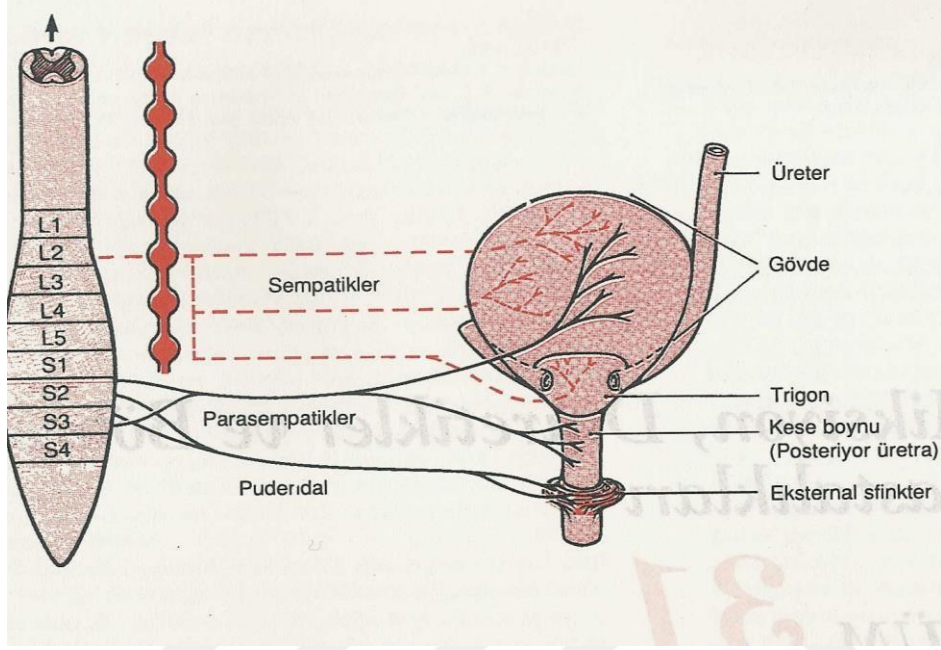
Mesanenin inervasyonu

Mesane ve üretranın inervasyonu otonom sinir sistemi ile olmaktadır (16) (Şekil 1).

Sempatik inervasyon: Sempatik lifler T11-12 ve L1-2. segmentlerden gelirler. Bu lifler sempatik trunkus içinde seyredip splanknik sinire, sonra aortik pleksusun aşağıya uzantısı olan süperior hipogastrik pleksusa, daha sonra sağ ve sol hipogastrik sinir olarak aşağıya doğru ilerlerler. Pelvik parasempatiklerden gelen pelvik pleksusla birleşerek mesane ve üretrayı inerve ederler. Sempatik adrenerjik sinir sonlanması alfa veya beta reseptörlerde son bulmaktadır. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunmaktadır (16,17).

Parasempatik inervasyon: S2-4. segmentlerden çıkan parasempatik lifler (pelvik sinir) zengin pelvik parasempatik pleksusu oluşturur. Hipogastrik pleksusla birleşerek mesane tabanında vezikal pleksusu yapmak üzere dallar verirler. Vezikal pleksus mesanenin yanlarına doğru uzanarak mesane ve üretrayı inerve eder. Parasempatik sinirler afferent ve efferent duyu ve motor liflerini taşırlar. Vezikal pleksusun dalları adventisya içinde seyrederek musküler tabakaya girerek tüm mesane duvarına yayılır (16,17). Sempatik lifler mesane tabanı ve proksimal üretrada, mesane kubbesi ve yan duvarlara oranla daha fazladır. Endodermden kaynaklanan detrusör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik pleksustan kaynaklanırken mezoderm orijinli trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik orjinlidir. İnsanlarda motor kontrol S₂ seviyesinde yoğunlaşmıştır. Az bir kısmı S₃

seviyesindedir. S₃ pelvik organların parasempatik inervasyonlarının ana kaynağıdır. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik; ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır (16,18).



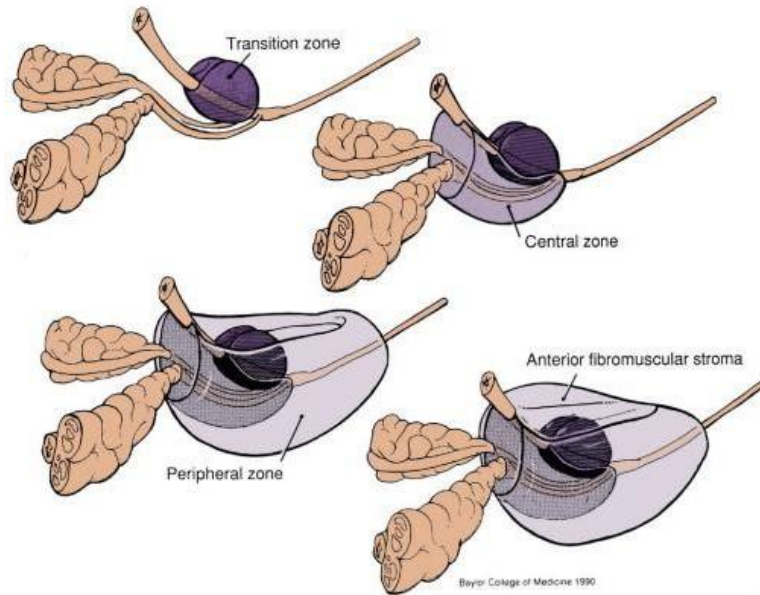
Şekil 1. Mesane anatomisi ve inervasyonu (Guyton&Hall Fizyoloji kitabı, bölüm 31. 9th edition: 406, 1996)

1.3. Prostat Anatomisi

Prostat, mesanenin hemen altında yerleşen ortalama 18-20 gr ağırlığında olan, tabanı mesane ile apikal kısmı ise membranöz üretra ile birleşen piramit şeklinde erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Yetişkinlerde süperior-inferior uzunluğu yaklaşık 4 cm, ön-arka uzunluğu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol uzunluğu da yaklaşık 3 cm'dir. Prostatın bazisi, apeksi ve ön, arka ve inferolateral olarak üç yüzü bulunur. Prostatın tabanı, mesanenin boyun kısmına oturur ve büyük oranda mesane duvarına yapışıktır. Üretra, prostat tabanında orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Aşağıda yerleşimli olan prostatın apeksi, ürogenital diaframın üst yüzeyine oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Arka yüzü transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Rektum ile arasında gevşek bir bağ dokusu (septum rektovezikale) bulunur. Bu yüzden parmakla rektal muayene

sırasında rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Ön yüzün vertikal yöndeki uzunluğu 2,5 cm'dir. Pubik simfizis ile ön yüz arasında yaklaşık 2 cm bir mesafe bulunmaktadır. Bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Prostatın ön yüzü puboprostatik ligaman aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluştururken prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül ile periprostatik yağ dokusundan ayrılmaktadır (14). Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir anatomik kapsül ile çevrili olup söz konusu bu kapsül yaklaşık 2–3 mm kalınlığındadır. Prostat parankimini çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte aslında mikroskopik olarak prostat bezinin bir parçasıdır. Ayrıca bu kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiği için belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içindeki transizyonel zona ait glandüler hücrelerin hiperplaziye uğraması ile birlikte iç kısım hacimce genişlemeye başlayıp çevre dokuları sıkıştırmaktadır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya cerrahi kapsül adı verilmektedir (5).

Mc Neal 1968 yılında zonal anatomik bir sınıflama tariflemiştir. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterden oluşmaktadır (20) (Şekil 2).



Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi (Campbell-Walsh Üroloji kitabı, 10. Baskı, 58 ,2014)

Prostatın kanlanması arteria vezikalıs inferiorıdan köken almakta ve beze yaklaşıldıkça bu arteryel yapı iki ana dala ayrılmaktadır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya dik olarak ie doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriora lokalizedir. Son kısım üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak inferiora ilerler. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Kapsüler arterin büyük bir kısmı ve kavernoöz sinirlerle oluşan nörovasküler yapı prostatın posterolateralinde seyrederek ve pelvik diyaframda sonlanır. Prostatı dik olarak delen kapsüler arterin dalları glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip eder (21).

Dorsal ven kompleksi (prostatik venöz pleksus) prostat parankimi içindeki venüllerin birleşerek yapısında kapakçıkların olmadığı ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimli olan yapıdır. Vena dorsalis penis pubik simfizisin arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla vena pudenda internaya dökülürken, büyük bir kısmı inferior vezikal venlere ve bu yolla da internal iliak venlere dökülürler (21).

Prostat primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına drene olurken bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve ardından preaortik lenf nodlarına olmaktadır. Drenajın küçük bir kısmı ise direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olmaktadır (21).

1.4. Prostat Histolojisi

Erişkinde normal prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar verumontanumun iki yanından prostatik üretraya 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla açılmaktadır. Gland lümeninin çapı 40 mikron ile 2 mm arasında değişkenlik gösterip glandüler komponenti ise duktus ve asini yapıları oluşurmaktadır. Epitelial hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

Prostat dokusunu histolojik olarak epitelyal ve stromal hücreler şeklinde iki gruba ayırabiliriz.

Epitelyal Hücreler: Sekretuar, bazal, transizyonel ve nöroendokrin olmak üzere dört temel hücre grubu olarak incelenebilir.

Sekretuar Hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijen (PSA) sentezleyen hücrelerdir. Prostatik kanallar, prostatik üretrada ve prostat asinuslarında bulunurlar. Sekretuar hücrelerin sınırları belirsiz olup granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuar hücreler diğer hücrelerden farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması göstermesine ilave olarak keratin 8 ve 18'e karşı pozitif antikor yanıtı vermekte ve androjen reseptörü içermektedirler (22).

Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan bu hücreler sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücreler olup sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Lokal düzenleyici maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülen bazal hücrelerin sekretuar hücreler, yassı, transizyonel ve müsinoz epitelyuma dönüşme yetenekleri bulunmaktadır (23).

Transizyonel Epitel: Üretrada ve ekskretuar kanallarda bulunmaktadır.

Nöroendokrin Hücreler: Prostat bezinde az miktarda bulunan bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, kalsitonin, somatostatin ve bombesin salgırlar (24,25).

Stroma: Kas ve bağ dokudan oluşan stroma tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. Prostatın anterior kısmı stromanın en belirgin olduğu yerdir. Prostatik kapsül, prostat glandına sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulus seminalis düzeyinin altında, krista

üretalis içinde lateral lobları birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Musküler doku esas olarak düz kaslardan oluşmuştur. Üretranın ventralinde bir düz kas tabakası fibromusküler septum içindeki esas kas kitlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ayrıca, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, üretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromusküler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından inerve edilen bu kasın krista üretralisini geriye doğru, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabildiğinden ve ejakülasyon öncesi dönemde bu bölge seminal sıvıyı (3-5 ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (24).

1.5. MİKSIYON FİZYOLOJİSİ

Miksiyon, mesane ve üretradaki düz kas aktivitelerini koordine eden beyin ve spinal korddaki nöral devreler kompleksi olarak görülebilir (26,27). Bu devreler, alt üriner sistemin depolama ve boşaltma olarak bilinen iki basamağını düzenleyen açma-kapama düğmeleri gibi işlerler.

Miksiyon ve kontinansın tam olarak anlaşılabilmesi için düz ve çizgili kasların kasılma ve gevşeme mekanizmaları ile patolojik süreçlerdeki değişimlerin iyi anlaşılması gereklidir ve bu konularda çalışmalar devam etmektedir. Mesanede bulunan detrusörün kasılma özelliği idrarın hem depolanması hem de atılması için uygun yapıya sahiptir. Mesanenin düşük fizyolojik bir hızla doldurulması ile mesane içi basıncın 10 cm H₂O altında kalması beklenir. Mesane uyumunun temel mekanizmaları burada geçerlidir. Ancak, işemeye eşlik eden hızlı, sürdürülebilir düz kas kasılmaları için sinirsel uyarıya ihtiyaç vardır (28). Önemli moleküler ve hücrel parametrelere ek olarak doku ve organ seviyesinde mesane özellikleri de mesanenin dolum ve boşalım sırasındaki fonksiyonları için önemlidir (29). Alt üriner sistem belli bir volüme ulaşıncaya kadar depolama yapar, daha sonra idrar vücuttan hızlı ve tamamen atılır ve depolama fazı tekrar başlar. Depolama ve miksiyondaki değişiklikler kişisel ve sosyal faktörlerle birlikte daha komplike hale gelir. Miksiyon refleksi, spinal

refleks olmasına karşın, serabral korteks veya beyin sapındaki merkezler tarafından inhibe edilebilir veya kolaylaştırılabilir.

1.5.1. Depolama-Miksiyon Mekanizması

Mesane ve Üretranın İntrensek Özellikleri

Üretra: Üretral basıncı oluşturan faktörler; üretral duvarın en iç tabakasını oluşturan üretral epitel, üretra duvarındaki konnektif ve vasküler doku ile üretra etrafındaki düz ve çizgili kaslardır. Bu faktörlerin her biri kontinansın sağlanmasında önemli rol oynarlar (30). Üretral düz kasın oluşturduğu kompresyon ve üretral konnektif dokunun elastik gerginliğinin oluşturduğu basınç, sfinkter-aktif üretra uzunluğunca eşit olarak dağılmıştır. Diğer taraftan çizgili kasın etkisi daha çok lokalizedir. Sonuç olarak; bu bölgede maksimal üretral basıncın meydana geldiği bir bölge oluşur. Deneysel çalışmalar sfinkter mekanizması ile oluşan basıncın yaklaşık olarak %50'sinden bu bölgedeki düz ve çizgili kas komponentlerinin sorumlu olduğunu göstermiştir (31). İstirahat esnasında bu bölgedeki basınç 50-100 cm H₂O'dur. Sfinkter-aktif üretra, pelvik taban kasları, ligament ve fasial yapılarla desteklenmiştir. Klinik çalışmalar bu yapıların distal sfinkter mekanizmasının düz ve çizgili kas komponentlerinin etkisini araştırmada bir temel olduğunu göstermiştir. Bunun da ötesinde anterior pelvik taban kaslarının kasılmasıyla üretra uzayıp yukarı kalkmakta ve komprese olabilmektedir. Bu nedenle özellikle stres durumlarında bu kaslar distal mekanizmanın üçüncü bir sfinkter elementi olarak kabul edilir (30). Mesane boynunun meydana getirdiği proksimal sfinkter mekanizmasının basıncı, distal sfinkter mekanizmasının kapanma basıncından çok daha küçüktür. Yüksek basınçlı bölgede anatomik olarak gösterilebilir bir sfinkter varken, mesane boynunda yoktur. Detrusörde kontraksiyon olmadığı sürece, öksürme, ıkınma ya da alt abdomene elle bastırma gibi mesane etrafındaki basınçta herhangi bir artışa neden olan durumlarda mesane boynu kapalı kalacaktır, yalnızca detrusör kontrakte olduğunda mesane boynu açılır (30).

Mesane

Mesane idrarı depolayan ve belli aralıklarla vücut dışına atılmasını sağlayan içi boş musküler bir organdır. Pelvik yerleşime sahip mesane; gövde, taban ve boyun olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Normal bir mesanede intravezikal basınç 0-60 mm su olup, 150 mm suyu aşmamalıdır (32,33). Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml arasında olmaktadır. Tam doluluk hissi 300-400 ml arasındadır. Acil boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen “urgency” ise 400-500 ml’de hissedilir (33). Mesanede depolanmış olan idrar miktarı 300-400 ml’ye veya mesane içi basınç 150 mm H₂O basınca ulaşıncaya işeme hissi meydana gelir ve mesane gövdesinde yer alan kasların kasılıp mesanenin boyun kısmında yer alan sfinkterlerin gevşemesi sonucu idrar üretra aracılığıyla vücut dışına atılır.

Mesanenin üç önemli görevi vardır. Birincisi, sosyal uyum için yeterli miktarda idrar depolayabilmelidir. Basınç artışı olmaksızın mesane duvarı, mesane hacmini arttırabilecek şekilde genişleyebilmelidir ve yeniden düzenlenebilmelidir (elastisite). İkinci olarak, dolun fazı sırasında genişleyen ürotelyum düz kaslar ve intrinsek sinirleri idrardan korumalıdır. Üçüncü olarak, bütün düz kasların miksiyon sırasında senkron bir şekilde kasılması gerekmektedir. Mesanenin bir kısmının kasılması durumunda ise kasılmayan alanın genişleyebilmesi nedeniyle idrarın atılımı mümkün olmayacaktır. Mesane çıkım obstrüksiyonunda (MÇO) retansiyon gelişimi ve divertikül oluşumunda görülen durum bu şekilde açıklanmaktadır (28).

Mesane, mesane içi basınçta artış olmaksızın artan idrar miktarlarını depolayabilme ve genişleyebilme yeteneğindedir. Bu özellik mesane duvarının elastik ve viskoelastik yapısından kaynaklanmaktadır. Boş mesane lümeni oblitere olmuş kontrakte bir küre şeklinde değil, daha ziyade tabandaki bağlı olduğu fasyal elementlerin yardımı ile kollabe olmuş bir kese şeklindedir. Bu nedenle mesane duvarına herhangi bir gerginlik oluşturmayan küçük idrar volümleri, kollabe mesane duvarının açılmasıyla hissedilebilir. Mesane duvarı gerginliği başlar başlamaz, elastik ve viskoelastik yapılar etkili olmaya başlar (30).

Elastisite basınçta herhangi bir artış olmaksızın mesane duvarının belli bir dereceye kadar gerilmesine olanak verir. Mesanenin gerilmesini sağlayan viskoelastisite mesane dolmaya başlarken yüksektir, mesane dolduğunda azalır. Bu azalmaya stres relaksasyon adı verilir. Elastisite, mesane dolum hızına önem vermeksizin intravezikal basıncın değişmeden kalmasına olanak sağlarken, viskoelastisite, stres relaksasyon hızı gerilme hızını aştığında intravezikal basınçta artışa yol açacaktır (30).

İntravezikal volüm değişikliğinin, intravezikal basınç değişikliğine oranına komplians denir. Mesanenin kompliansı çok yüksektir ve mesane çok yavaş doldurulduğu takdirde, dolum sırasında düz bir basınç trasesi elde edilir. Mesane kompliansı çeşitli olaylara bağlı olarak değişebilir. Bunlar: 1- Mesane duvarını oluşturan viskoelastik yapının değişmesi, 2- Mesanenin genişleyebilme sınırlarının ötesinde mesaneyi doldurmaya çalışmak, 3- Stres relaksasyon hızının üzerinde bir hızla mesaneyi doldurmak. Mesane yavaş doldurulduğunda ve gerginliğe detrusörün cevabını modifiye edebilecek nörolojik faktörler hariç tutulduğunda detrusör kompliansını değiştirecek en yaygın nedenler fibrozis ya da hipertrofi gibi mesane duvarı doku komponentlerinin değişmesidir. Mesanenin yüksek komplians özelliğinden üç fiziksel faktörün sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlar, mesane duvarının düzleşme yeteneği, viskoelastik özelliği ve daha az derecede elastik olma özelliğidir (30).

Mesane düz kasının genel özellikleri (28)

1. Özel noktalarda birleşen, çok sayıda küçük iğsi hücrelerden oluşur. Bu hücreler aktin ve miyozin içerirler, ancak bu proteinler düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Bunun yerine her bir kas hücresi kontraktil proteinlerin oluşturduğu değişik dağılımlardaki matrikslerden meydana gelir ve bunlar komşu hücreler arasındaki birleşme noktalarındaki plazma membranlarına bağlanır.
2. Düz kas hücreleri, dolaşımdaki hormonlar ve nitrik oksit gibi lokal faktörlere ya da otonom sinir aktivitesi tarafından düzenlenebilen sabit bir gerilime sahiptir.
3. Düz kaslar, çizgili kasa göre daha kolay uyum sağlayabilir. Çizgili kasa göre daha geniş bir aralıkta uzunluğunu ayarlayabilir.

Mesanenin işini yapabilmesi için düz kasın özelliklerine ihtiyacı vardır. İnsanlarda mesaneye ait inervasyon, düz kas, kollajen, stroma ve ürotelyum arasındaki ilişkileri ortaya koyan faktörler henüz net olarak açıklanmış değildir. Bu faktörlerin yalnızca dolun fazı sırasında aktif olduğu (34) veya detrusör relaksasyonuna alternatif olarak olduğu ileri sürülmüştür (30). Obstrüksiyon, diyabet gibi patolojik süreçlerle ilgili anlaşılamamış, klinik yaklaşımda sorun olan fizyopatolojik süreçlerle ilgili çalışmalar da sürmektedir.

Düz Kas Hücre Mekanikleri

Detrusör düz kası ince ve kalın filamentlerin iletişimi ile kasılır ve kısalır. İnce aktin filamentleri membranlardaki yoğun bantlara ya da sitoplazmadaki yoğun cisimlere tutunurlar ve miyozin moleküllerinin baş kısımlarından oluşan “crossbridge” lerde kalın filamentlerle etkileşirler. Her iki durumda da kasılma mekanizması aktin-miyozin sistemidir. Bu döngü, miyozin baş kısmındaki ATPaz aktivitesi oluştuğunda başlar. Bu işlem, “crossbridge” lerdeki iki hafif zincirin, intrasellüler kalsiyum yükselmesi ile aktive edilen spesifik bir enzim olan miyozin hafif zincir kinaz tarafından fosforilasyonu ile elde edilir (35). Kasılabilen proteinlerdeki değişiklikler hem gelişen hem de hipertrofiye uğrayan mesanelerde görülebilir (36). Mesane kasının, geniş bir aralıkta gerilim oluşturulmasına olanak veren, geniş bir uzunluk-gerilim ilişkisi vardır. Doku, kas gerilimini de etkileyen viskoelastisite özelliği de gösterir. Bu da total mesane duvar gerilimi olarak bilinir (37). İzole detrusör şeritleri belli miktarda spontan mekanik aktivite gösterebilir. Gastrointestinal kanalda ve uterusda gözlemlendiği gibi birleşik tetanik kasılmalar normal mesanede hiç görülmemektedir (28). Düz kas kasılmasıyla, gerilimde bir artış olmaktadır. Bunu, başlangıç seviyesine kadar giden progresif bir gevşeme takip eder. Bu özellik düz kas özelliğidir ve stres rahatlaması denir (38). Düz kas diğer kaslardan çok daha fazla kısalabilir. Bu özellik normal fizyolojik özelliklerini gösterebilmesi için gereklidir. Düz kas normal uzunluğunun üçte ikisine kadar kısalabilir. Bu önemli bir adaptasyondur, çünkü mesanenin ulaştığı hacim kas liflerinin uzunluğunun küpü ile orantılıdır. Detrusör düz kasının uzunluğunun böylesine değişebilmesi, iskelet kasıyla elde edilemeyecek kadar farklı hacimlerde mesanenin idrar depolamasına olanak verir (28).

Stroma ve Mesane Duvarı Kollajeni

Mesane duvarı stromasının ana bileşenleri, proteoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde yerleşmiş olan kollajen ve elastindir. Ana hücreler fibroblastlardır. Mesane duvarının pasif mekanik özellikleri stromanın viskoelastik özelliklerine ve gevşemiş mesane kasına bağlıdır. Son yıllarda, stromanın, mesanenin patofizyolojik durumlara uyumunda önemli roller üstlendiği gösterilmiştir (39). Mesane duvar kollajeninin çoğu kas lifleri dışında bağ dokusunda bulunur. Mesane duvarında, kas ve kas olmayan dokular arasındaki oranda değişiklik kollajen konsantrasyonunu etkilemektedir. Mesanede en çok tip I, II ve IV kollajen görülmektedir (40). Hipokomplian mesanelerde fibröz doku, düz kas oranlarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Tip III kollajen oranında da artış olduğu görülmektedir. Farelerde, infravezikal obstrüksiyon ya da mesane denervasyonu mesane düz kasında hipertrofiye, bunun karşılığında da kollajen konsantrasyonunda azalmaya yol açar (41,42). Ürotelyum, idrarı depolama ve uygun zamanda idrarın atılmasından oluşan temel mesane fonksiyonlarının tüm aşamalarında roller üstlenen bir yapıdır. İdrar ve plazma arasında bir bariyer olarak da yerleşmiştir.

1.5.2. Alt İdrar Yollarının Nöral Kontrolü

Periferik Sinir Sistemi

Mesane, mesane boynu ve üretra primer olarak iki fonksiyonu yerine getirir.

1. Düşük basınçta idrar kaçıışı olmadan idrar depolamak
2. Gevşeyen mesane boynundan periyodik olarak idrar çıkışını sağlamak.

Alt üriner sistem, pelvik taban kaslarının anterior bölümüyle birlikte tek bir fonksiyonel ünite olarak kabul edildiğinde parasempatik, sempatik ve somatik sinirlerle inerve edilir.

Parasempatik Yollar: Pelvik parasempatik sinirler S2-S4 arasında yer alan sakral parasempatik çekirdekten köken alırlar (43). Parasempatik preganglionik nöronlar Ach salgırlar. Postganglionik parasempatik nöronlar ise hem detrusörde hem de pelvik pleksusta mevcuttur. Pelvik parasempatik sinirler salgıladıkları Ach ile detrusörün ana motor kontrolünü sağlar, mesanenin kasılmasını ve üretranın gevşemesini gerçekleştirir. Üretral düz kaslarda inhibitör uyarı parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksit tarafından düzenlenir (8).

Sempatik Yollar: Sempatik yollar T10-L2 arasındaki intermediolateral çekirdekten başlar (44). Mesane ve üretraya giden preganglionik sempatik nöronlar pelvik ve hipogastrik sinir içinde seyredir. Sakral zincir ganglionundan çıkan uyarılar pelvik zincir aracılığıyla mesaneye giderken, lomber ve inferior mezenterik gangliondan çıkan uyarılar hipogastrik sinir içinde seyredir. Hipogastrik sinir içinde sadece sempatik afferent ve efferentler seyredir. Postganglionik sempatik nöronlar için nörotransmitter noradrenalindir. Lomber sempatik sinirler mesanenin gevşemesini ve mesane çıkımı ve üretranın kasılmasını sağlar. Üretra ve prostat düz kas yapısının ana motor kontrolünü gerçekleştirir.

Somatik Yollar: Dış üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarını inerve eden nöronlar S2-S4 seviyesinde ön boynuzda Onuf çekirdeği adı verilen alandan köken alırlar (45). Pudental sinir içinde nöronlar seyredirler. Pudental sinir eksternal üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. Somatik sinirler nörotransmitter olarak asetilkolini kullanırlar.

Afferent İnervasyon: Hipogastrik, pelvik ve pudental sinirlerdeki afferent aksonlar, alt idrar yollarından lumbosakral spinal korda bilgileri taşır. Miyelinize A-delta lifleri düz kasta bulunur ve mesane doluluğunu hisseder (duvar gerilimi). Miyelinize olmayan C lifleri mukozadadır ve gerilime cevaben mesane hacim duyumunu algılar. Mukoza ve kasta yerleşmiş olan C lifleri ise aşırı gerilime ve iritanlara duyarlıdır. Özellikle sıçanlarda pelvik sinirde mesane afferentlerine yönelik çalışmalar, tansiyon reseptörlerinin, hacim reseptörlerinin ve sessiz afferentlerin bulunduğunu göstermiştir (28).

Efferent İnervasyon: Mesane ve sfinkter-aktif üretranın otonomik inervasyonu için yaygın yol pelvik pleksusun anterior bölümüdür. Pleksus otonomik sistemin her iki komponentinden oluşur. Preganglionik parasempatik sinirler, S2-S4 sakral spinal kordun intermediolateral gri kolumnalarından orijin alır ve pelvik sinir veya nervus erigentes olarak pleksusa girer. Bu preganglionik sinirler bir veya daha fazla postganglionik dallarla sinaps yapar ya da mesane duvarında sinaps yapacağı yere direkt olarak giderler.

Mesane ve üretranın afferent ve efferent inervasyonu santral sinir sisteminin kontrolü altındadır. Frontal korteksin frontomedial parçası, limbik sistem, hipotalamus, talamus ve korpus kallozum detrusörün istemli inhibisyonundan sorumludur. Miksiyonun sosyal olarak uygun olan zamana kadar geciktirilmesini sağlarlar. Bu bölgenin hasarlarında detrusör hiperrefleksi ortaya çıkar. Alt üriner sistemin yüksek merkezlerce kontrolü basit olarak açma-kapama devreleri şeklindedir (46), miksiyon devresi açıldığında depolama devresi kapanır; depolama devresi açıldığında da miksiyon devresi kapanır. Bazı refleksler miksiyonu uyarırken bazı refleksler de depolamayı sağlar. Ayrıca elektrofizyolojik çalışmalar pontin işeme merkezinin varlığını ortaya koymuştur. Mesanenin afferentlerinin uyarılması pontin işeme merkezinde de potansiyel aktivitede artışa neden olur. Pontin işeme merkezinin uyarılması ise mesane kontraksiyonuna ve üretral sfinkterin gevşemesine neden olur. Serebellum, bazal ganglionlar, talamus, hipotalamus ve serebral korteks işeme üzerinde etkili merkezlerdir (27,47).

Miksiyonun Refleks Kontrolü

Beyin ve spinal kanalda mesane ve üretra arasında koordinasyonu ayarlayan birçok refleks yol mevcuttur. Bunların bazıları idrarın depolanmasını sağlarken, bazıları miksiyona yardımcı olur. Bu mekanizmalar da birbirleriyle ilişkili olmak zorundadır.

Alt üriner sistem fonksiyonları pontin miksiyon merkezi, sakral spinal merkez ve serebral merkezlerin afferent ve efferent bağlantılarıyla koordine edilir. Spinal kordun S2-S4 segmentlerindeki parasempatik ve pudental (Onuf nükleusu) nükleuslarından sakral

spinal merkez meydana gelir. Pontin miksiyon merkezi, posterior hipotalamus ve rostral pontstaki miksiyonu kolaylaştırıcı ve orta beyindeki miksiyonu inhibe edici merkezlerden oluşur ve dolun fazında miksiyonu inhibe ederken, miksiyon esnasında eksternal sfinkter koordinasyonunu sağlayarak miksiyonu kolaylaştırmaktadır. Serebral korteks, frontal lobun singulat girusu ve korpus kallozum genusunun pontin miksiyon merkezi üzerine inhibitör etkisi mevcuttur. Detrusör üzerinde istemli inhibitör etkiyle günlük yaşamda miksiyon kontrol altında tutulur. Uyku esnasında bile retiküler formasyon aracılığıyla kontinans devam etmektedir (48).

İdrarın depolanma ve boşaltılmasında pontstaki retiküler formasyondan çıkan nöral projeksiyonlar önemlidirler. Retiküler formasyonun medial kısmında kalan sahaya 'M' bölgesi denir ve burası pons miksiyon merkezidir. Her bir pons miksiyon merkezi diğeri ile orta hatta birleşmektedir. Pons miksiyon merkezinin uyarılması idrar yapmayı başlatır (49,50). Retiküler formasyonun lateral kısmında kalan sahaya 'L' bölgesi denir ve burası pons kontinans merkezidir. Buradan çıkan uzantılar Onuf nükleusundaki üretral sfinkter motor nöronlarını tonik olarak uyarırlar. Santral inhibitör kontroller ise ön beynin inferior frontal girusundaki bir merkezden çıkarak anterior singulat korteksin (cingulate gyrus), preoptik parasempatik alan ve periaqueductal gri maddenin aktivitelerini engelleyen internöronlara ulaşırlar.

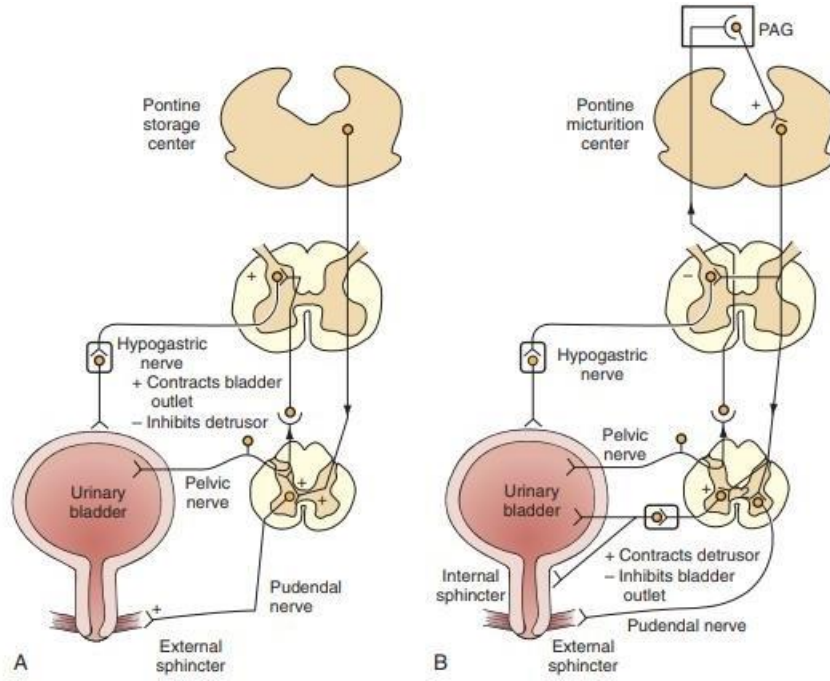
Pontstaki merkezlerin aktiviteleri sadece hayvanlarda gösterilmiştir. İnsanlarda ise PET ile benzer merkezlerin aktif olduğu gözlenmiştir (51,52). İdrar yapabilen insanlarda ponsun dorsal kısmında, idrar yapamayanlarda ponsun ventral kısmında kan akımının arttığı gösterilmiştir.

Depolama refleksi: Depolama refleksi, mesanenin dolun sırasında istemsiz kasılmalarının önlenmesi ve üretral basıncın en yüksek seviyede tutulması ile oluşturulur. Depolama refleksi, spinal kordun lumbosakral bölgesinde organize edilir. Depolama evresi periferik olarak hem asetilkolin hem de noradrenalin etkisi ile başlatılır. Depolama evresinde detrusör basıncını düşük tutmak için mesane gevşek haldedir; kontinansı sağlamak ve üretrayı kapatmak için de mesane boynu ve üretranın düz kasları ile çizgili sfinkter kasılı

durumdadır. Mesane hacmi miksiyonu uyaran eşik değerinin altında olduğu sürece bu süreç devam eder. Artan idrar miktarına karşı mesanenin genişlemesi mesanenin viskoelastik özellikleri sayesinde (53). Ayrıca artan idrar miktarına karşı kontinansa parasempatik efferentlerin inhibisyonu ile sempatik ve somatik efferentlerin aktivasyonu katkıda bulunur. Mesanenin dolmasıyla gelişen afferent aktivite refleksi sempatik aktivasyonu tetikleyebilir (46). Afferentlerden başlayan koruma refleksi Onuf çekirdeğine pozitif feedback sağlar ve dışaıkım direnci artar. Mesane dolduğu süre boyunca eksternal sfinkter nöronları artan bir tonik kasılma gösterirler (46). Dış sfinkterin ve diğer pelvik taban çizgili kaslarının kasılmaları kas algılayıcı afferentleri ateşler ve bu durum idrar yapma refleksini baskılayan santral inhibitör mekanizmaları aktive eder (53).

Miksiyon refleksleri: İşemenin başlangıcında, artmış vezikal afferent aktivite spinal koruyucu refleksi (üretral sempatik ve pudental uyarılar) inhibe eden pontin işeme refleksini aktive eder. Pontin işeme refleksi, ayrıca mesane ve internal sfinkter düz kasına parasempatik uyarıyı stimüle eder. Miksiyon refleksi oluşurken afferent uyarılar pontin işeme merkezine gelmeden önce periakvaduktal gri madde (PAG)'den geçerek spinal kanaldan yukarıya çıkar.

İşeme refleksi, mesane kasılması ile birlikte üretral rezistansta düşmeyi içerir. Pelvik kaslarda bilinçli gevşeme refleksi olarak mesanenin kasılmasını başlatır. Mesane boyunun aşağı doğru hareketi mesane boynu ve ardından üretral sfinkterin açılımını sağlar; mesane kasılır ve idrar akımı gerçekleşir (54). Eksternal sfinkter aktivasyonunun inhibisyonu, mesane gövdesinin ve çıkımının parasempatik aktivasyonu ile sempatik inhibisyonu, üretra çıkımının parasempatik aktivasyonu sonrasında işeme gerçekleşir (55,56) (Şekil 3).



Şekil 3. Depolama ve işeme refleksi mekanizmaları (Campbell-Walsh Üroloji kitabı, 10. Baskı, 1805, 2014)

Nöromusküler Bileşkeler

Üretra ve mesanenin düz kaslarındaki nöromusküler bileşkeler, üretral ve pelvik taban çizgili kaslarındaki gibi değildir. Efferent otonomik sinirlerin terminal dalları, düz kas demetleri içine girerek “varikosit” adı verilen kabartıları oluştururlar (30). Bu terminal varikositler nörotransmitterleri içerir. Sinir impulsları varikositlere ulaştığında muhtemelen ekzositozis yoluyla nörotransmitterler salınır. Sinir impulsları sinirin terminali boyunca ilerlerken her varikositin vezikül içeriği, depolarizasyon ve o civardaki düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu oluşturmak için kas liflerinin içine salınır. Etki tek bir düz kas hücresinde kalmayarak temasta olduğu diğer varikositlerin etkilenmesiyle bir kas lifi boyunca devam eder (30). Elektron mikroskopik çalışmalar otonomik sinirlerde üç tip vezikülün olduğunu ortaya koymuştur. Kolinerjik sinirler asetilkolin içeren agranüler veziküllere sahiptir. Adrenerjik sinirler noradrenalin içeren küçük granüler veziküllere sahiptir. Veziküllerin üçüncü tipi ise büyük granüller içerir, ancak içeriği bilinmemektedir (30).

Miksiyon Mekanizmasının Nörofizyolojisi

Sensasyon: Mesane normalde ortalama 1 ml/dk hızla dolar. Başlangıçta doluma karşı bir sensasyon yoktur, dolum devam ederken genellikle önem verilmeyen pelvis ya da perineumda hissedilen müphem bir sensasyon gelişir. Dolum daha da ilerlediğinde sensasyon daha güçlü hale gelir ve bu safhada normal olarak işeme gerçekleşir. Bu sensasyon detrusördeki gerginliğe duyarlı reseptörlerden orijin alır ve afferent sinirlerle (pelvik sinir) spinal kordun lateral kolumnasına taşınır. Mesanenin dolumuna daha fazla izin verilirse alt abdomen distansiyonuna bağlı bir sensasyon oluşacaktır. Bu sensasyon afferent yolu sempatik sinirlerle lateral kolumnaya iletilir ve muhtemelen trigondaki gerilim reseptörlerinden kaynaklanır. Daha fazla dolum devam ederse, ani olarak miksiyonun olacağı hissedilir. Bu sensasyonun üretradan ya da periüretal çizgili kaslardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Afferent lifleri pudental sinirlerle spinal kordun dorsal kolumnasına iletilir (57). Sensasyonların tümü farklı nöral yollara sahiptir ve intravezikal basınçta bir artış olmaksızın oluşur.

Depolama Fazı: İnsanlarda ve hayvanlarda mesane dolumu sırasında intravezikal basınç ölçümleri, işemeyi uyarıcı eşik değerinin altındaki hacimlerde düşük ve göreceli olarak sabit mesane basıncı göstermektedir. Mesanenin artan idrar hacmine uyumu mesane düz kasının intrinsek özelliklerine ve parasempatik efferent yolların varlığına bağlı, genelde pasif bir olaydır (26,27,58). Mesane sempatik refleksi ayrıca mesane dolumu sırasında mesanenin sinirsel kontrollü kasılmalarını inhibe eden ve üretral çıkımın kapanmasına katkıda bulunan idrar depolama mekanizması veya negatif geri bildirim katkısında bulunur (55). Afferent aktivite belli bir kritik seviyeye ulaşıncaya kadar idrarın mesanede tutulmasını sağlayan nörolojik bir mekanizma vardır. Postganglionik parasempatik nöronları sessiz bırakan nörolojik mekanizmayı üç faktör oluşturur. Birincisi, intermediolateral gri kolumnada bulunan ve düşük mesane volümünde aktif fakat miksiyon kontraksiyonu sırasında suprese olan inhibitör nöronlarla preganglionik nöronların rekürrent inhibisyonudur. İkincisi, parasempatik ganglia bir filtre gibi davranarak, preganglionik aktivite düşük olduğunda impulsları geçirmez. Bu üç inhibisyon mekanizmasının en önemlisi gibi görünen bu etki, miksiyon sırasında tersine işler. Üçüncüsü parasempatik

ganglionik iletimin sempatik inhibisyonudur (30). Sempatik inhibisyon, afferentleri pelvik sinirlerde, efferentleri de hipogastrik sinirlerde olan polisinyaptik refleksi meydana getirir. Bu refleks dolun sırasında aktiftir ve miksiyon sırasında tahminen nükleus lokus koreleusdan gelen supraspinal bir etkiyle baskılanmıştır. Sempatik inhibisyonun, parasempatik gangliada bulunan küçük yoğun floresan hücrelerin preganglionik sempatik nöronlarla stimülasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler stimüle edildiğinde, preganglionik parasempatik terminallerdeki presinaptik α -adrenerjik reseptörler aktive edilir ve terminallerden nörotransmitter salınımı inhibe olur. Aynı zamanda postganglionik parasempatik hücrelerin postsinaptik hiperpolarizasyonu ile direkt postganglionik sempatik inhibisyon gelişir. Fakat bunun öneminin az olduğu düşünülmektedir (31). Mesane fonksiyonu üzerine bu nörolojik etkilere ek olarak, depolama fazı sırasında üretral fonksiyon üzerine de nörolojik etkiler vardır. Hayvan ve insanlarda progresif mesane dolunu, postural değişiklik, fiziksel aktivite, intraabdominal basınç artışı ve pelvik taban kaslarının istemli olarak kontrakte edilmesiyle üretral kapanma basıncı artar (31). Bu artan basınç, sfinkter-aktif üretranın çizgili ve düz kas komponentleri ile sağlanır. Mesane dolununa cevabın artması, pelvik sinirlerdeki afferent ve efferent liflerle bir refleks olarak oluşur. Postür değişikliklerinde, öksürme-ıkınma gibi durumlarda ve fiziksel aktivite sırasında istemsiz olarak pelvik taban kaslarının aktivitesinde artış olur ve bu da üretranın uzamasına neden olarak üretral kapanma basıncının artmasıyla sonuçlanır. İntraabdominal basınçtaki herhangi bir artışın proksimal üretraya eşit olarak yansıdığı düşünülmektedir. Bu etki ve pelvik taban cevaplarının stres durumlarında sfinkter-aktif üretranın bütünlüğünün devamının sağlanmasında yardımcı oldukları bildirilmiştir (30).

Sağlam bir mesane depolama fonksiyonu; düşük basınç ve yüksek kapasite ile idrarı depolayarak mesane dışına veya üst üriner sisteme idrar kaçışını engeller. Mesanede idrar depolanması sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Mesane alt kısmında idrar birikmeye başladığında afferentler uyarılır. Hipogastrik ve pelvik sinir ile sempatik uyarı iletilir. Mesane boynu ve posterior üretranın kapanması α -reseptörleri sayesinde olur ve mesaneyi kapatır. β -reseptörleri ise mesane fundusunda bulunan detrusör kasının gevşemesinden sorumludur. Pudental sinir ile pontin işeme merkezi uyarılarak eksternal üretral sfinkter kasılır. Mesane sürekli olarak yaklaşık 0,5-1 ml/dakika hızla dolar ve bu hızla mesane içi basıncı minimal olarak artar. Ancak mesane içi basınç 15 cm H₂O'yu aşmaz.

Dolum fazında, kontinansın sürdürülmesi için işeme hariç her durumda intraüretral basınç intravezikal basıncın üzerinde olmalıdır. Bu dönemde üretral kapanma ise düz ve çizgili kasların aktif ve pasif etkileri, elastik yapı ve vasküler yapıları sayesinde gerçekleşmektedir. Depolama, dolum esnasında intravezikal basınçta bir artış olmadan mesane lümeninin genişlemesi ile gerçekleşir. Mesane kompliyansı olarak bilinen bu durum mesanenin viskoelastik özelliğine ve istemli kortikal kontrol ile detrusör kasının gevşemesine bağlıdır.

Miksiyon Fazı: Mesanenin depolama fazı, istemli ya da istemsiz (refleks) olarak işeme fazı ile bağlantılıdır. İstemsiz işeme çocuklarda ya da nöropatik mesaneli hastalarda idrar hacminin işeme eşiğini geçtiği zamanlarda olmaktadır. Mesanedeki gerilim reseptörlerinden artmış afferent ateşlemeler, efferent akımı geri çevirerek sakral parasempatik yolları uyarır ve sempatik ve somatik yolları inhibe eder (28). Miksiyon intravezikal basıncın artmasıyla başlar ve mesane boşalınca kadar devam eder. Aynı anda üretral basınçta düşme olur ve intravezikal basınç istirahat seviyesine düştüğünde normale döner. Genelde ilk önce üretral basınç düşer, birkaç saniye sonra intravezikal basınçta artış olmakla birlikte bazen her ikisi de aynı anda oluşur. İntravezikal basınç belli bir seviyeye ulaştığında mesane boynu açılır ve miksiyon başlar. Miksiyon tamamlandığında, distal sfinkter mekanizmasının olduğu bölgede üretra kapanır ve bu kapanma retrograd olarak mesane boynuna doğru devam eder (31).

Miksiyonun Başlaması: Miksiyonu başlatan faktör tam olarak bilinmemekle beraber miksiyonun istemli kontrolü ön beyin tarafından organize edilmektedir. Miksiyona başlamadan hemen önce üretral basınçtaki düşme prodromal bir olay gibi görünmektedir. Detrusör kontraksiyonu bunu izlediğinde pelvik tabanın istemli relaksasyonu üretral basınçtaki düşmeyi arttırır. Diğer taraftan üretral basınçtaki bu düşmeyi ortadan kaldırmak için periüretral kasların istemli kontraksiyonu ile miksiyona aktif olarak karşı konulmadıkça, bu iki olay beraberce devam eder. Dolum sensasyonundan farklı olarak üretral basınç spontan ve umulmadık şekilde miksiyon öncesi seviyelerine düştüğünde “urgency” sensasyonu gelişir. Bu durumda üretral basınç düşüklüğü, pelvik taban kaslarında olduğu kadar intrensek rabdosfinkter ve üretranın düz kaslarının relakse olmasıyla ortaya çıkar. Bu relaksasyon normal miksiyonu takip etmedikçe istemli olmayabilir ve maksimum mesane

kapasitesine erişildiğinde spontan olarak relaksasyon gelişebilir. Muhtemelen son durumda mesane duvarından gelen maksimal afferent aktiviteye refleks bir cevap varken, diğer durumda ise afferent aktivite yetersiz olduğu için istemli olarak kolaylaştırılabilir. Diğer taraftan bu yaklaşım doğru ise, üretral basınçtaki miksiyon öncesi düşmenin mekanizması miksiyonun başlayacağı sırada mesane dolumunun derecesine bağlı olarak ya istemli ya da istemsiz olarak gelişir (31).

Miksiyon: Detrusör kontraksiyonu, postganglionik parasempatik sinirlerdeki efferent aktivitenin artışıyla olur. Spinal korddaki inhibitör internöronları, parasempatik ganglia üzerine inhibitör etkiyi, afferent aktivitenin belli bir seviyeye gelmesiyle ve miksiyonun istenmesiyle ponstan çıkan supraspinal impulslar inhibe eder. Bu inhibitör etki, preganglionik parasempatik aktivitenin belli bir seviyeye ulaşmasına olanak verir. Kritik seviyeye ulaşıldığında presinaptik nörotransmitter salınımı gerçekleşir. Sonuç olarak preganglionik aktivite postganglionik nöronlara aktarılır, bu da varikozitlerden ve veziküllerden asetilkolin salınımına neden olur ve böylece detrusör kontraksiyonu gerçekleşir (31).

Boşaltma evresinde mesane iç basıncının üretra iç basıncını aşması gerekir. Somatik uyarıların istemli inhibisyonu ile eksternal sfinkterde direnç azalır. Sempatik sinir aktivitesinde gelişen azalma, parasempatik uyarıların aktif olmasına izin vererek mesane boynunun açılmasını ve mesane kasılmasını kolaylaştırır. Detrusör kontrakte olurken, mesane boynu gevşer, mesane iç basıncı artar, üretral direnç azalır ve normal idrara çıkma gerçekleşir (59,60). İnterüretral basıncın azalma derecesine ve detrusörün kasılma miktarına göre değişerek genelde 60 cm H₂O'dan daha az bir basınçla mesane boşalmaya başlar.

Mesane Boynunun Açılması: Detrusör kontraksiyonu sırasında mesane boynunun açılmasını sağlayan mekanizma bilinmemektedir. Bu durum mesane ve mesane boynunun ters inervasyon teorisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (61). Bu görüş ikinci bir teori ile geri planda kalmıştır. Bu teoriye göre mesane boynunun açılması için temel gereksinim detrusörden üretraya geçen longitudinal düz kas demetlerinin devamlılığıdır. Bu kas demetleri ürogenital diyafram denilen bağlarla üretranın fikse olduğu yere kadar uzanır. Kas

demetlerinin kontraksiyonu yay etkisi ile aktif olarak mesane boynunu açar ve proksimal üretra kısalır ve genişler (61). Üçüncü teoriye göre ise, mesane boynu ve proksimal üretra seviyesinde detrusör düz kas liflerinin dispozisyonu, detrusör kontrakte olduğunda mesane boynunun açılmasına ve huni şeklini almasına neden olur (62). Her üç teori de mesane boynunun açılmasını tek bir yolla açıklamaktadır. Detrusör kasıldığı zaman en zayıf nokta olması nedeniyle mesane boynunun yukarı çekilmesi beklenebilirdi. Burada esas açıklanması zor olan durum detrusör kontraksiyonu sırasındaki durum hariç, mesane boynunun neden kapalı kaldığıdır. Bu durum basit olarak istirahatteki detrusör kas liflerinin anatomik dispozisyonu, konnektif doku komponentleri veya diğer non-nörolojik faktörlere bağlı olabilirse de nöropatik vezikoüretal disfonksiyonlarda mesane boynunun uyumsuzluğunun yüksek insidanda bulunması henüz belirlenmemiş bir nörolojik faktörü akla getirmektedir.

Miksiyonun Total Aktivitesi: Birçok hayvan, mesaneleri dolduğunda sadece işemez, işerken bir seri aktivitede bulunurlar. Örneğin; kedi bir çukur kazar, çömelir, işer ve orayı terk etmeden önce bu alanın üzerini örter. Dekortike kedinin de bu şekilde işemeye devam etmesi bu aktivitenin subkortikal seviyede organize edildiğinin göstergesidir (62). İmplant edilmiş elektrot kullanarak telensefalonla diensefalonun birleştiği septal alanın elektriksel stimülasyonunun kedilerde miksiyonun total aktivitesini başlatacağı gösterilmiştir (62). Bu çalışmalarda hipotalamusun stimülasyonu ile miksiyonun vezikoüretal bölümünün kontrol edildiği de gösterilmiştir. Ek olarak septal alanın, iskelet kaslarının miksiyonla ilgili bölümlerinin aktivitelerini koordine ettiği bilinmektedir. Aynı alan defekasyonu ve koital hareketleri de kontrol eder (30). Septal alanın anatomik ve fizyolojik olarak amigdal nükleus, hipokampusun yukarısı, hipotalamusun altıyla sıkı bağları vardır. Hipotalamus, nükleus lokus koreleusa giden afferent ve efferent yolla bağlantılıdır. Tahminen bu yolla, septal alandaki aktivite detrusör kontraksiyonunu başlatır. Septal alanın limbik sistem ve amigdal nükleus ile ilişkisi, vezikoüretal fonksiyon üzerine duyguların etkisi için anatomik bir açıklama sağlayacaktır. Deneysel çalışmalarda kedilerde gösterilen bu yolların insanlarda gösterilmesi mümkün değildir ve bu alanda oluşan lezyonlar gerekli delilleri sağlamak için çok geniştir. Bu nedenle insanlarda septal alan tarafından oluşturulan total aktivitenin nasıl meydana geldiği açık değildir. Bununla birlikte miksiyonun başlangıcından hemen önce

oluşan pelvik taban kaslarının relaksasyonu abdominal duvar kaslarının ve diyaframın hafif kontraksiyonunu içeren aktivitelerin benzer şekilde olduğu düşünülmektedir (61).

Düz Kas Kontraksiyonunun Aktivasyonu: Düz kas hücrelerinin kontraksiyonu iki şekilde stimule edilebilir. Birincisi elektromekanik uyarım, aksiyon potansiyellerle hücre membranında depolarizasyon oluşturarak kontraksiyon yaratır. İkincisi farmakomekanik uyarım, detrusör kas hücresi membranındaki farmakolojik reseptörlerin stimülasyonu ile intrasellüler mekanizmaları aktive ederek kontraksiyon oluşturur. Her ikisinde de sonuç olarak intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonu artar. Elektromekanik uyarımda, aksiyon potansiyelleri hücre membranındaki kalsiyum kanallarını açar ve böylece dışarıdaki kalsiyum hücre içine akar. Farmakomekanik uyarımda ise intrasellüler mekanizmalar, intrasellüler kalsiyum depolarından kalsiyumun salınmasına neden olur. Son çalışmalar, hangi tip uyarı oluşursa oluşsun en önemli mekanizmanın elektromekanik uyarım olduğunu göstermektedir (30). Nereden kaynaklanırsa kaynaklansın Ca^{2+} kontraktıl miyozinin fosforilasyonu ile etkisini oluşturmaktadır. Bunun, Ca^{2+} kalmodulin ve myozin hafif zincir kinaz enzimi ile bağlandığı zaman oluştuğu düşünülmektedir. Bu fosforilasyon, myozinde kontraktıl filamanların birbiri üzerine kayarak kasta kontraksiyon oluşmasıyla sonuçlanan konformasyonel bir değişiklik oluşturmaktadır (63).

1.6. Miksiyon Farmakolojisi

1.6.1. Kolinergik Mekanizmalar

Normal insan mesanesindeki detrusör şeritleri, kolinergik muskarinik reseptör agonistleriyle ve intrinsek kolinergik sinirlerin elektriksel uyarılarıyla kasılırlar. Sempatik sistem dolma fazı boyunca, parasempatik sistem ise işeme fazı boyunca daha dominanttır. Mesane detrusöründe eksitator postganglionik parasempatik nöromusküler iletim kolinergik ve pürinerjik transmisyon yoluyla (Ach ve Adenozin 5' trifosfat). Mesane boynu ve üretradaki eksitator iletim ise predominant olarak postganglioniktir ve sempatik sistem hakimiyetindedir (64). Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla, mesane boynunda en azdır, böylece muskarinik uyarı ile mesane kubbesi güçlüce kasılır (65,66).

Muskarinik reseptörler hem merkezi hem de periferik sinir sisteminin nöronlarında ve otonom sinir sisteminin kontrolünde olan solunum yollarında, kalpte, gastrointestinal sistemde, üriner yollarda, göz ve ekzokrin bezlerde bulunur. Birçok temel fizyolojik işlevi içeren düzenlemeye aracılık eder (67). Muskarinik reseptörler mesanede; submukozada(lamina propria), detrusör kasında, parasempatik/semptomatik sinir uçlarında ve mesanenin yüzey epitelinde bulunurlar (68).

Asetilkolin (Ach); Preganglionik nöronlar periferik ganglion hücrelerindeki nikotinik reseptörleri aktive eden Ach salarlar. Nikotinik ganglion blokörleri; pelvik sinir ya da sakral köklerin elektriksel uyarısı sonucu oluşan mesane kasılmasını önler (69,70). Sakral spinal korddan çıkan kolinerjik nöronlar mesaneye eksitator uyarı göndermektedir. Bu preganglionik lifler ganglion hücreleri ile pelvik plexus ya da mesane duvarında sinaps yaparlar. Nikotinik reseptör antagonistleri ile otonomik transmisyon blokajı nonspesifiktir ve mesane aktivitesini kaldırmak için klinikte kullanılmamaktadır (28). Mesaneye aksonlar gönderen parasempatik ganglion hücreleri Ach içerirler. Elektron mikroskopta kolinerjik terminaller küçük, şeffaf sinaptik veziküllerle karakterizedir. Mesane duvarında sinir terminalleri ve ganglionik hücrelerin bu küçük, şeffaf ve kolinerjik vezikülleri içerdiği gösterilmiştir (71). Kolinerjik agonistler ya da mesanenin elektriksel stimülasyonu mesane kontraksiyonu ve intravezikal basıncın artmasına neden olur. Bu etkiler muskarinik reseptörler aracılığıyla olur. Normal insanlarda muskarinik antagonist olan atropin intravenöz verildiğinde mesanede komplet paraliziye yol açar (72). Muskarinik reseptörlerin M1, M2 ve M3 olmak üzere üç subtipi vardır. Moleküler biyolojik teknikler ile muskarinik reseptörlerin beş moleküler formu tanımlanmıştır (73). İnsan mesanesinde ise M2 ve M3 reseptörler vardır (74,75). Yapılan reseptör bağlama çalışmaları sonucunda M2/M3 oranının insanlarda 3/1, sıçanlarda ise 9/1 olduğu tespit edilmiştir (75). Mesanede M2 reseptörleri daha yaygın bulunmasına rağmen, M3 reseptörlerinin mesanenin kasılmasında daha büyük rol oynadığı bilinmektedir (8,76). M2 ve M4 reseptörleri mesane kontraksiyonlarını inhibe ederken; M1, M3 ve M5 reseptörleri ise kontraksiyonları uyarır (76). Asetilkolin, M2 ve M3 reseptörlerine bağlanır. M2 reseptörlerinin olasılıkla adenilat siklazı inhibe ederek Protein kinaz A'nın aktivasyonuna neden olan cAMP oluşumu baskılanır ve mesanede idrar depolanması esnasında mesane gevşemesini kolaylaştıran β -adrenoseptör sinyal mekanizmasını bloke ettiği ileri sürülmektedir (77). Bunun yanı sıra, K^+ kanallarını inaktive

ettiği ve özelleşmiş katyon kanallarını aktive ettiği gösterilmiştir (28). M3 reseptörlerine bağlandığı zaman fosfolipaz C aktive olarak IP3 oluşumuna neden olur. IP3 ise endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını uyararak kalmodulinin konformasyonel değişime uğramasına neden olur. Bunun sonucunda MHZK yolu aktive olarak mesane düz kasında kasılma meydana gelir. Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek konsantrasyonda muskarinik agonistler kullanılarak muskarinik reseptörlerin IP3 üretimini uyardığı gösterilmiştir (78).

Sıçan mesane detrusöründe, M3 reseptörü ile başlatılan kasılmaların M2 reseptörleri tarafından arttırıldığı ifade edilmiştir (79). Obstrükte rat mesanesinde dahi, M3 reseptörlerinin detrusör kasılmasının düzenlenmesinde baskın bir rol oynadığı belirtilmektedir (80).

Asetilkolin salgılanması kavşak sonrası muskarinik reseptörlerin aktivasyonu yanında, parasempatik kavşak öncesi bölgelerde bulunan muskarinik otoresptörler ile de düzenlenmektedir. Bu bölgedeki reseptörler M1 eksituar ve M2/4 inhibitör reseptörler olarak sınıflandırılmaktadır (77,81), bu nedenle eksituar M1 reseptörlerin bloke edilmesi asetilkolin salgısında azalmaya yol açmaktadır. Buna karşılık inhibitör M2/4 reseptörlerin bloke edilmesi asetilkolin salgısını arttıracaktır. M reseptörler intrasellüler kalsiyum ve G-proteinlerinin aktivasyonuna bağımlıdır. Buna karşılık M2 reseptörleri kalsiyum kanallarına bağımlıdır. Bu nedenle muskarinik reseptör subtiplerinden birinin blokajı kontraksiyonu tamamen ortadan kaldıramaz (28). Düz kas hipertrofisi ve sinir hasarını takiben mesanedeki muskarinik reseptörlerin bağlanma özellikleri de değişebilmektedir (82). Muskarinik reseptörlerdeki değişiklikler çabuk olabilir, örneğin mesane çıkım obstrüksiyonundan sonra birkaç saat içinde muskarinik reseptörlerin bağlanma affiniteleri artar (83). Muskarinik reseptörlerin farmakolojik olarak aktivasyonu maksimum akım hızını arttırmada teorik olarak faydalıdır. Ancak kolinerjik agonistlerden betanekol mesane, mesane boynu ve üretrada aynı anda kasılmaya neden olarak mesanenin eş zamanlı ve tam boşalmasını engeller (84). Kolinerjik agonistlerin aksine antikolinerjikler işeme problemlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Propanteline ve oksibutin detrusör hiperaktivitesinin tedavisinde en sık kullanılan antikolinerjik ajanlardır. Ayrıca bugün üzerinde durulan en önemli konulardan birisi muskarinik seçiciliktir. M3 alt grupları için

seçici olan antimuskarinikler tanımlanmış ve klinik kullanıma girmiştir (85). Ancak doku seçiciliği olmayan bu tip ilaçlar yerine doku seçiciliği olanların geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

Karbakol: Nonspesifik kolinerjik reseptör agonisti olan karbakol, muskarinik reseptörleri direk olarak aktive eder. Muskarinik reseptör aktivasyonu sonrasında inositol triphosphate (IP3) aracılığı ile hücre içi kalsiyumunda artış olur. Hücre içi kalsiyumundaki bu artış kontraksiyon için kilit rol oynar.

1.6.2. Pürinerjik Mekanizmalar

Adenozin 5' Trifosfat (ATP): Parasempatik sinir stimülasyonunun sonucu olarak mesanede eksitator nöromusküler iletimin, en azından kısmi olarak muskarinik antagonisti olan atropinle yaratılan blokaja rezistan olduğu bilinmektedir. ATP ve ilişkili komponentleri mesane detrusör kasının non-kolinerjik nöral eksitasyonunun hepsinden veya büyük kısmından sorumludur (64). Birçok hayvan türünün mesane detrusör izole preparatlarında elektriksel stimülasyonun bir tek uyarımı nörojenik kontraksiyon yaratmaya yeter ve bu nispeten atropine rezistandır (nonkolinerjik). Elektrik uyarımı düşük frekanslarda uygulandığında sonuçlanan kontraktıl cevap predominant olarak nonkolinerjiktir fakat yüksek frekanslardaki elektrik saha stimülasyonuna olan cevaplar büyük oranda kolinerjiktir (87,88,89). ATP'ye bağlı kontraksiyonun 3 tipi identifiye edilmiştir. Birisi yavaş gelişen tonik komponent yoluyla izlenen ilk ve hızlı fazik kontraksiyondur. Bu tip kontraksiyon tavşan mesanesinde elde edilenlere benzerdir (90). Diğer tipi kobay (90,91) ve ratlarda (92,93) görülen ve yalnızca fazik komponenti içeren kontraksiyondur. Üçüncüsü ise fazik ve tonik arasında belirgin ayırım yapılamayan ara tip kontraksiyondur. Adenozin difosfatın (ADP) insan detrusöründe ara tip kontraksiyon yaptığı, oysa hem adenozin hem de adenozin monofosfatın (AMP) etkisinin olmadığı gözlenmiştir (94). Ayrıca AMP ve adenozinin etkisinin olmadığı kobay (95), rat (93) ve tavşan (96) mesanesinde de gösterilmiştir. Pürinler temel olarak iki ana reseptör sınıfı yoluyla etkilerini gösterirler (P1 ve P2). Bu pürinerjik reseptörler visseral düz kasların bütün tiplerinde bulunurlar (97). P1 pürinoseptörler düz kaslarda genellikle relaksasyon yaratır (98). P2 reseptörler ise P2x ve P2y subünitine ayrılır.

P2x kontraksiyondan, P2y ise relaksasyondan sorumludur (99). ATP, pürinerjik reseptörlerin iki grubuna etki eder, bir iyon kanal grubu (P2x) ve bir G protein çiftli reseptör grubu (P2y) (100). Yedi tane P2x alt türü ve sekiz tane P2y alt türü tanımlanmıştır. Yapılan çeşitli immünohistokimyasal çalışmalarda rat ve fare detrusör kasında P2X1 reseptör alt tipinin baskın olduğu bildirilmiştir (101,102). İnsan mesanesinde de P2X1 reseptörlerinin diğer P2X reseptör alt tiplerine göre daha baskın olduğu ileri sürülmüştür (103). Detrusör kasında ATP'nin ligand kapılı katyon kanalı olan P2X reseptörlerini aktive etmesi sonucu ekstraselüler Ca^{2+} hücre içine girer ve kontraksiyon yanıtı oluşmasına neden olur (104). ATP insan düz kas hücreleri üzerine direk etkili görünmektedir. ATP indüklü kontraksiyon indometazin yoluyla bloke edilebilir (94). Bifazik ATP cevabının tonik fazını tamamen yok ederken, fazik fazında %30-35'ini bloke eder (90,94). Fazik ATP kontraksiyonu üzerine indometazinin etkileri PGE2 ve PGF2 α yoluyla antagonize edilmiştir (94). Bununla birlikte ATP indüklü cevapların ekstraselüler kalsiyuma olan belirgin bağımlılığı indometazinin bu etkisinin sadece prostaglandin (PG) sentez inhibisyonundan değil aynı zamanda Ca^{2+} antagonistik etkisinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir (105). Ca^{2+} kanal blokleri olan nifedipin de ATP'ye olan cevapları %50 civarında azaltmaktadır (94). Kobaylarda bu oran %79'dur (91). Tavşan detrusöründe ise fazik cevap yok edilmiş, tonik cevap ise nifedipin yoluyla %90 oranında azaltılmıştır (90). Ortamdan kalsiyumun uzaklaştırılması ATP cevaplarını kısa sürede yok eder. Bu insan detrusöründeki ATP cevabının interstisyel boşluktan veya yüzey membranı ile ilişkili zayıf bağlı Ca^{2+} havuzlarından Ca^{2+} girişine bağlı olduğunu düşündürür (106). ATP salınımı elektrik stimülasyonu ile uyarılabilir. Transmural sinir stimülasyonu ile indüklenen kontraksiyonun atropin rezistan kısmı olduğu kanıtlanmıştır (107). Bununla birlikte insan detrusöründe atropin rezistan parça diğer türlerle çalışıldan yaklaşık %25 daha küçüktür. Bu kısım tavşan ve sıçanlarda yanıtın %60-70'ini (96,108), kobayda %50-100'ünü (109) ve maymunda %70-80'ini (110) içerir. α , β -metilen ATP, ATP'nin stabil analogudur ve P2x pürinoseptörlerin potent agonistidir. Buradaki reseptörlerin hızlı desensitizasyonuna neden olur (111). Birçok türün mesanesinde (insan, tavşan, rat, kobay, fare) atropin ile kombine kullanıldığında α , β -metilen ATP, postganglionik parasempatik sinir stimülasyonuna cevapları yok edebilir (70,89,112,113).

Sıçan detrusör kası üzerinde yapılan bir çalışmada α , β -metilen-ATP ile indüklenen kontraksiyon yanıtlarının bir Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632 ile anlamlı ölçüde inhibe

edildiği gösterilmiş ancak bu etkinin mekanizması halen tam olarak belirlenememiştir (114). İdiyopatik detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda P2X reseptör aktivitesinin değiştiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada izole mesane preparatlarında sinirsel aracılı kontraksiyonların pürinerjik bir bileşeni olmadığı; ancak AAM numunelerindeki sinirsel aracılı kontraksiyonlarda P2X reseptörlerinin %50 oranında rol oynadığı gösterilmiştir (115). Bu da AAM hastalığı olan hastaların mesanelerinde anormal bir pürinerjik aktivite olduğunu ve ATP'nin AAM'lerde güçlü bir kasıcı ajan olduğunu göstermektedir (94).

1.6.3. Adrenerjik Mekanizmalar

Torakolomber spinal korddan orijin alan kolinerjik nöronlar; hipogastrik ve pelvik pleksus, sempatik ganglia ve mesane duvarındaki norepinefrin içeren (adrenerjik) ganglion hücrelerine eksitator uyarı göndermektedir. Noradrenerjik varikositler doğumdan kısa bir süre sonra mesanede bulunurlar (116). Kadınlarda mesane ve üretranın noradrenerjik inervasyonu seyrek, mesane tabanı ve üretrayla sınırlıdır (117,118). Noradrenerjik terminaller trigonda da gösterilebilmiştir. Noradrenerjik inervasyon seyrek olmakla birlikte, elektrik stimülasyonu sonrası insan mesane ve üretrasında norepinefrin artmaktadır (119). İnsanlarda hipogastrik sinirin stimülasyonu ile mesane boynu ve trigonun kontrakte olduğunu göstermiştir (120). Diğer yandan başka bir çalışmacı hipogastrik sinir stimülasyonunun insan mesane ya da üretrasında kontraksiyon veya relaksasyona yol açmadığını bildirmiştir (69). Bazı araştırmacılar hipogastrik yolların detrusör relaksasyonu ve mesane çıkımının kontraksiyonu ile idrar depolanmasını kolaylaştırdığına inanmaktadır (121,122). Buna karşılık diğerleri bu duruma şüpheyle bakmaktadırlar (123). Mesaneye sempatik uyarının rolüyle ilgili tartışmalara rağmen noradrenerjik mekanizma mesane fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyebilmektedir. Alt üriner sistem fonksiyonlarında hipogastrik yolların rolü ile ilgili bilgilerin eksik olmasına rağmen farmakolojik çalışmalar mesane ve üretranın adrenerjik ilaçlara cevap verdiğini göstermektedir (123). Adrenerjik reseptörler yapısal özellikleri ve norepinefrine cevaplarına göre α ve β olmak üzere sınıflandırılmıştır. Postsinaptik α reseptör aktivasyonu çizgili kas kontraksiyonuna, β reseptör uyarısı ise relaksasyona neden olmaktadır. Presinaptik α_2 reseptörler kolinerjik ve adrenerjik sinir terminallerinde bulunurlar ve transmitter salınımını inhibe ederler,

postjunctional $\alpha 1$ reseptörler düz kas kontraksiyonuna neden olurlar. $\alpha 1$ reseptörlerin $\alpha 1a$, $\alpha 1b$ ve $\alpha 1d$ olmak üzere subtipleri vardır (28). İnsandaki α reseptör dağılımının mesane tabanı ve üretrada $\alpha 1$ ağırlıklı olduğu bilinmektedir. Bu dağılım sayesinde mesane boynu ve proksimal üretradaki tonusu azaltmaya yönelik α bloker tedavilerin nonselektif α blokajın yan etkilerinden arındırılması olanaklı hale gelmiştir.

β -adrenerjik reseptörler aracılığıyla idrarın depolanması esnasında detrusör kası gevşemekte ve $\alpha 1$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla mesane boynu kasılmaktadır (124). Adrenerjik sinirlerin elektriksel stimülasyonu sonucunda mesane dokusundan norepinefrin salgılanmaktadır (126). Serbest haldeki NE, beta adrenerjik reseptörü uarması sonucu detrusör düz kasında relaksasyona neden olmakta ve mesane kompliyansını arttırmaktadır (127). NE; mesane boynunda, üretrada ve erkeklerde prostattaki $\alpha 1$ -adrenerjik reseptörleri aktive ederek kontraksiyona neden olmaktadır. Buna bağlı olarak mesanenin çıkış direnci artmış olur (125).

Beta-Adrenerjik Mekanizmalar

Detrusör kasında beta reseptörler alfa reseptörlere göre daha baskın durumdadır ve detrusör kasındaki adrenerjik sinirlerin elektriksel uyarımı ile norepinefrin salıverilmesi sonucu beta reseptörler aracılığıyla relaksasyon yanıtı meydana gelmektedir (128). Mesane içindeki β -adrenoseptörlerin kilit işlevi, düz kas relaksasyonu ve miksiyon döngüsünün dolum fazı sırasında mesane kompliyansında bir artış sağlamaktır (129).

İnsan detrusör kasında 3 tip β adrenoseptör mRNA'sının ekprese edildiği gösterilmiştir; $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$. Sıçanlarda da 3 beta reseptör alt tipi için mRNA bulunur (130,131). İnsan mesanesinde PCR metoduyla yapılan bir çalışmada $\beta 3$ adrenerjik reseptörleri kodlayan mRNA ekspresyonunun toplam beta adrenerjik reseptörleri kodlayan mRNA ekspresyonunun %97 si olduğu ve bu oranın $\beta 1$ ve $\beta 2$ adrenerjik reseptörler için sırasıyla %1,5 ve %1,4 olduğu gösterilmiştir (132). Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme $\beta 3$ adrenoseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir (65,133). Bundan ötürü $\beta 3$

adrenoseptörlerin, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir. Çünkü sempatik sinir sistemi detrusörün refleks aktivitesini engeller ve mesane dolumu sırasında idrarın depolanmasına katkıda bulunur. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında β adrenoseptörler adenilat siklazı aktive ederler ve cAMP artar. cAMP protein kinaz A'yı aktive eder ki bu da detrusör kasında gevşemeye yol açar (134,135).

İnsan mesanesinde α -adrenoseptör mRNA'sı β -reseptör mRNA'sının sadece %3'ü kadardır (136). İnsan detrusöründe β_3 reseptörün varlığı 1998 yılında kanıtlanmıştır ve daha sonra RT-PCR ile mRNA seviyesindeki ekspresyonları doğrulanmıştır (137). β_3 -adrenoseptörler ürotelyum, interstisyel hücreler, insan (138,139) ve sıçan (140) mesanelerinin düz kas liflerinde mevcuttur. β_3 adrenerjik reseptörler düz kas ve yağ doku başta olmak üzere birçok dokudaki etkisini gevşeme ya da termogenez üzerinden gösterir. Özellikle mesanede düz kas tonusunun düzenlenmesinde ana role sahiptirler (141). β_3 reseptör proteini 8p11.23 lokalizasyonunda bulunan adrenerjik reseptör β_3 (ADRB3) geni tarafından kodlanır. Bu gende yaklaşık 20 yıl kadar önce yanlış anlamlı bir varyant olan Trp64Arg (rs4994) tek gen polimorfizmi saptanmıştır. Gende reseptör proteinini kodlayan 64. pozisyondaki bazda T/C transizyonu oluşması triptofan yerine arginin amino asidinin sentezlenmesine sebep olarak reseptörün norepinefrine olan afinitesini değiştirir. Reseptör hipofonksiyonel bir varyantına dönüşür. Polimorfik allelin cAMP yanıtını azalttığı ve gevşemeyi olumsuz yönde etkileyerek AAM kliniğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (141-143).

İnsanda, β -adrenerjik agonistler mesane dolumu sırasında kapasiteyi bir miktar arttırmakta, anihibe mesane kontraksiyonlarını azaltmaktadır (144,145). β reseptör antagonistleri örneğin propranolol ise spinal kord yaralanması olan hastalarda mesane basıncını arttırmaktadır (146). Bu çalışmalar anormal mesanesi olanlarda β -adrenerjik reseptörlerin farmakolojik aktivasyonunun nadiren düz kasta relaksasyona neden olduğunu desteklemektedir.

β 3-adrenoseptörlerin uyarılması bazal mesane gerginliğini azaltır ve karbakol veya KCI ile indüklenmiş mesane şeritlerini gevşetir (147). β 3-adrenoseptörlerin aktivasyonu, sıçan ve insan mesane örneklerinin nörojenik kasılmalarını inhibe eder (148). β 3-adrenoseptörlerin aktivasyonu, insan mesanesinde sinir uyarılmış asetilkolin (ACh) salınımını azaltır (149).

Alfa-Adrenerjik Mekanizmalar

α 1-Adrenerjik Reseptörler (AR): Adrenerjik reseptörler öncelikle iki kategoriye ayrılır; α -AR ve β -AR (150) ancak moleküler biyolojik metodların gelişimiyle 9 ayrı adrenerjik reseptör alt tipi belirlenmiştir: α 1a (eski adı α 1c'dir), α 1b, α 1d, α 2a, α 2b, α 2c, β 1, β 2, ve β 3 (151). Bu alt tipler farmakolojik, yapısal ve ikincil habercilerle ilişkileriyle ayırt edilirler. α 1 adrenerjik reseptörler etkilerini hücrel membrandaki G protein ailesinden Gq/11 üyeleri üzerinden yaparlar ve bu sayede inositol fosfat (membran fosfolipidi) hidrolizini stimüle ederler. Her bir alt tipin fosfoinositid hidroliz etkinliği farklıdır: α 1a > α 1b > α 1d. Ek olarak α 1-AR alt tipleri α 1-antagonistlerine bağlanmalarındaki değişikliklerle ve alkilleyici ajan kloretilkonidin ile inaktivasyonlarındaki farklılıkla farmakolojik olarak ayırt edilirler. α 1-AR alt tiplerinin sinyalizasyon farklılığıyla ilgili geniş bir derleme yapılmıştır (152).

Mesane adrenerjik inervasyon baskın olmadığından mesane fonksiyonları üzerinde sempatik sistemin rolü tartışmalıdır (153). Seçici alfa reseptör agonistleri izole insan detrusör kasında küçük ve değişken bir kontraksiyon etkisi oluştururlar (31). Radyoligand yöntemlerle yapılan bir çalışmada insan mesanesinde α 1a reseptörlerini kodlayan mRNA'ların trigonda, mesane tabanında ve mesane gövdesinin üst kısmında lokalize olduğu gösterilmiştir (154).

Alfa adrenerjik uyarım normal mesanede fazla önemli olmamasına rağmen, son bulgular, patolojik durumlar altında bu reseptörlerin yoğunluğunun seviyelerinin değiştiğini ve norepinefrinin mesanedeki etkilerinin kasılmaya dönebileceğini göstermiştir. Bu hipoteze

göre, yanıtta bu artış, obstrüksiyona bağlı üropati ve bazı patolojilerde gözlenen idrar tutamamaya yol açan mesane hiperaktivitesine neden olabilmektedir (85). Normal ve inhibe olmayan insan mesanelerinin reseptör yoğunluğunun değiştiği bilinmektedir. Anihibe mesanelerde daha az muskarinik reseptör ve daha fazla α -adrenoseptör yoğunluğu olduğu gösterilmiştir (155). Bu mekanizmalar, üretral fonksiyonlar için daha önemlidir. Üretral direnci arttırmak yoluyla idrar depolanmasını kolaylaştırmak için α -adrenerjik agonistlerin kullanımının mantıklı olduğu söylenebilir. Ancak, α -reseptör antagonistleri BPH gibi, fonksiyonel olarak artan üretral direnç koşullarında idrar boşaltımını kolaylaştırır. BPH bulunan hastalarda α 1 seçicili ilaçların seçilmesinin yan etkileri önlemeye yönelik faydaları bilinmektedir. Bu ilaçların çıkım direncini azaltmasına rağmen, noktüri, ani sıkışma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltmadaki yetersizliği, diğer reseptör alt tiplerinin de alt üriner sistem disfonksiyonunda rolünün olduğunu göstermektedir (156).

Norepinefrin salınımı α 1 adrenerjik reseptörleri aktive edebilir, kasılmayı başlatabilir ya da beta reseptörleri uyarabilir ve detrusörün gevşemesine neden olabilir. Ayrıca, α 2 reseptörleri üzerinden de norepinefrin salınımını “feed-back” yoluyla inhibe edebilir. Adrenerjik göllenme ile sinaptik temas ucundan Ach salınımı, M1 reseptörleri aktive ederek adrenerjik aksonların uyarılmasını inhibe edebilir (28).

1.6.4. Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)

VIP, mesanede en sık bulunan peptid yapısındaki hormondur. Bütün mesane kaslarında olmasına karşın mukoza altında daha fazla yoğunlaşmıştır ve sıklıkla kolinerjik nöronlarda bulunur (28). İnsan mesanesinde düz kas kontraksiyonunu inhibe eder (157). VIP'in ayrıca mesane inervasyonunun değişik düzeylerinde yer aldığı, işeme refleksini kolaylaştırıcı etki gösterdiği ve olasılıkla duyu iletiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Mesane üzerindeki etkisi mesane kontraktilesinde bir modülatör olması şeklinde özetlenebilir (28).

Vazoaktif intestinal polipeptidin VPAC1 ve VPAC2 olarak bilinen iki reseptörü vardır ve Gs proteini kenetlidir (158). Bu iki reseptör insan mesanesi de dahil olmak üzere çeşitli türlerin mesanesinde bulunmaktadır (159). VIP'in izole insan detrusör kasında spontan kontraksiyonları inhibe ettiği; ancak muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ve EFS ile indüklenen kontraksiyonlar üzerinde minimal etkisi olduğu ileri sürülmüştür (157,160). Kobay, sıçan ve tavşan mesanesi üzerinde yapılan çalışmalarda ise VIP'in kobay ve sıçan mesanesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı ancak tavşan detrusör kası preparatlarında relaksasyona ve spontan aktivitenin inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (116,162).

1.6.5. Nöropeptid Y (NPY)

NPY en çok non-adrenerjik nöronlarda bulunur (163). Mesanede NPY özellikle trigon ve uretrada etkili olmaktadır. NPY'nin mesane fonksiyonu üzerindeki rolü karmaşıktır. Farmakolojik çalışmalar NPY'nin, direk mesane düz kas kontraksiyonu, norepinefrinin postsinaptik etkilerini azaltmak, norepinefrin ve pürin salınımının presinaptik inhibisyonu, elektrik stimülasyonu sonrası asetilkolin salınımının inhibisyonu ve sonrasında kolinerjik kontraksiyonun azalması ve atropine dirençli mesane kontraksiyonunu bloke etmek gibi etkilerinin olduğunu göstermektedir (28).

1.6.6. Substans P

İnsan mesanesinde afferent terminallerden salınan Substans P, nörokinin A ve nörokinin B vardır ve detrusör kontraksiyonuna yol açabilirler (28). Substans P içeren akson terminalleri primer olarak lamina propria da bulunur (164). Yapılan çalışmalarda mesane üzerindeki etkilerinin NKA>NKB>SP sırasıyla olduğu gösterilmiştir (165,166). Substans P in vitro olarak mesane kontraksiyonuna neden olmaktadır ve bu etki atropine dirençlidir. Mesanede inflamasyon olduğunda Substans P reseptörleri artmakta ve vazomotor ve kontraktıl cevapların şiddetlenmesine neden olmaktadır. Substans P'nin bir duyu iletimi düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir. Mesane eksitabilitesinin arttığı durumlarda intravezikal olarak katyon-selektif iyon kanallarını açarak duyuusal sinirlerde

inaktivasyona neden olan kapsaisin verilmesiyle elde edilen tedavi cevabı nöronlarda substans P'nin azalmasına bağlanmıştır (167).

P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B'nin yer aldığı taşıkininler sıçan, insan ve bazı diğer türlerin mesanelerinin primer afferent sinirlerinde bulunmaktadır (166,168). Taşikininlerin genellikle temel olarak afferent fonksiyonlara sahip olduğu bilinse de bu peptidlerin periferden salıverilmesinin mesanede nörojenik inflamasyonu indükleyerek detrusör fonksiyonu üzerinde önemli etkileri vardır (168). Taşikinin reseptörleri NK1, NK2 ve NK3 olmak üzere üç çeşittir ve sırasıyla P maddesi, NKA ve NKB'nin bu reseptörlere yüksek affiniteyle bağlanarak etki göstermektedir. Radyoligand bağlanma çalışmaları ve otoradyografik çalışmalarda sıçan detrusöründe NK1, NK2 ve NK3 reseptörlerinin varlığı gösterilmiş; ancak hamster, fare ve insan detrusöründe NK2 reseptörlerinin dominant olduğu bildirilmiştir (168). Taşikininlerden en potent olanının NKA olduğu ve insan mesanesinde NK2 reseptörlerinin taşıkinin aracılı etkiye neden olduğu ileri sürülmüştür (165).

1.6.7. Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid (CGRP)

CGRP de Substans P gibi özellikle mesanede afferent terminallerde bulunmaktadır. Bazı türlerde mesane boynunda detrusör düz kasının relaksasyonu ve kan akımını arttırmaktadır (166). CGRP kobay ve köpek mesanesinde relaksasyona neden olmakla birlikte insanda detrusör kontraksiyonu üzerine etkisi yoktur (166).

1.6.8 Nitrik Oksit (NO)

NO sinirleri genellikle afferenttir (28). NO'nun major etkisi düz kas relaksasyonudur. Mesane üzerine etkisi daha çok mesane boynu ve üretral düz kaslar üzerinde belirgindir. Özellikle miksiyon başlangıcında oluşması gereken mesane çıkımı relaksasyonunda NO'nun önemli yeri olduğu anlaşılmıştır. Bu etki fetal yaşamda başlamakta ve yüksek intravezikal basınçların oluşması sonucunda ortaya çıkabilecek üst üriner sistem bozulmasının

engellenmesinde çok önemli olduğu düşünülmektedir. Erişkinde de sinerjik bir mesane fonksiyonu ve mesane boşalması için NO yolu önemli görünmektedir. İşeme disfonksiyonu araştırılmasında NO yolunun kontrolü önemli veriler sağlayabilir. Bunun için küçük biyopsi örneklerinde bile NO boyanmasının immunohistokimya ile saptanması veya NO'nun biyokimyasal yöntemlerle tespiti yararlı olabilecektir (28).

L-arjininden türeyen nitrik oksidin alt üriner sistemin ana inhibitör bir non-adrenerjik non-kolinerjik bileşeni olduğu bilinmektedir (134,169). Yapılan bir çalışmada insan ve domuz izole detrusör preparatlarının EFS ile uyarılması sonucu NANK aracılı relaksasyon yanıtı meydana geldiği bildirilmiştir (170). İnsan mesanesinde bu gevşemenin kısa süreli ve hızla ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (8). İzole insan mesanesinde yapılan bir çalışmada EFS ile oluşturulan gevşeme yanıtının N-nitro-L-arjinine duyarlı olduğu bildirilmiş, nitrik oksidin detrusör tarafından üretilebileceği ve mesanenin dolum fazında meydana gelen gevşemede önemli bir rola sahip olabileceği ileri sürülmüştür (171). Ancak NO'nun mesanenin gevşeme mekanizmalarındaki fizyolojik rolü ile ilgili bilgiler hala tartışmalıdır.

Mesanenin gevşemesinde doğrudan bir etkisi olmamasına rağmen parasempatik aktivasyonu inhibe ederek sempatik aktivitedeki uyarıya ikincil olarak protein kinaz G yoluyla detrusör kasında kalsiyum duyarlı kontraktıl elementlerin desensitizasyonu ile mesane gevşemesine neden olur (172-174).

1.6.9. Prostaglandinler (PG)

Yapılan biyopsilerde insan mesane mukozasında PGI₂, PGE₂, PGE₂ α ve Tromboksan-A bulunduğu saptanmıştır. Prostaglandinlerin mesane kasında kontraksiyon oluşturduğu deneysel olarak gösterilmiş ve bu etkinin mesane kasına doğrudan etki ile oluştuğu ileri sürülmüştür. Ayrıca alt üriner sistemde inflamatuvar cevap ve nörotransmisyon üzerine etkileri vardır (28). Bu etkilerine karşın prostaglandinlerin mesane boşalması ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilememiştir. Prostaglandinlerin nöral iletim düzenleyicileri

olduğu ve uyarıcı transmitterlerin etkisini arttırdıkları düşünölmektedir (28). Prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazin detrusör instabilitesini azaltır.

1.7. Parsiyel Obstrüksiyona Mesanenin Cevabı

BPH, prostatın geçiş bölgesinde veya periüretral alana girdiği noktada bulunan hiperplazi olmuş nodüllerle üretrayı çevreleyen prostatın, stromal ve epitelyal dokusunun devamlı olarak büyümesi ve morfolojisinin değişimi ile karakterize bir hastalıktır (175-177).

Parsiyel çıkım obstrüksiyonunun önemli nedenlerinden biri olan BPH, 50 yaş üzeri erkeklerde görölen yaygın bir ürolojik patolojidir (178). Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu uzun süre yaşayabilen pek çok erkekte (90 yaşına giren erkeklerin %90'ında) mevcut olan histolojik bir tanıdır (179).

Klasik olarak BPH sonucu oluşın ve hastayı doktora getiren semptomlara AÜSS adı verilir ve iki ana gruba ayrılır. Bunlar; 1- Depolama semptomları (irritatif semptomlar): sık idrara gitme (frequency), gece idrara çıkma (nokturi), az az idrar yapma, idrar sıkıştırması (urgency), yetişememe tarzında idrar kaçırma (urge inkontinans); 2- İşeme semptomları (obstrüktif semptomlar): İdrar yapmaya başlamadan önce bekleme (hesitancy), idrar yaparken zorlanma, son damlaların ayak ucuna düşmesi, idrar yapma süresinde uzama, idrar retansiyonu ve taşma tarzında idrar kaçırma olarak sınıflandırılır (180).

AÜSS, BPH'a özgül olmayıp infravezikal obstrüksiyona neden olan üretral darlık, prostat kanseri gibi hastalıklarda ve ileri yaştaki erkeklerde az veya çok görölebilmektedir. Bu nedenler arasında BPH daha çok görölmekte ve bu rahatsızlık neredeyse infravezikal obstrüksiyonla beraber anılmaktadır (181).

BPH, MÇO'nun en yaygın nedeni olmasına rağmen, kanser, mesane boynu sklerozu veya fibrozu, üretral darlık, üretral valvler, mesane boynundaki düz ve çizgili kas sfinkterlerinin dissinerjisi de mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olan diğer etiyolojik faktörlerdir (182). MÇO sonrası oluşan değişikliklerin morfolojik, fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin incelenmesi amacı ile literatürde tavşan, rat, kobay ve domuz gibi farklı türlerde deney hayvanları kullanılmıştır. Bu türler arasında mesane kapasitesi, kontraktilite özellikleri, komplians gibi yapısal ve fonksiyonel farklılıklar olsa da parsiyel obstrüksiyon uygulanan tüm deneysel çalışmalarda ortaya çıkan ortak bulgular; mesane kas kütlelerinde artış, detrusör kontraktilitesinde progresif azalma ve mesane boşalma yeteneğinin ilerleyen dönemde kaybolması olarak bildirilmiştir (183-185).

Mesane çıkım obstrüksiyonunun mesane üzerindeki etkilerinin analiz edilmesi için normal mesanenin kontraktil cevabının çok iyi anlaşılması gerekir (185). Mesanenin kontraktil cevabı iki faza ayrılabilir: 1) Üretranın açılmasıyla birlikte olan ve mesaneyi şekillendiren intravezikal basıncın başlangıç olarak birden artışı ve 2) mesanenin boşalma süresince muhafaza edilen uzunca bir intravezikal basınç periyodu (186,187). Mesanenin bu iki fazı hem farmakolojik hem metabolik indikatörler kullanarak tanınabilir. Bu fazların anlaşılabilmesi; mesanenin iskemisine, aşırı distansiyonuna ve çıkış obstrüksiyonuna ilişkin spesifik fonksiyon bozukluklarının incelenmesinde önemlidir (188,189).

Hayvan deneyleri ile parsiyel obstrüksiyona mesanenin yanıtı araştırılmış ve başlangıç, kompensatuar ve dekompansatuar evreler olmak üzere üç evreden geçtiği saptanmıştır. İlk olarak, mesanede oluşan genişlemenin başlattığı ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol aldığına inanılan inflamatuar yanıt oluşmakta, bundan sonra da tüm mesane duvarında proliferasyon görülmektedir. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip 3 kollajen sentezi ve depolanması sonucunda mesane ağırlığında belirgin artış gözlenmektedir. Mesane kütleindeki artışla birlikte farmakolojik agonistlerin stimülasyonuna karşı mesanenin kontraktil cevabı belirgin bir azalma gösterir. Kontraktil cevabın azalma şiddeti mesane kütleindeki artmayla direkt olarak orantılıdır (190). İlk baştaki mesane kontraktilitesindeki azalma hızla düzelmekte, mesane basınçtaki artışı karşılayabilmekte ve özellikle boşalma fonksiyonunu yerine getirebilmektedir. Kompansatuar dönemde, kitle artışı stabilize olmakta, mesane normale yakın basınçla ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmekte ise de düz kas ve kollajen dağılımı açısından morfolojik değişiklikler devam etmektedir. Ancak bir

süre sonra, mesane fonksiyonlarını normal olarak yerine getirememekte ve dekompansementuar döneme girmektedir. Bu dönemde de kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla yeniden mesane ağırlığında hızlı bir artış izlenmektedir. Sonuçta, özellikle boşalma fonksiyonu progresif olarak bozulmaktadır (191). Kompansatuar dönemde obstrüksiyon giderildiğinde mesane eski normal çalışmasını hızlı bir şekilde geri kazanabilmektedir. Ancak dekompansementuar döneme girildikten sonra kısmi bir iyileşme söz konusu olabilmektedir. İnsanda bu süreçleri değerlendirirken BPH sonucunda oluşan obstrüksiyonun çok daha yavaş ve progresif olarak geliştiğini ve hayvan modellerinin farklı anatomik ve fizyolojik özellikler taşıdıklarını göz önünde bulundurmak gerekir. Zira klinik uygulamada geri dönüşümlü olarak kabul edilen kompansatuar dönemi saptamak zordur. Bu dönemde mesane fonksiyonlarını, özellikle boşalma işlemini normale yakın düzeyde koruyabilmektedir. Azalan komplians ve kapasite ile ilgili semptomlar oluşabilmektedir. Geri dönüşümsüz olan dekompansementuar dönemde ise artık boşalma fonksiyonu bozulmakta, idrar akımı azalmakta ve işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı artmaktadır (191). BPH nedeniyle meydana gelen klinik semptomların birçoğu obstrüksiyonunun direk etkisinden daha çok obstrüksiyonun mesane fonksiyonlarını etkilemesi nedeniyle meydana gelen değişiklikler neticesinde olmaktadır. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ünde obstrüksiyonun cerrahi olarak giderilmesinden sonra da işeme disfonksiyonu devam etmektedir (192). Obstrüksiyon mesanede iki tip değişikliğe neden olmaktadır. Birincisi; klinik olarak sık idrar yapma ve acil sıkışma semptomlarına neden olan detrusör aşırı aktivitesi ya da komplians azalmasıdır. İkincisi; idrar akım hızında azalma, işemeye başlamada gecikme, kesik kesik idrar yapma ve rezidüel idrar miktarında artışa neden olan detrusör kontraktilesinde zayıflamadır. Detrusör instabilitesi, "International Continence Society" (Uluslararası Kontinans Cemiyeti) tarafından, mesane dolarken, hasta işeme isteğini baskılamaya çalıştığı halde, oluşan istemsiz detrusör kontraksiyonları olarak tanımlanmıştır. Detrusör instabilitesi, sık idrar çıkarma/ acil idrar çıkarma (frequency/urgency) sendromuna yol açar. Sık idrar çıkarma, acil idrar çıkarma hissi ve "ürge inkontinans" bu sendromun belirtileridir.

Detrusör instabilitesi etiyolojisindeki etkenler şunlardır: 1- Nörolojik olarak normal bir kişide inhibe edilmemiş detrusör kontraksiyonları şeklinde oluşan idiyopatik, 2- en sık mesane obstrüksiyonu ile bir arada olan obstrüktif, 3- altta yatan nöropati varlığında istemsiz detrusör kontraksiyonlarının oluştuğu detrusör hiperrefleksisi.

PBOO'nun karakteristik özellikleri, mesane düz kas hiperplazisi, detrusör kontraktilesinin artmış gücü ya da ekstrasellüler matriksin birikmesidir (193). Ekstrasellüler matriksin aşırı birikmesi, kronik mesane çıkım obstrüksiyonu ile ilişkili klinik durumlarda gözlenen mesane doku fibrozisinin kaçınılmaz sonuçlarındandır. Mesane duvarındaki bu fibrozis, sinir ve fibroblast büyüme faktörü, TGF- β 1 gibi büyüme faktörlerinin artmış seviyesinden kaynaklanmaktadır (194,195). Obstrükte mesanedeki yapısal değişiklikler, idrar hacminde azalma, artmış rezidüel idrar hacmi gibi fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır (196). PBOO'dan kaynaklanan bu fonksiyonel değişiklikler, obstrüksiyon rahatlatılsa bile tamamen düzelmemektedir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışma PBOO'da detrusör kontraktilesinde değişiklikler olduğunu göstermiştir (197,198). Özellikle ileri yaştaki erkek hastalarda BPH'dan kaynaklanan PBOO, aşırı aktif mesaneye neden olmaktadır (199). Ayrıca, PBOO kadınlarda erkeklere göre nadiren rastlanır.

PBOO, mesanede inflamasyon, oksidatif stres, iskemi ve hipokside artışa neden olarak mesane fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (200). Ancak, PBOO ile indüklenen mesane hasarı sürecinde rol oynayan sinyal mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (201).

Akut üriner retansiyon bu sürecin kaçınılmaz sonucu olarak görülmemelidir. Akut üriner retansiyonla başvuran birçok hastanın detrusör fonksiyonu normalden daha iyidir. Obstrüksiyona detrusörün yanıtı ile ilgili bilgilerimizin büyük bir kısmı deneysel hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. İnsan mesanesinin obstrüksiyona yanıtı ile ilgili olarak kısıtlı veri bulunmaktadır. Endoskopik olarak majör değişiklik olan trabekülasyonun detrusördeki kollajen artışından kaynaklandığı gösterilmiştir (202). Şiddetli trabekülasyonla beraber yeterli boşaltamama ve sonuçta yüksek miktarda rezidüel idrarın bulunması detrusör fonksiyonunun bozulmasından daha çok kollajen miktarının artışına bağlı olabilir (203). Fakat şiddetli trabekülasyon çok ilerlemiş hastalıklarda görülmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında obstrüksiyona detrusörün ilk yanıtının düz kas hipertrofisi olduğu gösterilmiştir. Mesane içindeki basınç artışına uyum ve idrar akımını sağlamak için kas kitlesindeki bu artış muhtemelen düz kas hücrelerinde intrasellüler ve ekstrasellüler değişikliklerle birliktedir ve detrusör aşırı aktivitesine neden olur. Ayrıca obstrüksiyon düz kas hücrelerinde kontraktıl protein ekspresyonu, enerji üretimi ve hücreler arası iletişimde değişikliklere neden olmaktadır (204). Deneysel hayvan modellerinde obstrüksiyon

giderilmezse, detrusör ekstrasellüler matrikste (kollajen) anlamlı derecede artış olmaktadır (204). Neden sonuç ilişkisi saptanamamış olmakla beraber insanda da obstrüksiyon sonrası kollajen miktarında artış olmaktadır (202).

BPH, mesane çıkımının kısmi olarak obstrükte edilmesi ile deneysel olarak taklit edilebilir (205). PBOO hayvan modelini oluşturmak için en çok kullanılan metodolojik yaklaşım kısmi olarak üretranın obstrüksiyonudur. Bu hayvan modelinde ip ya da halka, kataterize olmuş mesane çıkımının etrafına yerleştirilir ve katater çıkarıldığında mesane artmış üretral direnç gösterir (206). Bu hayvan modeli klinikte gözlenen semptomları tam olarak göstermemesine rağmen, yapılan çalışmalar kısmi üretral obstrüksiyonlu ratların insanlardaki mesane çıkım obstrüksiyonuna benzer idrar boşaltma ve depolama semptomları gösterdiğini ispat etmiştir (207).

1.8. Aşırı Aktif Mesane (AAM)

AAM, “International Continence Society” (Uluslararası Kontinans Derneği) tarafından, mesane dolarken hasta işeme isteğini baskılamaya çalıştığı halde oluşan istemsiz detrusör kontraksiyonları olarak tanımlanmıştır (208). Normal klinik öngöründe detrusör basıncında en az 15 cm H₂O yükselme ile instabil kontraksiyon tanısı konurken (ICS 1978), günümüzde instabilite; urgency ile birlikte olan herhangi bir istemsiz basınç artışı olarak tanımlanmaktadır (ICS 1998). Detrusör aşırı aktivitesi herhangi bir nöropatik bozukluğu olmayan hastalarda AAM olarak, bilinen bir nöropatik bozukluğu olan hastalarda ise detrusör hiperrefleksi olarak tanımlanmaktadır.

Aşırı aktif mesane, sıkışma inkontinansı olsun ya da olmasın sık idrar yapma, aniden idrara sıkışma semptomlarını içeren sendromdur. Bu sıkışma ile gelen işeme hissi genellikle düşük mesane volümlerinde gerçekleşir (209). Bu hastalarda işeme fazı genel olarak normaldir ancak işeme sırasında detrusör kontraksiyonları çok güçlü olabilir. Bu nedenle akım hızı aniden yükselip aniden düşer (210). Mesanenin dolmuş fazına ilişkin bu bozukluk, klinik veya sistometrik olarak tanımlanır. Klinik parametrelerden sıkışma (urgency), ağrı veya idrar kaçırma korkusuyla ani ve güçlü bir şekilde mesaneyi boşaltma isteği duyulmasıdır. Sık idrar yapma, kişiyi rahatsız edecek sayıda idrara çıkma ihtiyacıdır (günde 8’den fazla veya gece 2’den fazla sayıda [noktüri]). Sıkışma inkontinansı güçlü bir sıkışma

hissiyle idrar kaçırmadır. Sıkışma inkontinansında mesane tam olarak boşalır ve kaçırılan idrar miktarı fazladır (211-214). Detrusör overaktivitesinde ürodinamide, dolun fazında spontan oluşan istemsiz detrusör kontraksiyonları görülür (213). Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. İnsidans ise yaşla birlikte artmaktadır. Semptomlar 40 ve üzeri yaş grubunda 5 kişiden 1'inde, 75 yaş üzerinde ise 3 kişiden 1'inde görülmektedir (211,212,214).

Yapılan toplum bazlı, National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE) çalışmasında AAM prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %16,9 olarak bildirilmiştir. NOBLE çalışmasında her iki cinsiyette yaşla birlikte prevalansın arttığı gözlemlenmiştir (215). Sut ve arkadaşlarının kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada AAM prevalansı %38,9 bulunmuştur (216). Dursun ve arkadaşlarının 38 şehirde ve 6473 kadın ile yaptıkları çalışmada AAM prevalansı %8,3 bulunmuştur (217).

AAM prevalansı yaşla birlikte artarken prostatik obstrüksiyonun da eklenmesi görülme sıklığını daha da artırır. AAM klinik BPH'lı hastaların yaklaşık %50'sinde görülürken obstrüksiyonun ortadan kaldırılmasıyla hastaların %60 kadarında düzelmeye saptanır (218). Alt üriner sistem semptomu olan 211 erkek hastanın ürodinamik incelemesinde, 72 hastada (%30) obstrüksiyon saptanmamış ve bu hastaların semptomlarının AAM'ye bağlı olduğu bildirilmiştir (219). Bununla birlikte alt üriner sistem semptomları olmayan aynı yaş grubundaki erkeklerde AAM prevalansı %25-63 olarak bildirilmiştir (218). Prostat cerrahisi sonrasında var olan AAM artmış yaş, preoperatif düşük maksimal akım hızı ve total mesane kapasitesinin az olmasıyla ilişkilidir (220). AAM'nin, detrusörün parsiyel denervasyonunun yol açtığı artmış eksitabilite sonucu olduğu gösterilmiştir (221). İnsanda obstrüksiyon süresi ile asetilkolinesteraz içeren sinir alanı dansitesi arasında ters ilişki vardır (222). Bu değişiklikler obstrüksiyonun kısa sürede tedavi edilmesiyle kısmen geri dönüşümlüdür. İnstabil detrusör düz kasındaki kolinerjik reseptörlerde önemli derecede azalmanın olduğu ancak bunun obstrüksiyonun derecesi ile net bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (221). Düz kasın denervasyonu eş zamanlı mesane duvar kontraksiyonlarının küçük kuvvetlerdeki aktivitesine izin verir. Yüksek intravezikal basınç intramural ganglion hücrelerinde hasar ile beraber detrusörde periyodik iskemik epizodlara neden olur. Parsiyel çıkım obstrüksiyonu, detrusör düz kasının izole örneklerinde spontan aktivitede değişikliklere neden olur. Domuz deneylerinde, spontan aktivitenin frekans ve büyüklüğünde önemli oranda artış saptanmış

olup depolarize elektriksel stimülasyona artmış sensitivite gösterilmiştir (223). Tavşan deneylerinde ise stimülasyona nörojenik cevabın azaldığı, myojenik cevabın ise arttığı tesbit edilmiş olup benzer değişiklikler instabil nörojenik mesaneli insanlarda da gösterilmiştir (224). Normal ve instabil mesaneli hastalardan elde edilen insan detrusör miyozitlerinde ise; karbakolün neden olduğu hücre içi Ca^{2+} artışı, düz kas membranında depolarizasyona neden olmamış ancak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına neden olmuştur. Anormal çalışan mesaneden alınan izole detrusör preparatlarında, pek çok fonksiyonel değişikliğin olduğu ve bu değişikliklerin, farklı mekanizmalarla organ disfonksiyonuna neden olduğu araştırmalarda gösterilmektedir. Anormal mesane aktivitesinde; spontan aktivitede artış (86), kolinerjik agonistlere karşı aşırı duyarlılık (19), detrusör denervasyonu (225), ATP gibi ikincil eksitator nörotransmitterlerin görülmesi (226) ve kasın elektriksel uyarılabilirliğinde artış gibi değişiklikleri sınıflandırmak oldukça zordur (227).

Aşırı aktif mesanede, tekrarlayan izometrik detrusör kasılmaları nedeniyle detrusör kasında hipertrofi meydana gelir (228,229). Detrusör kasındaki bu hipertrofi, fonksiyonel mesane kapasitesinin azalmasına ve instabilitenin artmasına sebep olur (228).

AAM ve detrusör aşırı aktivitesinin patofizyolojisinde mesanenin afferent ve efferent sinir iletim yollarında oluşan hasarlar yer alır. Bunlar arasında, afferent uyarıların inhibe edilmesinde azalma, afferent aktivitenin artışı, reseptör proteinlerindeki değişiklikler, kas hücresinde sinyal yollarındaki düzenleme bozuklukları, suprapontin inhibisyonun azalması ve kasılmaya aracılık etmek üzere salınan araçılara karşı duyarlılığın artması sayılabilir. Gerçek sebep bireyler arasında değişiklik gösterebilir. Bir ya da birden fazla sebep hastanın kliniğine sebep olabilir (230,231).

Etiyoloji:

Detrusör aşırı aktivitesinin temelindeki başlıca patolojiler;

- I. İdiopatik Detrusör Aşırı Aktivitesi
- II. Non-Nörojenik Detrusör Aşırı Aktivitesi: Sistit- Mesane tümörü- Mesane taşı- Mesanede yabancı cisim- Yaşlanma- Mesane çıkım tıkanıklığı

III. Nörojenik Detrusör Aşırı Aktivitesi

A. Diabetes mellitus

B. Suprasakral spinal lezyonlar: Spinal kord yaralanması- Spinal kord tümörü- Multipl sklerozis- Myelodisplazi- Transvers myelit

C. Supraspinal nörojenik lezyonlar: İnme- Parkinson hastalığı- Hidrosefali- Beyin tümörleri- Beyin travması- Multipl sklerozis

AAM semptomları hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkileyerek önemli bir hayat kalitesi sorunu oluşturur (232). AAM semptomları özellikle fizyolojik ve sosyal aktiviteleri kısıtlar, hastaların sürekli tuvalete gitme, yanında ped ve yedek kıyafet bulundurma ihtiyacı gibi sorunlara neden olur. Bu hastalarda idrara çıkma sıklığı nedeniyle gece tuvalete gitme sık olmakta ve bu esnada düşmeler ve kırıklar daha fazla görülmektedir. Ayrıca hastalar tuvalete gitmemek için gündüz sıvı alımlarını kısıtlamaktadır. Bu da böbrekler üzerine olumsuz bir etki oluşturur. Tüm bu etmenler hastaların yaşam kalitesini düşürür ve depresyona daha yatkın hale getirir (233).

AAM tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Medikal tedaviler, cerrahi tedaviler ve fizik tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi yöntemleri belirlenirken hastaya yönelik tedaviler seçilmektedir. Her tedavinin başarısı değişkenlik göstermektedir.

AAM'de tedavi:

A) Konservatif / Davranış Tedavileri

B) Farmakoterapi

1. Antimuskarinik – Antikolinergikler: Oksibutinin, Tolterodin, Trospium Klorid, Propiverin, Solifenasin, Darifenasin

2. Diğer antikolinergikler: Propantelin, Disiklomin HCl

3. Muskulorelaksanlar: Flavoksat HCl

4. Trisiklik Antidepresanlar: İmipramine, Desipramine

5. Kalsiyum Kanal Blokörleri: Nifedipin, Verapamil
6. Prostaglandin sentez inhibitörleri: İndometazine
7. Östrojenler
8. Antidiüretik ilaçlar: Desmopressin
9. K⁺ kanal açıcılar
10. β₃ agonistler: Mirabegron

C) Cerrahi Tedaviler

1. Mesane augmentasyonu
2. Üriner diversiyon
3. Detrusör miyomektomi
4. Mesane denervasyonu

D) Lokal / İntravezikal Tedaviler

1. Nöromodülasyon
2. Nörostimülasyon
3. Hidrodistansiyon
4. İntravezikal: Kapsaisin, botoks, verapamil, oksibutin

Antimuskarinik-Antikolinergik ilaçların klinik etkileri: Detrusör kasını stabilize eder, fonksiyonel mesane kapasitesini artırır, istenmeyen mesane kontraksiyonlarının sıklığını azaltır, ilk idrar hissini geciktirir, detrusör kasılmalarının amplitüdünü azaltır.

Tüm antimuskariniklerin yan etkileri benzerdir: Bunlar ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi, ürtiker, akomodasyon paralizisi ve SSS etkileridir (234). En sık görülen ve ilaç bırakmadan sorumlu yan etki ağız kuruluğudur.

AAM kronik hastalıktır ve tedavi semptomlara yöneliktir. AAM semptomlarında anlamlı düzelme sağlamalarına karşın, belirgin yan etkilerinden dolayı tedaviye devam oranı (uyum) düşük kalmaktadır. Eski tip antimuskarinik ilaç (oksibutin) kullanan hastaların %80'i tedavilerini 6 aydan önce kesmektedirler (235).

$\beta 3$ agonistler: Detrusörün düz kas hücrelerinde eksprese edilen predominant beta reseptörler, $\beta 3$ adrenoseptörlerdir ve bunların stimülasyonu detrusör relaksasyonunu stimüle eder. Mirabegron, 2013 yılında ilk defa klinik olarak elde edilen $\beta 3$ agonisttir (236). En sık tedavi ilişkili yan etki, hipertansiyon, baş ağrısı ve nasofarenjitir. Ağız kuruluğu ve konstipasyon, antikolinergiklerden belirgin şekilde azdır.

1.9. Diabetin mesaneye etkileri

Diabetes Mellitus insülin salgısının göreceli veya mutlak eksikliği ve/veya insülin direnciyle oluşan, hiperglisemiyle kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize progresif, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastaki insülin sekresyonunun rölatif veya mutlak eksikliği, insülinin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan DM, etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellikler taşır (237).

Diabetes mellitus (DM), bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Ülkemizde 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP)'e göre, 20-80 yaş grubu diyabet sıklığının %7,2, glikoz toleransının %6,7, bilinmeyen (yeni) diyabet oranının ise yaklaşık %30 olduğu bulunmuştur (238).

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) yaşam tarzının değişmesi ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle sıklığı giderek artan bir hastalıktır. IDF (Uluslararası Diabet Federasyonu) tarafından yayınlanan son Diabet Atlasına göre 2013 yılı sonu itibarıyla dünyada 40-79 yaş

grubundaki diabet nüfusunun 382 milyona ulaştığı ve bu sayının 2035 yılına kadar %54 artış ile 592 milyona varacağı tahmin edilmektedir (Altıncı Diabet Atlası, 2013). Ülkemizde de diabet prevalansındaki artış hızı, dünya ülkelerinden geri kalmamaktadır. Türkiye’de 20 yaş ve üzerinde olan bireyleri kapsayan, 1998 yılında yapılmış TURDEP-I çalışmasında %7,2 olan diyabet prevalansı, 2010 yılında aynı merkezlerde tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile %13,7 düzeyine ulaşmıştır. Bu rakam, diabet nüfusumuzun 6,5 milyonu aştığına işaret etmektedir (238).

Mesane, diabetten etkilenen birçok organdan birisidir. Başlangıçta mesanenin artmış aktivite ile poliüriye adapte olduğu ancak daha sonra kronik sistemik hipergliseminin mesane dokuları üzerindeki doğrudan etkilerine bağlı olarak dekompanze olduğu öne sürülmüştür (239,240). Diabetik mesane disfonksiyonu hem depolama hem de boşaltma işlevlerini etkileyen karmaşık bir rahatsızlıktır ve idrara sıkışma, noktüri ve inkontinans dahil olmak üzere geniş bir semptom spektrumuyla karakterizedir (241).

Diabetin yaygın bir komplikasyonu olan ve diabetik sistopati olarak da adlandırılan diabetik mesane disfonksiyonu (DMD), mesane kapasitesinin artması, detrusör kontraktilesinde bozulma ve rezidüel idrar miktarının artmasıyla karakterizedir (242). Diabetik sistopati terimi ilk olarak 1976’da Frimodt-Moller tarafından kullanılmıştır (243). Bazı verilere göre DM’li hastaların %52’sinde DMD’ye rastlanmaktadır. Diabetik mesane disfonksiyonunun prevalansı DM ile geçen süreyle ilişkili olmakta ve 10 yıllık süre için %25, 45 yıllık süre için %50 oranındadır (243). DMD; diabetin, nöropati ve nefropati gibi yaygın olarak bilinen komplikasyonlarından daha sık görülmektedir. DM tanısı alan bireylerin %80’inde diabetik mesane disfonksiyonu, %50’sinde nefropati ve %35-75’inde cinsel işlev bozukluğu gelişmektedir (241).

Diabetik hastaların %5-59’unda çeşitli düzeylerde işeme semptomları bulunmakta, ancak bunun insidansı tam olarak bilinmemektedir (244). Diabete bağlı periferik ve otonomik nöropati sonucu gelişen klasik işeme disfonksiyonunda, başlangıçta duyu afferentlerinin etkilenmesi ile mesane duyusu giderek bozulur. Bu tablo devam ederken, hastanın idrar boşaltmaları arasındaki süre giderek uzar, sonuçta hasta tam bir sıkışma hissi

olmadan günde bir ya da en çok iki kez idrar yapmaya başlar. Bunun devam etmesi halinde detrusörde giderek artan bir dekompanzasyon gelişir. Bu nedenle son dönem diabetiklerde detrusörün kontraksiyon gücünün azaldığı görülür. Klasik ürodinamik bulgular, mesane duyusunda bozulma, kapasite artması, mesane kontraktilesinde azalma, idrar akımının azalması ve giderek artan rezidü idrar miktarının görülmesidir. En azından erkeklerde MÇO mutlaka düşünülmelidir. Diabetik hastalarda istemsiz kontraksiyon görüldüğü, bunların çok faktörlü sebeplere dayanabileceği de bilinmektedir (244). Hem sempatik hem de parasempatik otonomik sinirler mesane fonksiyonunu regüle ederler. Mesaneye parasempatik motor sinirlerin aktivasyonu mesane korpusundaki muskarinik reseptörleri uyarır ve kontraksiyon yaratarak mesaneyi boşaltır. Bununla birlikte kontraktil etkinin hepsi muskarinik reseptörlere etkiyen asetilkolin yoluyla olmaz. Pürinerjik sinirler (98) ve prostaglandinler de (245) bu etkiden sorumlu olabilir. Aksine idrar depolama fazı boyunca, β adrenerjik reseptörlerin sempatik sinir aktivasyonu, α adrenerjik reseptörlerin simultane fonksiyonu ile üretrayı kontrakte ederken mesane korpusunu relakse ederler. Diabetes mellitusta organ disfonksiyonunu göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar otonomik sinirlerdeki değişiklikler üzerine yoğunlaşmış olup birinci derecede parasempatik motor sinirleri içermiştir. İnsan diabetik mesanesinin histolojik değerlendirmesi otonomik aksonal hasarı göstermiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda asetilkolinesteraz boyanmasında azalma veya yokluk göstermiştir (246). Mesane parasempatik sinirlerindeki benzer bozukluklar genetik olarak diabetiklerde (247) ve deneysel diabet modellerinde (248) rapor edilmiştir. Bu çalışmalar ve klinik gözlemler arasındaki korelasyonlar diabetik mesane disfonksiyonunun nöropatiye bağlı olduğunu göstermiştir (249). Klinik veriler diabetik mesanelerde duyu sinir hasarının erken, parasempatik sinir hasarının ise geç dönemde oluştuğunu göstermiştir. Kan glukozunun yükselmesi hem glukozun hem de metabolik ürünlerinin, intersellüler mesafede birikmesine yol açar (250). Hiperglisemi, mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açarak, myelinli ve myelinsiz sinirlerde kayba neden olur. Aldo redüktaz yolu ile glukozdan sorbitol (poliol) oluşumu artarak birikime neden olur. Bu da hem glomerüller hem de nöral myoinozitol sentezini inhibe eder. Bu da fosfoinozid metabolizmasının bozulmasına ve Na-K ATPase aktivitesinin azalmasına yol açar. Sıçanlarda yapılan deneylerle buna benzer birçok ileri mekanizma üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Spontan uyarılmanın azaldığı, nöromusküler iletimin yetersiz olduğu, sfinkterik Na-K pompasının zayıfladığı ve ATP reseptör sensitivitesinde bir azalma olmaksızın, postjunctional muskarinik süpersensitivite geliştiği gösterilmiştir (251).

Diabetik tavşanlara uygulanan erken dönemli insülin tedavisi ile bozulan komplians ve artan mesane kapasitesinin yanı sıra histopatolojik bozulmanın önlenebileceği bildirilmiştir (252). Diabet için yapılacak erken dönemli yoğun tedavilerin, hastalığın ilerlemesini ve anormal otonomik testlerin oluşmasını yavaşlatabileceği öngörülebilir.

DMD erken dönem bulgularında, inkontinans gibi depolama bozukluklarına detrusör kontraktilesinde artış ve nöronal değişikliklerin etki ettiği gözlenmiştir. Geç dönem bulgularında ise işeme bozukluğu, postmiksiyonel rezidü idrar, mesane boşaltım güçlüğü ve taşma tipinde idrar kaçırma gözlenmiştir (253).

DMD, detrusör fizyolojisindeki değişiklikler, hücreler arası bağlantılarda ve uyarılabilirlikteki değişiklikler, muskarinik reseptör yoğunluğu ve dağılımı, hücre içi sinyaldeki değişiklikler ve genetik değişiklikler (254,255) mesane doku kompozisyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (256).

Hayvan çalışmalarına dayanarak, diabete bağlı olarak detrusör kontraktilesi zamanla azalmıştır (257,258). Bununla birlikte, STZ ile indüklenmiş diabetik modellerin kullanıldığı çalışmalar, mesane disfonksiyonunun zamana bağlı olarak geliştiğini ortaya koymuştur (259,260). Ayrıca, hiperglisemi süresi ve seviyesi ile ilişkili olan bir çalışmada, KCl ve karbakol ile uyarıya yanıt olarak diabetik sıçanların mesane detrusör kasılmasında azalma olduğu belirtilmiştir (239). Bununla birlikte, detrusörde muskarinik reseptör yoğunluğunun artmasına bağlı olarak muskarinik agonistlere daha fazla yanıt vermiştir (259,261).

Klinik olarak major görüntü, mesane duyarlılığını ve motor fonksiyonunu giderek kaybetmiş bir mesanedir. Bunlar, genişlemiş mesane ve kronik rezidüel idrar hacmi nedeniyle meydana gelmektedir (167,263). Mesane ağırlığında ve miksiyon hacminde artış meydana gelmektedir (255). Atılamayan rezidüel idrar, diabette sık görülen idrar yolu enfeksiyonuna da yol açmaktadır. Bu disfonksiyonun etiyolojisi günümüzde hala açık değildir. Benzer değişiklikler, STZ-diabetik sıçan modellerinde de tanımlanmıştır (248). Detrusör düz kasındaki bir defekt (257), diürez (262), mesane düz kasındaki kolinerjik veya

adrenerjik reseptörlerdeki değişiklikler (248) ve mesanenin afferent inervasyonundaki anormallikler (263) bundan sorumlu tutulmaktadır.

İlk bulgular, diabetik sıçan mesanesinde sinir aracılı kontraksiyonlara azalan eğilim olduğunu göstermektedir (257). Tüm mesane preparatlarında yapılan ve α , β -metilen ATP'ye ilişkin yanıtlarda 6-12 haftalık STZ-diabetik sıçanlarda geçici ve artan duyarlılık gözlenmiştir (264). Diğer bir çalışmada STZ-diabetik sıçanlardan alınan mesane striplerinde, elektriksel stimulasyon (pürinerjik) yanıtlarının azaldığı gösterilmiştir ve büyük olasılıkla non-adrenerjik non-kolinerjik transmitterin salınımında azalma sonucu olduğu ileri sunulmuştur (265). Aynı araştırmacılar, STZ-diabetik mesanede, kolinerjik transmisyonun potansiyelize edildiğini de bulmuş ve Ach salınımının artmasından dolayı olabileceğini söylemişlerdir (258).

Ca^{+2} kanal blokleri nifedipin, mesanenin parasempatik yanıtlarının pürinerjik komponentini bloke ettiği gösterilmiştir (266). Bir çalışmada, nifedipinle antagonize edilmesi bakımından kontrol ve STZ-diabetik sıçanların mesane striplerinin duyarlılıkları oranında bir fark bulunamamıştır (267).

1.10. Amaç

Diabet, nörojenik mesane disfonksiyonuna (diabetik sistopati) yol açan önemli klinik semptomlardan biridir. Diabetik sistopati, mesane duyarlılığının azalması, mesane kapasitesinin artması ve detrusör kontraktilesinin bozulmasıyla açıklanır. Diabetik bireylerde, detrusör aşırı aktivitesi bilinen bir patolojidir. Bu tip mesane disfonksiyonları, periferik otonomik nöropatiye yol açmaktadır ve hayvan modellerinden alınan idrar kesesi preparatlarında, adrenerjik, kolinerjik, pürinerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerde fonksiyonel değişiklikler oluşturduğu rapor edilmiştir. STZ-diabetik sıçanlarda, Latifpour ve ark. (1989), diabet oluşumundan 8 hafta sonra, mesane düz kasında muskarinik reseptör yoğunluğunda belirgin bir artış olduğunu göstermiş, mesane kasının, muskarinik agonistlere verdiği kontraktıl yanıtlardaki artışın, muskarinik reseptör up-regülasyonu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (268).

Mesane disfonksiyonunun görüldüğü bir diğer durum, benign prostat hiperplazisi sonucu oluşan parsiyel obstrüksiyondur. Obstrüksiyon, yaşlı erkeklerde en sık görülen ürolojik problemidir. Obstrüksiyonun erken döneminde görülen en belirgin semptomlar, idrara çıkma sıklığında artış ve “urgency” (aciliyet) durumudur. Bu belirtiler, detrusör hiperaktivitesi yani inhibe edilemeyen detrusör kasılmaları ile ilişkilendirilmiştir. Parsiyel obstrüksiyonun pek çok belirtisi, birçok hayvan modellerinde oluşturulabilmektedir.

Diabet ve mesane obstrüksiyonuyla karakterize benign prostatik hiperplazi (BPH), yaşa bağlı olarak görülme sıklığı artan iki patolojidir. Bu iki patolojik olayın beraber bulduklarında, mesane fonksiyonlarını nasıl ve ne derece etkilediklerine ilişkin yeterince araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, diabetin ve obstrüksiyonun yol açtığı patolojik süreçte mesanede β 3-AR düzeyindeki olası değişimi immünohistokimyasal olarak tespit etmek amaçlanmıştır.

İKİNCİ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Kullanılan Gereçler

2.1.1. Malzemeler

- Kaba terazi (Dikomsan CWT22, Türkiye)
- Hassas terazi (BEL M214Aİ, İtalya)
- Vortex (DragonLab MX-S, Çin)
- Cerrahi makas ve pensler
- Çeşitli boyutlarda enjektörler
- Fora G20 şeker ölçüm cihazı ve aynı cihaza ait stripler
- Işık mikroskobu (Zeiss, Almanya)
- Etüv (Thermo Fisher Scientific, ABD)

2.1.2. Kimyasal Maddeler

- Sıçan Yemi (Bil-Yem, Ankara, Türkiye)
- Ketamin (Keta-control, Mefar İlaç, İstanbul, Türkiye)
- Ksilazin (Xyzlazin bio, Bioveta, Çek Cumhuriyeti)
- Streptozotosin (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, ABD)
- %10'luk Neutral Buffer formaldehit solüsyonu (Cepharm Life Sciences, Missouri, ABD)
- Alkol (%60, %70, %80, %90, %96, %100)
- Ksilol (Sigma Aldrich, ABD)
- Parafin (Mercan Kimya, Türkiye)

- Harris Hematoksilen (HHS32, Sigma Aldrich, ABD)
- Eozin (Sigma Aldrich, ABD)
- % 1 amonyak-su karışımı (Sigma Aldrich, ABD)
- Entellan (C1795 Merck, Almanya)
- EDTA Buffer (1/10 dilüe, pH:8) (AP-9004-999 Thermo Scientific, ABD)
- PBS (Phosphat Buffered Saline)
- Hidrojen peroksit (%3) (TA-125-HP ThermoScientific, ABD)
- Rabbit polyclonal β 3 Adrenergic Receptor antikorü (orb10057 biorbyt, 1/100 dilüe)
- DAB Chromogen

2.1.3. Deney hayvanları

Çalışmada, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 300-350 g ağırlığında Wistar-albino cinsi erkek sıçanlar, kullanılarak, 4 gruba ayrılmıştır: 1- kontrol, n=12 adet 2- diabetik, n=12 adet 3- parsiyel obstrüktif, n=12 adet 4-diabetik-parsiyel obstrüktif n=12 adet. Hayvanların yem ve su alımları deney süresince serbest bırakılarak ayrı kafeslerde tutulmaları sağlanmıştır. Araştırma süresince sıçanlar her biri tek kafeste olacak şekilde sıcaklığı ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$) ve ışıklandırılması (07.00-19.00 saatleri arası aydınlık 19.00-07.00 saatleri arası karanlık) kontrol altında tutulan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinde barındırılmışlardır. Bu çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

2.2. Kullanılan Yöntemler

2.2.1. Deneysel protokol

Cerrahi Girişimle Parsiyel Obstrüksiyon Oluşturulması

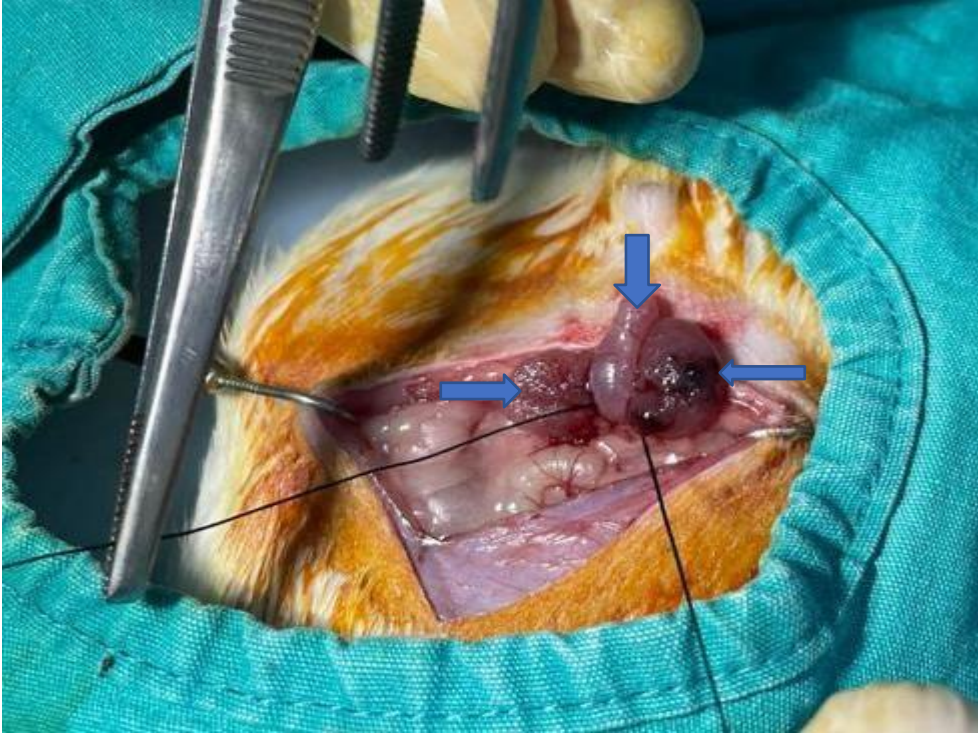
İlımlı parsiyel obstrüksiyon oluşturmak için sıçanlar, ketaminle (70 mg/kg, i.p.) ve ksilazinle (7 mg/kg, i.p.) anestezi edildikten sonra, ekstremitelerinden tespit edilmişlerdir. Supin pozisyonda operasyon sahası temizliği (Resim 1) sonrası karın bölgeleri, suprapubik median insizyonla açıldı ve cilt ekarte edildi (Resim 2). Mesane boynu, çevre damarlar korunarak, bir klamp yardımıyla, ejakulatör kanalların proksimalinden asılarak (Resim 3) ve mesane boynuna yerleştirilen 5F üreter kateteri (1.65 mm) etrafından nonabsorbabl 3/0 ipek sütünle bağlanmıştır (Resim 4 ve 5). Kanama kontrol edilmiş, antisepsi sağlanmış ve katlar, 3/0 vcyril sütün kullanılarak anatomik planda olarak kapatılmıştır (Resim 6). Parsiyel obstrüksiyondan 8 hafta sonra ratlar yüksek doz anestezik madde verilmesi sonrası sakrifiye edildi (Resim 7). Sistektomi materyali formaldehit içeren solüsyona konarak immunohistokimyasal çalışma yapılacak laboratuvara ulaştırıldı.



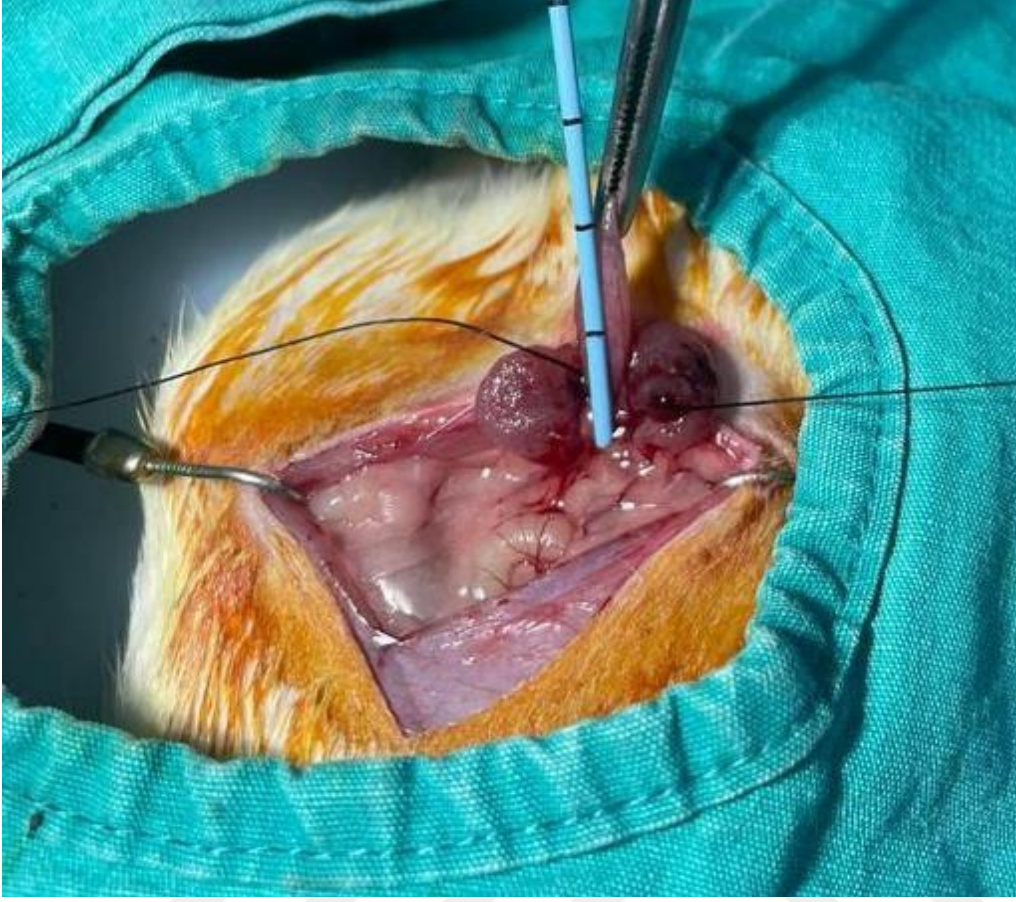
Resim 1. Supin pozisyonda operasyon sahası temizliği



Resim 2. Supin pozisyonda batın insizyonu ve cildin ekartasyonu



Resim 3. Çevre dokulardan arındırılan üretranın suture ile asılmış hali (aşağı ok: mesane, sağ-sol ok: prostat)



Resim 4. Üretra üzerine yerleştirilen 5 Fr üreter kateteri



Resim 5. Üretranın suture ile daraltılmış hali (aşağı ok ile gösterilen alan)



Resim 6. Batın insizyonunun kapatılmış hali



Resim 7. Batın insizyonu ve boyutları artmış mesane (aşağı ok: mesane, sağa ok: mesane boynunun daraltılmış hali)

Diabetin Oluşturulması

Diabet oluşturulması planlanan 24 rat için 480 mg STZ hassas terazi ile tartıldı. 12 ml distile su ile sulandırılan STZ vortekte homojen çözelti oluşuncaya kadar karıştırıldı ve rat başına ortalama 0,5 ml olacak şekilde uygulandı. Diabet, 50 mg/kg streptozotosinin (STZ) intraperitoneal olarak verilmesi ile oluşturuldu. Diabet indüksiyonundan 4 gün sonra, kan şekeri ölçülmüş, kan şekeri seviyesi 200 mg/dl'nin altında olan sıçanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Diabet olan ratların yarısına parsiyel obstrüksiyon uygulanmıştır ve 8 hafta süreyle takip edilmiştir. Tüm gruplardaki deney hayvanlarının yem ve su alımları deney süresince serbest bırakılmış ve hayvanlar ayrı kafeslerde tutulmuşlardır. Deney sonunda

ratlar sakrifiye edilerek, mesane dokusu uygun cerrahi yöntemle çıkarılmış ve immunohistokimyasal çalışmalarda kullanılmıştır.

2.2.2. Kan şekeri seviyelerinin takip edilmesi

Kan şekeri seviyeleri, kuyruk veninden kan örneği alınarak diabetin indüksiyonundan 4 gün sonra ölçülmüş, kan şekeri seviyesi 200 mg/dl'nin altında olan sıçanlar çalışma dışı bırakılmıştır. 8. haftanın sonunda tüm ratların kan şekerleri ölçülmüştür. Kan şekeri seviyeleri, "Fora G20" şeker ölçüm cihazı ve aynı cihaza ait striplerle ölçülmüştür.

2.2.3. Histopatolojik yöntemler ve İmmunohistokimyasal boyama

Mesane doku örnekleri orta hattan sagittal kesit alınarak, ışık mikroskopik inceleme için rutin histolojik doku takibi yapıldı; ilk olarak %10'luk Neutral Buffer formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Doku örnekleri kasetlere konularak akar su altında 2 saat süresince yıkandı. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan derecelerde alkol serilerinden (%60, %70, %80, %90, %96, %100) geçirildiler. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirildi ve ardından erimiş parafine gömüldüler. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen kesitlere tüm gruplar için Histokimyasal Boyama: Hematoksilen & Eozin (H&E) ve İmmunohistokimyasal: Rabbit $\beta 3$ adrenergic receptor ($\beta 3AR$) antibody boyama uygulandı. Boyanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tüm kesitler incelenerek histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Histopatolojik inceleme, aynı histolog tarafından hangi doku örneğinin hangi grupla ilişkilendirildiğini bilmeden ve doku örnekleri üzerinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi (kör değerlendirme).

Histolog tarafından ürotelyal hiperplazi değerlendirilirken ürotelyum 2-3 tabakadan az ise hiperplazi yok, 3-5 tabaka ise zayıf, 5 tabakadan fazla ise ciddi hiperplazi olarak

yorumlandı. İnflamasyon değerlendirilirken inflamatuvar hücre sayısı dikkate alındı ve yok, az, orta ve çok olarak sınıflandırıldı. β 3 AR epitel boyanmasını değerlendirirken boyanma yokluğu Skor 0, yer yer lokalize küçük alanlar (fokal) (epitelin tüm katlarında boyanma) Skor 1, daha yaygın alanlar (daha çok şemsiye hücrelerinde boyanma) Skor 2 ve daha yaygın alanlar (epitelin tüm katlarında boyanma) Skor 3 olarak değerlendirildi. Subürotelyum ve detrusör arasında seyreden bağ dokuda β 3 AR boyanması ise boyanma azlığı Skor 1 ve boyanma çokluğu Skor 2 olarak değerlendirildi.

Hematoksilen-Eosin Boyama Yöntemi

Tüm deney gruplarına ait mesane doku bloklarından aralıklarla lamlara 4 μ m kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %90, %80, %70), 1 dakika akan suda yıkandı ve Harris Hematoksilen'de 2 dakika boyandı ve 2x2 dakika akar suda yıkandı. %1 Amonyak-Su karışımına batırılıp tekrar 1 dakika akar suda yıkandı. Lamlar 2 dakika Eozin'de bekletilip artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %90, %96, %100), 3 kez 1'er dakika ksilolden geçirildi ve entellan ile kapatıldı.

İmmunohistokimyasal Boyama (Beta-3 adrenergic receptor) Yöntemi

Mesane dokusu parafin bloklarından lamlara 3 μ m kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 1 saat bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak deparafinizasyonları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip rehidrate (%100, %96, %80, %70) edildi. Kesitleri alkolden arındırmak amacıyla iki kez 1'er dakika distile sudan geçirildi. Antigen maskesini kaldırmak için 1/10 dilue EDTA Buffer (PH:8) (AP-9004-999 Thermo scientific) PT Modülü (A80400012 Lab Vision) ile uygulandı. IHC boyama cihazında rack yuvalarına lamlar coverplate ile birlikte takıldı. PBS ile 5 dakika yıkama yapıldı. 10 dakika %3'lük hidrojen peroksit (TA-125-HP ThermoScientific) ile etkin bırakılan mesane dokularının endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. PBS ile yıkanan mesane dokuları 10 dakika Protein Bloke (TA-125-PBQ ThermoScientific) edildi. Primary

Antibody $\beta 3$ adrenergic receptor (orb10057 Biorbyt) (1/100 Dilue) 60 dakika inkube edildi. Amplifier Quanto (TL-125-QPB Thermo Scientific) 20 dakika bekletildi. HRP Polymer Quanto (TL-125-QPH ThermoScientific) 30 dakika bekletildi. Her aşamada PBS ile yıkama yapıldı. $\beta 3$ adrenergic receptor pozitif hücreleri belirleyebilmek için DAB Chromogen ile boyama yapıldı. Zemin boyaması için 30 saniye süreyle Hematoksilen (HHS32 Sigma) uygulandı. Boyanan mesane kesitleri; artan alkol serilerinden geçirilerek suyu alındıktan sonra 5 dakika şeffaflaştırmak için ksilolde bekletildiler. Ardından entellan (C1795 Merck) ile kapatıldı.

İmmunohistokimyasal Boyama: Shandon/Thermo marka, Sequenza model IHC cihazında yapılmıştır (Sequenza Immunostaining Center Each 73300001 Shandon/Thermo).

Fotoğraflar, ZEN blue edition yazılımı ve Axiocam 503 color kamera ataçmanlı Zeiss Scope A1 Işık mikroskopu ile çekildi.

2.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler JAMOVİ istatistiksel yazılımına aktarılmıştır. Analizler ve grafikler JAMOVİ programı ile yapılmıştır. Bu programın tercih edilme gerekçesi ücretsiz bir yazılım olmasıdır.

Bu araştırmada değişkenlerden biri ratların yer aldığı grup diğer değişken ise ratlardan elde edilen bazı parametre ölçümleridir. Değişkenlerin çoğu (mesane ağırlıkları, vücut ağırlığı, kan şekeri hariç) kategorik değişkendir. Bu nedenle kategorik değişkenler arası karşılaştırmalar ki-kare analizi ile yapılmıştır. Kontrol, diabetik, obstrüktif ve diabetik obstrüktif gruplara ait kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Gözeneklerdeki denek sayısı 5 ve 5'in altına düştüğü için Fisher's exact testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değerleri kabul edilmiştir.

Ratların yer aldığı deney gruplarına göre mesane ağırlıkları, vücut ağırlığı, kan şekeri karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis Testi kullanılmış. ANOVA testi yerine Kruskal Wallis Testinin seçilme gerekçesi denek gruplarında rat sayısının az olmasıdır. Denek sayısının azlığı durumunda nonparametrik analiz tercih edilir. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ değerleri kabul edilmiştir.



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

Deney sonunda kontrol, diabetik ve obstrüktif 8 rat, diabetik obstrüktif 7 rat incelemeye alındı (Tablo 1).

Tablo 1. Dört grubun KŞ, deney başında ve deney sonundaki rat ağırlığı ve mesane ağırlıklarının dağılımı ($p < 0,050$ değeri anlamlı kabul edilmiştir, sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir)

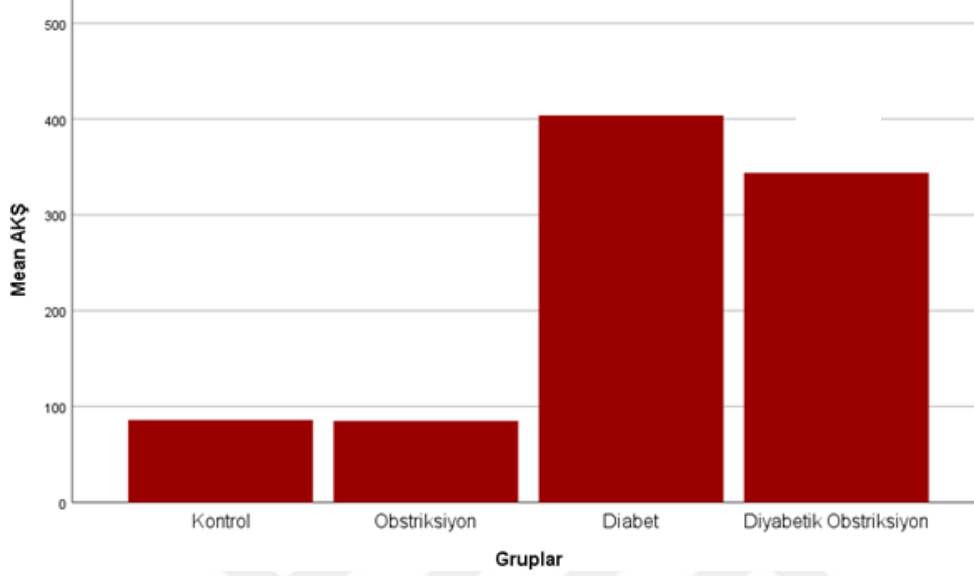
	KŞ (mg/dl)	Deney başındaki rat ağırlığı (gr)	Deney sonundaki rat ağırlığı (gr)	Mesane ağırlığı (gr)
Kontrol	86±7,5	311,8±28,2	319,1±25,1	0,095±0,011
Diabetik	403,7±93	352,3±53,3	313,8±77,4	0,345±0,151
Obs.	85±8,3	364,5±21,7	405,1±18,2	0,485±0,352
Diabetik-obs.	343,8±69,5	348,2±49,7	301,2±69,3	0,840±0,242
P değeri	,000	,054	,003	,000

3.1. Ratların kan şekeri değerleri

Kontrol, diabetik, obstrüktif ve diabetik-obstrüktif ratlarda kan şekeri değerleri sırasıyla 86±7,5, 403,7±93, 85±8,3, 343,8±69,5 mg/dl bulundu. Tüm gruplar arasında kan şekeri değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıdır ($p:0,000$).

Şekil 4'de gösterilen değerlendirmede kontrol ve diabetik ratlar arasında kan şekeri yönünden istatistiksel açıdan fark vardır ($p:0,002$). Kontrol ve diabetik obstrüktif ratlar arasında da istatistiksel açıdan fark vardır ($p:0,025$). Fakat kontrol ve obstrüktif gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktur ($p:1$). Obstrüktif ve diabetik gruplar arasında kan şekeri yönünden istatistiksel açıdan fark vardır ($p:0,001$). Obstrüktif ve diabetik obstrüktif

gruplar arasında da kan şekeri yönünden istatistiksel açıdan fark vardır ($p:0,015$). Fakat diabetik ve diabetik obstrüktif gruplar arasında kan şekeri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p:1$).

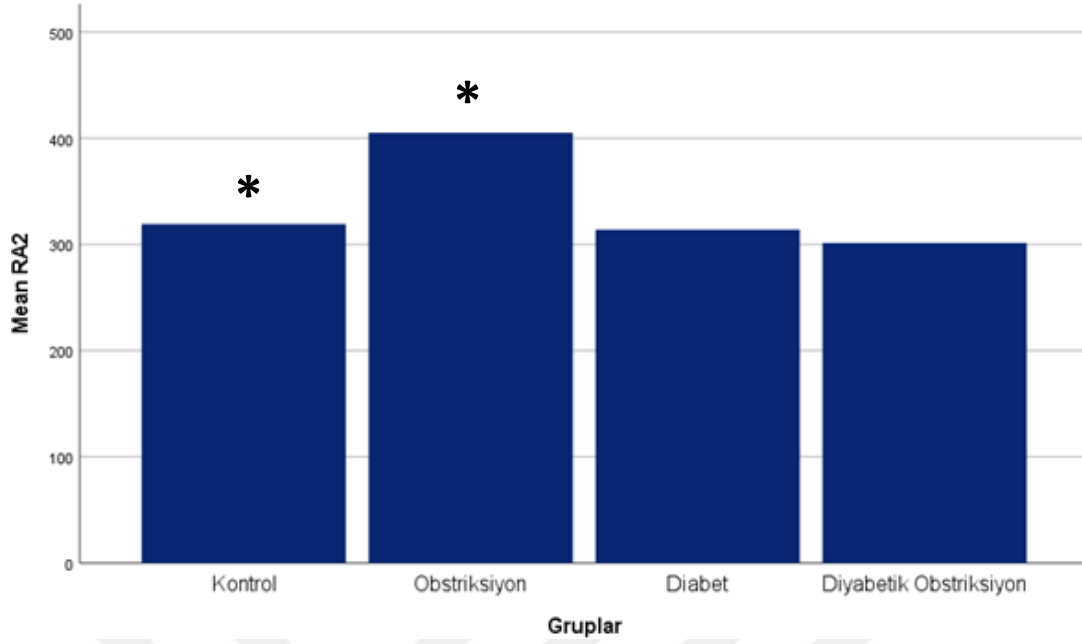


Şekil 4. Grupların ortalama KŞ değerleri; *, kontrol ile diabetik ve diabetik obstrüktif grupları arasındaki farkı göstermektedir ($p<0.050$).

3.2. Ratların deney başındaki ve deney sonundaki vücut ağırlıkları

Tüm ratlar deney öncesi ve deney sonunda vücut ağırlığı yönünden değerlendirildi. Deney başında, kontrol, diabetik, obstrüktif ve diabetik-obstrüktif ratlarda sırasıyla $311,8\pm28,2$, $352,3\pm53,3$, $364,5\pm21,7$, $348,2\pm49,7$ gr (ortalama±standart sapma) bulundu. Tüm gruplar değerlendirildiğinde deney öncesi vücut ağırlıklarında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p:0,054$).

Ratlar deney sonunda vücut ağırlığı yönünden değerlendirildiğinde kontrol, diabetik, obstrüktif ve diabetik-obstrüktif ratlarda sırasıyla $319,1\pm25,1$, $313,8\pm77,4$, $405,1\pm18,2$, $301,2\pm69,3$ gr (ortalama±standart sapma) bulundu. Tüm gruplar değerlendirildiğinde deney sonundaki vücut ağırlıkları istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p:0,003$).

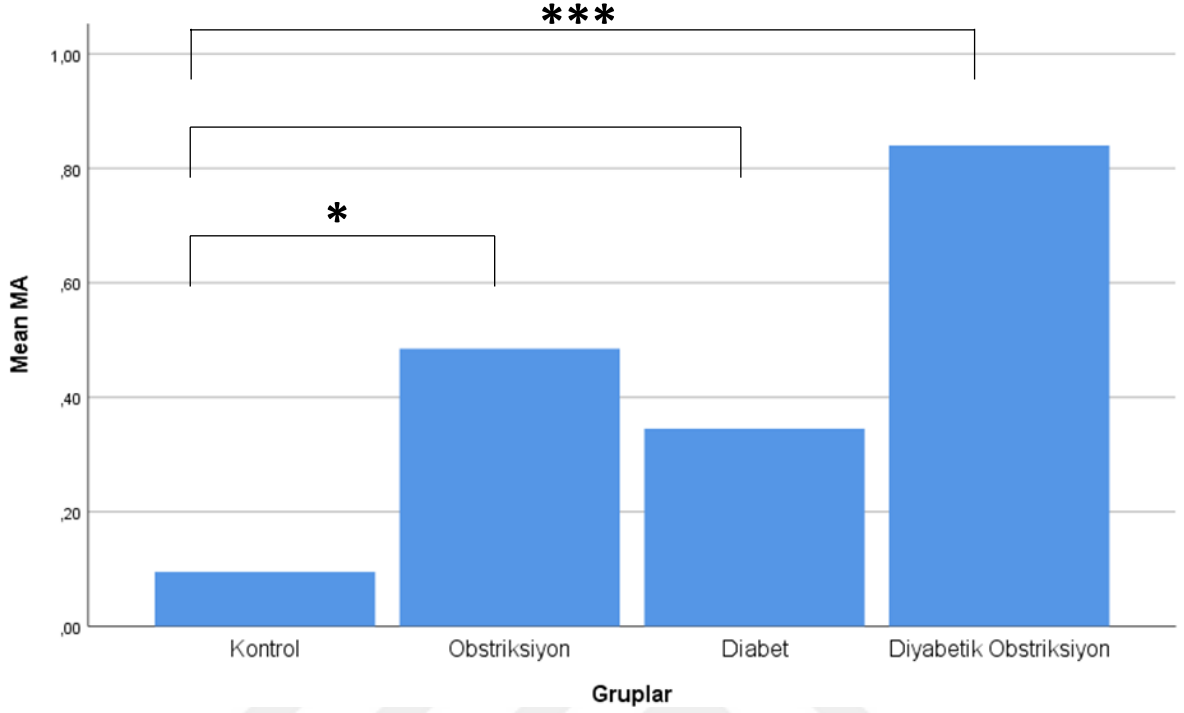


Şekil 5. Grupların deney sonunda ortalama vücut ağırlıkları, *, kontrol ile obstrüksiyon grupları arasındaki farkı göstermektedir ($p < 0.050$).

Şekil 5’de de görüldüğü üzere obstrüksiyon grubu ile kontrol, diabetik ve diabetik obstrüksiyon grupları arasında deney sonunda vücut ağırlığı açısından istatistiksel açıdan fark vardır (sırasıyla p değerleri 0,01, 0,028, 0,013). Fakat kontrol ile diabetik ve diabetik obstrüksiyon grubunun ve diabetik ile diabetik obstrüksiyon grubunun deney sonunda vücut ağırlığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p değeri 1).

3.3. Ratların mesane ağırlıkları

Tüm ratların sakrifikasyon işlemi sonrasında mesaneleri tartıldı. Mesane ağırlıkları yönünden kontrol, diabetik, obstrüksiyon ve diabetik-obstrüksiyon ratlarında sırasıyla $0,095 \pm 0,011$, $0,345 \pm 0,151$, $0,485 \pm 0,352$, $0,840 \pm 0,242$ gr (ortalama \pm standart sapma) bulundu. Tüm gruplar değerlendirildiğinde mesane ağırlıkları istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p:0,000$).



Şekil 6. Grupların ortalama mesane ağırlıkları. *, kontrol ile obstrüktif gruplar arasındaki farkı, **, kontrol ile diabetik gruplar arasındaki farkı, ***, kontrol ile diabetik obstrüktif gruplar arasındaki farkı göstermektedir ($p < 0.050$).

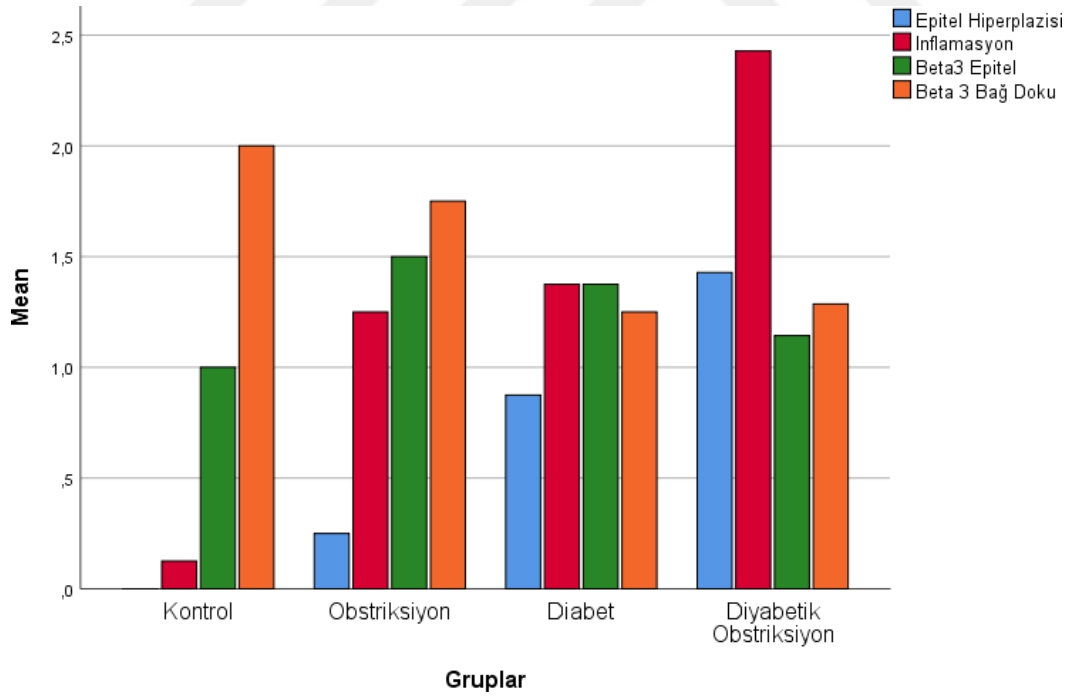
Kontrol grubu ile diabetik, obstrüktif ve diabetik obstrüktif gruplar arasında mesane ağırlıkları yönünden istatistiksel açıdan fark vardır (p değerleri sırasıyla 0,046, 0,016, 0,000) (Şekil 6). Diabetik grup ile obstrüktif ve diabetik obstrüktif gruplar arasında mesane ağırlığı istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p değeri sırasıyla; 1 ve 0,28). Obstrüktif grup ile diabetik obstrüktif gruplar arasında da mesane ağırlığı yönünden istatistiksel açıdan fark yoktur ($p:0,059$).

3.4. Ratların histopatolojik verileri

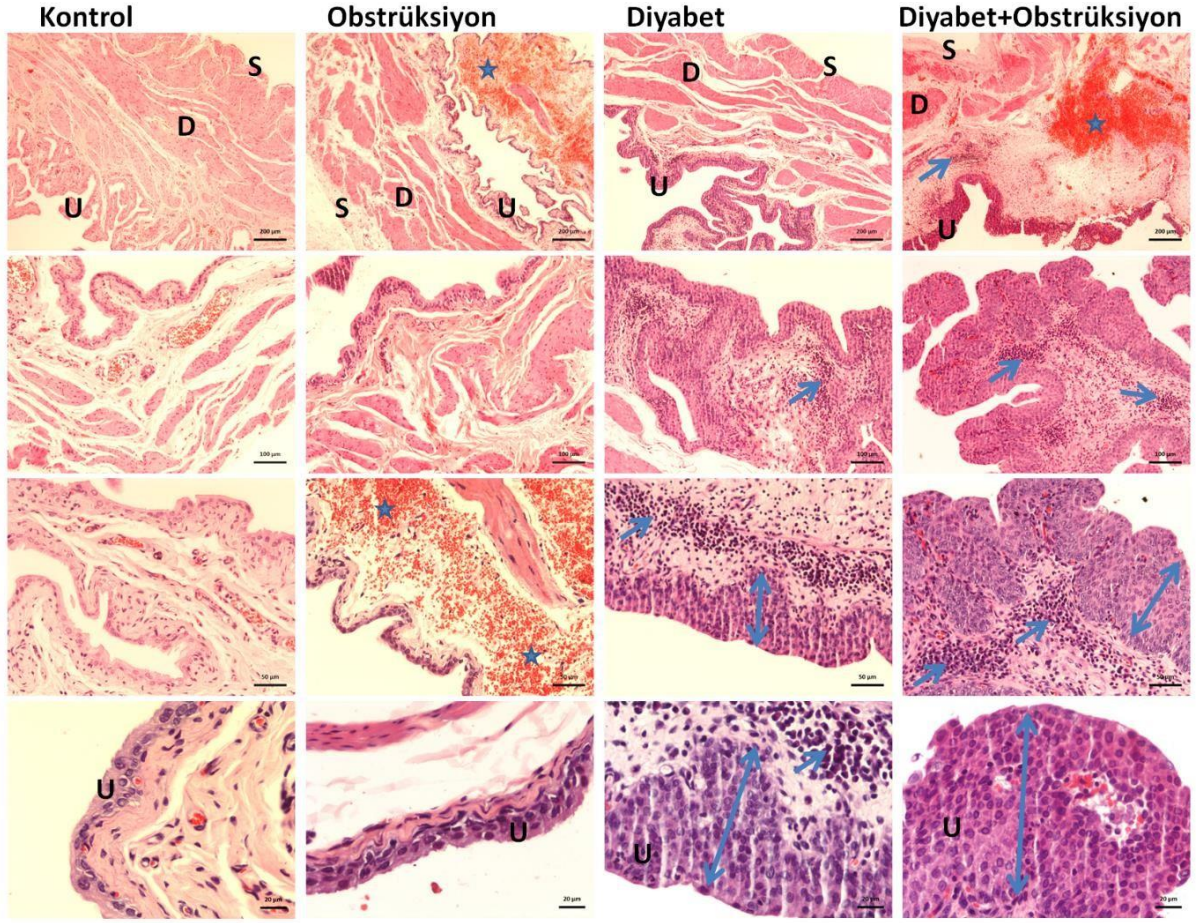
Sakrifikasyon işlemi sonrasında mesaneye uygulanan histopatolojik yöntemler sonrasında rat mesaneleri epitelyal hiperplazi ve inflamasyon açısından değerlendirildi.

Kontrol grubundaki ratların tümünde hiperplazi izlenmemiş olup diabetik obstrüktif gruptaki ratların tümünde hiperplazi izlendi. Tüm gruplar epitelyal hiperplazi varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark vardır (p değeri 0,000). Zayıf ve ciddi hiperplazi açısından karşılaştırıldığında diabetik obstrüktif grup ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur (Şekil 7) (Resim 8).

Rat mesaneleri inflamasyon varlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan fark izlendi (p değeri 0,000). İnflamasyon yokluğu ve az olması açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark izlenmedi. Diabetik obstrüktif gruptaki ratların tümünde inflamasyon izlendi. İnflamasyonun orta şiddette olduğu durumda diabetik obstrüktif grup ile diabetik ve obstrüktif gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur. İnflamasyonun çok şiddetli olduğu durumda kontrol grubu ile diabetik ve obstrüktif gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur (Şekil 7) (Resim 8).



Şekil 7. Tüm grupların epitelyal hiperplazi, inflamasyon, ürotelyum ve subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda $\beta 3$ reseptör düzeyi açısından grafiksel olarak gösterilmesi.

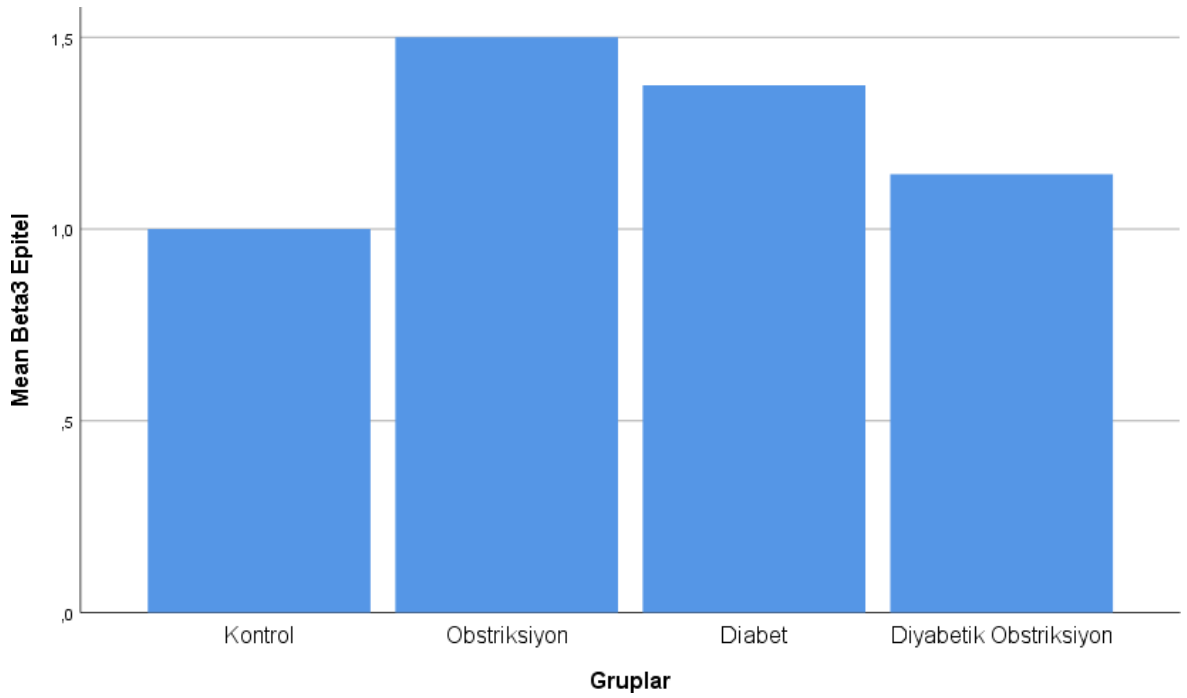


Resim 8: H&E Mesane dokusunun histopatolojik görünümü; Ürotelyum (U), detrusör (D), seroza (S). Üretelyal hiperplazi bölgesi (↔), inflamasyon bölgesi (→), hemoraji bölgesi (*). (H&E, sırasıyla Bar=200 µm., Bar=100 µm, Bar=50 µm, Bar=20 µm).

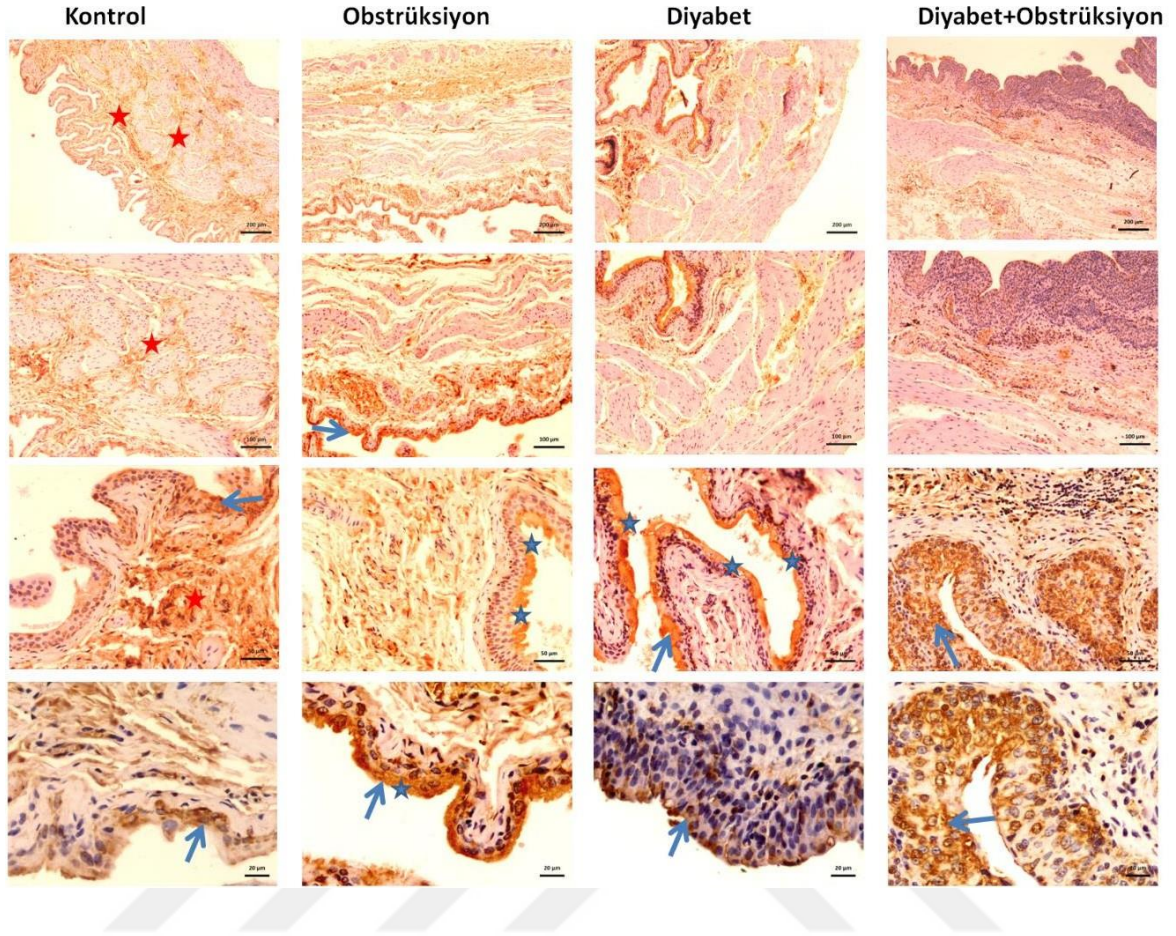
3.5. $\beta 3$ AR İmmunohistokimyasal boyanma verileri

Ürotelyum, detrusör ve subürotelyum ve detrusör tabakası arasını seyreden bağ dokusu içinde $\beta 3$ AR'nin immunohistokimyasal boyanması yapılarak $\beta 3$ AR immun boyanma olup olmadığı değerlendirildi. Üretelyum, subürotelyum ve detrusör tabakası arasını seyreden bağ dokusu içinde $\beta 3$ AR'nin immunohistokimyasal boyanması gözlemlendi. Detrusörde (kas dokuda) boyanma gözlenmedi.

Rat mesaneleri gerekli immunohistokimyasal işlemlerden geçirildikten sonra $\beta 3$ reseptör varlığı açısından mesaneler değerlendirildi. Mesane ürotelyumunda $\beta 3$ reseptör boyanması açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiş olup p değeri 0,553 bulundu. Fakat obstrüksiyon yapılan ratlarda mesane ürotelyumunda $\beta 3$ reseptör boyanma derecesinin, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da diğer gruplardan yüksek olduğu gözlemlendi. Daha çok şemsiye hücrelerinde yaygın boyanma (Skor 2 boyanma), obstrüksiyon ve diabet grubunda belirgindi (Şekil 7 ve Şekil 8) (Resim 9).



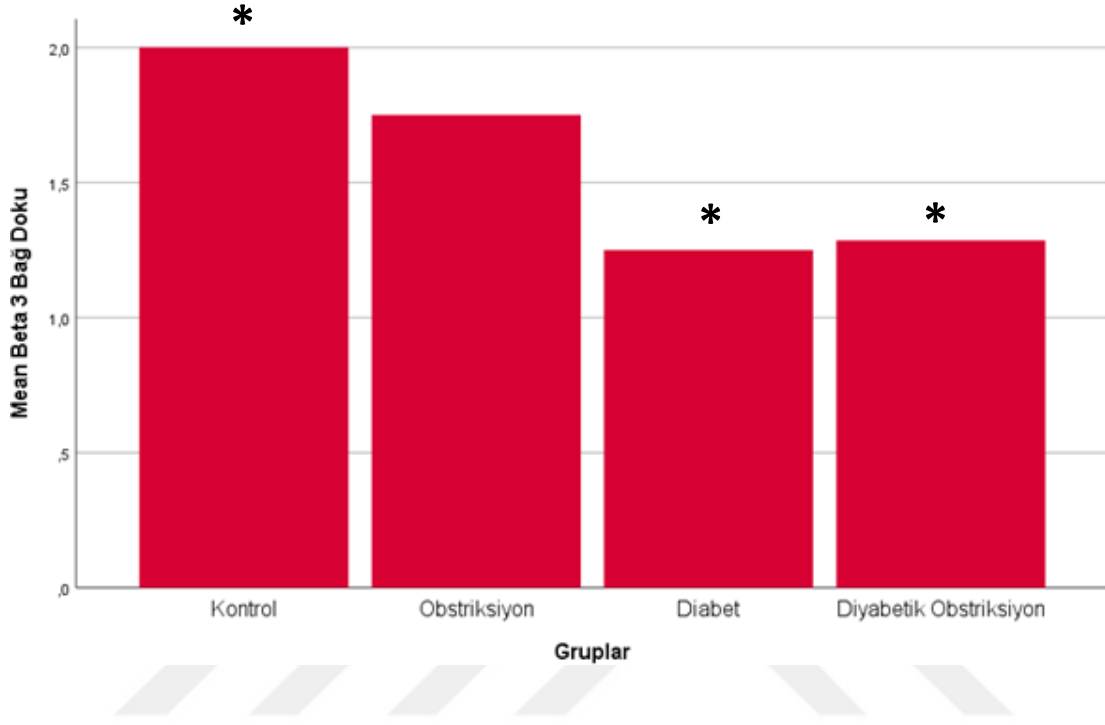
Şekil 8. Mesane ürotelyum tabakasındaki $\beta 3$ reseptör boyanmasının gruplar arasındaki dağılımı.



Resim 9. β_3 AR immun boyanma: Ürotelyumda boyanma (\rightarrow), şemsiye hücrelerinde yaygın boyanma bölgesi (mavi *). Subürotelyum ve detrusör tabakası arasını seyreden bağ dokusu içinde yoğun boyanma (kırmızı *) bölgesi. (sırasıyla Bar=200 μ m, Bar=100 μ m, Bar=50 μ m, Bar=20 μ m).

Subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda β_3 reseptör boyanması açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiş olup p değeri 0,004 bulundu. Kontrol grubundaki ratların tamamında yoğun boyanma izlenirken diabetik ve diabetik obstrüksiyon yapılan gruptaki ratların subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda reseptör boyanmasında azalma izlendi. Subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda β_3 reseptör boyanması açısından kontrol grubu ile diabetik ve diabetik obstrüksif gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir. Kontrol grubu ile obstrüktif grup ve diabetik grup ile diabetik obstrüktif gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla; obstrüktif grup, diabetik grup ve diabetik obstrüktif grupta boyanma yoğunluğunda azalma gözlemlendi (Şekil 9) (Resim 9).



Şekil 9. Grupların mesane subürotelyum ve detrusör arası seyreden bağ dokuda $\beta 3$ reseptör boyanmasının ortalama verileri, *, kontrol ile diabetik ve diabetik obstrüktif gruplar arasındaki farkı göstermektedir. ($p < 0.050$).

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

TARTIŞMA

Mesane fonksiyonları çok çeşitli mediyatörler ve yolaklar tarafından kontrol edilmektedir. Çeşitli fizyopatolojik süreçler bu faktörler üzerinde etkili olabilmektedir. Yaşlanma ile birlikte görülme sıklığı artan DM ve BPH gibi patolojilerin mesanede oluşturduğu etkinin aydınlatılması hastaların medikal ve cerrahi tedavi seçiminde karar vermeye yardımcı olabilecektir. Çalışmamızda DM ve PMÇO (parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu)'nun ayrı ayrı ve birlikte bulunduğu mesanede $\beta 3$ reseptör düzeyinde oluşturduğu etkiyi araştırmayı planladık. Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonunun deneysel modellerinde, obstrüksiyonun ciddiyeti kullanılan kateter çapına göre değişmekte olup çalışmamızda ılımlı bir obstrüksiyon yapılması planlandığı için 1,65 mm dış çapa sahip kateter ile mesane çıkışı ipek sütür ile ligate edildi. Literatürde diabet oluşturmak için sıklıkla STZ kullanılmakta olup 30-200 mg/kg arasında değişen dozlarda STZ uygulamasına bağlı diabetik modeller oluşturulmakta olup Magadmi ve arkadaşlarının (2021) çalışmalarında kullandıkları gibi biz de 50 mg/kg dozda STZ kullanarak ılımlı diabet modeli oluşturmaya çalıştık (278). STZ ile indüklenmiş diabetik modellerin kullanıldığı çalışmalar, mesane disfonksiyonunun zamana bağlı olarak oluştuğunu ortaya koymuştur (259,260). Gönülalan ve arkadaşlarının (2012) çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda, değerlendirmeler diabetin kronik değişikliklerinin belirginleştiğinin kabul edileceği 8. haftada yapıldı (269).

BPH, mesane çıkımının parsiyel olarak obstrükte edilmesi ile deneysel olarak taklit edilebilir (205). PMÇO hayvan modelini oluşturmak için en çok kullanılan metodolojik yaklaşım kısmi olarak üretranın obstrüksiyonudur. Bu hayvan modelinde ip ya da halka, kataterize olmuş mesane çıkımının etrafına yerleştirilir ve katater çıkarıldığında mesane artmış üretral direnç gösterir (206). Biz de çalışmamızda üretra çevresine 5 Fr kateter yerleştirerek mesane boynunu nonabsorbabl ipek sütür ile daralttık. Mesane çıkım obstrüksiyonu sonrası oluşan değişikliklerin morfolojik, fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin incelenmesi amacı ile literatürde tavşan, rat, kobay ve domuz gibi farklı türlerde deney hayvanları kullanılmıştır. Bu hayvan modeli klinikte gözlenen semptomları tam

olarak göstermemesine rağmen, yapılan çalışmalar kısmi üretral obstrüksiyonlu ratların insanlardaki mesane çıkım obstrüksiyonuna benzer idrar boşaltma ve depolama semptomları gösterdiğini ispat etmiştir (207).

Parsiyel obstrüksiyon uygulanan tüm deneysel çalışmalarda ortaya çıkan ortak bulgular; mesane kas kütlesinde artış, detrusör kontraktilesinde progresif azalma ve mesane boşalma yeteneğinin ilerleyen dönemde kaybolması olarak bildirilmiştir (183-185). Biz de çalışmamızda obstrüktif ve diabetik obstrüktif grupta mesane ağırlığında artışla karşılaştık. BPH bulunan hastalarda α 1a seçicili ilaçların seçilmesinin yan etkileri önlemeye yönelik faydaları bilinmektedir. Bu ilaçların çıkım direncini azaltmasına rağmen, noktüri, ani sıkışma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltmada yetersizliği, diğer reseptör alt tiplerinin de alt üriner sistem disfonksiyonunda rolünün olduğunu göstermektedir (156).

Lin ve arkadaşlarına göre PMÇO, mesanede inflamasyon, oksidatif stres, iskemi ve hipokside artışa neden olarak mesane fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (200). Ancak, PMÇO ile indüklenen mesane hasarı sürecinde rol oynayan sinyal mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (201). Mesanede parsiyel obstrüksiyona bağlı olarak erken dönemde çeşitli büyüme faktörlerine bağlı inflamasyon, üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip 3 kollajen sentezi ve depolanması sonucunda mesane ağırlığında belirgin artış izlenmektedir. Çalışmamızda diabetik obstrüktif grupla diğer gruplar arasında epitelyal hiperplazi açısından anlamlı sonuçlar elde edildi. Obstrüktif grupta ise epitelyal hiperplazi kontrol grubuna kıyasla fazla olup istatistiksel açıdan fark yoktu. Çalışmamızda inflamasyon yok, az, orta ve çok şeklinde derecelendirilmiş olup inflamasyon yokluğu ve azlığı açısından gruplar arasında istatistiksel farka rastlanmadı. Orta derecede inflamasyon için ise diabetik obstrüktif grup ile diabetik ve obstrüktif gruplar arasında istatistiksel farkla karşılaştık, fakat kontrol grubuyla anlamlı farklılık izlenmedi. Diabet ve obstrüktif gruplar arasında orta dereceli inflamasyon açısından fark izlenmedi. Ciddi inflamasyon için kontrol grubu ile diabetik ve obstrüktif gruplar arasında farka rastladık. Bu morfolojik değişiklikler her iki patolojide de beklenmekle beraber, ortaya çıkan sonuçlar süre ile de ilişkili olmalıdır. Bizim çalışmamızda 8 haftalık periyottaki değişimler değerlendirilmiştir. Bu bulguların daha ayrıntılı değerlendirilmesine yönelik çalışma planları düşünülmelidir.

Diabet, nörojenik mesane disfonksiyonuna (diabetik sistopati) yol açan önemli klinik semptomlardan biridir. Diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %80'inde sonuçta mesane etkilenir. Mesane ağırlığında ve miksiyon volümünde artış olur (255). Biz de çalışmamızda diabetik ve diabetik obstrüktif grupta mesane ağırlığında artışla karşılaştık. Diabetik sistopati, periferel otonomik nöropatiye yol açmaktadır ve hayvan modellerinden alınan mesane preparatlarında adrenerjik, kolinerjik, pürinerjik ve non-adrenerjik ve non-kolinerjik sinirlerde fonksiyonel değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (8). İrritatif(depolama) semptomları olan (sık idrar yapma, acil işeme hissi gibi) diabetli hastalarda antikolinerjiklerle her zaman yeterli yanıt alınamamakta ve non-kolinerjik mediyatörlerin önemi üzerinde durulmaktadır (270). Özellikle ek patolojiler varlığında bu mekanizmalardaki tam açıklanamayan cevaplarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. İlgili reseptörlere ait yolakların açıklanması, mesanenin farklı özellikler gösteren anatomik katları da zaman zaman incelemeye konu olmaktadır.

Çalışmamızda, Gönülalan ve arkadaşlarının(2012) çalışmasına benzer şekilde diabetik ve diabetik obstrüktif grupta 8. hafta sonunda ratların kan şekeri düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu, mesane ağırlıklarının arttığı ve vücut ağırlıklarının azaldığı tespit edilmiştir (269). Diabete bağlı diürez sonucunda artan idrar çıkışı ve gelişen detrusör hipertrofinine bağlı mesane ağırlık artışları çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (271). Çalışmamızda kontrol grubu ve obstrüktif grubun 8. hafta sonunda kan şekeri değerleri normal aralıkta, mesane ağırlıkları ve vücut ağırlıklarının artmış olduğu tespit edildi. Tüm grupları değerlendirdiğimizde kontrol grubuna kıyasla mesane ağırlığı diğer gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı artış gösterdi. Diabet ve obstrüksiyonun oluşturduğu fizyopatolojik süreçler nedeniyle mesane ağırlığında artış olduğu düşünülmüştür.

Mesanede sempatik uyarının rolüyle ilgili tartışmalar halen devam etmektedir ve noradrenerjik mekanizma mesane fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyebilmektedir. İnsanda β adrenerjik agonistler mesane dolumu sırasında kapasiteyi bir miktar arttırmakta, anihibe mesane kontraksiyonlarını azaltmaktadır (144,145). Yamaguchi ve diğerleri (2007) β_3 AR'nin aciliyetle ilişkili olduğunu göstermiştir (127). β_3 AR agonistlerinin intravezikal

uygulanması kullanılarak ürotelyal $\beta 3$ AR'lerin aktivasyonu, temel intravezikal basıncı önemli ölçüde değiştirmeden işeme sıklığını ve işeme kasılma amplitüdünü azaltmıştır. AAM semptomlarının tedavisinde mirabegronun mevcut önemi göz önüne alındığında, $\beta 3$ AR'ı ifade eden mesane yapılarının aydınlatılması, $\beta 3$ AR agonistlerinin etki mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Limberg ve diğerleri (2010), $\beta 3$ AR'lerin detrusör yerine ürotelyumda bulunduğunu öne sürmüştür. İnsan mesane numunelerinde yapılan Limberg ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir immunohistokimyasal çalışma, detrusör kas hücreleri, ürotelyum, miyofibroblastlar ve kaynağı bilinmeyen sinir benzeri yapılar dahil olmak üzere tüm mesane duvarı boyunca $\beta 3$ AR için soluk bir boyama ortaya çıkarmıştır (139). Coelho ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada $\beta 3$ AR-IR (immunoreaksiyonu), trigon, yan duvar ve kubbe boyunca yoğunlukta belirgin farklılıklar olmaksızın mesanenin mukoza ve kas tabakasında tespit edilmiştir. $\beta 3$ AR immunoreaksiyonunun çoğu, yoğunluğu kas tabakasına göre subürotelyumda çok daha fazla olan variköz lineer yapılarda bulunmuştur. Lineer yapılar esas olarak subürotelyumda ve subürotelyumun derin bölgelerinde gözlenmiş ve ürotelyal tabakaya penetre olduğu görülmemiş. Kas tabakasında, düz kas demetlerinin yüzeyi boyunca ilerleyen variköz lineer yapılar üzerinde $\beta 3$ AR immunoreaksiyonu bulunmuş. Bu yapıların yoğunluğu subürotelyumdakinden daha düşükmüş. Düz kas hücrelerinde immunoreaksiyon tespit edilmemiş. Hem mukoza hem de kas tabakalarında, arteriyollere benzeyen küçük çaplı kan damarlarının çevresinde $\beta 3$ AR-IR ifade eden variköz profiller bulunmuş. Coelho ve arkadaşlarının çalışmasının en önemli bulgusu subürotelyum ve detrusör tabakasını seyreden kolinerjik sinir liflerinde $\beta 3$ AR-IR'nin saptanması ve düz kas hücrelerinde $\beta 3$ AR-IR'nin olmamasıymış (272). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde kontrol grubunda ürotelyumda ve subürotelyum ile kas dokusunda seyreden bağ dokuda $\beta 3$ reseptör boyanması ile karşılaşıldı. Literatürle uyumlu olarak detrusör kas hücresinde boyanmaya rastlanmadı. Literatürde diabet ve obstrüktif modelde $\beta 3$ reseptör düzeyi ile ilgili çalışmayla karşılaşılmamış olup oluşturduğumuz diabet, obstrüktif ve diabetik obstrüktif modelde ürotelyumda $\beta 3$ reseptör boyanması açısından istatistiksel açıdan farkla karşılaşmadık. Fakat obstrüktif grupta diğer gruplara kıyasla $\beta 3$ boyanması daha fazlaydı. Subürotelyum ile kas dokusunda seyreden bağ doku boyanmasında ise kontrol grubu ile diabetik ve diabetik obstrüktif gruplar arasında anlamlı boyanma farkı izlenmiş olup kontrol grubu ile obstrüktif

grup arasında fark izlenmemiştir. Diabetik grup ile de diabetik obstrüktif grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular bize β reseptör değişikliklerinin çeşitli patolojilerde farklı olabileceğini göstermektedir.

İn vitro mesane şeridi deneyleri, β 3 AR agonistlerinin, ürotelyum ve lamina propriada bulunan diğer hücre tiplerinin varlığından bağımsız olarak düz kasları gevşettiğini göstermiştir. İn vivo deneyler, ürotelyumda veya mesane lümeninin yakınında bulunan β 3 AR'lerin aktivasyonunun, mesane reflekslerinin agonistle indüklenen baskılanmasına katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür (273). Böylece, β 3 AR agonistlerinin işeme refleksi üzerindeki etkisi, sadece düz kasta değil, aynı zamanda ürotelyum dahil duyuşal sistemde de bulunan reseptörleri içerebilir. Çalışmamız da benzer şekilde β 3 AR agonistlerinin ürotelyum ve sübürotelyal bölgedeki hücreler ile kas hücreleri üzerinde etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. β 3 AR agonistlerinin etkilerinin çoğu, düz kasta eksprese edilen reseptörlerin aktivasyonuna atfedilmesine rağmen, RT-PCR ve/veya immünohistokimya kullanan son çalışmalar, ürotelyumda β AR'lerin tüm alt tiplerini (β 1ARs, β 2ARs ve β 3AR) tespit etmiştir (274). Biz de çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemle reseptörleri değerlendirdik ve gruplarda çeşitli derecelerde boyanmalar gördük. RT-PCR, ürotelyumdaki tüm β AR'ler için düz kasta eksprese edilenlerle karşılaştırılabilir veya bunları aşan seviyelerde mRNA göstermiş (275). İmmünohistokimyasal çalışma sonuçlarımız PCR sonucuyla uyumlu görünmektedir.

Yamamichi ve arkadaşları (2015) yapmış oldukları çalışmada 7 kontrol vakasında β 3 reseptörün immünohistokimyasal boyanma skorunu $158,88 \pm 2,22$, 18 AAM hastasında immünohistokimyasal boyanma skorunu $99,05 \pm 5,66$ olarak bulmuşlardır (276). Diabetik sistopati ve obstrüktif sistopatide immünohistokimyasal değerlendirmelerin bu ve buna benzer sonuçları bizim çalışmamızda da yol gösterici olmuştur.

Koşan ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan kontrol ve diabetik ratların mesane fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmada rat mesanelerinde ürotelyumun salim olduğu ve çıkarıldığı gruplar oluşturularak kontrol grubunda karbakolle yapılan organ banyosunda ürotelyumun çıkarıldığı striplerde ürotelyumun bulunduğu striplere göre anlamlı farklılık

gösteren kontraksiyon yanıtları izlenmiş. Bunun üzerinde ürotelyumda bulunan relaksan faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüş ve ek çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiş (273). Domuz mesanesindeki Masunaga ve arkadaşlarının (2010) yaptığı güncel bir çalışma ürotelyumdaki β_3 reseptörlerin ürotelyum yoluyla düz kastaki β reseptörlerin inhibitör etkisine katkıda bulunduğunu göstermiş (277). Biz de çalışmamızda ürotelyumun detrusör üzerinde gevşeme sağlayarak inhibitör etki gösterdiği sonucuna vardık.

Bizim çalışmamızda da ürotelyum ve subürotelyumda bulunan bağ dokuda β_3 reseptör oranının farklılıkları çeşitli patolojilerde farklı önemler kazanan ve hala açıklanamayan faktörlerin olabileceğini göstermiştir. Histopatolojik değişimlerin de bunda rolü olduğu gözlenmektedir. Özellikle subürotelyum ve detrusör arasındaki bağ dokuda kontrol grubunda gözlenen β_3 reseptör boyanmasının, diabetik ve diabetik obstrüktif grupta anlamlı olarak azalması, diabetik süreçte belki de zamanla artan şekilde ortaya çıkan sistopatide önemli roller üstlenebileceğini düşündürmüştür. Bu hastalarda MÇO semptomatik tedavisinde β reseptörleri de ilgilendiren medikal yaklaşımların şekillenmesine katkı sunabileceği anlaşılmıştır.

DeneySEL yaklaşımlar, özellikle hayvan çalışmaları insandaki fizyopatolojik süreçleri tam olarak modelleyememektedir ve ön çalışmalar olarak değerlendirilmelidir. Bu çalışmaya konu olan patolojilere yönelik kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sempatik sinir sistemi depolama, dolma fazında noradrenerjik sistem üzerinden β_3 reseptörleri ile detrusörü gevşeterek etki gösterdiğini biliyoruz. Fakat literatürde ulaştığımız sonuçlara benzer şekilde mesanenin tüm tabakalarında β_3 reseptör boyanması ile karşılaşılıp detrusör düz kas hücrelerinde boyanmaya rastlamadık. Buradan şu kaniya vardık ki ürotelyum ve subürotelyal tabakada bulunan β_3 reseptörleri detrusör düz kasının gevşemesi üzerinde etkin rol oynuyor.

Tüm grupları değerlendirdiğimizde ürotelyumda β_3 reseptör sayısı kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda daha fazla olup subürotelyumda ise diğer gruplarda kontrole kıyasla azalma izlenmektedir.

Obstrüktif grupta yani BPH modelinde toplam β_3 reseptör sayısı kontrole kıyasla artış göstermiş olup reseptör sayısındaki artış β_3 agonistine olan yanıt verirlilikteki artışı ön planda düşündürmüştür. Diabet ve diabetik obstrüktif grupta ise kontrole kıyasla görülen reseptör sayısındaki azalma β_3 agonistine yanıt verirlilikteki azalmayı düşündürmüş olup reseptör sayısındaki azalma reseptör fonksiyonunda artma ya da azalma hakkında fikir vermemekte olup daha fazla bilgiye sahip olmak adına elektrofizyolojik (organ banyosu vb) çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar C. (Çev.) s. 156-158, 9. Baskı. İstanbul, Palme Yayıncılık, 2005
2. Özgür GK, Özyavuz R. Ürogenital sistem embriyolojisi. İn: Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N, ed. Temel Üroloji. Ankara: Günes Tıp Kitabevleri, 1998: 32-33.
3. James D. Brooks MD. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) Sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, cilt 1,41,2002.
4. Partin AW, Rodriguez R, Benign Prostatic Hyperplasia, Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al). Sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company. Cilt 2,1235-2002.
5. Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993: 35-37
6. Mills, S.E. (2012). Histology for Pathologists: Wolters Kluwer Health.
7. Tanagho, E.A. Anatomy of the genitourinary tract. Smith's General Urology, 16th Ed.: Tanagho, E.A., McAninch, J.W, 2004b; p: 1-17
8. Andersson K.E, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. Physiological Reviews, 2004; 84: 935-86.
9. Brooks, J.D. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology, 8th Ed.: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J., 2002; p: 41-70, Philadelphia, WB Saunders Co
10. James D. Brooks: Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia: İn Campbell's Urology Edited by Waish PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED: Philadelphia: WB. Saunders Company. Seventh Edition. VoL, Chapter 3, 1997; 89- 128,
11. Hinman JR: Bladder. Ureterovesical Junction and Rectum. İn Atlas of Urosurgical Anatomy. Edited by Frank Hinman JR. Philadelphia, WB. Saunders Company. Chapter 13, 1993: 309-344. 62

12. Drumm BT, Koh SD, Andersson KE, Ward SM. Calcium signalling in Cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol.* 2014 Oct;11(10):555-64.
13. Vannucchi MG, Traini C, Guasti D, Del Popolo G, Fausone-Pellegrini MS. Telocytes subtypes in human urinary bladder. *J Cell Mol Med.* 2014 Oct;18(10):2000-8.
14. Tanagho EA: Anatomy of the Genitourinary Tract. In *Smith's General Urology*. Edited by Tanagho EA and McAninch JW. Fourteenth Edition. California. Appleton & Lange Company. Chapter 1, 1995: 7-16.
15. Mehmet Yıldırım: Temel İnsan Anatomisi. İstanbul, Birinci Baskı, 1990: 339- 357.
16. Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA et al. The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. *Br J Urol.* 1986; 58:378-381.
17. Elbadawi A. Microstructural basis of detrusor contractility: the MIN approach to its understanding and study. *Neurourol Urodyn.* 1991;10:77-85.
18. Elbadawi A: Functional anatomy of the organs of micturition. *Urol Clin North Am.* 1996; 23:177-210.
19. Harrison, S.C., Hunnam, G.R., Farman, P., Ferguson, D.R. and Doyle, P.T. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol,* 1987; 60:519-522.
20. McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res.* 1984; 145:27-53.
21. Kirby RS, Christmas TJ: *Benign Prostatic Hyperplasia*, ed 2, London, Mosby International, 1997.
22. Sherwood AR, Theyer G, Steiner G et al. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. *Prostate:*1991; 18: 303-314.
23. Prins GS, Birch L, Greene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology.* 1991;129: 3187-3199.
24. Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles.* 9 th, Mosby, St Louis 2004; 1361-1411

- 25.** Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K. et al. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". *Pathol Res Pract.* 1989; 185:373-80.
- 26.** Torrens M.J., *The physiology of the lower urinary tract. Human Physiology, 1st Ed: Torrens M.J., Morrison J: F: B.: Berlin, Springer-Verlag.1987; P:333*
- 27.** De Groat W.C., Booth A.M. and Yoshimura, N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: *The Autonomic Nervous System. Nervous Control of the Urogenital System*, ed. by C.A. Maggi, Hartwood Academic, London, 1993: 3; 227–289.
- 28.** Chancellor MB, Yoshimura N. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Campbell's Urology, 8th ed.: Walsh, P.C., Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J., 2002; p: 831-875, Philadelphia, WB Saunders Co.*
- 29.** Damaser M.S. Whole bladder mechanics during filling. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1999; 201:51-8.
- 30.** Mundy, A.R., Thomas, P.J. Clinical physiology of the bladder, urethra and pelvic floor. *Urodynamics, 2nd ed.: Mundy, A.R., Stephenson, T.P., Wein, A.J., 1994; p: 15-27, London, Churchill Livingstone*
- 31.** Tanagho, E.A. The anatomy and physiology of micturition. *Clinics in Obstetrics and Gynecology, 1978; 5: 3-26*
- 32.** Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: GonzalezEG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, DowneyJA (Eds). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine. 3th.ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001; 191-208.*
- 33.** Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). *Spinal cord medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 181- 206.*
- 34.** De Groat, W.J., Booth, A.M. Inhibition and facilitation in parasympathetic ganglia of the urinary bladder. *Federation Proceedings, 1980; 39: 2990-6.*
- 35.** Gunst S.J., Wu M.F., Smith D.D. Contraction history modulates istonic shortening velocity in smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 265:C467-76.

- 36.** Sjuve R., Haase H., Murano I. Contraction kinetics and myosin isoform composition in smooth muscle from hypertrophied rat urinary bladder. *J Cell Biochem.* 1996; 63:86-93.
- 37.** Venegas J.G. Viscoelastic properties of the contracting detrusor: I. Theoretical basis. *Am J Physiol.* 1991; 261:C355-63.
- 38.** Chancellor, M.B., Rivas D.A., Bourgois I.M. Laplace's law and the risks and prevention of bladder rupture after enterocystoplasty and bladder autoaugmentation. *Neurourol Urodyn.* 1996; 15:223-33.
- 39.** Macarak, E.J., Howards P.S. The role of collagen in bladder filling. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 462:215-23.
- 40.** Macarak, E.J., Ewalt D., Baskin L. The collagens and their urologic implications. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 385:173-7.
- 41.** Uvelius B., Mattiasson A. Collagen content in the rat urinary bladder subjected to infravesical outflow obstruction. *J Urol.* 1984; 132:587-90.
- 42.** Uvelius B., Mattiasson A. Detrusor collagen content in the denervated rat urinary bladder. *J Urol.* 1986; 136:1110-2.
- 43.** Morgan CW, De Groat WC, Felkins LA and Zhang SJ. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *J. Urol.* 1993; 331:161-82.
- 44.** Kihara K, de Groat WC, Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1997; 62:133-142.
- 45.** Thor K B, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC, Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol,* 1989 ;288:263-279.
- 46.** De Groat WC, Integrative control of the lower urinary tract:preclinical perspective. *Br J Pharmacol.* 2006; 147: S25-40
- 47.** Chai TC, Steers WD. Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin N Am* 1996; 23(2); 221-36.

- 48.** Emir H. Anorektal malformasyonlara eşlik edebilen nörovezikal disfonksiyonların ürodinamik tanısı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, 1993.
- 49.** Mallory BS, Roppolo JR deGroat WC. Pharmacological modulation of the pontine micturition center. Brain Res. 1991;546:310.
- 50.** Holstege G, Griffiths D, DeWall H, et al. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. J Comp Neurol, 1986;250:441.
- 51.** Blok BFM, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. Brain.1998;121:2002.
- 52.** Blok BFM, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. Brain.1997;120:111.
- 53.** De Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, Smerin S et al. Neural control of the urethra. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2001;207-35-43
- 54.** Herndon A, Joseph DB. Urinary Incontinence. Ped Clin Nam, 2006: 53; 363-77.
- 55.** De Groat WC: Nervous control of the urinary bladder of the cat. Brain Res. 1975; 87: 201-211.
- 56.** De Groat WC, Douglas JW, Glass J, et al. Changes in somato-vesical reflexes during postnatal development in the kitten. Brain Res. 1975; 94: 150.
- 57.** Gosling, J.A., Dixon, J.S., Critchley, H.O.D., Thompson, S.A. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol, 1981; 53: 35-41
- 58.** Morrison, J.F. The physiological mechanisms involved in bladder emptying. Scand J Urol Nephrol. Suppl.1997; 184:15-8.
- 59.** Zengin N. Kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ve risk faktörleri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2010; 13:45-60.
- 60.** Semerciöz A, Ulukaradağ E, Miksiyonun fizyolojisi ve patofizyolojisi, Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2009; 2:8-12.

- 61.** Lapedes, J. Structure and function of the internal vesical sphincter. *J Urol*, 1988; 80: 341-53.
- 62.** Hutch, J.A. A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. *Inves Urol*, 1965; 3: 36-58.
- 63.** McConnel, J.D. Activation of smooth muscle contractile elements. *Neurol Urodyn*, 1990; 9: 303-6.
- 64.** Hoyle, C.H. Nonadrenergic, noncholinergic control of the urinary bladder. *W J Urol*, 1994; 12: 233-44.
- 65.** Canda AE, Cross CR, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006; 7: 146- 157
- 66.** Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective adio-ligand binding. *J Urol* 1998; 139: 844-848.
- 67.** Caulfield, M. P. and Birdsall N. J. M. International Union of Pharmacology XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50, 279–290.
- 68.** Andersson KE, Neurourology and Urodynamics. Editorial. *Neurorol Urodyn*. 2011; 30:1207.
- 69.** Brintley, G.S. Sacral root and hypogastric plexus stimulators and what these implants tell us about autonomic actions on the bladder and urethra. *Clin Sci*, 1986; 70: 415-18.
- 70.** Hisayama, T., Shinkai, M., Takayanagi, I., Toyada, T. Mechanism of action of nicotine in isolated urinary bladder of guinea pig. *Br J Pharmacol*, 1988; 95: 465-72.
- 71.** Gosling, J.A., Dixon, J.S., Lendon, V.G. The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. *J Urol*, 1977; 118: 302-9.
- 72.** Collumbine, H., McKee, W., Creasey, N.H. The effects of atropine sulfate upon healthy male subject. *Q J Exp Physiol*, 1955; 30: 309-19.
- 73.** Bonner, T. New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacol*, 1989; 4(supp): 11-4.
- 74.** Zappia, L., Cartella. A., Potenzoni D., Bertaccini. G. Action of prenzepine on the human urinary bladder in vitro. *J Urol*, 1986; 136: 739-44.

- 75.** Wang, P., Luthin, G.R., Ruggieri M.R. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exper Ther*, 1995; 273: 959-66.
- 76.** Giglio D, Tobin G, Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. 2009; 83:259-269.
- 77.** Eglon, R.M., Hegde, S.S., Watson, N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev*, 1996; 48:531-565.
- 78.** Hashitani H, Bramich NJ, Hirst GD, Mechanisms of excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol*, 2000; 524:565-579.
- 79.** Nakamura T, Kimura J, Yamaguchi O. Muscarinic M2 receptors inhibit Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat bladder smooth muscle. *International Journal of Urology*, 2002; 9: 689-96.
- 80.** Krichevsky VP, Pagala MK, Vaydovsky I, Damer V, Wise GJ. Function of M3 Muscarinic Receptors In The Rat Urinary Bladder Following Partial Outlet Obstruction. *The Journal of Urology*, 1999; 161: 1644-50.
- 81.** Shen A, Mitchelson F. Characterisation of the prejunctional inhibitory muscarinic receptor on cholinergic nerves in the rat urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 2001; 413:179-187.
- 82.** Lepor. H., Gup, D., Shapiro, E., Baumann, M. Muscarinic cholinergic receptors in normal and neurogenic human bladder. *J Urol*, 1989; 142: 869-74.
- 83.** Levin, R.M., Chun, A.L., Kitada, S. Effect of contractile activity on muscarinic receptor density and the response to muscarinic agonists. *J Pharmacol Exper Ther*, 1988; 247: 624-29.
- 84.** Sogbein, S.K., Downie, J.W., Awad, S.A. Urethral response during bladder contraction induced by subcutaneous bethanechol chloride: Elicitation of sympathetic reflex urethral constriction. *J Urol*, 1984; 131: 791-8.
- 85.** Andersson, K.E., Lepor, H., Wyllie, M.G. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997; 30:202-15.

- 86.** Kinder, R.B., Mundy, A.R. Pathophysiology of idiopathic detrusor instability and detrusor hyperreflexia. An in vitro study of human detrusor muscle. *Br J Urol*, 1987; 60: 509-514.
- 87.** Sibley GNA. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol (Lond 84)*, 1984; 354:431-443
- 88.** Hoyle, C.H., Burnstock, G. Postganglionic efferent transmission in the bladder and urethra. *Nervous Control of the Urogenital System*. 1st Ed: Maggi, C.A., 1983; p:349-81, Switzerland, Harwood Academic Publishers.
- 89.** Brading, A.F., Williams, J.H. Contractile responses of smooth muscle from rat and guinea pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and alpha, beta-methylene ATP. *Br J Pharmacol*, 1990; 99: 493-8.
- 90.** Andersson, K.E., Husted, S., Sjögren, C. Contribution of prostoglandins to the adenosine tri phosphate-induced contraction of rabbit urinary bladder. *Br J Pharmacol*, 1980; 70: 443-52.
- 91.** Sjögren, C., Andersson, K.E. Inhibition of ATP induced contraction in the guinea pig urinary bladder in vitro and ai vivo. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1979; 44: 221-7.
- 92.** Dahlen, E.E., Hedquist, P. ATP, β , γ methylene-ATP and adenosine inhibit noncholinergic, nonadrenergic transmission in rat urinary bladder. *Acta Physiol Scand*, 1980; 109: 137-42.
- 93.** Brown, C., Burnstock, G., Cocks, T. Effects of ATP and β , γ methylene-ATP on the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol*, 1979; 65: 97-102.
- 94.** Husted, S., Sjögren, C., Andersson, K.E. Direct effects of adenosine and adenine nucleotides on isolated human urinary bladder and their influence on electrically induced contractions. *J Urol*, 1983; 130: 392-8.
- 95.** Burnstock, G., Dumsday, B., Smythe, A. Atropine resistant excitation of the urinary bladder: The possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide. *Br J Pharmacol*, 1972; 44: 451-61.

- 96.** Husted, S., Sjögren, C., Andersson, K.E. Mechanism of the response to noncholinergic, nonadrenergic nerve stimulation and to ATP in isolated rabbit urinary bladder: evidence for ATP evoked prostoglandin release. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1980; 47: 84-92.
- 97.** Burnstock, G., Brown, C.M. An introduction to purinergic receptors. *Purinergic Receptors*, Ed: Burnstock, G., 1981; p:1-13, London and New York, Chapman and Hall.
- 98.** Burnstock, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones. A multidisciplinary Approach*, 1st Ed: Bolis, L., Straub, R.W., 1978; p:107-18, New York, Raven Press.
- 99.** Gür, S., Karahan, S.T. Effects of adenosine-5-triphosphate, adenosine and acetylcholine in urinary bladder and colon muscles from streptozotocin diabetic rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*,1997; 47(II):1226-9.
- 100.** Inoue R., Brading A.F. Human, pig and guinea-pig bladder smooth muscle cells generate similar inward currents in response to purineceptor activation. *Br J Pharmacol*. 1991; 103:1840-1.
- 101.** Lee HY, Bardinii M, Burnstock G: Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat. *J Urol*. 2000; 163:2002-7.
- 102.** Vial C, Evans RJ. P2X receptor expression in Mouse urinary bladder and the requirement of P2X (1) receptors for functional P2X receptor responses in the mouse urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 2000; 131:1489-95.
- 103.** O'Reilly BA, Kosaka AH, Chang TK et al. A quantitative analysis of purinoceptor expression in human fetal and adult bladders. *J Urol*. 2001; 165:1730-4.
- 104.** Burnstock G, Williams M P2 purinergic receptors: modulation of cell function and therapeutic potential. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 295:642-9.
- 105.** Northover, B.J. Indomethacin-a calcium antagonist. *Gen Pharmacol*,1977; 8:293-6.
- 106.** Daniel, E.E. Attempted synthesis of data regarding divalent ions in muscle function. *Muscle*, Ed: Paul, W., Daniel, E.E., Kay, D.M., Menckten, G. 1965, p:295-304, London, Pergamon Press.

- 107.** Sjögren, C., Andersson, K.E., Husted, S., Mathiasson, A., Moller Madson, B.: Atropine-resistance of transmurally stimulated isolated human bladder muscle. *J Urol*, 1982; 128: 1368-71.
- 108.** Choo, L.K., Mitchelson, F. The role of prostoglandins in the excitatory innervation of the rat urinary bladder. *Prostoglandins*, 1977;13:917-26.
- 109.** Krell, R.D., McCoy, J.L., Ridley, P.T. Pharmacological characterization of the excitatory innervation to the guinea pig urinary bladder in vitro: Evidence for both cholinergic and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *Br J Pharmacol*, 1981; 74: 15-22.
- 110.** Johns, A., Paton, D.M. Effect of indometacin on atropine-resistant transmission in rabbit and monkey urinary bladder: evidence for involvement of prostoglandins in transmission. *Prostoglandins*, 1977; 13: 245-54.
- 111.** Hoyle, C.H.V.: *Transmission Purines. Autonomic neuroeffector mechanisms* 1st Ed: Burnstock G, Hoyle CHV, 1992; p: 367-407, Harwood.
- 112.** Moss, H.E., Burnstock, G. A. Comparative study of electrical field stimulation of the guinea pig, ferret and marmoset urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 1985; 114: 453-8.
- 113.** Hoyle, C.H.V., Chapple, C., Burnstock, G. Isolated human bladder: Evidence for an adenine dinucleotide acting on P2x purinoceptors and for purinergic transmission. *Eur J Pharmacol*, 1989; 174: 115-8.
- 114.** Wibberley A, Chen Z, Hu E, Hieble JP, Westfall TD. Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle.. *Br J Pharmacol*. 2003; 138:757-66.
- 115.** O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol*. 2002; 167:157-64.
- 116.** Levin, R.M., Malkowicz, B., Jacobowitz, D., Wein, A.J. The ontogeny of the autonomic innervation and contractile response of the rabbit urinary bladder. *J Pharmacol Exper Ther*, 1981; 219: 250-7.
- 117.** Benson, G.S., McConnell, J.A., Wood, J.G. Adrenergic innervation of the human bladder body. *J Urol*, 1979; 122: 189-94.

- 118.** Kluck P. The autonomic innervation of the human urinary bladder, bladder neck and urethra, a histochemical study. *Anat Rec*, 1980; 198: 439-44.
- 119.** Andersson, K.E. Clinical relevance of some findings in neuroanatomy and neurophysiology of the lower urinary tract. *Clin Sci*, 1986; 70 (Supp 14): 215-325.
- 120.** Learmonth, J.R. A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. *Brain*, 1931; 54: 147-52.
- 121.** Krane, R.J., Olsson, C.A. Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction: I. A theory of micturition. *J Urol*, 1973; 110: 650-4.
- 122.** Mc Guire, E.J. Mechanisms of urethral continence and their clinical application. *World J Urol*, 1984; 2: 272-7,
- 123.** Nordling, J. Influence of the sympathetic nervous system on lower urinary tract in man. *Neurourol Urodyn*, 1983; 2: 3-11.
- 124.** Michel MC, Barendrecht MM. Physiological and pathological regulation of the autonomic control of urinary bladder contractility. *Pharmacol Ther*. 2008; 117:297-312.
- 125.** Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn*. 2008; 27:226-30.
- 126.** Mattiasson A, Andersson KE, Elbadawi A, Morgan E, Sjögren C, Interaction between adrenergic and cholinergic nerve terminals in the urinary bladder of rabbit, cat and man. *J Urol*. 1987; 137:1017-9.
- 127.** Yamaguchi O, Chapple CR. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn*. 2007; 26:752-6.
- 128.** Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology*. 1982; 20:524-7.
- 129.** Martin C Michel, Wim Vrydag. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*. 2006; 147: S88-119.

- 130.** Fujimura T, Tamura K, Tsutsumi T, Yamamoto T, Nakamura K, Koibuchi Y, Kobayashi M, Yamaguchi O. Expression and possible functional role of the beta3-adrenoceptor in human and rat detrusor muscle..J Urol. 1999; 161: 680-5.
- 131.** Matsubara S, Okada H, Shirakawa T, Gotoh A, Kuno T, Kamidono S. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle.Urology. . 2002; 59: 621-5.
- 132.** Yamaguchi O.Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle.Urology. 2002; 59: 25-9.
- 133.** Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of b3- adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethra sphincter. J Smooth Muscle Res 2000; 36: 21-32.
- 134.** Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 1993; 45: 253-308
- 135.** Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004; 56: 581-631.
- 136.** Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol. 2003;170: 649-53.
- 137.** Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Hayakawa K, Akahane M et al. Functional and molecular biological evidence for a possible beta3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. Br J Pharmacol. 1999; 126: 819-25.
- 138.** Otsuka A, Kawasaki H, Matsumoto R, Shinbo H et al. Expression of β -Adrenoceptor Subtypes in Urothelium, Interstitial Cells and Detrusor of the Human Urinary Bladder. Low Urin Tract Symptoms. 2013; 5: 173-80.
- 139.** Limberg BJ, Andersson KE, Aura Kullmann F, Burmer G, de Groat WC, Rosenbaum JS. β -Adrenergic receptor subtype expression in myocyte and non-myocyte cells in human female bladder.Cell Tissue Res. 2010; 342: 295-306.

- 140.** Kullmann FA, Limberg BJ, Artim DE et al. Effects of beta3-adrenergic receptor activation on rat urinary bladder hyperactivity induced by ovariectomy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330: 704-17.
- 141.** Vrydag W, Alewijnse AE, Michel MC. Do gene polymorphisms alone or in combination affect the function of human beta 3-adrenoceptors? *Br J Pharmacol.* 2009;156: 127-134.
- 142.** Ferreira C, Fonseca A, Silva I, Giro M, Sartori M, Castro R. The relationship between the Trp 64 Arg polymorphism of the beta 3-adrenoceptor gene and idiopathic overactive bladder. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):82.e10- 82.e14.
- 143.** Teitsma C, Rosette J, Michel M. Are Polymorphisms of the B3-Adrenoceptor Gene Associated With an Altered Bladder Function? *Neurourol Urodyn.* 2013;32: 276-280.
- 144.** Norlén L, Sundin T, Waagstein F. Effect of beta-adrenoceptor stimulation on the human bladder in vivo. *Urol Int.* 1978; 33: 355-8.
- 145.** Jensen, D. Pharmacological studies of uninhibited neurogenic bladder. *Acta Neurol Scand,* 1981; 64: 175-9
- 146.** Kaplan, P.E., Nanninga, J.B. Augmentation of bladder contractility after beta-adrenergic blockade in spinal cord injured patients. *Acta Neurol Scand,* 1980; 61: 125-30,
- 147.** Wuest M, Michel MC. What can maturation studies teach us about adult detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn.* 2009;28(3):265.
- 148.** Rouget C, Rekik M, Camparo P, Botto H et al. Modulation of nerve-evoked contractions by β 3-adrenoceptor agonism in human and rat isolated urinary bladder. *Pharmacol Res.* 2014; 80: 14-20.
- 149.** D' Agostino G, Maria Condino A, Calvi P. Involvement of β 3-adrenoceptors in the inhibitory control of cholinergic activity in human bladder: Direct evidence by [(3)H]-acetylcholine release experiments in the isolated detrusor. *Eur J Pharmacol.* 2015; 758: 115-22.
- 150.** Docherty, J.R. Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1998; 361: 1–15.

- 151.** Hieble, J.P., Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev.* 1995; 47:267–70.
- 152.** Hawrylyshyn, K.A., Michelotti GA, Coge F, Guenin SP, Schwinn DA. Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25: 449–55.
- 153.** Gosling JA, Dixon JS. The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. *Jen PY.Eur Urol.* 1999; 1: 23-30.
- 154.** Walden, P. D., Durkin, M. M., Lepor, H. Et al. Localization of mRNA and receptor binding sites of the α 1a-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol,* 1997; 157: 1032-8.
- 155.** Lepor H, Nieder A, Feser J et al. Effect of terazosin on prostatism in men with normal and abnormal peak urinary flow rates. *Urology.* 1997; 49(3):476-80.
- 156.** Steers, W.D., Mackway-Gerardi, A.M., Ciambotti, J., De Groat, W.C. Alterations in neural pathways to the urinary bladder of the rat in response to streptozotocin-induced diabetes. *J Auton Nervous Sys.,*1994; 47:83-94.
- 157.** Sjögren, C., Andersson, K.E., Mattiasson, A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated urethral and urinary bladder smooth muscle from rabbit and man. *J Urol,* 1985; 133: 136-40
- 158.** Harmar AJ, Arimura A, Gozes I et al. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev.* 1998; 50:265-70. International Union of Pharmacology. XVIII.
- 159.** Reubi JC, Läderach U, Waser B, Gebbers JO, Robberecht P, Laissue JA. Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor subtypes in human tumors and their tissues of origin. *Cancer Res.* 2000; 60: 3105-12.
- 160.** Kinder RB, Mundy AR. Inhibition of spontaneous contractile activity in isolated human detrusor muscle strips by vasoactive intestinal polypeptide. *Br J Urol.* 1985; 57: 20-3.
- 161.** Finkbeiner AE. In vitro effects of vasoactive intestinal polypeptide on guinea pig urinary bladder. *Urology.* 1983;22: 275-7.

- 162.** Erol K, Ulak G, Dönmez T, Cingi MI, Alpan RS, Ozdemir M. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated rat urinary bladder smooth muscle. *Urol Int.* 1992; 49: 151-3.
- 163.** Keast, JR. Visualization and immunohistochemical characterization of sympathetic and parasympathetic neurons in the male rat major pelvic ganglion. *Neuroscience*, 1995; 66: 655-62
- 164.** Wakabayashi, Y., Tomoyoshi, T., Fujimiya, M. Substance P-containing axon terminals in the mukosa of the human urinary bladder: Pre-embedding immunohistochemistry using cryostat sections for electron microscopy. *Histochem.*, 1993; 100: 401-7.
- 165.** Dion, S., Corcos, J., Carmel, M. Substance P and neurokinins as stimulants of the human isolated urinary bladder. *Neuropeptides*, 1988; 11: 83-7.
- 166.** Maggi, C.A. Tachykinins and calcitonin gene related peptide (CGRP) a cotransmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol* 1995; 45: 1-98.
- 167.** Buck, A.J., McRae, C.U., Reed, P.I., Chisholm, G.D. The diabetic bladder. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1974; 67: 81-83.
- 168.** Lecci A, Maggi CA. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept.* 2001; 101: 1-18.
- 169.** Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995; 175:43-53.
- 170.** Klarskov P. Non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory nerve responses of bladder outlet smooth muscle in vitro. *Br J Urol.* 1987; 60: 337-42.
- 171.** James MJ, Birmingham AT, Hill SJ. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 35: 366-72.
- 172.** Arıkan N. Asırı aktif mesane. *Temel Üroloji* 4. Baskı (Editörler: K. Anafarta, N. Arıkan, Y. Bedük), Günes Kitabevi, Ankara, 2011, Sf. 533-538

- 173.** Drakeim, Abrams P. Overactive bladder. Campbell-Walsh Urology. 10th Edition (Editors: Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Andrew C. Novick, MD, Alan W. Partin, MD, PhD, Craig A. Peters, MD, FACS, FAAP), 2012;1947-57. 56
- 174.** EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence Malcolm G. Lucas, Ruud J.L. Bosch, Fiona C. Burkhard ve ark. Eur. Urol. 62 (2012),1130-1142
- 175.** Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2004; 172: 1784-91.
- 176.** Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res. 2008; 20: S11-8.
- 177.** Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. Exp Gerontol. 2005; 40: 121-8.
- 178.** Rohmann D, Levin RM, Duckett JW, Zderic SA. The decompensated detrusor in the effects of bladder outlet obstruction on the use of intracellular calcium stores prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474-479.
- 179.** Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132: 474-479.
- 180.** Walsh P. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in Campbell 's Urology. Editorler R. Walsh, Vaughan, Wein; 1998: 1429-1452.
- 181.** McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol. 1978; 15: 340-345.
- 182.** Wein AJ, Levin RM., Barrett, DM. Voiding Function: Prevelans Anatomy, Physiology, and Pharmacology in: Adult and Pediatric Urology. Editörler: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JD. Year Book Medical Publishers, Chicago; 1987: 800-862.
- 183.** Parekh MH, Lobel R, O'Connor LJ, O'Connor LJ, Leggett RE, Levin RM. Protective effect of vitamin E on the response of the rabbit bladder to partial outlet obstruction. J Urol 2001; 166: 341-346.
- 184.** Grayhack JT, Kozlowski JM. Benign prostatic hyperplasia. Editörler: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS. Adult and Pediatric Urology. Chicago: Year Book Medical; 1987: 1062.

- 185.** Zderic SA, Levin RM, Wein AJ. Voiding function and dysfunction: relevant anatomy, physiology, pharmacology and molecular aspects. Editörler Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS. *Adult and Pediatric Urology*.3. Chicago: Mosby Year Book;1996: 1159.
- 186.** Nigro DA, Haugaard N, Wein AJ, Levin RM. Metabolic basis for contractile dysfunction following chronic partial bladder outlet obstruction in rabbits. *Mol Cell Biochem* 1999; 200: 1-6.
- 187.** Greenland JE, Hvistendah JJ, Andersen H. Detrusor and kidney blood flow is reduced in response to early bladder outlet obstruction in pigs. *J Urol* 1997; 157: 172.
- 188.** Levin RM, Hudson AP. The molecular genetic basis of mitochondrial malfunction in bladder tissue following outlet obstruction. *Urol* 2004; 172: 438-447.
- 189.** Kim JC, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Changes in detrusor and urinary growth factors according to detrusor function after partial bladder outlet obstruction in the rat. *Urology* 2001; 57:371-375.
- 190.** Kato K, Monson FC, Longhurst PA, Wein AJ, Haugaard N, Levin RM. The functional effects of longterm outlet obstruction on the rabbit urinary bladder. *J Urol* 1990; 3: 600-606.
- 191.** Akdaş A, Çam H, Özveri H. Benign Prostat Hiperplazisi. Editörler: Anafarta K, et al. *Temel Üroloji*; 1998: 833-853.
- 192.** Abrams, P.H., Farrar, D.J., Turner-Warwick, R.T. The results of prostatectomy: A symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol*, 1979;121: 640-642
- 193.** Baskin LS, Hayward SW, DiSandro MS, Li YW, Cunha GR. Epithelial-mesenchymal interactions in the bladder. Implications for bladder augmentation. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 462: 49-61.
- 194.** Imamura M, Kanematsu A, Yamamoto S et al. Basic fibroblast growth factor modulates proliferation and collagen expression in urinary bladder smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F1007-17
- 195.** Kikuno N, Kawamoto K, Hirata H, Vejdani K, Kawakami K, Fandel T, Nunes L, Urakami S, Shiina H, Igawa M, Tanagho E, Dahiya R. Nerve growth factor combined with vascular endothelial growth factor enhances regeneration of bladder acellular matrix graft in spinal cord injury-induced neurogenic rat bladder. *BJU Int*. 2009; 103: 1424-8.
- 196.** Schröder A, Colli E, Maggi M, Andersson KE. Effects of a vitamin D (3) analogue in a rat model of bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2006; 98: 637-42.

- 197.** Kang YJ, Jin LH, Park CS, Shin HY, Yoon SM, Lee T. Early sequential changes in bladder function after partial bladder outlet obstruction in awake sprague-dawley rats: focus on the decompensated bladder. *Korean J Urol.* 2011; 52: 835-41.
- 198.** Levin, R.M., Wein A.J. *Neurophysiology and neuropharmacology. Bladder*, 1st ed: Fitzpatrick J.M, Rrane R.J., 1995a; pp: 4770, New-york, Churchill Livingstone
- 199.** Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol.* 2007; 51: 57-66.
- 200.** Lin WY, Hsieh CC, Yang TY, Chen ML et al. Transient increase in circulating myeloid-derived suppressor cells after partial bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2014; 192: 1569-73.
- 201.** Yorimitsu T, Nair U, Yang Z, Klionsky DJ. Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J Biol Chem.* 2006; 281: 30299-304.
- 202.** Gosling, J.A., Gilpin, S.A., Dixon, J.S., Gilpin, C.J. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol*, 1986; 136: 501-4.
- 203.** Barry, M.J., Cockett, A.T.K., Holtgrewe, H.L. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1993;150: 351-8.
- 204.** Levin, R.M., Monson, F.C., Haugaard, N. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am.* 1995b; 22: 263-83.
- 205.** Buttyan R, Chen MW, Levin RM. Animal models of bladder outlet obstruction and molecular insights into the basis for the development of bladder dysfunction..*Eur Urol.* 1997;32: 32-9.
- 206.** Austin JC, Chacko SK, DiSanto M, Canning DA, Zderic SA. A male murine model of partial bladder outlet obstruction reveals changes in detrusor morphology, contractility and Myosin isoform expression. *J Urol.* 2004; 172: 1524-8.
- 207.** Burmeister D, AbouShwareb T, D'Agostino R Jr, Andersson KE, Christ GJ. Impact of partial urethral obstruction on bladder function: time-dependent changes and functional correlates of altered expression of Ca²⁺ signaling regulators. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302: F1517-28.

- 208.** Abrams, P, Blaivas JG, Stanton SL and Andersen JT. Standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*, 1988; 7:403-427
- 209.** Yeung CK, Jennifer DY, Stuart B. Voiding Dysfunction in Children: Nonneurogenic and Neurogenic in *Campbell's Urology*, 9th edition: 123; 3604-55.
- 210.** Tekgul S, Nijman JMR, Hoebeke P, Canning D, Bower W, Von Gontard A. Diagnosis and Management of Urinary Incontinence in Childhood, Committee 9.
- 211.** Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S: Prevalance of the overactive bladder syndrome by applying the international continence society definition, *European Urology*, 2005,48:622.
- 212.** Tubaro A: Defining overactive bladder: Epidemiology and burden of disease, *Urology*, 2004,65: 2.
- 213.** Vignes JR, Gimbert E, Sesay M ve diğ: Treatment of overactive bladder, *Operative Technique in Neurosurgery*, 2004; 7: 163-174.
- 214.** Hashin H, Abrams P: Treatment of overactive bladder syndrome and detrusor overactivity, *Reviews in Gynecological Practice*, 2005,5:243.
- 215.** Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003; 20:327-36.
- 216.** Sut HK, Kaplan PB, Sut N, Tekbas S. The assessment of quality of life in female Turkish patients with overactive bladder. *Int J Nurs Pract*. 2012; 18(1): 20-7.
- 217.** Dursun P, Dogan NU, Kulusari A, Dogan S, Ugur MG, Komurcu O, Altuntas B, Gultekin M, Celik NY, Karaca M, Guzel AB, Cim N, Ege S, Koc O, Yigit FA. Differences in geographical distribution and risk factors for urinary incontinence in Turkey: analysis of 6,473 women. *Urol Int*. 2014;92(2):209-14.
- 218.** Andersen JT, Jacobsen O, Worm-Petersen J, Hald T. Bladder function in healthy elderly males. *Scand J Urol Nephrol*. 1978;12(2):123-7.
- 219.** Blok C, Coolsaet BL, Mansour M, Razzouk A. Dynamics of the ureterovesical junction: interaction between diuresis and detrusor instability at the ureterovesical junction in pigs. *J Urol*. 1986; 136(5): 1123-6.

- 220.** Abrams PH. Prostatism and prostatectomy: the value of urine flow rate measurement in the preoperative assessment for operation. *J Urol.* 1977; 117(1): 70-1.
- 221.** Speakman MJ, Sethia KK, Fellows GJ, Smith JC. A study of the pathogenesis, urodynamic assessment and outcome of detrusor instability associated with bladder outflow obstruction. *Br J Urol.* 1987; 59(1): 40-4.
- 222.** Restorick JM, Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyper-reflexic human detrusor. *Br J Urol.* 1989;63(1):32-5.
- 223.** Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol.* 1987;60(4):332-6.
- 224.** Geloso DA, Levin RM. Effect of partial outlet obstruction on the myogenic response to field stimulation. *Gen Pharmacol.* 1998 Aug;31(2):291-5.
- 225.** Brading AF, Turner WH. The unstable bladder: towards a common mechanism. *Br J Urol.* 1994 Jan;73(1):3-8.
- 226.** Palea S, Artibani W, Ostardo E, Trist DG, Pietra C. Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. *J Urol.* 1993 Dec;150(6):2007-12.
- 227.** Tagliani M, Candura SM, Di Nucci A, Franceschetti GP, D'Agostino G, Ricotti P, Fiori E, Tonini M. A re-appraisal of the nature of the atropine-resistant contraction to electrical field stimulation in the human isolated detrusor muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1997 Dec;356(6):750-5.
- 228.** Leclair M, Heloury Y. Non-neurogenic eliminatin disorders in children. *J Ped Urology.* 2010; 6; 338-45.
- 229.** Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: pathophysiology. *J Urol.* 2007; 178(3Pt1):761-8. discussion8.
- 230.** En M, Wei L, Wei L, Yao-Chi C. Pathophysiology of overactive bladder. *LUTS.* 2012;4: 48-55.
- 231.** Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol.* 2007;17: 231-236.

- 232.** Patterson A. Behaviour change to treat overactive bladder syndrome. *Nurs Times*. 2011 Nov 22-28;107(46):16, 18-9.
- 233.** Smith AL, Wein AJ. Contemporary management of overactive bladder. *Postgrad Med*. 2012 Jan;124(1):104-16.
- 234.** Yoshimura N, Chancellor MB: Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002, 168:1897.
- 235** Kelleher CJ, et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1997,104:988.
- 236.** Wein AJ. Principles of pharmacologic therapy: practical drug treatment of voiding dysfunction in the female. In: Raz S, editor. *Female urology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1995b. p. 283–316.
- 237.** Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001.
- 238.** Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
- 239.** Changolkar AK, Hypolite JA, Disanto M, Oates PJ, Wein AJ, Chacko S (2005). Diabetes induced decrease in detrusor smooth muscle force is associated with oxidative stress and overactivity of aldose reductase. *J Urol* 173: 309-13.
- 240.** Daneshgari F, Liu G, Imrey PB (2006). Time dependent changes in diabetic cystopathy in rats include compensated and decompensated bladder function. *J Urol* 176: 380-6.
- 241.** Daneshgari F and Moore C (2006). Diabetic uropathy. *Semin Nephrol* 26: 182-85.
- 242.** Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W (2015). Diabetic cystopathy: A review. *J Diabetes* 7(4): 442-7.
- 243.** Frimodt-Moller C (1980). Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 92: 318-21.
- 244.** Wein AJ, Khullar V, Wang JT, Guan Z. Achieving continence with antimuscarinic therapy for overactive bladder: effects of baseline incontinence severity and bladder diary duration. *BJU Int*. 2007 Feb;99(2):360-3.

- 245.** Mikhailidis DP, Jeremy JY, Dandona P. Urinary bladder prostanoids--their synthesis, function and possible role in the pathogenesis and treatment of disease. *J Urol.* 1987; 137(3):577-82.
- 246.** Faerman I, Glocer L, Celener D, Jadzinsky M, Fox D, Maler M, Alvarez E. Autonomic nervous system and diabetes. Histological and histochemical study of the autonomic nerve fibers of the urinary bladder in diabetic patients. *Diabetes.* 1973 Apr;22(4):225-37.
- 247.** Dail WG, Evan AP, Gerritsen GC, Dulin WE. Abnormalities in pelvic visceral nerves. A basis for neurogenic bladder in the diabetic Chinese hamster. *Invest Urol.* 1977 Sep;15(2):161-6.
- 248.** Lincoln J, Haven AJ, Sawyer M, Burnstock G. The smooth muscle of rat bladder in the early stages of streptozotocin-induced diabetes. *Br J Urol.* 1984 Feb;56(1):24-30
- 249.** Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1978 Oct;27(10):1043-55.
- 250.** Clark CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995 May 4;332(18):1210-7.
- 251.** Hashitani H, Suzuki H. Altered electrical properties of bladder smooth muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Urol.* 1996 Jun;77(6):798-804.
- 252.** Ayan S, Kaloğlu C, Gökçe G, Uçar C, Kiliçarslan H, Gültekin EY. Effect of insulin therapy for diabetic cystopathy--urodynamic and histological findings in a rabbit model. *Scand J Urol Nephrol.* 1999 Dec;33(6):392-5.
- 253.** Yavuz U, Özkürkçügil C (2012). Diabetes mellitus ve alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki. *Kadın ve İşlevsel Üroloji Bülteni* 2(3): 13-6.
- 254.** Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ (2005). Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 95: 733-8.
- 255.** Malmgren A, Andersson PO, Uvelius B (1989). Bladder function in rats with short- and long-term diabetes; effects of age and muscarinic blockade. *J Urol* 142: 1608-14.
- 256.** Wang CC, Nagatomi J, Toosi KK (2009). Diabetes-induced alternations in biomechanical properties of urinary bladder wall in rats. *Urology* 73: 911-5.

- 257.** Longhurst PA, Belis JA (1986). Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pharmacol Exp Ther* 238: 773-7.
- 258.** Luheshi GN, Zar MA (1991). The effect of streptozotocin-induced diabetes on cholinergic motor transmission in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 103: 1657- 62.
- 259.** Waring JV, Wendt IR (2000). Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on intracellular calcium and contraction of longitudinal smooth muscle from rat urinary bladder. *J Urol* 163: 323-30.
- 260.** Hanna-Mitchell AT, Ruiz GW, Daneshgari F, Liu G, Apodaca G, Birder LA (2013). Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304(2): 84-93.
- 261.** Tong YC1, Cheng JT, Wan WC (2002). Effects of Ba-Wei-Die-Huang-Wan on the cholinergic function and protein expression of M2 muscarinic receptor of the urinary bladder in diabetic rats. *Neurosci Lett* 330: 21-4.
- 262.** Carpenter FG. Impairment and restoration of rat urinary bladder responsiveness following distension. *Am J Physiol.* 1983 Jan;244(1): R106-13.
- 263.** Bradley WE. Cerebro-cortical innervation of the urinary bladder. *Tohoku J Exp Med.* 1980 May;131(1):7-13.
- 264.** Moss HE, Lincoln J, Burnstock G A study of bladder dysfunction during streptozotocin-induced diabetes in the rat using an in vitro whole bladder preparation.. *J Urol.* 1987 Nov;138(5):1279-84.
- 265.** Luheshi GN, Zar MA. Presence of non-cholinergic motor transmission in human isolated bladder. *J Pharm Pharmacol.* 1990 Mar;42(3):223-4.
- 266.** Bo XN, Burnstock G. The effects of Bay K 8644 and nifedipine on the responses of rat urinary bladder to electrical field stimulation, beta,gamma-methylene ATP and acetylcholine. *Br J Pharmacol.* 1990 Oct;101(2):494-8.
- 267.** Longhurst PA, Brotcke TP, Leggett RE, Levin RM. The influence of streptozotocin-induced diabetes mellitus on the sensitivity of rat urinary bladder body and base strips to changes in extracellular calcium. *Gen Pharmacol.* 1992 Jan;23(1):83-8.

- 268.** Latifpour J, Gousse A, Kondo S, Morita T, Weiss RM. Effects of experimental diabetes on biochemical and functional characteristics of bladder muscarinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Jan;248(1):81-8.
- 269.** Gonulalan U, Kosan M, Hafez G, Arioglu E, Akdemir O, Ozturk B, Gur S, Cetinkaya M. The effect of diabetes mellitus on α 1-adrenergic receptor subtypes in the bladder of rats. *Urology.* 2012 Oct;80(4): 951.e9-16.
- 270.** Hunter KF, Moore KN. Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult (CE). *Geriatr Nurs.* 2003 May-Jun;24(3):138-45.
- 271.** Liu G, Daneshgari F. Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jun;288(6): F1220-6.
- 272.** Coelho A, Lopes TA, Gillespie J, Cruz Francisco. Beta-3 adrenergic receptor is expressed in acetylcholine-containing nerve fibers of the human urinary bladder: An immunohistochemical study. *Neurourol Urodyn.* 2017 Nov;36(8):1972-1980.
- 273.** Koşan M, Hafez G, Oztürk B, Ozgünes O, Gür S, Cetinkaya M. Effect of urothelium on bladder contractility in diabetic rats. *Int J Urol.* 2005 Jul;12(7):677-82.
- 274.** Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R, Kurita Y, Ozono S. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008 Jun;377(4-6):473-81.
- 275.** Barendrecht MM, Frazier EP, Vrydag W, Alewijnse AE, Peters SL, Michel MC. The effect of bladder outlet obstruction on alpha1 and beta adrenoceptor expression and function. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(4):349-55.
- 276.** Yamamichi F, Shigemura K, Behnsawy HM, Yamashita M, Shirakawa T, Fujisawa M. Beta-3 adrenergic receptors could be significant factors for overactive bladder-related symptoms. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1;8(9):11863-70. eCollection 2015.
- 277.** Masunaga K, Chapple CR, McKay NG, Yoshida M, Sellers DJ. The β 3-adrenoceptor mediates the inhibitory effects of β -adrenoceptor agonists via the urothelium in pig bladder dome. *Neurourol Urodyn.* 2010 Sep;29(7):1320-5

278. Magadmi RM, Alsulaimani MA, Al-Rafiah AR, Ahmad MS, Esmat A. Carvedilol Exerts Neuroprotective Effect on Rat Model of Diabetic Neuropathy. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 13; 12: 613634.



