

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

**OOFEREKTOMİ VE PARSİYEL MESANE ÇIKIM  
OBSTRUKSİYONU MODELLERİNDE İZOLE RAT  
DETRUSÖRÜNDE GAP JUNCTION EKSPRESYONU VE  
ANTİMUSKARİNİKLERLE, GAP JUNCTION İNHİBİTÖRÜ  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET BABAOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ZAFER AYBEK**

**DENİZLİ-2010**

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

**OOFEREKTOMİ VE PARSİYEL MESANE ÇIKIM  
OBSTRUKSİYONU MODELLERİNDE İZOLE RAT  
DETRUSÖRÜNDE GAP JUNCTION EKSPRESYONU VE  
ANTİMUSKARİNİKLERLE, GAP JUNCTION İNHİBİTÖRÜ  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET BABAOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ZAFER AYBEK**

Bu tez Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafınca  
2009TPF014 proje numarası ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ-2010**

Prof.Dr.Zafer AYBEK danışmanlığında Dr. Mehmet BABAOĞLU tarafından yapılan “Ooferektomi ve Parsiyel Mesane Çıkım Obstruksiyonu Modellerinde İzole Rat Detrusöründe Gap Junction Ekspresyonu ve Antimuskariniklerle, Gap Junction İnhibitörü Etkilerinin Araştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Ö.Leyent TUNCAY

ÜYE Prof. Dr. Zafer AYBEK

ÜYE Prof.Dr.Zafer SİNIK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../...../.....  
T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması aşamasında her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zafer Aybek'e, yetişmemde büyük katkıları olan değerleri hocalarım Sayın Prof. Dr. Ömer Levent Tuncay'a, Sayın Prof. Dr. Tahir Turan'a, Sayın Prof. Dr. Zafer Sımk'a, Sayın Doç. Dr. Saadettin Yılmaz Eskiçorapçı'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cenk Acar'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Ersin Zümrütbaş'a,

Tezimin deney aşamasında birlikte çalıştığımız Farmakoloji A.B.D. öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. F. Funda B.Hatip'e, Dr. Nermin Bölükbaşı'na, Fizyoloji A.B.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Vural Küçükata'y'a, veteriner hekim Barbaros Şahin'e ve farmakoloji ve fizyoloji A.B.D. araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan Dr. Cihan Toktaş ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yetişmem ve okumamda büyük emekleri olan annem ve babam'a, birlikteliğimizden itibaren her zaman yanımda bana destek olan sevgili eşim Ayten Babaoğlu ve canım oğullarıma teşekkürlerimle.....

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>MESANE ANATOMİSİ</b> .....	3
Mesane Yapıları.....	3
Mesane Komşulukları .....	4
Mesane Arteriyal Dolaşımı .....	4
Mesane Venöz Drenajı .....	4
Mesane Lenfatik Drenajı .....	4
Mesane İnervasyonu .....	5
Mesane Histolojisi .....	5
Çok Katlı Değişici Epitelyum .....	5
Mesane Fizyolojisi ve Farmakolojisi .....	5
<b>MESANE DÜZ KASI</b> .....	6
Mesane Düz Kası Özellikleri .....	6
Düz Kas Morfolojisi .....	6
Detrusör Düz Kası Kasılma Zinciri .....	7
<b>MESANE DUVARI</b> .....	7
Mesane Duvarı Stroması .....	7
Mesane Duvarı Kollojeni .....	7
Mesane Duvarı Elastini .....	8
Mesane Duvarı Matriksi .....	8
Mesane Duvarı Kan Damarları .....	8
Ürotelyum .....	8
<b>ALT İDRAR YOLLARININ NÖRAL KONTROLÜ</b> .....	9
Parasempatik Yollar .....	9
Sempatik Yollar .....	9
Somatik Yollar.....	9

<b>Afferent Yollar .....</b>	<b>10</b>
<b>İşeme Fizyolojisi .....</b>	<b>10</b>
<b>FARMAKOLOJİ .....</b>	<b>11</b>
<b>Kolinerjik mekanizma.....</b>	<b>11</b>
<b>Muskarinik Seçicilik .....</b>	<b>12</b>
<b>AŞIRI AKTİF MESANE.....</b>	<b>12</b>
<b>Tanım .....</b>	<b>12</b>
<b>Aşırı Aktif Mesane ve Detrusör Aşırı Aktivitesi ile İlişkili Teoriler.....</b>	<b>12</b>
<b>Aşırı Aktif Mesane Prevalansı.....</b>	<b>14</b>
<b>Aşırı Aktif Mesane Tedavisi.....</b>	<b>14</b>
<b>Oksibutin.....</b>	<b>16</b>
<b>ALT ÜRİNER SİSTEM FONKSİYONU VE MENOPOZUN ETKİLERİ..</b>	<b>17</b>
<b>Östrojenler .....</b>	<b>18</b>
<b>GAP JUNCTIONLAR.....</b>	<b>19</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>37</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>38</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ.....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>

## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1</b> Dokulardaki muskarinik repetör dağılımı.	<b>11</b>
<b>Tablo-2</b> Tüm grupların 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>23</b>
<b>Tablo-3</b> Kontrol ve ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>24</b>
<b>Tablo-4</b> Kontrol grubu ve MÇT gruplarının 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>24</b>
<b>Tablo-5</b> Kontrol ve MÇT+Ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>25</b>
<b>Tablo-6</b> Ooferektomi ve MÇT gruplarının 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>25</b>
<b>Tablo-7</b> Ooferektomi ve MÇT+Ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>26</b>
<b>Tablo-8</b> MÇT ve MÇT+Ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$ GA ve oksibutinine verdiği cevaplar	<b>26</b>

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil-1</b> Konneksin 43 bantları	<b>27</b>
<b>Şekil-2</b> Gruplara göre Konneksin 43 salınım grafiği	<b>27</b>



## KISALTMALAR

- AAM** – Aşırı aktif mesane  
**Ca** – Kalsiyum  
**cm/H<sub>2</sub>O** – santimetre/su  
**DAG** -- Diaçilgliserol  
**GA** – Glycyrrhetic asit  
**GAG** - Glikozaminoglikan  
**gr** -- Gram  
**IP<sub>3</sub>** -- İnositoltrifosfat  
**kDa** - Kilodalton  
**MÇT** – Mesane çıkım tıkanıklığı  
**ml** -- Mililitre  
**mg** -- Miligram  
**nm** -- nanometre  
**Oxy** – Oksibutinin

## GİRİŞ

Aşırı aktif mesane tanımı, artmış işeme sıklığı ve/veya sıkışma ve/veya sıkışma inkontinansı ile seyreden ve bu semptomları açıklayabilecek lokal patolojik veya metabolik neden bulunmayan semptomatolojik bir tanımdır (1). Aşırı aktif mesane %12-17 arasında görülür ve yaşla insidans artar. Etyopatogenez çoğunlukla net olarak açıklanamamaktadır ve ek olarak sistemin otonom sinir sistemi ile yoğun ilişkisi nedeniyle buna yönelik tedavilerde istenmeyen sistemik yan etkiler sık görülmektedir (2). Son 3 dekattır antimuskarinikler aşırı aktif mesane tedavisinde ana gruptur. Son 10 senedir etkinliği arttırmadan kullanılabilirliği arttırmak üzerine çalışmalar yapılmıştır. İnsanlarda normal mesane kontraksiyonu detrusör kasında muskarinik reseptörlerin asetilkolinle uyarılmasıyla olur. Organ ve reseptör subtip selektivitesi ilaçların özelliğini ve farmakokinetiğini belirler. Antimuskariniklerin yan etkilerinin çoğu mesane dışı organlardaki muskarinik reseptör inhibisyonuna bağlıdır (3). 236 kadında yapılmış olan bir çalışmada hastaların sadece %18.2'si 6 ay sonunda tedaviye devam etmiştir. Tedaviyi bırakma nedenleri ise tedavi etkinliğinin az olması ve ilaç yan etkileridir (4). Detrusör aşırı aktivitesinde halen kullanılan ajanların yan etkilerinin fazla olması ve istenilen inhibitör etkinin elde edilememesi nedeniyle, alternatif tedavi seçeneği sunmak amacıyla yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (2).

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi, sıkışma, sık idrara çıkma ve sıkışma tipi idrar kaçırma gibi semptomları düzeltir (5). Östrojen azalması ürogenital atrofi ile sonuçlanır. Ürogenital atrofinin de mesane üzerine mesane duvarında kollajen artışı, azalmış mesane epitel kalınlığı, artmış parasempatik duyarlılık ve azalmış beta sempatik aktivite gibi etkileri vardır (6). Yine östrojen yoksunluğu mesane innervasyonunda belirgin değişikliğe neden olup, sinir liflerinde %65 oranında azalmaya yol açtığı saptanmıştır (7).

Oofektomi yapılmış rat mesanelerinde morfolojik olarak, intersellüler boşlukların yaygınlaştığı, myofilament ve hücreler arası bağlantıların dağılımının bozulduğu ve kollojende artış ve düz kaslarda atrofi gözlenmiştir (5). Detrusörün diğer düz kaslara oranla daha düşük elektriksel eşleşmesi vardır. Bu özellik dolmuş esnasında senkron düz kas hareketlerini engellemek için detrusörün normal özelliği olabilir. Morfolojik olarak hücreler arası bağlantı yerleri (Gap junction) gösterilememiştir. Hücresel eşleşme özelliklerindeki değişiklik, instabil yada yaşlı mesanelerdeki gibi inhibe edilemeyen kasılmalara yol açabilir (8).

Gap junction'lar komşu hücreler arasında bağlantı noktalarıdır, iyon transferi ve elektriksel ileti geçişini kolaylaştırır. Son zamanlarda unstabil mesane ve gap junction arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Gap junction yapısal proteini olan Konneksin-43 normal mesanede yokken unstabil mesanede ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Artmış Konneksin-43 ekspresyonu unstabil mesanede artmış gap junction sayısını gösterir (9).

Mesane çıkım tıkanıklığı oluşturularak detrusör aşırı aktivitesi oluşturulan ratlarda yapılan bir çalışmada gap junction blokörü olan 18 alfa glycyrrhetic asit, mesane kontraksiyonlarını inhibe etmiş ve bazal mesane basıncını düşürmüştür. Mesanede gap junction ile olan hücreler arası iletişimin engellenmesi unstabil mesanede yeni bir tedavi yolu olabilir (10).

Literatürde hipoöstrojenik modellerde gap junction ekspresyonunun araştırıldığı çalışmalara rastlayamadık. Bu nedenle çalışmamızda mesane çıkım tıkanıklığı ve ooferektomi modellerinde gap junction ekspresyon oranları ve antimuskariniklerle, gap junction blokörlerinin detrusör kontraksiyonu üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### MESANE ANATOMİSİ

Mesane, içi boş müsküler bir kesedir. Yetişkinde boş mesane simfisis pubisin arkasında, büyük ölçüde pelvik bir organ görünümündedir. Çocuklarda daha yukarda lokalizedir (11,12). Mesane doldukça pelvis majre doğru yukarı çıkar ve kolaylıkla ele gelebilir veya perküsyon yapılabilir (12,13). Mesane mukozası trigon bölümü hariç müsküler duvarına zayıf olarak bağlıdır. Boş mesanede mukozada katlantılar ve rugalar yer alır. Trigon kısmı ise daima düzdür, çünkü mukoza burada müsküler duvara sıkıca bağlıdır. Bayanlarda mesanenin süperior ve uterusun anterior yüzeyi peritonla kaplıdır. Peritonun vezikouterin poşu mesane ile uterus arasında uzanır. Erkeklerde mesane, mesane boynu hariç gevşek ekstraperitoneal yağ dokusu içerisinde nisbeten daha serbesttir. Mesane boynu ise puboprostatik ligament ile sıkıca askıya alınmıştır. (12).

Mesanenin dört yüzeyi vardır; süperior yüzey, iki inferolateral yüzey ve posterior yüzey. Inferolateral yüzeyi levator ani kasını örten fasiya ile ilişkilidir. Posteroinferior yüzeyine fundus (base) denir. Fundus bayanlarda vajina anterior duvarı ile yakın komşulukta iken erkeklerde rektum ile bağlantılıdır. Anterior kenarına apeks denir ki, nde simfisis pubisin üst kenarını işaret eder. Inferior kısmına ise mesane boynu denir. Peritonun median umblikal kıvrımı mesane apeksinden umblikus sperioruna doğru uzanır ki, bu kıvrım embriyonik urakus artığıdır ve medial umblikal ligament tarafından oluşturulur (12).

### Mesane Yapıları

Mesane duvarı esas olarak detrüsör kası denen düz kastan oluşmuştur. Kaslar dışta longitudinal, orta sirküler ve ite longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur ve birçok yöne dağılırlar. Mesane boynuna doğru bu üç kas tabakasının lifleri istemsiz internal sfinkteri oluştururlar (12). Internal sfinkter gerçek bir dairesel sfinkter değildir, üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne doğru giden detrsrn birbirlerine yaklaşan i içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (13).

Mesane boynundaki bu kas lifleri erkeklerde prostat stroması bağ dokusuyla devamlılık gösterirken, bayanlarda üretra duvarındaki kas lifleriyle devamlılık gösterirler. Mesane mukozası transizyonel epitel ile kaplı ve önemli derecede gerilebilme özelliğine

sahiptir. Üreter orifisleri ve internal üretral orifis trigonun köşelerinde yer alırlar. Üreterler mesane duvarını inferomedial yönden geçerek mesaneye girerler. Mesane içi basınç artışı üreterlerin duvarlarını baskılayarak basıncın üreterlere yansımalarını ve böylece böbrek hasarına neden olabilecek idrar geri kaçışını engeller (12).

### **Mesane Komşulukları**

Erkeklerde mesane posteriorda seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla komşudur. Mesane ile rektum arasında kadınlarda uterus ve vajina yerleşmiştir. Kubbe ve arka yüzeyleri peritonla kaplı olduğundan bu bölgede mesane ince barsak ve sigmoid kolon ile yakın komşuluk içindedir. Hem erkek hem de kadınlarda mesane simfisis pubisin arka yüzüne komşu olup, dolup gerildiğinde alt karın duvarıyla temas halindedir (13).

### **Mesane Arteriyal Dolaşımı**

Mesaneyi besleyen esas arterler internal iliyak arterin dallarıdır. Umblikal arterlerin dalları olan süperior vezikal arterler mesanenin anterosüperior bölümünü beslerler. Erkeklerde internal iliyak arterlerin dalları olan inferior vezikal arterler mesanenin fundus bölümünü beslerler. Bayanlarda vajinal arterler inferior vezikal arterlerin yerini alır ve mesane posteroinferior bölümüne dallar gönderirler. Obturator ve inferior gluteal arterler de mesaneye küçük dallar gönderirler (12,13).

### **Mesane Venöz Drenajı**

Mesanenin venleri arterlere eşlik ederek internal iliyak venlere dökülürler. Erkeklerde prostatik pleksus ile birleşen vezikal venöz pleksus mesane ve prostat fundusu, seminal veziküller, duktus deferensler ve üreterlerin inferior son kısmının drenajını alır. Vezikal venöz pleksus esas olarak inferior vezikal venler üzerinden internal iliyak venlere drene olur, fakat sakral venler vasıtasıyla vertebral venöz pleksusa da dökülebilir. Bayanlarda venöz pleksus mesane boynu ve üretranın pelvik bölümünü drene eder (12).

### **Mesane Lenfatik Drenajı**

Mesanenin süperior kısmının lenfatik damarları eksternal iliyak lenf nodlarına drene olurken, inferior kısmının lenfatikleri internal iliyak lenf nodlarına drene olurlar. Mesane boyununun bazı lenfatikleri sakral veya ana iliyak lenf nodlarına drene olurlar (12).

## **Mesane İnervasyonu**

Mesane parasempatikleri pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4) gelir. Detrüsör kasına motor dallar verir ve internal sfinkteri inhibe ederler. Bu yüzden gerilim ile bu sinir lifleri stimüle olunca mesane kontrakte olur, internal sfinkter gevşer ve üretraya doğru idrar akımı olur. Mesane sempatikleri T11, T12, L1 ve L2 sinirlerinden gelir. Mesaneyi inerve eden sinirler, sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşan vezikal sinir pleksusunu oluştururlar. Mesanenin duyuşal sinir lifleri viseraldir ve aşırı distansiyon sonucu oluşan ağrıyı iletir (12).

## **Mesane Histolojisi**

Mesane mukozası değişici epitel ve bağ dokusunun yaptığı lamina propria'dan oluşur. Lamina propria'yı örgü biçiminde yoğun düz kas tabakası sarar. Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene uzanır. Bu hücreler genellikle polipoid ve çift çekirdeklidirler. Epitel gerildiğinde epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaşıır (11).

## **Çok Katlı Değişici Epitel**

Mesane epiteli çok katlı değişici epitel niteliğindedir. Gerilmeye son derece dayanıklı olan bu epitel, renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin bütün bölümlerini döşer. Mesanenin gerilme derecesine bağlı olarak hücrelerin şekilleri ve hücre katı sayısı değişiklik gösterir. Mesane boşken, epitel 4-7 hücre sırasından oluşur. Bazal hücreler küboid, orta sıradaki hücreler poligonal ve yüzeydeki hücreler geniş ve yuvarlak yüzeylidir. Bu hücrelerin çoğu iki nükleus içerir. Mesane dolu iken epitel 2-3 hücre sırasından oluşur. Orta ve üst sıradaki hücreler hafifçe yassılaşımıştır. Lamina propria'nın bağ dokusu içinde birkaç mukus salgılayan beze rastlanabilir. Lamina propria'nın derin bölümü submukoza olarak kabul edilebilir. Tunika muskularis içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal seyirli kas liflerinden oluşur. Adventisya, çok miktarda damar ve sinir içeren fibroelastik doku özelliğindedir. Adventisya dışında mesaneyi periton gevşekçe sarar (14).

## **Mesane Fizyolojisi ve Farmakolojisi**

Mesane düz kas hücrelerinin kasılma özellikleri hem idrar depolaması hem de idrar atılımı için uygun yapıdadır. Mesane düşük fizyolojik bir hız ile doldurulduğunda intravezikal basınç 10cm H<sub>2</sub>O'un altında kalmaktadır (15). İntravezikal basınç ile mesane

boyutu arasında ilişki vardır ve bu da mesane duvar gerilimini etkilemektedir. Duvar geriliminin artması mesane afferent sinirlerini uyararak mesane doluluğunun algılanmasını sağlayabileceği gibi, istemsiz mesane kasılmalarına da yol açabilir. Düz kastan ayrı olarak insan mesanesi kabaca %50 kollajen ve %2 elastinden oluşur. Yaralanma, obstrüksiyon ya da denervasyon durumunda, kollajen içerik artar (16). Kasılabilir protein içeriği kollajen içeriğini aştığı zaman, aşırı gerilebilme özelliği kazanılır (komplians, uyum). Kollajen konsantrasyonu arttığında ise aksine uyum azalır (8).

## **MESANE DÜZ KASI**

### **Mesane Düz Kası Özellikleri**

Düz kasın birkaç genel özelliği vardır:

1- Düz kas, özel noktalarda birleşen birçok küçük, işsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Düz kas hücreleri aktin ve miyozin içerirler, fakat bu proteinler düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Bunun yerine, her düz kas hücresi kontraktıl proteinlerin oluşturduğu değişik dağılımlardaki matrikslerden meydana gelir ve bunlar komşu hücreler arasındaki birleşme komplekslerinde plazma membranlarına bağlanırlar.

2- Düz kas hücreleri dolaşımdaki hormonlar, nitrik oksit gibi lokal faktörler ya da otonomik sinir aktivitesi tarafından düzenlenebilen sabit bir gerilime sahiptir.

3- Düz kas, çizgili kastan daha kolay uyum sağlayabilir ve çizgili kasa göre daha geniş bir aralıkta uzunluğunu ayarlayabilir (17,18).

### **Düz Kas Morfolojisi**

Mesane duvarındaki düz kas hücreleri merkezi çekirdekleri olan küçük, işsi, mesane gevşediği zaman, uzunluğu birkaç yüz mikrometre, çapı en fazla 5-6 mikrometre olan hücrelerdir. Çizgili kas hücreleri ise yaklaşık 20 kat daha geniş ve binlerce kat daha uzundurlar (19). Düz kasın kendine özgü fizyolojik özellikleri vardır ve özel noktalarda birleşen birçok küçük, işsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Her hücrenin kendi çekirdeği vardır. Mikroskop altında sitoplazmik çizgilenme görülmez, fakat düz kas da çizgili ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin içerir. Ek olarak, bağ dokusu ve komşu düz kas hücrelerinin kasılması sırasında oluşacak gücün iletimine yardım edecek sitoskeletal intermediate filamentler bulunur. Düz kasta Z çizgisi olmasa da, benzer görevi yapan tüm sitoplazmaya dağılmış, ince ve orta boy filamentlerin yapışmasını sağlayan yoğun cisimler vardır (8).

Detrusörün diğer düz kaslara oranla daha düşük elektriksel eşleşmesi vardır. Bu özellik dolmuş esnasında senkron düz kas hareketlerini engellemek için detrusörün normal özelliği olabilir. Morfolojik olarak hücreler arası bağlantı yerleri (Gap junction) gösterilememiştir. Hücresel eşleşme özelliklerindeki değişiklik, instabil ya da yaşlı mesanelerdeki gibi inhibe edilemeyen kasılmalara yol açabilir (8). İzole detrusör şeritleri belli miktarda spontan mekanik aktivite gösterebilir. Küçük memelilerde bu çok daha sık görülür fakat insan detrusör kas şeritlerinde de görülebilir. Gastrointestinal kanalda ve uterusu gözlemlendiği gibi birleşik tetanik kasılmalar normal mesanede hiç görülmez (20).

### **Detrusör Düz Kası Kasılma Zinciri**

Asetilkolin M3-muskarinik reseptörlere bağlanır ve G protein üzerinden fosfolipaz C'yi aktive eder. Fosfolipazın uyarılması, inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretilmesini sağlar. IP3, IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) salınmasına sebep olur, ve DAG plazma membranında bulunan voltaj duyarlı Ca kanallarını düzenler. P2X pürinerjik reseptörler üzerine etki yapan adenozintrifosfat, membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar, bu da voltaj duyarlı Ca kanallarını açan depolarizasyona neden olur. Her ikisi de hücre içine Ca girmesine neden olur. Hücre içi serbest Ca konsantrasyonunun artması kasılmayı tetikler ve cevabı düzenleyen, Ca ile aktive olan potasyum kanalları gibi membranda Ca ile aktive olan kanalları açar (8).

## **MESANE DUVARI**

### **Mesane Duvarı Stroması**

Mesane duvarı stromasının ana bileşenleri, proteoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde yerleşmiş kollajen ve elastindir. Ana hücreler fibroblastlardır. Stroma genellikle, damarlar ve sinirlerin arasını dolduran pasif, mekanizması az bir doku olarak görülür (21)

### **Mesane Duvarı Kollajeni**

Çoğu kas lifleri dışında bağ dokusunda bulunur. Birçok farklı kollajen tipi belirlenmiştir. Mesanede en sık tip I, III ve IV kollajen görülmektedir (22). Uyumu azalmış mesaneler normal mesaneler ile karşılaştırıldığında, bağ dokusu düz kas oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Tip III kollajenin tip I'e oranında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Buna göre, mesanenin azalmış uyumu ve düşük depolama kapasitesi, mesane duvarında



bağ dokusu içeriğindeki değişikliklere, özellikle de artmış tip III kollajene bağlı olduğu iddia edilebilir(8).

### **Mesane Duvarı Elastini**

Elastin lifleri, elastin ve amorf yapıların etrafına yerleşen mikrofibriler yapılardan oluşan amorf yapılardır. Kollajen ile karşılaştırıldığında elastin lifleri mesanede oldukça az görülmelerine karşın mesane duvarının tüm katlarında bulunurlar (23).

### **Mesane Duvarı Matriksi**

Stromada nonfibriller matriks büyük oranda proteoglikan ve sudan oluşan bir jelden meydana gelir. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanların bağlı olduğu glikoproteinlerdir. Proteoglikanların matrikste birleşmesi ile deformasyona maruz kaldığında, viskoz davranabilen sulu bir doku yapısı elde edilir (8).

### **Mesane Duvarı Kan Damarları**

Mesane çok katlı damar ağı içerir ve bunun hem fonksiyonel hem de morfolojik faydaları vardır (24). Subepitelyal damarsal ağlar, idrardan süzülen maddelerin detrüsröz düz kasına temasını engelleyen ürotelyumun bariyer fonksiyonuna katkıda bulunuyor olabilir Ayrıca bunlar epitelyal taşıma fonksiyonunda rol alabileceği gibi, ürotelyal metabolizma için gerekli de olabilir (25).

### **Ürotelyum**

Mesanenin fonksiyonları, idrar depolama, idrar içeriğini muhafaza etme ve uygun zaman aralıklarında işemeye yardımcı olmaktır. Ürotelyumun bütün bu işlevlere katılan fizyolojik fonksiyonları vardır.

Ürotelyum 3 ana katmandan oluşur;

a- Bazal hücre tabakası: 5-10 mikrometre uzunluğundadır.

b- Ara hücre tabakası: 20 mikrometre kalınlığındadır.

c- Şemsiye hücre tabakası: Ürotelyumun iç yüzey tabakasını oluşturur. Bu hücreler vücuttaki en büyük epitel hücreleri olup, boyutları 100-200 mikrometre arasında değişmektedir. Bu hücreler hegzagonal yapıda olup ve genişleyip gerilim altında yüzey alanlarını arttırabilme özelliğine sahiptirler. Şemsiye hücrelerinin yüzeyi glikozaminoglikan (GAG) ile kaplıdır (8).

## **ALT İDRAR YOLLARININ NÖRAL KONTROLÜ**

Alt idrar yollarının nöral kontrolü, parasempatik, sempatik ve somatik sistemlerden oluşan periferik sinirlerin üç takımı tarafından inerve edilir.

1- Pelvik parasempatik sinirler spinal kordun sakral seviyesinden çıkar, mesaneyi uyarır ve üretrayı gevşetir.

2- Lumbar sempatik sinirler mesane gövdesini inhibe ederken, mesane tabanı ve üretrayı uyarır.

3- Pudental sinirler eksternal üretral sfinkteri uyarır.

Bu sinirler afferent (somatik) ve efferent aksonlar içerir (8,26-28).

### **Parasempatik Yollar**

Alt idrar yollarını inerve eden parasempatik preganglionik nöronlar sakral parasempatik çekirdek olarak bilinen sakral ara gri maddenin lateralinde yerleşmiş bir bölgede bulunurlar (26,29-32). Parasempatik preganglionik nöronlar, ventral kök üzerinden uyarıcı taşıyıcı asetilkolin salgılayan periferik ganglionlara ulaşırlar (26). İnsanda parasempatik postganglionik nöronlar pelvik pleksus ile detrusör duvarında yerleşmiştir. Kauda ekuina ya da pelvik pleksus hasarı olan hastalar nörolojik olarak desentralize olabilir, fakat tamamıyla denerve olmazlar. Kauda ekuina hasarında, intramural ganglion seviyesinde afferent ve efferent nöronların iletişimde hasar olabilir (32).

### **Sempatik Yollar**

Lomber spinal korttan çıkan sempatik akım, mesane ve üretraya noradrenerjik uyarıcı ve inhibe edici uyarılar yollar (33). Sempatik sinirlerin aktivasyonu, mesane gövdesinde gevşeme ve mesanede idrar depolanmasını sağlayacak şekilde mesane çıkımı ve üretrada kasılmaya yol açar. Periferik sempatik yollar, sempatik ganglionik zincirden inferior mezenterik ganglion ve hipogastrik sinirler ile pelvik ganglionlara uzanan komplike bir yol izler (34).

### **Somatik Yollar**

Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar (35). Eksternal üretral sfinkter motor nöronları, Onuf çekirdeği olarak bilinen ventral boynuzun lateralinde yerleşmiştir (36). Sfinkter motor nöronları ayrıca

lateral funikulusların lateralinde, ara gri maddenin dorsalinde ve merkezi kanalın dorsomedialinde transvers olarak yerleşmiş dentritik paketlerde de bulunur (37).

### **Afferent Yollar**

Pelvik, hipogastrik ve pudental sinirlerdeki afferent aksonlar, bilgileri alt idrar yollarından lumbosakral spinal korda taşır (28,38,39). Mesane hacmi ve mesane kasılmalarının büyüklüğünü ölçen pelvik sinir afferentleri myelinli (A-delta) ve myelinsiz (C) aksonlar içerir. Nöropatik ve olası inflamatuvar durumlarda, mesane ağrısı ve sıkışma inkontinansına neden olan yeni fonksiyonel afferent yollar oluşturan C liflerinin yeniden yapılanması oluşur. (37)

### **İşeme Fizyolojisi**

Normal işeme, duyuşsal bilgi mesanenin dolduğunu iletteğinde, fiziksel ve sosyal olarak uygun bir zamanda istemli olarak gerçekteşir. İşeme, depolama ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenebilir. Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınç düşük tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınç 0-6 cmH<sub>2</sub>O olup, 15 cmH<sub>2</sub>O' yu aşmamalıdır (40,41). Sıkışma hissi ile birlikte (300 mililitre (ml)) detrüşörü gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi 400-750 ml arasında değişkenlik gösterebilir. İlk doluluk hissi 100-200 ml, doluluk hissi 300-400 ml, acilen boşaltma gereksinimi ve ağrı olarak tanımlanabilen urgency ise 400-500 ml'de hissedilir (41). Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda hipogastrik-pudental (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda (>15 cmH<sub>2</sub>O) pelvik-pudental sinirler aracılığı ile detrüşörün refleks inhibisyonu sağlanır (42). Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duyuşsal lifler ile ince mesane afferentleri (A-delta ve C) arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur. Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür (40). Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik inhibisyon ve parasempatik aktivasyon olur, sonuçta detrüşör kasılır. Normal detrüşör basınçları kadında 30 cm H<sub>2</sub>O'nun altında, erkekte 30-50 cm H<sub>2</sub>O arasındadır (41). İşeme sırasında karın içi basınçta artış olmamalıdır. Normal maksimum akım hızı 15-

20 ml/sn olup hiçbir yaş grubunda 10ml/sn altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidüel idrar kalmamalıdır (37).

## FARMAKOLOJİ

### Kolinerjik Mekanizma

Moleküler klonlamaya göre muskarinik reseptörlerin en az 5 alt türü; farmakolojiye göreyse 4 farklı alt ünitesi vardır (M1-M5). İnsan mesane düz kası M2 ve M3 reseptör alt ünitelerini içerir ve bunların %80'ini M2 reseptörler oluşturur (43). Muskarinik reseptör alt tiplerinin en sık rastlanan lokalizasyonları aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo-1)

**Tablo-1:** Dokulardaki muskarinik reseptör dağılımı.

Reseptör tipi	Yerleşim
M1	Beyin, bezler, sempatik gangliyonlar
M2	Kalp, mesane, düz kas
M3	Mesane düz kas, bezler, beyin
M4	Ön beyin, striatum
M5	Gri madde (beyin)

Her ne kadar reseptör bağlanması ile ilgili çalışmalar insan mesane düz adelesinde M2 reseptörlerinin ağırlıklı olarak (%80) bulunduğunu gösterse de mesane kasılmasının oluşmasında M3 reseptörlerin primer sorumlu olduğuna inanılmaktadır (43,44). M3 reseptörlerinin asetilkolin ile uyarımı inositoltrifosfat hidrolizini, intraselüler kalsiyumun serbest kalmasını ve düz kas kasılmasını idare eder (48). M2 reseptörlerinin birlikte aktivasyonunun, M3 stimülasyonuna verilen cevabın artmasını 3 yolla sağladığı iddia edilir:

- 1- Adenilat siklazı inhibe eder ve bu sebeple detrüsör kasının sempatik olarak uyarılmasını baskılar.
- 2- Potasyum kanallarını inaktive eder.
- 3- Özelleşmiş katyon kanallarını aktive eder.

Muskarinik reseptörler aynı zamanda mesanedeki kolinerjik sinir uçlarında presinaptik olarak da yerleşmiştir (46-48). Presinaptik M1 reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin salınımını kolaylaştırırken (46,47), M2 ve M4 reseptörlerinin aktivasyonu, asetilkolin salınımını inhibe eder (48,49). İnhibitör M2 ve M4 reseptörleri idrar depolaması

süresinde kolinerjik iletiyi baskılar. Buna karşın M1 reseptörleri, boşaltım esnasında ortaya çıkan uzun süreli, yüksek frekanslı sinir uyarıları süresince aktive olurlar ve bu nedenle mesanenin tamamen boşalmasını sağlayan genişletme mekanizmasına katılırlar (46).

### **Muskarinik Seçicilik**

Tedavide, dokuya göre seçicilik, alt birime göre seçicilikten daha önemlidir. Genelde alt üriner sistem disfonksiyonlarında ilaç tedavisinin önünde bulunan tek engel üroselektivitedir (50). Mevcut antikolinerjik ajanların klinik kullanımını sınırlayan nedenler; selektivitenin olmaması ve ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, taşikardi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi klasik periferik antikolinerjik yan etkilerin, sık olarak görülmesidir (8).

## **AŞIRI AKTİF MESANE**

### **Tanım**

Uluslararası Kontinans Derneğinin (International Continence Society, ICS) Standardizasyon Alt Komitesi 2002 'de aşırı aktif mesaneyi (AAM), kanıtlanmış bir infeksiyon yada diğer bir bilinen patoloji olmadan, sıkışma inkontinansı ile birlikte olan/olmayan, ani ve sık sıkışma hissi ve noktüriden oluşan bir sendrom semptomu olarak tanımladı (1)

Aşırı aktif mesane ve üriner inkontinans yalnızca kişinin kendisini değil, yakınlarını da etkileyen sosyal, hijyenik ve psikolojik etkileri olan bir sorundur. AAM'si olan kişilerde idrarı tutamayacak ölçüde sıkışma en sık gözlenen şikâyet olmakta ve bu olguların büyük kısmında sıkışmanın yanı sıra idrar kaçırma da görülmektedir (51,52)

Farkında olunması gereken önemli bir nokta, AAM tanımının klinik bir tanıyı temel alıyor olması ve ürodinaminin dolma fazı sırasında gözlenen anormal detrüör işlevini temel alan daha önceki tanımları tamamlar nitelikte olmasıdır. (3)

### **Aşırı Aktif Mesane ve Detrüör Aşırı Aktivitesi ile İlişkili Teoriler**

Aşırı aktif mesane ve detrüör aşırı aktivitesinin kesin neden ya da nedenleri henüz bilinmemektedir. Bunun sebeplerinden biri, AAM'nin klinik ve semptomatik bir tanı olması ve bu durumun güvenilir hayvan modellerinin geliştirilmesini güçleştirmesidir (3).

Aşırı aktif mesane ve detrüör aşırı aktivitesinin nedenlerine ilişkin olarak 3 ana teori ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki, istem dışı detrüör kasılmalarının ortaya çıkabilmesi için düz kasta bazı değışikliklerin olması gerektiğini ileri süren miyojenik ya da kas ile ilişkili teoridir (53). Buna göre, etiyojisi ne olursa olsun, detrüör kasının kısmi denervasyonu, düz kasın özelliklerini değıştirerek hücreler arasında artmış eksitabilite (uyarım) ve elektriksel bağlantılara yol açar. Detrüör kasının herhangi bir kısmında ortaya çıkan lokal bir kasılma mesane duvarı boyunca yayılarak tüm mesanede koordine miyojenik kasılmalara yol açacaktır. Ayrıca, detrüör aşırı aktivitesinde, kas hücreleri arasında birbirine çok yakın bağlantılar ve ara bağlantıların sayısında artış gibi, kasılmanın detrüör kası boyunca normalde olduğundan daha geniş bir oranda yayılmasını kolaylaştırabilecek tipik değışiklikler gözlenir. Bu durum, detrüör kası hipertrofisine yol açan mesane çıkımı obstrüksiyonlarında ve normal yaşlanma sürecinde gözlenir (54,55).

Nörojenik ya da sinirler ile ilişkili olan ikinci teoride ise, beyin ya da omurilikteki santral inhibitör yollarda oluşan hasarlar ya da mesanedeki periferik afferent sinir uçlarının duyarlı duruma gelmesinin, detrüör aşırı aktivitesini tetikleyen ilkel işeme reflekslerini açığa çıkarabileceğini ileri sürülmektedir. Bu durum beyinde suprapontin inhibisyonu azaltarak detrüör aşırı aktivitesine yol açan veya omurilikteki aksonal yollarda ilkel spinal mesane reflekslerini ortaya çıkaracak bir hasara bağlı olabilir. Beyin hasarı ayrıca, sakral aktivitenin yeniden düzenlenmesine ve C tipi liflerden oluşan mesane afferent nöronları ile tetiklenebilen yeni reflekslere yol açacak sinaptik plastisite mekanizmaları aracılığı ile ya da mesanedeki afferent nöronların aşırı duyarlı duruma gelmesine yol açan mekanizmalar aracılığı ile ilkel işeme reflekslerinin yeniden belirmesine yol açabilir. Bu nedenle multipl skleroz, Parkinson ya da serebrovasküler hastalıklarda nörojenik nedenlere bağlı detrüör aşırı aktivitesi görülebilir. (56)

Üçüncüsü ise, nispeten daha yeni olan ve detrüör kasının modüler olduğunu, diğer bir deyişle dairesel kas alanlarından oluştuğunu ileri süren otonom mesane teorisidir. Toplu olarak miyovezikal pleksus olarak adlandırılan her bir intramural mesane ganglionu ya da interstisyel hücre düğümü ile innerve edilen alan ayrı bir modül olarak tanımlanır. Düğüm ya da modüllerin aktiviteleri arasında senkronizasyon olabilir ve bu da mesane duvarındaki intramural sinir ya da interstisyel hücre ağları aracılığı ile veya kas hücreleri arasında doğrudan iletişim yolu ile ilerleyebilir. Bu teoriye göre, mesanenin normal dolması sırasında işemeye yol açmayan kasılmalar ve fazık sensör akımlardan oluşan otonom bir

aktivite söz konusudur. Patolojik durumlarda bu temel mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler dengeyi değiştirebilir. Sonuçta aşırı miktarda eksitator akım ya da inhibitör akımlarda bir yetmezlik oluşması otonom aktivitenin uygun olmayan bir tarzda artıp detrusör kasının aşırı aktivitesine eğilim oluşturur. Bunun dışında, modüller arasındaki iletişimi arttıran her faktör yine detrusör kasının aşırı aktivitesine eğilim oluşturabilir (57). Özet olarak, AAM ve detrusör aşırı aktivitesinin fizyopatolojisinde mesanenin afferent ve efferent sinir iletim yollarında oluşan hasarlar yer alır. Bunlar arasında, afferent uyarı ile başaııkabilme kapasitesinin azalması, afferent aktivitenin artışı, suprapontin inhibisyonun azalması ve kontraksiyona aracılık etmek üzere salınan mediatörlere karşı duyarlılığın artması, sayılabilir (58).

### **Aşırı Aktif Mesane Prevalansı**

Gerek yurt dışında gerekse ülkemizde AAM ve idrar kaçırmanın sıklığını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu konuda Avrupa'da yapılan en büyük çalışma olan EPIC çalışmasının sonuçlarına göre, AAM sıklığı erkeklerde %10,8, kadınlarda ise %12,8 olup yaşla artma eğilimi gösterdiği görüldü. EPIC çalışmasına göre kadınlar ile erkekler arasında AAM görülme sıklığı açısından her ne kadar bir farklılık saptanmasa da, sıkışma inkontinansı kadınlarda daha sık gözlenmiştir (51).

Türkiye'de üriner inkontinans sıklığını inceleyen farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmında kadınlardaki durum özetlenmiştir. Bu konuda yapılan en geniş çalışmalardan biri, 7807 kadının incelendiği 9 ili kapsayan çalışmadır. Bu araştırmada üriner inkontinans olduğunu belirten olgu oranı %28,3'tür. bu olguların ise %9,3'ü orta veya çok idrar kaçırdığını ifade etmiştir (59). İstanbul'da yapılan postmenapozal kadınlarda üriner inkontinans sıklığını inceleyen bir çalışmaya göre, üriner inkontinans sıklığı %68,8 olarak bulunmuş ve katılımcıların %28,8'i sürekli ped kullanacak ölçüde ciddi üriner inkontinans olduğunu belirtmişlerdir (60).

### **Aşırı Aktif Mesane Tedavisi**

Aşırı aktif mesane klinik bir tanı ve sık görülen bir durum olduğundan ve hem birey hem de toplum üzerindeki çok büyük etkileri olduğundan bu hastaların uygun yöntemler ile araştırılması ve doğru tedavisi önemlidir. Bu hastalarda yapılması gereken temel incelemelere ilişkin algoritma 2004 yılında yapılan 3. Uluslararası İnkontinans

Konsültasyonunda belirlenmiştir (53). Buna göre ayrıntılı ve tam bir anamnez alınmalı, doğrudan fizik muayene ve uygun incelemeler yapılmalıdır. Minimum düzeyde kabul edilen ve mutlaka yapılması gereken incelemeler arasında, bir infeksiyon, hematüri ve glikozüriyi dışlamak amacı ile rutin idrar analizi, ultrasonografik olarak ya da kateterizasyon ile işeme sonrası rezidünün ölçümü, sıklık / hacim çizelgeleri ve yaşam kalitesi anketidir (53).

Aşırı aktif mesane tedavisi, idrar yolu infeksiyonu, mesane taşı ya da diyabet gibi diğer patolojilerin dışlanmasından sonra klinik tanıya göre yapılır. Bu hastalar için ilk tedavi seçenekleri yaşam stili değişiklikleri, pelvis tabanındaki kasların egzersizleri (Kegel egzersizleri), mesane eğitimi ve girişimsel olmayan tıbbi tedavi kombinasyonlarıdır. Tedavinin prensipleri işeme hacminin artırılması (bu şekilde sıklığın ve noktürinin azaltılması), sıkışma hissinin hafifletilmesi ve sıkışma inkontinansı nöbetlerinin azaltılmasıdır (3). Yaşam stili değişiklikleri arasında sıvı kısıtlaması, akşamları meyve ve sebze gibi sulu gıdaların alınmaması, yatmadan yaklaşık 4 saat öncesinden itibaren sıvı alınmaması, evden dışarı çıkmadan ve gece yatmadan önce mesanenin boşaltılması (61), sigaranın bırakılması (62) ve kilo vermek (63), sayılabilir. Mesane eğitiminin amacı istem dışı detrüsör kasılmalarını artmış feedback inhibisyon ile baskılayarak mesane kontrolünün yeniden kazanılmasıdır. Bu şekilde işenen hacim artar ve işemeler arasındaki zaman aralığı uzar, sıklık azalarak işeme paterninde düzelme sağlanır (64). Mesane eğitimi genellikle pelvis tabanındaki kasların egzersizleri ile desteklenir, bu egzersizler ile hastalar, istem dışı bir kasılma olduğunda, yatar pozisyondan oturur, oturur pozisyondan ayağa kalkma pozisyonuna geçildiğinde pelvis tabanını sıkılaştırmayı öğrenirler. Bu durumlarda, istem dışı detrüsör kasılmaları nedeni ile sıkışma hissi ve sıkışma inkontinansı görülebilir. (64)

Oral medikal tedaviler, günümüzde AAM tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Farmakoterapinin amacı AAM semptomlarını normal işemeyi bozmadan ve diğer organları etkilemeden düzeltmektir. Farmakoterapide karşılaşılan en büyük zorluklardan biri detrüsör ve üretrovezikal bileşke kontraktilesinin nörofarmakolojik kontrolü hakkındaki temel bilgi eksikliğimizdir. AAM gibi patolojik durumlarda bu kontrolde oluşan değişiklikler daha büyük bir soru işareti olmaya devam etmektedir. Yine bu konuyla bağlantılı olarak farmakoterapinin önemli problemlerinden biri yan etkileridir. Antimuskarinik ilaçlar AAM'de en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Parenteral enjeksiyonda mesane paralizisi yapacak kadar etkili olmalarına rağmen AAM'de bazı



olguda etkili olamamalarının açıklaması AAM'nin henüz tam anlaşılammış patofizyolojisinde yatmaktadır. (65)

Tüm antimuskariniklerin yan etkileri benzerdir: Bunlar ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi, ürtiker, akomodasyon paralizisi ve SSS etkileridir. En sık görülen ve ilacı bırakmadan sorumlu yan etki ağız kuruluğudur (66). Son 10 senedir etkinliği arttırmadan kullanılabilirliği arttırmak üzerine çalışmalar yapılmıştır. Antimuskariniklerin yan etkilerinin çoğu mesane dışı organlardaki muskarinik reseptör inhibisyonuna bağlıdır. 236 kadında yapılmış bir çalışmada hastaların sadece %18.2'si 6 ay sonunda tedaviye devam etmiş. Tedaviyi bırakma nedenleri tedavi etkinliğinin az olması ve ilaç yan etkileridir (4). Yine tüm antimuskarinik tedavi kontraendikasyonları ortaktır (67). Bunlar şöyle sıralanabilir:

- Dar açılı glokom (tedavi altında olamayan)
- İdrar retansiyonu ya da detrusor yetmezliği
- İntestinal obstrüksiyon ya da atoni
- Miyastenya gravis
- Kardiyak ritim bozuklukları
- Uyumsuz, kontrole gelmeyen hasta

Antikolinergik tedavinin başarısının 1 aydan önce değerlendirilmemesi gerektiği görüşü hakimdir. İlk değerlendirme tedavinin 4 ya da 6 haftasında yapılmalıdır. Hasta izlemi yapılması şartıyla tedavi ömür boyu sürebilir. Teorik olarak antikolinergik ilaçlar kullanıldıkları süre etkilidir ve ilaç kesildiğinde semptomlar geri dönebilir (67).

## **Oksibutin**

Oksibutin hidroklorid nonspesifik, mesane için nonselektif bir antimuskariniktir. 1960' lı yıllarda orjinal olarak ilk önce gastrointestinal hipermobilité tedavisi için kullanılan hızlı salınımlı oksibutin'in daha sonra istemsiz mesane kontraksiyonlarını inhibe ettiği keşfedilmiştir (68). Antimuskarinik aktivitesi mesane için nonselektiftir, dolayısıyla klinik kullanımını sınırlayan özellikle ağız kuruluğu gibi sistemik yan etkilere neden olur (69). Oksibutin bir reseptör alt tip spesifik antagonisttir ve diğerlerine oranla M3 muskarinik reseptöre daha yüksek bir afinite gösterir. Oksibutin aynı zamanda detrusör kası üzerinde direk spazmolitik ve lokal anestejik etkisi de vardır (68). Uzun

süredir kullanılıyor olması ve etkinliğinin iyi bir şekilde ortaya konmuş olması nedeniyle yeni ilaçlar plasebo yanında hızlı salınımlı oksibutin ile de karşılaştırılmaktadırlar (70). Ancak her ne kadar klinik etkinliği iyi ortaya konmuş ise de doz bağımlı antimuskarinik yan etkileri sık görülür. Ağız kuruluğu en sık ve en sıkıntı verici yan etki iken bunu konstipasyon, bulanık görme, göz kuruluğu, üriner retansiyon ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler izler. Oksibutin alt üriner trakta spesifik olmadığından bu sistemik yan etkiler ortaya çıkar. Oksibutin aynı zamanda tükürük salgısını düzenleyen tükürük bezlerindeki M3 ve barsak peristaltizmini düzenleyen barsaklardaki M3 reseptörlerini de inhibe eder. Klinik olarak oksibutin'in tükürük salgısı inhibisyon etkisi detrusör instabilitesi inhibisyonundan daha güçlüdür. Yan etkiler, özellikle de ağız kuruluğu sıklıkla zayıf hasta uyumuna ve hatta tedavinin bırakılmasına neden olacak kadar ağır olur. 6 ayın sonunda hızlı salınımlı oksibutin tedavisi alan hastaların ancak %18-22 si yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edebilmektedir. AAM kronik ve zayıf düşürücü bir hastalık olduğundan ve uzun süreli tedavi gerektirdiğinden etkinlik yanında tolerabilite de önem kazanır (68).

## **ALT ÜRİNER SİSTEM FONKSİYONU VE MENOPOZUN ETKİLERİ**

Alt üriner sistemin ana fonksiyonu dolun fazında istemli olarak mesanede toplanan idrarın işeme fazında yine istemli olarak uygun yer ve zamanında üretradan dışarı atılmasıdır. Bu fonksiyonun gerçekleşmesi için dolun fazında üretral sfinkterik aktivite ile üretra içi basıncının mesane içi basınçtan yüksek, işeme fazında ise etkin detrusör kası kontraksiyonu ile mesane içi basıncının üretra içi basınçtan yüksek olması gerekir. Menopozal dönemde üriner inkontinans ve diğer üriner yakınmalarda belirgin artış olduğu gözlenmektedir. Bu dönemde özellikle artan yaşla gerek mesane gerekse üretral fonksiyon bozulmakta, bunun sonucunda eşzamanlı hem dolun fazı hem de işeme fazı disfonksiyonu gelişmektedir. Menopozal dönemde estrogen yetmezliği üretral ve paraüretral düz kasların adrenerjik uyarıya duyarlılığının azalması sfinkterlerin tonusunun azalmasına yol açmaktadır. Bunun yanında aynı nedenle gelişen mukozal ve vasküler atrofi üretral lümenin kollabe olup kapanma yeteneğinin bozulması ve üretra içi basınç ile fonksiyonel üretra uzunluğunun azalması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca paraüretral kas ve bağ dokusunda gerek yaşa bağlı gelişen dejenerasyon gerekse estrogen yetmezliği sonucu

oluşan atrofi ile mesane boynu anatomik desteği azalmakta ve stres anında hipermobilité gelişmektedir (71).

## **Östrojenler**

Alt üriner sistemin östrojenin etkilerine duyarlı olduğu bilinmektedir. Dişı genital traktıyla aynı embriyolojik kökene sahiptir. Alt üriner sistemde östrojen ve progesteron reseptörleri bulunmuştur (72). Östrojenlerin özellikle adrenerjik sinirlerde uyarılabilme, kas üzerine nöronal etkiler, reseptör yoğunluğu ve duyarlılığı, transmitter metabolizması gibi birçok etkileri mevcuttur (73). Kadın inkontinansından sorumlu olan dokuların östrojene duyarlı olduğu bilinmektedir ve urge üriner inkontinans menapozdan sonra daha sıktır. Postmenapozal inkontinan kadınların, %70'inin inkontinans başlangıcı menapoz başlangıcıyla bağlantılıdır (72).

Mesane, trigon, üretra, vaginal mukozanın epitelial dokularında, uterosakral ligamentlerin destek yapılarında, levator ani kasında, puboservikal fasiada östrojen reseptörleri bulunmuştur. Östrojen bu yapıların hücre maturasyon indeksini artırır. Östrojenin alt genital trakta kollojen metabolizması ve kollojen sentezinde etkisi olduğu bilinmektedir (72). Östrojen azalması ürogenital atrofi ile sonuçlanır. Ürogenital atrofinin de mesane üzerine, mesane duvarında kollajen artışı, azalmış mesane epitel kalınlığı, artmış parasempatik duyarlılık ve azalmış beta sempatik aktivite gibi etkileri vardır (6). Yine östrojen yoksunluğu mesane innervasyonunda belirgin değişikliğe neden olup, sinir liflerinde %65 oranında azalmaya yol açtığı saptanmıştır (7). Postmenapozal kadınlarda eksojen östrojen ürogenital dokularda kollajen yapısını etkiler ve kollojenin miktar ve yapısını değiştirir. Hayvan deneyleri östrojenin kollojen fiberlerinin miktarını azalttığını ve detrusör kasında kas fiberlerinin miktarını arttırdığını göstermiştir. Böylelikle detrusörde ve üretranın kas tabakasında kollojen/kas oranı azalmaktadır (72).

Östrojen işemenin santral nörolojik kontrolünü etkiler fakat kesin etkisi bilinmemektedir. Eksojen östrojen artmış nöromodülatör fonksiyonla bağlantılıdır. Pelvisin sempatik sinir yoğunluğunda artış olur ve nörotropin regulasyonunu etkiler. AAM semptomları olan kadınlarda bu nöromodülatör etki faydalı olabilir ki östradiol spontan detrusör kas kontraksiyonlarının amplitüt ve frekansını azaltır (72).

Östrojenin kontinans mekanizması üzerine etkileri komplekstir. Östrojen kontinansı aşağıdaki mekanizmalarla etkileyebilir;

- üretral direnci arttırarak
- mesane duyarlılık eşiğini arttırarak
- üretral düz kasların alfa adreno reseptör sensitivitesini arttırarak
- detrusör kasının beta adreno reseptör aracılıklı relaksasyonunu arttırarak (74).

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi ile idrar depolama fonksiyonunda düzelmeler olmakta fakat bu etkinin sinirsel veya müküler kompartmana ait olup olmadığı halen tartışılmalıdır (73).

## **GAP-JUNCTIONLAR**

Oluklu bağlantılar (gap junction, nekzus), epitel hücrelerinin çoğunda komşu hücre zarının birbirine çok yakın (2-3 nanometre [nm]) olduğu konumda bulunması ile özelleşmiştir. Oluklu bağlantı birçok epitel dokusunda hücrelerarası alana materyal geçişi olmaksızın, hücrelerin karşılıklı iletişimine olanak veren yapılardır. Hücrelerarası iletişimi sağlayan bu uzantılar karşılıklı olarak hücre zarından 1,5 nm çıkıntı oluştururlar. Her bir çıkıntı hücre zarının çift sıralı lipid tabakası boyunca uzanan 6 adet 26000-30000 moleküler ağırlığında polipeptid alt birimlerinden oluşmaktadır. Oluklu bağlantının alt yapısını oluşturan bu proteinlere konneksin denir ve 6 adet konneksinin bir araya gelerek oluşturdukları hücre çıkıntısı ise konnekson olarak tanımlanır. Komşu hücre zarlarındaki konneksonlar iki hücre arasında 1,5-2 nm çapında bir iletişim kanalı oluşturacak şekilde karşılıklı yer alırlar (75,76). Bu intersellüler kanallar komşu hücreler arasında sitoplazmik devamlılık sağlar ve 1000 dalton'a kadar olan moleküllerin serbestçe geçişini sağlar. Bu moleküllerde cAMP, CGMP, IP3 gibi ikincil mesajcı molekülleri ve düz kasta bulunan potasyum, Ca gibi iyonları içerir. Bu gap junctionların varlığını gösteren moleküler ve biyofiziksel kanıtlar detrusör myositleri arasındaki intersellüler iletişimin mesane fonksiyonunda önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (77).

Oluklu bağlantının alt yapı birimleri olan konneksinler, sıklıkla omurgalılarda görülen, geniş protein ailesidir. Doku veya hücre tipine özel olarak açığa çıktıkları gibi bazı konneksinler örnek olarak konneksin 32 ve konneksin 43 birçok hücre tipinde

görülmektedir. Özellikle konnekin 43 (GJA1 olarak da isimlendirilir) memelilerde en geniş ölçüde açığa çıkan ve en yoğun görülen oluklu bağlantı proteinidir (78).

Üretelial hücrelerde ve lamina propria myofibroblastlarındaki artmış gap junction salınımı inkontinansa neden olan detrusör aşırı aktivitesinden sorumlu olabilir (79). Konneksin ailesinin 12 farklı subüniti vardır. Konneksim 40,43 ve 45 detrusör myositlerinde yer alır ve konneksin 43 ana komponenttir (80). Erişkinlerin mesanesinde spontan aktivite birçok bölgeden kaynaklanmaktadır. Bu da koordinasyonsuzluğa neden olmaktadır. Ek olarak yeni doğanlarda ve spinal kordu kesilenlerde mesane kubbesine yakın bir bölgeden başlayarak koordine bir şekilde tüm mesaneye yayılır. Gap junction blokajı, bu koordine aktiviteyi ortadan kaldırır. Patolojik mesanelerde normal mesanelere göre Ca yayılımının daha hızlı olmasının nedeni üroteliumda konneksin 26 ve lamina propriada konneksin 43 ekspresyonlarının artmasına bağlı olabilir. (79)

Detrusör aşırı aktivitesi mesanenin normale göre daha yüksek uyarılabilirliği olan sık bir klinik problemdir. Ana nedenlerinden birisi parsiyel mesane çıkım tıkanıklığıdır (MÇT) . Aşırı aktivite detrusör inervasyonu ve kas uyarılabilirliğindeki değişiklikler neticesinde nörolojik veya myojenik olarak oluşabilir. Hücreden hücreye iletişim de muhtemel bir mekanizmadır ve konneksin 43 detrusör aşırı aktivitesi gelişiminde önemli rol oynar (80). Konneksin 43 düzeyleri normal mesane detrusöründe düşüktür, parsiyel MÇT sonrası ve aşırı aktif mesaneli hastalarda artar (81). Konneksin 43 transkripsiyon seviyesindeki artış parsiyel MÇT'dan sonraki geçen zamanla koreledir ve maksimum seviyesine 6 hafta sonra ulaşır (80).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu 06/05/2009 tarih ve 05 sayılı onayı alınarak, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Biriminde toplam 28 adet daha önce hiç gebe kalmamış Sprague Dawley cinsi dişi rat üzerinde yapıldı.

### Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Her grupta 7 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazin anestezisi altında grup 1'e yalancı operasyon yapıldı. Grup 2'ye bilateral ooferektomi yapıldı. Grup 3'e dış çapı 1 mm olan kateterle üretral kateterizasyon sonrası alt abdominal insizyon yapılarak mesaneye ulaşıldı, mesane boynu ve proksimal üretra dikkatlice diseksi edildi. Üretra kateter üzerinden gevşekçe bağlanıp kateter alınarak parsiyel obstruksiyon oluşturuldu. Grup 4'e bilateral ooferektomi ve parsiyel mesane çıkım obstruksiyonu aynı seansta uygulandı. Cerrahi sonrası 4 hafta beklendi.

### Organ Banyosu Çalışması

4 hafta sonunda Ketamin ve xylazin anestezisi altında abdominal kavite açılarak mesane çıkarıldı. Mesane etrafındaki dokular uzaklaştırılıp mesane ağırlığı ölçüldükten sonra bekletilmeden içinde krebs solüsyonu (25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 1.22 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 118.3 mM NaCl, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 4.7 mM KCl, 11.1 mM Glukoz) bulunan kaba konuldu. Krebs solüsyonu içinde 2x10 mm boyutlarında mesane kas stripleri hazırlandı. Strip hazırlandıktan sonra mesanenin kalanı -20 °C' de Western Blot analizi için ayrıldı. Kas striplerinin her biri 37 °C'de, içinde %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile devamlı havalandırılan 20 ml krebs solüsyonu içeren Biopac systems Inc. MP35 sistemine bağlı organ banyolarına asıldı. Isı, May WBC 3044-PR heating circulator ile 36.5-37.5 °C arasında tutuldu. Kas striplerine gevşemeleri için 2 gr gerilim uygulanıp 1 saat dinlendirildiler. Bu arada her 20 dakikada bir krebs solüsyonu değiştirildi. İzometrik gerilim değişiklikleri FDT10-A transducer aracılığıyla May amplifer (Polygraphy Commat) kullanılarak MP35 programı yardımı ile kaydedildi. 1 saat sonunda organ banyolarına artan dozlarda karbakol (Sigma-C4382) eklenerek maksimum kasılmayı oluşturan karbakol dozu bulundu. Kas stripinin karbakole verdiği kasılma yanıtının tepe noktası maksimum kasılma olarak alındı ve yanıtlar MP35 programı yardımı ile miligram (mg) olarak ölçüldü. Kas stiplerinde, karbakol sonrası oluşan fazik kontraksiyonların tepe noktaları arasındaki gerim farkı

amplitüd olarak kaydedildi ve iki fazik kontraksiyon arası süre ise frekans olarak hesaplandı. Maksimum kasılma oluştuktan sonra organ banyolarına artan dozlara 18- $\alpha$  glycyrrhetic asit (GA)(Sigma G8503) ve oksibutinin (Sigma- O2881) eklenerek ayrı ayrı kas stripleri üzerine etkileri gözlemlendi. Bu ilaçların oluşturduğu gevşeme maksimum kasılmanın % inhibisyonu olarak değerlendirildi.

### **Western Blot Analizi**

Mesaneler soğuk lizis tamponu (1 M Tris, % 1 SDS (sodyum dodesil sülfat), proteaz inhibitör kokteyli, Complete, Roche Diagnostics, pH 7.4) ile homojenize edildi ve 15 000 g, +4 derecede 10 dakika santrifüj edilerek süpernantantlar elde edildi. Süpernantantların protein düzeyleri Lowry metodu (Lowry OH ) ile belirlendi. Proteinler % 10'luk poliakrilamid jele yüklenerek (her bir kuyucuğa 25  $\mu$ gr olacak şekilde) elektroforetik olarak ayrıştırıldı. Ayrışmadan sonra proteinler yarı-kuru blotter ile jelden PVDF membrana transfer edildi. Transferi takiben PVDF membranlar % 0.1 oranında Tween 20 ve %7 oranında süt tozu içeren Fosfat tamponu (PBS-T) içerisinde +4 derecede gece boyu inkübe edildi. İnkübasyondan sonra membranlar süt tozsuz PBS-T ile 3 kez 15'şer dakika açılı çalkalayıcıda yıkandı. Yıkamadan sonra membranlar konneksine karşı geliştirilmiş fare monoklonal antikoru (1/1000 dilüsyon, Konneksin 43, CXN-6, Santa Cruz) ile oda ısısında 1.5 saat açılı çalkalayıcı ile inkübe edildi. Bu sürenin sonunda membranlar tekrar PBS-T ile 3 kez 15'şer dakika yıkanarak oda ısısında 1 saat süre ile peroxidase-conjugated anti mouse anti serum (1/2500 dilüsyon, Sigma A0168) ile inkübe edildi. Yine bu sürenin sonunda PBS-T ile 3 kez 15'şer dakika yıkandıktan sonra western blot bantları bir luminol reaktifi (sc-2048, Santa Cruz) kullanılarak X-ray film üzerinde görüntülendi. Elde edilen X-ray filmler tarayıcıdan geçirilerek konneksine ait bant yoğunlukları, Adobe Photoshop programı ile analiz edilerek sayısal (yoğunluk/mm<sup>2</sup>) hale getirildi. Kontrol gruplarındaki protein bantlarının yoğunluğu %100 kabul edilerek diğer grupların değerleri kontrolün % si olarak hesap edildi.

### **İstatistiksel Yöntem**

Çalışmada verilerin değerlendirilmesi için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Gevşeme yanıtları arasındaki farkın önemini kontrol için Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki konneksin 43 salınımındaki farkın önemini kontrol için ANOVA kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan ratların ağırlıkları 174 ile 221 gram (gr) arasında idi. Cerrahi sonrası 4. haftada ratların mesaneleri çıkarıldığında MÇT ve MÇT+ooferektomi yapılan gruplarda mesanelerin makroskopik olarak görünümü belirgin hipertrofik saptandı. Ölçülen mesane ağırlıklarının ise MÇT ve ooferektomi+MÇT gruplarında diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derece artmış olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Tüm gruplarda karbakole verilen maksimum kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Grupların gevşeme yanıtları, mesane ağırlıkları ve konneksin 43 salınım düzeyleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2;** Tüm grupların 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

	Kontrol	Ooferektomi	MÇT	MÇT+Ooferektomi
Mesane ağırlıkları (gr)	0.135	0.160	0.609	0.912
Max kasılma (mg)	4774 $\pm$ 863	4252 $\pm$ 1589	5640 $\pm$ 2295	4249 $\pm$ 2004
Oxy gevşeme yanıtı (mg)	901 $\pm$ 455	599 $\pm$ 135	1261 $\pm$ 839	1310 $\pm$ 737
GA gevşeme yanıtı (mg)	3817 $\pm$ 901	3174 $\pm$ 1506	2494 $\pm$ 1235	1961 $\pm$ 1249
Oxy öncesi amplitüd (mg)	512 $\pm$ 274	574 $\pm$ 375	740 $\pm$ 312	913 $\pm$ 579
Oxy sonrası amplitüd (mg)	211 $\pm$ 110	263 $\pm$ 180	287 $\pm$ 109	447 $\pm$ 250
GA öncesi amplitüd (mg)	533 $\pm$ 406	666 $\pm$ 493	864 $\pm$ 427	1072 $\pm$ 613
GA sonrası amplitüd (mg)	458 $\pm$ 401	524 $\pm$ 427	410 $\pm$ 186	541 $\pm$ 339
Oxy öncesi frekans (sn)	0.34 $\pm$ 0.041	0.48 $\pm$ 0.15	0.69 $\pm$ 0.24	0.80 $\pm$ 0.24
Oxy sonrası frekans (sn)	0.46 $\pm$ 0.072	0.59 $\pm$ 0.20	0.83 $\pm$ 0.27	0.91 $\pm$ 0.26
GA öncesi frekans (sn)	0.35 $\pm$ 0.054	0.36 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.19	0.69 $\pm$ 0.25
GA sonrası frekans (sn)	0.37 $\pm$ 0.053	0.41 $\pm$ 0.10	0.55 $\pm$ 0.21	0.76 $\pm$ 0.24
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	99.11 $\pm$ 44.33	109.69 $\pm$ 25.42	167.08 $\pm$ 35.57	127.39 $\pm$ 50.80

Kontrol grubu ile ooferektomi grubundaki yanıtlar değerlendirildiğinde (Tablo 3) oksibutin ve 18- $\alpha$  GA’ya kas stiplerinin verdiği gevşeme yanıtlarında, fazik kontraksiyonların amplitüd ve frekanslarında anlamlı değişiklik saptanmadı.



**Tablo 3;** Kontrol grubu ve ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

	Kontrol	Ooferektomi	p değeri
Max. Kasılma (mg)	4774 $\pm$ 863	4252 $\pm$ 1589	0.318
GA gevşeme yüzdesi	20.44 $\pm$ 7.25	27.7 $\pm$ 8.59	0.165
Oxy gevşeme yüzdesi	80.20 $\pm$ 8.05	82.38 $\pm$ 4.91	0.383
GA amplitüd azalma yüzdesi	16.99 $\pm$ 9.53	24.11 $\pm$ 7.52	0.128
Oxy amplitüd azalma yüzdesi	58.08 $\pm$ 11.68	52.89 $\pm$ 6.88	0.535
GA frekans azalma yüzdesi	6.17 $\pm$ 4.07	13.7 $\pm$ 12.71	0.318
Oxy frekans azalma yüzdesi	32.16 $\pm$ 17.05	23.66 $\pm$ 11.63	0.209
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	99.11 $\pm$ 44.33	109.69 $\pm$ 25.42	0.716

Kontrol grubu ve MÇT grubundaki yanıtlar değerlendirildiğinde (Tablo 4), 18- $\alpha$  GA'nın oluşturduğu gevşeme yanıtında, fazik kontraksiyonların amplitüd ve frekansında MÇT grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede azalma saptandı (p<0,05). Oksibutinine alınan yanıtlarda her iki grup arasında fark saptanmadı.

**Tablo 4;** Kontrol grubu ve MÇT gruplarının 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

	Kontrol	MÇT	p değeri
Max. Kasılma (mg)	4774 $\pm$ 863	5640 $\pm$ 2295	0.535
GA gevşeme yüzdesi	20.44 $\pm$ 7.25	57.24 $\pm$ 7.47	<b>0.001</b>
Oxy gevşeme yüzdesi	80.20 $\pm$ 8.05	73.32 $\pm$ 5.09	0.209
GA amplitüd azalma yüzdesi	16.99 $\pm$ 9.53	50.42 $\pm$ 8.08	<b>0.001</b>
Oxy amplitüd azalma yüzdesi	58.08 $\pm$ 11.68	59.74 $\pm$ 9.87	0.902
GA frekans azalma yüzdesi	6.17 $\pm$ 4.07	21.27 $\pm$ 11.66	<b>0.038</b>
Oxy frekans azalma yüzdesi	32.16 $\pm$ 17.05	22.86 $\pm$ 13.86	0.209
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	99.11 $\pm$ 44.33	167.08 $\pm$ 35.57	<b>0.034</b>

Kontrol grubu ve MÇT+Ooferektomi yapılan gruptaki yanıtların değerlendirilmesinde (Tablo 5), 18- $\alpha$  GA'nın oluşturduğu gevşeme yanıtında, fazik kontraksiyonların amplitüdünde MÇT+ Ooferektomi grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede azalma saptandı (p<0,05). Oksibutinine alınan yanıtlarda ise MÇT+Ooferektomi yapılan grupta oksibutininin oluşturduğu gevşeme yanıtının daha az ve fazik kontraksiyonlar arası frekans azalmasının daha az olduğu bulundu.

**Tablo 5;** Kontrol grubu ve MÇT+Ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

	Kontrol	MÇT+Ooferektomi	p değeri
Max. Kasılma (mg)	4774 $\pm$ 863	4249 $\pm$ 2004	0.259
GA gevşeme yüzdesi	20.44 $\pm$ 7.25	57.36 $\pm$ 12.76	<b>0.001</b>
Oxy gevşeme yüzdesi	80.20 $\pm$ 8.05	67.16 $\pm$ 10.03	<b>0.038</b>
GA amplitüd azalma yüzdesi	16.99 $\pm$ 9.53	49.75 $\pm$ 5.99	<b>0.001</b>
Oxy amplitüd azalma yüzdesi	58.08 $\pm$ 11.68	48.86 $\pm$ 6.43	0.165
GA frekans azalma yüzdesi	6.17 $\pm$ 4.07	13.24 $\pm$ 7.39	0.073
Oxy frekans azalma yüzdesi	32.16 $\pm$ 17.05	14.68 $\pm$ 6.88	<b>0.026</b>
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	99.11 $\pm$ 44.33	127.39 $\pm$ 50.80	0.339

Ooferektomi ve MÇT gruplarının yanıtları değerlendirildiğinde (Tablo 6), MÇT grubunda 18- $\alpha$  GA'nın oluşturduğu gevşeme yanıtının ve fazik kontraksiyonların amplitüdündeki azalmanın anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Oksibutinine ise MÇT grubunda ooferektomi grubuna göre gevşeme yanıtının daha az olduğu saptandı.

**Tablo 6;** Ooferektomi ve MÇT gruplarının 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

	Ooferektomi	MÇT	p değeri
Max. Kasılma (mg)	4252 $\pm$ 1589	5640 $\pm$ 2295	0.318
GA gevşeme yüzdesi	27.7 $\pm$ 8.59	57.24 $\pm$ 7.47	<b>0.001</b>
Oxy gevşeme yüzdesi	82.38 $\pm$ 4.91	73.32 $\pm$ 5.09	<b>0.001</b>
GA amplitüd azalma yüzdesi	24.11 $\pm$ 7.52	50.42 $\pm$ 8.08	<b>0.001</b>
Oxy amplitüd azalma yüzdesi	52.89 $\pm$ 6.88	59.74 $\pm$ 9.87	0.259
GA frekans azalma yüzdesi	13.7 $\pm$ 12.71	21.27 $\pm$ 11.66	0.383
Oxy frekans azalma yüzdesi	23.66 $\pm$ 11.63	22.86 $\pm$ 13.86	0.535
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	109.69 $\pm$ 25.42	167.08 $\pm$ 35.57	0.066

Ooferektomi ve MÇT+ooferektomi gruplarının yanıtları değerlendirildiğinde (Tablo 7), 18- $\alpha$  GA'nın oluşturduğu gevşeme yanıtının ve fazik kontraksiyonların amplitüdündeki azalmanın MÇT+ Ooferektomi grubunda anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Oksibutinine ise MÇT+ooferektomi grubunda ooferektomi grubuna göre gevşeme yanıtının daha az olduğu saptandı.

**Tablo 7;** Ooferektomi ve MÇT+Ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

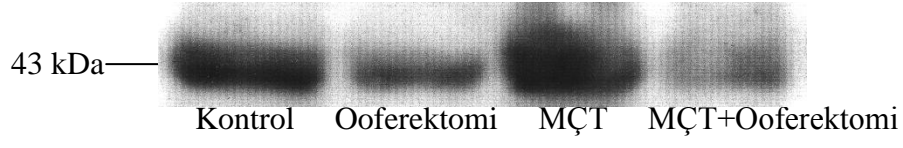
	Ooferektomi	MÇT+Ooferektomi	p değeri
Max. Kasılma (mg)	4252±1589	4249±2004	0.902
GA gevşeme yüzdesi	27.7±8.59	57.36±12.76	<b>0.001</b>
Oxy gevşeme yüzdesi	82.38±4.91	67.16±10.03	<b>0.011</b>
GA amplitüd azalma yüzdesi	24.11±7.52	49.75±5.99	<b>0.001</b>
Oxy amplitüd azalma yüzdesi	52.89±6.88	48.86±6.43	0.620
GA frekans azalma yüzdesi	13.7±12.71	13.24±7.39	1.0
Oxy frekans azalma yüzdesi	23.66±11.63	14.68±6.88	0.73
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	109.69±25.42	127.39±50.80	0.545

MÇT ve MÇT+Ooferektomi gruplarının yanıtları değerlendirildiğinde (Tablo 8), her iki grup arasında parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı.

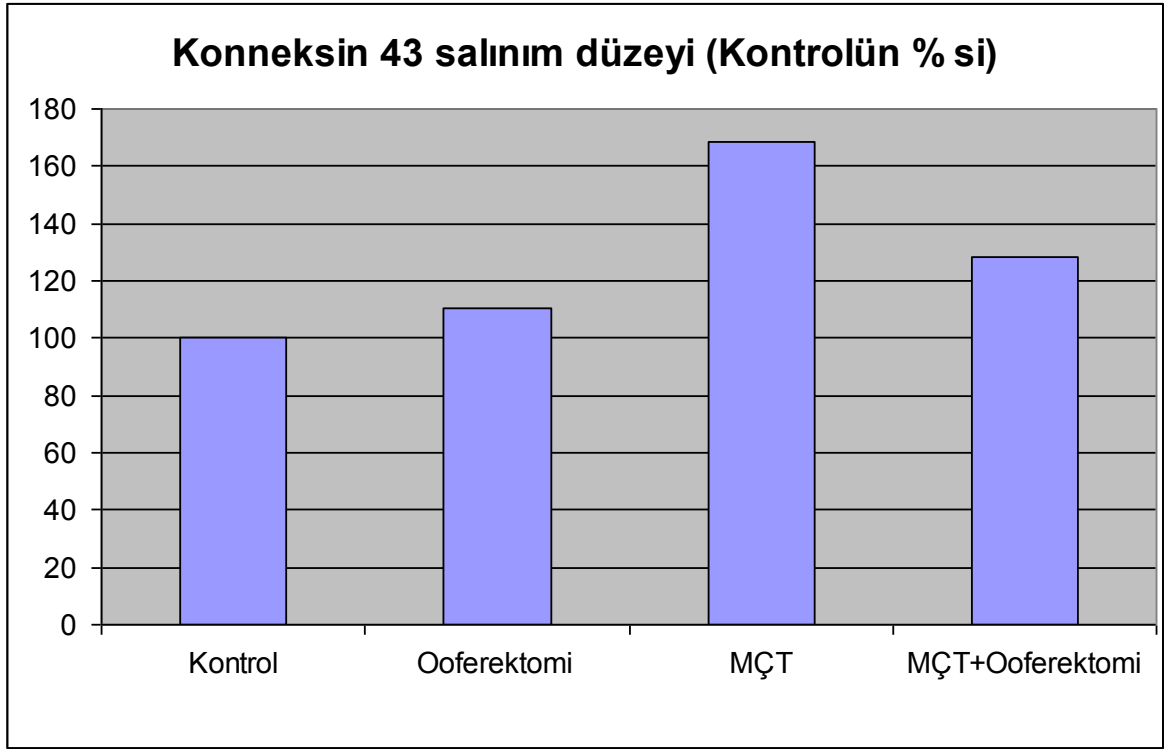
**Tablo 8;** MÇT ve MÇT+Ooferektomi gruplarının 18- $\alpha$  GA ve oksibutinine verdiği cevaplar

	MÇT	MÇT+Ooferektomi	p değeri
Max. Kasılma (mg)	5640±2295	4249±2004	0.259
GA gevşeme yüzdesi	57.24±7.47	57.36±12.76	0.805
Oxy gevşeme yüzdesi	73.32±5.09	67.16±10.03	0.259
GA amplitüd azalma yüzdesi	50.42±8.08	49.75±5.99	0.902
Oxy amplitüd azalma yüzdesi	59.74±9.87	48.86±6.43	0.053
GA frekans azalma yüzdesi	21.27±11.66	13.24±7.39	0.128
Oxy frekans azalma yüzdesi	22.86±13.86	14.68±6.88	0.165
Konneksin 43 salınımı (yoğunluk/mm <sup>2</sup> )	167.08±35.57	127.39±50.80	0.188

Gruplar arasında gap junction salınım miktarlarına bakıldığında, MÇT grubunda gap junction salınımının, kontrol ve ooferektomi gruplarına göre anlamlı oranda artmış olduğu saptandı (p<0,05). Kontrol, ooferektomi ve MÇT+ooferektomi grupları arasında farklılık bulunmadı ve yine MÇT ve MÇT+Ooferektomi grupları arasında da anlamlı fark tespit edilmedi.



**Şekil 1;** Konneksin 43 bantları



**Şekil 2;** Gruplara göre Konneksin 43 salınım grafiği

## TARTIŞMA

İnsanların yaşam süresi artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında popülasyonun %10'unu oluşturan 65 yaş ve üzerindeki kesim, 2030 yılında popülasyonun %20'sini oluşturacaktır. Yaşam süresi arttıkça alt üriner sistem disfonksiyonu ve idrar kaçırma şikâyetleri olan hastaların sayısı da artmaktadır (82). AAM yalnızca prevalansı yüksek bir durum değildir, yaşam kalitesini anlamlı düzeyde etkileyebilir ve topluma maliyeti yüksek olabilir. Bu durum yaşam kalitesini, sosyal, psikolojik, ev ve iş yaşamı, fiziksel ve cinsel yönlerden anlamlı şekilde etkileyebilir. Bir çalışmada, toplumun %21'den fazlasının sık sık tuvalete gitme nedeni ile toplantıları bölmek endişesi taşıdığı, %3'ünün ise mesane kontrolüne ilişkin olarak yaşadıkları sorunlar yüzünden işlerini değiştirdikleri ya da kaybettikleri görülmüştür. Hastaların işin bulunduğu yer, çalışma saatleri, işten çıkış saati ve erken yaşta emeklilik gibi çalışma yaşamı ile ilgili kararlarında sıkışma inkontinansı bir faktör olarak tespit edilmiştir (3). Ne yazık ki pek çok hasta yakınmalarını hekimlerine aktarmadıkları için, giderek artan farkındalık, tanı ve tedavideki gelişmelere karşın, AAM görülme sıklığı gerçekte olduğundan daha az sanılmaktadır. Aslında, bu durumun, yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin diyabetten daha fazla olduğu bulunmuştur. AAM nedeni ile hastalar tuvalete daha sık gittikleri için idrar yolu enfeksiyonu riski artar ve bu hastaların kazara düşme sonrası zarar görme olasılıkları iki kat daha fazladır. Bu düşmeler ise özellikle yaşlılarda tuvalete yetişmek için koşma nedeni ile daha sık olduğundan, kırık riskinde artış söz konusudur. AAM'si olan hastalarda depresyon eğiliminin yüksek olduğu pek çok çalışmada net olarak kanıtlanmıştır. Avrupa'da yapılan bir araştırmada, hastaların %32'si AAM semptomlarının kendilerini depresyonda, %28'i ise çok stresli hissetmelerine neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bireylerin karşılaştığı bu sorunların kombine etkilerinin topluma maliyetinin yüksek olacağı açıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında aşırı aktif mesanenin yıllık maliyetinin tahminen 12.6 milyar Amerikan doları olduğu, maliyet yüksekliği bakımından artrit, inkontinans, pnömoni ya da influenza ve osteoporozdan sonra beşinci sırada geldiği bildirilmiştir (3).

Aşırı aktif mesane tüm dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen ve önemli bir ekonomik yük oluşturan, prevalansı yüksek bir durumdur. Nedeni bilinmediği için tedavinin hedefi hastalığı tedavi etmekten çok semptomları hafifletmektir. İlk akla gelen tedavi seçenekleri, yaşam stilinde yapılacak değişiklikler ve alınacak önlemler, mesane eğitimi ve pelvis tabanı kaslarının egzersizleri gibi konservatif yöntemlerden oluşur. Eğer

ağızdan alınan ilaçlar ile tedavide başarı sağlanamaz ise, mesane içine ilaç uygulamaları, nöromodülasyon ve cerrahi gibi diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmelidir(3).

Sıkışma inkontinansının tedavisinde; antikolinergikler, antidiüretikler, Ca kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar gibi birçok ilaç kullanılmaktadır. Stres üriner inkontinansın aksine sıkışma ve karışık tipteki üriner inkontinansın tedavisi genellikle medikal tedavi ile sağlanır. Antikolinergik ajanlar sıkışma inkontinansın tedavisinde ilk seçenektir. Muskarinik reseptörler üzerinden çalışırlar, parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınımını engellerler ve detrusörün istenmeyen kasılmalarını baskılar ya da ortadan kaldırırlar. Antikolinergik ajanlar detrusör kasını stabilize eder, fonksiyonel mesane kapasitesini artırır, istenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını azaltır, ilk idrar hissini geciktirir ve detrusör kasılmalarının amplitüdünü azaltırlar (82). İdeal bir antikolinergik; mesanenin istenmeyen kasılmalarını önlemeli, normal işemeyi engellememeli ve mesaneye selektif olmalıdır. Aşırı aktif mesanenin tedavisinde kullanılan ve birinci seviyeden kanıt düzeyi olan antikolinergikler tolterodin, trospium, darifenasin, solifenasin, oksibutin ve propiverin'dir. Kontrollü çalışmalarda işeme sıklığı ve üriner inkontinans atakları gibi birçok alt üriner sistem fonksiyonunu iyileştirdiği ortaya konulmuştur. Genel olarak etkinlik %44-74 arasındadır. Ancak mesaneye spesifik olmadıkları için ağız kuruluğu ve konstipasyon gibi antikolinergik yan etkileri vardır (82). Genel olarak antimuskarinikler tersiyer ve kuarterner aminler olarak ikiye bölünebilir. Bunların lipofilitesi, moleküler yükü ve hatta moleküler büyüklüğü farklıdır (tersiyer bileşikler kuarterner ajanlara göre genellikle daha yüksek lipofiliteye ve moleküler yüke sahiptir). Atropin, tolterodin, oksibutin, propiverin, darifenasin ve solifenasin tersiyer aminlerdir. Genellikle gastrointestinal sistemden iyi emilirler ve bireysel fizyokimyasal özelliklerine bağlı olarak santral sinir sistemine geçebilirler. Yüksek lipofilite, düşük molekül büyüklüğü ve düşük yük kan beyin bariyerini aşma olasılığını artırır. Propantelin ve trospiyum gibi kuarterner amonyum bileşikleri iyi emilmez, santral sinir sistemine sınırlı geçer ve santral sinir sistemi yan etkilerinin insidansı düşüktür. Bununla birlikte bulanık görme, kabızlık, taşikardi ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri yine de oluştururlar. (83)

Parsiyel MÇT hayvanlarda detrusör aşırı aktivitesi oluşturmak için deneysel olarak kullanılan yöntemdir ve mesane düz kas kontraksiyonları üzerinde önemli değişiklikler yapar (10). MÇT sonrası oluşan değişikliklerin morfolojik, fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin incelenmesi amacı ile literatüde rat, tavşan, kobay ve domuz gibi farklı türlerde

deney hayvanları kullanılmıştır. Bu türler arasında mesane kapasitesi, kontraktilite özellikleri, kompliyans gibi yapısal ve fonksiyonel farklılıklar olsa da parsiyel obstruksiyon uygulanan tüm deneysel çalışmalarda ortaya çıkan ortak bulgular; mesane kas kütlesinde artış, detrusör kontraktilitesinde progresif azalma ve mesane boşalma yeteneğinin geç dönemde kaybolması olarak bildirilmiştir (84).

Bir haftalık obstruksiyon sonrasında tavşan mesanesinin kütlesi 1.7 gramdan 11 grama kadar artma yeteneğindedir (85). Bir başka çalışmada MÇT yapılan ratlarda global olarak mesane ağırlığı artmış bulunmuştur (86). Christ ve ark. yaptığı çalışmada ise mesanede 5 kat ağırlık artışı saptamıştır (77). Çalışmamızda literatürle paralel olarak MÇT ve MÇT+Ooferektomi yapılan gruplarda mesane ağırlığında anlamlı derece artış saptandı.

Deneysel çalışmalarda MÇT sonrası izole detrusör kasında birkaç fonksiyonel değişiklik bildirilmiştir. Bir çalışmada MÇT sonrası karbakol ve elektriksel alan stimülasyonuna kontraksiyon cevabının arttığı bulunmuştur. Bunun aksine, Mattiasson ve ark. MÇT'dan 6 hafta sonra karbakol duyarlılığında değişim olmadığını ve nörojenik kontraktilitede azalma olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada ise MÇT sonrası 3. ayda elektriksel alan stimülasyonuna kontraksiyon yanıtında kontrol grubuyla arasında fark saptanmamıştır (86). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında karbakole kontraksiyon cevabının değişmediği saptanmıştır.

Oksibutin'in antispazmotik etkileri ve lokal anestetik aktivitesi olan bir antimuskarinik ajandır ve 30 yıldır AAM tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süredir kullanılıyor olması ve etkinliğinin iyi bir şekilde ortaya konulmuş olması nedeniyle yeni ilaçlar plasebo yanında hızlı salımlı oksibutin'in ile karşılaştırılır (70). Çeşitli çift kör kontrollü çalışmalarda günlük 15 mg dozda vakaların %61 ila %86 'sında %50 semptomatik gelişme belirtilerek ilacın etkinliği gösterilmiştir. Orijinal formülasyonu günlük maksimum 20 mg olacak şekilde 3-4 sefer verilen 5 mg'lık doğrudan salımlı oral formdur. Thuroff ve ark. idrar kaçırma ataklarında ortalama %52 ve sık idrar yapmada %33 azalma olduğunu göstermiştir. Yüksek oranda subjektif düzelmeye (%74) rağmen, yan etki insidansında (%70) sekonder olarak anlamlı oranda ilaç bırakma gözlenmiştir. Diğer plasebo kontrollü çalışmalarda idrar kaçırma sıklığında %19 ila %58 azalma gösterilmiştir (6). Wüst ve ark. yaptığı bir çalışmada oksibutin'inin, detrusör kas striplerinde karbakolün oluşturduğu kontraksiyonun doz cevap eğrisini sağa kaydıracağı ve maksimum kasılmayı

azalttığı bulunmuştur. Oksibutininin insan detrusöründe asetilkolin ile oluşturulmuş kontraktıl cevabı baskıladığı da gösterilmiştir (87). Bu çalışmada da oksibutinin kas striplerinin karbakole verdiği kasılma yanıtlarını etkili bir şekilde inhibe etmiştir.

Antimuskarinik ajanların yan etkileri klinik etkinliklerini sınırladığından yeni oral tedavi alternatifleri aranmaktadır. Potasyum kanal açıcıları, Ca kanal blokerleri, ve selektif beta adrenoseptör agonistleri ve gabapentin güçlü yeni tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır (3). Buradan yola çıkarak yaptığımız literatür taramasında MÇT sonrası AAM ile gap junctionların sayısındaki artışı ilişkilendiren çalışmalara rastladık. Ancak menapoz sonrası dönemde kadınlarda AAM görülme sıklığının arttığını bildiren yayınlar olmasına rağmen, seks hormonları ve AAM arasında ilişki olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle hipoöstrojenizm varlığında mesanede gap junction salınımı ve gap junction blokörünün etkisini araştırmayı planladık.

Hücrelerarası bağlantı birimlerinden oluklu bağlantıların (gap junction) hücre gelişiminin ve farklılaşmasının düzenlenmesinde de rolleri olduğu sanılmaktadır. Oluklu bağlantı kanalları birbirlerine komşu hücrelerde, sitoplazmaları birbirine bağlayarak 1 kDa ağırlığına kadar olan küçük moleküllerin hücrelerarası geçişine olanak verir. Böylece komşu hücreleri elektriksel ve metabolik olarak birbirleri ile eşleştirirler (88).

Oluklu bağlantı, konneksin denilen iki yarım kanalın karşılıklı birleşmesinden oluşan 1,5-2 nm çapında bir kanaldan oluşmaktadır. Konneksinlerin da çevresini saran, oluklu bağlantının alt yapı birimini oluşturan 6 adet transmembran proteini konneksinler bulunmaktadır (75). Çoklu gen ailesine ait olan 15 farklı konneksin vardır. Her bir konneksin doku veya hücre tipine özgü belirti göstermekte, organların çoğunluğu ve birçok hücre tipi birden fazla konneksin açığa çıkarmaktadır. Bazı konneksinler birçok hücre tipinde görölmektedir. Konneksinler, bazı dokularda sabit salınım gösterirken, bazı dokularda özellikle hormon denetimi altında olan ovaryum, uterus gibi organlarda dokuya çok özel değişik salınım gösterirler (88).



Konneksin 43 rat ve insan mesane düz kasında en iyi tanımlanan gap junction proteini'dir. Konneksin 43 ekspresyonu MÇT olan ratlarda ve detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda artar (10). Bu nedenle biz de çalışmamızda Konneksin 43 protein ekspresyonu miktarını değerlendirmeyi amaçladık.

Konneksin 43 düzeylerinin akut MÇT'dan (7-9 saat) sonra 4 kat arttığı gösterilmiştir (10). Bu oran 3-6 gün arası 15 kat artar (77). Başka bir çalışmada Konneksin 43 m-RNA ekspresyonunun 2. haftada tepe yaptığı ve 5 kat arttığını saptanmıştır (81). Christ ve ark. parsiyel obstruksiyon sonrası 6. haftada Konneksin 43 m-RNA ekspresyonunda normale göre 75 kat artış göstermiştir (89). Bunun yanında FRAP ve SLDT çalışmaları ile gap junction fonksiyonlarının da parsiyel obstruksiyon sonrası artmış olduğu saptanmıştır (80).

Bu çalışmada; literatürle paralel olarak MÇT grubunda kontrol grubuna göre gap junction salınımının anlamlı derece arttığını bulduk. Ooferektomi yapılan ratlarda ise gap junction salınımında anlamlı bir değişiklik saptamadık ve ooferektominin gap junction salınımı üzerine net bir etkisi olmadığını düşündük.

Ratlardaki AAM modellerinde konneksin 43 'ün aracılık ettiği hücreler arası iletişim artmıştır (77). Bu nedenle gap junction blokerlerinin uygulaması aşırı aktif mesane tedavisinde faydalı olması muhtemeldir (10). Gap junction blokörünün detrusör düz kas hücreleri arasındaki elektriksel ve kimyasal bağlantıyı inhibe ettiği ve senkronize Ca dalgalarını azalttığı gösterilmiştir (90). Guan ve ark karaciğer endotel hücrelerindeki sinyal iletiminin gap junction blokörü ile inhibe edildiğini bildirilmiştir (90). Santicioli ve ark pelviüreteral bileşkedeki elektriksel eşleşmeler üzerindeki gözleminde göstermiştir ki gap junction blokörü hücreler arası elektriksel iletişimi inhibe edebilir (91).

18  $\alpha$  GA (Glycyrrhetic asit) bir gap junction iletim blokörü olarak aktivite gösterir. İntersellüler sinyalleşme gap junctionlara yüksek oranda bağımlıdır ve GA gap junctionları konneksin 43 üretimini bloke ederek inhibe etmez. GA inhibitör etkisini plasma membranındaki bölgelere bağlanarak veya gap junction plaklarındaki bağlantı noktalarının konfigürasyonunu değiştirerek gösterir (10).

GIS'in spontan elektriksel ve mekaniksel aktivitesi Cajal hücresi olarak bilinen özelleşmiş pacemaker hücreleri tarafından oluşturulur. Cajal hücreleri kobay mesane düz kas demetlerinde de bulunmuştur bu pacemaker hücrelerinin aynı zamanda spontan mesane kontraksiyonları oluşturduğu da düşünülmektedir (10). İnterstisyel hücrelerden veya düz

kas hücrelerinden köken alan spontan uyarıların komşu hücelere yayılmak için intakt gap junctionlara ihtiyaç duyar (90). Ancak detrusörün diğer düz kaslara oranla daha düşük elektriksel eşleşmesi vardır. Bu özellik dolum esnasında senkron düz kas hareketlerini engellemek için detrusörün normal özelliği olabilir. Hücresel eşleşme özelliklerindeki değişiklik, instabil yada yaşlı mesanelerdeki gibi inhibe edilemeyen kasılmalara yol açabilir (8).

18  $\alpha$  GA'nın uygulaması spontan mesane kontraksiyonlarının amplitüt ve süresini kısaltır fakat MÇT olanlarda ve intakt mesanelerde kontraksiyonlar arası süreyi değiştirmez. 18- $\alpha$  GA MÇT olan mesanelerde bazal basıncı düşürür, spontan mesane kontraksiyonlarının amplitüdünü inhibe eder (10). Bizim çalışmamızda 18 alfa GA MÇT yapılan gruplarda karbakolle sağlanan kasılma yanıtlarını ve spontan mesane kontraksiyonlarının amplitüdünü diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha fazla inhibe etmiştir.

18  $\alpha$  GA'nın MÇT yapılan mesaneleri intakt mesanelerden daha yüksek düzeyde inhibe etmesinin nedeni 18  $\alpha$  GA'nın artmış sayıdaki gap junctionları inhibe etmesi ile ilgilidir. Bununla birlikte hücrelerarası iletişimlerin gap junction blokörü aracılığıyla inhibisyonu detrusör aşırı aktivitesi tedavisinde potansiyel bir tedavi olabilir. Ancak konneksin 43, 18  $\alpha$  GA'nın hedefidir ve kardiyak myositlerde yoğun bir şekilde ekspres edilir (92). Bu yüzden sistemik olarak kullanmak imkansızdır. Bu nedenle gelecekte daha mesane selektif gap junction blokörlerine ihtiyaç vardır (10).

Reprodüktif hormonlar, özellikle östrojen, pelvik taban fonksiyonları üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Bir kadının yaşamı boyunca meydana gelen hormonal değişiklikler, kadın fizyolojisini birçok yönden etkilemektedir. Menapozun başlamasıyla, östrojen duyarlılığı, santral sinir sistemi ve genital organlarda en yüksek düzeye ulaşarak belirginleşir (6). İnsan ve hayvanlarda üretrada yüksek östrojen reseptör konsantrasyonları saptanmıştır. Östrojen reseptörlerinin kadın mesanesinde trigon bölgesinde yoğunlaştığı bilinmektedir. Östrojenler nöronal sensivite ve nörotransmitter metabolizmasını artırarak üretral mukoza, submukoza, periüretral kollojen doku ve pelvik çatı üzerinde trofik etki gösterirler ve mesane üzerinde alfa adrenerjik reseptörlerin dansite ve sensitivitesini artırarak etkili olurlar (93).

Östrojen çekilmesinin en sık görülen semptomları, sıcak basması, duygudurum değişiklikleri ve duygusal irritabilitedir. Bu santral sinir sistemi semptomları, sistemik östrojen replasmanı ile azalabilir. Östrojen azalması, daha uzun dönemde, osteoporoz ve ürogenital atrofi gibi bilinen diğer sonuçlara yol açmaktadır. Postmenapozal kadınların %80'inde sıcak basmalarının olmadığı, osteoporozun da tüm kadınlarda gelişmediği düşünülmektedir. Buna karşın ürogenital atrofi tüm kadınlarda gelişmektedir. Menopozun ardından hipoöstrojenizm, genitouriner bölgede, vaginal ve üretral mukozada incelme ve diğer kolay fark edilebilen değişikliklerle kendini gösterir. Üretral mukozadaki değişiklikler, neredeyse vaginal mukozadaki değişikliklerle aynı şekilde ortaya çıkar. Artan hipovasküler durumla ilişkili olarak, üretral mukozada incelme ve mukozal kıvrımlarda azalma meydana gelir. İnvaginal östrojen uygulamasıyla bu belirtilerin çoğu hızlı bir şekilde geri dönüşümlüdür. Üretral atrofinin semptomları tipik olarak üretral devaskularizasyona bağlı üretral tonus azalmasıyla ilgilidir. Üretral submukozal vasküler pleksusun, üretral basıncın %30'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Devaskularizasyon üretral tonusta azalmaya neden olur. Bu genellikle acil ve sık idrara çıkma şeklinde kendini gösterir, çünkü tahminen mesane dolarken proksimal üretrada ıslanma olur (6). Liang ve ark. çalışmasında oofektomi yapılan ratların tümünde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış işeme sıklığı saptanmış ve östrojen tedavisi ile işeme sıklığı azalmış ancak oofektomi öncesi paternine geri gelmemiştir (94).

Üriner traktın östrojene cevabı endometrium ve vagen gibi hormonların serum düzeyine bağımlı değildir. Düşük östrojen düzeyi ile işeme disfonksiyonu ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunu ilişkilendiren birçok çalışma vardır ve bu durumların postmenapozal dönemde daha yüksek düzeyde olduğunu gösterirler (7). Literatürde östrojen tarafınca uyarılan birçok fonksiyonel ve yapısal değişiklikten bahseden çalışma vardır. Östrojenin alt genital traktta kollojen metabolizması ve kollojen sentezinde etkisi olduğu bilinmektedir. Postmenapozal kadınlarda eksojen östrojen ürogenital dokularda kollajen yapısını etkiler ve kollojenin miktar ve yapısını değiştirir. Hayvan deneyleri östrojenin kollojen liflerinin miktarını azalttığını ve detrusör kasında kas liflerinin miktarını arttırdığını göstermiştir. Böylelikle detrusörde ve üretranın kas tabakasında kollojen/kas oranı azalmaktadır (72). Morfolojik çalışmalar göstermiştir ki oofektomi mesane kas komponentindeki azalmayı indüklerken östrojen kas komponentini artırır (95).

Hashimoto ve ark. tavşanlarda östrojen eksikliğinde konnektif dokuda azalma olduğu bulmuştur (96). Bunun aksine, Dambros ve ark. ise kollajen ve elastik liflerde azalma olmadığını saptamıştır (97). Normal konsantrasyondaki östrojenin kollajenaz inhibitörlerinin düzeyini arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır (7). Matsumoto çalışmasında östrojen ile tedavi edilen grupta ooferektomi ve kontrol grubuna oranla mesane ağırlığında belirgin artış gözlemiştir. Bu da diğer çalışmalarda bildirilene benzer şekilde mesanedeki fonksiyonel hipertrofiyi işaret edebilir (95). Bizim çalışmamızda ise ooferektomi yapılan ratların mesane ağırlıklarının kontrol grubundan farklı olmadığı bulundu. Diğer yandan östrojenin sinir rejenerasyon cevabını arttırdığı ve hızlandığı bilinmektedir (98). Bilateral ooferektominin ratların mesane duvarındaki sinir liflerinin yoğunluğunda hacimsel olarak azalmaya neden olduğu saptanmıştır (7). Zhu ve ark. ooferektominin elektron mikroskopi ile aksonlarda dejeneratif değişiklikleri indüklediğini belirtmiştir (99).

Östrodiol tedavisinin mesane kontraktilesi üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı immatür tavşanlarda östrojen uygulamasının alfa adrenoreseptörler, muskarinik reseptörler ve detrusör striplerinin epinefrin, betanekol ve ATP cevabında anlamlı artış saptamışlardır. Fakat başka bir grup, matür dişi tavşanlarda detrusördeki muskarinik reseptör bağlayıcı bölgelerde anlamlı azalma göstermişlerdir. Dahası östrojen tedavisi alan ratların izole mesane striplerinde kontrol grubuna göre karbakol duyarlılığında azalma ve elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılan maksimal kontraksiyon cevabında azalma gösterilmiştir. Palea ve ark. yaptıkları çalışmada detrusör kas stripleri, ooferektomize olanlarda, kontrol grubuna ve ooferektomize olup östrojen tedavisi alanlara göre karbakole daha duyarlı saptanmıştır (100). Longhurst ve ark ooferektomize ratlarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sinirsel stimülasyon, ATP, karbakol ve KCL ile uyarılmış mesane striplerinin kontraktil cevaplarında belirgin azalma olduğunu bulmuştur (101). Bizim çalışmamızda ise ooferektomi yapılan gruplarda karbakolün oluşturduğu kasılma yanıtlarında fark tespit edilmedi.

Over hormonlarının sıkı bağlantı birimlerinin boyutlarında ve oluklu bağlantı birimlerinin (gap junction) sayısı ve boyutlarında da değişikliğe neden olduğu ileri sürülmektedir. Uterustaki konneksin salınımının over steroid hormonlarının denetimi altında olduğu, konneksin 43'ün salınımının progesteron ve östradiol ile arttığı ve bunun sonucunda miyometriumdaki düz kas hücre başına düşen oluklu bağlantı birim sayısının da arttığı, laboratuvar hayvanları ve insan üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88).

Ancak mesanede östrojenin gap junctionlar üzerine etkilerini araştıran çalışmalara rastlamadık.

Hipoöstrojenizmin mesanede ki gap junctionlar üzerine olan etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, hipoöstrojenik bırakılan ratlarda konneksin salınımının kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik göstermediğini saptadık. Oofektomi+MÇT yapılan grupta gap junction blokörünün anlamlı düzeyde etkili olmasını ise obstruksiyonun etkisi olduğu ve obstruksiyon varlığında oluklu bağlantılardaki sayısal değişikliğin yanında fonksiyonel değişikliklerin de oluşmasından kaynaklandığını düşündük.

Sonuç olarak oofektominin detrusör aşırı aktivitesi ve mesane gap junctionları üzerine net bir etkisinin olmadığı ve mesane gap junctionları üzerindeki asıl etkili faktörün obstruksiyon olduğu çıkarımına ulaştık

## SONUÇLAR

- 1- Mesane ağırlıkları MÇT yapılan ratlarda anlamlı derecede artmıştı.
- 2- Konneksin 43 salınımında, MÇT yapılan ratların mesanelerinde anlamlı artış saptandı.
- 3- Gap junction blokörü olan 18  $\alpha$  GA obstruksiyon yapılan gruplarda anlamlı ölçüde daha fazla gevşeme yanıtı oluşturdu.
- 4- Ooferektominin konneksin 43 salınımında etkisi yoktu.
- 5- Konneksin 43 salınımındaki artışın asıl nedeni obstruksiyon olarak saptandı.

## ÖZET

Ooferektomi ve Parsiyel Mesane Çıkım Obstruksiyonu Modellerinde İzole Rat Detrusöründe Gap Junction Ekspresyonu ve Antimuskariniklerle, Gap Junction İnhibitörü Etkilerinin Araştırılması

**Mehmet Babaoğlu**

Aşırı aktif mesane yaşla insidansı artan sıkışma ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırma ile birlikte olan bir sendromdur. Tedavisinde ana grup olarak antimuskarinik ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etme oranı düşüktür. Bu nedenle tedavi etkinliğini arttırmak için farklı modaliteler araştırılmaktadır. Bunun için AAM patogenezinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Normal mesane düz kas hücrelerinin etkileşimi azdır. Ancak patolojik durumlarda bağlantı noktalarının arttığı gösterilmiştir ve bu bölgelerin inhibitörü ile mesane düz kas kasılmasının azaltılabildiği gösterilmiştir. Parsiyel mesane çıkım obstruksiyonu ile oluşturulan detrusör aşırı aktivitesi modellerinde, mesane düz kas hücrelerinde konneksin 43 protein ekspresyonunun ve hücreler arası gap- junction bağlantılarının arttığı gösterilmiştir. Bu modellerde antimuskarinik ilaçların ve gap junction blokörünün düz kas kasılmasını inhibe ettiği bulunmuştur. Ancak, mesane düz kas hücreleri arası gap junction miktarındaki değişimler üzerine östrojenin etkilerinin araştırıldığı çalışmalara rastlayamadık. Buradan yola çıkarak parsiyel mesane çıkım obstruksiyonu ve hipoöstrojenik modeller oluşturup, östrojen eksikliğinin mesane düz kas hücreleri arası bağlantı noktalarına ve kasılma özellikleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada; parsiyel MÇT, ooferektomi, parsiyel MÇT ve ooferektomi ile kontrol grubu olmak üzere 4 grup oluşturularak cerrahi sonrası 4. hafta ratlar sakrifiye edildi. Mesaneleri alınarak kas stripleri hazırlandı ve oksibutinin ile gap junction blokörü olan 18  $\alpha$  GA'nın etkileri incelendi. Ayrıca düz kas hücrelerinde konneksin 43 salınımını ölçmek için mesanelerden doku örneği alınarak Western Blot yöntemiyle incelendi. 18  $\alpha$  GA'nın obstruksiyon yapılan gruplarda daha etkili şekilde gevşeme yanıtı oluşturduğu saptandı. Konneksin 43 salınımında ise obstruksiyon grubunda arttığı saptandı. Ooferektomi yapılan ratlarda konneksin 43 salınımında anlamlı değişiklikler saptanmadı.

Sonuç olarak gap junction miktarının obstruksiyon yapılan grupta artmış ve buna paralel olarak gap junction blokörünün bu grupta daha etkili olduğu, ancak ooferektominin mesanede gap junction salınımı üzerine etkisi olmadığı belirlendi.

## SUMMARY

To Investigate The Effects of Antimuscarinics, Gap Junction Inhibitors and Expression of Gap Junction in Rat Detrusor in Oophorectomy and Partial Bladder Outlet Obstruction Models.

**Mehmet Babaoğlu**

Overactive bladder is a sendrom with urge, urge incontinence and it's incidence increases with aging. Antimuscarinic drugs are used as the basic treatment but compliance to the medical therapy is low because of its side effects. Therefore, different treatment modalities are being investigated to increase the efficiency of medical therapy. Thus, the pathogenesis of OAB should be understood better.

Normal bladder cells are not highly interacted with each other. It was shown that the number of gap junctions increase in pathologic conditions. Contraction of bladder smooth muscles can be reduced using the inhibitors of these junctions. In the models of OAB that is created by bladder neck obstruction, it was detected that the expression of connexin-43 protein and intercelluler gap junctions increases. Another finding was that antimuscarinic drugs and gap junctions blockers could reduce the contractility of smooth muscles. But we could not find any study that investigates the effects of estrogen on the changes of the amount of gap junctions. Therefore, we investigated the effects of estrogen deficiency on the gap junctions and the contractility of detrusor muscle by creating partial bladder outlet obstruction and hypoestrogenic models.

In our study we created four groups as partial BOO, oophorectomy, oophorectomy + BOO and control group. We sacrificed all the rats at postoperative fourth week. We prepared muscle strips of the detrusor and investigated the effects of oxybutynin and 18 alpha GA which is a gap junction blocker. Western Blot method was used to measure the level of connexin-43 in the smooth muscle cells. We detected that relaxation effect of 18 alpha GA is more effective in the obstruction group. Connexin-43 expression was increased in the obstruction group, as well. In the oophorectomy group there was not any significant change in the expression of connexin-43.

As a result we detected that obstruction increases the amount of gap junctions so gap junction blockers are more effective in the obstruction group but oophorectomy has no effect in the expreasion of connexin-43.



## KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract Function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn* 2002; 21: 167-178.
2. Aybek Z, Büyükalpelli R, Sarıkaya Ş, Yılmaz A.F, Yıldız S, Aşçı R. İzole rat mesane kası üzerine düz kas gevşetici ajanların etkileri. *Türk Üroloji Dergisi* 1993; 19: 16-20
3. Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol* 2007;17:231-6.
4. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:988-93.
5. Yang X, Li Y, Mao Z, Gu P, Shnag M. Effects of estrogen and tibolone on bladder histology and estrogen receptors in rats. *Chinese Medical Journal* 2009; 122:381-385
6. Davila GW, Ghoniem GM, Wexner SD. Pelvik Taban Disfonksiyonu. Editörler: Seçkin B, Ergen A, Aydur E, İnci K. 1. Baskı, Ankara: Ortadoğu yayıncılık, 2008
7. de Fraga R, Palma P, Dambros M, Riccetto CL, Mandarim-de-Lacerda C, Miyaoka R. Estrogen replacement avoids the decrease of bladder innervations in ovariectomized adult virgin rats: in vivo stereological study. *Int Urogynecol J* 2009; 20: 591-595
8. Walsh PC, Retik AB, Kavoussi LR, Vaughan ED, Novick AC, Wein AJ et al. *Campbell Üroloji*. Editör: Anafarta K, Yaman Ö, 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005
9. Zhang Z, Zhou D, Song B. Gap junctional protein Connexin 43 in rat detrusor muscle with unstable bladder. *Chin Med. J* 2008; 121:1698-1701

10. Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Oda M, Ogawa Y. A gap junction blocker inhibits isolated whole bladder activity in normal rats and rats with partial bladder outlet obstruction. *Biomed Res* 2006; 27:203-9.
11. Junqueira L.C, Corneiro. J, Kelley. R. O. Urinary system Bladder; Basic histology, seventh edition. Indiana: McGraw-Hill Companies, 2005.
12. Moore. K.L. Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1992.
13. Tanagho. E.A, McAninch.J.W. Smith Genel Üroloji. Editör: Kazancı G, 17. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009
14. Eşrefoğlu. M. Genel ve Özel Histoloji: Epitel dokusu, Malatya: Pelikan yayıncılık, 2004
15. Klevmark B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. *Acta Physiol Scand* 1974; 90:565-77.
16. Macarak EJ, Howard PS. The role of collagen in bladder filling. *Adv Exp Med Biol* 1999; 462:215-23
17. Gabella G. The structural relations between nerve fibers and muscle cells in the urinary bladder of the rat. *J Neurocytol* 1995; 24:159-65
18. Brading AF. Cellular biology. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): *In continence*. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999: 57-107.
19. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, de Vente J. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 1996; 71:337-48.

20. Sibley GN. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol* 1984; 354:431-43.
21. Cortivo R, Pagano F, Passerini G, Abatangelo G, Castellani I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol* 1981; 53:134-7.
22. Macarak EJ, Ewalt D, Baskin L, Coplen D, Koo H, Levin R et al. The collagens and their urologic implications. *Adv Exp Med Biol* 1995; 385:173-7
23. Murakumo M, Ushiki T, Abe K, Matsumura K, Shinno Y, Koyanagi T. Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in the human urinary bladder: a scanning electron microscopic study. *J Urol* 1995; 154:251-6.
24. Inoue T, Gabella G. A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. *Cell Tissue Res* 1991; 263:137-43.
25. Hossler FE, Monson FC. Microvasculature of the rabbit urinary bladder. *Anat Rec* 1995; 243:438-48.
26. de Groat WC, Booth AM. Synaptic transmission in pelvic ganglia. In Maggi CA (ed): *The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System*. London, Harwood Academic, 1993; 291-347.
27. Sugaya K, Ogawa Y, Nishizawa O, de Groat WC. Decrease in intravesical saline volume during isovolumetric cystometry in the rat. *Neurourol Urodyn* 1997; 16:125-32.
28. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997; 4:111-25
29. Nadelhaft I, Degroat WC, Morgan C. Location and morphology of parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the cat revealed by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1980; 193:265-81.

30. Morgan C, Nadelhaft I, de Groat WC. The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J Comp Neurol* 1981; 201:415-40.
31. Morgan CW, De Groat WC, Felkins LA, Zhang SJ. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1993; 331:161-82.
32. de Groat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo J. Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. *Prog Brain Res* 1996; 107:97-111.
33. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45:253-308.
34. Kihara K, de Groat WC. Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62:134-42.
35. Konçuy Sivrioğlu, Mesane anatomisi ve işeme fizyolojisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51:16-18.
36. Thor KB, 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; 288:263-79.
37. Örgen S. Oksibutinin, tolterodin ve trospium klorid gibi antikolinergik ajanların intravezikal kullanımının mesane mukozası üzerindeki etkilerinin ve meydana getirdikleri ürodinamik değişikliklerin araştırılması ve karşılaştırılması. *Dicle Üniv. Tıp Fakültesi* 2007
38. De Groat WC. Spinal cord projections and neuropeptides in visceral afferent neurons. *Prog Brain Res* 1986; 67:165-87.
39. Jänig W, Morrison JF. Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. *Prog Brain Res* 1986; 67:87-114.

40. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine. 3th. ed. Woburn: Butterworth- Heinemann, 2001: 191-208.
41. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Eds). Spinal cord medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002
42. Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ, ed. Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 1999: 19-32.
43. Chapple CR, Helm CW, Blease S, Milroy EJ, Rickards D, Osborne JL. Asymptomatic bladder neck incompetence in nulliparous females. Br J Urol 1989; 64:357-9.
44. Andersson KE, Appell R, Cardozo L. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): Incontinence. Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999
45. Harriss DR, Marsh KA, Birrningham AT. Expression of muscarinic M<sub>2</sub> receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. J Urol 1995; 154:1241-1249.
46. Somogyi GT, de Groat WC. Evidence for inhibitory nicotinic and facilitatory muscarinic receptors in cholinergic nerve terminals of the rat urinary bladder. J Auton Nerv Syst 1992;37:89-97.
47. Somogyi GT, Tanowitz M, Zernova G, de Groat WC. M<sub>1</sub> muscarinic receptor-induced facilitation of ACh and noradrenaline release in the rat bladder is mediated by protein kinase C. J Physiol 1996; 496:245-54.

48. Braverman AS, Kohn IJ, Luthin GR, Ruggieri MR. Prejunctional M1 facilitory and M2 inhibitory muscarinic receptors mediate rat bladder contractility. *Am J Physiol* 1998; 274:517-23.
49. D'Agostino G, Barbieri A, Chiossa E, Tonini M. M4 muscarinic autoreceptor-mediated inhibition of <sup>3</sup>H-acetylcholine release in the rat isolated urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:750-756.
50. Andersson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; 50:74-84
51. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50:1306-1314.
52. Tozun M, Ayranci U, Unsal A, Prevalence of urinary incontinence among women and its impact on quality of life in a semirural area of Western Turkey. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67:241-9.
53. Abrams P, Andersson KE, Brubaker L. Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, editors. *Incontinence. 3rd International Consultation on Incontinence*. Paris: Health Publication Ltd., 2005: 1589-1630.
54. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993; 150:1681-1695.
55. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150:1668-1680.
56. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50:36-52.

57. Drake MJ, Mills IW, Gillespie JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001; 358:401-403.
58. Andersson KE, Appell R, Cardozo L. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S editors. *Incontinence. 3rd International Consultation on Incontinence*. Paris: Health Publication Ltd., 2005: 809-854.
59. Dursun P. Türkiyede üriner inkontinansın prevelansı: çok merkezli çalışma. *Ulusal Ürojinekoloji Kongresi*, 2009; P:53
60. Yesiltepe Oskay U, Kizilkaya Beji N, Yalcin O. A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2005; 84:72-8.
61. Swithinbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol* 2005; 174:187-189.
62. Bulmer P, Yang Q, Abrams P. Does cigarette smoking cause detrusor instability in women? *J Obstet Gynaecol* 2001; 21:528-529
63. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003; 110:247-254.
64. Burgio KL. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioral training. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16:4-7.
65. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168:1897-913.
66. Moore KH, Sutherst JR. Response to treatment of detrusor instability in relation to psychoneurotic status. *Br J Urol* 1990; 66:486-90.
67. Tarcan T. Aşırı Aktif Mesane. *Türkiye Klinikleri J. Surg. Med. Sci* 2005; 1:49-55

68. Henry H, Lai MD, Timothy B, Boone MD, Rodney A, Appell MD. Selecting a Medical Therapy for Overactive Bladder. *Rev Urol* 2002; 4:28-37.
69. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995; 6:243-262.
70. Appell RA. Recent clinical studies of new pharmacological agents and their efficacy in the treatment of incontinence. *Rev Urol* 2001; 3:15-18.
71. Yalçın ÖT. Menopozun alt üriner sistem üzerine etkileri. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000:6-10.
72. Quinn SD, Domoney C. The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12:106-13.
73. Batra, Bump RC, Friedman CI. Intraluminal urethral pressure measurements in the female baboon. Effects of hormonal manipulation. *J Urol* 1986; 136:508-11
74. Valeri A, Brain KL, Young JS, Sgaragli G, Pessina F. Effects of 17 beta-estradiol on rat detrusor smooth muscle contractility. *Exp Physiol* 2009; 94:834-46.
75. Dermietzel R, Hwang T.K, Spray D.S. The gap junction family: structure, function and chemistry. *Anat. Embryol* 1990; 182: 517-528.
76. Grümmer R, Reuss B, Winterhager E. Expression pattern of different gap junction Connexins is related to embryo implantation. *Int. J. Dev. Biol* 1996; 40: 361-367
77. Christ GJ, Day NS, Day M, Zhao W, Persson K, Pandita RK et al. Increased Connexin 43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:1241-8.
78. Oyamada M, OyamadaY, Takamatsu T. Regulations of Connexin expression. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1719: 6-23



79. Ikeda Y, Fry C, Hayashi F, Stolz D, Griffiths D. Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(4):1018-25.
80. Li L, Jiang C, Hao P, Li W, Song C, Song B. Changes of gap junctional cell-cell communication in overactive detrusor in rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293:1627-35.
81. Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Machida N, Oshiro Y. Changes of bladder activity and Connexin 43 derived gap junctions after partial bladder outlet obstruction in rats. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(4):815-21.
82. İnci K, Ergen A. Yaşlılarda üriner inkontinans ve farmakolojik tedavisi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2009; 13(1):59-66
83. Dmochowski R, Kreder K. Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme ve Tedavi. Editör: Ergen A. 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010
84. Parekh MH, Lobel R, 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.
85. 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.
86. Murakami S, Yoshida M, Masunaga K, Maeda Y, Ueda S. Change in acetylcholine release from rat bladder with partial outlet obstruction. *BJU Int* 2008; 101:633-9.
87. Wüst M, Averbek B, Reif S, Bräter M, Ravens U. Different responses to drugs against overactive bladder in detrusor muscle of pig, guinea pig and mouse. *Eur J Pharmacol* 2002; 454:59-69.

88. Sözen EO. Menstrüel döngüde sıçan uterus epitelinde sıkı ve oluklu bağlantı proteinlerinin dağılımlarının immunohistokimyasal olarak belirlenmesi. Gazi Üniv. 2008
89. Christ GJ, Venkateswarlu K, Day NS, Valcic M, Santizo C, Zhao W et al. Intercellular communication and bladder function. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539: 239–254.
90. Guan X, Wilson S, Schlender K, Ruch RJ. Gap junction disassembly and Connexin-43 dephosphorylation induced by 18- $\alpha$  glycyrrhetic acid. *Mol Carcinog* 1996; 16:157–164
91. Santicioli P, Maggi CA. Effect of 18  $\alpha$ -glycyrrhetic acid on electromechanical coupling in the guinea-pig renal pelvis and ureter. *Br J Pharmacol* 2000; 129:163–169
92. Gros DB, Jongsma HJ. Connexins in mammalian heart function. *Bioessays* 1996; 18: 719-730
93. Koçak İ, DüNDAR M, Çuhacı N. Dişi rat üreterinde östrojen reseptörlerinin varlığı ile erken ve geç östrojen tedavisinin ER, epitelyum ve düz kas üzerindeki etkileri. *Türk Üroloji Dergisi* 2001; 27:260-264
94. Liang W, Afshar K, Stothers L, Laher I. The influence of ovariectomy and estrogen replacement on voiding patterns and detrusor muscarinic receptor affinity in the rat. *Life Sci* 2002; 71:351-62.
95. Matsumoto M, Watanabe T, Miyagawa I. Effects of long-term estradiol treatment on the contractile response to muscarine and muscarinic receptor subtypes in the bladder of aged female rats. *Biomed Res* 2007; 28:309-14.
96. Hashimoto T, Ishigooka M, Zerman DH. Effects of estrogen and progesterone on urinary bladder in female rabbit: evaluation by quantitative morphometric analysis. *Urology* 1999; 53:642–646
97. Dambros M, Palma PCR, Lacerda M, Miyaoka R, Netto NR Jr. The effect of ovariectomy and estradiol replacement on collagen and elastic fibers in the bladder of rats. *Int Urogynecol* 2003; 14:108–112

98. Watanabe T, Matsumoto M, Toji S, Miyagawa I. Effects of estrogen on age-related changes in muscarinic responsiveness of the urinary bladder and lumbosacral dorsal root ganglion cells in female rats. *Mol Cell Biochem* 2008; 318:53-61.
99. Zhu Q, Ritchie J, Marouf N. Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility evidence in ovariectomized rodents. *J Urol* 2001; 166:1136–1141.
100. Palea S, Angel I. The effect of ovariectomy on the contractile response of the rat isolated detrusor muscle and urethra. *Life Sci* 1997; 61:21-6.
101. Longhurst PA, Kauer J, Leggett RE, Levin RM. The influence of ovariectomy and estradiol replacement on urinary bladder function in rats. *J Urol* 1992; 148: 915-919