

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DOKSAZOSİN VE VARDENAFİLİN ORGAN BANYOSU
MODELİNDE ÜRETER DÜZ KASI ÜZERİNE OLAN KASILMA-
GEVŞEME CEVAPLARININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BÜLENT UYSAL

BOLU

2009

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DOKSAZOSİN VE VARDENAFİLİN ORGAN BANYOSU
MODELİNDE ÜRETER DÜZ KASI ÜZERİNE OLAN KASILMA-
GEVŞEME CEVAPLARININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BÜLENT UYSAL

DANIŞMAN

DOÇ. DR. MUZAFFER EROĞLU

2. DANIŞMAN

DOÇ. DR. FATMA TÖRE

BOLU

2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanlığımı yürüten hocam Doç. Dr. Muzaffer Eroğlu'na,

Tezin deney, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamalarında katkılarını esirgemeyen; her türlü desteği gönülden veren, ikinci tez danışmanı hocam Fizyoloji AD. Bşk. Doç. Dr. Fatma Töre'ye,

Organ banyosu sistemini üniversitemize kazandıran ve asistanlık eğitimimde katkıları olan hocam Prof. Dr. Atilla Semerciöz'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocam Doç. Dr. Engin Kandıralı'ya,

Uzmalık eğitimim süresince tüm bildiklerini paylaşan, asistan eğitimini ve bizleri çok önemseyen ve her türlü sıkıntıda yanımda olan, değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Metin'e,

Tezin deney aşamalarında laboratuvar malzemesi yardımlarını eksik etmeyen Histoloji AD. Bşk. Prof. Dr. Aysel Kükner'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım: Dr. Ali Akkoç'a, Dr. Emre Ulukaradağ'a, Dr. Ömer Faruk Yağlı'ya, Dr. Mevlüt Yıldız'a,

Bölüm sekreteri Mehmet Yücel, klinik hemşireleri ve diğer mesai arkadaşlarıma,

Çeviri aşamasında yardımlarından dolayı Erkan Kılınç'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez aşamalarında sıkıntılarında hep yanımda olan eşime ve bana çalışma şevki veren kızıma,

Teşekkür ederim.

Dr. Bülent UYSAL

2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER.....	vii-viii
TABLolar	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Üreterler	3
2.1.1 Üreterlerin Anatomisi	3
2.1.2 Üreter Duvarı	4
2.1.3 Üreterin Kan Dolaşımı	4
2.1.4 Üreterin Sinirleri	5
2.1.5 Üreterin Normal Varyasyonları.....	6
2.1.6 Üreterin Anatomik Komşulukları	6
2.1.7 Üreterin Segmentleri	8
2.1.8 Üreterovezikal Bileşke Anatomisi	8
2.1.9 Üreterlerin Fizyolojisi	9
2.2. Üreter İşlevlerinde Sinir Sisteminin Rolü	9
2.2.1 Parasempatik Sinir Sistemi Ve Üreterler	10
2.2.2 Kolinerjik Agonistler	11
2.2.3 Parasempatik Blokerler	11
2.2.4 Sempatik Sinir Sistemi Ve Üreterler.....	11
2.2.5 Adrenerjik Agonistler.....	12
2.2.6 Adrenerjik Antagonistler	13
2.3 Adrenoreseptörler.....	13
2.3.1 Alfa 1 Adrenoreseptörler	14
2.3.2 Alfa 1 Adrenoreseptör Blokerlerinin Sınıflaması	15
2.3.3 Doksazosin	16

2.4 Fosfodiesterazlar	17
2.4.1 PDE5	19
2.4.2 Vardenafil.....	20
2.5 Düz Kas Kasılması.....	20
2.5.1 KCL İle Düz Kas Kasılması.....	21
3. MATERYAL VE METOD	22
4. BULGULAR.....	29
4.1 Üreter Düz Kas KCL Kasılma Cevapları.....	29
4.2 Orta Üreter Gevşeme Cevapları.....	34
4.3 Alt Üreter Gevşeme Cevapları.....	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7.KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

KCL: Potasyum klorür

BPH: Benign prostat hiperplazisi

PDE: Fosfodiesteraz

ED: Erektıl disfonksiyon

cGMP: Siklik guanosin monofosfat

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

ATP: Adenosin trifosfat

DMSO: Dimetil sülfoksit

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1: Adrenoreseptörlerin sınıflaması.....	13
Şekil 2.2: Ürogenital yolda PDE izoenzimleri; majör substratları spesifik ve non spesifik inhibitörleri, potansiyel hedef organları	18
Şekil 2.3: Siklik GMP sentezi ve PDE5 inhibitörlerinin etki mekanizması	19
Şekil 2.4 : KCL ile olan düz kas kasılması	21
Şekil 3.1: Yeni Zellanda cinsi erişkin erkek tavşan fotoğrafı	24
Şekil 3.2 : İntra muskuler genel anestezi uygulaması fotoğrafı	24
Şekil 3.3 : Traşı yapılan ve operasyon masasına bağlanmış tavşan fotoğrafı.....	25
Şekil 3.4: Batın orta hattın insizyon yapılması fotoğrafı.....	25
Şekil 3.5: Barsakların mediale itilip mesane ve üreterin görülmesi fotoğrafı.....	26
Şekil 3.6: Üreterlerin organ banyosuna asılması fotoğrafı.....	27
Şekil 3.7: Organ banyosu sistemi fotoğrafı.....	28
Şekil 3.8: Sonuçların transduser ile bilgisayar ortamına kaydedilmesi	28
Şekil 4.1: Alt üreterde bazı deneylerde gözlenen spontan kasılma örneği	29.
Şekil 4.2: Orta üreterde bazı deneylerde, KCL cevabı olarak dalga-diken tarzında kasılma örneği.	30
Şekil 4.3: Orta ve alt üretere DMSO uygulaması örneği	31
Şekil 4.4: Normal gerimdeki orta ve alt üreterlere Doksazosin uygulaması örneği	31
Şekil 4.5: Normal gerimdeki orta ve alt üreterlere Vardenafil uygulaması örneği	32
Şekil 4.6: Orta üreter kasılma yüzdeleri.....	34
Şekil 4.7: Orta üreterde, KCL ye verilen örnek kasılma cevabı	35
Şekil 4.8: KCl ile kastırılmış orta üreterde Doksazosinle gözlenen gevşeme cevabı örneği.	36
Şekil 4.9: KCL ile kastırılmış orta üreterde Vardenafil ile gözlenen gevşeme cevabı örneği	37.
Şekil 4.10: KCL ile kastırılmış orta üreterde önce Doksazosin sonra Vardenafil uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.....	38.

Şekil 4.11: KCL ile kastırılmış orta üreterde önce Vardenafil sonra Doksazosin uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.....	39
Şekil 4.12: Alt üreter kasılma yüzdeleri.....	40
Şekil 4.13: Alt üreterde, KCL ye verilen kasılma cevabı örneği.	41
Şekil 4.14: KCL ile kastırılmış alt üreterde Doksazosinle gözlenen gevşeme cevabı örneği.	42
Şekil 4.15: KCL ile kastırılmış alt üreterde Vardenafil ile gözlenen gevşeme cevabı örneği.	43
Şekil 4.16: KCL ile kastırılmış alt üreterde önce Doksazosin sonra Vardenafil uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.	44
Şekil 4.17: KCL ile kastırılmış alt üreterde önce Vardenafil sonra Doksazosin uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.....	45

TABLÖLAR**Sayfa**

Tablo 4.1: Üreter düz kasının KCL kasılma yüzdeleri, Doksazosin ve Vardenafilin gevşetici etkisi.....	46
--	----

ÖZET

Bülent Uysal, Doksazosin ve Vardenafilin Organ Banyosu Modelinde Üreter Düz Kası Üzerine Olan Kasılma-Gevşeme Cevaplarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2009.

Semptomatik üreter taşları günlük üroloji acil pratiğinde önemli yer tutmaktadır. Hastaların en çok rahatsız eden taş sekonder oluşan kolik tarzı şiddetli ağrıdır. Standart tedavide bol hidrasyon ve non steroid antienflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Taşın bulunduğu bölgede üreter kaslarının gevşemesi ve taşın öncesinde üreterdeki yüksek hidrostatik basınç, taşın düşmesini kolaylaştırmaktadır. Taş düşürücü tedavide üreter düz kasını gevşettiği düşünülen bazı ilaçlar deneysel olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada organ banyosu modelinde üreter düz kası üzerine doksazosin ve vardenafilin gevşetici etkileri araştırıldı.

Çalışmada toplam 15 adet Yeni Zellanda cinsi yetişkin erkek tavşan kullanıldı. Üreter orta ve alt kesiminden 8-10 mm lik doku longitudinal olarak organ banyosuna asıldı. Üreterler KCL verilerek kastırıldı. Kastırılmış üreterlere 10mM doksazosin ve 10mM vardenafil ayrı ayrı ve birlikte uygulandı ve gevşeme cevapları kaydedildi.

Doksazosin uygulaması sonrası orta ve alt üreter kesiminde istatistiksel olarak anlamlı gevşeme görüldü (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

Vardenafil uygulaması sonrası orta ve alt üreter kesiminde istatistiksel olarak anlamlı gevşeme görüldü (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

Doksazosin ve vardenafilin beraber uygulaması sonrası orta ve alt üreter kesiminde istatistiksel olarak anlamlı gevşeme görüldü (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

Sonuç olarak organ banyosu modelinde üreter orta ve alt kesimde, üreter düz kası üzerine doksazosin ve vardenafilin anlamlı gevşetici etkilerinin olduğunu gözlemledik. Verilerimiz, doksazosin ve vardenafilin üreter taşı olan hastalarda taş düşürücü tedavide kullanımının mümkün olabileceği düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Üreter düz kası, doksazosin, vardenafil, gevşeme

ABSTRACT

Bülent Uysal, Research Of Contracting And Relaxing Responses Of Doxazosin And Vardenafil On Ureter Smooth In Model Of Tissue Bath. Medical Speciality Thesis, Bolu, 2009.

Symptomatic ureterolithiasis occupy an important place in daily emergency urological practice. Ureteral colic pain is the most common symptom of the patients who have ureterolithiasis. The standart therapy includes oral hydration and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ureteral relaxation and the high hydrostatic pressure in ureteral lumen facilitate dropping of stone. Some drugs relax the ureteral smooth and they are used as experimental in medical expulsive therapy. In this study that was investigated the relaxing effect of doxazosin and vardenafil on ureteral smooth in the model of tissue bath.

In the study 15 New Zeland type adult male rabbits were used 8-10 mm tissue from distal and middle of ureter was hung as vertical in tissue bath. Ureters were contracted with KCL. Contracted ureters were applied 10 mM doxazosin and 10 mM vardenafil individual and together and relaxing responses were recorded.

In middle and distal ureter segment after doxazosin applied was observed significant relaxation. The results are meanigful in statistically (respectively $p<0,0001$, $p<0,0001$).

In middle and distal ureter segment after vardenafil applied was observed significant relaxation. The results are meanigful in statistically (respectively $p<0,0001$, $p<0,0001$).

In middle and distal ureter segment after doxazosin and vardenafil together applied was observed significant relaxation. The results are meanigful in statistically (respectively $p<0,0001$, $p<0,0001$).

Finally, we observed that in tissue bath model, doxazosin and vardenafil produce a relaxation effect in middle and distal ureteral segment. These data shows that doxazosin and vardenafil can be used for the medical expulsive therapy of ureterolithiasis.

Keywords: Ureter smooth, doxazosin, vardenafil, relaxing

1. GİRİŞ

Üriner sistem taşları dünya nüfusunun %4 ile %15 ini etkilemekte olup 5–7 yıl içinde %50 oranında rekürrens göstermektedirler. Semptomatik üreter taşları günlük üroloji acil pratiğinde önemli yer tutmaktadır (1). Tüm üriner sistem taşlarının %20 si üreterde olup %70 oranında distal üretere lokalizedirler. Taşın üreterde tıkanmaya sebep olabilmesi için 4 mm’den büyük olması gerekir. 4 mm’nin altındaki taşlar %90, 4-6 mm taşlar %50 oranında spontan olarak düşerler. Taşın düşmesini taşın boyutu, şekli, lokalizasyonu, üreter düz kas spazmı, ödem ve enflamasyon etkilemektedir.

Taşın düşürülmesini kolaylaştıran diğer 2 ana faktör ise taşın proksimalinde hidrostatik basıncın artması ve taşın bulunduğu bölgede üreter kaslarının gevşemesidir. Son yıllarda üreter düz kasını gevşeten bazı ilaçlar, özellikle üreter alt uç taşı olan hastalarda deneysel olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan biri de alfa 1 blokerlerdir. Alfa 1 blokerler hipertansiyon tedavisinde damar düz kasını gevşetmek, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) tedavisinde prostat düz kasını gevşetmek amacıyla klinikte rutin kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalarda üreter düz kasında alfa 1A, 1B, 1D reseptörlerinin varlığı ve lokalizasyonu gösterilmiştir (2). Beraberinde Alfa 1 blokerlerin üreter taşları üzerine olan etkinliğini araştıran klinik çalışmalar göstermiştir ki alfa 1 blokerler üreter düz kasını gevşetmekte ve taşın düşmesini kolaylaştırmaktadırlar.

Üreter düz kasını gevşetici etkileri araştırılan bir başka ilaç grubu da fosfo diesteraz beş (PDE5) inhibitörleridir. PDE5 inhibitörlerinden sildenafil, vardenafil, ve tadalafil erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde penil korpus kavernosum dokusundaki gevşetici etkileri nedeniyle başarıyla kullanılmaktadır. Son çalışmalarda üreter dokusunda siklik guanozin mono fosfat (cGMP) ve PDE5 izoenzimi varlığı gösterilmiştir (3). Üreterdeki cGMP seviyesinin üreter kas tonusuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. PDE5 inhibitörlerinin üreter dokusu üzerine olan gevşetici etkileri gösterilmiştir. Ancak çalışmaların sınırlı sayıda olması sebebiyle karar vermek için henüz erkendir. Yapılacak yeni araştırmaların sonuçlarını beklemek doğru olacaktır.

Sunulan bu çalışmada alfa 1 bloker olan doksazosin ve PDE5 inhibitörü vardenafilin tavşan üreter düz kası üzerine olan etkileri araştırılacaktır. In-vitro

olarak bir ilacın doğrudan dokuda etkinliğini göstermek ancak organ banyosu deneyleri ile mümkündür. Bu amaçla organ banyosu modelinde üreter dokusunun doksazosin ve vardenafille verdiği gevşeme cevapları ayrı ayrı ve birlikte uygulandığı durumdaki cevapları araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÜRETERLER

Her bir üreter renal toplayıcı sistemin tübüler devamı olup; böbrekleri mesaneye bağlar. Erişkinlerde her bir üreter boyu 22-30 cm uzunluğundadır. Üreterler ve renal toplayıcı sistem transsizyonel hücreli epitel ile döşenmiş olup epitel altında lamina propria denilen bağdokusu tabakası bulunmaktadır. Bu iki tabaka üreter mukozasını oluşturur (4, 5).

2.1.1 Üreterlerin Anatomisi

Üreterlerin etrafı üreteral sheat adı verilen özel bir yapıya sahip yumuşak bir kılıfla sarılmıştır. Üreteral sheat retroperitoneal bağ dokusunun intermediate stratum tabakası tarafından korunur, hemen peritonun arkasında uzanır ve peritona yapışık olarak seyrederek. Proksimalde hem üreteral sheat hem de adventisya tabakası renal pelvisin bu katlara karşılık gelen yapıları ile devam eder. Distal de ise bu yapılar üreter alt uca yakın Waldeyer kılıfına karışırlar ve buradan da derin trigonu oluşturmak üzere mesane duvarına katılırlar. Kadınlarda ise üreteral sheat parametrium içinde vezikovajinal ve uterovajinal pleksuslar ile yakın ilişkilidir. Uterus operasyonları sırasında üreter alt uç kesimini serbestlemek daha zor olduğu gibi bu bölge cerrahi travma açısından risk altındadır (5). Üreteral kılıfın hasar gördüğü durumlarda, üreter komşu organlara yapışıklık gösterebilir ve bu da bir fonksiyonel obstrüksiyona neden olabilir. Bu nedenle üreter kılıfı periüreteral neoplazmalar ve inflamatuvar olaylarda invazyona karşı bir bariyer oluşturur. Bu kılıfın bir özelliği de retroperitonda inflamasyon olsa bile peristaltik hareketin devamlılığının sağlanmasına neden olur (5).

Üreterosubperitoneal arterler üreter ile periton arasında bulunur ve bunlar üreter ile peritona dallar verir. Üreteral dallar distale ve proksimale doğru seyrederken adventisya tabaksına sekonder dal verirler. Bu arterial dallar da, üreterde pleksus oluşturur ve kas tabakasına penetran damarlar verirler. Bu nedenle üreter operasyonlarında iskemi görülme olasılığı düşüktür (5).

2.1.2 Üreter Duvarı

Üreteral duvar içten dışa doğru sırasıyla mukoza, lamina propria, musküler tabaka, kan damarları ve lenfatik pleksuslardan zengin adventisya tabakası olmak üzere katlara ayrılır. Adventisya tabakası longitudinal olarak seyreden kollajen liflerinden oluşur. Bu tabaka da kan damarları ve sinirler longitudinal olarak seyreder. Üreterin musküler tabakası düz kas hücrelerinden oluşur. Bu kas tabakası içte longitudinal seyrederken, dışta ise sirküler ve oblik lifler olmak üzere ikiye ayrılır. Sirküler lifler papilla çevresinde belirgindir ancak gerçek bir sfinkter oluşturmaz. Longitudinal liflerse intramural üreterde belirgindir (4, 6).

Üreterde akım pasif olarak değil de, bu kasların aktif kasılması sonucu oluşan peristaltik hareketle olur ve böylece idrar bolusu renal pelvisten mesaneye taşınır. Böbrek pelvisindeki idrar, düz kasta gerilme yaratarak peristaltizmin başlamasını sağlar. Bu nedenle peristaltizm ve idrar taşınmasında otonomik sinir situmulasyonuna gerek yoktur. Sinirlerin üreter fonksiyonlarında düzenleyici rolü bulunmaktadır (4, 6).

2.1.3 Üreterin Kan Dolaşımı

Üreterin arteriyel kan dolaşımı çok zengindir ve boyu boyunca anastomozlar vardır. Arterler, üreterlere geldikten sonra longitudinal olarak adventisya içinde seyreder ve yaygın anastomozlar yaparlar. Bu longitudinal arteriyel bağlantılar, üreter diseksiyonu adventisyayı soymadan yapıldığında, beslenme bozukluğuna yol açmadan diseksiyonun emniyetli yapılmasını sağlar (4) .

Üreter duvarındaki arteriyel beslenmeyi peri üreteral arter pleksusu ve subperitoneal arterler sağlar. Üreterin uzun bir segmenti diseke edileceği zaman üreter kılıfı içindeki damar trunkusunun korunması gerekir. Subperitoneal arterler, periüreteral dokuya ve aynı zamanda peritona dallar verirler. Küçük dalların kesilmesi ve peritondan üreterin ayrılması özellikle distal üreterde beslenmeyi tehlikeye sokabilir (5).

Abdominal üreteri besleyen arterler:

- 1) Renal arter
- 2) Abdominal aorta
- 3) Common iliak arter
- 4) Gonadal arter

Pelvik üreteri besleyen arterler:

- 1) İnternal iliak arter
- 2) Süperior vezikal arter
- 3) Uterin arter
- 4) Middle rektal arter
- 5) İnférieur vezikal arter
- 6) Vajinal arter

Pelvik üreter, arteria iliaka kommunis ve internal iliak arterin birçok dalından beslenir. Pelvik üreterin beslenmesi lateralinden olur ve bundan dolayı pelvik üreter medialden insize edilmelidir. Üreterin intramural damarları adventisyanın içinde seyrederekler. Hemen hemen %75’inde damarlar longitudinal seyrederekler ve segmental üreteral damarlarla anastamoz yaparlar. Pelvik üreter çoğunlukla pleksiform damarlar ile beslenir ve iskemiye maruz kalma riski yüksek olduğundan üreterotüreterostomi için daha az uygundur (5, 7).

Üreterlerin venöz ve lenfatik drenajı genellikle arterial dağılıma paralel seyreder. Üreteral lezyonların primer lenfatik drenajı lezyonun lokalizasyonuna göre değişir. Üst üreter ve renal pelvisin lenfatik drenajı ipsilateral böbreğin lenfatikleri ile birleşir. Pelviste ise distal üreterin lenfatikleri internal, eksternal ve common iliak lenf nodlarına drene olur. İnternal iliak ve iliaka communisin patolojik lenf nodu büyümelerinde üreter obstrüksiyonu olabilir (7).

2.1.4 Üreterin Sinirleri

Üretere preganglionik sempatik sinirler T10-S2 spinal segmentlerden gelirken postganglionik sinirler üst üretere aortikorenal pleksus, orta üretere süperior hipogastrik pleksus, distal üretere ise inferior hipogastrik pleksustan lifler gelir. Parasempatikler sinir lifleri ise S2-S4’den gelir. Bu sinirler üreter adventisiyadaki

kollajen lifler içinde nonmyelinize bir biçimde sonlanırlar. Sinir gövdelerinin lokalizasyonu distal üreterde boylu boyunca ve medialde seyrederek üreterovezikal bileşkeyi kaudal olarak sarar. Bu bölge cerrahilerinde ve üreterin mesaneye reimplantasyonunun yapıldığı tekniklerde oluşabilecek sinir hasarı mesane disfonksiyonuna yol açabileceğinden dikkat edilmesi gereken bir konudur (8, 9). Otonom sinirlerin üreter fonksiyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Normal üreteral peristaltizmi için otonom sinir sisteminin uyarımına gerek yoktur. Minör kaliksler de bulunan düz kaslara yerleşen pacemaker bölgeleri vardır. Otonom sinir sistemi bu bölgeleri modüle eder. Böbrek, pelvis renalis ve üreterin ağrı lifleri sempatik sinirler ile seyreder. Renal kapsülde, toplayıcı sistemde yada üreterde oluşan distansiyon ilk olarak nosiseptörler tarafından uyarılırlar. Üst üriner sistemde direkt irritasyon bazı nosiseptörleri sitümüle edebilir. Böbrek ve üreterdeki spinal segmentlerin sağladığı sempatik dağılım T8-L2 aracılığı ile direkt organ ağrısı veya yansıyan ağrı oluşturur. Ağrı subcostal, ileohipogastrik, ileoinguinal ve genitofemoral sinirlerinin dağılım alanlarında oluşur (4).

2.1.5 Üreterin Normal Varyasyonları

Normal üreter seyri boyunca aynı kalibrede değildir. Üreterin boylu boyunca üç farklı yerinde darlık bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, üreteropelvik bileşkedir. Birçok olgu da renal pelvis ile proksimal üreterin genişlik farkından dolayı daha fazla daralmış sanılabilir. Bazı olgularda lokal olarak artmış kas tonusu bu görünüme yol açabilir. Bu durum normal üreterde sabit bir darlık olmadıkça fizyolojik yada fonksiyonel olarak kabul edilir. İkinci darlık bölgesi üreterin pelvise girdiği yerde kıvrılmaya ve iliak damarların eksterensek basısı nedeni ile oluşan darlık yeridir. Bu bölgede üreterde interensek kalibre değişikliği yoktur. Üçüncü darlık bölgesi üreterovezikal bileşkedir. Burada üreter lümeninde gerçek fiziki bir sınırlama vardır. Bu fikse bölgede üreter anatomik olarak daha dar olup kalibresi intramural üreter boyunca üreter orifisine kadar dar olarak devam eder. Bu üç fonksiyonel üreter darlığı klinik olarak çok önemlidir. Üriner sistem taşlarının belirgin olarak takıldığı potansiyel obstrüksiyon bölgeleridir (4, 6, 10).

2.1.6 Üreterin Anatomik Komşulukları

Üreter retroperitoneal seyri boyunca posteriorda psoas kası ile komşudur. Bifurkasyon düzeyinde iliak damarları çaprazlayarak pelvise girer. Nadiren sağ üreter vena kava inferioru arkadan çaprazlar (retrokaval üreter) bu durumda üreteral bası ve obstrüksiyon oluşur. Orta hatta ki retroperitoneal kitleler, lenfadenopati ve aort anevrizmaları üreteri dışı iter. Gonadal damarlar retroperitonda üretere paralel seyreder. Pelvise girmeden önce üreteri önden, içten dışı doğru çaprazlar. Sağ üreter, önde terminal ileum, çekum, apandiks, çıkan kolon ve bunların mezanterleri ile sol üreter, inen kolon, sigmoid ve mezanterleri ile komşudur. Buralara yapılacak cerrahilerde üreter tehlikede olabilir. Üreter önde peritona yapışık olarak uzanır. Terminal ileum, apandiks, sağ ve sol kolon ve sigmoid kolonun tümöral ve inflamatuvar lezyonlarında aynı taraf üreter etkilenir. Mikrohematüri, fistül, total obstrüksiyon meydana gelebilir (4).

Üreterler iliak damarları çaprazlarken birbirlerine 5 cm mesafededirler. Fakat üreterler pelvise girdiklerinde birbirlerinden uzaklaşırlar. Erkeklerde üreter mediale döndüğünde önden vas deferens tarafından çaprazlanır ve lateral vezikal ligamanlar içinde inferior vezikal arter ve sinirlerle seyreder. Peritoneal taraftan bakıldığında, retrogenital katlantının tam lateralinde ve derinliğindedir (7).

Pelvik cerrahi kadında daha fazla olduğundan dolayı pelvik üreterin seyri daha fazla önem arz eder. Kadınlarda, üreter önce overin posteriorunda seyreder. Kardinal ligamenti vasıtasıyla gevşek bağ dokusu tüneline girmeden önce broad ligamentin derinliğinde mediale doğru döner. Erkeklerde olduğu gibi üreter peritonun rektouterin katlantısının lateralinde ve derinliğindedir.

Üreter, ön tarafta uterin arterle çaprazlaşır. Histerektomi esnasında yaralanması kolaydır. Vajenin önünden geçerken serviks uteriye 1,5 cm yanda ve önde çaprazlar. Yaralanmasında ureterovajinal fistül gelişebilir. Üreter mesaneye ulaşmak için ön vajinal duvarda 1-4 cm arasında seyreder. Bu nedenle distal üreter taşları ön vajinal duvardan palpe edilebilir (7).

2.1.7 Üreterin Segmentleri

Üreter cerrahi ve radyolojik olarak segmentlere ayrılır. Cerrahi olarak abdominal üreter: Pelvis renalisten iliak damarlara kadar olan bölümdür. Pelvik üreter: İliak damarlardan mesaneye kadar olan bölümdür. Radyolojik olarak genellikle üst üreter, orta üreter, alt üreter olmak üzere 3 segmente ayrılır. Renal pelvisten sakrumun üst kenarına kadar olan bölüm üst üreter, sakrumun alt kenarına kadar orta üreter, sakrum alt kenarından mesaneye kadar olan bölüm ise alt üreter olarak adlandırılır (4).

2.1.8 Üreterovezikal Bileşke Anatomisi

Üreter mesaneye yaklaştıkça spiral mural düz kas lifleri longitudinal hale gelir. Mesaneye 2-3 cm mesafede üreterin üzerinden longitudinal olarak fibromuskuler bir kılıf (Waldayer) uzanır ve trigona kadar devam eder. Üreter mesane duvarını oblik olarak deler ve duvar içinde 1,5-2 cm ilerledikten sonra üreteral orifisle sonlanır. İntramural üreter detrusor hiatusundan geçerken daralır. Üreterin mesane içindeki bölümü yumuşaktır ve bu kısım detrusör kas plağı ile desteklenmiştir. Bu oluşumlar üreterovezikal reflünün önlenmesinde valv mekanizması olarak işlev görür. İki üreter orifisi ve internal üretral meatus arasında kalan üçgen şeklindeki bölüm mesane trigonu olarak adlandırılır. Üreterlerin vezikal yanlarındaki ince longitudinal düz kas lifleri lateral ve posterior üreter duvar fibrillerine katılmak için kendilerine uyan orifislerine doğru ilerler ve mesane tabanında yelpaze gibi açılırlar. Mesane trigonu 3 kas tabakasından oluşur. Üreterin longitudinal liflerinin üretraya uzanan ve verumontanuma yapışan superfisial tabaka, waldeyer kılıfından başlayıp mesane boynuna yapışan derin tabaka ve mesanenin detrusör tabakasıdır. Süperfisial trigon kasları üreteri mesaneye bağlar. Üreteral reimplantasyonda bu kas waldeyer ile üreter arasına girmek için kaldırılır ve kesilir. Bu boşlukta fibröz ve muskuler bağlantılar vardır. Bu anatomik oluşum mesane dolumu esnasında üreteral orifisleri fikse ve gergin tutarak reflüyü önler (7, 11).

2.1.9 Üreterlerin Fizyolojisi

Üreterlerin görevleri idrarın böbreklerden mesaneye taşınmasıdır. Normal şartlarda, üreteral peristaltizm üriner toplayıcı sistemin proksimal kısmında bulunan pacemaker noktalarından çıkan elektriksel aktivite sonucu oluşur. Oluşan elektrik sinyali distale doğru iletilirken peristaltizmin mekanik hareketine neden olur. Üreter kasılarak idrar bolusunun distale doğru iletilmesi gerçekleşir (12, 13).

İdrar ile dolmaya başlayan renal pelvis içinde basıncın artmasıyla idrar, içi boş ve lümeni kapalı durumda bulunan üreter üst bölümüne atılır. Bu andan itibaren üreter içi basınç artmaya başlar. Üreteropelvik bileşke kapalı olduğundan üreter içi basınç böbreğe yansımaz. Üreterin en üst bölümünden başlayan kontraksiyon dalgası önüne kattığı idrarı bir alt üreter segmentine iletir. İdrarın etkili bir biçimde ilerletilebilmesi için kontraksiyon dalgasının tüm üreter etrafını sarması gereklidir. İstirahat halindeki üreter içi basınç 0-5 cm su kadardır. Kontraksiyon esnasında bu basınç 20-80 cm su arasında değişir. Kontraksiyon sayısı dakikada 2-8 kadardır (14).

Üreterin belirli bir zamandaki taşıyabileceği maksimum idrar miktarı bellidir. Normal akım hızlarında üreterde taşınan idrar miktarı üreterin maksimum taşıma miktarından çok daha azdır. Standart perfüzyon çalışmalarında olduğu gibi (Whitaker) akım hızının aşırı arttığı durumlarda, üreter duvarı çökmez ve bolus tarzı ileti yerine devamlı bir idrar akımı sağlanır. Artan idrar akımıyla birlikte üreterin ilk cevabı peristaltik hareketini arttırması ile olur. Maksimal sıklığa ulaşıldığında, idrar taşınmasındaki artış idrar yükünün hacminin arttırılması ile sağlanır (13, 15).

2.2. ÜRETER İŞLEVLERİNDE SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ

Bazı düz kas hücrelerinde kas demetine özgü inervasyon bulunurken sinsisyal tipteki düz kaslarda nöromusküler bileşkeler bulunmaz. Kasılma, bir grup sinir lifinden yoğun transmitter salınımı ve bunun sonucunda da hücreden hücreye geçen uyarı iletisi ile gerçekleşir. Üreterde sinsisyal tipte bir düz kastır (13).

Transplantasyon, denervasyon sonrası peristaltizmin devam etmesi; in vitro izole üreter dokusunda peristaltik hareketin gözlenmesi, bir üreter kesitinin ters çevrilmesine rağmen normal antegrad peristaltizmin devam etmesi, üreterde sinir

inervasyonu olmadan da peristaltik hareketin oluşabileceğini kanıtlamaktadır. Ancak bazı çalışmalar sonucunda sinir sisteminin üreter fonksiyonlarında düzenleyici etkisi olduğu yönündedir (13).

Üreter düz kaslarında alfa reseptörlerin varlığı daha önce tanımlanmıştı. Bu reseptörlerin uyarılması sonucunda üreteral kasılma sıklığında ve üreter lümenindeki basınç artışına yol açtığı gösterilmiştir (16). Morita ve ark. yaptığı bir çalışmada otonom sinir sisteminin, hem peristaltik hareketin sıklığı hemde bolus hacmini etkileyerek idrar taşınımı üzerinde rol oynadığı gösterilmiştir (17). Duarte ve ark. katekolamin ve asetilkolin salınım çalışmalarıyla üreterde hem sempatik hemde parasempatik sinirlerin varlığını göstermişlerdir (13). Beta adrenerjik reseptörler uyarıldığı zaman üreter kontraksiyonunun hem sıklığında hemde büyüklüğünde azalma gözlenmiştir. Bu etki beta adrenerjik antagonistlerle inhibe edilir. Katekolaminler birbirleriyle karşılaştırıldığında içlerinden adrenalın diğer agonistlere göre iki kat daha fazla etkin bulunmuştur (16).

2.2.1 Parasempatik Sinir Sistemi Ve Üreterler

Üreter peristaltizminde parasempatik sinir sisteminin rolü tam olarak belirlenmemiş olsada yapılan çalışmalarla üreterde muskarinik kolinerjik reseptörler tanımlanmıştır. Hernandez ve ark., Latifpour ve ark. tavşan ve domuz üreterleri ile yaptıkları çalışmalarda parasempatik sinir sisteminin üreter fonksiyonları üzerinde düzenleyici bir rol oynadığını kanıtlamaktadır (13).

Yine yapılan bir çalışmada alt üreterde asetilkolin esteraz pozitif bulunmuş ve üreterin bu bölümünde zengin bir kolinerjik inervasyon olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca, deneysel bir çalışmada elektriksel uyarılara karşı izole kobay, tavşan ve insan üreterlerinde asetilkolin salınımı olduğu ve bunun sinir toksini olan tetradotoksin ile inhibe edilebildiği gösterilmiştir (13).

2.2.2 Kolinerjik Agonistler

Asetil kolin, metakolin, karbamilkolin, betanekol (ürokolin) kolinerjik ajanlardır. Bu ajanlar genel olarak üreterler ve böbrek pelvisi işlevlerinde uyarıcı etki yaptıkları, kasılmaların sıklık ve gücünü arttırdıkları gözlenmiştir (13).

Hernandez ve ark. yaptığı bir çalışmada domuz alt üreterinde kolinerjik agonist olan karbakol verilerek intravesikal üreterdeki muskarinik reseptörler aktive edilmiş ve bunun sonucunda da üreter kontraksiyonu gözlenmiştir (19). Fizostigmin, neostigmin gibi antikolinesterazlar asetilkolinin yıkımını bloke ederler ve bunun sonucunda asetilkolinin hem muskarinik hemde nikotinik reseptörler üzerine olan etkilerini arttırırlar. Bu ajanlarında üreter üzerine etkisi asetilkolin ve diğer kolinerjik agonistler gibi peristaltik hareketlerin situmulasyonu şeklindedir (13).

2.2.3 Parasempatik Blokerler

Atropin asetilkolinin muskarinik etkilerinin ortaya çıkmasını engelleyen kompetatif bir antagonistik etkili ajandır. Yapılan bazı çalışmalarda atropinin kolinerjik ve fizostigmin gibi ajanların üreter üzerindeki uyarıcı etkilerini inhibe ettiği gösterilmişse de karşıt görüş bildiren çalışmalarda yapılmıştır. Genel görüş atropinin ve diğer parasempatobloker ajanların (banthine, probanthine) üreter aktivitesine direkt etkilerinin olmadığı yönündedir (13).

2.2.4 Sempatik Sinir Sistemi Ve Üreterler

Üreterde adrenerjik reseptörlerin gösterilmesinden sonra, sempatik sinir sisteminin üreteral aktiviteyi düzenlediği açıklık kazanmıştır. Elektriksel stimulasyona cevap olarak üreterden ve renal kaliksten katekolamin salınımının olduğu gösterilmiştir (20).

Reseptör bağlanma teknikleriyle üreterin uyarıcı alfa reseptörleri ve inhibe edici beta reseptörleri gösterilmiştir. Üreterde tirozin hidroksilaz işaretleyici olarak kullanılarak belirlenen katekolominerjik nöronların tanımlanması ve elektriksel alan

uyarısına karşı üreter ve renal kaliksten katekolamin salınması sempatik sinir sisteminin üreter üzerindeki düzenleyici etkisini kanıtlamaktadır (13, 16).

Sandra Sigala ve ark. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada distal, medial ve proximal üreterde alfa 1 adreno reseptörlerin ekspresyonu ile ilgili bir çalışmada her üç adreno reseptör alt tipi (alfa 1A, alfa 1B, alfa 1D) eksprese edilmiş fakat reseptör yoğunluğu açısından distal üreter kısmında diğer üreter bölümlerine göre daha fazla adreno reseptör tespit edilmiştir (22). Yine bir çalışmada insan mesanesinin farklı bölgelerinde (trigon, detrusör, mesane boynu) her iki cinsiyet açısından farklı yoğunlukta alfa 1 adreno reseptör yoğunluğu tespit edilmiştir (21).

Alfa adrenerjik agonist olan ve aynı zamanda da beta reseptörleride uyarabilen norepinefrin üreter kasılmalarının gücünü artırır. Ortamda alfa bloker etkili fentolamin bulunduğunda ise üreter kasılmalarının gücü azalır. Benzer şekilde bu tersine etki invivo üreterde de gösterilmiştir. Uyarıcı alfa reseptörler inhibe edildiğinde norepinefrin etkisini beta reseptörler üzerinde göstermesiyle açıklanmaktadır. Beta adrenerjik bloker olan propranolol norepinefrinin kasılma gücüne etkisini daha da artırır bu durumda norepinefrinin beta reseptörleri inhibe ederek alfa adrenerjik reseptörlere daha fazla bağlanması ile açıklanmaktadır. Tüm bu veriler alfa adrenerjik sistemin üreterde uyarıcı etkisini, beta adrenerjik sistemin ise inhibitör bir etkiye sahip olduğunu kanıtlamaktadır (13).

2.2.5 Adrenerjik Agonistler

Norepinefrin adrenerjik iletiden sorumlu kimyasal mediatördür. Tirozin aminoasitinden sentezlenir. Sinir terminallerinden serbestlendikten sonra, hedef organda etki gösterebilmek için reseptörlerle birleşir. Norepinefrinin büyük bir kısmı sinir kas kavşağından reuptake uğrayarak sinir hücresi tarafından geri alınır. Kokain ve imipramin gibi ajanlar reuptake inhibe ederler ve norepinefrinin fizyolojik cevabını arttıırırlar (13).

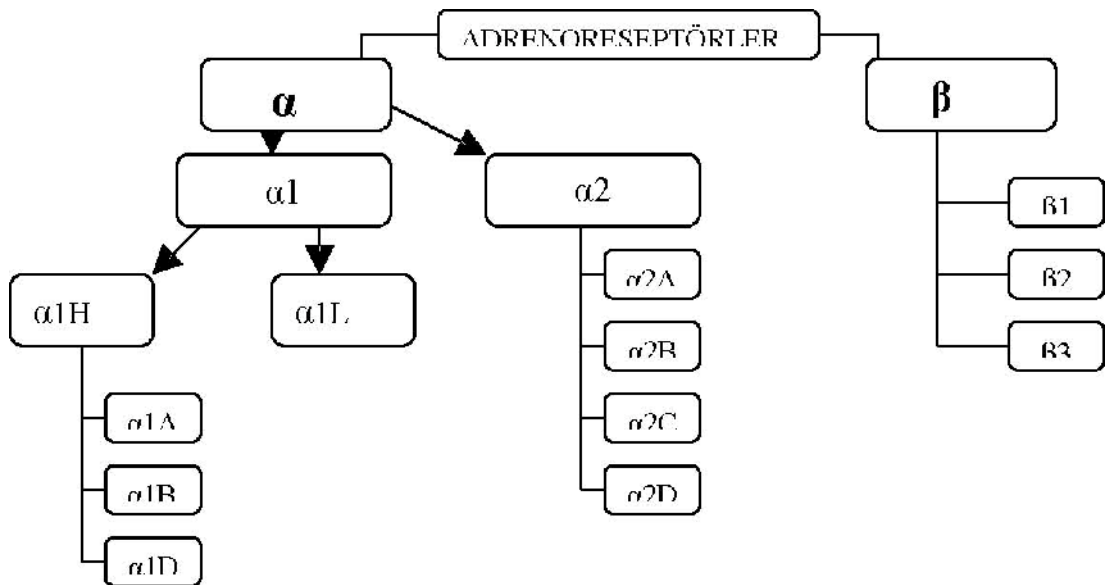
Yaygın olan görüşe göre norepinefrin ve fenilefrin gibi alfa adrenerjik reseptör aktivatörleri renal pelvis ve üreterin aktivasyonunu artırma eğilimindedirler. Beta reseptör aktivatörlerinden olan isoproterenol ve oksiprenalin ise üreteral aktiviteyi inhibe etme eğilimindedirler (16).

2.2.6 Adrenerjik Antagonistler

Alfa adrenerjik antagonistler (fentolamin ve fenoksi benzamin gibi) norepinefrin ve diğer alfa adrenerjik agonistlerin uyarıcı etkilerini inhibe ederler. Beta bloker olan propranolol ise beta agonistlerin inhibe edici etkilerini azalttığı gösterilmiştir (16). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada alfa adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi hem adrenalinin hemde noradrenalinin üreteral motiliteye olan etkisini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, köpek üreterinde hem alfa hem de beta reseptörlerinin bulunduğunu göstermektedir (23).

2.3 ADRENORESEPTÖRLER

Adrenoreseptörler, yedi transmembran parçalı yapıda olan reseptör ailesine aittirler. Bunlar G-regulator proteinler ile bir çift oluştururlar. Diğer membran reseptörlerine benzer olarak, reseptörlerin bölünmesi 3 kritere dayanır; yapısal, transdüksiyonel ve operasyonel. Şuan adrenerjik reseptörler 3 ana gruba ayrılır ve α 1, α 2 ve β reseptörler olarak adlandırılırlar. α 1 ve α 2 reseptörlerde kendi aralarında dört alt gruba ayrılır. Bunlar A-D arasında isimlendirilirler. β reseptörlerde üç alt gruba ayrılırlar. Bunlar da β 1, β 2 ve β 3 olarak adlandırılır (24-26).



Şekil 2.1: Adrenoreseptörlerin sınıflaması (24-26).

2.3.1 Alfa 1 Adrenoreseptörler

Alfa 1 adrenoreseptörler G protein ile eşleşmiş protein ailesindendir. Endojen katekolaminler olan adrenalin ve noradrenalinin etkilerine aracılık ederler (24).

1974'e kadar alfa 1 reseptörlerinin homojen bir reseptör olduğu kabul ediliyordu. Presinaptik bölgeyi uyaran reseptörlerin keşfi ve alfa adrenoreseptör blokeri olan fenoksibenzaminin farklı etkinliğinden dolayı 1974 yılında alfa reseptörlerin alfa 1 ve alfa 2 sub grup olarak ayrılabilceği düşünülmeye başlandı. Bu konsept ilk olarak 1980 yılında agonist oksimetazolin ve antagonist WB4101 ile fentolaminin alfa 1 reseptörlere farmakolojik açıdan arabuluculuk etmesi ile kanıtlandı. Daha sonraki alfa 1 adrenoreseptör çalışmalarında radyoligand bağlanımı ve moleküler klonlama tekniği ile alfa 1 bloker olan prazosine yüksek afinite gösteren 3 adet alfa1A, alfa 1B ve alfa 1D alt grubu keşfedildi. Ayrıca dördüncü bir alfa 1 adrenoreseptör saptanmış ve prazosine afinitesi düşük olduğundan dolayı alfa 1L olarak adlandırılmıştır (24, 25).

Adrenoreseptör subtiplerinden alfa 1A'nın prostat dokusunda ağırlıklı olarak bulunduğu saptanması ile benign prostat hiperplazisi kliniğinde bulunan obstrüksiyon ve alt üriner semptomları ile stromal alfa 1A adrenoreseptörlerinin noradrenerjik aktivitesinde artması ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle alfa1 adrenoreseptörler hedef haline gelmiştir. Bu bağlamda 1987 yılında BPH ve alt üriner sistem semptomlu hastalarda alfa 1 reseptör blokerleri kullanılmaya başlanmıştır (26, 27).

Günümüzde birçok reseptör blokeri reçete edilmektedir. Kullanılan reseptör blokerlerinin birçoğu alfa 1A, alfa 1B, alfa 1D alt tiplerine invitro selektivite göstermemektedir. Daha klonlanmamış, prazosine düşük afinite gösteren (alfa 1L) bir başka alt grup bulunduğu dair birkaç kanıt bulunmaktadır. Bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir (24).

2.3.2 Alfa 1 Adrenoreseptör Blokerlerinin Sınıflaması

1-Selektif olmayan alfa blokerler

- Fenoksibenzamin
- Nisergolin
- Fentolamin

2-Selektif alfa 1 blokerler

- Prazosin
- Alfuzosin
- İndoramin

3-Selektif uzun etkili alfa 1 blokerler

- Alfuzosin
- Terazosin
- Tamsulosin
- Doksazosin

Caine ve ark. prostat kapsülünün alfa adrenerjik situmulasyona hassas olduğunu göstermelerinden sonra alfa bloker ajanlar medikal tedavide kullanılmaya başlanmıştır. İlk kullanıma giren ajan selektif olmayan fenoksibenzamindir. Daha sonraları selektif kısa etkili ajanlar olan prazosin, alfuzosin ve indoramin tedavide yerlerini almışlardır. Şu an kullanım kolaylığı açısından alfa1 selektif uzun etkili ajanlardan terazosin, alfuzosin, tamsulosin ve doksazosin yaygın olarak kullanılmaktadır (27).

Alfa 1 reseptör antagonistleri (alfuzosin, terazosin, doksazosin ve prazosin), damarların düz kaslarındaki post sinaptik alfa 1 adrenoreseptörlerini selektif olarak inhibe etmelerinden dolayı ilk başta, antihipertansif ilaçlar olarak geliştirilmiştir. Bunlar her ne kadar ilk tercih edilen antihipertansifler olmasada oldukça etkili ve güvenli ilaçlardır. BPH ve aynı zamanda hipertansiyonlu hastalarda da güvenilir bir biçimde kullanılabilir. Bu ilaçlar ayrıca norepinefrinin prostatta, üretrada ve mesane boynundaki alfa 1 adrenoreseptörlerdeki etkisini antagonize ederler. Alfa 1 adrenoreseptör blokajının lipid metabolizması üzerindeki etkileri de araştırılmış, in vivo ve in vitro veriler alfa 1 blokörlerin lipid metabolizması ile ilgili yararlarını

göstermiştir. Bunlar düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinde artış, hücre içi LDL kolesterol sentezindeki azalmalar, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentez ve sekresyonunda azalmalar, lipoprotein lipaz aktivitesinin stimülasyonu ve kolesterolün absorpsiyon oranlarındaki düşme olarak sayılabilir (27).

Bilinen alfa 1 adreno reseptör antagonistlerinden alfuzosin, terazosin, doksazosin ve prazosinin hiç biri, herhangi bir adreno reseptör alt tipi üzerine selektif bir etkiye sahip değildir (28, 29).

Birçok çalışmada gösterildiği gibi tamsulosinin diğer adreno reseptör blokerlerinden farklı olarak alfa 1A ve daha az olmak üzere alfa 1D etkinliği diğer adreno reseptör antagonistlerinden daha fazladır (30). Tamsulosinin insanlarda, prostattaki alfa 1 adreno reseptörler üzerine, aorttaki adreno reseptörlerden 20 kat daha selektif olduğu bulunmuştur (31).

Yine bir çalışma da tamsulosinin alfa 1A adreno reseptör alt tip afinitesinin alfa 1B reseptör afinitesinden 20 kat güçlü olduğu gösterilmiş (28). Adreno reseptör blokörlerinden terazosin, prazosin, doksazosin, alfuzosin den hiç birinin alfa 1A adreno reseptör afinitesinin alfa 1B reseptör afinitesinden daha yüksek olduğu gösterilememiştir (28). Tamsulosinin alfa 1A ya olan selektivitesi klinikte etkinlik olarak aynı oranda yansımamıştır. Tamsulosinin alfa 1A selektif olması ile kan damarlarında baskın olan alfa 1 B ye daha az etki etmesi, kardiovasküler yan etkilerde azalma sağlamıştır.

2.3.3 Doksazosin

BPH tedavisinde ve hipertansiyon tedavisinde uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Günlük etkin dozu 4 ve 8 mg dır. Kardiyo vasküler yan etki nedeniyle tedavi başlangıcında doz titrasyonu gereklidir (32). Ancak ilacın kontrollü salınım formu geliştirilmiştir. Kontrollü salınım formunda etkinlik standart doksazosinle aynı ancak kardiyo vasküler yan etkiler çok az seviyelere inmiştir. Maksimum plasma konsantrasyonuna 8.2 saatte ulaşır. Plasma yarı ömrü 18.6 saattir.

2.4 FOSFODİESTERAZLAR (PDE)

PDE' ler siklik adenosin mono fosfat (cAMP) ve cGMP nin hidrolizinden sorumludurlar. cAMP ve cGMP düz kas gevşemesinde yer alan ikincil mesajcılardır. Kendilerine bağlı protein kinazları aktive ederler. Bu protein kinazlarda belli proteinleri ve iyon kanallarını fosforilize ederler. Sonuçta:

- 1- Potasyum kanallarının açılması ve hiperpolarizasyonu
- 2- Endoplazmik retikulum tarafından hücre içi kalsiyumun hapsedilmesi
- 3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve kalsiyum girişinin engellenmesi

Bütün bu sürecin sonunda sitozolik serbest kalsiyumda bir düşme ve düz kasta gevşeme olur.(13)

PDE soy ağacında 50 den fazla gen tarafından kodlanan 11 çeşit izoenzim bulunur. Her bir PDE yaklaşık 275 aminoasit uzunluğunda ve proteinin C- terminal kısmında bulunan korunmuş bir katalizör bölge içerir. N- terminal kısmı, PDE leri birbirinden ayıran; kalsiyum/kalmodulin bağlayan bölgeler, cGMP bağlayan bölgeler, membran lokalizasyon bölgeleri, fosforilasyon bölgeleri gibi farklı regülatör alanlara sahiptir. PDE ler vücutta birçok dokuda bulunurlar (33-35):

PDE1: Mesane, vasküler düz kas, beyin, kalp.

PDE 2: Vasküler düz kas, beyin, adrenal korteks, karaciğer, goblet hücresi, olfaktor sinir.

PDE3: Mesane, korpus kavernosum, düz kas, trombosit, kalp, karaciğer.

PDE4: Klitoris, korpus kavernosum, prostat, üreter, vagina.

PDE5: Klitoris, korpus kavernosum, prostat, üreter, vagina, mesane, vasküler düz kas, barsak, trombosit, kondrosit, böbrek.

PDE6: Retina

PDE7: İskelet kası, beyin, böbrek, pankreas, kalp.

PDE8: Testis, kalp, over.

PDE9: Barsak düz kası, iskelet kası, beyin, kalp.

PDE10: Beyin, testis, troid, dalak

PDE11: Düz kas, kalp, testis

PDE isoenzyme	Major substrate(s)	Inhibitors (selective)	Urogenital target tissue (disorder)
PDE1	cAMP/cGMP	Vinpocetine 8-methoxymethyl-IBMX	Urinary bladder (OA, LCB)
PDE2	cAMP	EHNA	HCC (ED)
PDE3	cAMP	Amrinone Cilostamide Enoximone Milrinone Quazincic (Ro 13 6438) Sildenafil Treguinsin (HL 725) Zardaverine	Urinary bladder (OA, LCB)
PDE4	cAMP	Etazolate Ro 20-1774 Roflumilast Rolipram Zardaverine ZK 803616	Clitoris (FSD) HCC (ED) Prostate (BPS, PCa) Ureter (USD) Vagina (FSD)
PDE5	cGMP	CE 461 DA 8159 E 4021 Exisulind Sildenafil NCX 911 (sildenafil nitrate) TA 1739 Tadalafil Vardenafil Zaprinast (M&B 22948)	Clitoris (FSD) HCC (ED) Prostate (BPS, PCa) Ureter (USD) Urinary bladder (OA; LCB) Vagina (FSD)
PDE6	cGMP	Papaverine Sildenafil Zaprinast	
PDE7	cAMP	Dipyridamole	
PDE8	cAMP	Papaverine Dipyridamole	
PDE9	cGMP	Papaverine Dipyridamole	
PDE10	cAMP/cGMP	Zaprinast (M&B 22948) Papaverine Dipyridamole	Vagina (FSD)
PDE11	cAMP/cGMP	Dipyridamole Tadalafil Zaprinast (M&B 22948)	Clitoris (FSD) Prostate (BPS, PCa)

BPS = benign prostatic syndrome; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; ED = erectile dysfunction; EHNA = 9-erythro-2-(hydroxyl-3-nonyl)adenine; FSD = female sexual dysfunction; HCC = human corpus cavernosum; IBMX = 3-isobutyl-1-methylxanthine; LCB = low-compliance bladder; OA = overactive bladder; PCa = prostate carcinoma; PDE = phosphodiesterase; USD = urinary stone disease.

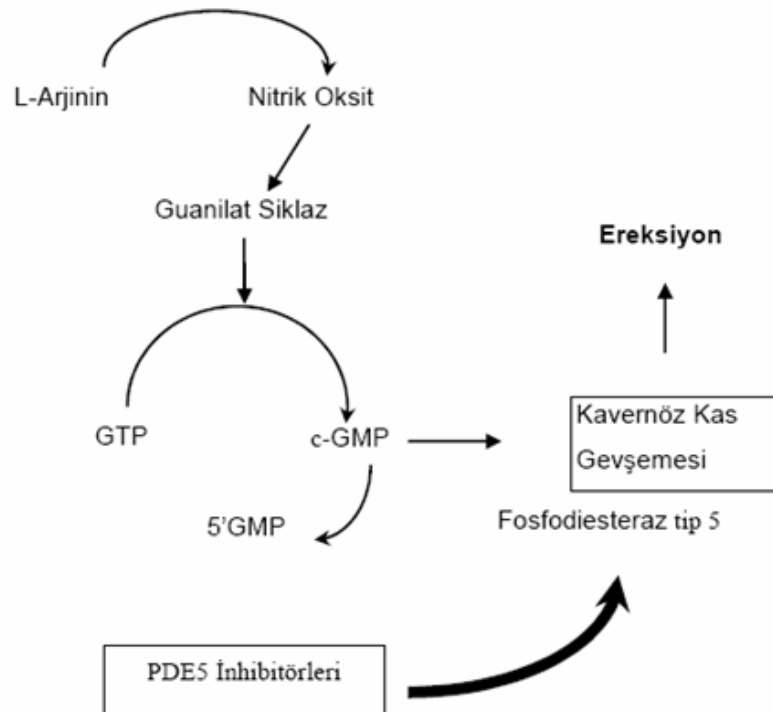
Şekil 2.2: Ürogenital yolda PDE izoenzimleri; majör substratları, spesifik ve non spesifik inhibitörleri, potansiyel hedef organları (36).

Bugün için farmakolojik olarak onbir izoenzimin altı tanesinin (PDE 1-2-3-4-5-11) önemi ispatlanmıştır (33, 34).

PDE lerin düz kas tonusunun düzenlenmesinde aldıkları merkezi rol, ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir hedef molekül olmalarını sağlamıştır. PDE inhibitörleriyle ilgili klinik kullanıma yönelik yapılan çalışmalar özellikle konjestif kalp hastalıkları, romatolojik hastalıklar, astma, depresyon, koagülopatiler, üriner taş hastalığı, BPH üzerinde yoğunlaşmaktadır (37-40).

2.4.1 PDE5

İnsan korpus kavernozumunda fosfodiesteraz tip 2, tip 3 ve tip 5 izoenzimleri gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda PDE5'in diğerlerine oranla daha yoğunlukta olduğu saptanmıştır. Halen klinik kullanımda olan en önemli PDE inhibitörleri PDE5 inhibitörleridir. Erektile disfonksiyonun tedavisinde kullanılırlar.



Şekil 2.3: Siklik GMP sentezi ve PDE5 inhibitörlerinin etki mekanizması

1998 yılında sildenafilin Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almasının ardından erektil disfonksiyonun tedavisinde etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (41). İlk olarak kullanıma giren sildenafili, vardenafil ve tadalafil izlemiştir.

2.4.2 Vardenafil

Erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılır. İn vitro olarak sildenafilden 10 kat daha potenttir. Ancak bu durum her zaman beraberinde aynı klinik etkinliği getirmez (41). PDE5 selektivitesi PDE1 ve PDE6 ya göre sırasıyla 257 ve 16 kat fazladır. 5, 10 ve 20 mg lık kullanım dozları vardır. Cinsel uyarı varlığında, alındıktan 30 dakika sonra etkisini gösterir ve bu etki yenilen yağlı yemekle azalır. Maksimum plasma konsantrasyonuna 0,7 saatte ulaşır. Plasma yarı ömrü 4–5 saattir (42, 43).

2.5 DÜZ KAS KASILMASI

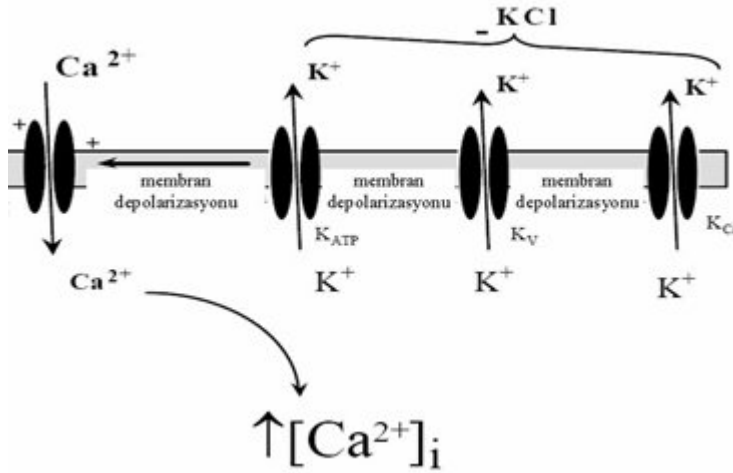
Düz kas kasılmasında kalsiyumun uyarıcı etkisi vardır. En çok kabul gören görüşe göre kasılma işleminde miyozinin fosforilizasyonu esastır. Uyarılma ile kalsiyumun 10^{-8} ile 10^{-7} olan sarkoplazmik konsantrasyonu geçici olarak 10^{-6} ya yükselir. Bu daha yüksek konsantrasyonda kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalmodulin ile aktif bir bileşik oluşturur. Kalmodulin kalsiyum olmadan inaktif bir durumdadır. Kalsiyum kalmodulin bileşiği, kalmoduline bağımlı bir enzim olan miyozin hafif zincir kinazı aktive eder. Bu enzim, miyozinin 20000 Daltonluk hafif zincirinin fosforilizasyonunu katalize eder. Miyozin hafif zincirinin fosforilizasyonu, aktinin miyozin Mg^{++} -ATPaz aktivitesini uyarmasına neden olarak adenozin trifosfat (ATP) nin yıkılmasına ve düz kasların kısalarak geriliminin artmasını sağlar.

Kasılma proteinlerinin bölgesinde kalsiyum düşük seviyelerde ise kalmodulinin enzimi aktive duruma getirmesi için kalsiyum gerekli olduğundan, miyozin hafif zincir kinaz aktif değildir. Bu da kasılma aygıtlarının aktivasyonunu engeller. Çünkü hücrelerdeki gerginliğin oluşabilmesi öncesinde gerekli olan miyozin hafif zinciri fosforile edilemez. Daha sonra bir fosfotaz, miyozin hafif

zincirinden fosfatı ayırarak, miyozin ATPaz aktivitesini önler ve gevşeme oluşur (13).

2.5.1 KCL İle Düz Kas Kasılması

Normalde hücre içinde yüksek bulunan Potasyum, konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak hücre dışına çıkmakta iken, hücre dışına KCl verilmesi bu gradiyenti bozmakta ve oluşan depolarizasyon hücre içi kalsiyum girişini tetiklemektedir. Hücre içi artan kalsiyum kasılmaya yol açmaktadır. Ancak insan vücudunda potasyum dengesinin çok hassas olması nedeniyle hücre için potasyum hiçbir zaman kasılmaya yol açacak seviyelere yükselmez. Bu etkiyi ancak deneysel olarak görmek mümkündür (Şekil 1)



Şekil 2.4: KCL ile olan düz kas kasılması

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma, A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 2008/300–57 sayılı yazılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda toplam 15 adet Yeni Zelanda cinsi (2500–3500 gr) erişkin erkek tavşan kullanıldı (Şekil 3.1). Tüm denekler 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda normal oda sıcaklığında (22°C) tutuldular. Tüm denekler standart tavşan yemi ile beslendi, şebeke suyu kullanıldı ve düzenli olarak kafes bakımları yapıldı. Deney öncesi tüm tavşanlara intramusküler genel anestezi uygulandı (Şekil 3.2). Genel anestezi için 50mg/kg Ketamin ve 5mg/kg Xylazine kombinasyonu kullanıldı. Genel anestezi altındaki tavşanlar operasyon masasına alınarak ayaklarından masaya sabitlendi. Batın kısmı elektrikli traş makinesi ile traş edildi (Şekil 3.3). İnsizyon alanı batikon ile boyanıp temiz örtü ile örtüldü. Batın orta hattan cerrahi aletlerle uygun teknikle açıldı (Şekil 3.4). Barsaklar mediale itilince mesane ve üreterler görüldü (Şekil 3.5). Orta üreter olarak üreterlerin iliak arterleri çaprazladığı üreter kısmı, alt üreter olarak da üreterlerin mesaneye girmeden önceki son kısımları alındı. Her iki üreter, orta ve alt kısmından 8-10 mm uzunluğunda kesilerek Krebs solüsyonu içeren petri kutularına alındı. Alınan üreterler uçlarından 5/0 vikrille bağlanıp longitudinal olarak çalışılmak üzere organ banyosuna asıldı (Şekil 3.6).

Organ Banyosu Sistemi (Şekil 3.7): Banyonun ısısı 37 °C de sabit tutulmaktadır. Banyo haznesi 20ml'lik iki adet olup aynı anda iki deney yapılabilir. Banyo haznesindeki solüsyona özel bir aparatla sürekli %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı verildi. Banyoda Krebs Solüsyonu (Merck) kullanıldı. Krebs Solüsyonu her deney öncesi taze olarak hazırlandı (NaCl 118 mM, KCL 4.7 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 25mM, KH₂PO₄ 1.2mM, Glukoz 11.1 mM, MgSO₄ 1.2 mM.) . Organ banyosunda, Biopac MP35 dört kanal veri toplama sistemine bağlı izometrik force transducer ile üreter kasılma ve gevşeme cevapları kaydedildi. Üreterler organ banyosuna asıldıktan sonra bir saat kadar dinlendirildi. Üreterler üç kez 15 dakika arayla yıkanarak yaklaşık 1000mg ön gerimde olacak şekilde asıldı. Doku kastırıcı olarak 80 mM KCL uygulandı. KCL ile kasılmış orta ve alt üreter dokularına 10 mM Doksazosin (Pfizer) ve 10 mM Vardenafil (Bayer) ayrı ayrı uygulandı. Doksazosin %0.5' lik dimetil sulfoksit (DMSO) içinde çözülerek

hazırlandı. Vardenafil ise distile suda çözüldü. Her ilaç uygulamasından sonra üreterler 15 dakika arayla üçer kez yıkanarak yaklaşık 1000mg ön gerimde tutuldu. Sonuçlar transduser ile bilgisayar ortamına kaydedildi (Şekil 3.8). Daha sonra 10mM Doksazosin ve 10mM Vardenafil birlikte uygulandı ve sonuçlar ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca Doksazosin çözücüsü DMSO (Merck)'nun üreterlere etkisi de çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatiksel analizler, Graphpad Prism (V.3) programında One-way ANOVA varyans analizi kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonrası grup içi karşılaştırmalar Tukey testi ile yapılmıştır. Veriler ortalama $\% \pm$ Standart hata olarak sunulmuştur. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



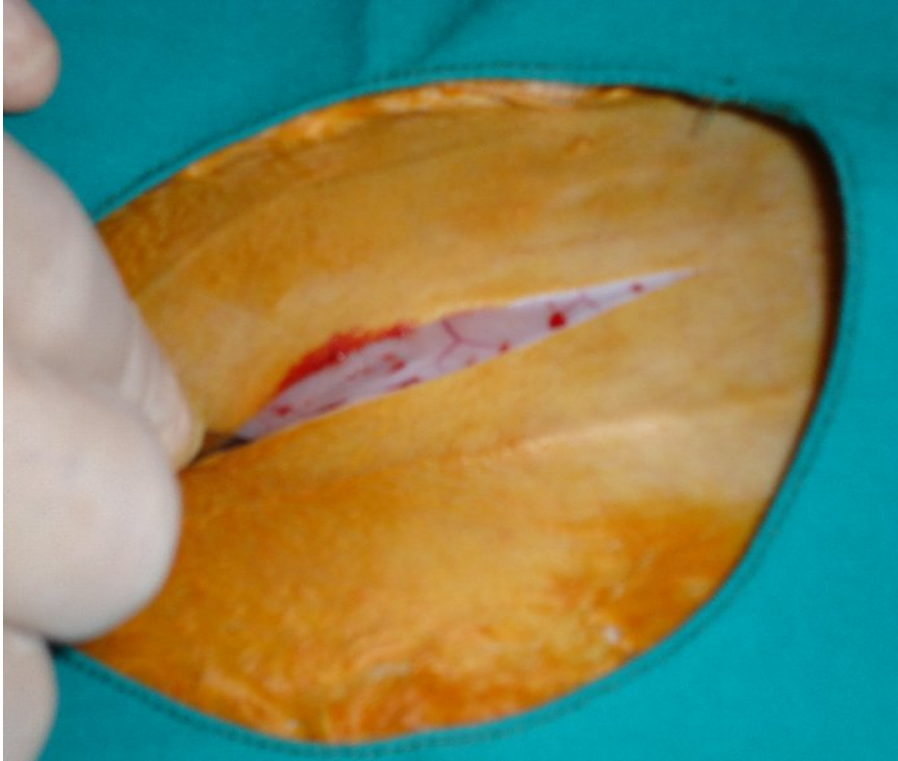
Şekil 3.1: Yeni Zellanda cinsi erişkin erkek tavşan



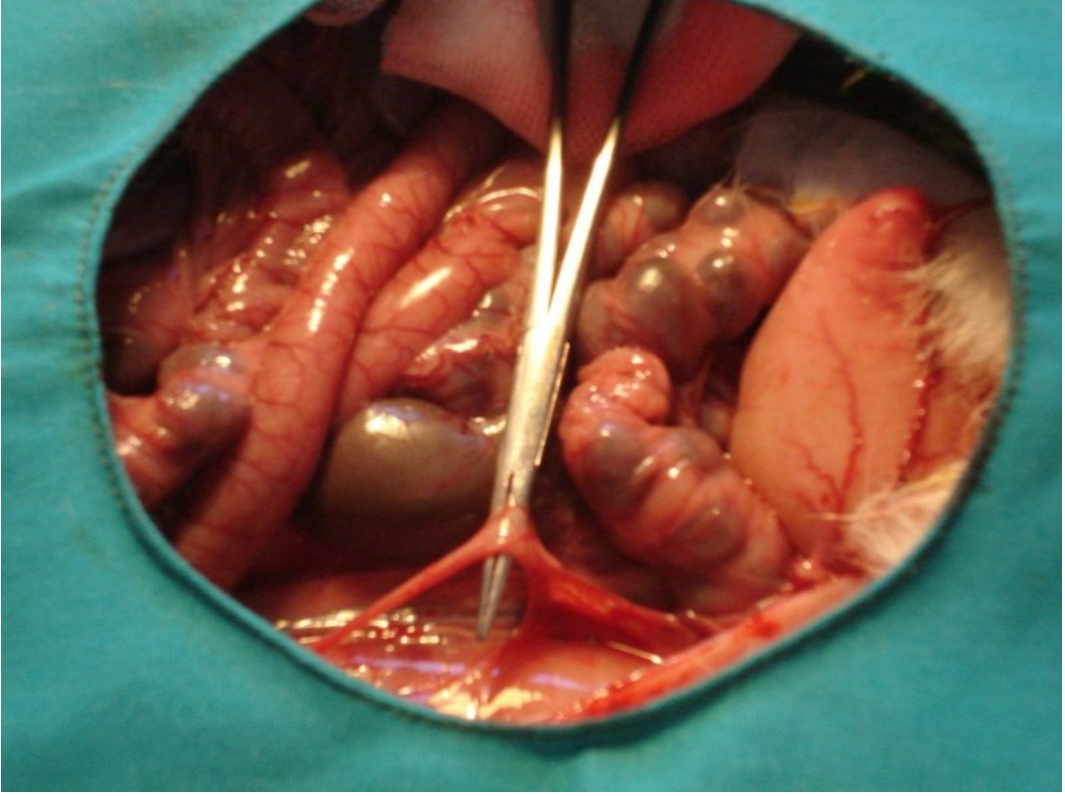
Şekil 3.2 : İntra muskuler genel anestezi uygulaması.



Şekil 3.3: Traşı yapılan ve operasyon masasına bağlanmış tavşan.



Şekil 3.4: Batın orta hattın insizyon yapılması.



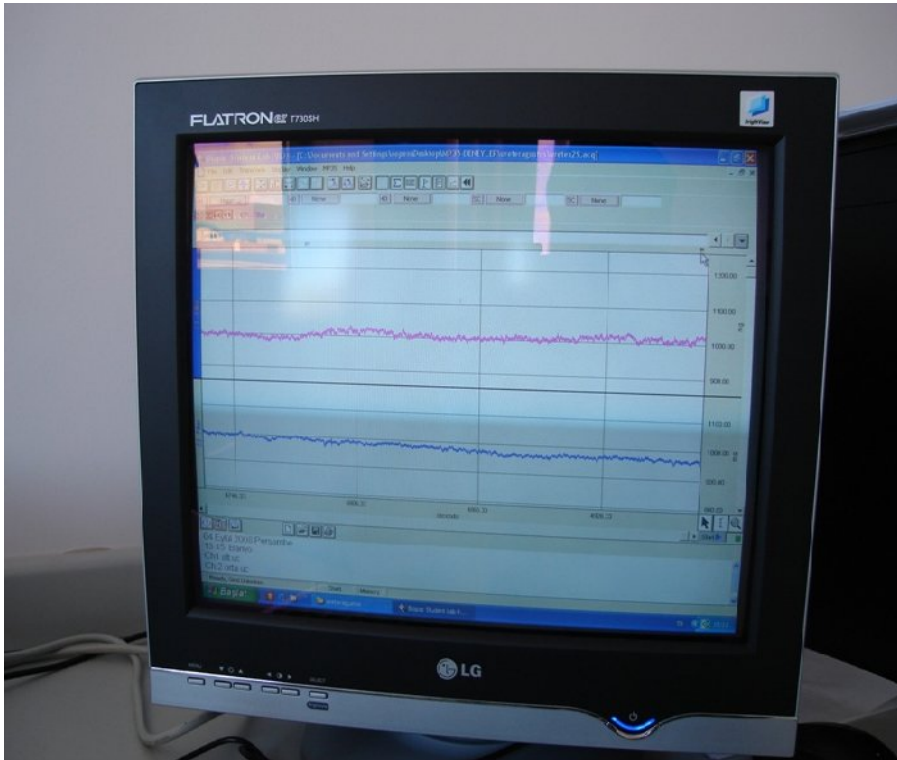
Şekil 3.5: Barsakların mediale itilip mesane ve üreterin görülmesi.



Şekil 3.6: Üreterlerin organ banyosuna asılması



Şekil 3.7: Organ banyosu sistemi.



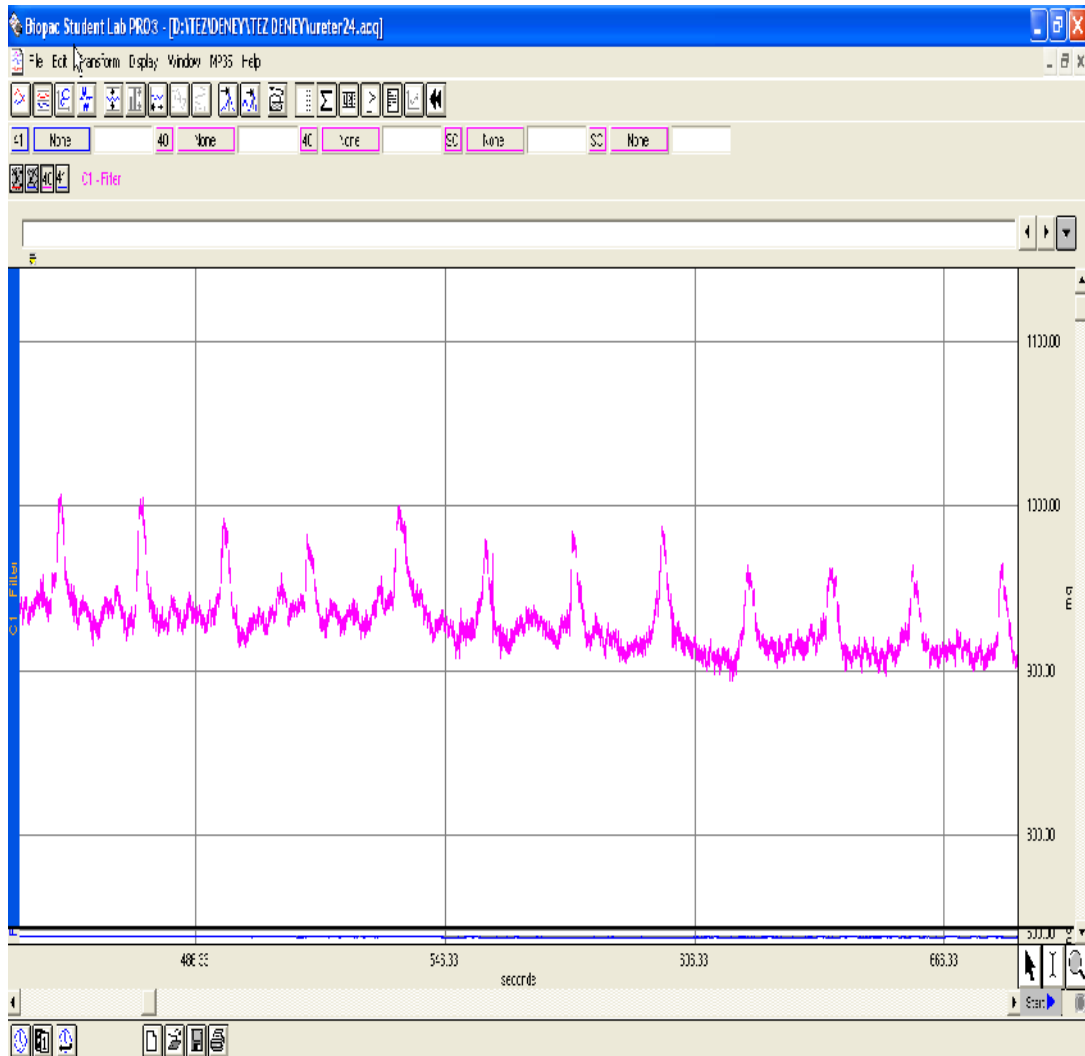
Şekil 3.8: Sonuçların transduser ile bilgisayar ortamına kaydedilmesi.

4. BULGULAR

4.1 Üreter Düz Kas KCl Kasılma Cevapları

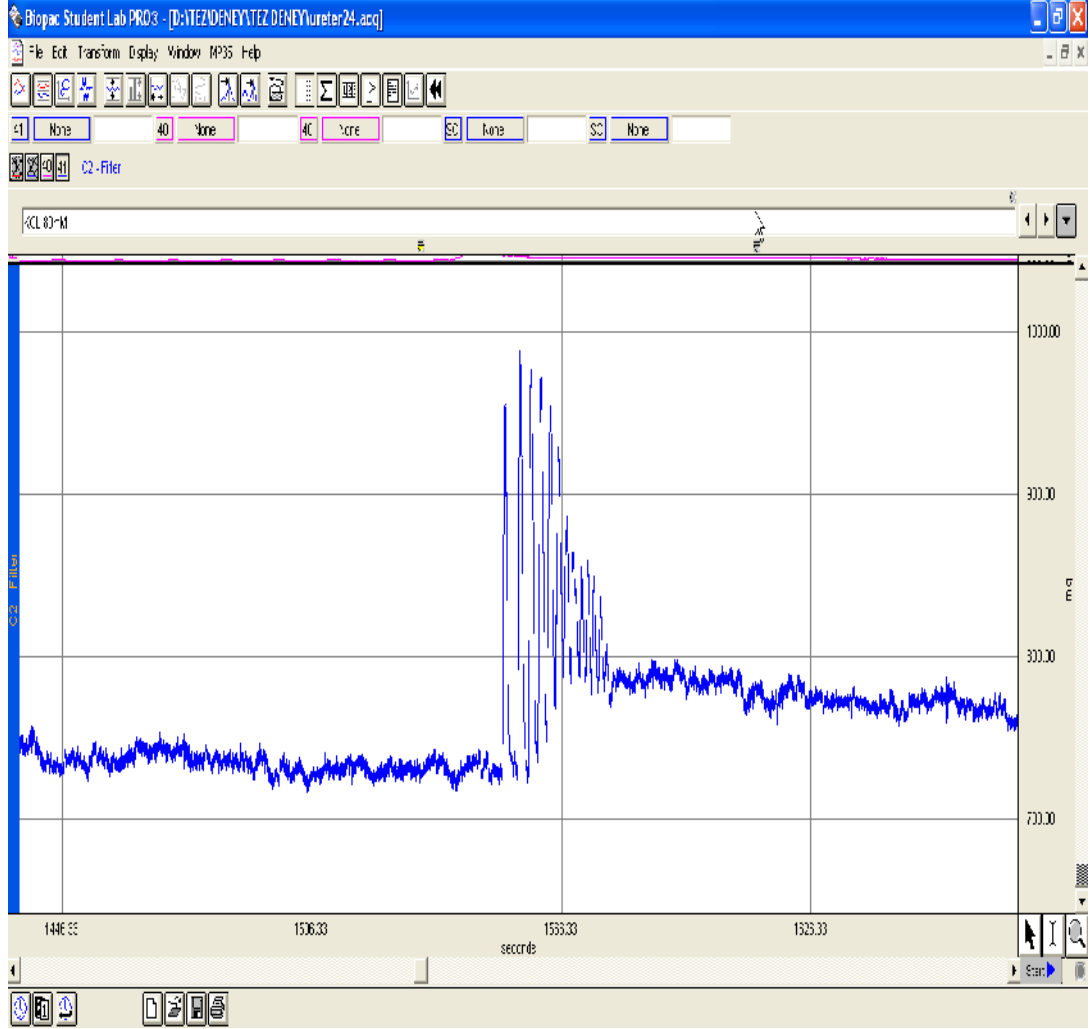
Orta ve alt üreterde tüm deney hayvanlarından KCL cevabı alındı.

Dört deney hayvanının alt üreterinde spontan aktivite mevcuttu (Şekil 4.1). Ortalama dakikada 4-5 kasılma frekansında ritm saptandı. Spontan kasılması olan ve olmayan üreterlerin deneyler sırasında uygulanan ilaçlara cevaplarında bir fark gözlenmedi. Orta üreterde hiçbir spontan aktiviteye rastlanmadı.



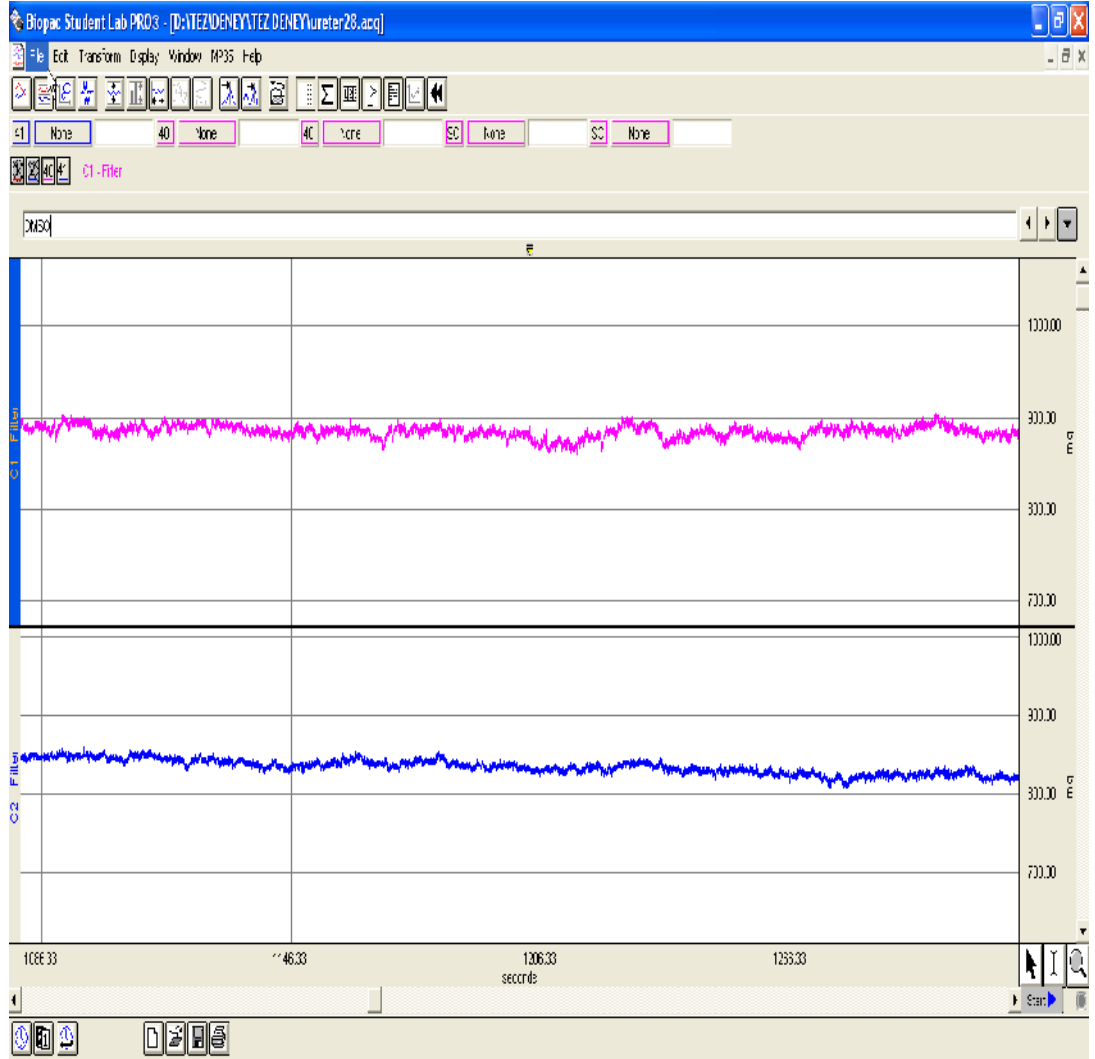
Şekil 4.1: Alt üreterde bazı deneylerde gözlenen spontan kasılma örneği.

Orta üreterde üç deney hayvanında KCL ye dalga-diken tarzında kasılma cevabı gözlemlendi. Bunlar normal kasılmanın varyasyonu olarak değerlendirildi (Şekil 4.2).



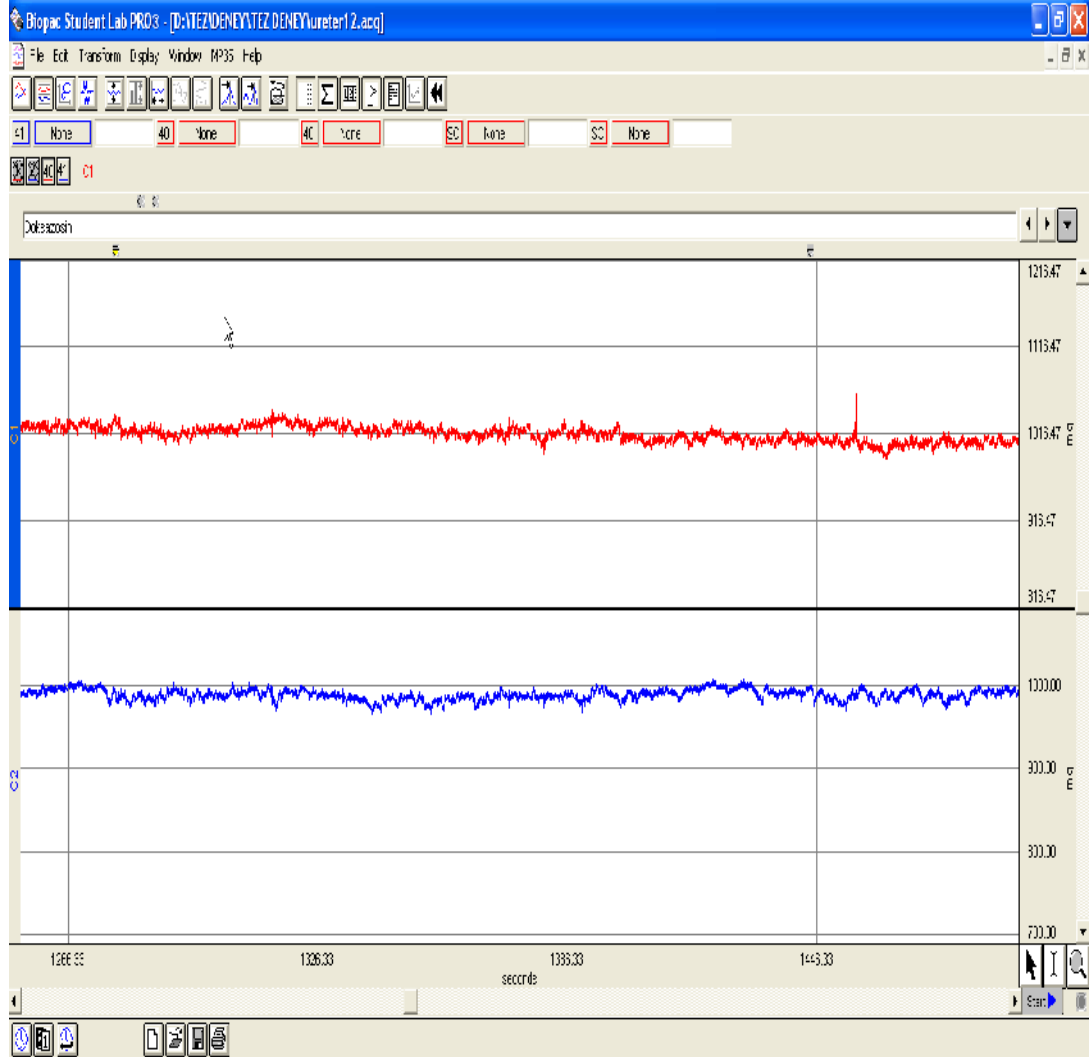
Şekil 4.2: Orta üreterde bazı deneylerde, KCL cevabı olarak dalga-diken tarzında kasılma örneği.

Doksazosin çözücüsü DMSO nun üreterlere etkisi de incelendi. DMSO nun üreter üzerine herhangi bir etkisi gözlenmedi (Şekil 4.3).



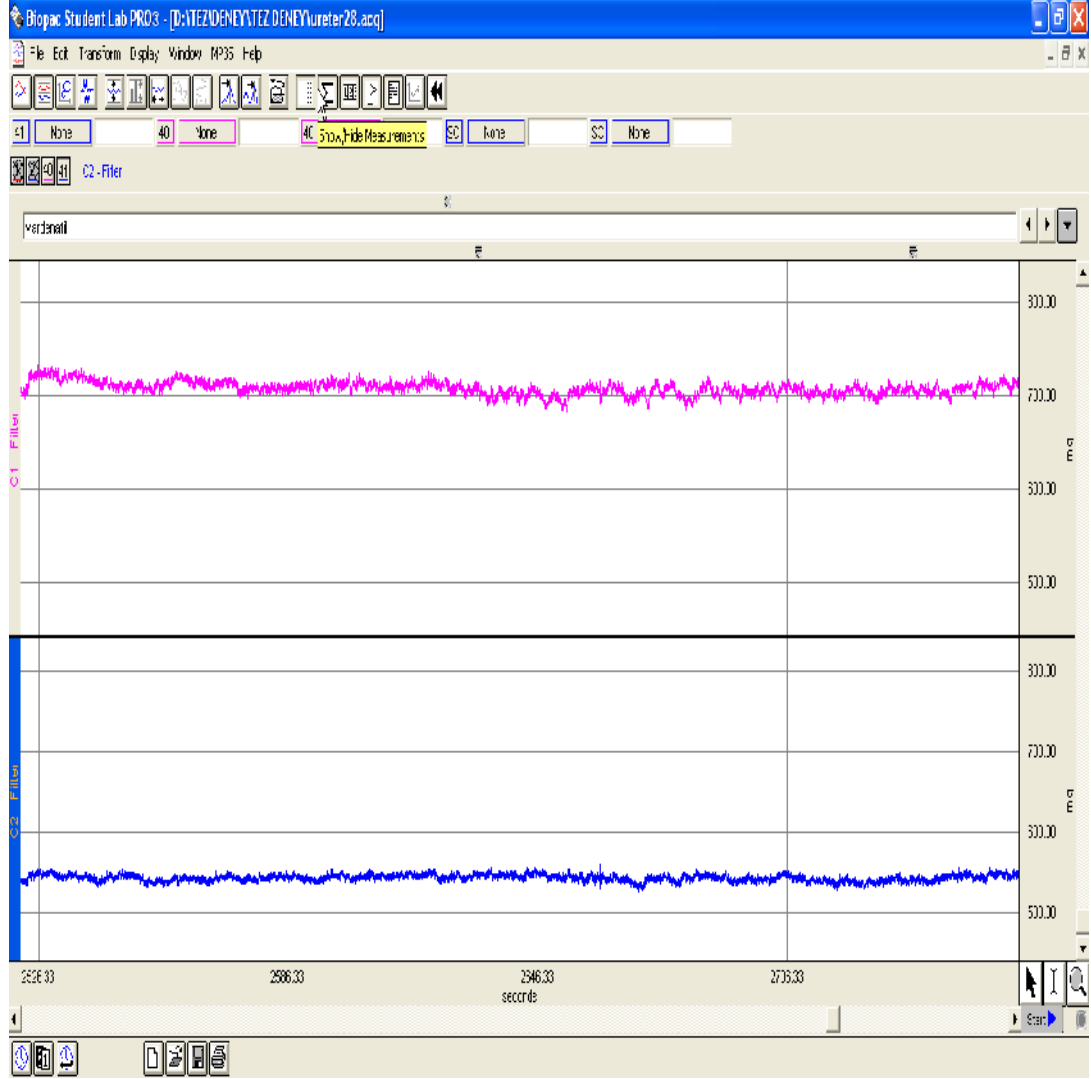
Şekil 4.3: Orta ve alt üretere DMSO uygulaması örneği (C1 alt üreter C2 orta üreter).

Organ banyosunda normal gerimde, KCL verilmeksizin orta ve alt tüm üreterlere doksazosin cevapları kaydedildi. Basal tonuslarda herhangi bir gevşeme gözlenmedi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Normal gerimdeki orta ve alt üreterlere Doksazosin uygulaması örneği (C1 alt, C2 orta üreter)

Organ banyosunda normal gerimde, KCL verilmeksizin orta ve alt tüm üreterlere vardenafil cevapları kaydedildi. Basal tonuslarda herhangi bir gevşeme gözlenmedi (Şekil 4.5).

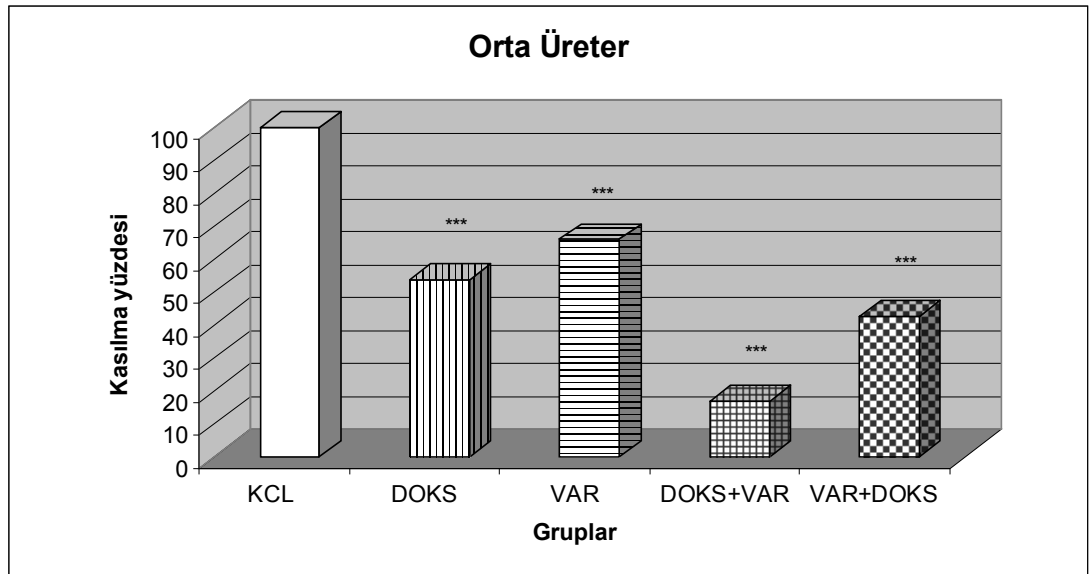


Şekil 4.5: Normal gerimdeki orta ve alt üreterlere Vardenafil uygulaması örneği. (C1 alt, C2 orta üreter)

4.2 Orta Üreter Gevşeme Cevapları

Orta üreterde doksazosin ile vardenafil aynı oranda gevşemeye neden olmuş, tüm uygulama yapılan gruplarda KCl kasılma cevabında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Orta üreter kasılma yüzdeleri ($p < 0,0001$) şekil 4.6 da gösterilmiştir.



Şekil 4.6: Orta üreter kasılma yüzdeleri (***) $p < 0,0001$)

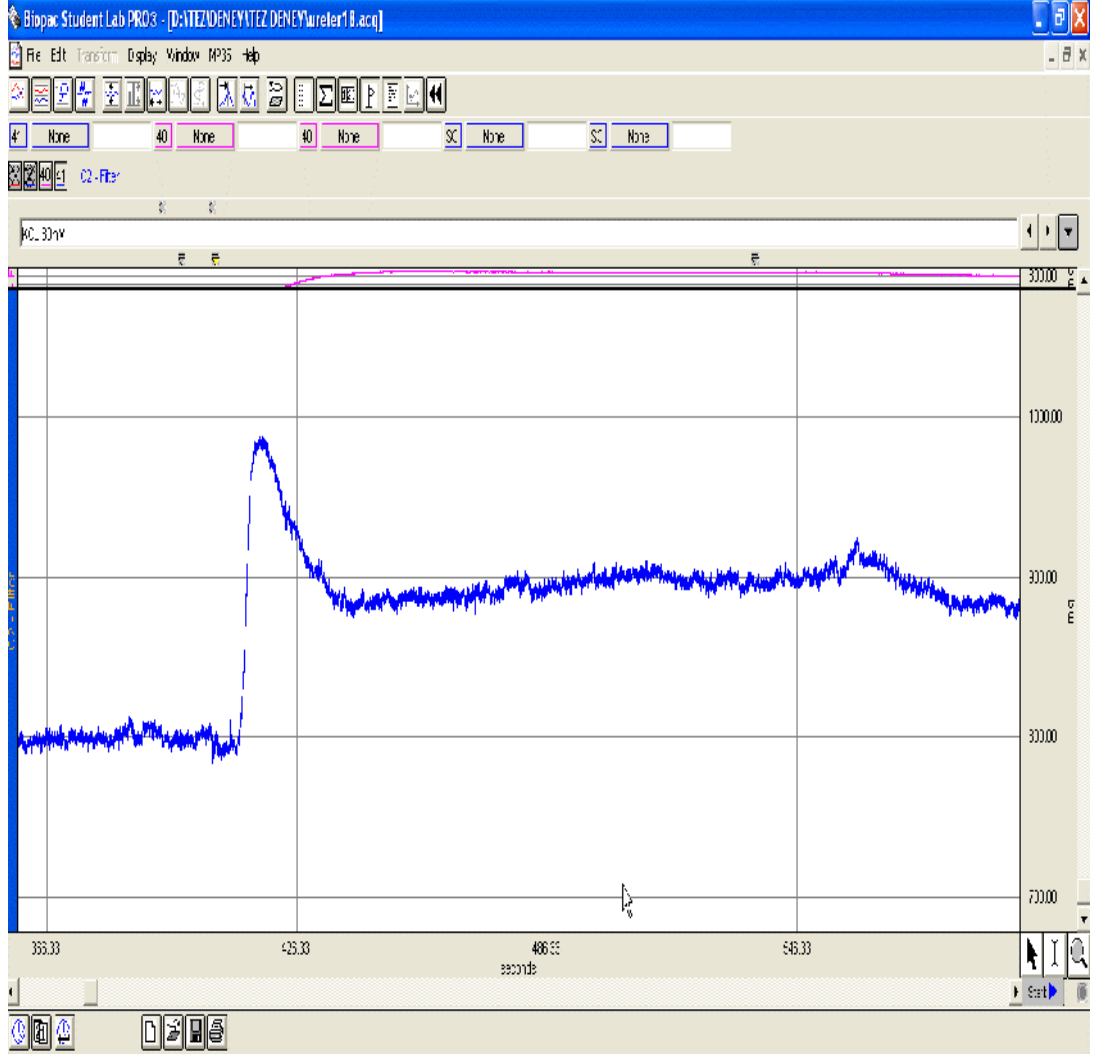
DOKS: Doksazosin

VAR: Vardenafil

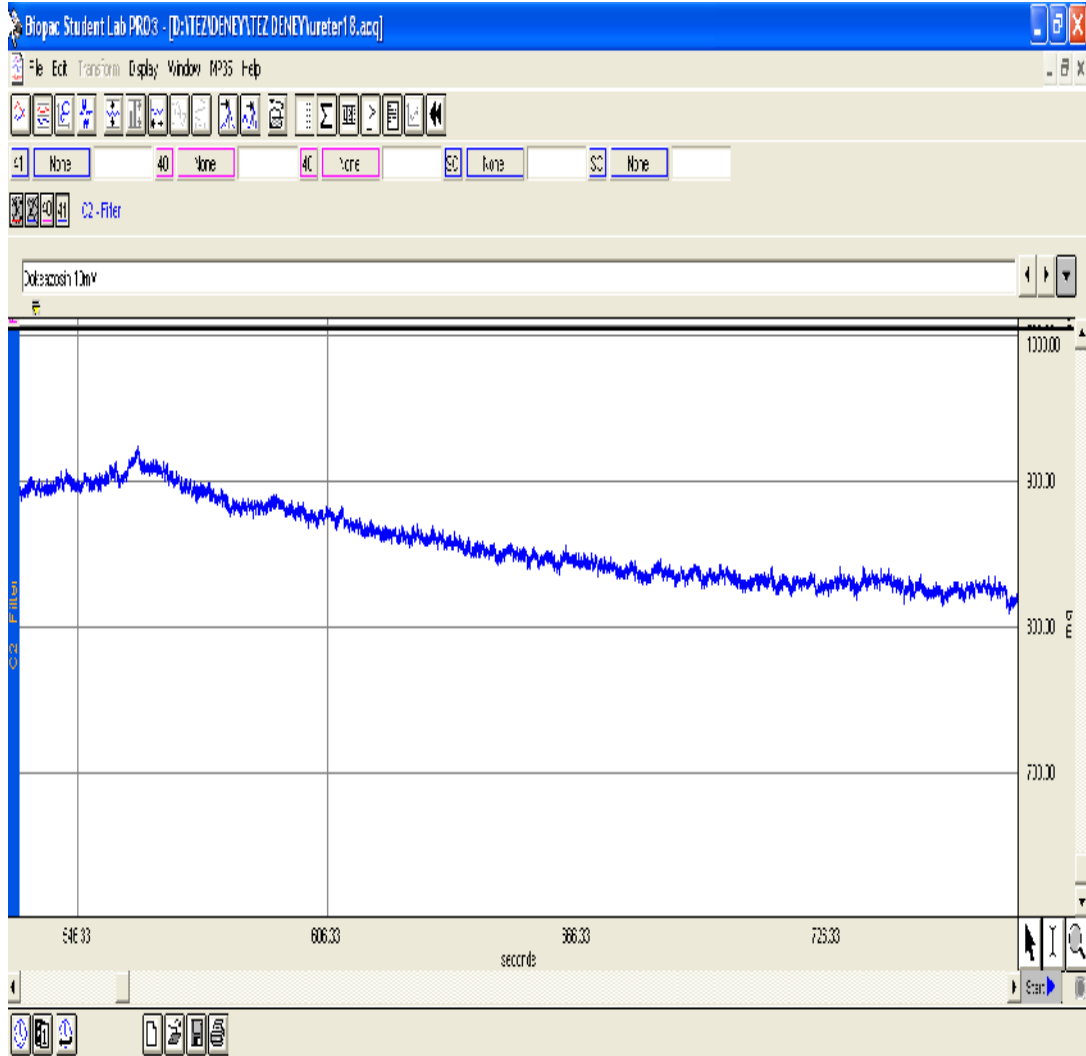
DOKS + VAR: Önce Doksazosin arkasından Vardenafil uygulaması

VAR + DOKS: Önce Vardenafil arkasından Doksazosin uygulaması

KCL ile kastırılmış orta üreterde (Şekil 4.7), Doksazosin (Şekil 4.8) uygulaması ortalama $\% 47,3 \pm 3,6$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile $\%53,7$ oranında kasılmaya yol açmıştır ($p<0,0001$).

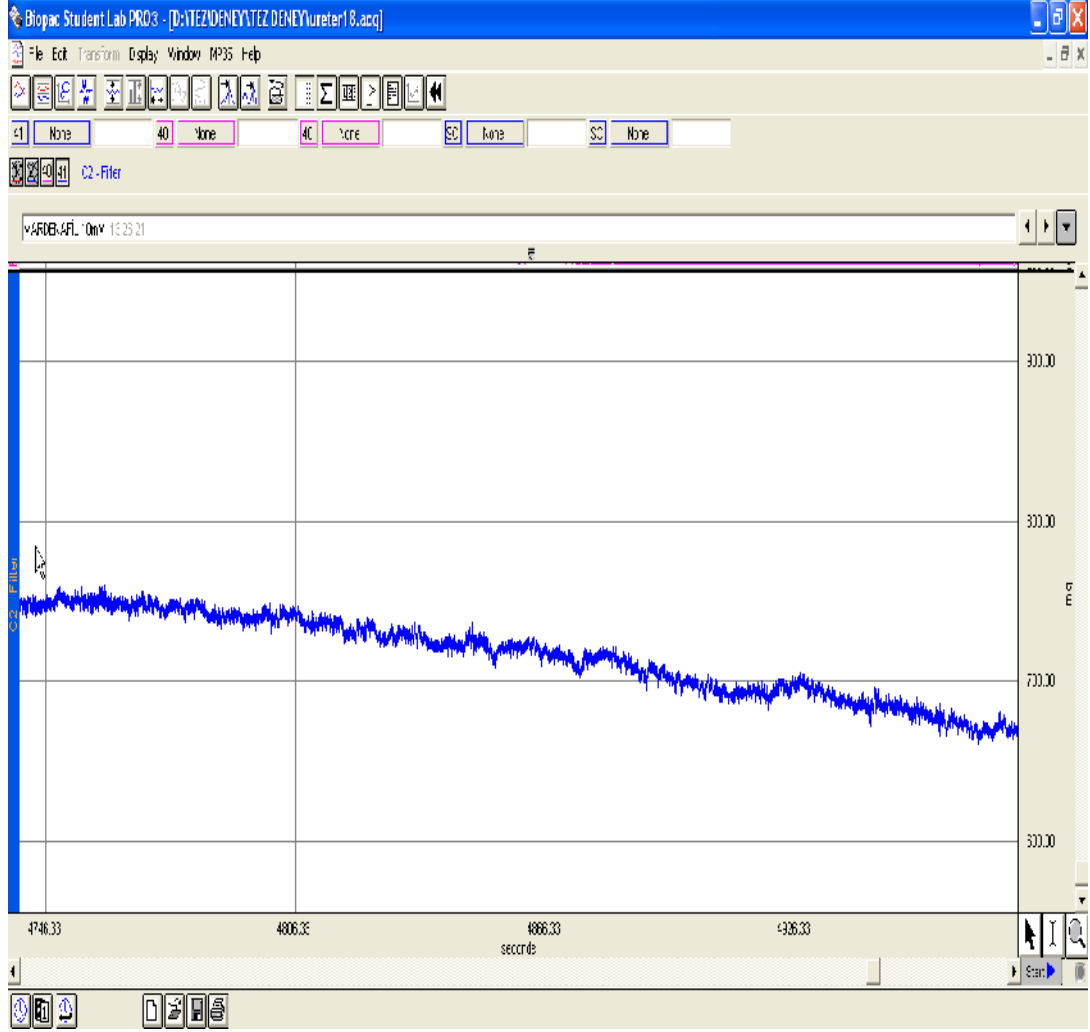


Şekil 4.7: Orta üreterde, KCL ye verilen örnek kasılma cevabı



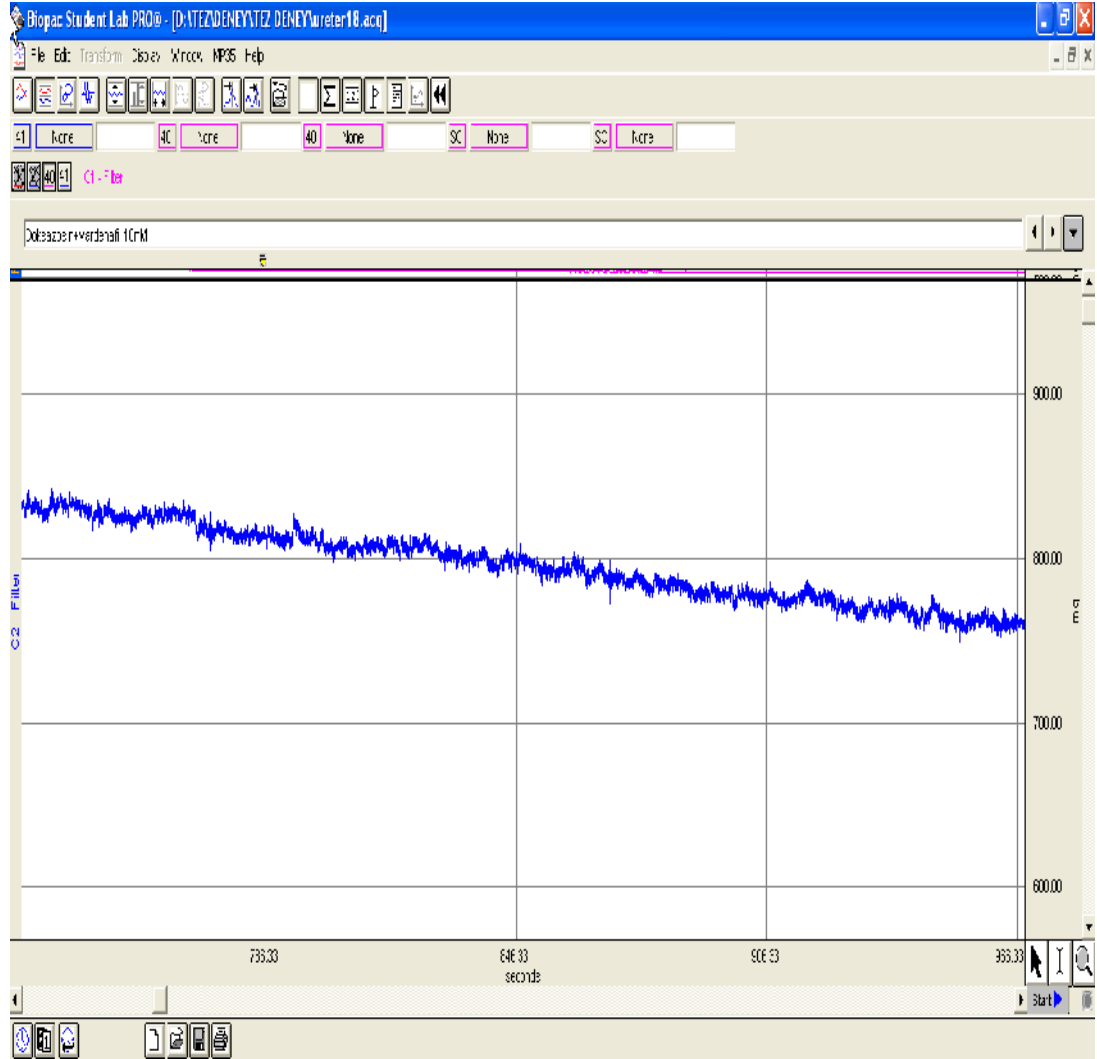
Şekil 4.8: KCl ile kastırılmış orta üreterde Doksazosinle gözlenen gevşeme cevabı örneği.

KCL ile kastırılmış orta üreterde Vardenafil (Şekil 4.9) uygulaması ortalama $33,7 \pm 3,5$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile 66 oranında kasılmaya yol açmıştır ($p < 0,0001$).



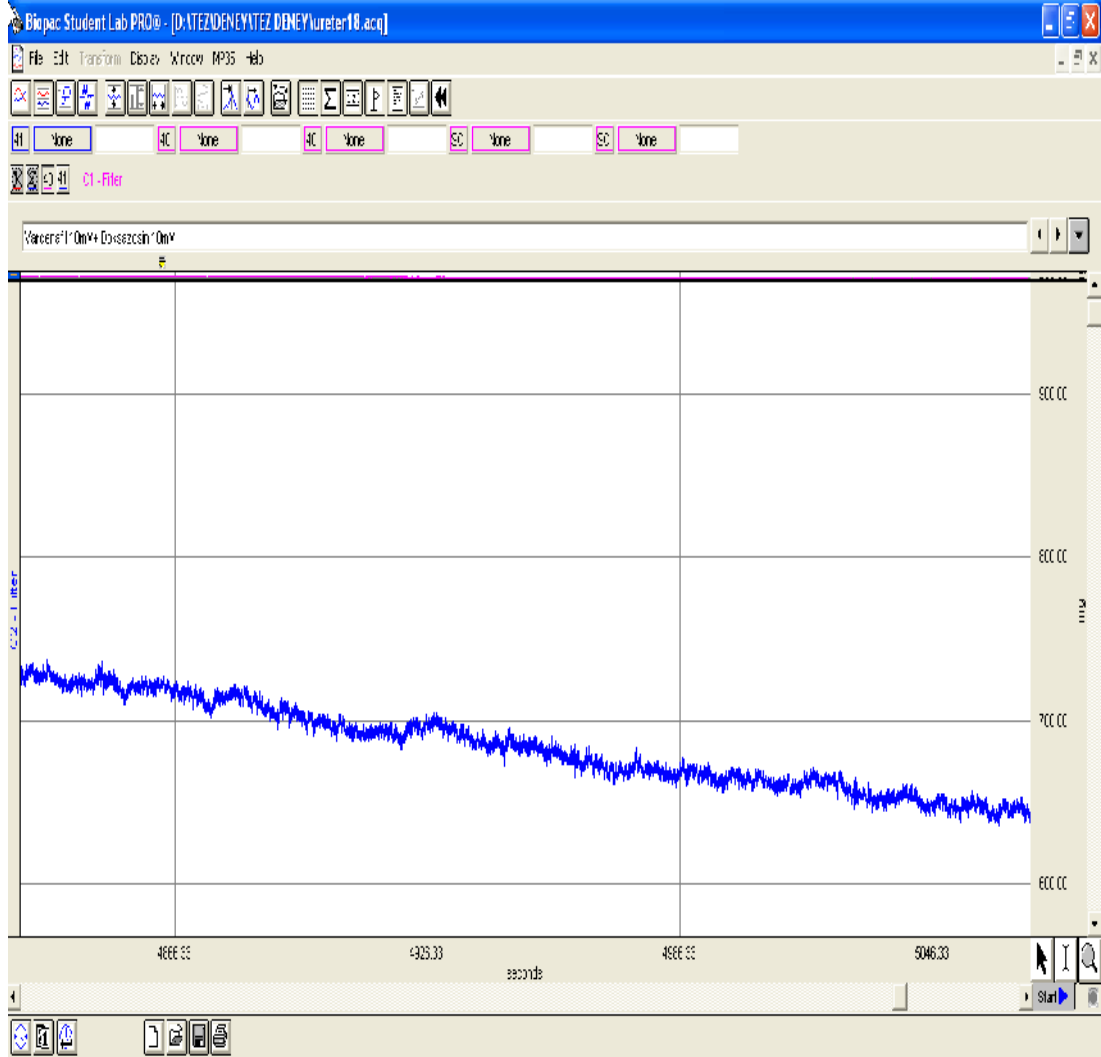
Şekil 4.9: KCL ile kastırılmış orta üreterde Vardenafil ile gözlenen gevşeme cevabı örneği.

KCL ile kastırılmış orta üreterde önce Doksazosin sonra Vardenafilin (Şekil 4.10) uygulaması ortalama $84,1 \pm 3,9$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile $16,9$ oranında kasılmaya yol açmıştır ($p < 0,0001$).



Şekil 4.10: KCL ile kastırılmış orta üreterde önce Doksazosin sonra Vardenafil uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.

KCL ile kastırılmış orta üreterde önce Vardenafil sonra Doksazosin (Şekil 4.11) uygulaması ortalama $57,4 \pm 4,8$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile $42,6$ oranında kasılmaya yol açmıştır ($p < 0,0001$).



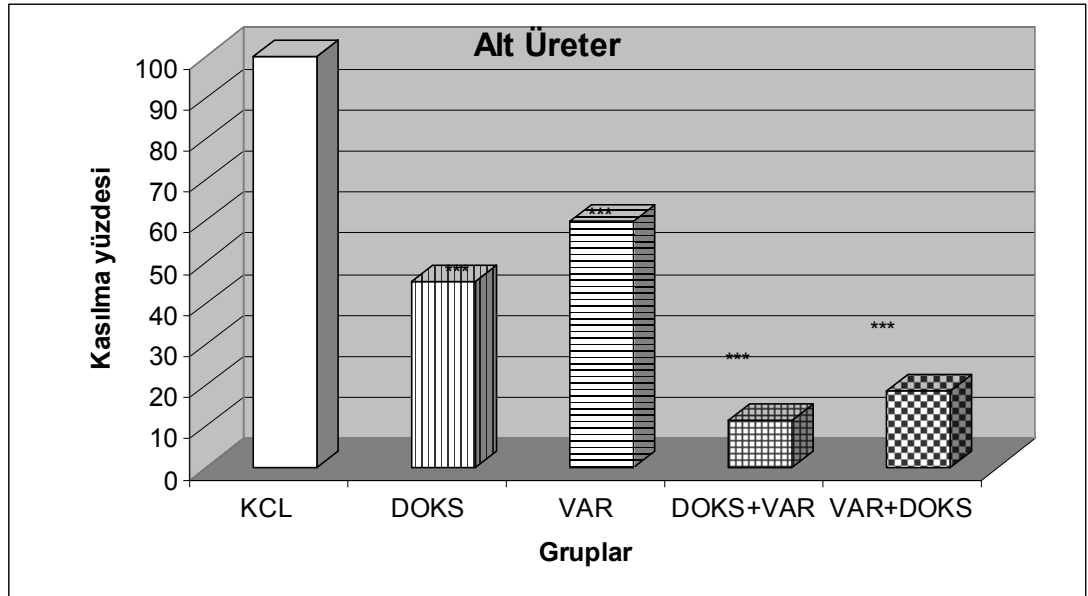
Şekil 4.11: KCL ile kastırılmış orta üreterde önce Vardenafil sonra Doksazosin uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.

4.3 Alt Üreter Gevşeme Cevapları

DOKS+VAR ile VAR+DOKS arasında fark bulunamamıştır. Vardenafilin veya Doksazosinin önce uygulanması gevşeme cevaplarını aynı oranda etkilemiştir. Tüm uygulamalar anlamlı derecede KCl kasılma cevaplarını azaltmıştır ($P<0.0001$).

Üreterlerin alt kesimleri orta kesime göre ilaç uygulamalarına daha iyi cevap vermiştir. Özellikle ikli uygulamada en iyi cevap alt üreterde gözlenmiştir.

Alt üreter kasılma yüzdeleri ($p<0,0001$) şekil 4.12.



Şekil 4.12: Alt üreter kasılma yüzdeleri (***) $p<0,0001$)

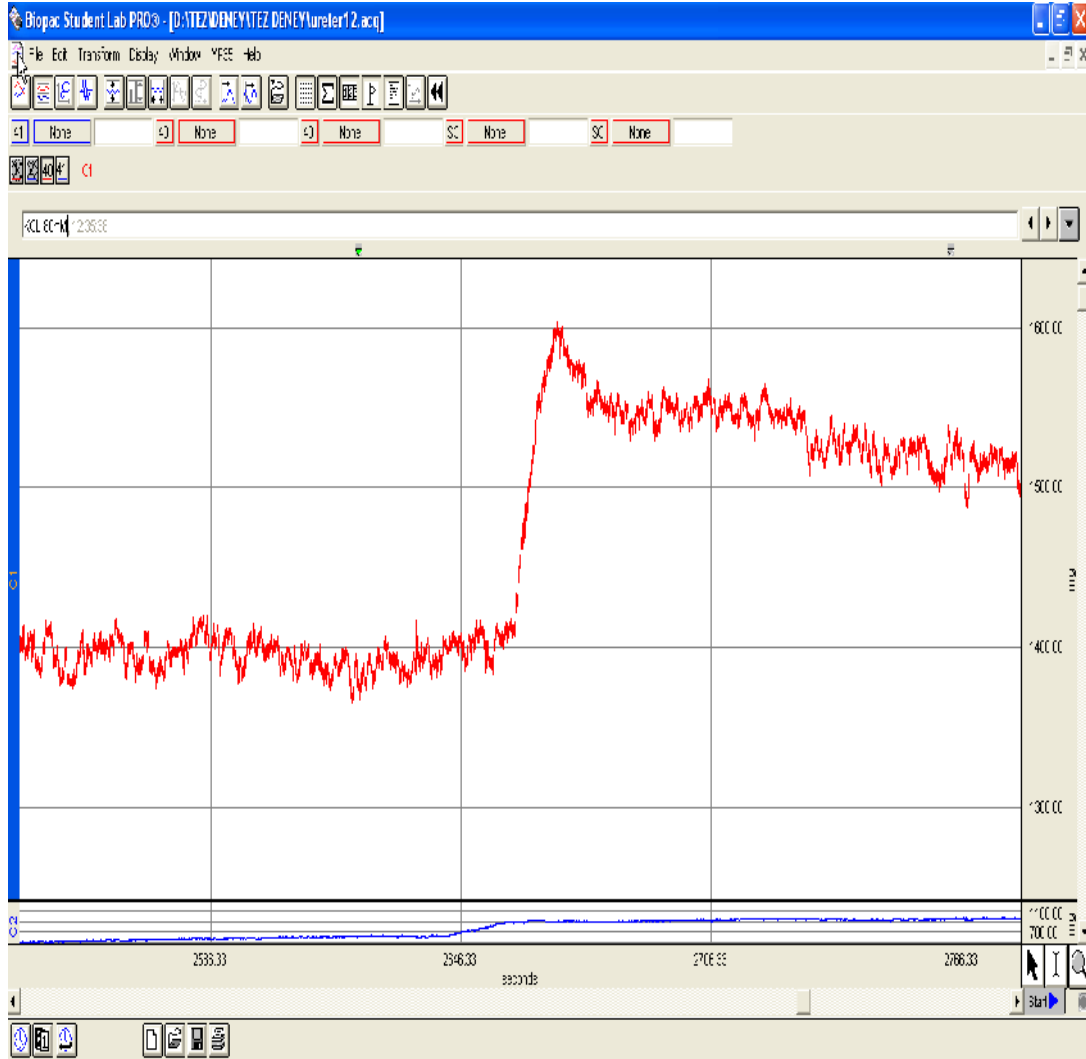
DOKS: Doksazosin

VAR: Vardenafil

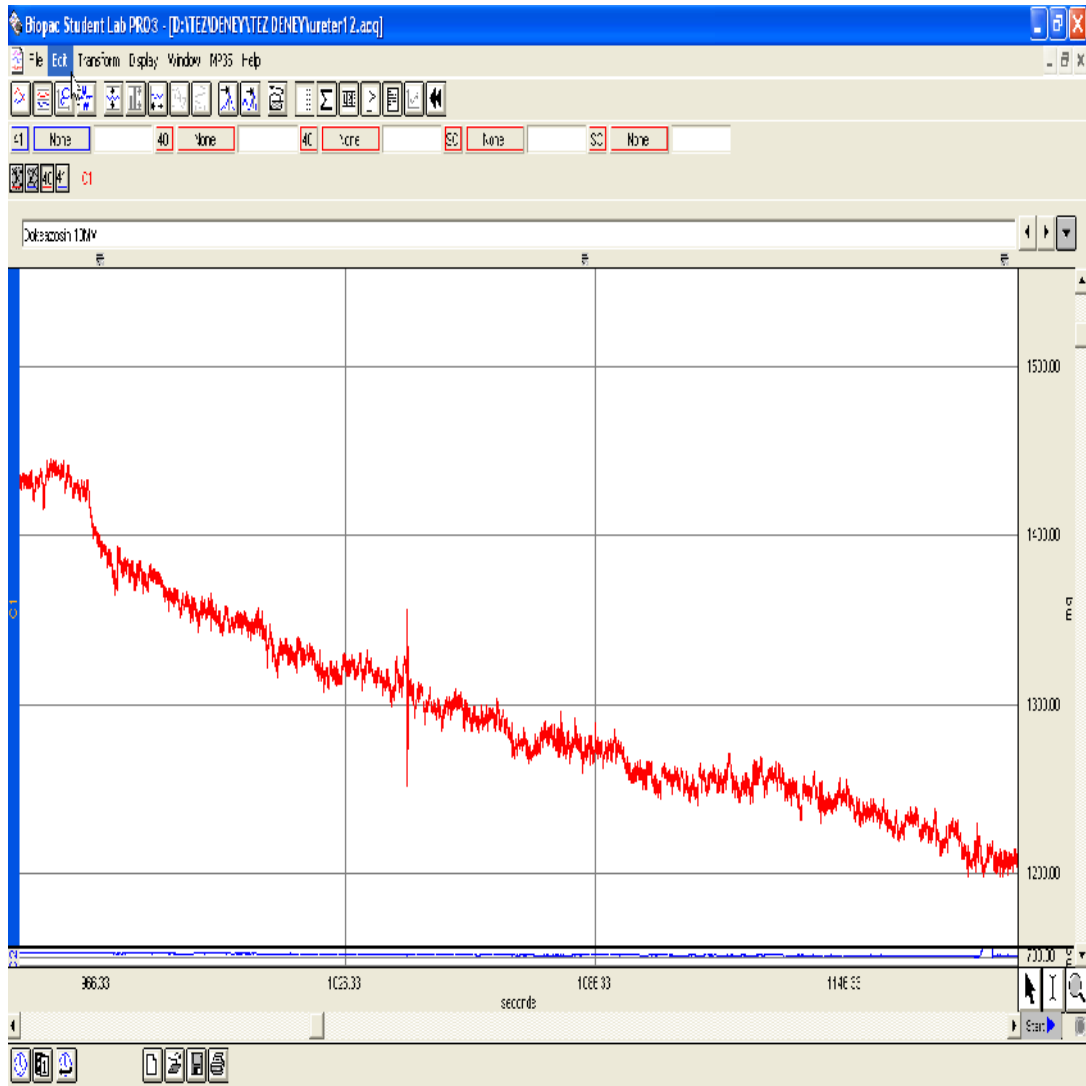
DOKS + VAR: Önce Doksazosin arkasından Vardenafil uygulaması

VAR + DOKS: Önce Vardenafil arkasından Doksazosin uygulaması

KCL ile kastırılmış alt üreterde (Şekil 4.13) Doksazosin (Şekil 4.14) uygulaması ortalama $54,6 \pm 2,2$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur KCL ile $45,4$ oranında kasılmaya yol açmıştır ($p<0,0001$).

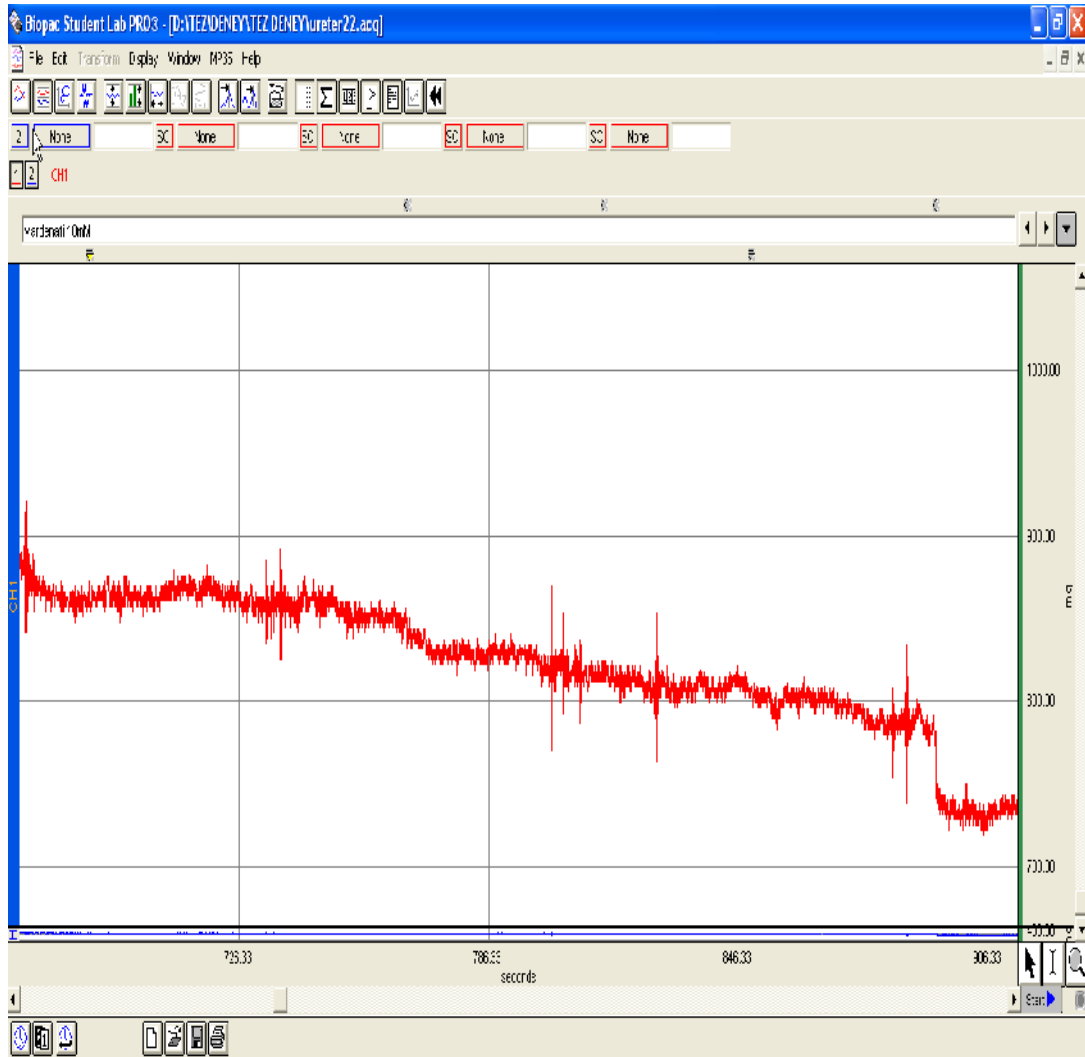


Şekil 4.13: Alt üreterde, KCL ye verilen kasılma cevabı örneği.



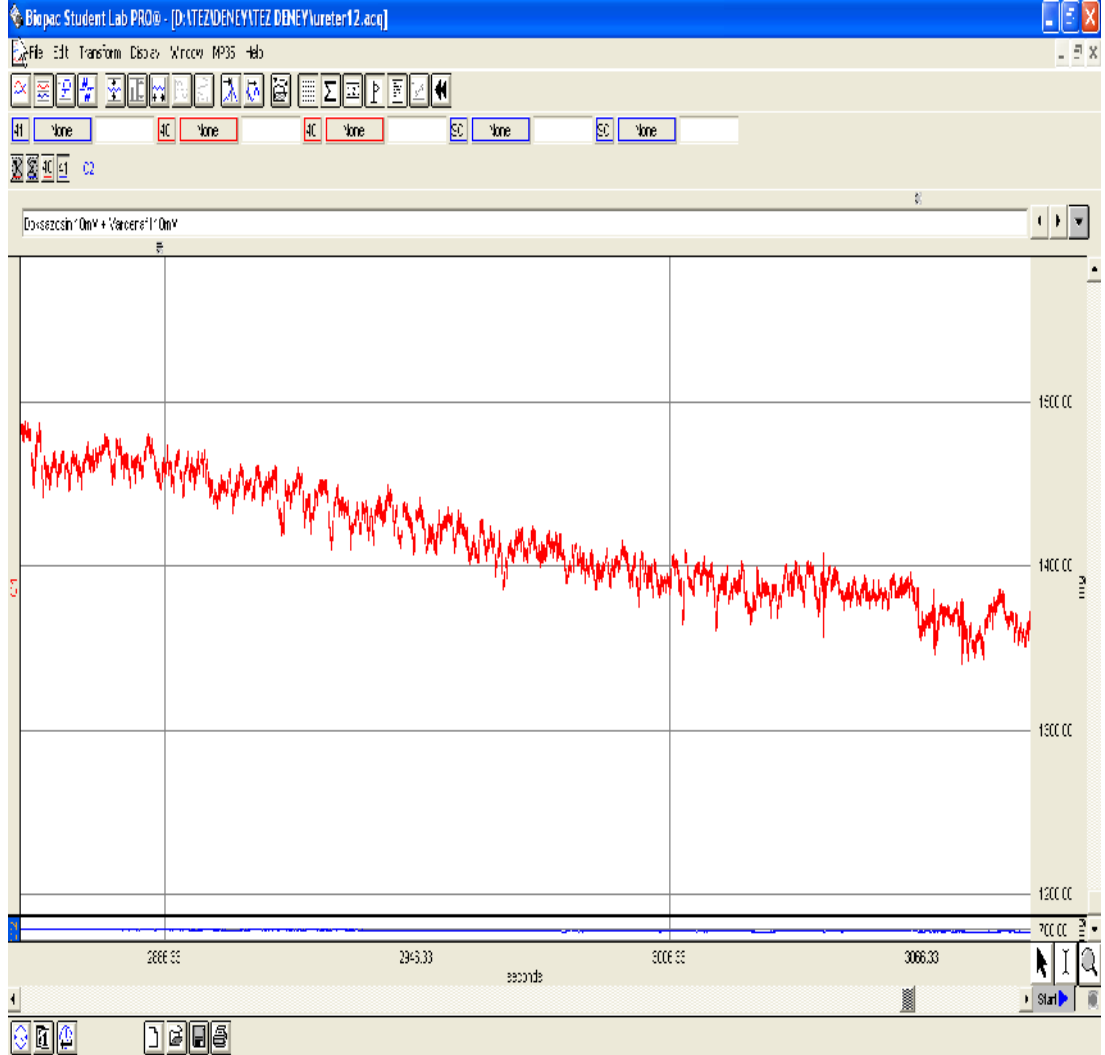
Şekil 4.14: KCl ile kastırılmış alt üreterde Doksaşozinle gözlenen gevşeme cevabı örneği.

KCL ile kastırılmış alt üreterde Vardenafil (Şekil 4.15) uygulaması ortalama $40,8 \pm 2,2$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile $59,8$ oranında kasılmaya yol açmıştır ($p < 0,0001$).



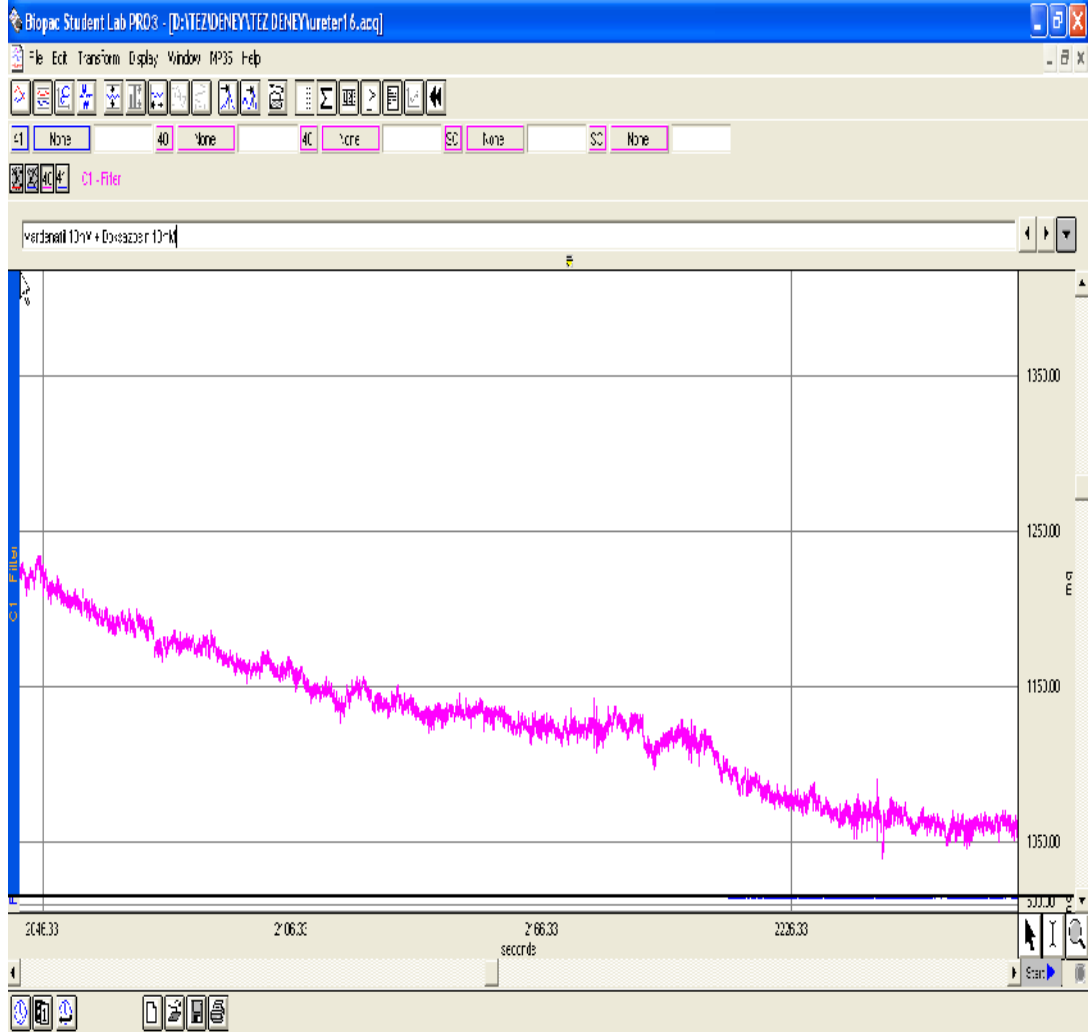
Şekil 4.15: KCL ile kastırılmış alt üreterde Vardenafil ile gözlenen gevşeme cevabı örneği.

KCL ile kastırılmış alt üreterde önce Doksazosin sonra Vardenafilin (Şekil 4.16) uygulaması ortalama $88,4 \pm 3,1$ oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile $11,4$ oranında kasılmaya yol açmıştır ($p < 0,0001$).



Şekil 4.16: KCL ile kastırılmış alt üreterde önce Doksazosin sonra Vardenafil uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.

KCL ile kastırılmış alt üreterde önce Vardenafil sonra Doksazosin (Şekil 4.17) uygulaması ortalama 80.5 ± 4.4 oranında istatistiksel olarak anlamlı gevşemeye neden olmuştur. KCL ile 18.6 oranında kasılmaya yol açmıştır ($p < 0.0001$).



Şekil 4.17: KCL ile kastırılmış alt üreterde önce Vardenafil sonra Doksazosin uygulamasında gözlenen gevşeme cevabı örneği.

Üreter düz kasının KCL kasılma yüzdeleri, Doksazosin ve Vardenafilin gevşetici etkisi Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Üreter düz kasının KCL kasılma yüzdeleri, Doksazosin ve Vardenafilin gevşetici etkisi (Ortalama % $\pm$ Standart Hata)

	KCl	Doksazosin	Vardenafil	Doksazosin + Vardenafil	Vardenafil + Doksazosin
Orta Üreter	100 (n:15) p<0.0001	53,7 $\pm$ 3,6 (n:15) p<0.0001	66 $\pm$ 3,5 (n: 15) p<0.0001	16,9 $\pm$ 4,2 n: 15) p<0.0001	42,6 $\pm$ 4,8 (n:15) p<0.0001
Alt Üreter	100 (n:15) p<0.0001	45,4 $\pm$ 2,2 (n:15) p<0.0001	59,8 $\pm$ 2,2 (n: 15) p<0.0001	11,4 $\pm$ 3,1 (n: 15) p<0.0001	18,6 $\pm$ 4,2 (n: 15) p<0.0001

5. TARTIŞMA

Üroloji pratiğinde üreter taşları önemli bir yer tutmaktadır (1). Üroloji acillerinde taş sekonder akut ağrı ile başvuran hastalara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastalarda ağrı tedavisinde steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar öncelikle tercih edilmektedir (44-46). Üreter taşlarının tedavisinde nihai amaç hastayı taşsız hale getirmektir. Tedavide şok dalgalarıyla kırma veya cerrahi yöntemlerden üreterolitotomi, üreteroskopi, laparoskopik seçeneklerinden uygun olan denlenmektedir. Küçük üreter taşlarının tedavisinde ise bol hidrasyon ile taşın bir girişim yapılmadan düşmesi beklenmektedir (47, 48). Taşın spontan düşmesini taşın boyutu, şekli, lokalizasyonu, üreter düz kas spazmı, ödem ve enflamasyon etkilemektedir (49-52).

Günümüzde bazı deneysel taş düşürücü tedaviler üzerinde çalışmalar vardır. Kliniklerde çeşitli ilaçlarla çalışmalar yapılmıştır. Bu ilaçlar arasında progesteron hormonu (53-55), kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin (56, 57, 67, 76), kortikosteroid olan deflazacort (57), prostaglandin sentetaz inhibitörü olan prostaglandin E2 (58, 59), alfa1 adrenerjik reseptör blokerlerinden doksazosin (60), tamsulosin (61-63), vardır. Ayrıca doksazosin (2) ve PDE5 inhibitörleriyle (3) yapılmış in vitro çalışmalar da mevcuttur.

Hayvanlarda ve insanlarda üreter fizyolojisinde alfa 1 adreno reseptörlerin rolünün olduğu gösterilmiştir (2, 64-66). Özellikle in vivo ve invitro reseptör araştırmalarında üreter distal kesiminde sempatik aktivitenin var olduğu saptanmıştır. Alfa 1 reseptör alt tiplerinden alfa 1A yoğunluğunun mesane boynu, proksimal üretra ve prostatta, alfa 1B nin ise ağırlıklı olarak vasküler düz kasta, alfa 1D reseptörün ise daha çok detrusör kasında yoğunlaştığı bildirilmiştir (68). Üreter düz kasında alfa 1 adreno reseptör varlığını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sigala ve ark. yapılan bir çalışmada insan üreterinde proximal, orta ve distal kesimlerde alfa 1 reseptör varlığı araştırılmıştır. Araştırmada üreterin her üç kesiminde alfa1 varlığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Alfa 1 reseptörlerinin alt tiplerinde lokalizasyon farkı saptanmıştır. Buna göre her üç bölgede de alfa 1 D reseptör yoğunluğunun alfa 1A ve alfa1 B ye göre daha fazla bulunmuştur. Alfa 1 D yoğunluğu en çok distal kesimde saptanmıştır. Ayrıca reseptör yoğunluğu açısından

distal üreter kesiminin en zengin, proksimal üreter kesiminin ise en fakir bölge olduğu saptanmıştır (22). Park ve ark. yaptıkları başka bir insan üreter çalışmasında gene immunohistokimyasal olarak üreterde alfa 1 reseptör varlığı alt tipleriyle beraber araştırılmıştır. Sonuçta distal üreter reseptör yoğunluğu açısından en zengin bölge olarak gözlenmiştir. Tüm üreter kesimlerinde alfa1 D reseptörü en yoğun alt tip olarak saptanmıştır. Distal üreter alfa 1 D nin en çok bulunduğu bölge olmuştur. Bölgelere göre değerlendirmede reseptör yoğunlukları proksimal üreterde alfa1 D > alfa 1B > alfa 1A, orta üreterde alfa 1 D > alfa 1A > alfa 1 B, distal üreterde alfa 1 D > alfa 1A > alfa 1 B olarak saptanmıştır (66). Itoh ve ark. insan üreterinde yaptıkları başka bir çalışmada immunohistokimyasal olarak alfa 1 reseptör varlığı alt tipleriyle beraber araştırılmıştır. Tüm üreter kesimlerinde alfa1 D reseptörü en yoğun alt tip olarak saptanmıştır. Alfa 1A tüm üreter kesimlerinde reseptör yoğunluğu olarak ikinci sırada yer almıştır. Tüm üreter kesimlerinde sıralama alfa 1 D > alfa 1A > alfa 1B olarak oluşmuştur (65) . Nakada ve ark. benzer bir çalışmasında distal üreterde alfa1 reseptör alt tipi bakılmıştır. Bu çalışmada diğer üç çalışmadan farklı olarak, normal üreterlerde ve obstrükte üreterlerde reseptör çalışılmıştır. Reseptör yoğunluğu açısından normal ve obstrükte üreterde anlamlı fark gözlenmemiş ve yoğunluk sırasıyla alfa1 D > alfa 1 A > alfa 1 B olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada sadece dört üreter kullanılmıştır (2).

Üreter distal segmenti üreterin en dar yeri olması nedeniyle spontan böbrek taşı pasajına en fazla engel olan kesimdir. Distal üreter segmentinde alfa adrenoreseptör blokajı ve dolayısıyla düz kas gevşemesi yapılmasının spontan taş eliminasyonunu arttırıp arttırmayacağı klinik olarak araştırılmaktadır. Liatsikos ve ark. yapılan yapılan bir çalışmada üreter alt uçta 5mm den küçük ve 5–10 mm arası taşı olan hastalara günlük 4 mg doksazosin tedavisi başlanmış. Doksazosin alan gruplarda 5mm den küçük ve 5-10mm arası taşların, doksazosin almayan gruplara göre anlamlı olarak daha kolay düştüğü, taşsızlık oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (60). Autorino ve ark. yaptığı çalışmada üreter alt uç taşı olan hastalarda tamsulosinin etkinliği araştırılmıştır. Bir gruba 100 mg/gün diklofenak diğer gruba 100 mg/gün diklofenaka ilave olarak 0,4 mg/gün tamsulosin verilmiştir. Tamsulosin alan grupta taş düşürme oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tamsulosin grubunda taş düşürme zamanı anlamlı olarak kısalmıştır (61). Distal

üreter taşlarının medikal tedavisinde üroselektif olduğu kabul edilen alfa 1A ve alfa 1D reseptör antagonisti olan tamsulosin öncelik kazanmışsa da diğer alfa 1 reseptör antagonistlerine klinik olarak üstün bulunmamıştır. Farklı alfa1 bloker ajanların üreter alt uç taşı tedavisinde karşılaştırıldığı şimdiye kadar yayınlanmış az sayıda çalışmadan birinde terazosin, tamsulosin ve doksazosinin benzer derecede etkin bulunmuştur (69). Ancak bu araştırmanın tek merkezli olması ve 114 hastayla yapılması bu konuda kesin yargıya varılmasını engellemektedir.

In vitro çalışmalar ise henüz daha çok sınırlı sayıdadır. Nakada ve ark. yapılan bir organ banyosu çalışmasında insan üreteri distal kesimde doksazosine verilen gevşeme cevaplarına bakılmıştır. Bu çalışmada beş üreter kullanılmıştır. Kastırılmış distal üreterlere 10mM doksazosin uygulanmıştır. %89 gibi yüksek oranda gevşeme cevapları alınmıştır (2). Ayrıca bu çalışmada spontan kasılan üreterlere ilave bir kastırıcı ilaç verilmeden doksazosin 10mM uygulanmış ve %34 oranında bir gevşeme görülmüştür.

Bizim çalışmamızda orta ve distal üreterde, 10mM doksazosine verilen gevşeme cevapları sırasıyla %47 ve %54 olarak ölçüldü. Ayrıca spontan kasılması olan üreterlerde doksazosine gevşeme cevabı gözlenmedi. Bizim çalışmamızın sonuçları Nakada ve ark. sonuçlarıyla karşılaştırıldığında doksazosinin üreter düz kasında yaptığı gevşeme bizde daha az olmuştur. Arada %54 e %89 gibi bir fark oluşmuştur.

PDE lerin düz kas tonusunun düzenlenmesinde aldıkları merkezi rol PDE lere olan ilgiyi arttırmıştır. Birçok dokuda PDE lerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda sınırlı da olsa prostat, mesane üreter dokularında PDE etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Üreter üzerine yapılan in vitro çalışmalar PDE inhibitörlerinin üreter düz kasını gevşetmesi ve üreter taşlarının düşmesini kolaylaştırıcı etkilerini araştırmaya yöneliktir (70, 71). Henüz bu konuda yayınlanan klinik bir çalışma yoktur.

Taher ve ark. (72) organ banyosu tekniği kullanarak, insan üreteriyle bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada kastırılmış üreter dokularına PDE3 inhibitörü quazinone, PDE4 inhibitörü rolipram ve hem PDE1 hem PDE5 inhibitörü zaprinast uygulanmıştır. Hepsi üreter düz kasında anlamlı gevşemeye neden olmuştur. Sadece rolipramın etkisi daha düşük dozlarda görülmüştür.

Bir başka çalışmada (73) insan üreteri kullanılarak organ banyosunda PDE4 inhibitörü rolipram ve PDE5 inhibitörü E 4021 in kastırılmış üreter dokusunda oluşturdukları gevşeme cevapları araştırılmış. Sonuçta her ikisinin de üreter dokusunda anlamlı gevşeme yaptığı görülmüş. Ayrıca bu çalışmada üreter dokusunda cGMP seviyeleri de çalışılmıştır. Üreter dokusunda her iki molekülün de cGMP seviyelerini anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur.

2007 yılında Gratzke ve ark. (3) PDE5 inhibitörü olan sildenafil, vardenafil ve tadalafilin karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlamıştır. Araştırmada insan üreteri proksimal kısmı kullanılmış ve organ banyosunda, kastırılmış üreter dokusuna sildenafil, vardenafil ve tadalafilin gevşetme cevaplarına bakılmış. Ayrıca üreter dokusunda cGMP seviyelerine bakılmış. 10mM dozunda üreterde olan gevşeme yüzdeleri Vardenafil grubunda %23, Sildenafil grubunda %20, Tadalafil grubunda %6 olarak gözlenmiştir. cGMP seviyelerine bakıldığında Vardenafilde grubunda cGMP seviyesi anlamlı olarak artmış olarak bulunmuş, ilginç bir şekilde sildenafil ve tadalafil grubunda ise cGMP seviyelerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar çalışmalarının sonuç kısmında üreter düz kasında PDE 5 inhibitörlerinin gevşetici etkilerinin in vitro olarak gözlemlendiğini ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini ifade etmektedirler.

Bizim çalışmamızda orta ve distal üreterde, 10mM vardenafil ile verilen gevşeme cevapları sırasıyla %33 ve %40 olarak ölçüldü. Spontan kasılması olan üreterlerde vardenafil ile bir gevşeme cevabı görülmedi. Gratzke ve ark. sonuçlarıyla karşılaştırınca her iki çalışmada vardenafilin üreter düz kasını anlamlı oranlarda gevşettiği görülmektedir. Gratzke ve ark. çalışmalarında proksimal üreteri kullanmışlardır. Biz ise hem orta hem distal üreteri kullandık. Her iki çalışma ortak değerlendirilince üreter düz kasında vardenafil ile oluşan gevşeme cevabının proksimal üreterden distal üretere doğru arttığı görülmektedir. Bu çalışmalarla bu konuda kesin hükme varmak imkansızdır. Karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Biz çalışmamızda ayrıca doksazosin ve vardenafilin üreter düz kasını gevşetici etkilerini, her iki ilacın birlikte kullanıldığında nasıl olduğunu araştırdık. Sonuç olarak doksazosinle veya vardenafil ile gevşetilmiş üreter dokularına, vardenafil veya doksazosin ilave olarak verildiğinde gevşeme cevaplarında anlamlı

bir artış gözlenmektedir. Bu ilave gevşeme cevabı hem orta üreter hem alt üreterde görülmüştür. Bu durumda doksazosin ve vardenafilin birlikte kullanımının, üreter taşlarının düşmesini ayrı ayrı kullanıldığı durumlara göre daha da kolaylaştıracağını düşündürmektedir.

Ancak klinik uygulamada PDE5 inhibitörleri, alfa 1 blokerlerin kan basıncını düşürücü etkilerinin genel bir artışına neden olmaktadır. Bu nedenle PDE5 inhibitörleri ile alfa blokerlerin kombine kullanımında belirli kısıtlamalara gidilmiştir (74). Buna göre vardenafil ile beraber sadece tamsulosin kullanımının klinik olarak anlamlı hipotansiyona neden olmadığı saptanmıştır (75). Bu yüzden doksazosin ve vardenafilin klinikte birlikte kullanımı mümkün gözükmemektedir. Ancak bizim araştırmamız in vitro bir çalışmadır. Sonuç olarak çalışmamızda doksazosin ve vardenafilin organ banyosu modelinde, tavşan üreteri orta ve alt kesimde üreter düz kasında gevşetici etkilerinin olduğunu gözlemledik.

Bu çalışmanın sonuçları, gelecekte hipotansif yan etkisi olmayan üroselektif alfa1 blokerlerinin, PDE5 inhibitörleriyle kombine kullanılacağı klinik çalışmalara yol açacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tavşanlarda organ banyosu modelinde üreter orta ve alt kesimlerinde, üreter düz kası üzerine doksazosin ve vardenafilin gevşetici etkileri ayrı ayrı ve birlikte kullanımda değerlendirildi. Hem orta hemde alt üreter kesiminde üreterlerde gevşeme görüldü. Genel olarak doksazosinle alınan cevabın vardenafile göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Kombine kullanımda gevşeme cevaplarında belirgin artış gözlemlendi. Klinik uygulamada, doksazosin ve vardenafilin ayrı ayrı kullanımının üreter taşlarının düşürülmesini kolaylaştırıcı etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak çok merkezli geniş serili çalışmalarla kesin hüküm vermek doğru olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Pac CY. Kidney stones. Lancet 1998; 351: 1797-1801.
2. Stephen Y. Nakada, Tawnya L, Cary Coyle, ve ark. Doxazosin Relaxes Ureteral Smooth Muscle and Inhibits Epinephrine Induced Ureteral Contractility In Vitro. Urology 2007; 06:002.
3. Gratzke C, Ückert S, Kedia G, ve ark. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic approach. Urol Res 2007; 35: 49-54.
4. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Surgical Anatomy Of The Retroperitoneum, Kidneys, And Ureters. Campbell's Urology 8. Baskı, Saunders, 2002: 36-40.
5. Frank Hinman, Ureteral Reconstruction and Excision. Atlas Of Urologic Surgery. 2. baskı, Saunders, 1998: 783-5.
6. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji. Güneş Kitabevi 2006: 1-21.
7. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology 8. Baskı 2002: 41-80.
8. Selçuk Y, Laurence S B. Neuroanatomy of the ureterovesical junction: Clinical implications J Urol 2003; 170: 945-8.
9. Fung L.T, Mclorie G, Jain U, ve ark. Voiding efficiency after ureteral reimplantation: a comparison of extravesical and intravesical techniques. J Urol 1995;153:1972.
10. Emil A. Tanagho, MD, Jack W. McAninch, MD, Genel Üroloji. Kazancı G (Çeviren). 1. Baskı. Nobel Tıp, 1999: 1-15.
11. Joop W. Noordzij, Noshir F. Dabhoiwala. A view on the anatomy of the ureterovesical junction. Scand J Urol Nephrol 1993; 27: 371-80.
12. Lang RJ, Zhang Y. The effect of K channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. J Urol 1996;155:332.
13. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. Campbell's Urology 8. Baskı, Saunders, 2002: 377-405.
14. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Ürogenital sistemin fizyolojisi. Temel Üroloji Güneş Kitabevi 2006: 27-51.
15. Constantinou CE. Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. Am j Physiol 1974; 226: 1413
16. McLeod DG, Reynolds DG, Swan RG. Adrenergic mechanisms in the canine ureter. Am J Physiol 1973; 224: 1054-8.
17. Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. J Urol 1987;137(1):132-5.
18. Prieto D, S Imonsen U, Martin J, ve ark. Histochemical and functional evidence for a cholinergic innervation of the equine ureter. J Auton Nerv Syst 1994 May;47(3):159-70.

19. Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Orensanz LM. Muscarinic binding sites of the pig intravesical ureter. *J Auton Pharmacol* 1995 Oct;15:351-9.
20. Longrigg N. Minor calyces as primary pacemaker sites for ureteral activity in man. *Lancet* 1975; 1: 253.
21. Sandra Sigala, Angelo Peroni, Giuseppe Mirabella, ve ark. Alpha 1 adrenoceptor subtypes in human urinary bladder: Sex and regional comparison. *Life Sciences* 2004; 76: 417-27.
22. Sandra Sigala, Marco Dellabella, Giulio Milanese ve ark. Evidence for Presence of $\alpha 1$ Adrenoceptor Subtypes in the Human Ureter. *Neurourology and Urodynamics* 2005; 24: 142-8.
23. Gillenwater JY. The effect of adrenergic and cholinergic agents and their blockers upon ureteral activity. *Invest Urol* 1974;11:439.
24. Langer SZ. History and nomenclature of alpha1-adrenoceptors. *Eur Urol* 1999; 36:2-6.
25. Hynie S. Adrenergic receptors-nomenclature and classification of types and subtypes. *Cesk Fysiol.* 1995 Jun;44(2):107-11.
26. K.E. Anderson, V.Aldo-Bona, C.Chapple, ve ark. Benign Prostatic Hyperplasia and α -Adrenoceptors in the Lower Urinary Tract. 1997;599-609.
27. Bedük Y. Benign Prostat Hiperplazisinde Alfa-Blokörlerin Yeri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Üroloji* 2005: 54-62.
28. Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirasawa A, Tsujimoto G. Use of recombinant alpha 1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol* 1995 Jan 16;288(2):201-7.
29. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Campbell's Urology*, 8. Baskı, Saunders, 2002: 1337-78.
30. Martin DJ, Lluet P, Guillot E, ve ark. Comparative alpha-1 adrenoceptor subtype selectivity and functional uroselectivity of alpha-1 adrenoceptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Jul;282(1):228-35.
31. Yamada S, Suzuki M, Tanaka C, ve ark. Comparative study on alpha 1-adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; .21(5): 405-11.
32. Leopold H, Kaplan S, Klimberg, ve ark. Multicenter Study Group. Doksazosin for benign prostatic hyperplasia: Long term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *J Urol.* 1997;157: 525-30.
33. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:671-80.
34. Maurice DH, Palmer D, Tilley D G, ve ark. Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, expression, and targeting cells in the cardiovascular system. *Mol Pharmacol* 2003;64:533-46.
35. Lue T, Giuliana F, Khoury S, ve ark. Clinical manual of sexual medicine sexual dysfunctions in men. Based on the relevant reports of the 2nd international consultation on erectile and sexual dysfunctions. Paris June 28- July 1 2003. Page: 35
36. Ückert S, Hedlund P, Andersson K, ve ark. Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. *European Urology* 2006; 50: 1194-1207.

37. Hall IP. Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35(1): 1-7.
38. Nicholson. C D, Challiss RA, Shahid M. Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12(1): 19-27.
39. Schudt C, Dent G, Rabe KF. Phosphodiesterase inhibitors. *The handbook of immunopharmacology*. Academic Press, London, 1996.
40. Taher A, Schulz-Knappe P, Meyer M, ve ark. Characterization of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes in the human ureter and their functional role in vitro. *World J Urol* 1994;12: 286-91.
41. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, ve ark. EAU Guidelines on erectile dysfunction, 2005.
42. Seftel A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic and efficacy profiles. *Clin Cardiol* 2004; 27: 14-9.
43. Dogrell SA. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opinion* 2005; 6: 75-84.
44. Parmar MS. Kidney stones. *Br J Urol* 2004 ;328:1420.
45. Grases F, Conte A, March JG, et al: Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic islands community. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 145-50.
46. Hesse A, and Siener R: Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease. *World J Urol* 1997; 15: 165-71.
47. Carstensen HE, and Hensen JS: Stones in ureter. *Acta Chir Scand* 1973; 433: 66-71.
48. Segura JW, Preminger G, Assimos M, et al. Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. *J Urol* 1997;158:195.
49. Teichman JMH. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Eng J Med* 2004;350:684-93.
50. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, et al: Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker tamsulosin. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 25-9.
51. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:101-3
52. Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, Kavoussi LR, Moore RG. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *J Urol* 1998;159:723-6.
53. Raz S, Zeigler M, Caine M. Hormonal influence on the adrenergic receptors of the ureter. *Br. J Urol* 1972;44:405.
54. Marshall S, Lyon RP, Minkler D. Ureteral dilatation following use of oral contraceptives. *JAMA* 1966;198:782.
55. Mikkelsen AL, Meyhoff HH, Lindahl F, Christensen J. The effect of hydroxyprogesterone on ureteral stones. *Int Urol Nephrol* 1988;20:257-260.
56. Borghi L, Meschi T, Amato F, ve ark. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 1994; 152: 1095-8.

57. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *Urology* 2000; 56:579-82.
58. Al-Waili NS. Prostaglandin synthetase inhibition with indomethacin rectal suppositories in the treatment of acute and chronic urinary calculus obstruction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1986; 13: 195-9.
59. Ahmad M, Chaughtai MN, Khan FA. Role of prostaglandin synthesis inhibitors in the passage of ureteric calculus. *JPM J Pakistan Med Assoc* 1991; 41: 268-70.
60. Liatsikos EN, Katsakiori PF, Assimakopoulos K, ve ark. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones. *J Endourol* 2007 May;21(5):538-41.
61. R. Autorino, M. De Sio, R. Damiano, ve ark. The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand? *Urol Res* 2005; 33: 460-4.
62. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, ve ark. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology* 2004; 64: 1111-5.
63. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, ve ark. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *European Urology* 2006; 50: 339-44.
64. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, ve ark. Evidence for the presence of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourology and Urodynamics* 2005;24:142-8.
65. Itoh Y, Kojima Y, Yasui T , ve ark. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *International Journal of Urology* 2007; 14: 749-53.
66. Park H. K, Choi E.Y, Jeong B. C, Kim B.K, Kim H. H, Localizations and expressions of alpha 1-A, alpha 1-B, alpha 1-D adrenoceptors in human ureter. *Urol Res* 2007; 35:325-9.
67. Saita A, Bonaccorsi A, Marchese F, Condorelli SV, Motta M. Our experience with nifedipine and prednisolone as expulsive therapy for ureteral stones. *Urol Int* 2004; 72 : 43-5.
68. Malloy BJ, Price DT, Price RR, ve ark. Alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998 Sep;160(3 Pt 1):937-43.
69. Yilmaz E, Batislam E, Basar M M, ve ark. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005 Jun; 173(6):2010-2
70. Ückert S, G. Stief C. G, Mayer M, Jonas U, Hedlund P. Distribution and functional significance of phosphodiesterase isoenzymes in the human lower urinary tract. *World J Urol* 2005; 23: 368: 73.
71. Saighi D, Zerbib M Thiounn N, ve ark. In vitro study of the modulation of human ureteral tonus by nitric oxide and zaprinast, a phosphodiesterase inhibitor. *Prog Urol* 2000; 10: 1161-8.
72. Taher A, Schulz-Knappe P, Meyer M, ve ark. Characterization of cyclicnucleotide phosphodiesterase isoenzymes in the human ureter and their functional role in vitro. *World J Urol* 1994;12: 286-91.
73. Rainer Kühn, Stefan Ückert, Christian G. Stief, ve ark. Relaxation of human ureteral smooth muscle in vitro by modulation of cyclic nucleotide- dependent pathways. *Urol Res* 2000; 28: 110-5.
74. Levitra (product information). West Haven, CT: Bayer Health Care; 2004.

75. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, ve ark. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 July; 64: 998-1004.
76. Clayman RV. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *J Urol* 2002; 167: 797-8.