



T.C.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Düzce Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

**RATLARDA YAŞLANMANIN
MESANE FONKSİYONLARI ÜZERİNDE
OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Osman AKYÜZ

ÜROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Haydar Kamil ÇAM

**DÜZCE
2005**

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesane kas yapısı.....	3
2.2.Trigon.....	3
2.3. Sfinkterik ünite.....	4
2.4. Mesanenin inervasyonu.....	4
2.5. Mesanenin kanlanması.....	4
2.6. Mesane farmakolojisi.....	4
2.7. Bening prostat hiperplazisi.....	5
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	7
3.1. Denekler.....	7
3.2. Organ banyosu.....	7
3.3. İzometrik gerilimin sağlanması.....	7
3.4 Kullanılan kimyasallar.....	8
3.5. Kasılma çalışması.....	8
3.6. Gevşeme çalışması.....	8
3.7. Verilerin standardizasyonu ve istatistiksel analiz.....	9
4.BULGULAR.....	10
4.1. Kontraksiyon çalışması.....	10
4.2. Gevşeme çalışması.....	11
5.TARTIŞMA.....	20
6. SONUÇ.....	23
7.ÖZET.....	24
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	26
9. KAYNAKLAR.....	28
10. RESİMLEMELER LİSTESİ.....	32
11. ÖZGEÇMİŞ.....	33

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her açıdan büyük destek ve katkılarını gördüğüm, örnek aldığım başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Hocam Prof. Dr. Ali Erol olmak üzere, Hocalarım Doç. Dr. Ferda Şenel'e, Doç. Dr. R. Yavuz Akman ve Doç. Dr. H. Kamil Çam'a teşekkürlerimi sunarım. Tez aşamasında büyük fedakarlıklarla değerli katkılarını esirgemeyen sayın Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Özge Uzun ve Yrd. Doç. Dr. Coşkun Silan'a da çok teşekkür ederim.

Bu dönem içinde her zaman karşılıklı sevgi ve saygıya dayalı ilişkilerle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, bugüne kadar her konuda bana yardımlarını esirgemeyen babama, anneme, kardeşlerime sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Osman Akyüz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epidemiyolojik çalışmalarda alt üriner sistem yakınmalarının son derece önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ortaya konmuştur. Nitekim 50 yaş üzeri ortalama her dört erkekten bir tanesinde orta veya şiddetli derecede alt üriner sistem yakınmalarının var olduğu gösterilmiştir. ¹ Yaşla birlikte bu oranın arttığı, özellikle batı toplumlarında beklenen yaşam süresinin uzamakta olması nedeniyle yakın gelecekte bu oranın çok daha yüksek olacağı da bilinmektedir. ²

Her ne kadar benign prostat hiperplazisine (BPH'ya) bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu alt üriner sistem yakınmalarının en sık sebebi olarak kabul edilse de, alt üriner sistem yakınmalarının patofizyolojisi net olarak ortaya konmamıştır. Çok farklı etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Birçok epidemiyolojik çalışmalarda alt üriner sistem yakınmaları ve BPH'nın progresif bir hastalık olduğu da gözlemlenmiştir. İskoçya'da yapılan 1177 erkeğin 5 yıllık izlemelerini içeren bir çalışmada, alt üriner sistem yakınmalarının bu süre sonunda belirgin olarak arttığı, her 10 yıllık yaş grubunda ortalama semptom skorunun 2 puan yükseldiği rapor edilmiştir. ³

Bu bağlamda artık yaşlı erkeklerde görülen alt üriner sistem yakınmalarının sadece mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlanması söz konusu değildir. Yukarıda değinilen epidemiyolojik çalışmalar bile yaşlanmanın olası katkılarını gündeme getirmektedir. Alt üriner sistem yakınmalarının multifaktöriyel bir etkileşim sonucunda oluştuğunu düşünmek, yaşlanma sonucu mesane yapı ve işlevlerinde oluşan değişikliklerin de olası katkılarını göz önünde bulundurmak çok daha doğru bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir. ¹

Nitekim yapılan araştırmalarda yakınmaları olan hastaların 1/3'ünde obstrüksiyon saptanamamıştır. ^{4,5} Bu durum obstrüksiyonu olan yaşlı erkeklerde medikal veya cerrahi tedavi ile semptomların neden tam olarak düzelmediğini de açıklamaktadır. ⁶ Yaşlanma ile birlikte sadece erkeklerde değil, her iki cinsten de yaşla birlikte ürodinamik parametrelerde bozulma, rezidüel idrar miktarında artma, idrar akım hızında ve mesane kapasitesinde **azalma**

olduğu ortaya konmuştur. ⁷ Yaşlanmanın işeme disfonksiyonuna nasıl yol açtığıyla ilgili yapılan çalışmalarda bazı teoriler öne sürülmüştür: İşemenin santral kontrolünde, mesanenin periferik inervasyonunda, detrüsörün uyarılara yanıt verme yeteneğinde, mesane tabanı ve proksimal üretranın kas yapısında meydana gelen değışikliklerin rol oynayabileceğı belirtilmiştir. ⁸

Bu deneysel çalışmada, aynı cins olan genç ve yaşlı erkek sıçan mesanelerinden alınan kas dokusu örneklerinin, organ banyosu kullanılarak çeşitli farmakolojik ajanlara verdikleri kasılma ve gevşeme yanıtları karşılaştırıldı. Yaşlanmanın mesane fonksiyonları üzerine etkileri in vitro ortamda incelenerek, alt üriner sistem yakınmalarındaki olası rolünün araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane kas yapısı (Detrüsör)

Detrüsör endodermal kökenli olup başlıca parasempatik inervasyona sahiptir. Mesane adalesi değişik yönlere giden düz kas liflerinin birleşmesinden oluşmuştur. Mesane boynuna yaklaşıldığında ortada sirküler, içte ve dışta longitudinal olmak üzere 3 tabaka seçilebilir. Dışta longitudinal tabaka kadın üretrası dış yüzeyi boyunca devam ederken, erkeklerde periferik prostat dokusuna karışır. Ortadaki sirküler tabaka her iki cinsten mesane boynunda sonlanır. En içte ise yine longitudinal tabaka yerleşmiş olup kadında üretra distaline, erkekte prostatın kaudal ucuna kadar uzanır.⁹

2.2. Trigon

Trigon mezodermal kökenli olup başlıca sempatik inervasyona sahiptir. İşeme esnasında önemli görevi olan trigonun, yüzeysel, derin ve detrüsörün dış ile orta sirküler liflerinden oluşan üç tabakası vardır. Yüzeysel trigon ureter adelesi tarafından, derin trigon ise ureterin mesaneye girmeden önceki son 2-3 cm'lik kısmında onu çevreleyen Waldeyer kılıfı tarafından yapılır. Yüzeysel trigon erkekte verumontanumda, kadında ise eksternal meatusun hemen iç yanında sonlanır. Derin trigon ise mesane boynunda sonlanır.⁹

2.3. Sfinkterik ünite

Tanagho ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sfinkterik ünitenin internal ve eksternal olmak üzere iki komponentinin olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰ İnternal sfinkter detrüsör düz kas liflerinin devamı olup, mesane boynu ve proksimal üretra hem kadında hem de erkekte sfinkter olarak görev yapar. Her ne kadar anatomik olarak gösterilemese de düz kas ve çizgili kasın kaynaşması, intrasellüler matriks ve mukozal faktörler fonksiyonel sfinkteri meydana getirmektedir. Kadınlarda levator ani kası bu oluşumu hamak gibi desteklerken, erkeklerde prostatomembranöz üretra, çizgili sfinkter kası, ekstrensek paraüretral kaslar ve pelvis bağ dokusu üretral sfinkter kompleksini oluşturmaktadır.¹¹

2.4. Mesanenin inervasyonu

Parasempatik inervasyon, S2 - 4 segmentlerden kaynaklanır ve mesanenin başlıca motor inervasyonunu sağlar. Kolinerjik preganglionik nöronlar, sakral kordun intermediolateral bölgesinde lokalize olup buradan kaynaklanan preganglionik lifler pelvik plexus ve mesane duvarındaki ganglionlarda sinaps yaparlar. Ganglionlardan çıkan postsinaptik lifler mesanenin düz kas inervasyonunu sağlar.

Sempatik inervasyon ise, T11- L2' den kaynaklanır. Lomber sempatik zincirden superior gastrik plexusa ve pelvik plexusa gelir. Hipogastrik ve pelvik plexustan kaynaklanan noradrenerjik postganglionik lifler detrüsörü gevşetici, trigon, mesane boynu ve proksimal üretrayı kasıcı etkiye sahiptir.

Somatik motor innervasyon ise S2 - 4' teki ön boynuz hürelerinden (Nukleus Onuf) kaynaklanır ve pudental sinir ile eksternal üretral sfinktere gelir. Bu sinirler aynı zamanda afferent duysal yolları da içerirler.¹²

2.5. Mesane kanlanması

Mesanenin kan akımı esas olarak iliak arterin internal dalından sağlanmaktadır. Superior ve inferior vezikal arter, obturator arter ve orta rektal arter başlıca kanlanmayı sağlarken, internal iliak arterin arka dalı olan inferior gluteal arterden de küçük dallar alır. Ayrıca kadınlarda yine internal iliak arterin uterin ve vajinal dallarından mesane tabanına giden kan akımı izlenebilir.¹²

2.6. Mesane farmakolojisi

Normalde mesanede düz kas hücreleri, kolinerjik muskarinik reseptör agonistleri ve intrinsek kolinerjik sinirlerin elektriksel uyarımıyla kasılırlar. Mesanede moleküler klonlamaya göre 5 adet, farmakolojik olarak ise 4 adet muskarinik reseptör tanımlanmış olup¹³, M1, M2 ve M3 reseptörlerin mesanede yoğun olarak bulundukları gösterilmiştir.¹⁴ Harriss ve arkadaşları M3 reseptörlerin asetilkolin ile uyarımının IP3 (İnositolt trifosfat) hidrolizini, hücre içi kalsiyumun serbest kalmasını ve düz kas kasılmasını sağladığını göstermişlerdir.¹⁵

Adrenerjik mekanizmalara bakıldığında, son zamanlarda yapılan çalışmalarla β adrenerjik reseptörlerin subtipleri tanımlanmıştır. Yapılan insan çalışmalarında β_2 ve β_3 adrenoreseptörlerin üreterde, β_3 adrenoreseptörlerin ise mesanede yoğun olarak bulunduğu ve gevşemede rol oynadıkları gösterilmiştir.^{16,17} Alfa adrenerjik reseptörler ise üretral fonksiyonlarda daha önemli olup, normal mesane fonksiyonunda fazla önem taşımazlar. Normalde α adrenoreseptörler ve muskarinik reseptörler üretral düz kasta yoğun olarak bulunurlar ve üretral kontraksiyona katkıda bulunurlar. Bu bölgede β_2 adrenoreseptörler daha az sayıda bulunurlar.¹⁸ Lapor ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada instabil mesanelerde alfa adrenoreseptör yoğunluğunun arttığını göstermişlerdir.¹⁹

Antikolinerjik ajanlarla detrüsör kasılmalarının tam olarak engellenememesi nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) reseptörlerin varlığını düşündürmüştür. NANC reseptörlerin ATP ile uyarılabilenleri purinerjik olarak adlandırılmıştır. Bir iyon kanal grubu ve bir G protein çiftli reseptör grubu olmak üzere iki adet purinerjik reseptör tipi tanımlanmıştır.²⁰ Normal mesanelerde kolinerjik reseptörlere göre daha fazla bulunan purinerjik reseptörlerin patolojik durumlarda azaldığı gösterilmiştir.²¹

NANC reseptörlerin uyarılmasında ATP'den başka maddelerinde rol oynayabileceği düşünülmüş olup en fazla çalışılan nörotransmitörlerden bir tanesi de NO (Nitrik Oksit)'tir. NO idrar boşaltımı esnasında üretral düz kasların gevşemesini sağlayan ana inhibitör olarak tanımlanmıştır.²² NO aynı zamanda mesane afferent sinir aktivitesinin kontrolünde de rol oynar. Ozawa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, irritasyona bağlı mesane instabilitesinin NO ile baskılanabileceğini göstermişlerdir.²³

Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, mesane afferent nöronlarının subans P, Nörokinin A, CGRP (kalsitonin geni ile ilgili nöropeptid), VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) ve enkefalinler dahil olmak üzere birçok nöropeptid içerdiği gösterilmiştir. Bütün bunların detrüsör düz kas aktivitesinde rol oynadıkları gösterilmiştir.²⁴

2.7. Benign prostat hiperplazisi (BPH)

BPH yaşlı erkeklerde sık olarak görülen neoplastik bir hastalık olup, neden olduğu alt üriner sistem yakınmaları nedeniyle hastaların günlük aktivite ve uyku düzenlerini bozarak yaşam kalitelerini düşürmektedir. Otuz yaşından itibaren BPH insidansı hızla artmakta olup

yeterli süre yaşadıkları takdirde tüm erkeklerde BPH gelişmektedir. Semptomatik erkeklerin yaklaşık üçte birinde semptomların düzeltilmesi için prostatektomiye ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak cerrahi uygulanan hastaların yine yaklaşık üçte birinde obstrüksiyona yol açan prostat dokusu ortadan kaldırıldığı halde istenen semptomatik düzelme elde edilememektedir.²⁵

Yıllarca BPH'daki esas fizyopatolojik olayın prostatın yol açtığı infravezikal obstrüksiyon olduğuna inanılmıştır. Ancak gerçekte BPH semptomatolojisinin yalnızca büyümüş prostat bezinin yarattığı infravezikal obstrüksiyona bağlı olmadığının en önemli göstergesi, anatomik obstrüksiyon gösterilemeyen olgularda da BPH semptomlarının görülmesi veya obstrüksiyonu kaldırmakla semptomların her zaman ortadan kalkmamasıdır. Özellikle hayvan modellerindeki prostat ve mesane dokularında yapılan fonksiyonel ve ultrastrüktürel çalışmaların ortaya koyduğu gerçek, BPH'nın aslında sadece prostatı ilgilendiren bir hastalık olmaktan ziyade büyüyen prostat bezinin yol açtığı infravezikal obstrüksiyona ve yaşlanmaya sekonder olarak gelişen tüm alt üriner sistemdeki disfonksiyonun yol açtığı bir sendrom veya semptomlar kompleksi olduğudur.²⁶

Obstrüksiyona maruz kalmış mesanelerde yapılan çalışmalarda ortaya çıkan en erken morfolojik değişikliğin mesane ağırlığında artış ve duvarındaki kalınlaşmanın olduğu gösterilmiştir. Bu durumda mesanenin kasılma yeteneğinde belirgin bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.^{27,28} Yine yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan aterosklerotik hastalıkların kronik mesane iskemisine yol açması gibi obstrüksiyon varlığında da mesane duvarının kanlanması bozulduğu gösterilmiştir.²⁹ Dolayısıyla ortaya çıkan alt üriner sistem semptomlarının obstrüksiyona mı yoksa başka bir patolojiye mi bağlı olduğunun ortaya konulması en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler

Bu çalışma “Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu” tarafından onaylandıktan sonra hayvan laboratuvarındaki sağlıklı, erkek, Wistar cisi albino sıçanlar kullanılarak yapıldı. Sıçanlar yaşlı (10 adet) ve genç (10 adet) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaşlı olanlar 24 aylık, ortalama $390 \pm \text{gr}$ ($360 - 430$) ağırlığında, genç olanlar ise 6 aylık ve ortalama $200 \pm \text{gr}$ ($180 - 220$) ağırlığındaydı. Hayvanlara önce hafif eter inhalasyon anestezisi uygulandıktan sonra, standart intraperitoneal anestezi (ketamin 100mg/kg + ksilazin 1mg/kg) yapıldı. Anestezi sonrası sıçanlarda orta hat kesisi ile karın boşluğuna ulaşıldı ve mesane bulundu. Mesaneden $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}$ boyutlarında doku şeritleri alındı ve $+ 4^\circ\text{C}$ derecede muhafaza edilen Krebs-Heinseleit fizyolojik çözeltisinin içine konuldu. Ardından sıçanlara dekapitasyon yöntemi ile ötenazi işlemi yapıldı.

Alınan doku şeritleri farmakoloji laboratuvarında içerisinde ($\% 95 \text{ O}_2 + \% 5 \text{ CO}_2$) karbojen ile gazlandırılmış Krebs- Heinseleit solüsyonu (NaCl : 118 mM , KCl : 4.7 mM , CaCl_2 : 2.5 mM , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1.2 mM , NaHCO_3 : 2.5 mM ve glukoz: 11.1 mM , pH : 7.4 , 37°C derece) bulunan 10 ml 'lik izole organ banyosuna bir ucu sabit, diğer ucu transdüsrâ bağlanarak asıldı. 1 g gerilim uygulanarak 60 dakika dengelenme için beklendi ve bu süre boyunca her 20 dakikada bir organ banyosunun solüsyonu değiştirildi.

3.2. Organ banyosu

Deneylerde 10 ml organ banyosundan oluşmuş bir düzenek kullanıldı. Gerilim kuvvetleri 0 ve 50 aralığında ölçüm yapabilen $0,01 \text{ gr}$ duyarlılıkta olan transdüsrâlar (MAY FDT 10-A Ankara-Türkiye) ile ölçüldü. Elde edilen değerler Biopac (MP30B-CE 10B 628 Santa Barbara- California-USA) sistemi ile kaydedildi.

3.3. İzometrik gerilimin sağlanması

Mesane şeritleri $4/0$ ipekle gerilim uygulanmadan cam organ banyosunda bir ucu sabit, diğer ucu transdüsrâ bağlanarak asıldı. Daha sonra hassas mikrovida sistemi ile 1 'er gr

gerilim uygulandı. Ardından 30 mM KCl ile dokuların kasılabilirliği test edildi. Uygulanan KCl konsantrasyonuna ardarda benzer yanıtlar alındığı görüldükten sonra deneylere başlandı.

3.4. Kullanılan kimyasallar

Bu çalışmada kullanılan Krebs-Heinseleit çözeltisinin içeriği aşağıdaki gibidir:

- NaCl: 118 mM
- KCl: 4.7 mM
- CaCl_2 : 2.5 mM,
- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2 mM
- NaHCO_3 2.5 mM
- Glukoz: 11.1 mM

Çalışmada kullanılan asetilkolin, KCl, fenilefrin, N ω -nitro-L-Arginin-metil ester (L-NAME) ve sodyum nitroprusid Sigma'dan sağlandı. (Sigma Chemicals Company, St. Louis, Missouri, USA) kullanıldı. Bu maddeler distile suda çözüldükten sonra Krebs-Heinseleit çözeltisinde seyreltilti.

3.5. Kasılma çalışması

Organ banyosundaki dokulara artan seviyelerde yanıt elde etmek amacıyla, sırasıyla 10^{-9} M - 10^{-2} M arasında asetilkolin ve 10-90 M-doza aralığında KCl konularak doz yanıt eğrileri elde edildi. Doz-yanıt eğrilerinden FP60 programı kullanılarak EC_{50} değerleri hesaplandı.

Mesane şeritlerinin bulunduğu organ banyosuna 10^{-4} M L-NAME eklenerek 30 dakika bekletildi. Bu süre sonunda yine artan konsantrasyonlarda asetilkolin ve KCL eklenerek alınan kasılma yanıtları kaydedilerek EC_{50} değerleri hesaplandı.

3.6. Gevşeme çalışması

Asetilkolinin submaksimal dozuyla (10^{-4} M) ile kontraksiyon platosu elde edildikten sonra mesane şeritlerinin bulunduğu havuzcuklara artan konsantrasyonlara göre gevşeme yanıtları ölçülmek üzere 10^{-9} - 10^{-3} M konsantrasyonlar arasında fenilefrin eklenerek gevşeme

yanıtları kaydedildi. Deney aynı konsantrasyon aralığında sodyum nitroprussit için de yapılarak gevşeme yanıtları değerlendirildi. KCl'nin submaksimal dozu ile (30mM) kontrakte edilen dokularda da yukarıda belirtilen konsantrasyonlarda fenilefrin ve sodyum nitroprussit kullanılarak oluşan gevşeme yanıtları değerlendirildi. Gevşeme yanıtları elde edilen KCl kontraksiyonuna göre % gevşeme olarak ifade edildi ve IC₅₀ değerleri FP60 programı kullanılarak hesaplandı.

3.7. Verilerin standardizasyonu ve istatistiksel analizi

Saptanan gerim değişiklikleri g olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler aritmetik ortalama $\pm$ ve aritmetik ortalamanın standart hatası (SEM) olarak değerlendirildikten sonra student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kontraksiyon çalışması

4.1.1. Asetilkoline yanıt:

6 aylık sıçanlarda 24 aylıklara göre 10^{-4} M ve daha yüksek dozlarda, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek kasılma yanıtı izlendi ($p<0.05$) (Şekil 1). Daha düşük dozlarda ise her iki grup arasında farklılık saptanmadı.

4.1.2. 10^{-4} M L- NAME ile preinkübasyon sonrası asetilkoline yanıt:

10^{-4} M L- NAME ile yarım saat süreyle preinkübasyon yapılan genç ve yaşlı sıçan mesane dokuları arasında, düşük dozlarda asetilkoline karşı alınan kasılma yanıtları arasında düşük dozlarda yine farklılık saptanmadı. 10^{-5} M ve daha yüksek dozlarda ise genç sıçanların verdiği kasılma yanıtında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.05$) (Şekil 2).

4.1.3. KCl'e yanıt:

Artan konsantrasyonlarda KCl'e maruz bırakılan genç ve yaşlı sıçan mesane dokularının verdiği kasılma yanıtları arasında düşük ve yüksek konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 3).

4.1.4. 10^{-4} M L- NAME ile preinkübasyon sonrası KCL'e yanıt:

10^{-4} M L- NAME ile yarım saat süreyle preinkübasyon yapılan genç ve yaşlı sıçan mesane dokuları arasında, KCl'e karşı alınan kasılma yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 4).

4.2. Gevşeme Çalışması

4.2.1. 10^{-4} M asetilkolin ile kasılmış dokuda sodyum nitroprusside yanıt:

10^{-4} M asetilkolin ile kasılmış genç ve yaşlı sıçan mesanelerinin sodyum nitroprusside verdikleri gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde, 24 aylık yaşlı sıçan mesanelerinin düşük dozlarda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtı verdiği görüldü ($p<0.05$) (Şekil 5). 10^{-5} M' dan daha yüksek dozlarda ise iki grup arasında farklılık saptanmadı.

4.2.2. 10^{-4} M asetilkolin ile kasılmış dokuda fenilefrine yanıt:

Sodyum nitroprusside alınan yanıtta olduğu gibi 10^{-4} M asetilkolin ile kasılmış genç ve yaşlı sıçan mesane dokularının fenilefrine verdikleri gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde, 24 aylık yaşlı sıçan mesanelerinin düşük dozlarda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtı verdiği görüldü ($p<0.05$) (Şekil 6). 10^{-5} M'dan daha yüksek dozlarda ise iki grup arasında farklılık saptanmadı.

4.2.3. 30 M KCl ile kasılmış dokuda sodyum nitroprusside yanıt:

3×10^{-6} M konsantrasyonlara kadar KCl ile prekontraksiyon oluşturulmuş 24 aylık sıçanların sodyum nitroprusside verdikleri gevşeme yanıtlarında, 6 aylıklara göre istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtı izlendi ($p<0.05$) (Şekil 7). Daha yüksek dozlarda ise iki grup arasında farklılık saptanmadı.

4.2.4. 30 M KCl ile kasılmış dokuda fenilefrine yanıt:

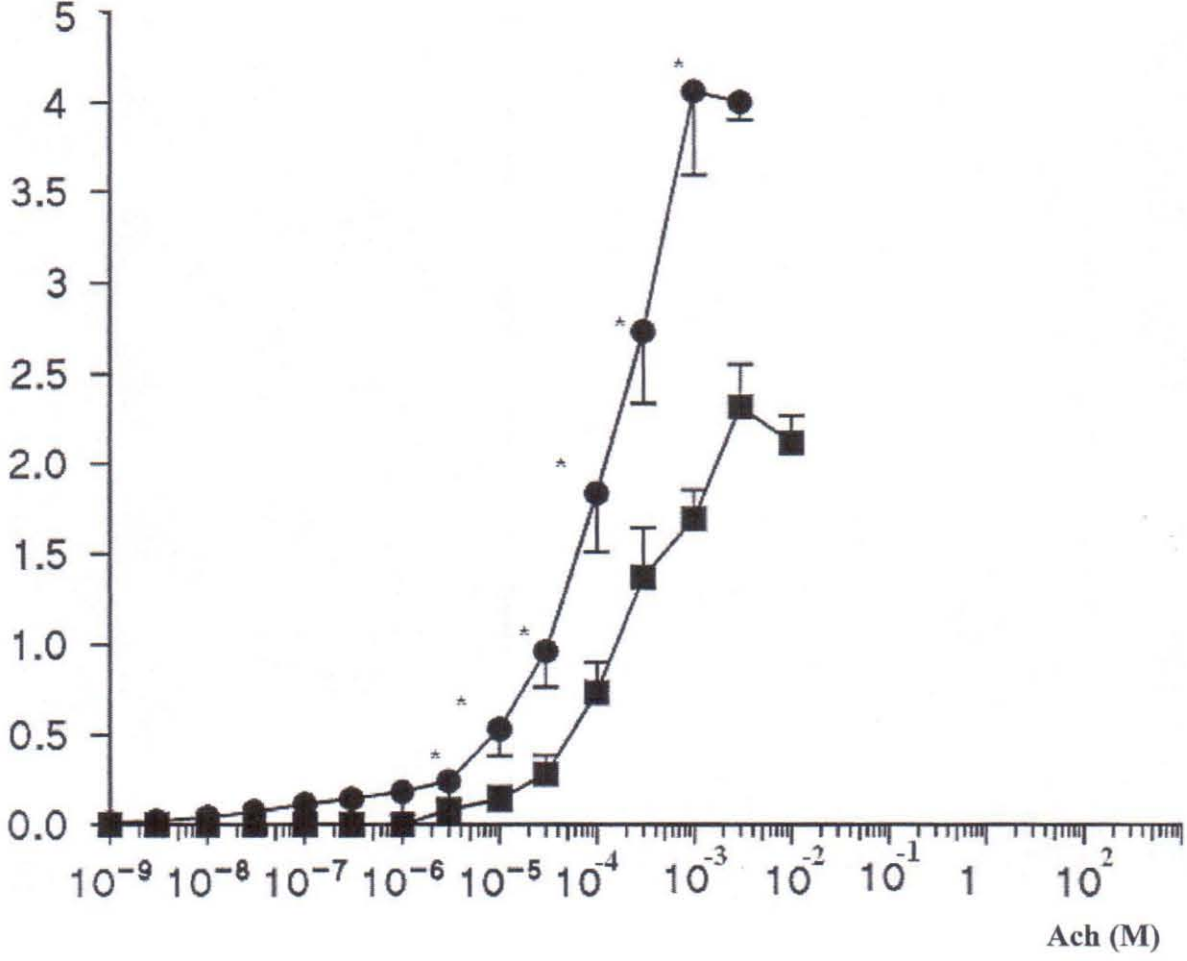
KCl ile kontraksiyon oluşturulmuş dokularda fenilefrine verilen gevşeme yanıtları incelendiğinde 10^{-8} M'a kadar olan düşük dozlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaşlı sıçanların mesanelerinde genç gruba göre daha yüksek gevşeme yanıtı izlendi. Daha yüksek dozlarda ise 24 aylık sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtı tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 8).

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar

Kasılma (g)

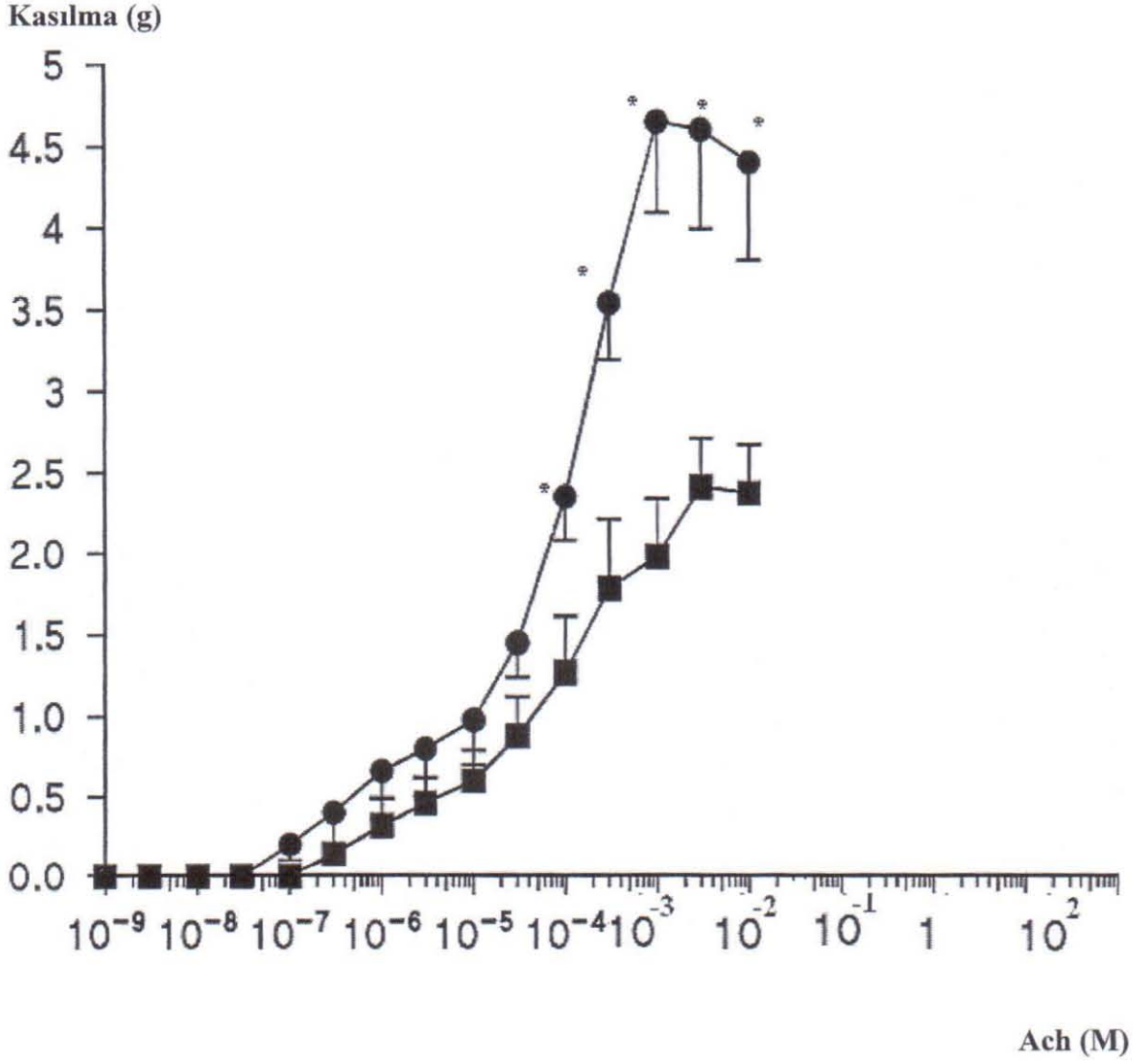


Şekil-1: Asetilkolin varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması.

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar

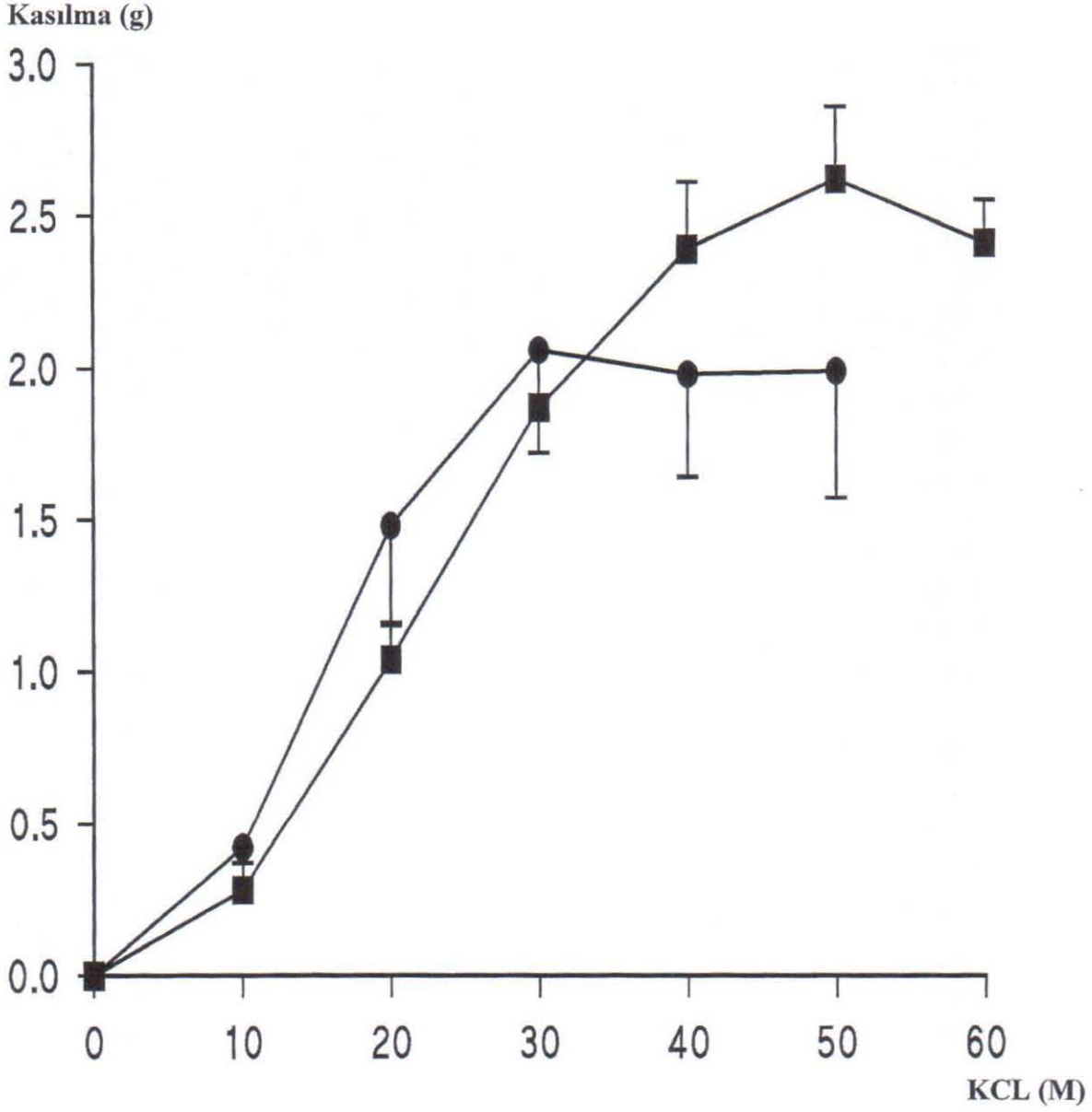


Şekil-2: L- NAME + Asetilkolin varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması.

İstatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar

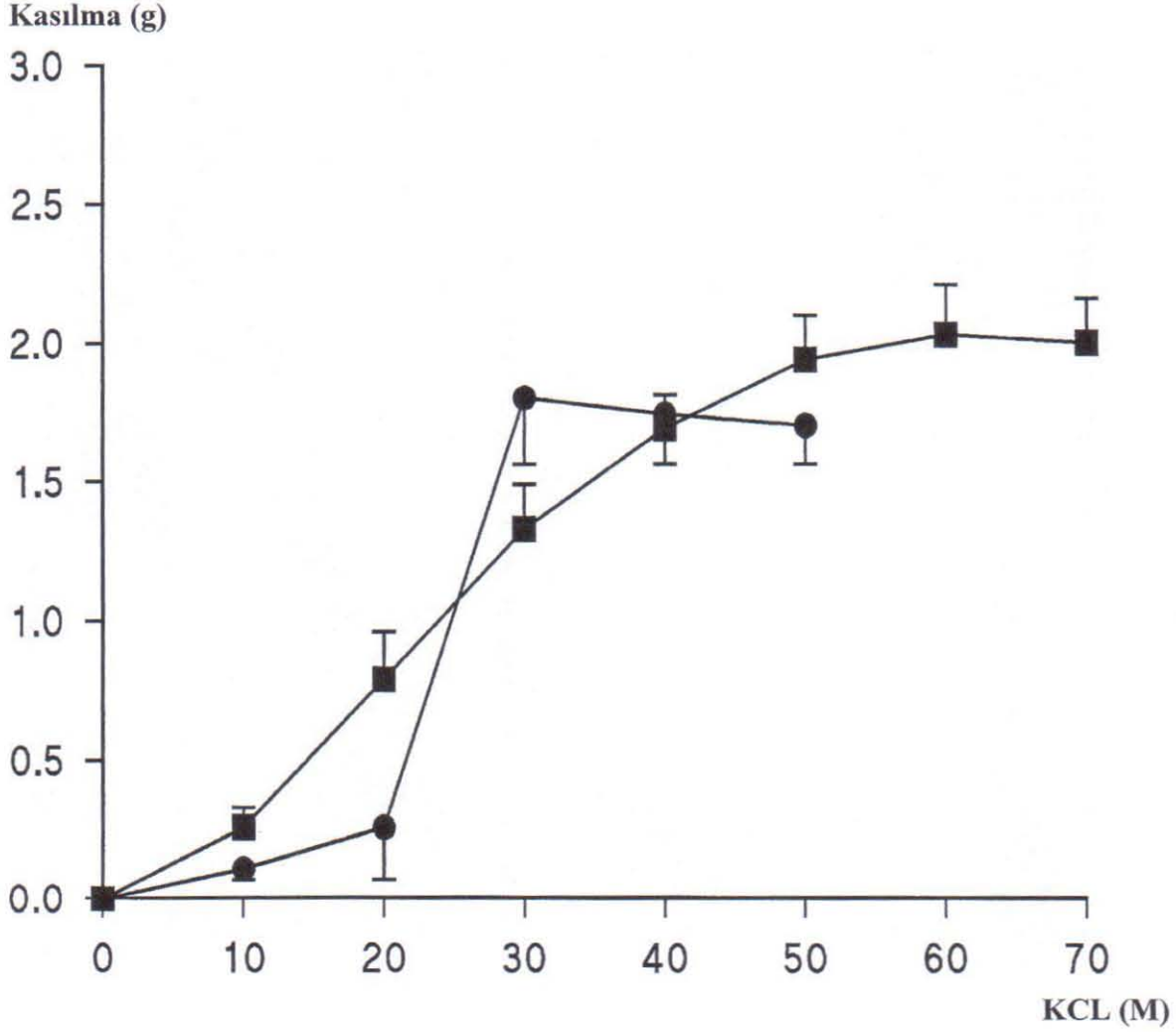


Şekil-3: KCL varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması.

İstatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar



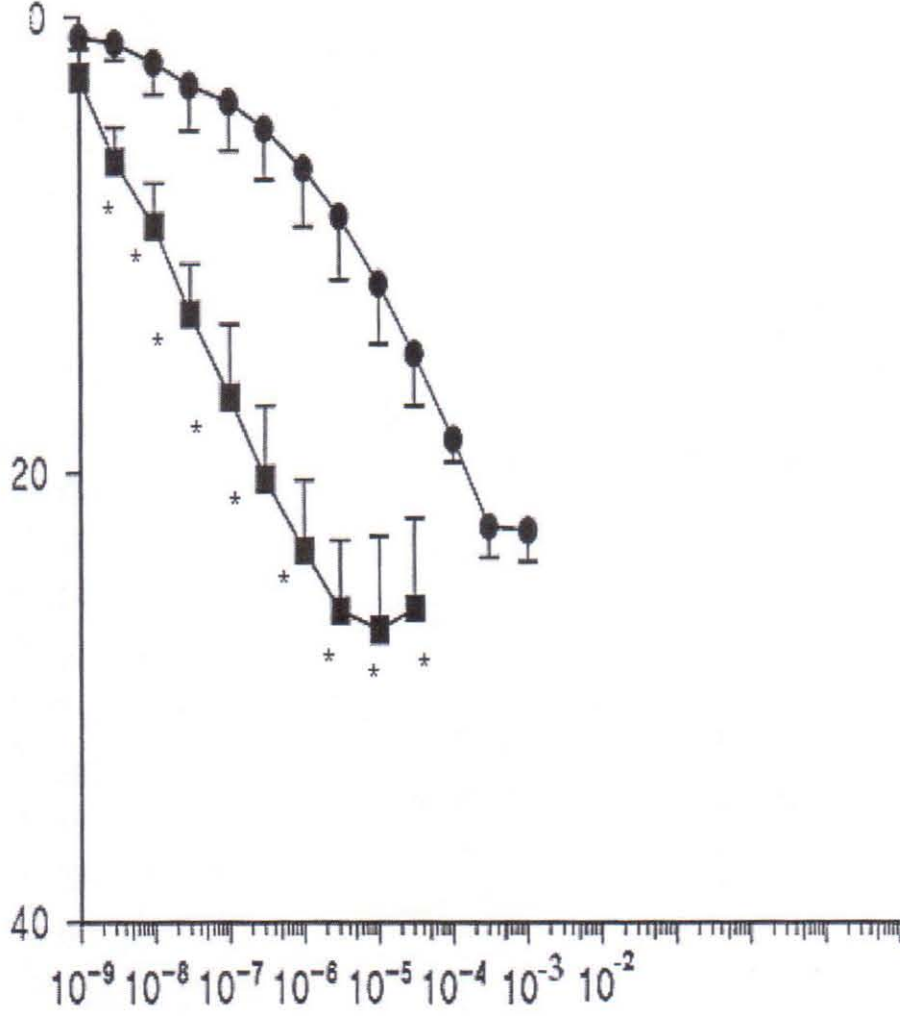
Şekil-4: L- NAME + KCL varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması.

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar

Gevşeme (%)

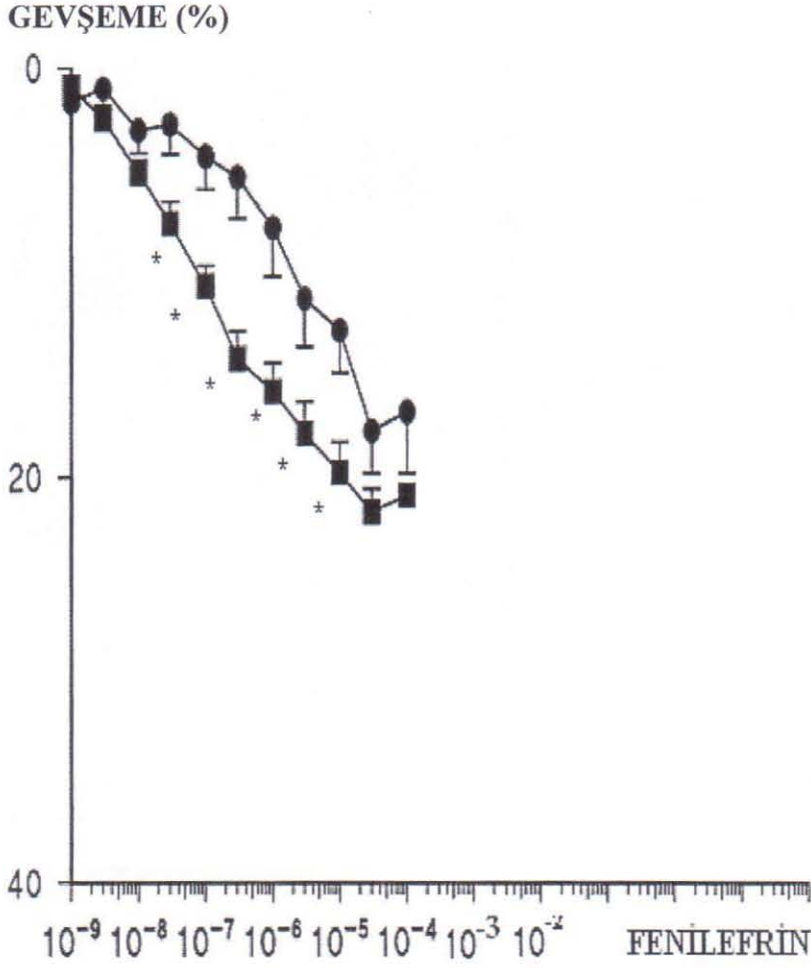


Şekil-5: 10^{-4} M Asetilkolin ile kasılmış dokularda sodyum nitroprussid ile oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması.

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar

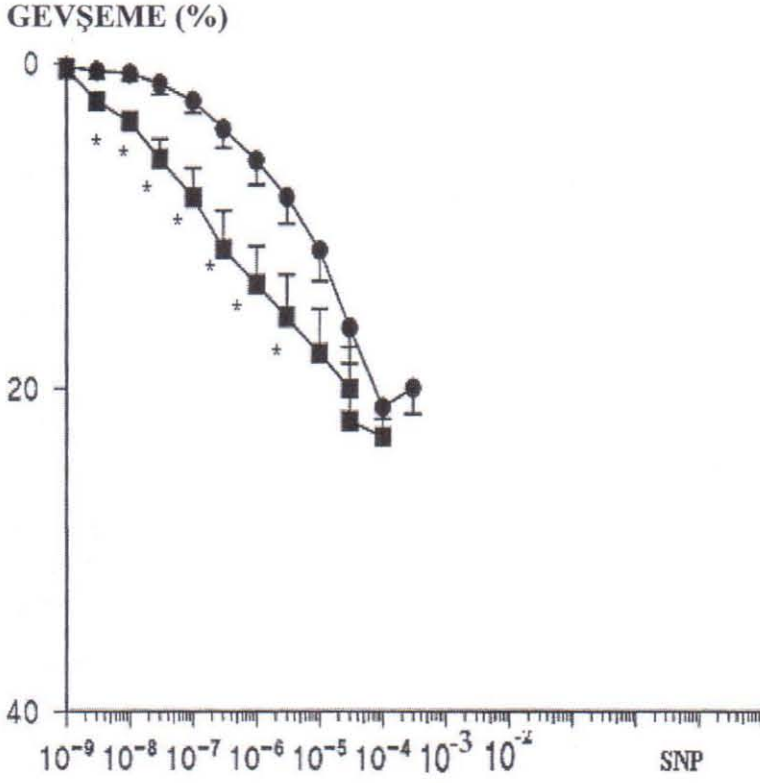


Şekil-6: 10⁻⁴ M Asetilkolin ile kasılmış dokularda fenilefrinle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması.

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar

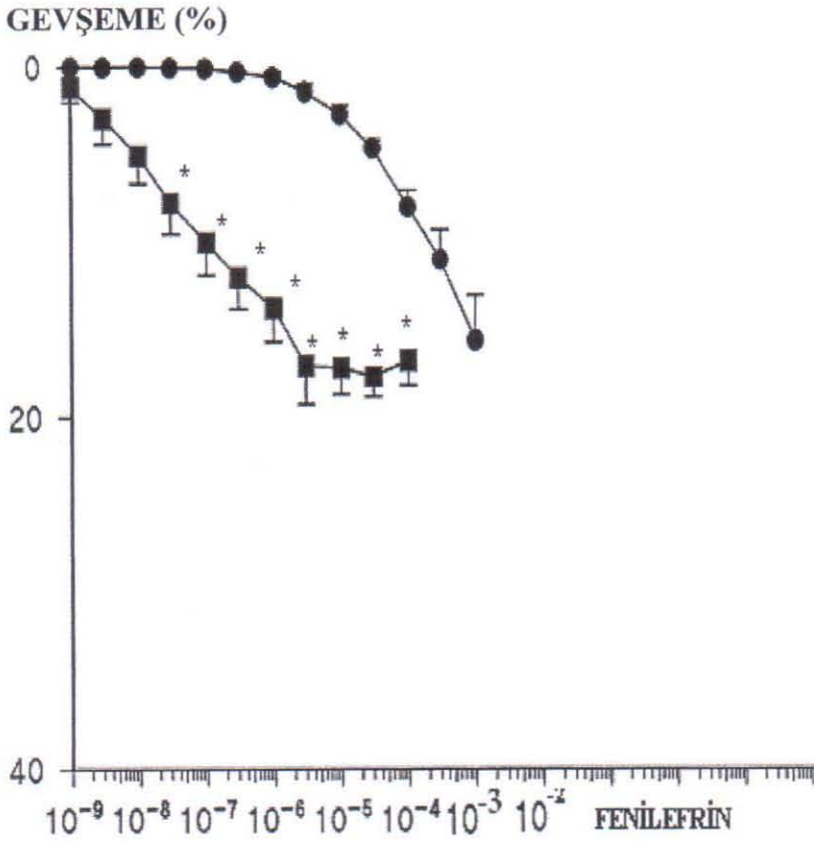


Şekil-7: 30 M KCL ile kasılmış dokularda sodyum nitroprussidle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması.

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

■ Yaşlı (24 aylık) sıçanlar

● Genç (6 aylık) sıçanlar



Şekil-8: 30 M KCL ile kasılmış dokularda Fenilefrinle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda alt üriner sistem fizyolojisi ve morfolojisinde yaşlanmanın önemli rol oynadığına dair görüşler gündemdedir. Ancak mesanede yaşa bağlı değişikliklerin ne zaman ve nasıl başladığı; ne derece önem taşıdığı hala net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.²⁶ Yaşa bağlı olarak meydana gelen iki önemli mesane disfonksiyonu detrüör instabilitesi ve bozulmuş detrüör kontraktilesidir.²⁵ Yaşlanma ile mesane disfonksiyonu, üriner inkontinans ve alt üriner sistem semptomları arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Üriner inkontinansın 60 yaşına kadar görülme sıklığı %30 civarında iken 85 yaş üzerinde bu oran %84'lere kadar çıkmaktadır.^{30,31} Detrüör aşırı aktivitesi, yaşlanmaya bağlı üriner inkontinansın en sık sebebi olarak kabul edilmekte olup yaşlı popülasyonun %40-70'inde görülmektedir.³²

Yaşlanmanın birlikte getirdiği en önemli problemlerden biri olan işeme disfonksiyonu ile ilgili araştırmalar yoğun olarak devam etmekle birlikte, olayın patofizyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Başlangıçta obstrüksiyon sorumlu tutulmuştur. Fakat obstrüksiyonu giderilen erkeklerin önemli bir bölümünde alt üriner sistem semptomlarının devam etmesi ya da aynı yaş grubunda obstrüksiyonu olmayan kadın hastalarda da benzer yakınmaların görülmesi, patofizyolojide değişik bakış açılarını gündeme getirmiştir. Günümüzde semptomların, obstrüksiyonla birlikte yaşlanmaya bağlı mesanede oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri de içeren multipl mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir.³³

Nitekim yaşlanma ile, objektif olarak maksimum idrar akım hızında azalma, rezidüel idrar miktarında artma, işeme volumü ve mesane kapasitesinde azalma gibi ürodinamik değişiklikler hem erkek hem de kadınlarda görülmektedir.³⁴ Bu gibi gözlemler alt üriner sistem semptomlarının patofizyolojik temelini seksten bağımsız olarak; yaşlanmayla mesanenin sinirlerinde, vaskülaritesinde, ürotelyum ve düz kasında meydana gelen değişikliklere bağlı olabileceği görüşlerini desteklemektedir.³⁵

Yaşla birlikte üriner sistem düz kasının reseptör karakteristiklerinde değişiklikler olduğu ve çeşitli farmakolojik ajanlara verilen yanıtta farklılıklar olduğu gösterilmiştir.^{36,37,38}

Fizyolojik olarak detrusör kontraksiyonu esas olarak nörohumoral stimülasyonla, düz kas hücreleri üzerindeki muskarinik reseptörlerin asetilkolin ile etkileşmesi sonucu gerçekleşir.³⁹ Mesane kontraksiyonlarının bir kısmının atropine dirençli olması, kontraksiyonlarda sinir stimülasyonunun direkt rol oynayabileceğini düşündürmüştür.⁴⁰ Bununla birlikte atropine dirençli kontraksiyonların etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. ATP, vazointestinal peptid (VIP), prostaglandinler (PG) gibi nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) mekanizmalarla ilgili olabileceği bildirilmiştir.⁴¹ Bunlar arasında purinerjik reseptörler yoluyla kasılmaya yol açan, parasempatik NANC nörotransmitör olarak ATP daha olası gözükmemektedir.⁴² Yine alt üriner sistemde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi gösterilmiş ve NANC reseptörlerde nitrik oksit NO nörotransmitör olarak izlenmiştir. Dolayısıyla NO pek çok düz kasta olduğu gibi alt üriner sistemde de inhibisyon ve gevşetici rol oynayabilir. Andersson ve arkadaşları NOS eksikliği olan sıçanların mesane düz kaslarında hipertrofi geliştiğini ve detrusör gevşemesinde azalma olduğunu göstermişlerdir.⁴³ Literatürde yaşlanmanın sıçan mesanelerinde asetilkoline verdiği kontraksiyon yanıtını araştıran çalışmalar olmakla birlikte, asetilkolinle eş zamanlı NOS inhibitörü olan L-NAME'in verildiği çalışmaya rastlanamamıştır. Bu çalışmada ise L-NAME varlığında yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere genç sıçanlarda istatistiksel olarak daha anlamlı kontraksiyon yanıtı izlendi. Fakat gerek asetilkolin gerekse KCl ile kontraksiyon oluşturulmuş genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasları NO donörü olan sodyum nitroprusid ile muamele edildiğinde, düşük dozlarda olmakla birlikte yaşlı sıçanların anlamlı derecede gevşeme yanıtı verdiği görüldü. Bu durum yaşlanma ile birlikte hala net olarak mekanizması açıklığa kavuşturulamamış olan NANC mekanizmaların rolünü ortaya koyması açısından önemli olabilir.

Yoshida ve arkadaşları yaşla birlikte purinerjik reseptörlerde artma, kolinerjik reseptörlerde ise azalma olduğunu, atropine dirençli kontraksiyonlarda ise artış olduğunu göstermişlerdir.⁴⁴ Bu çalışmada da yüksek dozlarda olmakla birlikte genç sıçanların asetilkoline kontraksiyon yanıtında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmesi, kolinerjik reseptörlerde yaşlanma ile azalma olduğu görüşünü desteklemektedir. İdrar retansiyonu gelişen hastaların çoğunun ileri yaşta olması, yaşlanma ile birlikte detrusörün kasılabilirliğinin azaldığını düşündürmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda genç ve yaşlı hayvanlarda ne detrusörün kolinerjik uyarılara kasılma cevabında ne de mesanenin muskarinik reseptör yoğunluğunda bir fark gösterilemediğini belirten yayınlar da vardır.¹³ Saito ve arkadaşları ise α -adrenerjik uyarılara karşı yaşlılarda artmış detrusör yanıtı tesbit

etmişlerdir. ⁴⁵ Bir başka çalışmada ise yaşlanma ile β -adrenerjik reseptörlerin yoğunluğunda ve cAMP oluşumunda azalma olduğunu gösterilmiştir. ³⁶ α -adrenerjik uyarılara artmış yanıt alınması ve β -adrenerjik inhibitörlere azalmış yanıt alınması, nörepinefrinin yaşlı mesanelerde, genç mesanelerin aksine gevşeme yerine kasılmaya yol açabileceği bildirilmiştir. ⁴⁶ Bu durum yaşlılıkta idrar depolama fonksiyonunda bozulmaya ve inkontinans gelişimine yol açabilir. Bu çalışmada asetilkolinle oluşturulan kontraksiyonlarda alfa adrenerjik agonist olan fenilefrine düşük dozlarda, KCL ile kontraksiyonlarda ise yüksek dozlarda yaşlı sıçanların mesanelerinde gevşeme yanıtı alınması, yaşla birlikte adrenerjik reseptör karakteristiklerinin değiştiğini göstermektedir.

KCl ve L-NAME varlığında KCl'ye genç ve yaşlı sıçan detrusörünün verdiği kontraksiyon yanıtları değerlendirildiğinde, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi ⁴⁴ iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu konuda detrusör aşırı aktivitesinin tedavisinde kullanılabilecek potasyum kanal açıcılarını da kapsayan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılan pek çok çalışmada arteriyel hastalıkların ve hiperkolesteroleminin çeşitli organlarda düz kas yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir. ^{47,48,49} Üriner sistem düz kası üzerindeki etkileri ise yeterince araştırılmamıştır. Saito ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada internal iliak arter ligasyonu ile iskemi oluşturdıkları mesanede kontraktıl yanıtın azaldığını göstermişlerdir. ⁵⁰ Yaşlılıkta görülen arteriyel oklüziv hastalıkların, kronik mesane iskemisinde rol oynayabileceği ve alt üriner sistem semptomlarına neden olabileceği bildirilmiştir. ³³

Bu çalışmada sonuç olarak; yaşlı ve genç sıçan mesanelerinin aynı farmakolojik ajanlara karşı verdiği yanıtlarda farklılık olduğu gözlemlenmiştir. Buna paralel olarak, yaşlanma ile birlikte reseptör karakteristiklerinde meydana gelen değişiklikler sonucu mesane fonksiyonlarında önemli farklılıklar oluşması söz konusu olabilir. Bu gözlem, ileri yaş grubunda sık olarak görülen alt üriner sistem semptomlarının patofizyolojisinde yaşlanmanın da önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hayat kalitesini oldukça düşüren işeme disfonksiyonunun patofizyolojisini aydınlatacak detaylı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

6. SONUÇ

Genç ve yaşlı ratlarda yapılan bu deneysel çalışmada, yaşlanmanın mesane üzerinde oluşturduğu fonksiyonel değişiklikler organ banyosu kullanılarak araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Asetilkolinle oluşturulan kontraksiyonlarda fenilefrine düşük dozlarda, KCL ile olan kontraksiyonlarda ise yüksek dozlarda yaşlı sıçanların mesanelerinde gevşeme yanıtı alınması, yaşla birlikte adrenerjik reseptör karakteristiklerinin değiştiğini göstermektedir.
2. Bu çalışmada yüksek dozlarda olmakla birlikte genç sıçanların asetilkoline kontraksiyon yanıtında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmesi, kolinerjik reseptörlerde yaşlanma ile azalma olduğu görüşünü desteklemektedir.
3. Yaşlı sıçanlarda L-NAME varlığında gevşeme yanıtlarında anlamlı farklılık saptanması, henüz mekanizması tam olarak anlaşılamamış olan NANC mekanizmalarının işeme disfonksiyonlarında rol oynayabileceğini göstermektedir.
4. Yaşlanmayla birlikte KCl'ye karşı oluşan kontraksiyon yanıtında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; yaşlanma ile birlikte alt üriner sistemin reseptör karakteristiklerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum yaşlı ve genç sıçanların aynı farmakolojik ajanlara karşı verdiği yanıtlarda farklılık oluşmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla bu gözlem yaşlanmanın alt üriner sistem semptomları ve işeme disfonksiyonu oluşmasında rol oynadığını düşündürmektedir.

7. ÖZET

7.1. Giriş ve amaç

Yaşlılıkta ortaya çıkan alt üriner sistem semptomlarının sanıldığı gibi sadece BPH'ya bağlı olmayıp, mesanenin yapı ve fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerle de ilgili olduğu bilinmektedir. Fakat alt üriner sistem semptomlarının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu deneysel çalışmada yaşlanmanın mesane fonksiyonları üzerinde oluşturduğu değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

7.2. Gereç ve yöntem

Sıçanlar 10 adet 6 aylık (genç) ve 10 adet 24 aylık (yaşlı) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mesane korpuslarından alınan detrüsr şeritleri içerisinde Krebs- Heinseleit çözeltisi bulunan organ banyosuna asıldı. Kontraksiyon çalışması için asetilkolin ve KCl kullanılırken, aynı ajanların L-NAME varlığında verdikleri yanıtlar da ölçüldü. Gevşeme çalışması için asetilkolin ve KCl ile kasılmış dokularda fenilefrin ve sodyum nitroprussid yanıtları ölçüldü. Elde edilen veriler student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

7.3. Bulgular

Genç ve yaşlı sıçan detrüsrünün kasılma yanıtları karşılaştırıldığında, gençlerde kasılma gücü asetilkolinin yüksek konsantrasyolarında yaşlı grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu. Yine L-NAME varlığında asetikoline alınan yanıt aynı şekilde anlamlı olarak yüksek bulunurken her iki grup arasında KCl ve L-NAME varlığında KCl'ye alınan yanıtlarda anlamlı farklılık saptanmadı. Gevşeme yanıtlarına bakıldığında ise asetilkolinle kasılmış yaşlı sıçanların gençlere göre fenilefrin ve sodyum nitroprusside (SNP) düşük dozlarda anlamlı gevşeme yanıtı verdiği görüldü. KCl ile kasılmış dokularda ise yaşlı sıçanların SNP için düşük, fenilefrine ise yüksek konsantrasyonlarda anlamlı gevşeme yanıtı gösterdiği görüldü.

7.4. Sonuç

Bu deneysel çalışmada; genç ve yaşlı ratlarda kontraktıl ve gevşetici aynı ajanlara karşı farklı yanıtların alınması, yaşlanma ile mesanenin reseptör karakteristiklerinde değışiklik olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla bu gözlem, yaşlanmanın mesane fonksiyonlarını etkilediğı ve bunun da alt üriner sistem yakınmaları ile ilişkili olabileceğı görüşünü destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, mesane, rat, organ banyosu.

8. EVALUATION OF ALTERATIONS IN BLADDER FUNCTIONS ASSOCIATED WITH AGING IN RATS

8.1. Introduction and objective

It is clearly known that lower urinary tract symptoms (LUTS) are not solely associated with benign prostatic hyperplasia. Any process that can cause structural or functional changes in the bladder might also be related with the development of LUTS. Nevertheless, the exact mechanisms causing LUTS have not clearly been defined yet. The aim of this experimental study was to investigate the impact of aging on detrusor functions using organ bath.

8.2. Material and method

Rats were divided into two groups as young and old. The first group consisted of 10 rats with 6 months of age, while the second group contained 10 rats with 24 months of age. The isolated detrusor strips obtained from the bladder corpus were placed in the organ bath containing Krebs – Heinseleit solution. Ach (Acetylcholine) and KCl were utilized to study contraction. The response to same agents were obtained with the addition of L- NAME. Relaxation function was compared between these groups by using phenilefrine and SNP (sodium nitroprusside). Student's t test was used to assess the statistical significance.

8.3. Result

The contraction response to Ach with high concentrations was significantly powerful in young rats with compare to old rats. A similar significant response was observed in young rats when L-NAME was added to Ach. However, no significant difference was seen when KCl was applied. On the other hand, the old rats showed a significant relaxation response when low concentrations of phenilefrine and SNP were utilized in muscles that had been contracted by Ach. Moreover, when the muscles had been contracted by KCl, a significantly higher relaxation was noticed by using low concentrations of SNP and high concentrations of phenilefrine in old rats with compare to young rats.

8.4.Conclusion

In this experimental study of aging bladder, a remarkable difference in bladder functions was observed between young and old rats in terms of responding various agents by using organ bath. This finding suggests a possible alteration in receptor properties of the bladder by aging. Therefore, it can be postulated that aging may cause alterations in bladder functions which in turn may be associated with development of LUTS.

Key words: Aging, bladder, rat, organ bath.

9. KAYNAKLAR

- 1 Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469 – 471.
- 2 Chapple CR. The total approach in lower urinary tract symptoms. Benign prostatic hyperplasia (LUTS - BPH) management: Introduction and conclusion. *Eur Urol* 2003; 2 (supp): 1 – 5.
- 3 Lee AS, Garraway WM, Simpson RJ, Fisher W, King D. The natural history of untreated lower urinary tract symptom in middle – age and elderly men over a period of five years. *Eur Urol* 1998; 34: 325 – 332.
- 4 Poulsen AL, Schou J, Puggaard L, Torp-Pedersen S, Nordling J. Prostatic enlargement, symptomatology and pressure flow evaluation: interrelations in patients with symptomatic BPH. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 157: 67 – 74.
- 5 Rollema HJ, Mastrigt RV. Improved indication and follow up in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: a prospective study. *J Urol* 1992; 148: 111 – 119.
- 6 Holtgrewe HL. Transurethral prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 1995; 22: 357 - 363.
- 7 Madersbacher S, Phyc A, Schatzi G, Mian C, Klingler CH, Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology* 1998; 51: 206 – 211.
- 8 Chun AL, Wallace LJ, Gerald MC, Wein AJ, Levin RM. Effects of age on urinary bladder function in the male rat. *J Urol* 1989; 141(1): 170 – 173.
- 9 Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell's Urology* (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ). Eighth edition. Philadelphia, Saunders. 2002: Vol 1, 58 - 63.
- 10 Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract and mechanical interpretation of storage and voiding. *Curr Opin Urol* 1992; 2: 245 – 247.
- 11 Blaivas JG, Groutz A. Urinary incontinence: Pathophysiology, evaluation and management overview. *Campbell's Urology* (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ). Eighth edition. Philadelphia, Saunders. 2002; Vol 2: 1028 – 1058.
- 12 Hinman F. Bladder and ureterovesical junction: Structure and function. *Atlas of Urosurgical Anatomy*. Philadelphia, Saunders. 1993; 336 – 341.

- 13 Chancoller MB, Yoshimura N. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ). Eighth edition. Philadelphia, Saunders. 2002; Vol 2: 831 – 886.
- 14 Kondo S, Morita T, Tashima Y. Muscarinic cholinergic receptor subtypes in human detrusor muscle studied by labeled and nonlabeled prenzepine, AFDX- 116 and DAMP. Urol Int 1995; 54: 150 - 158.
- 15 Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT. Expression of muscarinic M3 receptors coupled to inositol phospholipid hidrolisis in human detrusor muscle cells. J Urol 1995; 154: 1241 - 1247.
- 16 Park YC, Tomiyama Y, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y, Miyatake R. Existence of a β_3 adrenoreceptor and it functional role in the human ureter. J Urol 2000; 164:1364 - 1370.
- 17 Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y. Functional and molecular biological evidence for a possible β_3 adrenoreceptor in the human detrusor muscle. Br J Pharmacol 1999; 126:819 - 824.
- 18 Thind P. The significance of smooth and striated muscles in the sphincter function of the urethra in healthy women. Neurourol Urodyn 1995; 14:585 - 591
- 19 Lepor H, Gup D, Shapiro E, Baumann M. Muscarinic cholinergic receptors in the normal and neurogenic human bladder. J Urol 1989; 142: 869 – 874.
- 20 McMurray G, Dass N, Ho KMT, Brading AF. Purinergic mechanisms in primate urinary bladder. Br J Urol 1997; 80: 182 – 188.
- 21 Yokota T, Yamaguchi O. Changes in cholinegic and purinergic neurotransmission in pathologic bladder of choric spinal rabbit. J Urol 1996; 156: 1863- 1869.
- 22 Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: Possible implications for physiology and pathophysiology. Scand J Urol Nephrol 1995; 175: 45 – 51.
- 23 Ozawa H, Chancellor MB, Jung SY. Effect of intravesical nitric oxide therapy on cyclophosphamide induced cystitis. J Urol 1999; 162: 2211 – 2216.
- 24 Yoshimura N, De Groat WC. Neurol control of lower urinary tract. Int J Urol 1997a; 4: 111- 117.
- 25 Wein AJ. Assessing treatment results in benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995; 22: 345 – 350.

- 26 Remzi D, Tekgül S. Alt üriner sistemin yaşlanma ve infravezikal obstrüksiyona cevabı. Özen HA (edt): Benign prostat hiperplazisi, Hekimler yayın birliği, Ankara, 1996; sayfa: 49 – 51.
- 27 Lewin R, Malkowicz B, Wein AJ. Recovery from short term obstruction of the rabbit urinary bladder. J Urol 1985; 134: 134 – 139.
- 28 Mostin JL, Karim OM, Koeveringe V. The guinea pig as a model of gradual urethral obstruction. J Urol 1991; 145: 854 – 859.
- 29 Azadzoï KM, Tarcan T, Kozłowski R, Krane JR, Siroky MB. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. J Urol 1999; 162: 1768 – 1778.
- 30 Fultz NH, Herzog AR. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. Urol Clin North Am 1996; 23: 1 – 5.
- 31 Hellstrom L, Ekelund P, Milsom I, Mellstrom D. The prevalence of urinary incontinence and use of incontinence aids in 85-years - old men and women. Age Aging 1990; 19: 383 – 387.
- 32 Couillard DR, Webster GD. Detrusor instability. Urol Clin North Am 1995; 22:593 – 598.
- 33 Azadzoï KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane JR. Atherosclerosis- induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. J Urol 1999; 161(5): 1626 – 1635.
- 34 Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. Urology 1997; 50: 25 – 31.
- 35 Azadzoï KM, Tarcan T, Kozłowski R, Krane JR, Siroky MB. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. J Urol 1999; 162: 1768 – 1778.
- 36 Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA, Yoshida M, Weiss RM. Age- dependent alterations in β - adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. J Urol 1995; 153: 1701 – 1705.
- 37 Yoshida M, Latifpour J, Nishimoto T, Weiss RM. Pharmacological characterization of alpha adrenergic receptors in the young and old female rabbit urethra. J Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 257: 1100 – 1108.
- 38 Latifpour J, Kondo S, O'Hollaren B, Morita T, Weiss RM. Autonomic receptors in urinary tract: Sex and age differences. J Pharmacol. Exp. Ther. 1990; 253: 661 – 667.
- 39 Steers WD. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Walsh PC, Retik AB, Waughan Jr ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Seventh ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997; 870 – 915.

- 40 Zar MA, Iravani MM, Luheshi GN. Effect of nifedipine on the contractile responses of the isolated rat bladder. *J Urol* 1990; 143: 835 – 839.
- 41 Luheshi GN, Zar MA. Purinoceptor desensitization impairs but dose not abolish the non-cholinergic motor transmission in rat isolated urinary bladder. *Eur. J Pharmacol.* 1990; 185: 203 – 208.
- 42 Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand.* 1986; 126: 67 -74.
- 43 Anderrseon KE, Persson K: Nitric oxid synthesis and lower urinar tract: Possible implications for physiology and pathophysiology. *Sc J Urol Nephrol* 1995; 173: 43 – 49.
- 44 Yoshida M, Homma Y, Inadome A, Yono M, Seshita H, Miyamoto Y, Murakami S, Kawabe K, Ueda S. Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp. Gerontology* 2001; 36: 99 - 109.
- 45 Saito M, Kondo A, Gotoh M. Age-related changes in the response of the rat urinary bladder to neurotrasmitters. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 191 – 197.
- 46 Lin ATL, Yang CH, Chang LS, Chen MT. Age-related changes on the adrenergic contractile response in the urinary bladder and the prostate. *Neurourol Urodyn* 1992a; 11: 304 – 309
- 47 Azadzoï KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium- dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 238- 244.
- 48 Kolpakov V, Di Sciullo A, Nasuti M, Di Nardo P, Miranov A, Poggi A. Reduced smooth muscle cell regeneration in yoshida (YOS) spontaneously hypercholesteromic rats. *Atherosclerosis* 1994; 111: 227-236.
- 49 Murray SP, Stoney RJ. Chronic visceral ischemia. *Cardiovasc Surg.* 1994; 2: 176-181.
- 50 Saito M, Ohmura M, Kondo A. Effect of aging on blood flow to the bladder and bladder function. *Urol Int.* 1999; 62: 93 - 98.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

Şekiller

Şekil-1: Asetilkolin varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması. Sayfa 12

Şekil-2: L- NAME + Asetilkolin varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması. Sayfa 13

Şekil-3: KCL varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması. Sayfa 14

Şekil-4: L- NAME + KCL varlığında genç ve yaşlı sıçan mesane düz kasında oluşan kontraksiyonların karşılaştırılması. Sayfa 15

Şekil -5: 10^{-4} M Asetilkolin ile kasılmış dokularda sodyum nitroprussidle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması. Sayfa 16

Şekil-6: 10^{-4} M Asetilkolin ile kasılmış dokularda fenilefrinle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması. Sayfa 17

Şekil-7: 30 M KCL ile kasılmış dokularda sodyum nitroprussidle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması. Sayfa 18

Şekil-8: 30 M KCL ile kasılmış dokularda Fenilefrinle oluşan genç ve yaşlı sıçan mesane gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması. Sayfa 19

11. ÖZGEÇMİŞ

İsim	Osman Akyüz
Yabancı Dil	İngilizce
İlk-Orta öğrenim	Sakarya İlköğrenim Okulu, Samsun Lisesi, Samsun
Üniversite	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
Uzmanlık Tezi	Ratlarda yaşlanmanın mesane fonksiyonları üzerinde oluşturduğu değişikliklerin incelenmesi

Yurt İçi Bildiriler

1. Çam K, Çiçekçi B, Güven A, Kayıkçı A, Akyüz O, Akman Y, Erol A. Benign prostat hiperplazisine bağlı infravezikal obstrüksiyonda mesane biyopsisinde elektron ve ışık mikroskopisi ile saptanan histolojik ve klinik parametrelerin histolojik evreyi belirlemedeki rolünün araştırılması. 18. Ulusal Üroloji Kongresi. 2 – 7 Ekim 2004 Antalya.
2. Kayıkçı A, Akman Y, Çam K, Akyüz O, Erol A. Düzce ilindeki ilköğretim çağındaki erkek çocuklarında yaşa göre ortalama testis volümleri ve penis uzunlukları. 18. Ulusal Üroloji Kongresi. 2 – 7 Ekim 2004 Antalya.
3. Kayıkçı A, Akman Y, Gezgin Y, Akyüz O, Çam K, Erol A. Düzce ilindeki ilköğretim çağındaki erkek çocuklarında dış genital organ anomalileri oranları. 18. Ulusal Üroloji Kongresi. 2 – 7 Ekim 2004 Antalya.
4. Kayıkçı A, Akyüz O, Çam K, Akman Y, Erol A. 12 kadran transrektal prostat biyopsi uygulamasında tek doz parenteral antibiyotik profilaksisinin etkinliğinin prospektif olarak araştırılması. 18. Ulusal Üroloji Kongresi. 2 – 7 Ekim 2004 Antalya.
5. Kayıkçı A, Güven A, Çam K, Şener M, Akyüz O, Erol A. Otoyol gişe memurlarının spermiyogramlarındaki değişiklikler. Dizel maruziyetinin zararlı etkileri olabilir mi? Ön Çalışma. 6. Ulusal Androloji Kongresi. 8 – 11 Haziran 2005 İzmir.
6. Kayıkçı A, Çam K, Güven A, Gezgin Y, Akyüz O, Erol A. Deneysel varikosel modelinde testiste oluşan histopatolojik değişikliklerin ve cerrahi tedavinin koruyucu etkisinin incelenmesi. 6. Ulusal Androloji Kongresi. 8 – 11 Haziran 2005 İzmir.

Ulusal Makaleler

1. Akyüz O, Çam K, Akman Y, Akbak P, Balbay O. Genitoüriner tüberküloz: tanı ve genel yaklaşımdaki zorluklar. AİBU Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2003.

Uluslararası Makaleler

1. Akman RY, Çam K, Akyüz O, Erol A. Isolated congenital urethrocuteaneous fistula. Int J Urol 2004.