# İşeme Nörofizyolojisi

# 2

Dr. Cemal TAŞDEMİR

## GİRİŞ

Alt üriner sistem işleyişinde işeme fizyolojisi için iki temel yapı bulunmaktadır: mesane ve üretra. Anatomik yapılar farklılık gösterse de, kadın ve erkekte alt üriner sistem ve işeme fizyolojisi açısından işleyiş aynıdır. Mesane depolama ve etkili boşaltım, üretra ise intakt olarak idrarın zamanında atılımı ile ilişkilidir. Alt üriner sistem sempatik, parasempatik ve somatik sinir sistemini içeren kompleks bir innervasyon ağına sahiptir [1].

## ALT ÜRİNER SİSTEM İNNERVASYONU

### Merkezi Sinir Sistemi

İnnervasyon; beyin ve medulla spinalis olarak iki bölümden köken alır. Kortekste superior frontal lob ve parasantral lobül mesane fonksiyonlarında görev alır. Bu bölgeler detrusor kası üzerinde inhibitör etki gösterir. Serebellum ise, merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinden gelen uyarılara modulatör etki yapar. Mesane ve pelvik tabandan gelen uyarıları alır. Buradan çıkan efferent impulslar pelvik taban tonusunun sürdürülmesinde, detrusor ve ürogenital sfinkterin koordinasyonunda önemli rol oynar. Ponsun ön bölgesinde 'pontin işeme merkezi' olarak adlandırılan bölge ise mesaneye giden impulsların çıkış bölgesidir [2,3].

İşeme fizyolojisinde en önemli ileti noktası ise kuşkusuz spinal korddur. Mesane ile beyin arasındaki yegane iletişimi sağlar. Spinal sinirler, periferik sinir sistemindeki afferent ve efferent liflerle temas eden parçalara sahiptir. Spinal işeme merkezi, S2-4 segmentinde bulunur. Mesanenin motor innervasyonu bu bölgeden yapılır. Pelvis, periüretral ve anal sfinkter çizgili kasların motor innervasyonu da bu bölgeden olmaktadır. Detrusor ve ürogenital sfinkterden çıkan uyarılar sakral segmente ve oradan da ponstaki işeme merkezine ulaşır. Pudendal refleks organizasyonu spinal düzeyde meydana gelir. Bebeklik dönemindeki işeme fizyolojisi yalnızca bu düzeyde gerçekleşir ve refleks işeme ile mesane dolumu sonrası işeme gerçekleşir. Erişkinde ise, afferent impulslar, sakral bölgeden spinal korda girerken ikiye ayrılır. Bir bölümü pudendal sinir nöronları ile sinaps yaparken diğer bölümü pons aracılığı ile serebel-

luma çıkar [1]. Bu noktada gerçekleşen serebral kontrol çocukluk çağından itibaren tüm memeliler içerisinde yalnızca insanda gerçekleşen bir kontrol durumu olup, bu yönüyle diğer tüm canlılardan insanı ayırır.

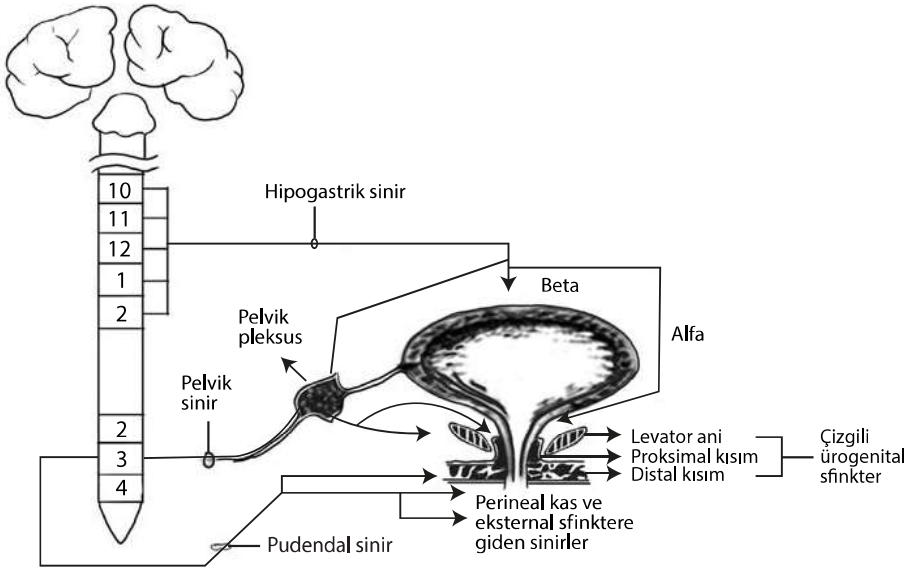
## Periferik sinir sistemi

Bu sistem alt üriner sistem açısından değerlendirildiğinde; Otonom Sinir Sistemi (OSS) ve somatik refleks yoldan oluştuğu görülür (Şekil 1). OSS; birbirine karşıt fonksiyon gösteren parasempatik ve sempatik sinir sistemlerinden oluşur.

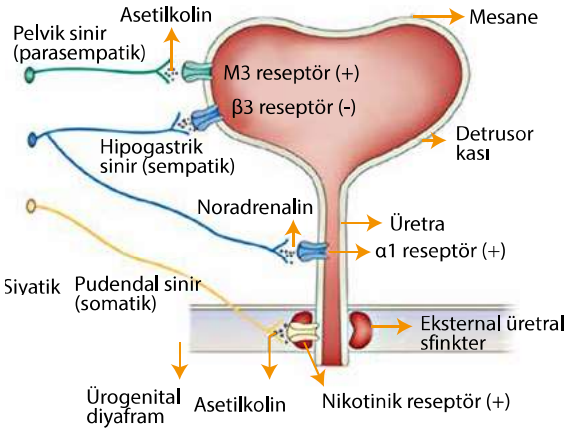
Temelde parasempatik sistem idrar boşaltılmasından sorumlu iken, sempatik sistem idrar depolamasından sorumludur. Somatik innervasyon ise dış üretral sfinkterin ve pelvik taban kaslarının bir kısmının kontrolünden sorumludur. Parasempatik sistem, sakral spinal kord S2-S4 bölgesinden orjin alır ve detrusor kontraksiyonu yani mesanenin etkin boşaltımından sorumludur. Mesane kontraksiyonundaki asıl nörotransmitter ise asetilkolindir. Perinenin sensörinal lifleri ve üretra ile pelvik tabanın somatik innervasyonu, bu segmentler ile ilişkilidir.

Sempatik sistem, spinal kord T11-L3 (T10-L2) bölgesinden köken alır. Detrusor gevşemesi, sfinkter tonus artışından sorumludur. Bu işlevi ile idrar depolamanın ana yürütücüsüdür. İnnervasyonlar genellikle alfa ve beta reseptörlerle gerçekleşir. Mesane boynu ve üretrada daha çok alfa (α) reseptörleri bulunur ve stimülasyonu ile sfinkter tonusu artar ve kapanma sağlanır. Mesanenin diğer kısımlarında ise beta (β) reseptörleri çoğunluktadır ve mesane tonusunu azaltır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi fonksiyonları Şekil 2'de gösterilmektedir.

Somatik sinir sistemi lifleri, sakral spinal kord S2-S4 bölgesindeki ön boynuzda Onuf




**Şekil 1.** Alt üriner sistem innervasyonu.




**Şekil 2.** Sempatik ve parasempatik sinir sistemi fonksiyonları.

çekirdeği adı verilen alandan köken alırlar [4]. İstemli olarak çalışan çizgili kas yapısındaki dış üretral sfinkter ve pelvik taban kaslarının bir kısmının kontrolünü sağlar.

## İŞEME SİKLUSU

### Depolama Fazı

İşeme siklusunun depolama fazında; mesane duvarında bulunan proprioseptif gerilme reseptörlerinin afferent uyarıları S2-4 üzerinden lateral spinotalamik yol ile subkortikal merkezlere gelir ve burada detrusor aktivitesi otonomik olarak inhibe edilir [5]. Genelde mesane hacmi 200-300 ml'ye ulaştığında bu kez kortikal olarak hissedilir ve ilk idrara çıkma isteği duyulur. Mesanede artan hacme rağmen mesane içi basıncının artmamasına, kompliyans denir. Mesane duvarının viskoelastik özellikleri artan idrar miktarına karşı mesanenin genişlemesine olanak sağlar [5,6]. Mesanenin daha fazla dolması ile visseral afferentler sempatik sinirler yoluyla kortekse kadar ulaşır ve idrar yapma isteği artar. Bu evrede istemli detrusor inhibisyonu ile beraber üretral kapanmanın sağlanması için pelvik kasların istemli olarak kasılması da gözlenebilir. İşeme için uygun zaman ve ortam sağlandığında ise mesane boşaltılır.

### İşeme Fazı

İşeme, mesanenin kasılması ile beraber üretranın gevşediği kompleks refleksler ile düzenlenen istemli bir olaydır. Mesane hacmi, idrar uyaran eşik değerini geçince miksiyon evresi başlatılır. Mesanenin dolmasıyla afferent uyarılar, mesaneden pelvik sinir ile spinal korda oradan da supraspinal miksiyon merkezine ulaşır. Pontin miksiyon merkezinden gelen uyarıların, S2-4'den gelen parasempatik uyarıların ve serebral inhibitör uyarıların sakral işeme merkezine etkilerinin baskılanmasıyla pelvik sinirler aktive olur ve hızlı bir efferent parasempatik uyarı olur. Detrusor kasılması başlar, eş zamanlı olarak sempatik ve somatik inhibisyonla düz ve çizgili sfinkterler gevşer, işeme gerçekleşir [7,8].

## DETRUSOR KASININ İŞEME FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ

### A. Uyarılma-kasılma ilişkisi

Düz kasın morfolojisi çizgili kaslardan farklılık gösterir. Çizgili kaslarda majör kontraktil protein miyozinken, düz kaslarda ise aktindir. Kasılma bu iki proteinin etkileşimi ile olur. Bu sürecin ilk adımı membran depolarizasyonuyla düz kasın uyarılmasıdır. Düz kasın uyarılması hücre içine serbest kalsiyum ($Ca^{2+}$) iyonlarının girmesine neden olur. Hücre içindeki serbest $Ca^{2+}$ artışı, voltaj sensitif kanallar veya hücre içi $Ca^{2+}$ depolarından $Ca^{2+}$'un serbestlenmesiyle meydana gelir. Hücre içi $Ca^{2+}$ depolarından $Ca^{2+}$'un serbestlenmesini inositol trifosfat (IP3), siklik AMP (cAMP) ve siklik guanosin trifosfat (GTP) gibi ikincil haberciler ile gerçekleşmektedir [9].

Hücre içindeki $Ca^{2+}$ kalmodulin adlı proteine bağlanır. "Ca+kalmodulin kompleksi" miyozin hafif zincir fosforilizasyonunu katalize eden miyozin hafif zincir kinazı aktive eder. Serbest kalan miyozin başı üzerinde aktin kaydırılarak, aktinin bağlı olduğu iki uç (plazmalemma bağlantı noktası ve sitoplazmik yoğun cisimler) birbirine doğru yaklaşır, böylece hücre kasılmış olur. $Ca^{2+}$ seviyesi düştüğünde miyozinin hafif zincir başı enzimatik olarak defosforile olur ve kas gevşer [10].

### B. Kompliyans

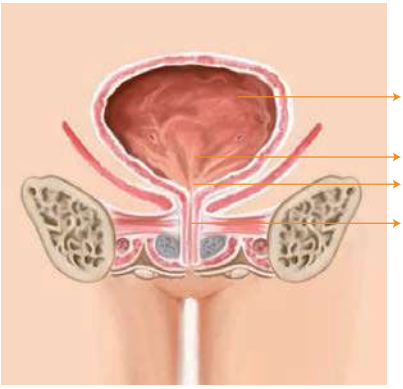
Kompliyans, dolum sistometrisi sırasında mesane içerisindeki hacim değişikliklerinin mesane detrusor basıncı ile olan ilişkisidir. Mesanedeki olan volüm değişikliğinin ($\Delta V$), mesane detrusöründe saptanan basınç değişikliğine ($\Delta P$) bölünmesi ile hesaplanır ($C = \Delta V / \Delta P$) ve değeri ml/ $cmH_2O$ şeklinde belirtilir. Mesane kompliansı düşük ise hipokomplian (<15 ml/ $cmH_2O$), yüksekse hiperkomplian (>40 ml/ $cmH_2O$) mesaneden bahsedilir [11].

### C. Anatomik yapı

Mesaneyi korpus ve trigon olarak iki kısımda incelemek gerekir. Mesanenin korpusu idrarın depolanması ve işeme sırasında etkili detrusor kas kontraksiyonundan sorumludur. Trigon ise mesane tabanında üçgen şekline benzer bir bölgedir (Şekil 3) [12].

Trigonun başlıca fonksiyonları; 1. İdrar depolama fazında idrar çıkışını engellemek, 2. İşeme esnasında huni şeklini alarak mesanenin boşaltımını kolaylaştırmak, 3. İşeme esnasında veziko-üretral reflüye engel olmaktır [12].

Detrusor kasının lifleri mesanenin internal orifisine yaklaştıkça iç longitudinal, orta sirküler ve dış longitudinal olmak üzere üç belirgin tabakaya ayrılırlar. Mesanenin diğer bölgelerindeki kaslar her yöne uzanan ağ şeklindedir ve bu şekilde mesane kontrakte olduğunda kesenin bütün çaplarının küçülmesi sağlanabilmektedir. İçteki longitudinal kas tabakası çok yöne uzanımlı dağılımını mesane boynuna yaklaştıkça kaybederek longitudinal uzanımlı kas yapısına dönüşür. Bu kas yapısını üretraya kadar devam ettirir. Orta sirküler kas tabakası bu yapısını mesane boynuna kadar sürdürür ancak üretraya kadar devam ettirmez. Dış lon-




**Şekil 3.** Kadında işeme fizyolojisinde mesane ve sfinkterik önemli noktalar.

gitudinal kas tabakası önde mesane boynunu simfizis pubise bağlayan pubovezikal kasları oluşturarak mesane boynunu asar. Pubovezikal kaslar miksiyon esnasında mesane boynunun açılmasını sağlar. Öte yandan arka bölümde longitudinal kas lifleri trigonun apeks derin tabakasına katılırak muhtemelen mesane boynunun kapanmasına yardımcı olmaktadır [12].

## NÖROTRANSMİTTERLER VE RESEPTÖRLER

Hem parasempatik hem de sempatik sistemlerde, pregangliyonik nikotinik ve kolinerjik reseptörleri etkileyen nörotransmitter asetilkolindir. Asetilkolin aynı zamanda postgangliyonik paresempatik nörotransmitterdir ve bu bölgede muskarinik kolinerjik reseptörler aracılığıyla etki gösterir. Öte yandan, postgangliyonik sempatik nörotransmitterler ise epinefrin ve norepinefrindir. Bu sempatik nörotransmitterler adrenejik reseptörler üzerinden etki gösterirler. Miksiyon siklusunda rolü olan diğer nörotransmitterler; ATP, nitrit oksit (NO), serotonin, glutamin, γ-Aminobutirik asit (GABA) ve dopamindir [13]. Bu transmitterlerin tümü santral etkili olup yüksek miksiyon merkezleri arasındaki koordinasyonu sağlarlar [13].

**Kolinerjik reseptörler:** Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Muskarinik reseptörler M1-M5 olmak üzere 5 tiptir. M2 ve M3 mesanede bulunur. M2 ve M3 reseptörler, detrusorle beraber tüm mesane yapılarında bulunurlar. M2/M3 oranı yaklaşık 3-4/1 olmasına rağmen mesane kasılmasında en önemli reseptör M3'tür. M2 reseptör fonksiyonu net olmamakla beraber, M3'ün etkisini düzenlediği ileri sürülmektedir. Ayrıca M2 reseptörün uyarılmasının, sempatik uyarı aracılı düz kas gevşemesini önlediği gösterilmiştir [14]. Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla, mesane boynunda en azdır, böylece muskarinik uyarı ile mesane kubbesi güçlüce kasılır [14-16].

Mesane ürotelyumunda muskarinik reseptörler olduğunun gösterilmesiyle ürotelyumun parasempatik inervasyona sahip olduğu da kanıtlanmıştır [17,18]. McCloskey'nin yaptığı bir araştırmada; detrusor lamina propriasında yerleşmiş olan ve bağırsakta yer alan Cajal hücrelerine benzerlik gösteren interstisyel hücrelerinin (ICC) artış olduğunu tespit etmiş ve bu hücrelerin spontan elektriksel ve kalsiyum iyonları yoluyla, aynı zamanda ATP ve karbakol gibi nörotransmitterlerin salınmasına yol açarak detrusor kasılmalarını sağladıkları gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, bu hücrelerin artışının aşırı aktif mesanenin açıklanamayan mekanizmalarından biri olabileceğini belirtilmiştir [19].

Detrusor düz kasındaki muskarinik reseptörler, G proteinleri aracılığıyla ikincil haberci olarak işlevi görürler. M2 ve M4 alt grup reseptörler Gi protein yoluyla adenilat siklazı inhibe ederlerken [20], M1, M3 ve M5 reseptör altgrupları ise Gq/11 proteinleri ile etkileşir ve fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol fosfat döngüsünü indüklerler [14]. Hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve detrusor kasında kasılmaya neden olur. M2 reseptörlerinin uyarılmasıyla da detrusor kasılması gerçekleşir. Ancak, bu kasılma dolaylı bir mekanizmayla, yani β-adrenoreseptörlerinin uyarılması sonucu cAMP aracılı oluşan gevşemenin inhibisyonu yolu ile olmaktadır [21].

**Adrenerjik reseptörler:** Alt üriner sistemde alfa ve beta adrenerjik reseptörlerden, β adrenerjik reseptörler mesane gövdesi ve tabanı ile proksimal üretradaki düz kaslarda yoğunlaşmışken alfa reseptörler mesane tabanı ve proksimal üretrada yoğunlaşmıştır. Noradrenalin β-reseptörlerde gevşeme, α-reseptörlerde kasılmaya yol açar [22].

$\alpha_1$-adrenoreseptörlerin ($\alpha_{1A}$ ve $\alpha_{1D}$) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar elde edildiği bildirilmiştir [14,23]. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar detrusor aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde α-adrenoreseptör yoğunluğunda artış olduğunu tespit etmiş [14,24] olup etyolojide bu yolağı suçlamaktayken, bazı araştırmacılar ise α-adrenoreseptör yoğunluğundaki artışı neden olarak kabul etmemektedirler [25].

İnsan detrusor kasında 3 tip β adrenoreseptör ($\beta_1$, $\beta_2$, $\beta_3$) gösterilmiştir. Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme $\beta_3$ adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleştiğinden, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörlerün $\beta_3$ olduğu düşünülmektedir [14,26]. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında, β adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederek cAMP artışına yol açarlar. Artan cAMP protein kinaz A'yı aktive ederek detrusor kasında gevşemeye yol açar [27].

***Non-adrenerjik non-kolinerjik mekanizmalar:*** Mesanenin kasılma aktivitesinin yüksek atropin dozlarında bile engellenememesi, mesanede non-adrenerjik non-kolinerjik yolların olduğunu ortaya çıkarmıştır. Atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder, bu da %5 civarında başka mekanizmaların katkısı olduğunu göstermektedir [27]. Mesane kası üzerinde yapılan deneysel çalışmalar mesane kasılmaının iki fazlı olduğunu ve atropinin sadece ikinci fazın kontraksiyonlarını bloke ettiğini göstermişlerdir. Öte yandan, ATP ve diğer maddeler ilk fazın kontraksiyonlarını bloke ederler [28, 29]. Ayrıca, son zamanlarda nörotransmitter veya nöromodulator rolü gören VIP, ATP, glutamin, GABA ve prostaglandinler gibi çeşitli maddelerin, alt üriner sistemin regülasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir. Bütün bunlara rağmen, non-adrenerjik non-kolinerjik mekanizmaların insan mesanesinin kontraktil fonksiyonları üzerine etkileri hala tartışmalıdır.

***Diğer mekanizmalar:*** Pürinerjik reseptörler adenozin veya ATP'ye olan afinitelerine göre P1 ve P2 olarak sınıflandırılırlar [3,4,14]. Kolinerjik sistem kasılmanın ve işemenin sürdürülmesini sağlarken, mesanenin mekanik gerilmesi veya elektriksel olarak uyarılmasıyla salgılanan ATP ise purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinden etki ederek detrusor kasılmasının ve işemenin başlatılmasında önemli rol oynamaktadır [27,30].

Santral dopaminerjik yollar, miksiyon üzerine hem inhibitör hemde uyarıcı etki gösterirler. D1 ve D1 benzeri reseptörler inhibitör, D2 ve D2 benzeri reseptörler ise uyarıcı etki gösterirler. Parkinsonlu birçok hastada muhtemelen nigrositriatal dopamin azlığına ve yetersiz D1 reseptor aktivitesine bağlı olarak detrusor aşırı aktivitesi bulunmaktadır. Kontani ve ark., yaptıkları bir deneysel çalışmada apomorfinin farelerin mesanelerinde kontraksiyon artışına yol açtıklarını göstermişlerdir [31].

Serotonin mesane düz kasında yerleşmiş olan 5-$HT_2$ reseptörleri aracılığıyla etki eder. 5-$HT_2$ reseptörlerinin uyarılması ya direkt olarak mesane düz kasına etki eder ya da mesanedeki otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur [23].

GABA, beyin ve spinal kordda ana inhibitör transmitter olarak tanımlanmıştır. GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığıyla spinal ve supraspinal seviyede miksiyon üzerine etki gösterirler. Farelerde yapılan çalışmalarda, GABA muscimol ($GABA_A$ reseptör antogonisti) ve baklofenin ($GABA_B$ reseptör antagonisti) üriner inkontinansa yol açtığı ortaya konmuştur [32].

## DUYUSAL İNNERVASYON

Mesane afferent sinirleri; miyelinli A-δ (normal işemede rol oynar) ve miyelinsiz C lifleri (ağrı-

lı duyumlarda rol oynar) sinirlerini içerir. Hem mekanik hem de kimyasal uyarılar mesane afferent sinirlerini etkileyerek işeme refleksini başlatabilir. Ürotelyum ve lamina propria bölgesinde yer alan interstisyel hücreler ve afferent sinirler temel olarak ürotelyal komponenti oluştururlar. Son dönemde yapılan çalışmalarda, ürotelyal hücrelerin sadece bariyer görevi gösteren bir yapı olmadığı, aynı zamanda nöron gibi davranan, nörotransmitter salgılayan, gerilmeye karşı tepki verebilen bir yapı olduğuda gösterilmiştir [33]. Mesanenin gerilmesine bağlı olarak çeşitli mekanoreseptörlerin uyarılması ve detrusor miyozitlerinin spontan kontraktil aktiviteleri ise miyojenik aktiviteyi oluşturmaktadır [34].

## KAYNAKLAR


1. Coşkun A., Alt Üriner Sistem Anatomi ve Fizyolojisi Kontinans Mekanizması. Ed: Kızılkaya B.N., Kadınlarda Üriner İnkontinans ve Hemşirelik Yaklaşımı. 1. Baskı, Emek Matbaacılık İstanbul, 2002: s. 1-17.
2. Yalçın Ö. Ürojinekoloji. Kişnişçi H, editör. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009 s. 21-26.
3. Yalçın Ö. Pelvik Taban Bozukluklarının Fizyopatolojisi. Güner H, editör. Ürojinekoloji, Ankara: Atlas Kitapçılık; 2000 . s.11-18.
4. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. J Comp Neurol. 1989 Oct 8;288(2):263-79.
5. de Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, Smerin S, Tai C, Chancellor MB, Yoshimura N, Roppolo JR. Neural control of the urethra. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2001;(207):35-43;
6. Wagg A, Fry CH. Visco-elastic properties of isolated detrusor smooth muscle. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1999; 201:12-8.
7. Urine storage mechanisms. Vaughan CW, Satchell PM. Prog Neurobiol. 1995 Jun; 46(2-3):215-37.
8. Kekul E. Alt üriner sistem ve pelvik taban fonksiyonel anatomisi ve nörojenik innervasyonu. Cerrahi tıp bilimleri dergisi 2005 Vol:1. No:5
9. Alberti C. Bladder and cavernous contractility and relaxation among intracellular messengers, changes in sarcoplasmatic free calcium and phosphodiesterase activity. Arch Ital Urol Androl. 2000 Jun;72(2):75-82.
10. Ulke-Lemée A1, Turner SR, MacDonald JA. In situ Analysis of Smoothelin-Like 1 and Calmodulin Interactions in Smooth Muscle Cells by Proximity Ligation. J Cell Biochem. 2015 Apr 29. doi: 10.1002/jcb.25215. [Epub ahead of print]
11. Myers JB, Taylor MB, Brant WO, Lowrance W, Wallis MC, Presson AP, Morris SE, Nirula R, Stevens MH. Process improvement in trauma: traumatic bladder injuries and compliance with recommended imaging evaluation. J Trauma Acute Care Surg. 2013 Jan;74(1):264-9.
12. Emrullah H, Sevil D. Mesane Anatomisi ve Nörofizyolojisi. Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2013;6(2):1-7
13. Morgan CW1, De Groat WC, Felkins LA, Zhang SJ. Intracellular injection of neurobiotin or horseradish peroxidase reveals separate types of preganglionic neurons in the sacral parasympathetic nucleus of the cat. J Comp Neurol. 1993 May 8;331(2):161-82.
14. Canda A.E, Cross C.R, Chapple C.R, Pharmacology of the Lower Urinary Tract and Management of Overactive Bladder. J Turkish-German Gynecol Assoc, 2006:7;146-157.
15. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004:56;581-631.
16. Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective adio-ligand binding. J Urol 1998:139;844-8.
17. Hawthorn MH, Chapple CR, Cock M, Chess-Williams R. Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. Br J Pharmacol 2000:129;416-9.
18. Wayabayashi Y, Kojima Y, Makiura Y et al. Acetylcholinesterase positive axons in the mucosa of urinary bladder of adult cats: retrograde tracing and degeneration studies. Histol Histopathol 1995:10;523-30.
19. McCloskey .K.D Interstitial cells in the urinary bladder - localization and function. Neurourol Urodyn. 2010:29;82-7
20. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev 1998:50; 279-90.
21. Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. Pharmacol Rev 1996:15;114-9.
22. Mattiasson A, Andersson KE, Sjögren C. Adrenoceptors and cholinoceptors controlling noradrenaline release from adrenergic nerves in the urethra of rabbit and man. J Urol. 1984 Jun;131(6):1190-5.
23. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 1993:45;253-308.
24. Restorick JM and Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. Br J Urol 1989:63;32-5.

25. Smith DJ, Chapple CR. In vitro response of human bladder smooth muscle in unstable obstructed male bladders: a study of pathophysiological causes? Neurourol Urodyn 1994:34;14-5.
26. Morita T, Iizuka H, Iwata T and Kondo S. Function and distribution of b3- adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. J Smooth Muscle Res 2000:36;21-32.
27. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. Pharmacol Rev 2004:56;581-631.
28. Burnstock G. Dumsday B, Smythe A. Atropine-resistant excitation of the urinary bladder: possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide. Br J Pharmacol 1972; 44:451.
29. Bolego C, Pinna C, Abbracchio MP, Catabeni F, Puglisi L. Br J Pharmacol 1995; 114:1557–1562.
30. Abbracchio MP, Boarder M, Burnstock G et al. Purinergic signaling in lower urinary tract. In: Purinergic and Pyrimidine signaling I: Molecular, Nervous and Urogenitary System Function. Edited by M. P. Abbracchio and M. Williams. Berlin: Springer; 2001. p. 423-515.
31. Kontani H, Inoue T, Sakai T. Dopamine receptor subtypes that induce hyperactive urinary bladder response in anesthetized rats. Jpn J Pharmacol. 1990 Dec;54(4):482-6.
32. Pehrson R, Lehmann A, Andersson KE. Effects of gamma-aminobutyrate B receptor modulation on normal micturition and oxyhemoglobin induced detrusor overactivity in female rats. J Urol. 2002 Dec;168(6):2700-5.
33. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? Urology 2004:64;7-11.
34. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. J Urol. 2010:183;1288-95.

# Üriner Kontinans Mekanizmaları

# 3

Dr. Tunç OZAN • Dr. Fatih FIRDOLAŞ

İdrar kontinansının sağlanması için normal fonksiyon gören bir merkezi sinir sistemi (MSS), periferik sinir sistemi (PSS), mesane duvar yapısı, detrusor kası, üretra, sağlam periüretral ve pelvik taban kas yapısı bulunması gerekmektedir. Kontinans tüm bu parametrelerin koordine olarak çalışması ile sağlanan kompleks bir fonksiyondur [1] (Şekil 1). Kontinans mekanizmalarını anlayabilmek için kontinansı sağlamada rol oynayan yapıların anatomik ve fizyolojik özelliklerini detaylı olarak incelemek gerekmektedir.

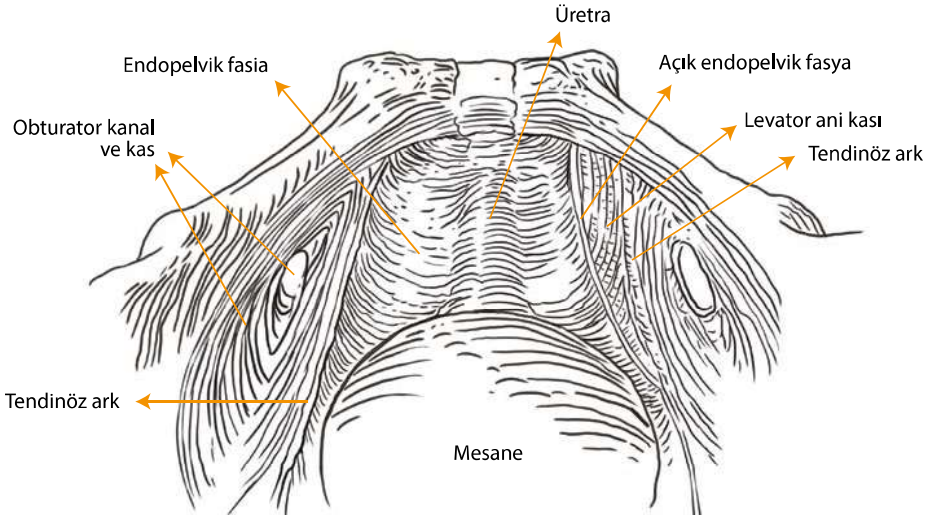
## A. Üriner Kontinansa Katkı Sağlayan Fonksiyonel Yapılar

### 1. Mesane

Mesane pelviste pubis kemiklerinin hemen arkasında yer alan idrarın biriktirildiği bir rezervuardır ve erişkin bireyde kapasitesi 400-500 ml'dir [2,3].

Anatomik olarak sınırları ventralde simfizis pubis, dorsalde kadında uterovezikal periton erkekte periton ve lateralde rektovezikal fasya şeklindedir. Mesanenin taban bölümü kadında üst ön vajinal duvar ve serviks anteriorundaki bağ dokusu ile erkekte rektum, seminal vezikül, vaz deferensin ampullası ve terminal üreter ile komşudur [4].

Mesane, endodermal kökenli düz kas yapısında detrusor kası ve bunun tabanı da mesodermal kaynaklı trigon bölümünden oluşur. Trigonun üst iki köşesine üreter orifisleri açılır. Miksiyon sırasında trigonun kasılması ile proksimal üretra ve mesane boynu açılıp huni şeklini alırken aynı zamanda üreter orifisleri aşağı doğru çekilerek intramural üreterin boyunun uzamasıyla vezikoüreteral reflü engellenmektedir [2]. Detrusor kası dışta longitudinal, içte sirküler ve spiral yapıda, en içte tekrar longitudinal düz kas liflerinden oluşur. İnternal vesikal orifis yakınında, mesane boynunda gerçek bir sfinkter yoktur. Detrusorun spiral ve sirküler lifleri mesane boynuna yapışarak sonlanır ve burada ön tarafta daha belirgin olan bir kabartı meydana getirir. Bu da miksiyon sırasında detrusor kontraksiyonuyla mesane boynunun açılmasına yardımcı olur [2]. Miksiyonun başlangıcında mesane boynu ve üretra aşağı doğru yer değiştirdiğinde, mesane boynu pozisyonunda-




**Şekil 1.** Pelvik taban levator ani kası ve fasya ilişkilerinin şematik olarak gösterilmesi.

ki değişiklik pubovezikal ligamentlerin mesane boynunu anteriora doğru çekmesini ve böylece de açılmasını sağlar [5]. Pubovezikal ligamentin mesane boynu önünde oluşturduğu fibröz bant Olsen tarafından "anterior asıcı mekanizma" olarak adlandırılmış ve mesane boynu kapanmasında rol aldığı ifade edilmiştir [6].

## 2. Üretra

Kadın üretrası yaklaşık 4-5 cm. uzunluğunda, 8-9 mm. çapta ve vajinanın hemen ön tarafında mesane ile vestibul arasında uzanmaktadır. Erkekte ise yaklaşık 18-20 cm. uzunluğunda ve mesane boynundaki ostium urethrae internumdan başlamakta ve penisin ucundaki ostium urethrae externumda sonlanmaktadır. Üretra mukozası proksimal kısımda çok katlı değişici epitel ile dış orifise yakın kısımlarda ise çok katlı yassı epitel ile döşelidir [7]. Üretra hem intrinsek hem de ekstrinsek özellikleriyle üriner kontinansa katkıda bulunur. Mukoza ve vasküler submukoza tabakaları intravezikal basınç arttığında idrar kaçışını önleyen bir bariyer oluştururlar [4]. Huisman üretranın artan istirahat basıncına katkıda bulunan proksimal ve distal olmak üzere iki submukozal vasküler pleksus tanımlamıştır [8]. Mukoza ve submukozayı içte longitudinal dışta ise ince bir sirküler düz kas tabakası sarmaktadır [4]. Longitudinal düz kas tabakası miksiyon sırasında üretranın kısalmasını sağlamanın yanında kontinans fonksiyonu için de önemlidir. Alfa adrenerjik reseptörler üretra düz kasındaki belirgin sempatik sistem reseptörleridir ve üretral düz kas kasılması yanında submukozal damarlanma artışı da sağlayarak kontinansa katkıda bulunurlar [8].

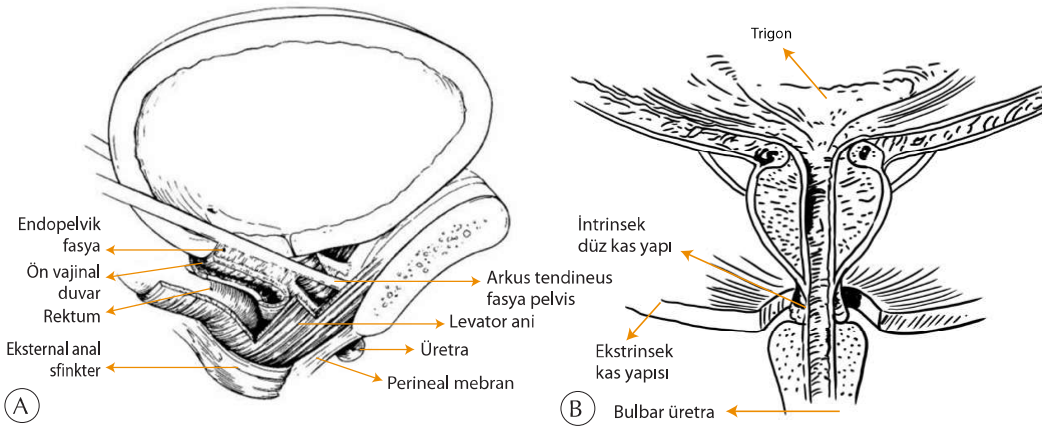
Üretra içerisindeki basınç dengesi düz kas tonusu, duvar elastisitesi, periüretral çizgili kasların işlevi, üretranın kanlanması ve sağlıklı bir basınç dağılımı sayesinde korunmaktadır [9]. Bu denge intraüretral basıncın istirahat durumunda da hareket ya da yüklenme durumunda da intravezikal basınçtan büyük olması gerekliliği nedeniyle son derece önemlidir. Elbette üretra mesane boynu geçişinin intakt olması da bu dengenin korunmasını sağlamaktadır.

Periüretral kasların hızlı bir şekilde kasılması intraabdominal basınç artış durumlarında kontinansın korunmasında etkili olmaktadır. Lund ve ark. tarafından yapılan kontinans tanımlamasında özellikle 2 mekanizma üzerinde durulmuştur. Bunlardan biri; mesane tabanının elevasyonu ve kraniale doğru çekilmesi, diğeri ise orta üretra bölümünün kasılması ile üretrada bulunan idrarın tekrar mesaneye geri iletilmesi şeklindedir [10].

Kontinans iki temel faktöre bağlı olarak fonksiyon göstermektedir. Bu faktörleri normal alt üriner sistem desteği ve normal sfinkter fonksiyonu olarak sıralayabiliriz. Sfinkter mekanizması da internal ve eksternal sfinkter olmak üzere iki kısımda incelenebilir [5]. İnternal sfinkter mesane boynunda üretral lümenin proksimal kısmının yanındadır. Yapısı "U" şeklinde olan detrusor kas halkası mesane boynunun anterior kısmını sararak mesane boynunun kapanmasını sağlar. Detrusor kasının diğer parçasından farklı hareket etmesi lokalize alfa adrenerjik innervasyona bağlıdır. Bu tabaka ile üretral lümen arasında düz kas ve elastinden oluşan trigon bulunur ve mesane boynunun kapanmasında rol oynar [11].

Üretranın sfinkterik aktivitesi üç yapı tarafından sağlanır. Bunlar düz kas, çizgili kas ve vasküler yapılar olarak sıralanabilmektedir. Her bir doku elemanı üretranın istirahat kapanma basıncının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır [12]. Kadında çizgili ürogenital sfinkter kası, total üretra uzunluğunun %20-80'inde dış tabakayı oluşturur. Üst üçte ikisinde sfinkter lifleri sirküler yapıdadır ve distalde, üretradan ayrılarak ya vajen duvarına bağlanıp üretrovajinal sfinkteri ya da perineal membrana bağlanan kompresör üretrayı oluşturur [13]. Bu kas çoğunlukla yavaş kasılma gösteren liflerden oluşur. Bu tonusun sürekliliğini sağlamakta ve fazla kapanma basıncı ihtiyacı olduğunda aktivitede istemli artış sağlayarak yedek kontinans mekanizması olarak görev yapmaktadır. Distal üretrada bu çizgili kas üretrayı yukarıdan ve proksimalden komprese etmekte ve lümeni kapatmaktadır [10] (Şekil 2 A).

Erkeklerde eksternal sfinkteri oluşturan pelvis tabanının çizgili kas lifleri membranöz üretranın hemen hemen tamamını halka şeklinde sarmakta [14] ve normal üriner sfinkter mekanizması iki fonksiyonel bölümden oluşmaktadır. Bunlardan birincisi proksimal üretral sfinkterdir




**Şekil 2.** Erkek (A) ve kadında (B) kontinans mekanizmasında rol oynayan fonksiyonel yapılar.

ve mesane boynu, prostat ve prostatik üretradan oluşmaktadır. Sınırı verumontanum kadar uzanır ve pelvik sinirden köken alan, otonom parasempatik liflerle innerve olmaktadır. İkinci fonksiyonel bölüm olan distal üretral sfinkter verumontanumdan proksimal bulbar bölgeye kadar uzanan, üretrada uzun bir bölgeyi kaplamayan yapıdır. Üretral mukozal katlantılar, rabdosfinkter, ekstrinsek paraüretral iskelet kasları ve destek fasyalar bu sfinkter yapısına katılmaktadırlar [13]. Bu bölgenin innervasyonu; pelvik sinir kökenli otonomik ve pudendal sinir kökenli somatik lifler aracılığıyla gerçekleşmektedir [15] (Şekil 2 B).

## 3. Pelvik Taban

Pelvik destek, idrar tutabilme ve işeme sırasında gevşeyerek koordinasyonu sağlama gibi görevleri üstlendiğinden pelvik taban anatomisinin iyi bilinmesi, kontinans fizyolojisi ve inkontinans nedenlerinin anlaşılmasında çok önemlidir. Pelvik tabanı oluşturan elemanlar bu kitabın 1. bölümünde detaylı olarak anlatıldığından bu bölümde daha çok bu elemanların çalışma mekanizmalarına yer verilecektir. Fonksiyonel anlamda pelvik taban anatomisi pasif ve aktif destek sağlayan yapılar olarak incelenebilir [2,4].

### a. Pasif Destek Yapılar:

(1) Kemik Pelvis: Sakrum, Coccyx, İskium

Kemik pelvisdeki pelvik taban kaslarının önemli tutunma noktaları pubik ramus, spina iskiadika ve sakrumdur.

(2) Bağ Dokusu: Parietal Fasya, Arkus Tendineus Levatoris Ani (ATLA), Arkus Tendineus Fasya Pelvis (ATFP), Viseral Fasya.

Bağ dokusu polisakkarid yapı içinde primer olarak elastin ve kollajen liflerinden oluşmaktadır. Konnektif doku, organlarda yapısal bütünlüğü sağlar, kasları çevreleyen fasyayı ve bağlanmasını sağlayan tendonları oluşturur [16]. Endopelvik fasya değişken miktarlarda kollajen, elastin, fibroblastlar, düz kas hücreleri, nörovasküler ve fibrovasküler elemanlar içeren adventisyal tabakaları tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Mesane, üretra ve vajinal destek bu fasya tarafından sağlanmaktadır [17,18]. İntakt bir pelvik tabanda mesane tabanı ve proksimal üretra birbirine arada kesinti olmaksızın geçiş göstermektedir. Üretra meyilli bir şekilde konumlanmış ve vezikoüretral açı yaklaşık 90 derecedir. Levator kasın kasılması ile mesane boynu yukarı kalkmakta ve vezikoüretral açı daralmaktadır. Miksiyon sırasında levator kas gevşediğinde ise bu açı tekrar genişlemektedir [19].

(3) Pelvik Ligaman:

- Puboüretral Ligament:

İnferior pubisin iç yüzünü üretranın orta bölümüne bağlayan levator fasiyasının yoğunlaşmış şeklidir. Üretra ve ön vajinal duvarın bununla ilişkili olan kısmını stabilize eder ve destek görevi görür. Üretrayı intraabdominal bölgede yer alan proksimal üretra ve abdomen dışında yer alan distal üretra şeklinde ikiye bölmektedir [2].

- Üreteropelvik Ligaman:

Levator fasiyasının yoğunlaşmasıyla iki tabaka olarak oluşur. İlk tabakayı periüretral fasya, ikinci tabakayı ise üretranın abdominal kısmını kaplayan levator fasyası oluşturmaktadır. Perüretral ve levator fasyasının yanlara doğru olan bu bağlantısı mesane boynu ve proksimal üretraya kritik bir muskulofasyal destek görevi görmektedir. Bu nedenle bu yapılar intraabdominal basınç artışında pasif kontinansın sağlanmasında önemlidir [4].

- Puboservikal Fasya:

Kadında mesane tabanında ve ön vajinal duvarın derin kısmında puboservikal fasya uzanmaktadır. Mesane duvarı ile vajina ön du-

varı fasyalarının birleşmesinden oluşmuştur. Bu bağın orta kısmı ön tarafta kardinal uterosakral bağ ile birleşmektedir. Erkekte pubokoksigeal kas bu görevi üstlenmektedir.

- Kardinal Sakrouterin Bağ Kompleksi:

Kadınlarda uterusun her iki yan tarafında istmus ve serviks seviyesinden başlayarak pelvis yan duvarlarına uzanan pelvik fasyanın yoğunlaşması ile oluşur. Uterus ve vajina apeksine destek görevi gören en önemli bağdır [2].

- Rektovajinal Septum:

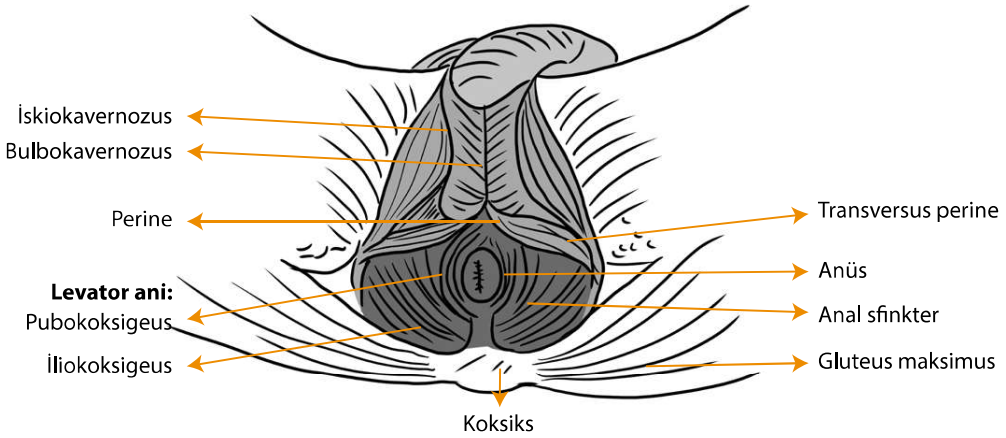
Vajina ile rektum ön yüzü arasında yer alan Douglas boşluğu aşağıya doğru genişleyen rektovajinal septum adı ile bilinen fasyal bir uzantı şeklinde devam eder ve proksimalde kardinal sakrouterin bağ kompleksiyle birleşerek vajina arka apeksine destek sağlamaktadır [4]. Erkekte bu desteği rektovezikal septum sağlamaktadır.

## b. Aktif Destek Yapılar:

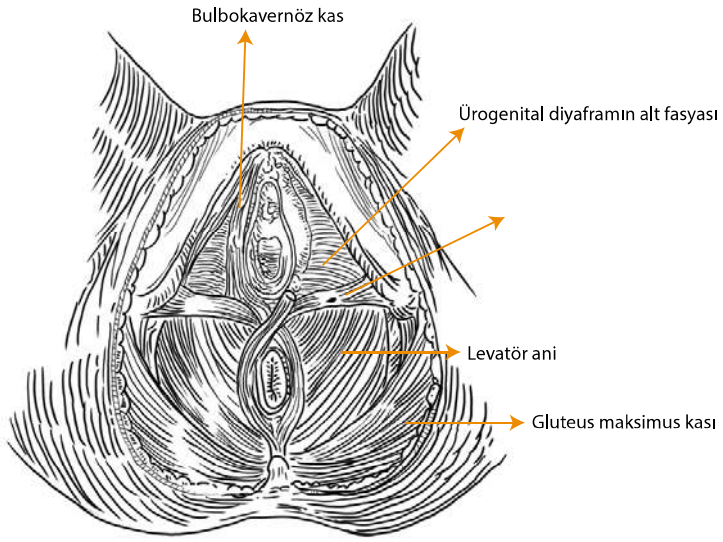
(1) Kaslar: Levator Ani, Musculus İliococcygeus, Musculus Pubokoksigeus (M. Puborektalis ve M. Puboviseralis)

Pelvik taban desteğin sağlanmasında en önemli faktör, aktif destek oluşturan levator ani kas grubudur. Levator ani, lateralde ince tabaka halinde iliokoksigeus ve medialde kalın pubokoksigeus kas gruplarından oluşan çizgili bir kastır [14]. İliococcygeus kası anteriorde pubik kemiğe, laterallerde ATLA'ya, posteriorda levator tabakaya ve koksiks'e bağlanır. koksigeus ise lateralde pubik ramusa tutunur; kadında vajeni, erkekte penis kökü ve prostatı her iki cinste de mesane, üretra ve rektumu sarar. Viseral bağlantıyı sağlayan bu kas grupları sırasıyla; puboüretralis, pubovajinalis ya da puboprostatica ve puborektalis adını almaktadır [7,20]. Puborektalis kası rektuma direkt, vajen, mesane ve üretraya indirekt destek sağlamaktadır. Puborektalis kasının tonik kontraksiyonu ürogenital hiatusu kapatır böylece vajenin posterior bir eğim kazanmasıyla daha dar bir anorektal açı ve horizantal bir levator tabaka oluşmaktadır. Puborektal kasın kontraksiyonu anorektal açıyı oluşturur (ortalama 80 derece; normal aralığı 60-105 derece) ve bu da pelvik çıkımdaki basıncı azaltmaktadır [21].

Çizgili kaslarda iki çeşit kas lifi bulunmaktadır bunlar Tip 1 (yavaş atımlı) ve Tip 2 (hızlı

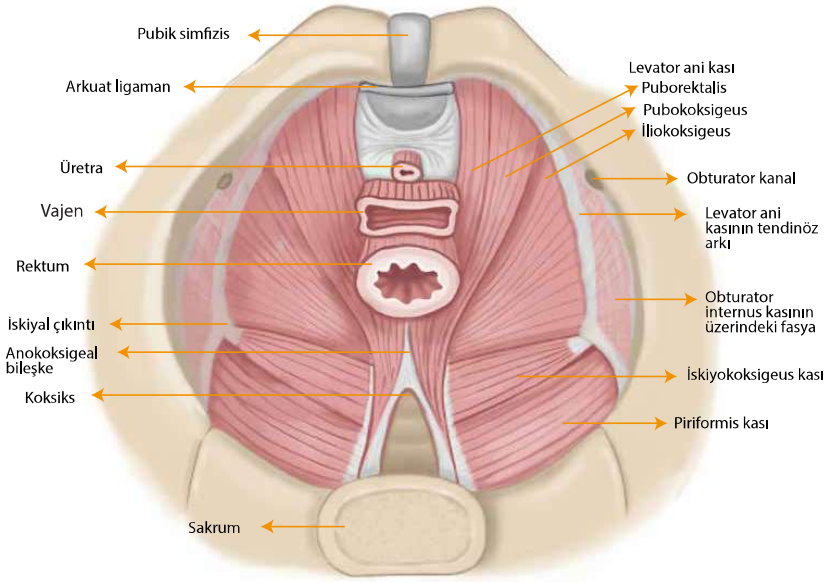



**Şekil 3.** Erkekte pelvik taban yapılarının şematik olarak gösterilmesi.




**Şekil 4.** Kadında pelvik taban yapılarının şematik olarak gösterilmesi.

atımlı) olarak sınıflanmaktadır. Levator anideki kas liflerinin çoğunluğu Tip 1'dir ve sürekli tonusu sağlamakta rol oynamaktadır. Perianal ve periüretral kısımlarda ise Tip 2 lifler mevcuttur. Tip 1 lifler tarafından sağlanan sürekli tonus, ayakta durma aktiviteleri sırasında ürogenital hiatusun kapanmasını ve pelvik visseranın pasif bağ dokusu desteği üzerindeki yükün azaltılmasını sağlamaktadır. Tip 2 lifler ise öksürme veya hapşırma gibi stres durumlarında karın içindeki ani basınç değişikliklerine hızlı yanıt veren liflerdir (Şekil 3, 4 ve 5).




**Şekil 5.** Kadında pelvik tabanın kas tabakaları (içten görünüm).

(2) Sinirler: Pelvik taban kasları innervasyonu pudendal sinir yoluyla sakral 2-4 ventral köklerinden sağlanır. Levator aninin kranial yüzünün sakral 3-4 motor sinir köklerinden direkt olarak innerve olduğu da tanımlanmıştır.

## B. Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi ve Kontinans Mekanizmaları

Alt üriner sistem lokal innervasyonu temel olarak parasempatik ve sempatik otonom sinir sistemi ile periferik somatik motor ve duyu sistemleri ile gerçekleşmektedir [22]. Alt üriner sistemin motor innervasyonu hem sempatik hem de parasempatik lifler ile gerçekleşmektedir. Temelde sempatik sistem idrar depolama fonksiyonunu üstlenmişken, parasempatik lifler ise idrarın boşaltılmasından sorumludur.

### 1. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi, alt üriner bölgeyi ganglionlar, detrusor kas, trigon ve üretranın düz kasına etki ederek kontrol eder.

### a. Alt Üriner Sistemin Kontrolü

(1) Ganglionlar:

Parasempatik preganglionik lifler S3, S4 ve bazen de S2'den köken alır. Bu parasempatik lifler pelvik pleksusa katılır ve mesane duvarındaki pelvik ganglionlarda sonlanır. Ganglionlarda uyarılma nikotinik reseptörlerin aktivasyonu ile olur. Alfa-adrenerjik reseptörler uyarıldığında presinaptik kolinerjik transmitter salınımı baskılanmasıyla pelvik gangliyon iletimi de azalmaktadır.

(2) Detrusor İnnervasyonu:

Detrusor kası, mesane boynu ve üretra, pelvik pleksusun dalları tarafından innerve edilmektedir. Bu pleksus pelvik (parasempatik) ve hipogastrik (sempatik) sinirlerin gövdeleri ve dalları ile oluşur. Pelvik sinir, mesane ve üretraya efferent parasempatik innervasyonu S2-4 düzeyinden, hipogastrik sinir, efferent sempatik innervasyonu T10-12 düzeyinden taşımaktadır. Kolinerjik reseptörler, mesanenin gövde ve tabanında bulunmakta ve bu reseptörlerin uyarılması, mesane tabanı ve gövdesindeki düz kasların kontraksiyonuna neden olmaktadır [23]. Mesane gövdesi ve tabanı ve proksimal üretradaki düz kaslar β adrenerjik reseptörlere sahiptir. Alfa reseptörler ise mesane tabanı ve proksimal üretrada yoğunlaşmıştır.

Mesanenin fizyolojik doluşu sırasında intravezikal basınçta artış olmaz veya çok az artış olmaktadır. Dolum sırasında mesane düz kaslarının boyu dört kat kadar uzayabilir. Sempatik sinir sistemi mesane dolumuna üç mekanizma ile katkıda bulunmaktadır. Birinci olarak β reseptör aktivasyonu ile detrusor kasının gevşemesi sağlanmakta, ikinci olarak α reseptör aktivasyonu ile mesane boynundaki düz kas aktivitesi ve üretra basıncı artmaktadır. Son olarak da vezikal gangliondan mesaneye gelen parasempatik ileti inhibe edilerek mesane dolumuna katkıda bulunulmaktadır. Miksiyon, mesanenin kasılması ile beraber üretranın gevşediği kompleks refleksler ile düzenlenen istemli bir harekettir. Sağlıklı insanlarda miksiyon muhtemelen tek sakral segment refleksi ile olmayan ve pontin miksiyon merkezi tarafından modüle edilen bir olaydır. Miksiyonun istemli kontrolü frontal serebral korteks, pons ve sakral spinal kord (S2-4) tarafından sağlanmaktadır. Mesanenin dolmasıyla afferent uyarılar, mesaneden pelvik sinir ile omuriliğe oradan da supraspinal miksiyon merkezine ulaşmaktadır. Miksiyon ya istemli olarak ya da mesanenin aşırı dolarak miksiyonun artık engellenememesi durumunda başlamaktadır. Miksiyonun başlangıcında somatik motor nöronlar yolu ile eksternal üretral sfinkter istemli olarak gevşemekte, pontin miksiyon merkezinden gelen uyarılar ve S2-4'den gelen parasempatik uyarılar ile detrusor kasılmaktadır.

Miksiyonun istemli olarak kesilmesi sırasında üretradaki çizgili kaslar ve pelvik taban kasılmakta, mesane boynu yükselmekte, detrusor refleks olarak inhibe edilmekte ve mesane basıncı normale dönmektedir [23].

(3) Trigon ve Üretra:

Trigonda kas lifleri çoğunlukla adrenerjik innervasyona sahiptir. Norepinefrinin alfa-reseptörlerine etkisiyle (yüksek dozda) düz kas kontraksiyonu, beta-reseptörlerine etkisiyle (düşük dozda) düz kas relaksasyonu gerçekleşir. Alfa reseptörler mesane çıkışı ve üretrada yoğunken, beta-reseptörleri detrusor gövdesinde belirgindir. Üretral sfinkterin proksimal intramural kısmı, pelvik sinirin somatik efferent dallarıyla innerve olur. Distal periüretral çizgili kasların (kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter) pudendal sinir tarafından innervasyonu sağlanmaktadır. Periüretral kasların çoğunluğu Tip 1 (yavaş atımlı) liflerden oluşmakta ve sürekli tonusu sağlamaktadır [22].

(4) Duyu İnnervasyonu:

Detrusorde yer yer proprioseptif sinir uçları yer alır ve duysal innervasyonda önemli rol oynar. Gerilme veya kontraksiyonla uyarılırlar ve mesane doluluk hissinden sorumludurlar. Mevcut olan iki sensörün ilki trigonda bulunmaktadır, ikinci sensör ise mesane gövdesindeki gerilme reseptörleridir. İlk sensörün kaybı sıkışma tipi inkontinansa yol açar. Üretral duyu esas olarak pudendal sinir tarafından sağlanmaktadır [23].

(5) Santral Sinir Sistemi Modülasyonu:

- Kortikal Yollar

Detrusor ve periüretral çizgili kas mekanizmaları farklı kortikal ve yüksek merkez innervasyonlarına sahiptir. Bu regulasyonun temel etkileri detrusor kas için beyin sapında, periüretral mekanizmalar için ise sakral korddadır [23].

- Santral Sinir Sistemi Diğer Merkezleri

Bazal gangliya, detrusor refleks üzerinde supresif bir etkiye sahiptir. Temporal lobdaki limbik sistem ise tüm otonomik fonksiyonları etkilemektedir. Hipotalamus beta endorfin nörotransmitterler ve opioid peptidler aracılığıyla fonksiyon görür. Serebellum, diğer nörotransmitterler yanında çoğunlukla GABA (gamma-aminobutirik asit) aracılığıyla kas tonusunu ve hareketini regüle etmektedir [23].

- Spinal Kord

Yetişkinde konus medullaris oldukça kısadır ve S1-S5 segmentlerini içerir. Torakolomber seviyeler alt üriner sistemin sempatik otonomik kontrolüyle ilgiliyken konus medullaris daha büyük öneme sahiptir, bunun sebebi otonomik detrusor nuklei intermediolateralin ve pudendal somatik nukleus ventromedialin ön gri cevherde yer almasıdır. İdrar depolama ve boşaltma refleksleri spinal kordun bu bölgesiyle ilgilidir [24].

(6) Mesane Dolum, Depolama ve Miksiyon Mekanizmaları:

- Dolum ve Depolama

Mesane sürekli olarak yaklaşık 0,5-1ml / dakika hızla dolmakta ve bu hızla mesane içi basıncı minimal olarak artmaktadır. Ürodinami sırasında mesane aktif olarak doldurulurken bile bu basınç 15 cm. $H_2O$'yu aşmamaktadır. Mesanede artan hacme rağmen mesane içi basıncının artmamasına, komplians denmektedir. Bu durum, mesane duvarındaki düz kas ve bağ dokusunun pasif viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Dolum sırasında mesane duvarındaki kas demetleri reorganizasyona uğrar ve kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkmaktadır. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteği oluşmaktadır. Bunun üzerine mesane duvarındaki mekanoreseptörler aktive olmakta ve uyarı afferent parasempatik sinirlerle spinal kordun

S2-S4 seviyesine ulaşmaktadır. Bu dönemde üretral kapanma ise düz ve çizgili kasların aktif ve pasif etkileri, elastik yapı ve vasküler yapıları sayesinde gerçekleşmektedir. Dolum fazının erken evrelerinde mesane duvarında bulunan proprioseptif gerilme reseptörlerinin afferent uyarıları S2-4 üzerinden lateral spinotalamik yol ile subkortikal merkezlere gelmekte ve burada detrusor aktivitesi bilinç dışı olarak inhibe edilmektedir. Genellikle mesane hacmi 200-300 ml'ye ulaştığında sıkışma kortikal olarak hissedilir ve ilk idrara çıkma isteği duyulur. Bu hacim neredeyse mesane kapasitesinin yarısı kadardır. Artık detrusor kontraksiyonları kortikal olarak inhibe edilir. Mesanenin daha fazla dolması ile visseral afferent sempatik sinirler yoluyla T10-L2 düzeyinden kortekse kadar ulaşarak idrar yapma isteği artar. Bu evrede istemli detrusor inhibisyonu ile beraber üretral kapanmanın sağlanması için pelvik kasların istemli olarak kasılması da izlenebilir. İşeme için uygun zaman ve ortam sağlandığında ise aşamalı olarak başlama ve işeme fazı ile mesane boşaltılır [24].

- Başlama Fazı

Bu fazda pelvik tabanda relaksasyon izlenir. Bu relaksasyona intrensek çizgili kaslar da dahil olur ve bu dönem mesane içi basınç artışından öncedir. Serebral inhibitör etkilerin sakral işeme merkezine etkileri suprese edildikten birkaç saniye sonra pelvik sinirler yolu ile hızlı bir efferent parasempatik uyarı olur ve bu da detrusorun kasılmasına neden olmaktadır. İntraüretral basıncın azalma derecesine ve detrusorun kasılma miktarına göre değişerek genelde 60 cm $H_20$'dan daha az bir basınçla mesane boşalmaya başlar [24].

- İşeme Fazı

Mesane dolumu sırasında mesane boynu ve proksimal üretra düz kasındaki alfa adrenerjik reseptörlerin refleks uyarılmasıyla çıkış direnci artar. Artan efferent somatik (pelvik ve pudendal) aktiviteyle çizgili eksternal sfinkter uyarılır. Ürogenital sfinkterin (üretral sfinkter) proksimal intramural kısmı, pelvik pleksus yoluyla pelvik sinirin somatik kısmı tarafından distal ürogenital sfinkter (kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter) ise pudendal sinir tarafından innerve edilmektedir. Bu nöral cevaplar, intraüretral basıncı arttırmakta ve sakral spinal kordun intermediolateral kısmındaki pregangliyonik detrusor motor nöronlarını inhibe etmektedir [23].

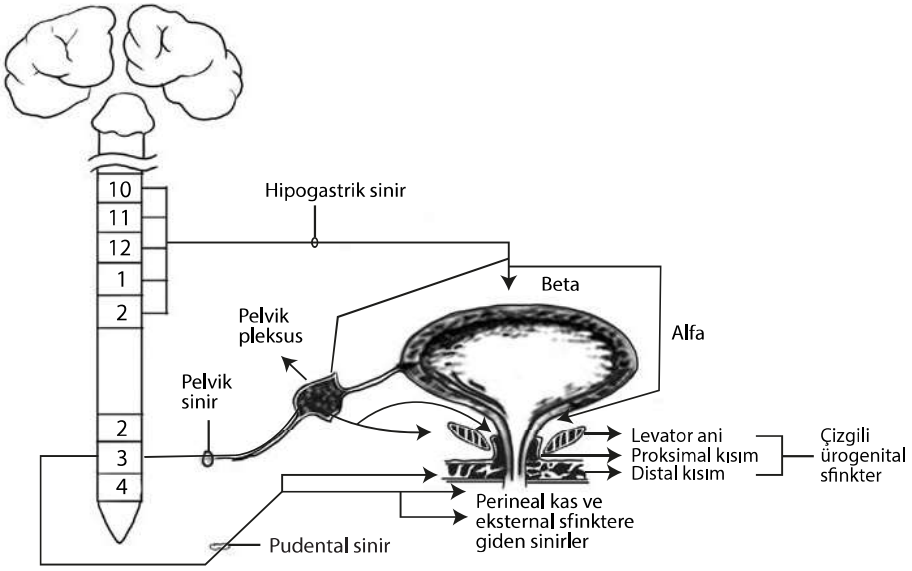
Genelde, işeme esnasında üretra içi basınç sabittir ve dolayısı ile duvar gerilimi düşer. Bir kere işeme başladığı zaman, devam ettirmek için az bir çaba sarf edilir. Basıncı sabit tutmak için detrusor kas liflerinin boyu gittikçe kısalır. İstemli olarak işeme esnasında idrar akımının durdurulması için pelvik kaslar kasıldığında üretra içi basınç artar ve idrar akımı durur. Detrusor kasları daha geç yanıt verdiğinden bir süre daha kasılmaya devam eder ve artan basınç duvar geriliminin artması ile sonuçlanır.

Normal miksiyon, boşaltım tamamlanana kadar devam eden üretranın refleks koordineli relaksasyonu ve mesanenin kontraksiyonu ile olan istemli bir eylemdir ve bu refleksin nöral akışı, frontal serebral korteks ve pons arasındaki bağlantılar ile olmaktadır. Eksternal üretral sfinkterin istemli kontrolü, frontal korteks ile spinal korddaki pudendal nukleusu birbirine bağlayan kortikospinal yollar aracılığı ile olmaktadır. Mesanenin dolmasıyla afferent uyarılar, mesaneden pelvik sinir ile omuriliğe oradan da supraspinal miksiyon merkezine ulaşmaktadır. Miksiyon süreci ya istemli olarak ya da mesanenin aşırı dolarak miksiyonun artık engellenememesi durumunda başlamaktadır. Miksiyonun başlangıcında somatik motor nöronlar yolu ile eksternal üretral sfinkter istemli olarak gevşemekte, pontin miksiyon merkezinden gelen uyarılar ve S2-4'den gelen parasempatik uyarılar ile detrusor kasılmaktadır. Miksiyon sırasında sempatik efferent uyarılar inhibe edilmekte, böylece vezikal gangliondan

çıkan parasempatik uyarılar ile mesane boynu açılmaktadır. Miksiyonun istemli olarak kesilmesi sırasında üretradaki çizgili kaslar ve pelvik taban kasılmakta, mesane boynu yükselmekte, detrusor refleks olarak inhibe edilmekte ve mesane basıncı normale dönmektedir [23].

Özetle kontinans, istemli olarak işemenin gerçekleştirildiği dönemler arasında idrarı mesanede tutabilme yeteneğidir. Üriner kontinansın sağlanabilmesi için, intraüretral basıncın işeme dışındaki bütün zamanlarda intravezikal basınçtan yüksek olması gerekmektedir. Mesanenin kompliyans özelliği, mesane duvarının yüksek viskoelastik özelliklerinin yanı sıra mesane dolum fazında aktive olan inhibitör nöronal mekanizmalara bağlıdır. Bu nörolojik mekanizmalar arasında; mesanedeki β reseptörlerini aktive eden ve mesane gangliyonları düzeyinde mesanenin parasempatik motor aktivitesini inhibe eden sempatik bir spinal refleks vardır. Bu refleks yolaklar pelvik sinir ve pudendal sinir afferentleri ile başlatılabilirler. Normal mesane dolumu sırasında detrusorun istemsiz kontraktil aktivitesi olmamaktadır. Kontinansın sağlanmasında üretranın pasif özelliklerinin de önemi vardır. Üretranın elastik ve kollajenöz bileşenleri yumuşak submukoza üzerine basınç uygulayarak adeta su sızdırmaz bir conta oluşturmaktadır.

İşeme fazında pelvik elektromyografi aktivitesi düşmekte ve detrusor kontraksiyonundan önce üretral basınç azalmaktadır. İntravezikal basınç artışı işeme hissini uyarır ve bunun üzerine istemli işeme başlatılır. İşeme refleksinin organizasyon merkezi beyin sapındadır ve koordine mesane boşalımı asendan ve desendan yolların intakt olmasını gerektirmektedir [25]. Bu durumda spinal refleks suprese, çizgili sfinkter kaslardaki somatik efferent aktivite ise inhibe olmakta ve detrusordeki parasempatik aktivite pelvik sinir yoluyla artmaktadır. Bunların sonucunda koordineli olarak detrusor kasılırken çıkış direnci düşer mesane boynu aşağı kayar ve akım başlar. Miksiyon istemli durdurulmak istenirse pelvis




**Şekil 6.** Alt üriner sistemin periferik innervasyonu.

**TABLO 1.** Üriner kontinansta dolum ve işeme fazı fizyolojik parametreleri

| DOLUM FAZI | İŞEME FAZI |
|---|---|
| Parasempatik inhibisyonu | Parasempatik stimülasyonu |
| Sempatik stimülasyon | Sempatik inhibisyon |
| Alfa kontraksiyon, Beta relaksasyon | |
| Ürogenital sfinktere giden somatik sinir stimulasyonu | Ürogenital sfinktere giden somatik sinir inhibisyonu |

taban kasları kasılır ve mesane boynu simfize doğru yükseltilir. Bu durumda mesane boynu kapanır, detrusor gevşer ve miksiyon durdurulmuş olur (Şekil 6), (Tablo 1).

Stres sırasında artan intraabdominal basıncın mesane boynu ve proksimal üretraya iletilmesi ile idrar kaçışı önlenmektedir [26]. Bunun başarılabilmesi, normal mesane boynunun abdominal kavite içinde yerleşmiş olması, puboüretral ligamentler, puboservikal fasya ve levator ani kaslarının desteği ile mümkün olmaktadır. Stres sırasında üretral kapanma basıncındaki artışın intraabdominal basınçtaki artışa göre daha fazla olmasından dolayı üretral sfinkterin çizgili veya düz kas komponentlerinin aktif kapanmasının da basınç artışına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [27].

## KAYNAKLAR


1. Walters MD. Gynäkologische Urologie. Behr J (ed): Berlin/ Wiesbaden Ullstein Mosby, 1997, sf. 176.
2. Güner H. Kadın genital sistemi ve pelvik taban anatomisi. Ürojinekoloji, 2000; sf. 6.
3. Snell RS. Pelvis Boşluğu; Klinik Anatomi, 1999, sf. 312-315.
4. Strohbehn K. Normal pelvic flor anatomy. Obstet Gynecol Clin North Am.1998;25:683-705.
5. DeLancey JO. Anatomy and physiology of urinary continence. Clin Obstet Gynecol 1990;33:298-307.
6. Olesen KP, Walter S, Hald T. Anterior bladder suspension defects in the female. Radiological classification with urodynamic evaluation. Anatomically corrective operations. Acta Obstet Gynecol Scand 1980;59:535-42.
7. Brooks JD, Eggener SE, Chow WM. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ eds. Campbell's Urology 8 th Edition. Philadelphia, WB Saunders, 2002, sf. 129.
8. Huisman AB. Aspects on the anatomy of the female urethra with special relation to urinary continence. Contrib Gynecol Obstet 1983;10:1-31.
9. Harninkontinenz der Frau. Klinische und funktionelle Aspekte Perimed - Fachbuch - Verlag, Erlangen, 1991, sf. 142.
10. Walters MD. Gynäkologische Urologie. Ullstein Mosby Berlin/ Wiesbaden, Behr J 1997, sf. 177.
11. Versi E, Cordozo LD, Studd JW, Brincat M, O'Dowd TM, Cooper DJ. Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. Br Med J 1986;292:166-7.
12. Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. Invest Uro 1980;17:343-47.
13. Oelrich TM. The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec 1983; 205:223-32.
14. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. J Urol 2007;177:1021-5.
15. Nitti VW. Postprostatectomy incontinence, in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ eds. Campbell's Urology. 8 th Edition, Philadelphia, Saunders, 2002, sf. 1053-1068.
16. Güner H. Üriner inkontinanslara genel bakış. Ürojinekoloji, 2000, sf. 19.
17. Norton PA, Pelvic floor disorders: The role of fascia and ligaments. Clin Obstet Gynecol 1993;36:926-38.
18. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1713-23.
19. Harninkontinenz der Frau, Klinische und funktionelle Aspekte Perimed - Fachbuch - Verlag, Erlangen, 1991, sf. 116.
20. Strohbehn K, Ellis JH, Strohbehn JA, DeLancey JO. MRI of the levator ani with anatomic correlation. Obstet Gynecol 1996;87:277-85.
21. Berglas B, Rubin IC. Study of the supportive structures of the uterus by levator myography. Surg Gynecol Obstet 1953;97:677-92.
22. Walters MD, Karram MM. Neurophysiology of the lower urinary tract. Clinical Urogynecol 1993;2:17-23.

23. Levin RM, Shofer F, Wein AJ. The muscarinic cholinergic kinetics of the human urinary bladder. Neurourol Urodyn 1983;2:211-3.
24. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardization of terminology lower tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. Scand J Urol Nephrol 1988;114:5-19.
25. Wahle GA, Young GPH, Raz S. Anatomy and pathophysiology of pelvic support. Female Urology by Shlmo Raz (ed), Philadelphia, WB Saunders, 1996.
26. Enhorning G. Simultaneous recording of the intravesical and intraurethral pressures. A study on urethral closure in normal and stres incontinent women. Acta Chir Scand 1961; 276:1-68.
27. Tanagho EA. The anatomy and physiology of micturition. Clin Obstet Gynaecol 1978;5:3-26.