

## Aşırı Aktif Mesane | The Overactive Bladder

**Aşırı Aktif Mesanenin Patofizyolojisi**  
The Pathophysiology of the Overactive BladderD. Alparslan Demirci<sup>1</sup>, Abdullah Erdem Canda<sup>2</sup><sup>1</sup>Ardahan Asker Hastanesi, Ardahan<sup>2</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

## Özet | Abstract

Aşırı aktif mesane sendromu bir semptomlar kompleksiyle karakterize (sıkışma hissi, sıklık, noktüri ve sıkışma inkontinansı gibi), toplumda yaygın görülen, hastaların yaşam kalitesini etkileyen ve kısıtlayan bir durumdur. Bu durumu tedavi edebilmenin yolu, bu duruma yol açan patofizyolojiyi anlamaktan geçmektedir. Ürotelyum ve detrüör fizyolojisinde ve dolayısıyla aşırı aktif mesane gelişiminin fizyopatolojisinde spesifik reseptörler ve nörotransmitterler görev almaktadır. Bunların başlıcaları adrenerjik, kolinerjik, non-adrenerjik non-kolinerjik reseptörler, intersitisyel hücreler ve mesane afferent aktivitesini sağlayan sinirlerden oluşur. Bu derlemede konu başlıkları kısa bir özet halinde sunulacaktır. Aşırı aktif mesanenin patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konamadığı için yakın gelecekte bu konudaki çalışmalar devam edecektir.

**Anahtar kelimeler:** Aşırı aktif mesane, detrüör, patofizyoloji

Overactive bladder syndrome is a combination of symptoms (urgency, frequency, nocturia and urge incontinence) which is a frequently seen condition that adversely affects the quality of life of the individuals. In order to treat this condition, it is important to understand the pathophysiology of the overactive bladder. Specific receptors and neurotransmitters are involved in the physiology of the urothelium and detrusor. Adrenergic, cholinergic, non-adrenergic and non-cholinergic pathways, interstitial cells and afferent innervation of the bladder are the main factors involved in the pathophysiology of the overactive bladder. These topics are briefly summarized in this review. The pathophysiology of the overactive bladder is currently not fully understood, therefore, studies on this issue will continue in the near future.

**Key words:** Overactive bladder, detrusor, pathophysiology

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici bir semptomlar kompleksidir. (1) Aşırı aktif mesanenin, mesanenin dolumu veya boşaltılması sırasında detrüör kasında inhibisyon kaybı veya eksitasyon mekanizmalarındaki artıştan kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. NOBLE çalışmasında (National Overactive Bladder Evaluation) Amerika Birleşik Devletleri popülasyonundaki aşırı aktif mesane prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %16.9 olarak bildirilmiştir.(2) Yaşla birlikte aşırı aktif mesane prevalansı artmaktadır. Sıkışma inkontinansı, sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve noktüri AAM için anlamlı semptomlar olmasına karşın tanısal değillerdir.

Aşırı aktif mesane, istemsiz detrüör kasılmalarından ya da başka bir ifade ile inhibisyonadaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle; detrüör kasılma ve gevşeme özelliklerinin bilinmesi AAM patofizyolojisini anlamada anahtar rol oynar. Tablo 1 ve Şekil 1'de detrüör kasına ait kasılma ve gevşeme mekanizmaları özetlenmiştir.

**ALT ÜRİNER SİSTEMİN FARMAKOLOJİSİ**

Mesane kontraksiyonları adrenerjik, kolinerjik ve non-adrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) mekanizmalar tarafından yönetilir.(3) Mesane boşaltımında parasempatik sistem

esas sorumlu sistem, asetilkolin ana nörotransmitterdir. Adenozin trifosfat (ATP) sinirsel uyarıyla asetilkolinle birlikte salınır, purinerjik reseptörler aracılığı ile kontraksiyonu indükler.(3)

**1- Adrenerjik Yollar** *$\alpha$ -adrenoreseptörler ve kontraksiyon*

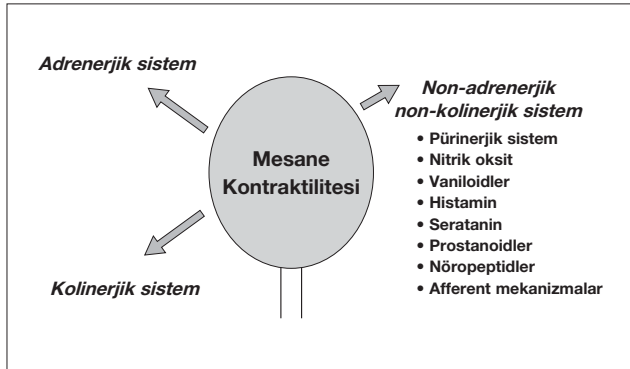
$\alpha_1$ -adrenoreseptörlerin ( $\alpha_{1A}$  ve  $\alpha_{1D}$ ) uyarılmasıyla normal insan mesanesinde küçük ve değişken kasılmalar elde edildiği rapor edilmiştir.(3,4) Bununla birlikte bazı araştırmacılar detrüör aşırı aktivitesi olan hastaların mesanesinde  $\alpha$ -adrenoreseptör yoğunluğunda artış olduğunu tespit etmişlerdir.(3,5) Öte yandan, bazı yazarlar, aşırı aktif ya da çıkım yolu tıkanmış mesanedeki  $\alpha$ -adrenoreseptör fonksiyonlarındaki artışı kabul etmemektedirler.(3,6)

 *$\beta$ -adrenoreseptörler ve gevşeme*

İnsan detrüör kasında 3 tip  $\beta$  adrenoreseptör mRNA'larının eksprese edildiği gösterilmiştir;  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$ . Bu reseptörler içinde en etkili gevşeme  $\beta_3$  adrenoreseptör agonistleri sayesinde gerçekleşir.(3,7) Bundan ötürü  $\beta_3$  adrenoreseptörlerin, insan mesanesindeki gevşemeden esas sorumlu reseptörler olduğu düşünülmektedir. Çünkü simpatik sinir sistemi detrüörün refleks aktivitesini engeller ve

**Tablo 1. Mesanede gevşemeye ve kasılmaya yol açan reseptörler**

Mesanede gevşemeye yol açan reseptörler	Mesanede kasılmaya yol açan reseptörler
Muskarinik *Presinaptik yerleşimli M2, M4 reseptörleri *Ürotelyumdaki M2, M3 reseptörleri	Muskarinik *Presinaptik yerleşimli M1, M3 reseptörleri *Detrüsörde yer alan M2, M3 reseptörleri
Kolinerjik *Kolinerjik sinirlerde yer alan alfa-2 reseptörleri	Pürinerjik *Detrüsörde yer alan P2X1 reseptörleri *Duyusal afferent sinirlerde yer alan P2X3 reseptörleri
Adrenerjik *Detrüsörde yer alan beta-2 ve beta-3 reseptörleri	Diğer *Detrüsörde yer alan reseptörler: Histamin, serotonin, lökotrien, nörokinin ve anjiyotensin
Diğer *Duyusal afferent sinirlerde yer alan NO	

**Şekil 1. Mesane kasılma ve gevşemesinde rol oynayan mekanizmalar.**

mesane dolumu sırasında idrarın depolanmasına katkıda bulunur. Mesane içindeki adrenerjik sinirlerden norepinefrin salgılandığında  $\beta$  adrenoreseptörler adenil siklazı aktive ederler ve cAMP artar. cAMP protein kinaz A'yı aktive eder ki bu da detrüsör kasında gevşemeye yol açar.(3,8)

## 2- Kolinerjik Yollar

Mesane kasılması esas olarak muskarinik reseptörler yoluyla parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. 5 tip muskarinik reseptör bulunur; M1, M2, M3, M4, M5. En fazla M2 altgrup reseptör, daha sonra M3 altgrup reseptör sık görülür. İnsan mesanesinde M2:M3 oranı 3:1'dir.(3,8,9) Her ne kadar M2 reseptör sayısı M3 reseptör sayısından fazla olsa da, M3 reseptörleri mesanenin kasılmasında daha önemlidir. Muskarinik reseptör yoğunluğu mesane kubbesinde en fazla, mesane boynunda en azdır, böylece muskarinik uyarı ile mesane kubbesi güçlüce kasılır.(3,8,10) Mesanedeki muskarinik reseptörler ürotelyumda, detrüsör kasında ve parasempatik/semptomatik sinir uçlarında tespit edilmiştir.

### Ürotelyumdaki muskarinik reseptörler

Mesane ürotelyumunda muskarinik reseptörler olduğunun gösterilmesiyle ürotelyumun parasempatik inervasyona sahip olduğu kanıtlanmıştır.(11,12) Henüz varlığı kanıtlanamamış bir inhibitör faktörün yaygın olarak mesane ürotelyu-

munda bulunduğu ve muskarinik uyarıyla beraber salınarak detrüsör kasılmalarını önlediği üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmaktadır.

McCloskey'nin yaptığı bir araştırmada; detrüsör lamina propriasında yerleşmiş olan intersitisyel hücrelerinin (ICC) artışı, aşırı aktif mesanenin açıklanamayan mekanizmalarından biri olabileceği belirtilmiştir. Bu hücreler bağırsakta yer alan Cajal hücrelerine benzerlik gösterirler. Bu çalışmada ICC, spontan elektriksel ve kalsiyum iyonları yoluyla, aynı zamanda ATP ve karbakol gibi nörotransmitterlerin salınmasına yol açarak detrüsör kasılmalarını sağladıkları gösterilmiştir.(13)

### Detrüsör düz kasındaki muskarinik reseptörler

Buradaki reseptörler G proteinleri aracılığıyla ikinci mesajcı işlevi görürler. M2 ve M4 altgrup reseptörler Gi proteini yoluyla adenilat siklazı inhibe ederler.(14) M1, M3 ve M5 reseptör altgrupları ise Gq/11 proteinleri ile etkileşir ve fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol fosfat döngüsünü indükler ve hücre içi kalsiyum dengesini sağlar.(3) M3 reseptörlerinin uyarılmasıyla hücre içi kalsiyum seviyesi artar ve detrüsör kasında kasılmaya neden olur. M2 reseptörlerinin uyarılmasıyla da detrüsör kasılması oluşur. Ancak, bu kasılma dolaylı bir mekanizmayla, yani  $\beta$ -adrenoreseptörlerinin uyarılması sonucu cAMP aracılı oluşan gevşemenin inhibisyonu yolu ile olmaktadır.(15)

### Parasempatik/semptomatik sinir uçlarındaki muskarinik reseptörler

Muskarinik reseptörler presinaptik sinir uçlarında da tespit edilmiştir. Parasempatik sinir uçlarında asetil kolin salınmasıyla, semptomatik sinir uçlarında ise noradrenalin salınmasıyla işlev görürler. M1 reseptörler asetil kolin salınımını artırırken, M2 ve M4 reseptörler transmitter salınımını inhibe ederler.(16)

## 3- Non-Adrenerjik Non-Kolinerjik Yollar

Detrüsör aşırı aktivitesi olan hastalarda artan oranda atropin direnci görülmesi ile birlikte non-adrenerjik non-kolinerjik yolların aşırı aktif mesane patofizyolojisindeki rolü halen tartışmalıdır. Atropin elektriksel kasılmaların %95'ten fazlasını inhibe eder, bu da %5 civarında başka mekanizmaların katkısı olduğunu göstermektedir.(3,8)

### *Nitrik Oksit (NO)*

Nitrik oksitin (NO) alt üriner sistemdeki rolü tam olarak kanıtlanamamıştır. Nitrik oksitin ürotelyumda üretilip salındığı ve dolumu fazında mesanenin gevşemesini sağladığı düşünülmektedir.(3,8,17) Ancak, mesane gevşemesinde NO'nun direkt bir etkisi yoktur. Mesane dolumu intravezikal basınçta minimal bir artışa, sonrasında parasempatik aktivitede inhibisyona, sempatik aktivitede bir uyarıya ikincil olarak NO sentezi ve mesane gevşemesine neden olmaktadır. Bunu protein kinaz G yoluyla detrusör kasında kalsiyum duyarlı kontraktıl elementlerin desenstisizasyonu yapılar. (3,8,18)

### *Purinerjik sistem ve ATP*

ATP purinerjik reseptörler (P2X ve P2Y) üzerinde etki eder ve non-adrenerjik non-kolinerjik yolların en önemlisidir. (3,4,10) ATP salınımı mekanik gerilme ve elektriksiz uyarıyla olur ve detrusör kasılmasının ve işemenin başlatılmasında önemli rol oynar. Kolinerjik sistem ise kasılmanın ve işemenin sürdürülmesini sağlar.(3) İdiopatik aşırı aktif mesanesi olanlarda anormal purinerjik iletinin olduğu bildirilmiştir. Bu durum hastalardaki semptomları açıklayabilir.

### *Histamin ve Serotonin*

Histamin mesane düz kasında yerleşmiş H-1 reseptörleri vasıtasıyla mesane düz kasının kasılmasını sağlar.(4) Serotonin mesane düz kasında yerleşmiş olan 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla etki eder. 5-HT2 reseptörlerinin uyarılması ya direkt olarak mesane düz kasına etki eder ya da mesanedeki otonomik innervasyon yoluyla indirekt etki göstererek kontraksiyona neden olur.(4)

### *Mesane afferent aktivitesi ve ürotelyum*

Son dönemde yapılan çalışmalarda ürotelyal hücrelerin sadece bir bariyer görevi göstermediği bildirilmiştir. Aynı zamanda mesane aktivitesi üzerinde lokal kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt verebilen ve afferent sinirlere kimyasal sinyaller gönderebilen duyuşal çeşitli moleküller sentezleyebilmektedir.(3,6) Buna göre ürotelyum, nöron gibi davranan, nörotransmitter salgılayan, gerilmeye karşı tepki verebilen ve büyüme faktörleri tarafından regüle edilebilen bir yapı olarak tanımlanmıştır.(19)

Mesane afferent sinirleri işeme refleksini başlatır ve sonuçta mesane dolumu ve boşaltılması döngüsünü düzenler. Mesane afferent sinirleri lumbosakral ve torakolomber dorsal kök gangliyonlarından doğar, pelvik ve hipogastrik sinirlerle taşınır. Bu afferent sinirler miyelinli A- $\delta$  (normal işemede rol oynar) ve miyelinsiz C fiber (ağrılı duyuşlarda rol oynar) sinirlerini içerir. Hem mekanik hem de kimyasal uyarılar mesane afferent sinirlerini etkileyerek işemeyi tetikler. Ürotelyum boyunca muskarinik reseptörlerin olduğu tespit edilmiş ve bu yapının duyuşal fonksiyonun bir komponenti olduğuna inanılmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla diğer nörotransmitterlerin salınımı da değişmiş ve mesane boşaltım refleksleri düzenlenmiştir. Bu durum, ürotelyumdan asetil kolin salınmasıyla birlikte hareket ederek, muskarinik reseptör yolunun mesanenin afferent fonksiyonuna direkt olarak müdahil olduğunu göstermektedir.(20)

Mesane afferent aktivitesi ile ilgili en az 2 faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bunlar ürotelyum ve miyojenik yolaklardır. Ürotelyum ve lamina propria bölgesinde yer alan interstisyel hücreler ve afferent sinirler temel olarak ürotelyal komponenti oluştururlar. Mukoza ve detrusör kas bölgesinde yer alan mekanoreseptörler ve kemoreseptörler ile sinyal iletimi yapılmaktadır. Mesanenin gerilmesine bağlı olarak çeşitli mekanoreseptörlerin uyarılması ve detrusör miyozitlerinin spontan kontraktıl aktiviteleri ise miyojenik aktiviteyi oluşturmaktadır.(21)

Afferent sinyallere yol açan çeşitli reseptörler şu şekilde özetlenebilir: Ürotelyum hücreleri ve lamina propria bölgesinde yer alan duyuşal afferent sinir liflerindeki vanilloid reseptörleri (TRPV1), ürotelyum hücrelerinde yer alan muskarinik reseptörler (M2 ve M3), lamina propria bölgesinde yerleşmiş olan interstisyel hücreler üzerindeki purinerjik (P2Y6) ve c-kit reseptörleri, detrusör kas lifleri arasında yer alan duyuşal sinir lifleri üzerinde yer alan vanilloid (TRPV4, TRPA1, TRPM8), nörokinin (NK1,2), serotonin (5-HT-R) ve sinir büyüme faktörü (NGF-R) reseptörleri, prostaglandinler (PGE2), kannabinoid reseptörleri, beta adrenerjik reseptörler ( $\beta$ 3), rho-kinaz yolağı ve fosfodieasteraz sistemi.(21)

Bu reseptörlerin çeşitli ajanlar ile modülasyonu mesane afferent aktivitesini etkileyerek çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanılabilir. Örneğin, kapsaisin ve resiniferatoksin ürotelyal ve duyuşal sinirlerdeki vanilloid reseptörlerini etkilemekte, ürotelyumdan ATP salgılanması ve muskarinik (M2 ve M3) reseptör fonksiyonu botulinum toksin-A ile bloke edilebilmekte, interstisyel hücreler üzerinde yer alan c-kit reseptörleri tirozin kinaz inhibitörü olan Gleevec ile inhibe edilebilmekte ve yine botulinum A toksini afferent sinyal oluşumunu bloke edebilmektedir.(21)

### *Diğerleri*

Vanilloidler: Fizyolojik etkisi tam olarak bilinmeyen, miyelinize olmayan duyuşal sinir uçlarında ve az miktarda ürotelyumda bulunan reseptörlere ait mediatörlerdir. Bu maddeler kapsaisin ve resiniferatoksindir. Bu maddelerin intravezikal kullanımları özellikle antimuskariniklere dirençli detrusör aşırı aktivitesi tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir.(22)

Prostanoidler ve Lökotrienler: Prostanoidler hem mesane mukozasında hem de detrusör kasında siklooksijenaz tarafından sentezlenir. Detrusör kasında gerilme, mukozal yaralanmalar, sinirsel uyarılar ve inflamatuvar mediyatörler sentezlenmesini artırır.(23) Tam olarak hangi reseptörün miksiyonda önemli rol oynadığı keşfedilememiş olup, prostanoidlerin detrusör tonusunu ayarlama da rol oynadığı düşünülmüştür.(4)

Nöropeptidler: Vazoaktif intestinal peptitin spontan detrusör kasılmalarında inhibitör bir etkisi olurken elektriksiz uyarı ya da muskarinik reseptör uyarımlı kasılmalar üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.(24)

Endotelinlerin de vazoaktif intestinal peptid gibi etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Endotelin-1 insan detrusör kasında L-tipi kalsiyum kanallarını ve fosfolipaz C'yi aktive ederek kasılma başlatırlar.(25)

Taşikininlerden substans P, nörokinin A, ve nörokinin B de insan mesanesi afferent sinirlerinde saptanan taşikinin türevleridir. Taşikininler NK1, NK2 ve NK3 reseptörleri üzerinden mesane kasılmasına katkıda bulunurlar.

### SONUÇ

Sonuç olarak, aşırı aktif mesane patofizyolojisinde yukarıda özetlemeye çalıştığımız mekanizmalardan bir ya da birkaçı rol oynayabilmektedir. Her hastada aynı mekanizmalar eşit oranda aşırı aktif mesane gelişimine katkı sağlamayabilir. Bu yüzden hastalarda hangi mekanizma ya da mekanizmaların rol oynadığının saptanması, hedefe yönelik spesifik ve selektif tedavinin planlanmasında önemli olabilir.

### Kaynaklar

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327-37.
- 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;7:146-57.
- Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45:253-308.
- Restorick JM and Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyper-reflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989;63:32-5.
- Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Yono M, Homma Y. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci* 2010;112:128-34.
- Morita T, Iizuka H, Iwata T, 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.
- 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.
- Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:959-66.
- Levin RM, Ruggieri MR, Wein AJ. Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective adio-ligand binding. *J Urol* 1998;139:844-8.
- 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.
- Wayabayashi Y, Kojima Y, Makiura Y, Tomoyoshi T, Maeda T. Acetylcholinesterase positive axons in the mucosa of urinary bladder of adult cats: retrograde tracing and degeneration studies. *Histol Histopathol* 1995;10:523-30.
- McCloskey K.D. Interstitial cells in the urinary bladder - localization and function. *Neurourol Urodyn*. 2010;29:82-7
- Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50:279-90.
- Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996;15:531-65
- Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 2002;60:82-9.
- James MJ, Birmingham AT, Hill SJ. Partial mediation by nitric oxide of the relaxation of human isolated detrusor strips in response to electrical field stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:366-72.
- Hofmann F, Ammendola A, Schlossmann J. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *J Cell Sci* 2000;113:1671-6.
- de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004;64:7-11.
- Daly DM, Chess-Williams R, Chapple CR, Grundy D. The Inhibitory Role of Acetylcholine and Muscarinic Receptors in Bladder Afferent Activity. *Eur Urol* 2010, In Press.
- Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. *J Urol*. 2010;183:1288-95.
- Mahawong P, Chaiyaprasithi B, Soontrapa S, Tappayuthapijarn P. A role of intravesical capsaicin instillation in benign prostatic hyperplasia with overactive bladder symptoms: the first reported study in the literature. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2301-9.
- Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP.. Role of prostaglandins in the urinary bladder: an update. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59:415-22.
- Sjogren C, Andersson KE, Mattiasson A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on isolated urethral and urinary bladder smooth muscle from rabbit and man. *J Urol* 1985: 133; 136-40.
- Garcia-Pascual A, Persson K, Holmquist F, and Andersson KE. Endothelin- 1-induced phosphoinositide hydrolysis and contraction in isolated rabbit detrusor and urethral smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1993: 24;131-8.