

İşeme fizyolojisi ve işemenin nöral kontrolü

Ali TEKİN

Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, İzmir

Öz

İşeme eylemi oldukça karmaşık bir işlem süreci sonucu ortaya çıkan bir eylemdir. İşlemin karmaşık ve kırılabilir yapısı nöropatolojilerin değerlendirme ve takibi açısından önemli bir ölçüt olarak da kullanılmasını sağlamıştır. Bu makalenin işeme eyleminin fizyolojisi ortaya konularak derginin diğer bölümlerinde anlatılacak patolojilerin daha iyi anlaşılabilmesini sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: İşeme, nöral kontrol, fizyoloji

Abstract

Physiology, and neural regulation of voiding

Voiding action is an outcome of a highly complex process. Complex and fragile nature of the process has allowed its use as an important criterion or diagnosis and monitoring of neuropathologic disorders. We think that this article will provide better understanding of pathologies to be described in other sections of this journal by defining the process of voiding physiology.

Keywords: Voiding, neural control, physiology

Giriş

Mesanenin normal fonksiyonu; idrarı düşük basınç altında depolama ve depolanan idrarın tamamını istemli olarak boşaltabilmektir. Bu açıdan diğer visseral organlardan farklı özelliktedir çünkü istemli olarak da kontrol edilebilmektedir. İstemli kontrol için santral sinir sisteminin (SSS) tam olarak olgunlaşmış olması gerekir. Mesane birçok sinir merkezi tarafından oldukça karmaşık bir şekilde kontrol edilir. Bu karmaşık yapı nedeniyle de bu fonksiyonlar birçok nörojenik hastalıklar tarafından etkilenmektedir.

Genel nöroanatomi

Santral sinir sistemi (SSS) omurilik ve beyinden oluşur. Periferik sinir sistemi (PSS) ise SSS ile ilişkili olan eferent ve aferent nöronlardan oluşur. PSS somatik ve otonomik olmak üzere iki sistemden oluşur. Somatik sistem çizgili eksternal üretral sfinkter ve levator kası gibi istemli kontrol edilen yapıların kontrolünden sorumludur. Otonomik sistem ise mesanenin kasılması ve gevşemesi gibi visseral ve endokrin fonksiyonlardan sorumludur. Otonom sinir sistemi sinirlerin anatomik başlangıç noktalarına göre sem-

patik ve parasempatik sinir sistemi olarak iki gruba ayrılmıştır. Parasempatik sinirler kranyal ve sakral segmentlerden köken alırken, sempatik sinirler torasik ve lomber omurilik segmentlerinden köken alır.

Periferik duylardan edinilen veriler spinal kordun dorsaline giren aferent sinirlerle SSS'deki merkezlere taşınır. Aferent sinirlerin gövdeleri dorsal kök ganglionunda yer alır. Spinal kordun beyaz cevheri myelin kaplı nöronların uzantılarından, gri cevheri ise hücre gövdelerinden, ara nöronlardan ve eferent motor nöronlardan oluşur. Gri maddenin içerisinde Onuf nükleusu gibi bir araya gelmiş nöron gövde kümeleri vardır. Motor nöron aksonları beyaz cevherin ön yüzünden çıkarlar.

Preganglionik parasempatik eferent sinirler omuriliğin sakral segmentinden S2'den S4'e kadar olan bölgeden çıkarlar. Aksonları uzun pelvik sinir boyunca mesanenin hemen yanındaki pelvik pleksustaki ganglionda dek uzanır. Bu sinirler mesane kontraksiyonlarını kontrol eder. Hem preganglionik hem de postganglionik liflerdeki nörotransmitter asetilkolindir (ACh). Preganglionik sempatik eferent sinirler omuriliğin T10'dan L2'e uzanan torakolomber segmentinden çıkarlar. Bu sinirlerin ganglionları farklı yerlerde bulunur. Bazıları omurgaya oldukça yakınken (paraganglia) bazıları omurga ile uç organ arasında (preganglia), bazıları ise uç organdadır (periferik ganglia). Alt üriner sistemin sempatik sinir lifleri hipogastrik sinirde

Alındığı tarih: 17.10.2016

Kabul tarihi: 21.11.2016

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ali Tekin, Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Çocuk Ürolojisi Kliniği, İzmir

e-mail: dralitekin@gmail.com

yer alır. Bu lifler üretral düz kasın ve mesane boyunun kontraksiyonunu kontrol ederken, mesanenin kasılmasını sağlayan parasempatik uyarıyı da bloke ederler. Postganglionik primer nörotransmitterleri nöradrenalin, preganglionik nörotransmitter ACh'tır⁽¹⁾.

Preganglionik somatik eferent sinirler S2'den S4'e uzanan sakral segmentlerden çıkar. Bu sinirlerin hücre gövdeleri omuriliğin sakral segmentinin gri maddesinin lateral sınırında yer alan Onuf çekirdeğinde bulunur. Sinir lifleri üretral sfinktere ulaşan pudental sinir boyunca ilerler ve çizgili kaslardan oluşan sfinkteri kontrol eder⁽²⁾.

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, detrüör içerisinde ve subürotelyal alanda aferent sinirler olduğu gösterilmiştir⁽³⁾. Subürotelyal aferent sinirler hemen üro epitel altında, üro epitele de sinir uçları yollayan bir pleksus oluştururlar. Bu pleksus trigon ve mesane boyunda daha yoğundur ve mesane kubbesinde neredeyse yoktur. Alt üriner sistemin aferent sinirleri pelvik, hipogastrik ve pudental sinirler boyunca ilerler⁽⁴⁾. Bu sinirler spinal kordla uç organ arasında iki yönlü olarak veri taşıma kapasitesine sahiptir. Sensöryel lifler spinal kordun dorsal kökünden girer ve hücre gövdeleri dorsal kök ganglionunda yer alır. Aferent sinirler birçok nöropeptid salgılayabilir (Substans P, nörokininler, CGRP, VIP)⁽⁵⁾. Mesane ve üretranın sensöryel innervasyonunun çoğu spinal kordun torakolomber bölgesinden çıkan pelvik sinir içerisinde taşınır. Pelvik sinirde 2 tip aferent sinir grubu vardır. İlki miyelinli Aδ ve miyelinsiz C lifleridir. Aδ lifleri normal mesane distansiyonu ile uyarıldığını ve normal işemenin primer aferent lifi olarak düşünülür. Tersine C lifleri ise, kimyasal veya soğuk irritasyonu ile uyarılır ve normal işeme sırasında inaktiftir. İnflamasyon ve supraspinal kord hasarı gibi patolojik durumlarda bu sessiz C lifleri aktive olur ve patolojik işeme reflekslerini ortaya çıkarırlar⁽⁶⁾.

Ponstaki pontin işeme merkezi veya Barrington nükleusu detrüör ve üretral sfinkter kaslarını kontrol ederek normal işeme refleksini kontrol eder. Bu seviyenin altındaki spinal lezyonlarda detrüör ve üretral sfinkter koordinasyonunu bozar (detrüör-sfinkter disinerjisi)⁽⁷⁾. Pontin işeme merkezi bazal ganglionlar, periakuaduktal gri madde, talamus ve hipotalamus gibi daha yüksek beyin merkezleri tarafından uyarılır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda

periakuaduktal gri maddeden gelen aferent sinyallerin talamustan insulaya ulaştığı ve bu uyarıların uyanıklıkta hissiyatı sağladığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. Korteks anterior singulat girustan işeme reflekslerini hisseder ve kontrol eder, prefrontal korteks ile de istemli işeme kararını alır.

Alt üriner sistemin nöral kontrolü

İşeme siklusunun depolama fazında mesane miyelinli Aδ aferent liflerini aktive eder. Bu aferent veri hipogastrik sinir aracılığı ile sempatik eferent aktivitede uyarıya neden olur ve mesane tabanı ile proksimal üretradaki düz kaslarda, α adrenerjik reseptör aktivasyonu ile kasılmaya, mesanedeki β adrenerjik reseptör aktivasyonu ile de detrüörde gevsemeye neden olur. Pudental sinir aracılığı ile olan somatik eferent aktivite çizgili kaslardan oluşan eksternal üretral sfinkter tonusunu artırır. Bu yanıtlar omuriliğin lumbosakral bölgesinde kontrol edilir ve kontinansı sağlayan tutma refleksi olarak adlandırılır. Depolama fazı boyunca paraspinal sistem inaktif durumdadır⁽⁷⁾.

İşeme fazı beyin korteksinden çıkan istemli sinyaller ile başlar. Başlangıç etkisi somatik eferent aktivitenin baskılanması ile eksternal üretral sfinkterde gevsemedir. Sempatik eferent aktivite inhibisyonu ile eşzamanlı olarak mesane ve üretrada parasempatik aktivite artar. Mesanedeki muskarinik reseptörler ile mesane kontraksiyonu, nitrik oksit salınımı ile de üretrada düz kas gevşemesi gerçekleşir. İşeme refleksinin devamı spinal kord, pons ve orta beyindeki periakuaduktal gri bölge arasındaki kompleks ilişki sayesinde olur⁽²⁾.

Alt üriner sistem nörotransmitterleri

Santral ve periferik sinir sisteminde belli nöronlarda kolinasetil transferaz enzimi ile kolinden ACh sentezlenir. Farklı uyarılar ile sinaps yarığında ACh salınır, salınan ACH ise ya kolinerjik reseptörlere bağlanır veya asetil kolin esteraz ile parçalanır. Potganglionik parasempatik nöronlar, preganglionik otonomik nöronlar ve somatik nöronlardan ACh salınır. Nikotinik ve muskuranik olmak üzere iki ana ACh reseptörü mevcuttur. ACh ve nikotine yanıt veren nikotinik reseptörler ligand bağımlı iyon kanallarında, iskelet kaslarının motor uç plakasında, otonomik ganglionlarda ve SSS'de bulunur. Nikotinik reseptör-

lerin işemedeki rolü sınırlıdır. Muskarin ve asetilkoline duyarlı olan muskarinik reseptörler bir çeşit G proteindir. Bu reseptörler her çeşit otonom efektör hücrelerinde (Mesane, ter bezleri, barsaklar vb.) ve SSS'de bulunur. Muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi bulunur. Mesanede en çok M2 ve M3 alt tipleri bulunur. Detrüsördeki muskarinik reseptörlerin %70'i M2 ve %30'u M3'tür. İn vitro çalışmalar detrüsör kasılmalarından M3 reseptörlerinin sorumlu olduğunu göstermiştir. Detrüsördeki M2 reseptörlerinin işleyişi iyi bilinmemektedir. Bunların yanında, muskarinik reseptörler geri besleme yoluyla inhibisyonu sağlamak için mesane ve başka yerlerdeki presinaptik sinir terminallerinde bulunurlar⁽⁹⁾.

Eksitasyon-kontraksiyon çifti bir ligandın bir reseptöre bağlanarak kontraksiyon oluşturmaya denir. Detrüsör düz kasında ligand ACh, reseptör ise M3'tür. Dinlenme sırasında düz kas hücresinde serbest Ca iyonları oldukça düşük konsantrasyondadır. ACh'in M3 reseptörüne bağlanmasıyla G proteini ilişkili bir işlem yürür ve sarkoplazmik retikulumlardan Ca salınımına ve membranlardaki iyon kanallarından CA girişine neden olur. Serbest Ca kalmoduline bağlanır ve oluşan kalsiyum-kalmodulin kompleksi myozin hafif zincir kinaz enzimini aktive eder. Bu enzim hafif zincirdeki kontraktıl protein olan myozini fosforile eder. Myozindeki fosforilasyon hafif zincirde şekil değişikliğine neden olur ve aktin ile ilişkiye girerek kasılma oluşturmaya sağlar. Kalsiyum-kalmodulin kompleksi transmembran kalsiyum kanallarını aktive eder ve bu aktivasyon kalsiyumu hücre içinden uzaklaştırır, ligand reseptör kompleksi bozunur, ekstrasetülüler fazla ACh asetilkolinesteraz tarafından yıkılır. Sinaptik yarıktaki bu enzim bolca bulunur ve serbest ACh'i hızlıca yıkarak normal kas işlevini korur⁽⁷⁾.

Postganglionik sempatik sinirlerden salınan katekolaminler (epinefrin, norepinefrin) G proteine bağlı reseptörler olan adrenerjik reseptörlere bağlanırlar. α adrenerjik reseptör stimülasyonu vazokonstriksiyon ve düz kaslarda kasılmaya neden olurken β adrenerjik reseptör stimülasyonu miyokardiyal kontraktileti ve düz kas gevşemesini sağlar. Adrenerjik reseptörlerin de pek çok alt tipi vardır. α -adrenerjik reseptörler 2 ana alt gruba ayrılırlar. α_1 adrenerjik reseptörler postsinaptik reseptörler iken, α_2 reseptörler hem pre hem de postsinaptik yerleşimlidir. α_1 adrenerjik reseptörler 3 alt tipe ayrılır. α_1A prostat ve üretrada olan ana

alt tiptir ve mesane çıkışı kontraksiyonunu kontrol eder. Diğer α reseptörlerinin görevi çözülememiştir. β adrenerjik reseptörlerin 3 alt tipi vardır. β_1 reseptörleri kalpte β_2 -3 reseptörleri alt üriner sistemdedir ve detrüsör relaksasyonuna neden olurlar⁽¹⁰⁾.

Farklı nörotransmitterlerin alt üriner sistemdeki etkileri reseptör lokalizasyonu ile ilgilidir. Mesane gövdesinde yüksek oranda muskarinik reseptörler bulunur ve bu reseptörlerin aktivasyonu detrüsör kasılmasına neden olur. α adrenerjik reseptörler mesane tabanı ve üretrada kasılmaya ve β adrenerjik reseptörler mesane gövdesinde gevşemeye neden olur. Böylelikle sempatik aktivasyon mesanenin depolama işlevini sağlar⁽⁷⁾.

Pek çok çalışmada, atropinle yapılan kolinerjik reseptör blokajı, detrüsör kasılmasını tam olarak engellememiştir. Bu durum non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) bir yolağın varlığını ortaya koymuştur. Bu yolağın mesane kontraksiyonlarını parsiyel olarak kontrol eder. İnsan dışındaki memeli çalışmalarında bu yolağı ATP'nin aktive ettiği görülmüştür, ancak insanda ATP'nin böyle belirgin bir etkisi yoktur. Bununla birlikte, NANC yolağın patolojik durumlarda aktive olması olasıdır⁽⁷⁾.

Üretradaki kolinerjik reseptörlerin uyarılması daha çok kontraksiyona neden olur. Bu nedenle işemeyi sağlayacak parasempatik aktivasyon üretradaki gevşemeyi nonkolinerjik bir yol ile sağlamak zorundadır. Deneysel çalışmalar postganglionik parasempatik sinirlerden NO salınarak işeme sırasındaki üretral gevşemenin sağlandığını göstermiştir⁽¹¹⁾. NO hücre içindeki siklik GMP'yi artırarak gevşemeyi sağlar. NO'nun detrüsör üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir.

Vaniloidler vanil fonksiyonel grubunu içeren bileşiklerdir. Miyelinsiz C liflerini uyaran kapsaisin ve resiniferatoksin bu gruptadır. Bu uyarı ile desensitizasyon gerçekleşir ve nöron bir süre uyarıya yanıt veremez. C lifleri daha önce söylendiği gibi patolojik mesane reflekslerinden sorumlu olduğundan bu iki bileşik nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi ve interstisyel sistit gibi durumların tedavisinde çalışılmaktadır⁽¹²⁾.

Bu nörotransmitterler dışında insan mesanesinde birçok nörotransmitter bulunur, ancak bunların rolleri henüz tam olarak çözülememiştir.

Üroepitelin sensöryel rolü

Daha önceleri üroepitel yalnızca pasif bir bariyer olarak düşünülürken, artık duysal ve iletilsel özellikleri olan, temas ettiği sinir ve kas dokuları ile iletişim hâlinde olan, böylelikle işeme ve depolama işlevine katkıda bulunan bir yapı olduğu anlaşılmıştır. Üroepitelin Ach, ATP ve NO gibi kimyasal mediyatörler ile muskarinik, adrenerjik, purijenik ve taşikinin reseptörleri salgılayabildiği gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Bunlarla ilgili çalışmalar alt üriner sistem rahatsızlıklarında ek tedavi yollarını bulmada yardımcı olacaktır.

İşeme fizyolojisi

Toplayıcı kanallardan süzülen idrarın kimyasal özelliği mesaneden atılana kadar değişmez. İdrarın toplayıcı kanallara ulaşmasıyla kaliksler içinde “pacemaker” aktivitesi başlar. Pelvise ve üretere yayılan bu aktivite idrarın mesaneye kadar ulaştırılmasını sağlayan bir peristaltik kasılma sürecini başlatır. Üreter duvarları sempatik ve parasempatik sinirlerce kontrol edilen düz kas yapısından oluşur ve bu yapının içerisinde üreter boyunca uzanan intramural sinir plexusları ve sinir demetleri bulunur. Diğer visseral organlarda olduğu gibi peristaltik kasılmalar parasempatik uyarıyla artar, sempatik uyarıyla azalır. Normal şartlarda üreterler mesane duvarı içerisinde oblik olarak bir kaç cm ilerleyerek trigondan mesane içerisine girerler. Detrüsörün normal tonusu üreterleri komprese eder ve mesanede basınç arttığında mesanedeki idrarın üreterlere geri kaçışını önler. Üreterdeki her peristaltik dalga üreter içindeki basıncı artırır ve idrarın mesaneye girişini sağlar ⁽¹⁾.

Mesane içinde idrar yokken mesane içi basınç hemen hemen 0’dır. Birkaç mililitre idrar dolduktan sonra basınç 5-10 cm H₂O’ya yükselir. Bu durum sistometri yapıldığında detrüsör basıncının kısa süreli olarak arttığı “Faz 1”e karşılık gelir. İdrar mesaneye dolmaya devam ettikçe basınç, yaşa göre kapasitenin değişmesiyle doğru orantılı olarak belli bir hacme kadar neredeyse sabit kalır. Bu dönem de sistometrideki “Faz 2” ye karşılık gelir. Mesanenin viskoelastik özelliklerine göre belirli bir limite ulaştıktan sonra bu eşik değeri geçilir ve mesane içi basınç hızla yükselir. Basıncın hızla arttığı bu dönem “Faz 3” e karşılık gelecektir. Uygun ortam mevcut olduğunda istemli kontrol edilen dış sfinkter gevşer ve işeme gerçekleşir. Bu fazın

başlangıcındaki istemli detrüsör kontraksiyonları da sistometride “Faz 4” olarak adlandırılır.

Mesanenin dolumu sırasında basıncı periyodik olarak aniden yükselten detrüsör kasılmaları gerçekleşir. Bu durum sistometri yapıldığında dolum fazındaki eğride dikensi dalgalanmalar şeklinde görülür. Bu duruma işeme refleksi neden olur. Bu refleks özellikle posterior üretrada bulunan ve mesane basıncı yükseldiğinde posterior üretranın da dolması ile uyarılan gerilme reseptörlerinin aktive olması ile ortaya çıkar. Uyarılan reseptörler pelvik sinirler içerisinde bulunan sinir lifleri aracılığı ile omuriliğin sakral segmentine ulaşır. Aynı sinir içerisinde bulunan parasempatik liflerle de yanıt detrüsörde kasılma olarak ortaya çıkar. Mesane çok dolu değilse bu kasılma kısa sürede ortadan kalkar ve detrüsör spontan tonusa geri döner. Mesane doldukça kasılma sıklığı ve şiddeti artar. Bu şiddet işeme eyleminin istemli olarak meydana gelmesine kadar pudental sinir ve eksternal sfinkter aracılığı ile baskılanır. Bu baskılama olmadığında işeme eylemi gerçekleşir.

İşeme refleksi otonom bir refleks olmakla birlikte beyindeki merkezlerce uyarılabilir veya baskılanabilir. Bu merkezler poststaki güçlü uyarıcı merkez ve genel olarak baskılama işlevi gören beyin korteksindeki merkezlerdir. Bu merkezlerin baskılama işlevi genel olarak işeme refleksinin parsiyel baskılanması ve eksternal sfinkterin gevşetilmemesidir. İşeme isteği olduğunda eksternal sfinkter gevşetilir ve işeme refleksi uyarılır.

Kaynaklar

1. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. 2016.
2. Fowler CJ, Griffiths D, Groat WC De. The neural control of micturition 2008;9. <https://doi.org/10.1038/nrn2401>
3. Dixon JS, Gilpin CJ. Presumptive sensory axons of the human urinary bladder: a fine structural study. *J Anat* 1987;151:199-207.
4. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997;4:111-125. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.1997.tb00156.x>
5. Andersson K-E. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 2002;59:43-50. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01637-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01637-5)
6. de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 1990;30 Suppl:S71-7.

- [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(90\)90105-R](https://doi.org/10.1016/0165-1838(90)90105-R)
7. Clemens JQ. Basic Bladder Neurophysiology. *Urol Clin N Am* 2010;37:487-494.
<https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.06.006>
 8. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn* 2008;27:466-474.
<https://doi.org/10.1002/nau.20549>
 9. D'Agostino G, Bolognesi ML, Lucchelli A, et al. Prejunctional muscarinic inhibitory control of acetylcholine release in the human isolated detrusor: involvement of the M4 receptor subtype. *Br J Pharmacol* 2000;129:493-500.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703080>
 10. Yamaguchi O. Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action. *Int J Urol* 2013;20:28-39.
<https://doi.org/10.1111/iju.12008>
 11. Andersson KE, Garcia Pascual A, Persson K, et al. Electrically-induced, nerve-mediated relaxation of rabbit urethra involves nitric oxide. *J Urol* 1992;147:253-259.
 12. de Seze M, Wiart L, de Seze M-P, et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study. *J Urol* 2004;171:251-255.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000100385.93801.d4>
 13. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:46-54.
<https://doi.org/10.1038/ncpuro0672>