

54 Üriner İnkontinansın Moleküler Biyolojisi

Gökhan Sönmez, Abdullah Demirtaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Günümüzde giderek popüler hale gelen moleküler tıp biliminin ilgi alanlarından birisi de, ürolojik hastalıklar olmakla birlikte, bu hastalıkların başında insan hayat kalitesi üzerindeki etkisi tartışılmaz olan üriner inkontinans gelmektedir. Ancak inkontinansın moleküler biyolojisi ile ilgili bilgiler ve çalışmalar literatürde son derece kısıtlı olarak bulunmaktadır. Bu derlemede, günümüze kadar tıp literatüründe bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları hakkında bilgi verilmesi, moleküler biyolojinin kalıcı üriner inkontinans ve mekanizmaları üzerindeki rolünün değerlendirilmesi ve umut vadeden bu bilim dalının inkontinans tedavisindeki potansiyel rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Genetik, Moleküler biyoloji, üriner inkontinans

Giriş

Uluslararası Kontinans Derneği (Internatioanal Continence Society-ICS)'ne göre, üriner inkontinans, "sosyal ve hijyenik sorunlara yol açan ve hastanın hayat kalitesini etkileyen, istemsiz idrar kaçırma" olarak tanımlanmaktadır (1). Birçok inkontinans tipi olmakla birlikte, kalıcı inkontinanslar kabaca stres tip, sıkışma tipi, karışık tip, taşma tip ve fonksiyonel tip inkontinans olarak sınıflandırılabilir (2-4).

Yaşam bilimlerinin temelini oluşturan hücrenin, moleküler yapısının anlaşılmasında gerçekleşen hızlı gelişmeler, hastalıkların da moleküler temelinin aydınlatılması yolunda önemli yeniliklere ışık tutmaktadır. Hücre düzeyindeki bu gelişmeler, hastalıklar hakkında klinik ve moleküler bilgilerin birlikte kullanılması için bağlantı sağlayan ve "Moleküler Tıp" adı verilen yeni bir alana temel oluşturmuştur (5).

Moleküler tıbbın ilgi alanlarından birisi de ürolojik hastalıklar olmakla birlikte bu hastalıkların başında insan hayat kalitesi üzerindeki etkisi tartışılmaz olan üriner inkontinans gelmektedir. Ancak inkontinansın moleküler biyolojisi ile ilgili bilgiler ve çalışmalar, literatürde son derece kısıtlı olarak bulunmaktadır.

Bu derlemede, moleküler biyolojinin kalıcı üriner inkontinans ve mekanizmaları üzerindeki rolünün değeri-

lendirilmesi ve umut vadeden bu bilim dalının inkontinans tedavisindeki potansiyel rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Üriner Sistem ve Kontinans Mekanizmalarına Genel Bakış

a. İşeme organları ve mesanenin moleküler çalışma mekanizması

İşemenin temel organları, mesane ve iç-dış üretral sfinkterler olmakla birlikte, dış sfinkterik mekanizmayı güçlendiren ve destekleyen pelvik taban da depolama ve boşaltma işleminde önemli rol oynamaktadır.

Mesane duvarı; mukoza, düz kas ve adventisyadan oluşur. Düz kas lifleri bol kollojen lifleri ile çevrilidir ve komplike bir dizilim gösterirler. Dolum fazının ayarlanmasında detrüsör kasının tonusu önemli rol oynar. Detrüör kasının hacmini ayarlayabilmesi yeteneği sayesinde mesanede idrar depolanabilmektedir. Mesane detrüsör kası temel olarak spinal S2- S4 çekirdeklerinden kaynaklanan kolinerjik uyarı taşıyan pelvik sinir ile innerve edilir (6). Detrüör kasının kasılması, muskarinik tip 2 ve tip 3 reseptörlerin asetilkolin ile uyarılması ile gerçekleşir (7). Bu kas sempatik olarak ise iliohipogastrik sinir ile innerve edilir ve beta3 adrenerjik reseptörler sayesinde gevşeme sağlanır (6). Non-adrenerjik ve non-kolinerjik (NANK) sistemlerin, her ne kadar normal mesane

fonksiyonunda çok önemli rol oynamadıkları düşünülse de, patolojik durumlarda bu sistemlerin ağırlık kazandıkları düşünülmektedir (7). NANK sistemler içinde mesane kontraktilesinde rol oynayan nörotransmitterler: Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), sikloksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri, Nitrik oksit (NO), serotonin ve ATP-purinejik sistemdir.

b. Üretra ve üretral sfinkter yapıları

Kadınlarda üretra yaklaşık 4 cm, erkeklerde ise ortalama 16 cm uzunluğundadır. Mukoza, submukoza, longitudinal ve sirküler düz kas ve çizgili kastan oluşur. İç üretral sfinkter düz kas yapısında iken, dış üretral sfinkter çizgili kas yapısındadır (8).

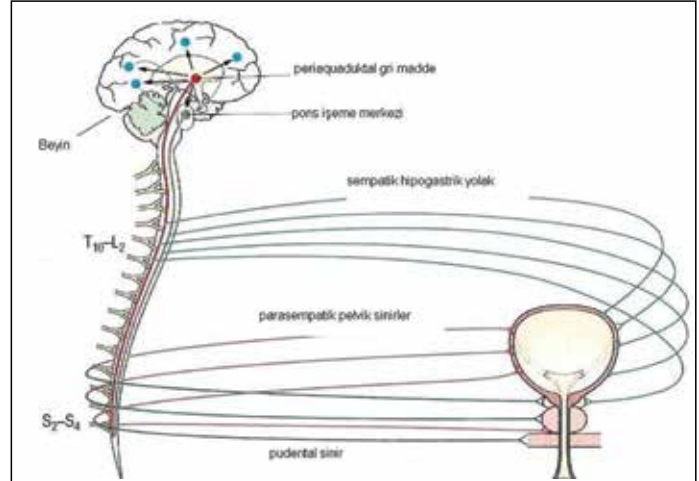
İç üretral sfinkter, düz kas yapısında ve iliohipogastrik sinir tarafından innerve edilerek istemsiz olarak çalışır. Alfa adrenerjik uyarı ile kasılır. Kontinansı sağlama üzerine etkisi tartışmalıdır. Dış üretral sfinkter ise çizgili kas yapısındadır, S2-S4 spinal çekirdeklerden kaynaklanan somatik pudental sinir tarafından innerve edilir ve istemli olarak çalışır (Şekil 1). Mesane dolum direncini yani kontinansı sağlayan yapı bu sfinkterdir (8).

c. Sinir sisteminin kontinanstaki rolü

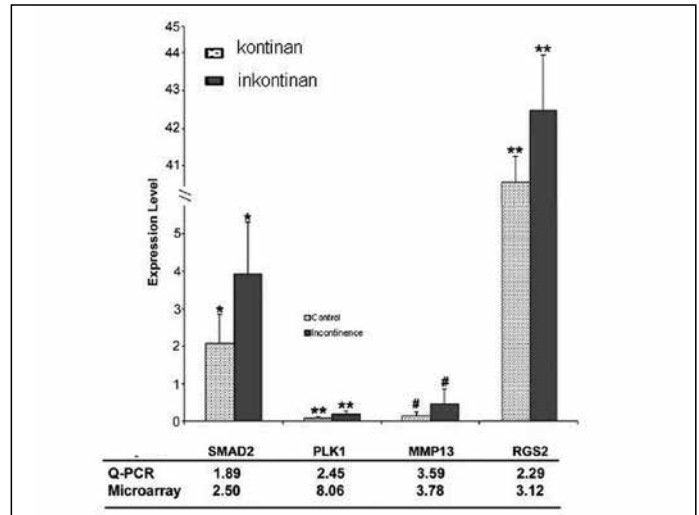
Kruse ve ark. (9) 1993 yılında işeme ve kontinans için önemli fonksiyona sahip eksternal üretral sfinkterin kontrolünü sağlayan spinal kord hasarı geliştirdikleri ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, deneklerde zamanla eksternal üriner sfinkter ve mesane kontrolünün kaybolduğunu ve mesane kapasitesinin küçüldüğünü göstermişlerdir. Santral sinir sisteminde işeme için önemli bölgelerden birisi pons-tur. Burası detrüsör kasılmasını kolaylaştıran impulsların merkezidir. Bu merkez serebellum, bazal gangliyonlar, talamus ve hipotalamusun baskılayıcı etkisi altındadır. Parkinson gibi bu baskının kaybolduğu bazı durumlarda, nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi oluşur. Serebral korekte ise işeme üzerine düzenleyici etkiyi gamma-aminobütirik asit (GABA) ve glisin baskılayıcı özellikleri ile frontal lob ve korpus kallosum bölgeleri yapar (6).

Moleküler Biyoloji, Genetik ve İnkontinans

Günümüzde inkontinansın moleküler biyolojisi ile ilgili veriler son derece kısıtlıdır. Chen ve ark. (10) periüretral bağ dokuda gen ekspresyonlarını çalışmışlar ve elastin metabolizmasının bu bölge için önemli olduğunu göstermişlerdir. İlerleyen yıllarda yine aynı araştırmacılar (11), bu bölgede matrix metalloproteinaz-1 (MMP-1) adlı Messenger RNA düzeyinin stres üriner inkontinansı olan kadınlarda yüksek olduğunu, dolayısıyla stres üriner inkontinansın bu RNA ile ilişkili olan artmış kollojen yıkımına bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir.



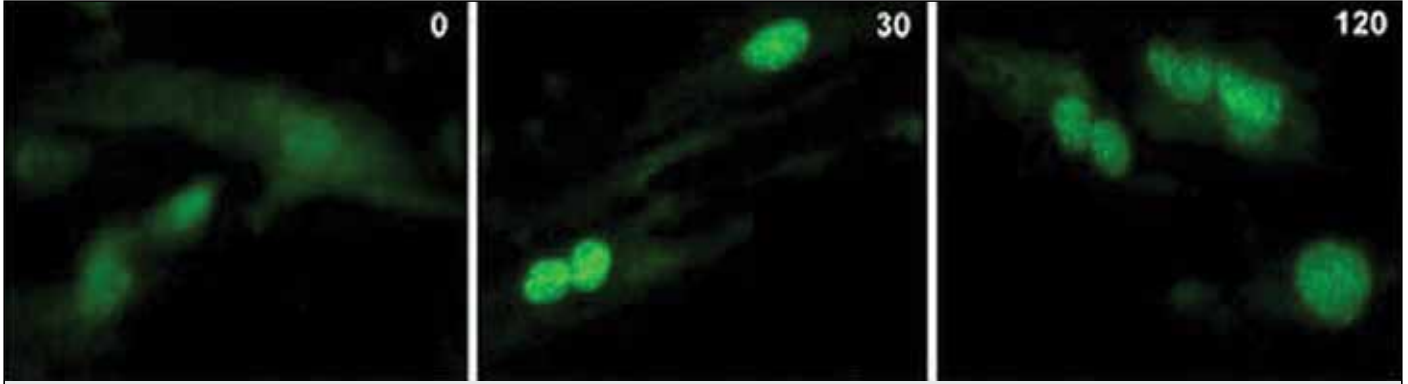
Şekil 1. Sinir sistemi ve işeme (Van Arsdalen K ve Wein AJ. (6))



Şekil 2. Kontinans ve inkontinans grupları arasında, real-time PCR incelemede, Smad2, Plk1 ve Rgs2 gen ekspresyonları arasında anlamlı fark varken ($p < 0,01$), Mmp13 ekspresyonları arasında fark ($p > 0,05$) izlenmemiştir (Lin G, ve ark. (14)).

Aynı konu ile ilgili literatürde hayvan çalışmaları da mevcuttur. 2000 ve 2001 yılında yapılan iki benzer çalışmada, doğum sonrası stres üriner inkontinansı taklit etmek amacıyla yeni doğum yapmış ratlara vajinal balon dilatasyon ile bilateral ooferektomi yapılarak üretra ve pelvik tabanın nöronlar ve kas yapılarında değişiklikler oluşturularak, stres üriner inkontinans ve postmenopozal tablo oluşturulması ve oluşan ultrastrüktürel ve moleküler biyolojik değişikliklerin izlenmesi amaçlanmıştır (12, 13).

Bu çalışmaları ön çalışma olarak kabul edilerek, 2009 yılında Lin ve ark. (14) tarafından daha geniş çaplı bir hayvan çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada da yine doğum sonrası ooferektomi yapılmış ve doğum sonrası vajinal balon dilatasyon yolu ile stres üriner inkontinans gerçekleştirilmesi hedeflenen dişi ratlar kullanılmıştır. İşlem sonrası ratlar, inkontinans gelişen



Resim 1. İmmünflorasani incelemede TGF-β' ya maruz bırakılan dokulardaki Smad2 ekspresyonunun 30 ve 120. dakikalardaki artışı (Lin G, ve ark. (14))

ve gelişmeyen ratlar olarak iki gruba ayrılmış ve üretradan alınan doku örnekleri westernblot, real-time PCR ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenerek sonuçlar raporlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 14 rat kontinans iken, 10 ratta stres üriner inkontinans tespit edilmiştir. Her iki grup rat için yaklaşık 4000 gen bölgesi analiz edilmiş ve 9 süper gen ailesinden (apoptozis, nöron ilişkili, Rho A/Rho kinaz (ROK) yolu ilişkili, düz kas ilişkili, transforming growth faktör (TGF) sinyal ilişkili, wnt/Frizzled sinyal ilişkili, hücresel adezyon, hücresel metabolizma, transkripsiyonel düzenleme) toplam 42 gen bölgesinin ekspresyon oranları iki grup için farklı bulunmuştur. Real-time PCR incelemeye göre ise Smad2, Plk1 ve Rgs2 gen bölgeleri inkontinans ratlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 2).

Yine aynı dokulardan yapılan in vitro incelemelerde TGF-β maruziyetinin dokularda Smad2 protein ekspresyonunu artırdıkları ve TGF-β'nin bu yolla inkontinansda etkili olabileceği fikri ortaya çıkmıştır (Resim 1).

Bu fikirden yola çıkarak sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada, yine vajinal balon dilatasyon yoluyla hasar ve stres üriner inkontinans oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre kas dokusu miktarı, kollojen 1/3 ve retiküler lif yapılarında azalma görülürken, Smad2, TGF-β ve MMP-9 ekspresyonlarında azalma tespit edilmiştir (15).

Sonuç

Üriner inkontinans hastalığının moleküler temellerinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar, son derece kısıtlı ve az denek sayılı olmakla birlikte, moleküler biyoloji ve genetik biliminin inkontinans üzerindeki rolü tartışmasıdır. Daha çok hayvan modellerinde yapılmış ve stres üriner inkontinans üzerine yapılmış deneysel çalışmalar bulunmakla birlikte, stres inkontinans ve diğer inkontinans tiplerinin moleküler biyolojisinin aydınlatılması ve bu sayede daha modern tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için yeni ve çok denek sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Abrahams 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 International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78. [\[Crossref\]](#)
2. Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. *Am Fam Physician* 2013; 87: 543-50.
3. Holrody-Leduc JM, Tannenbaum C, Thorpe KE, Straus SE. What type of urinary incontinence does this women have? *JAMA* 2008; 299: 1446-56. [\[Crossref\]](#)
4. Frank C, Szlanta A. Office management of urinary incontinence among older patients. *Can Fam Physician* 2010; 56: 1115-20.
5. Turkeri L, Ozer A, Narter F. Moleküler Üroloji: Ürolojik Hastalıkların Moleküler Temeli. İstanbul: Üroonkoloji Derneği; 2012.p.3.
6. Van Arsdalen K, Wein AJ. Physiology of micturition and continence. Boston: Little- Brown and company, 1994.p.5-23.
7. Kinder RB, Mundy AR. Neurotransmitters. *Clinical Neuro-urology* 1991; 28: 83-92.
8. Elbadawi A. Anatomy and innervation of the vesicoürethral muscular unit of micturition. *Clinical Neuro-urology* 1991; 23: 5-23.
9. Kruse MN, Belton AL, de Groat WC. Changes in bladder and external urethral sphincter function after spinal cord injury in the rat. *Am J Physiol* 1993; 264: 1157-63.
10. Chen B, Wen Y, Zhang Z, Guo Y, Warrington JA, Polan ML. Microarray analysis of differentially expressed genes in vaginal tissues from women with stress urinary incontinence compared with asymptomatic women. *Hum Reprod* 2006; 21: 22-9. [\[Crossref\]](#)
11. Chen BH, Wen Y, Li H, Polan ML. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13: 80-7. [\[Crossref\]](#)
12. Bakircioglu ME, Sievert KD, Lau A, Lin CS, Lue TF. The effect of pregnancy and delivery on the function and ultrastructure of the rat bladder and urethra. *BJU Int* 2000; 85: 350-61. [\[Crossref\]](#)
13. Sievert KD, Bakircioglu ME, Tsai T, Dahms SE, Nunes L, Lue TF. The effect of simulated birth trauma and/or ovariectomy on rodent continence mechanism. Part I: functional and structural change. *J Urol* 2001; 166: 311-7. [\[Crossref\]](#)
14. Lin G, Shindel AW, Banie L, Deng D, Wang G, Hayashi N, et al. Molecular mechanisms related to parturition-induced stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2009; 55: 1213-22. [\[Crossref\]](#)
15. Li GY, Cui WS, Zhou F, Gao ZZ, Xin H, Liu T, et al. Pathology of urethral fibromuscular system related to parturition-induced stress urinary incontinence and TGF-β1/Smad pathway. *Mol Cell Biochem*. 2012; 364: 329-35. [\[Crossref\]](#)