

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROSEFALİ RAT MODELİNDE MEMANTİN UYGULANMASININ MESANE
DÜZ KAS REAKTİVİTESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Melih TUGAY

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin Farmakoloji ve Toksikoloji Programı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

2013

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROSEFALİ RAT MODELİNDE MEMANTİN UYGULANMASININ MESANE
DÜZ KAS REAKTİVİTESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Melih TUGAY

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin Farmakoloji ve Toksikoloji Programı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN: Prof. Dr. Tijen UTKAN

2013

ÖZET

Hidrocefali Rat Modelinde Memantin Uygulanmasının Mesane Düz Kas Reaktivitesine Etkisinin Araştırılması

Hidrocefalide mesane fonksiyon bozukluğu iyi tanımlanmıştır. Amacımız hidrocefali sıçan modelinde memantin etkisinin araştırılmasıdır.

7 günlük sıçanlara cisterna magna içine kaolin enjeksiyonu yapılarak hidrocefali oluşturuldu. Bu grubun bir kısmına memantin verilerek Hidrocefali+Memantin grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna Sham operasyonu yapıldı. Memantin+Kontrol grubu iki hafta süreyle sadece memantin aldı. On gün sonra sıçanlar dekapite edildi. Tüm mesaneler çıkarıldı. Elde edilen mesane düz kas şeritleri organ banyosunda kasılma ve gevşeme yanıtları açısından değerlendirildi.

Hidrocefali grubunda KCl mesane düz kasının kontraktıl yanıtları diğer gruplara göre azaldı. Hidrocefali grubunda muskarinik reseptör agonisti olan karbakole kasılma cevabı diğer gruplara göre arttı. Adrenerjik reseptör agonisti olan izoprenaline karşı gevşeme yanıtı hidrocefali grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak azalırken; papaverin gevşeme yanıtlarında gruplar arasında fark görülmedi.

Sonuç olarak; Hidrocefalide mesane düz kas reaktivitesi reseptöre bağımlı ve reseptöre bağımlı olmayan mekanizmalar yoluyla etkilenmiştir. Memantin hidrocefalide mesane disfonksiyonunda farmakolojik tedavi açısından önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Hidrocefali, Mesane düz kası, Memantin, Karbakol, İzoprenalin, Sıçan

ABSTRACT

Investigation of the Memantine on Bladder Smooth Muscle in Hydrocephalus Rat Model

It is now well established that hydrocephalus is associated with impaired bladder function. Our aim is to determine the effects of memantine on bladder smooth muscle in the hydrocephalus rat model.

Hydrocephalus was induced in 7-days-old rats by injection of kaolin into the cisterna magna. A group of rats with hydrocephalus received memantine called Hydrocephalus+Memantine group. Control group rats underwent a sham operation. Memantine+Control group received only memantine for two weeks. After 10 days, rats were decapitated. Each bladder was excised and BSM strips placed in an organ bath where contractile and relaxant responses were studied.

Contractile response of Bladder Smooth Muscle to KCl decreased in Control group. Increased response to muscarinic agonist carbachol was observed in the Hydrocephalus group. The relaxant response to adrenergic agonist isoprenaline was significantly decreased in the Hydrocephalus group while non receptor dependent agonist papaverine unchanged in groups.

Bladder Smooth Muscle reactivity is affected in hydrocephalus essentially by the both receptor dependent and non receptor dependent mechanisms. Memantine may be a novel target for the pharmacological treatment of bladder dysfunction in patients with hydrocephalus.

Key Words: Hydrocephalus, Bladder smooth muscle, Memantine, Carbachol, Isoprenaline, Rat

TEŞEKKÜR

Başta danışman hocam Sn. Prof Dr Tijen Utkan olmak üzere eğitimimde yardımı ve emeği geçen tım Farmakolojinin oğretim uyelerine teşekkür ederim. Tezimde yardım eden Prof Dr Volkan Etuş, Yard Doç Dr Selcen Göçmez ve Veteriner Hekim Cüneyt Özere de teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TEŞEKKÜR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÇİZELGELER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Hidrosefali	1
1.1.1. Hidrosefalili Çocuklarda Mesane Sorunları	2
1.2. Mesanenin Anatomi ve Fizyolojisi	3
1.2.1. Mesanenin İşeme Fizyolojisi	8
1.2.2. Nörojen Mesane	9
1.2.3. Patofizyoloji	9
1.2.4. Kontraktil Mesaneler	11
1.2.5. İntermediate Mesaneler	11
1.2.6. Akontraktil Mesaneler	12
1.3. Memantin ve Glutamat	14
1.3.1. Glutamik asid ve NMDA reseptörleri	14
1.3.1.1. İyonotropik glutamat reseptörleri	14
1.3.1.2. Metabotropik Reseptörler	16
1.3.2. Memantin	17
2. AMAÇ VE KAPSAM	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Modelinin Oluşturulması	19
3. 2. Mesane Düz Kas Şeritlerinin İn Vitro Deneylere Hazırlanması	20
3.2.1. KCl Kasılma Yanıtları	20

3.2.2. Karbakol Kasılma Yanıtları	20
3.2.3. İzoprenalin Gevşeme Yanıtları	21
3.2.4. Papaverin Gevşeme Yanıtları	21
3.3. Deneylerde Kullanılan Besleyici Solusyonlar ve İlaçlar	21
3.4. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Değerlendirme	21
4.BULGULAR	23
4.1. KCl Kasılma Yanıtları	24
4.2. Karbakol Kasılma Yanıtları	26
4.3. İzoprenalin Gevşeme Yanıtları	29
4.4. Papaverin Gevşeme Yanıtları	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	40
8. ÖZGEÇMİŞ	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- BOS: Beyin omurilik sıvısı
NMDA: N-metil D-Aspartat
NO: Nitrik oksid
VIP: Vazoaktif intestinal peptid
ATP: Adenozin trifosfat
P2X1:Pürinerjik reseptör 1
P2X3: Pürinerjik reseptör 3
VR1: Vanilloid reseptörleri
Ach: Asetilkolin
sGC: çözüner guanilat siklaz
IP3: İnozitol trifosfat
PLC: Fosfolipaz C
DAG: diaçilgliserol
SR: Sarkoplazmik retikulum
PKC: Protein kinaz C
MLC: Miyozin hafif zincir
CIC: Kalsiyumun neden olduğu kalsiyum salınımı
AMP: Adenosin monofosfat
mGlu: Metabotropik glutamat reseptörleri
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
CA2: Cornu Ammonis Area 2
CA3:Cornu Ammonis area 3
TNF: tumör nekrozis faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.2.1. Mesanenin şematik çizimi

Şekil 1.2.2. Mesanede hücreyel sinyal yolağı şematik çizimi

Şekil 1.2.3. Mesane düz kas kontraksiyonlarının M_3 reseptörler aracılığıyla aktivasyonunun sinyal yolağının şematik gösterilmesi

Şekil 1.3.1. Glutamatın NMDA reseptörü

Şekil 4.1. T2 ağırlıklı DRIVE koronal imaj. Normal ventriküler konfigürasyonun izlendiği kontrol grubuna ait sıçan

Şekil 4.2 T2 ağırlıklı DRIVE koronal imaj. Belirgin ventriküler dilatasyon izlenen hidrosefali grubuna ait sıçan

Şekil 4.1.1. İzole mesane düz kas şeritlerinde 80 mM KCl ile elde edilen Yanıtlar

Şekil 4.1.2 İzole mesane düz kas şeritlerinde KCl kasılma yanıtları

Şekil 4.2.1. İzole mesane düz kas şeritlerinde kümülatif karbakol (10^{-8} - 10^{-4} M) yanıtları

Şekil 4.2.2. İzole mesane düz kas şeritlerinde karbakol konsantrasyon-yanıt eğrisi

Şekil 4.3.1. İzole mesane düz kas şeritlerinde karbakol (10^{-7} - 3.10^{-7} M) ile önkasılma oluşturulduktan sonra kümülatif olarak ilave edilen izoprenalin (10^{-8} - 10^{-4} M) gevşeme yanıtları.

Şekil 4.3.2. İzole mesane şeritlerinde izoprenalin konsantrasyon-yanıt eğrisi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Mesane düz kas şeritlerinde KCl, karbakol (g/g), izoprenalin ve papaverin (% karbakol)'ün E_{maks} değerleri

Tablo 4.2. Mesane düz kas şeritlerinde karbakol, izoprenalin PD_2 (-log M) değerleri

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Hidrocefali terimi beyin-omurilik sıvısının (BOS) üretim, sirkülasyon ve emilimindeki bozukluklar sonucunda ventriküllerin genişleyerek kafatasını genişletmesi ve beyin üzerinde basınç artışı ile hasar oluşturmasıdır (Macnab., 1965, Scarff., 1965, Paine., 1967, Pollay M., 1977, Symss et al., 2013). Çeşitli patolojik durumlarda hidrocefali gelişerek klinik belirtilere yol açar (Oi et al., 2011).

Hidrocefalili hastalarda mesane fonksiyonel bozukluklarına sık rastlanır (Ab et al., 2004) (de Jong et al., 2008). Hidrocefalili çocuklarda mesane fonksiyonel bozukluklarının etyolojisi tam belirlenememiştir. Normal basınçlı hidrocefalide, spina bifidalı hastalarda ve daha birçok hidrocefaliye sebep olan patolojilerde hastalarda inkotinans, sıkışma gibi klinik şikayetler ortaya çıkmaktadır (Black et al., 1985) (Buyse at al., 1995) (Verpoorten et al., 2008). Bu hastaların mesane fonksiyonları araştırılırken yapılan ürodinamik incelemelerde mesanedeki birçok parametrenin bozulduğu tespit edilmiştir (Holzbeierlein et al., 2000). Bu durum aslında mesane düz kas reaktivitesinin bozulduğunu göstermektedir. Klinik olarak bilinen bu durum daha önce hidrocefali oluşturulmuş ratların mesane düz kasında da gösterilmiştir (Tugay et al., 2008).

Memantin glutamat reseptörlerinden NMDA reseptör kanallarını bloke ederek nöron içerisine fazladan kalsiyum girişini engelleyerek nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir. Alzheimer başta olmak birçok sinir sistemi hastalığında (demans, Parkinson) klinik olarak kullanılmakta olan bir ilaçtır (Parsons et al., 1995, Lipton 2007). Daha önceki çalışmamızda hidrocefali oluşturulmuş sıçan modelinde özefagus ve mide düz kas reaktivitesindeki değişikliklerin memantin kullanılmasıyla düzeldiği tarafımızdan gösterilmiştir (Bektaş et al., 2008). Bu değişikliklerin nörojen mesane patolojisinde etkili olabileceğinden yola çıkarak bir reseptör antogonisti olan memantin hidrocefali oluşturulmuş sıçan modelinde mesane düz kas reaktivitesine etkisini araştırmayı amaçladık.

1.1. Hidrocefali

Hidrocefali terimi, BOS üretim, sirkülasyon ve emilimindeki dengesizlikler sonucunda ventriküllerin genişlemesi ve kranyum içinde BOS birikmesi olayını ifade etmek için kullanılır. Genel popülasyonda konjenital hidrocefali sıklığı 1000 canlı doğumda 0.9-1.8 (0.2-4) olup, konjenital anomaliler ile birlikte görülme sıklığı daha fazladır (Millhorat

1996, McAllister 2012, Del Bigio 2004). Hidrosefali oluşturan nedenler oldukça iyi bilinmesine karşın, merkezi sinir sisteminde oluşan patolojik ve dinamik değişikliklerin, geniş kapsamlı incelenebilmesi amacıyla çeşitli hayvan modellerinde hidrosefali oluşturulmaya çalışılmıştır. Bilinen ilk deneysel hidrosefali modeli 1900'de Burr ve McCarthy tarafından kedi yavrularının lateral ventriküllerine çeşitli iritan solüsyonlar (adrenal bez ekstresi, idrar, dilüe hidroklorik ve karbolik asit) verilerek oluşturulmuştur (Hochwald 1985). Kaolinin sisterna magna içine verilmesi ile oluşturulan hidrosefali modelinin değişik modifikasyonları uygulanmıştır (Brinker et al., 1992, Page et al., 1982, Mc Allister et al., 1991, Nakamura et al., 1983). Bu maddeler, araknoid granülasyonlarda inflamatuvar bir cevap oluşturarak, fibröz materyal birikimiyle BOS emiliminin bozulmasına ya da mekanik olarak BOS akımının engellenmesine neden olmaktadır.

Deneysel modellerde, hidrosefali oluşumunu değerlendirmek amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar neonatal ve kraniektomili deneklerde ultrasonografi, diğer deneklerde ise bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, izotop veya metrizamid ventrikülografisi ve sisternografidir (Braun et al., 1997, Coşan et al., 2002).

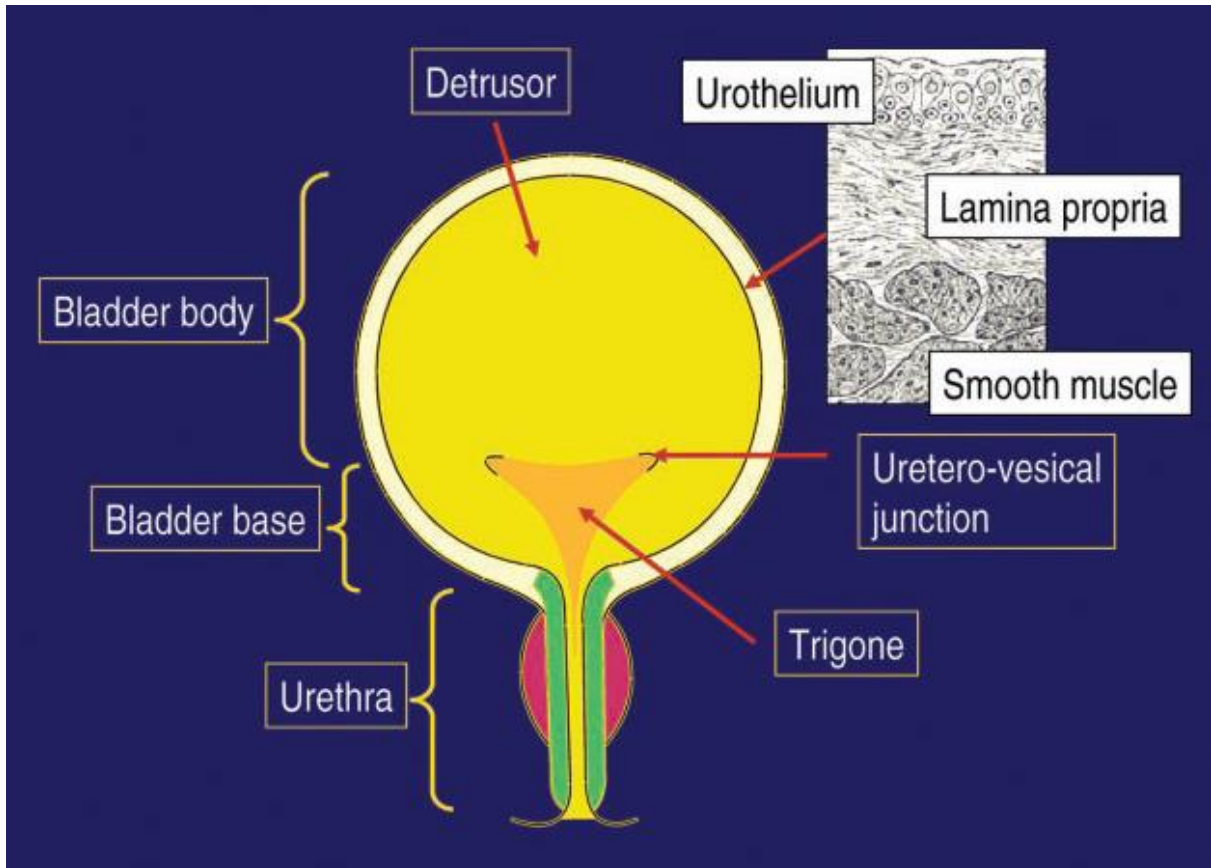
Deneysel ve klinik hidrosefalide yapılan ayrıntılı incelenmeler göstermiştir ki, hidrosefalik süreçte klinik, morfolojik, histolojik, ultrastrüktürel, metabolik, biyokimyasal ve dinamik birçok değişiklik oluşmaktadır (Mc Allister et al., 1985). Serebral nörotransmitter mekanizmalarının hidrosefaliden önemli ölçüde etkilendikleri bilinmektedir.

1.1.1 Hidrosefalili Çocuklarda Mesane Sorunları

Hidrosefalili çocuklarda görülen en önemli sorunlardan biri mesane fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak gelişen vezikoureteral reflü, uretero hidronefroz ve idrar kaçırmasıdır (Kataria et al., 1997). Mesane çalışmasının bozukluğuna bağlı olarak gelişen üst üriner sistem dilatasyonu üzerine binen kronik infeksiyonlarla birlikte kronik böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır. Bu hastaların büyük bölümünü oluşturan spina bifida grubu olmaktadır. Özellikle bu grup hastada idrarını hissetmediği için hastalar sürekli idrar kaçırmakta ve idrarı boşaltmak için en sık uygulanan yöntemlerden biri olan temiz aralıklı kateterizasyon infeksiyonlara olan maruziyeti daha artırmaktadır. Bu hastalarda genellikle mesane fonksiyonel olarak kontrakte, hiç gevşemeyen içindeki basıncı oldukça yüksek ve kapasitesi düşüktür. Bazı hastalarda ise kapasitesi çok artmış fakat kontraktilesi hiç bulunmayan mesane ile de karşılaşılmaktadır. Bütün bu sorunların mekanizmasında

mesane düz kasının innervasyonu, nöromodülasyonu ve buna bağlı düz kas reaktivitesinin bozulması yer almaktadır. Bizde çalışmamızda henüz nasıl etki yaptığını bilmediğimiz memantinün düz kas reaktivitesine olabilecek olumlu etkilerinin varlığını araştırmak amacıyla yaptık.

1.2. Mesane Anatomi Ve Fizyolojisi



Şekil 1.2.1: Mesanenin şematik çizimi (Andersson et al., 2004)

Böbreklerde renal parenkim tarafından oluşturulan idrar toplayıcı sistem tarafından üreterler aracılığıyla mesaneye gönderilir. Mesane anatomisi oldukça komplike bir fizyolojik işlevi üstlenmektedir (Yeung et al., 2010). Üreterovezikal bileşke mesanenin musküler ve submukozal katmanları arasında 1-2 cm'lik oblik geçiş bölümüdür. Mesane içi basıncın arttığı durumlarda submukozal üreteri sıkıştırarak idrarın geriye kaçmasını önler. Mesane içi basınç yüksekliği sürekli olduğunda ise, idrarın mesane içine boşalmasını engeller. Temel işlevi idrar biriktirmek olan mesane detrüsör ve trigon olmak üzere iki

farklı kas tabakasından oluşur. Detrüsörün birbirlerini serbestçe çaprazlayan düz kas demetleri, mesane boynunda dairesel özellik olarak fonksiyonel bir sfinkter özelliği kazanır. Mesane trigonu, üreterlerin giriş deliklerinden mesane boynuna uzanır. Derin trigon detrüsör düz kasının, yüzeysel trigon ise üreter kas tabakasının uzantısıdır. Her iki cinste de mesane boynu kasları ile üretranın başlangıcı arasında belirgin bir sınır yoktur. İnternal sfinkter mesaneden uzanan sirküler düz kas lifleri ile bağ dokusundan oluşur. Aslında gerçek bir anatomik sfinkter olmayıp, mesane boynu ile proksimal üretranın birleşim yeridir. Düz kas lifleri submukozal olarak üretra boyunca uzanır ve dış sfinkter yapısına katılır. Dış sfinkter istemli kontrol altında olan çizgili kas liflerinden oluşur ve yavaş kasılan liflerin oranı yüksektir.

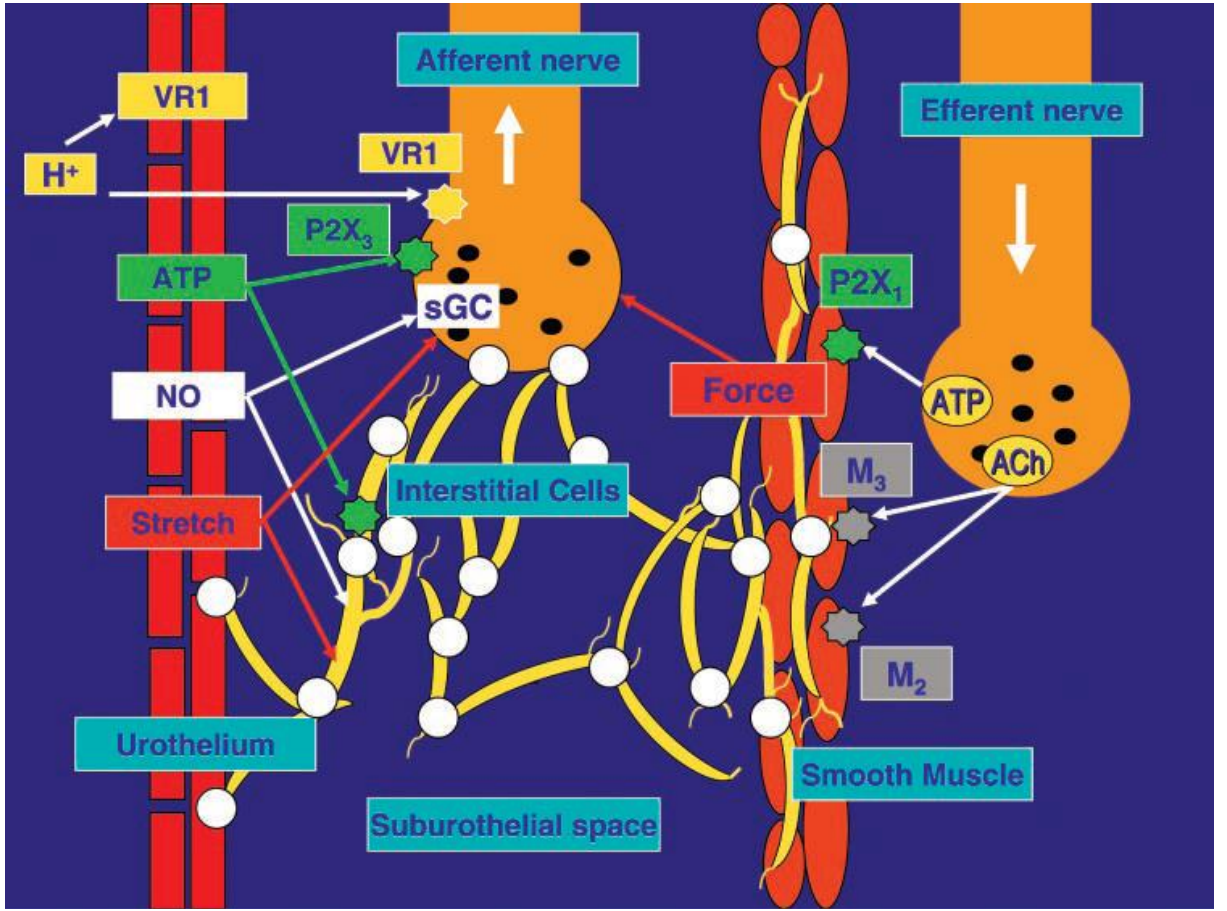
Alt üriner sistemin nöroanatomisi periferik innervasyon ve bunu kontrol eden santral sinir sistemini kapsar. Periferik innervasyon parasempatik, sempatik ve somatik bileşenlerin eşgüdümü ile sağlanır. Mesanenin parasempatik innervasyonu sakral 2-4 segmentlerinin, intermediolateral gri maddesinde yerleşik detrüsör çekirdeğinden başlar. Preganglionik lifler pelvik sinirler içinde uzanır ve detrüsör kas liflerinin hemen yakınında ya da içinde yer alan ganglionlarda sinaps yapar. Kısa postganglionik lifler düz kas kolinerjik reseptörlerine ulaşır ve detrüsörü kasar. Sempatik lifler ise torakal 10 ile lomber 2 segmentleri arasında, intermediolateral gri maddede yerleşik otonom çekirdekten başlar. Kısa preganglionik lifler lomber paravertebral ganglionlarda sonlanır. Uzun postganglionik lifler hipogastrik pleksus içinde uzanarak mesane ve üretradaki alfa ve beta adrenerjik reseptörlere ulaşır. Sonuç olarak detrüsörü gevşetir, mesane boynu ve iç sfinkteri kasarak idrarın depolanmasını sağlar (Yeung et al., 2010, Andersson et al., 2004)).

Mesanenin somatik innervasyonu sakral 1-3 ön boynuz ventrolateral bölge lamina IX'da yerleşik Onufrowicz çekirdeği ve sakral 2-4 lamina VII'de yerleşik pudental çekirdekten başlar. Somatik efferent lifler pudental sinir içinde uzanarak pelvik taban kasları, perine ve dış sfinkteri kasar. Mesane ve proksimal üretradan gelen afferent yollar, başlıca pelvik visseral sinirler, az miktarda da sempatik lifler içeren hipogastrik sinirler tarafından santral sinir sistemine taşınır. Distal üretra ve perineden kalkan afferent uyarılar ise pudental sinirler yoluyla iletilir. Pelvik sinirler içinde seyreden afferent lifler gerilmeye duyarlı olan ince miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşur. A-delta liflerinin aktive olması için gerekli mesane içi eşik basınç yaklaşık 5-15 mmHg'dır. Bu eşik sistometri sırasında hissedilen ilk doluluk hissini oluşturur. Günümüze dek mesanede çok sayıda nörotransmitter varlığı saptanmıştır. Bunlar arasında asetilkolin, noradrenalin, nitrik oksit (NO), vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), endojen opioid peptidler ve

nöropeptid Y sayılabilir. Bazılarının işlevi çok iyi bilinsede bazıının işlevi tam olarak bilinmemektedir.

Otonom sinir sisteminin işlevleri merkezi sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sakral işeme merkezi inen yollar tarafından modüle edilir. Mezensefalonda ve ponsun anteriorunda yerleşik olan pontin işeme merkezi, detrüör ve sfinkter aktivitesinin koordinasyonunda görev alır (Yeung et al., 2010). İşeme merkezinin uyarılması sonucunda sfinkter EMG aktivitesinde belirgin azalma ve mesanede kasılma görülür. Suprapontin lezyonlarda detrüör hiperrefleksi görülürken infrapontin lezyonlarda bu merkezin koordinasyonu ortadan kalktığından detrüör sfinkter dissinerjisi (detrüör kasılırken sfinkterin de aralıklı olarak kasılması) görülür. Serebral korteksin işeme üzerinde net etkisi inhibisyon biçimindedir. Singulat ve frontal korteksten inen yollar işeme eşiğini yükseltir. Sfinkter tonusu giderek artırılarak istemli kontrol sağlanır. Bazal ganglion işlev bozukluklarında (örn, Parkinson hastalığı) üst merkezlerin inhibisyon görevi etkilendiğinden, detrüör hiperrefleksi görülür. Serebellumun pelvik taban kas tonusunun korunması, periüretal çizgili kas gevşemesi ile mesanenin boşaltılmasının koordinasyonuna etkili olduğu bilinmektedir (Yeung et al., 2010).

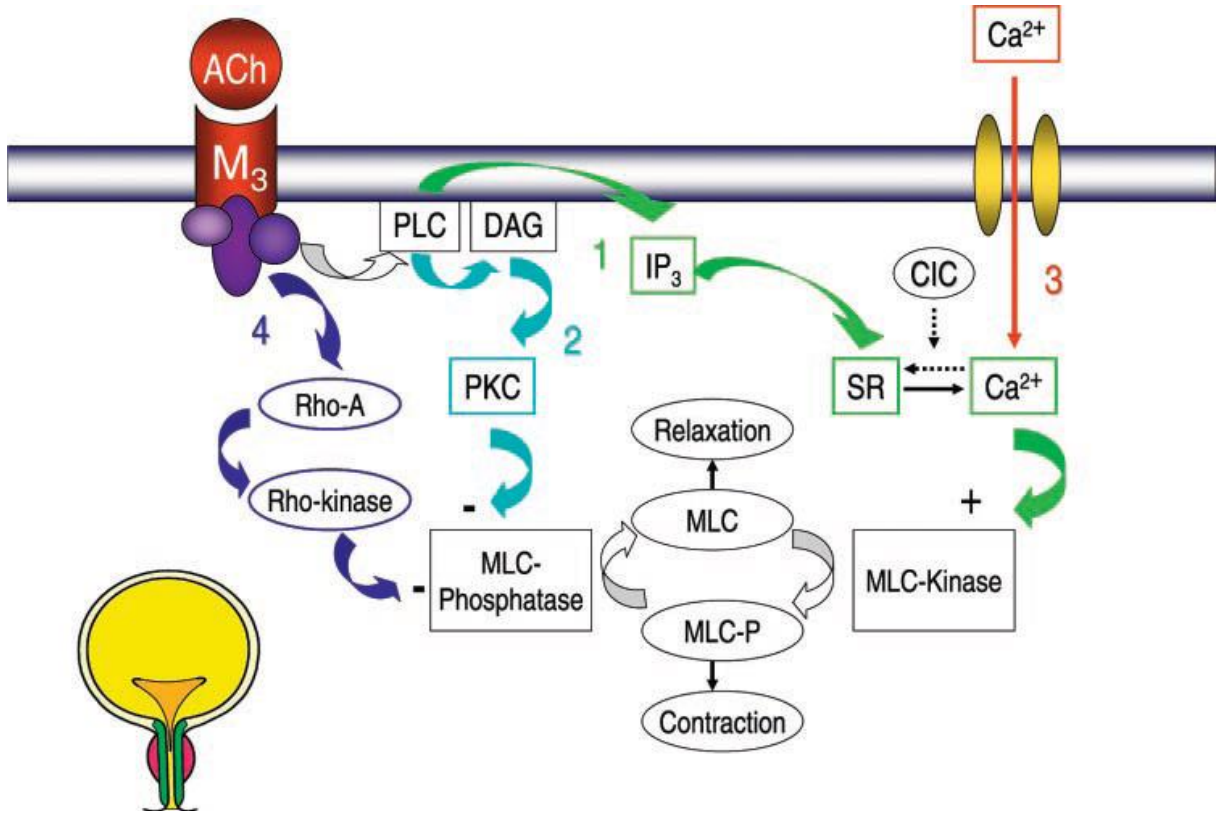
Mesanenin nöral kontrolünde pek çok hayvan türünde kolinerjik ve nonadrenerjik nonkolinerjik mekanizmalar rol oynar (Şekil 1.2.2).



Şekil 1.2.2: Mesanede hücresel sinyal yolağı şematik çizimi. (Andersson et al., 2004)

Asetil kolin mesane düz kasının kasılmasına yol açar. Bu kontraksiyonlar kolin esteraz inhibitörleri ile artırılır atropin ile ortadan kaldırılır ve bu durum kontraksiyonlara muskarinik reseptörlerin stimülasyonunun aracılık ettiğini gösterir (Callahan et al., 1981). Detrüsör düz kası muskarinik reseptörlerin tüm alt tiplerinin içermekle birlikte M_2 ve M_3 alt tiplerinin kontraksiyondan özellikle sorumlu olduğu bildirilmiştir (Sigala et al., 2002). Bu reseptörler G proteinleri ile kenetlenmişlerdir. M_3 reseptörler $G_{q/11}$ reseptörleri ile kenetlenmiştir, fosfoinozid hidrolizini aktive ederler ve intrasellüler kalsiyumun mobilizasyonuna neden olurlar. M_2 reseptörler ise pertussis toksinine duyarlı $G_{i/o}$ ile kenetlenmişlerdir adenilil siklaz aktivitesinin inhibisyonuna neden olurlar (Caulfield et al., 1998). Jezior ve arkadaşları ise detrüsör düz kasının muskarinik reseptör aktivasyonunun hem nonselektif katyon kanallarını hemde Rho-Kinaz aktivasyonunu içerdiğini bildirmişlerdir (Jezior et al., 2001). Nakamura ve arkadaşları karbakolün sıçan mesane düz kasında sarkoplazmik

retikulumdan M_3 reseptörler ve inozitol trifosfat (IP_3) aracılığı ile hücre içinden kalsiyum salınmasına neden olduğu bunun kalsiyum kanallarını aktive ettiğini göstermişlerdir (Nakamura et al., 2002). Genel olarak M_3 reseptörlerin normal işeme kontraksiyonlarından sorumlu esas reseptörler olduğu kabul edilmektedir. Normal detrusör düz kasında M_2 reseptörlerin fonksiyonel rolleri daha az bilinmektedir (Şekil 1.2.2). Muskarinik reseptör fonksiyonlarının mesanenin çeşitli ürolojik hastalıklarında değiştiği bildirilmiştir. Bunlar mesane akım tıkanıklıkları, nörojenik mesane, detrusör over aktivite ve diabetdir. Fakat bu patolojilerde mesane detrusör fonksiyonlarındaki değişikliklerin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir (Gup et al., 1989). Örneğin mesane çıkış tıkanıklıklarında kolinerjik fonksiyonlarının değiştiği asetil koline karşı supersensitivite geliştiği tespit edilmiştir (Gosling et al., 1986, Sibley, 1987, Speakman et al., 1987). Bunun parsiyel denervasyonun bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Nörojenik mesanede German ve arkadaşları hem muskarinik reseptör stimülasyonu hemde KCl ye karşı supersensitivite tespit etmişlerdir (German et al., 1995). Benzer olarak işeme disfonksiyonu olan diyabetli hastalarda nörojenik detrusor overaktivite ve muskarinik reseptörlere karşı supersensitivite bildirilmiştir (Kaplan et al., 1995). Benzer şekilde diyabetik hayvanlarda artmış asetil kolin cevaplarının M_3 reseptör upregulasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Hashitani et al., 1996). Fakat bu reseptör değişikliklerinin diyabetik hastalardaki fonksiyonel mesane hastalıkları için ne anlama geldiği tam olarak bilinmemektedir.



Şekil 1.2.3: Mesane düz kas kontraksiyonlarının M₃ reseptörler aracılığıyla aktivasyonunun sinyal yolağının şematik gösterilmesi (Andersson et al., 2004)

Sıçan mesanesinde gevşeme izoprenalinin gevşeme cevaplarına hem β_2 hem de β_3 adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği bilinmektedir (Iizuka et al., 1998, Longhurst et al., 1999). β_3 adrenerjik reseptör agonistlerinin in vitro olarak ve detrüsör over activated hayvan modellerinde gevşetici etkileri gösterilmiştir (Igawa et al., 2001, Kaidoh et al., 2002, Morita et al., 2000, Yamanishi et al., 2002, Woods et al., 2001, Andersson et al., 2001). Bu çalışmalarda detrüsör over activitesinde adrenerjik beta reseptör aracılı gevşeme yanıtlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Beta adrenerjik reseptör agonistlerinin adenilil siklazı stimüle ederek cAMP düzeylerini yükselttiği ve protein kinaz A yı aktive ederek biyolojik etkilerini oluşturdukları bilinmektedir. Nakahira ve arkadaşları kobaylarda izoprenalinin spontan aksiyon potansiyelini önlediği ve protein kinaz aktivasyonu ile kalsiyum akımını önlediğini bildirmişlerdir (Nakahira et al., 2001).

1.2.1. Mesanenin İşeme Fizyolojisi

Normal miksiyon, duysal bilgi mesanenin dolduğunu iletteğinde, fiziksel ve sosyal olarak uygun bir zamanda istemli olarak geręekleřir. İşeme depolama evresi ve boşaltma evresi olmak üzere iki evrede incelenebilir (Nijman 2010). Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarı ve baskılanan parasempatik uyarı yolu ile mesane içi basınę düşük tutulur. Üretral sfinkter EMG aktivitesi giderek artar. Normal bir mesanede mesane içi basınę 0-6 cm H₂O olup, dolum sırasında 15 cm H₂O'yu aşmamalıdır. Mesane duvarının kompliyansı 10 cm H₂O'ya dek yeterli olur. Sıkışma hissi ile birlikte detrusörü gevşeten, sfinkteri kasan refleks yollar aktive olur. Normal mesane kapasitesi yaşa göre değişkenlik gösterir. Ayrıca mesane idrarla dolumu sırasında hacmi giderek artarken basıncı aynı oranda artmaz. Depolama evresinde düşük mesane içi basınęlarda hipogastrik-pudental (sempatik) sinirler, yüksek mesane içi basınęlarda (>15 cmH₂O) pelvik-pudental sinirler aracılığı ile detrusörün refleks inhibisyonu sağlanır. Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite ara nöronlar tarafından baskılanabilir. Kalın somatik duysal lifler ile ince mesane afferentleri arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur. Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür. Üretral sfinkter EMG aktivitesi kesilir ve sfinkter basıncı düşer. Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik aktivite inhibe olur, parasempatik yolaklar aktive olur ve sonuğta detrusör kasılır. Normal detrusör basınęları kadında 30 cm H₂O'nun altında, erkekte 30-50 cm H₂O arasındadır (Nijmann, 2010). İşeme sırasında karın içi basınęta artış olmamalıdır. Normal maksimum akım hızı 15-20 ml/sn olup hiçbir yaş grubunda 10ml/sn altında olmamalıdır. Normalde işeme sonrası rezidüel idrar kalmamalıdır.

1.2.2. Nörojen mesane

Nörojen mesane, mesaneyi innerve eden sinirleri etkileyen nörolojik hastalıklar nedeniyle oluşan fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanabilir.

1.2.3. Patofizyoloji

Normal mesane ve üretra fizyolojisini anlamadan ve mesane ve üretra innervasyonu hakkında bazı bilgilere sahip olmadan, nörojen mesane patofizyolojisini anlamak mümkün değildir (Yeung et al., 2010).

Mesane motor ve duysal sinir desteğine sahiptir. Motor ađ otonom sinir sisteminden ama özellikle parasempatik sistemden beslenir. Mesaneye giden parasempatik sinir

hücreleri S2-S3-S4'ün intermediolateral hücre sütunlarından köken alır. Pregangliyonik sinir lifleri pelvik sinirlerle mesaneye taşınırlar ve pelvik pleksuslar ve post gangliyonik sinir hücreleri ile sinaps yaparlar. Trigon ve alt üreterlerin motor desteği sempatik sistem ile olur. Mesanenin sensöriyel (duysal) duyusu parasempatik(gerilme, uzama, ağrı) ve sempatik sinirlerle (ağrı, dokunma, ısı) taşınır (Yeung et al., 2010)..

Üretral sfinkter çizgili ve düz kas yapılarına sahiptir. Üretral sfinkterin çizgili kasları intrensek rhabdosfinkter olarak bilinir. Çizgili sfinkter kaslar S2-S4'den (sakral kordda Onuf nükleus olarak bilinen bir bölgeden) kaynaklanan somatik sinirlerle innerve olur. Bu lifler pudental sinir içinden üretraya aktarılır. Sfinkter düz kasları mesane boynunda sempatik sinirlerle innerve olur. Bunların hücre gövdeleri T10-L2 spinal segmentlerden uzanarak hipogastrik sinirlerle mesaneye ulaşır.

Normal mesane fonksiyonu, idrarın büyük depolama volumlerinde, mesane dolana kadar aşırı mesane doluluk hissi ya da işeme isteği olmaksızın, düşük basınç sağlanacak şekilde dizayn edilmiştir.

İşemeye başlama isteği kuvvetlendiğinde, istemli olarak ertelenebilir. İşeme sırasında mesane kasılır, eş zamanlı olarak mesane boynu ve eksternal üretral sfinkter gevşer. Böylece mesane boşalana kadar üretraya doğru tıkanıklık olmaksızın idrar akımına izin verilir. Mesane ile sfinkter karşılıklı bir ilişkiye sahiptir. Mesane dolumu sırasında mesane gevşediği zaman sfinkter kasılır. Böylece işeme kontrolü sağlanabilir. Tam tersi olarak geçici bir süre mesanenin tam boşalması için mesane kasılırken sfinkter gevşer. Mesanenin fonksiyonel bozukluklarında, üretradan idrar geçişi ve mesanede idrar depolanması değişik derecelerde etkilenir.

Mesane ve üretra fonksiyonunu koordine eden merkezler pons içinde bulunur ve pontin işeme merkezi olarak bilinir. Mesaneyi ve çizgili üretral sfinkteri innerve eden parasempatik motor liflerin hücre gövdeleri sakral kordda yerleşmiştir. Bunlar pontin işeme merkezinden gelen uyarıları alırlar. Pontin işeme merkezi mesane ile üretral sfinkterin eşgüdümlü çalışmasını sağlar. Alt üriner sistemi etkileyen nörolojik durumlarda bir overaktif veya underaktif mesane; bir overaktif underaktif üretra veya bunların kombinasyonu ortaya çıkar. Mesane ve sfinkter fonksiyonu arasındaki denge mesane içi basıncı ve mesane boşalmasının etkililiğini belirleyecektir. Bu iki faktör (basınç ve volüm) hastalarda semptomların etkisini, yüksek intrarenal basınç riskini ve sonraki oluşabilecek renal hasar durumunu saptayacaktır. Böylece siz nörojen mesaneli bir hasta görüldüğünde bu hastanın mesanesinin ne kadar iyi boşaldığı ve mesane içi basıncının ne kadar olduğu tahmin edebilir.

Mesane ve sfinkter fonksiyonu arasındaki dengenin bozulması basitçe 3 tip mesane disfonksiyonuna (kontraktil, intermediate ve akontraktil) yol açar (Yeung et al., 2010).

1.2.4. Kontraktil mesaneler

Mesane çıkım obstrüksiyonu olmadığı sürece, yeterli kuvvet ve sürede mesanenin boşalmasını sağlayacak şekilde kontrakte olabilirler. Mesane çıkış obstrüksiyonu bir over aktif sfinkter yoluyla olabilir. Pontin işeme merkezinin sakral spinal kord ile ilişkisi kesilmiş hastalar (klasik örnek spinal kord yaralanması) mesane ile üretral sfinkter arasındaki eşgüdümü kaybederler. Mesane kontrakte olduğunda üretral sfinkterde kasılır. Bu durum detrusor eksternal sfinkter dissinerjisi olarak bilinir. Bazı hastalar kapalı bir sfinktere karşı şiddetle kasılan bir mesaneye sahiptir. Bu hastaların mesaneleri tam boşalmaz ve çok yüksek mesane içi basınçları ortaya çıkar. Bir sonraki adımda da intrarenal basınçlar yükselir (Yeung et al., 2010). Pons üzerindeki lezyonu olan hastalarda (örneğin bir serebrovasküler olay gibi) yani ponsu ve pons ile sakral kord arasındaki bağlantı normal olan hastalarda mesane çıkım obstrüksiyonu bulunmaz. Böylece bu hastaların mesaneleri çok overaktiftir (hiperaktif tendon refleksleri ve hiperrefleksif mesane kasları spastisitesi gibi). Ancak üretral sfinkterleri normaldir. Bu hastaların mesaneleri güçlüce kasıldığında, normal çalışan sfinkterler mesanedeki basınca dayanamaz ve idrar kaçırma olur. Bu durum pons üzerindeki serebrovasküler olaya sahip hastalarda olur.

1.2.5. Intermediate mesaneler

Bu tip mesaneler kontraktil aktivite sergilerler. Ama bu daha çok atrial fibrilasyondaki atriumun kasılmasına benzer ve mesane boşalmasını sağlamak için gerekli mesane kontraksiyonlarının oluşmaması ile sonuçlanır. Bazı hastalar normal bir sfinkterden daha yüksek basınçlara sahip sürekli aktif bir sfinktere sahiptir. Bu nedenle direnç göreceli olarak yüksektir. Mesane dolduğunda mesane kontraksiyonları oluşması ve overaktif sfinkterin buna eşlik etmesi mesane basınçlarının giderek artmasına yol açar (Yeung et al., 2010).. Düşük kapasiteli yüksek basınçlı denilen mesane düşük kompliyans gösterir. (Normal mesane yüksek kompliyansa sahiptir. Böylece yüksek miktarlarda idrarı düşük basınç ile biriktirebilir). Bu durumda böbrekler yüksek intra renal basınç riski altındadır. Son olarak mesane basıncı sfinkter basıncını aşar ve kişi idrar kaçırmaya başlar. Bazı hastalar böylece

hem obstrüktif hemde yetersiz bir sfinktere sahiptir. Bunun sonucu olarak hem renal hasarlanma riski yüksektir hemde inkontinans gözlenir.

1.2.6. Akontraktıl mesaneler

Bu tip mesaneler ya aktivite göstermezler ya da az bir aktiviteye sahiptir. Mesane dolarken basınçlar düşük kalır. Hastalarda idrar retansiyonu gelişir. Yüksek mesane volümlerine ulaşıldığında üretral sfinkter biraz idrar kaçağına izin verir. Bu durum taşma inkontinansıdır.

Bu sınıflandırma sistemi basittir. Dahada önemlisi hastaya böbreklerinin risk altında olup olmadığı, onları korumak için ne yapması gerektiği, inkontinansının altında yatan olası mekanizmaların ne olduğu ve kontinansını sağlamak için kendisine nasıl yardım edilebileceği söylenebilir (Yeung et al., 2010). Her şey mesane basıncı ve volümü çevresinde döner. Ultrason ile mesane ve böbreğin görüntülenmesi mesane basınçlarının ne olabileceği konusunda fikir verir. Örneğin; mesanede birkaç yüz mililitre idrar varlığında, bilateral hidronefroza mevcutsa mesane içi basıncının yüksek olduğu ve sfinkterinde çeşitli derecelerde obstrüktif olabileceği sonucu çıkarılabilir. Eğer gerekliyse ürodinamik değerlendirme ile mesane dolumu sırasındaki basınçlar ölçülerek; ayrıca mesanenin ve özellikle eksternal sfinkter ile mesane boynunun eşzamanlı X-ray taraması ile işeme sırasında basınç ve akımlarının ölçülmesi ile tanı doğrulanır.

Bu sınıflandırma sistemi ürodinamik bir bakıştır. Nörojen mesaneler asıl neden olan lezyon hakkında bilgi verebilir (Yeung et al., 2010).. Sinir sisteminin motor liflerinin etkilendiği inme veya diğer nörolojik durumlar ne alt ne de üst motor nöron olarak tanımlanabilirken; bir nörojen mesane üst motor nöron tipi ya da alt motor nöron tipi olarak sınıflanabilir. Bu sınıflandırma lezyonun düzeyi temel alındığında beklenen bir üretral sfinkter fonksiyonu ve mesane tipine bağlı olarak faydalıdır. Bir üst motor nöron tipi lezyonda defekt beyin ile spinal kordun ön boynuz hücreleri arasındadır. Bundan dolayı spinal kordda (en azından sakral kord seviyesinin üzerinden; sakral kord mesanenin ve çizgili üretral sfinkterin motor nöronlarının bulunduğu yerdir) veya beyinde meydana gelen herhangi bir yaralanmada üst motor nöron tipi mesane (veya üretra) olacaktır. Alt motor nöron tipi defektler ön boynuz hücreleri ile innerve edilen periferik organ arasındadır. (Alt motornöron hücre gövdeleri ön boynuz içinde uzanır). Örneğin rektum veya uterus cerrahisi sırasında pelvik sinirlerde hasarlanma olabilir. Bu durumda bir alt motor nöron tipi mesane ortaya çıkabilir.

Üst motor nöron lezyonları hiperaktif tendon refleksleri ve iskelet kası spastisitesine yol açar. Üst motor nöron tipi mesane dolum sırasında devamlı yükselen basınç profili yada hiperrefleks kontraksiyonlar gösteren bir mesane olacaktır. Alt motor nöron lezyonlarında derin tendon reflekslerinin kaybı ve iskelet kası flaksitesi görülür. Alt motor nöron tipi mesane underaktiftir. (Mesane dolarken herhangi bir basınç artışı izlenmeyen; hasta işemeyi istediğinde kasılmayan bir mesane).

Bu kurallar genellikle doğru iken, daima geçerli değildir. Torakal ve servikal spinal kord yaralanmalı (üst motor nöron tipi lezyonları) bazı hastalar flask akontraktıl mesaneye sahiptir. (Bunların bir alt motor lezyonu ile ortaya çıkması beklenir). Bu klinik gözlem bazı kombine spinal kord yaralanması olan vakalarda bir hipotez ortaya çıkarmıştır. Belirgin servikal veya torakal spinal kord yaralanmalı hastalarda üst motor tipi lezyonlarla kombine olmuş sakral kord lezyonu sakral kordun herhangi bir yaralanmasında (yani alt motor nöron hücre gövdelerinin yaralanması) alt motor nöron tipi lezyonlar olur. Bu da üst motor nöron tipi lezyonların ortaya çıkmasını önler.

Nörojen mesaneli bir hastanın inkontinans ya da renal yetmezlik riski taşıyan yüksek intrarenal basınç gibi üriner semptomların hangisine sahip olup olmayacağı mesane ve sfinkter aktivitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Overaktif mesaneli ve zayıf sfinkterli bir hasta idrar kaçıracaktır. Yüksek mesane basınçlarında fazla miktarda sızıntı olacağından hiçbir zamanla anlamlı miktarda idrar retansiyonu gelişmez. Dolayısıyla böbrekleri tehlikede değildir. Overaktif mesaneli ve sfinkterli hastalarda yüksek mesane basınçları gelişir, fakat sfinkterler sızıntıyı durduramaz. Buna rağmen kaçırımlar arasındaki sürekli yüksek basınç intrarenal basınç artışına ve renal yetmezliğe yol açar. Aktif sfinkterli ve düşük mesane basınçlı hastalar en azından normal mesane volümlerinde işeyemezler. Bu mesaneler sfinkter basıncını aşana kadar dolarlar (Yeung et al., 2010).. Bu aşamada idrar kaçağı izlenir. Bu basınçlar böbreğe geri basınç oluşturacak kadar yüksek değildir. Sonuç olarak zayıf sfinkterli ve düşük basınçlı mesanelerde orta derecede idrar retansiyonu olur. Ancak mesaneye ek bir stres oluşturulursa (öksürürken ya da tekerlekli sandalyeden transfer yapılırken) idrar kaçağı oluşabilir.

İşeme denemesi veya işeme sonrası rezidü idrar varlığı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilir. İdrarın antegrat olarak yeterli derecede akımı (idrar kesesinin tam boşalması) üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesinde major bir faktördür. Bundan dolayı eğer mesane tam olarak boşaltılamıyorsa enfeksiyon gelişme riski vardır.

Nöropatik hastalar 3 temel problemle yüzyüzedir. Sıkışma ve inkontinans gibi üriner semptomlar; yüksek intrarenal basınç ve takiben renal yetmezlik olasılığı; yetersiz antegrat

ıdrar akımı nedeniyle oluşabilecek tekrarlayan üriner enfeksiyonlar. İnkontinans çok can sıkıcı bir durumdur. Ancak yüksek mesane basınçları ile enfekte idrarın intrarenal reflüsü özellikle hasarlanmaya yol açabileceğinden, tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi ve renal fonksiyonların korunması önceliklidir.

Daha uzun dönemde nörojen mesaneli hastalarda böbrek ve mesane taşı gelişme riski de vardır. Kronik enfekte idrar, üriner staz ve kemik kalsiyumunda artmış hareketlenme ve hiperkalsiüriye yol açan immobilizasyon nedeniyle taş oluşumuna eğilim vardır.

1.3. Memantin ve Glutamat

1.3.1. Glutamik asid ve NMDA reseptörleri

Glutamat beyin ve omurilikte bulunan eksitatör bir nöromediyatördür. Glutaminden glutaminaz enzimi aracılığı ile oluşur. Beyinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Glutamat sinir terminallerindeki sinaptik geçişi yönlendirir ve nöron içine iyon geçişini kontrol eder. Nöronal yaşam, sinaptogenezis, nöronal plastisite, öğrenme-bellek üzerinde etkilidir. Nörotoksik etkileri olduğu da bilinmektedir. Glutamat düzeylerindeki artmaya neden olan patolojik durumlar eksitotoksisite ve nöron ölümüne yol açabilir .

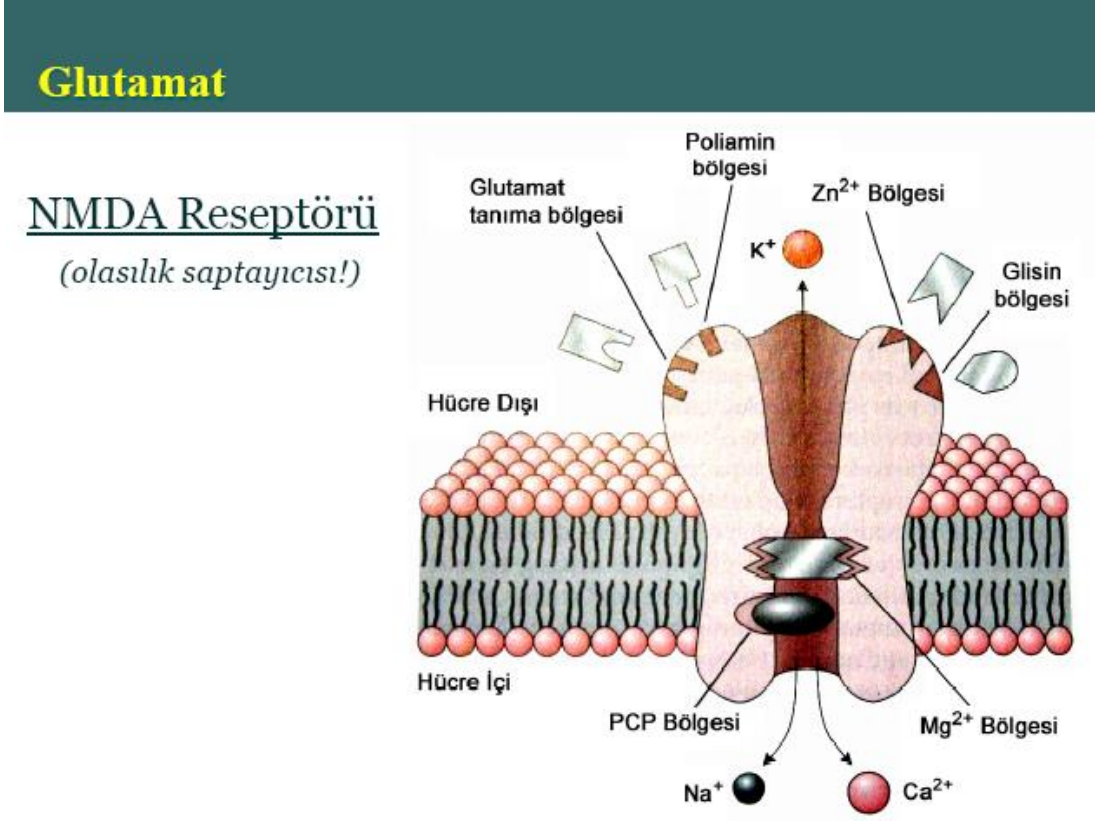
Glutamik asid veya onun iyonize şekli olan glutamat iyonu, sinir uçlarında α -oksoqlutarik asid ve glutamin ile dinamik denge halinde bulunur. Sinir ucu membranında, sinaps aralığına salıverilen glutamik asidi içeri pompalayan yüksek afiniteli bir re-uptake mekanizması vardır. Sinir ucundan glutamat salıverilmesinin Ca^{2+} 'a bağımlı olduğu gösterilmiştir.

Beyinde ve omurilikte çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlılıklarına göre başlıca 4 çeşit glutamat reseptörü ayırt edilmiştir. Bunlardan ilk üçü iyon kanalına kenetli iyonotropik reseptörler, dördüncüsü ise metabotropik reseptörlerdir (mGluR). Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre içine kalsiyum girişine neden olur (Dingledine et al, 1999)

1.3.1.1. İyonotropik glutamat reseptörleri

1. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri: D- 2-amino-5-fosfonovaleriçyan (APV) ve a-metil-4-karboksifenilglisin tarafından selektif ve kompetitif şekilde bloke edilen ligand kapılı iyon kanalları

2. **alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri:** AMPA maddesine fazla duyarlı olan ve NBQX ve LY215490 tarafından bloke edilir
3. **Kainat reseptörleri:** Japonya’da yetişen bir deniz yosunundan elde edilen kainik asid ve domoik asid tarafından selektif olarak aktive edilir. Dizosilpin ve AP5 tarafından ise antagonize edilir.



Şekil:1.3.1. Glutamatın NMDA reseptörü

NMDA reseptör kompleksi üzerinde NMDA reseptörünü allosterik şekilde etkileyen ve kanal fonksiyonunu modüle eden glisin bağlanma yeri ve poliamin bağlanma yeri, voltaja-bağımlı Mg²⁺ bağlanma yeri ile fensiklidin, ketamin ve benzeri maddeleri bağlayan fensiklidin bağlanma yeri bulunur.

NMDA reseptörünün işlevini kolaylaştırmak için önce glisin (kofaktör olarak rol oynar) bu reseptöre bağlanmalıdır. Daha sonra glutamat buraya bağlanır. Ancak normal membran potansiyeli halinde bu kanal Mg^{+2} ile bloke edilmiş haldedir (Jonson, 2006). Bu blokaj reseptörü içeren nöron kısmen depolarize olduğu zaman ortadan kalkar. Katyon kanalı; Mg^{+2} ve fensiklidin ve benzerleri tarafından voltaja-bağımlı bir şekilde bloke edilir. Katyon kanalının Mg^{+2} 'un inhibitör etkisinden kurtulabilmesi için membran voltajının yeterli derecede yükseltilmesi gerekir.

Glisin ise NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için gerekli ko-agonisttir. Ketamin, dizosilpin (MK-801) ve benzomorfan türevleri de (N-alilnormetazosin ve dekstrometorfan vb.), reseptör-kanal molekül kompleksi üzerindeki fensiklidin bağlanma yerine bağlanıp onun gibi inhibitör etki yaparlar. Çinko iyonu NMDA reseptörü üzerinde kendine özgü bağlanma yerine bağlanarak glisin etkisini azaltır. Elektriksel depolarizasyon, NMDA reseptörü aktivasyonunun iyon kanalları üzerindeki etkisini artırır. Bu reseptörlerin, epileptik deşarjlarda ve hipokampustaki sinapslarda kısa süren bir stimülasyondan sonra oluşan uzun süreli potansiyalizasyonda ve dolayısıyla bazı öğrenme ve bellek olaylarında rol oynadıkları sanılmaktadır. NMDA reseptörleri dışında kalan iyonotropik glutamat reseptörlerine non-NMDA reseptörler adı da verilir (Kayaalp O, 2012).

1.3.1.2. Metabotropik Reseptörler

2-amino- 4-fosfonopropionik asid (L-AP 4) maddesi tarafından aktive edilir ve hücre içi IP_3 ve DAG düzeylerini arttırarak veya cAMP'yi düşüren G-proteinine bağlı presinaptik reseptörlerdir.

Bir iyon kanalı ile doğrudan ilişkili olmayan metabotropik glutamat reseptörleri (mGlu reseptörler)'in halen 8 alt tipi belirlenmiştir. Bunların hepsi de yedi transmembranal segmentli proteinlerdir. Metabotropik glutamat reseptörleri mGlu1'den mGlu8'e kadar adlandırılmışlardır (Dingledine et al, 1999, Kayaalp O, 2012).

İyonotropik reseptörler her zaman eksitatör iken metabotropik reseptörler eksitatör yada nadiren inhibitör olabilirler. Kainat ve AMPA reseptörleri hücre içine Na^+ girişine ve K^+ çıkışına izin verirken, NMDA reseptöründeki iyon kanalları Ca^{+2} geçişine izin verir. Klinik olarak NMDA reseptörü özellikle önemlidir. Bu reseptörlerden halen en fazla incelenmiş olan glutamat reseptörleri, NMDA reseptörleridir. Glutamat reseptörleri beyinde oldukça yaygındır ve uyarıcı iletimin %75'inden sorumludur. Beyin korteksi,

hipokampus, striatum, septum ve amigdala'da fazla sayıda bulunurlar ve nöronlar üzerinde postsinaptik yerleşim gösterirler.

1.3.2. Memantin

Memantin (3,5-dimetil-1-adamantanamine) halen günümüzde en önemlisi Alzheimer's Hastalığı olan glutaminerjik nörotransmitter defekt ile karakterize birçok sinir sistemi hastalığında (demans, Parkinson hastalığı ve spastisitede) kullanılmaktadır (Parsons et al., 1999). Klinik olarak denenen, iyi tolere edilebilir, non kompetitif NMDA iyon kanal blokeridir. % 100 gastrointestinal sistemden emilir (Micuda et al., 2004). Oral alındıktan sonra 3-8 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Hayvan modellerinde oluşturulan beyin ve spinal kord iskemisinde yan etki olmaksızın nöroprotektif etki gösterdiği ileri sürülmekte ve yakın tarihlerdeki çalışmalarda adından sıklıkla bahsettirmiştir (Ehrlick et al., 1999, Rao et al., 2001). 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada kontrollü kortikal impakt yaralanma modelinde, memantin travmadan bir hafta sonra ortaya çıkan hipokampal nöronal hücre ölümünü (özellikle CA2 ve CA3 bölgelerinde) anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Kornhuber et al., 1997) Yapılan başka bir çalışmada da inme oluşturulan rat modelinde memantin nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (Ankarcrona et al., 1995).

Memantin nöroprotektif mekanizmasının temelinde NMDA kanallarını bloke ederek nöron içerisine fazladan kalsiyum girişini engellemesi yolu ile olduğu düşünülmektedir (Kornhuber et al., 1997). Lipofilik özelliğinden dolayı periferik uygulamalarda kan-beyin bariyerini kolayca geçer (Palmer et al., 2001). İnsanlarda, memantin terapötik dozda tedavisinden sonra nöropsikiyatrik değişiklikler dahil olmak üzere belirgin bir yan etkisi rapor edilmemiştir (Stuart et al., 2004, Palmer et al., 2001). Memantin nöroprotektif etkisi son çalışmalarda, hayvan modellerinde geçici ön beyin iskemisi, hipoksi-iskemi, spinal kord iskemisi ve in vitro glutamat nedenli nöronal ölümden gösterilmiştir (Ehrlick et al., 1999, Rao et al., 2001, Erdo et al 1991, Stieg et al., 1999). Hayvan modeli çalışmalarda geçici ve kalıcı fokal beyin iskemisinde 20 mg/kg memantin ile belirgin nörokoruyucu etki gösterilmiştir (Ankarcrona et al., 1995. Hesselink et al., 1999).

Sıçan beyinde memantin yaklaşık yarılma ömrü 12 saattir. Sıçanlarda 20 mg/kg memantin enjeksiyonu ile 30- 60 dk sonra beyin pik konsantrasyonu olan 0,8- 1,2 mikromol değerine ulaşır. Bu insanlarda Parkinson hastalığı için kullanılan ilaç dozu ile aynıdır (Parsons et al., 1999, Hesselink et al., 1999). Bu değer, in vitro deneylerde

gösterilen NMDA reseptör afinitesi için gereken 1 mikromol düzeyindeki doz ile örtüşmektedir (Parsons et al., 1999).

2. AMAÇ VE KAPSAM

Hidrosefali terimi BOS üretim, sirkülasyon ve emilimindeki bozukluklar sonucunda ventriküllerin genişleyerek kafatasını genişletmesi ve beyin üzerinde basınç artışı ile hasar oluşturmasıdır (Macnab., 1965) (Scarff., 1965) (Paine., 1967) (Pollay M., 2010) (Symss et al., 2013). Çeşitli patolojik durumlarda hidrosefali gelişerek klinik belirtilere yol açar (Oi et al., 2011).

Hidrosefalili hastalarda mesane fonksiyonel bozukluklarına sık rastlanır (Ab et al., 2004) (de Jong et al., 2008). Hidrosefalili çocuklarda mesane fonksiyonel bozukluklarının etyolojisi tam belirlenememiştir. Normal basınçlı hidrosefalide, spina bifidalı hastalarda ve daha birçok hidrosefaliye sebep olan patolojilerde hastalarda inkotinans, sıkışma gibi klinik şikayetler ortaya çıkmaktadır (Black et al., 1985) (Buyse at al., 1995) (Verpoorten et al., 2008). Bu hastaların mesane fonksiyonları araştırılırken yapılan ürodinamik incelemelerde mesanedeki birçok parametrenin bozulduğu tespit edilmiştir (Holzbeierlein et al., 2000). Bu durum aslında mesane düz kas reaktivitesinin bozulduğunu göstermektedir. Klinik olarak bilinen bu durum daha önce hidrosefali oluşturulmuş ratların mesane düz kasında da gösterilmiştir (Tugay et al., 2008).

Memantin glutamat reseptörlerinden NMDA reseptör kanallarını bloke ederek nöron içerisine fazladan kalsiyum girişini engelleyerek nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir. Alzheimer başta olmak üzere demans ve Parkinson gibi birçok sinir sistemi hastalığında klinik olarak kullanılmakta olan bir ilaçtır (Parsons et al., 1995, Lipton 2007).

Daha önce laboratuvarımızda yaptığımız bir çalışmada hidrosefali oluşturulmuş sıçan modelinde özefagus ve mide düz kas reaktivitesindeki değişikliklerin memantin kullanılmasıyla düzeldiği spatanmıştır (Bektaş et al., 2008). Bu değişikliklerin nörojen mesane patolojisinde de etkili olabileceği hipotezinden yola çıkarak bir reseptör antagonisti olan memantin hidrosefali oluşturulmuş sıçan modelinde mesane düz kas reaktivitesi üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. DeneY Hayvanları Ve DeneY Modelinin Oluşturulması

Bu alışmada; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nden (DETAB) temin edilen 32 adet 8 haftalık Wistar Albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar standart laboratuvar koşullarında, 12 saatlik gece ve gündüz periyodunda barındırıldı. eşme suyu ve standart sıçan yemi ile beslenen sıçanlar 4 gruba ayrıldı:

Kontrol grubu (n=8): Sham opere yapılan sıçanlar.

Kontrol+Memantin grubu (n=8): Hidrosefali oluşturulmadan sham opere edilip memantin verilen grup.

Hidrosefali grubu (n=8): Hidrosefali oluşturulan grup.

Hidrosefali+Memantin grubu (n=8): Hidrosefali oluşturulduktan sonra memantin verilen grup.

Hidrosefali modeli oluşturmak için ayrılan sıçanlara intramüsküler 20 mg/kg ketamin ile genel anestezi uygulandı. Genel anestezi altında oksipito-servikal bölge tıraşını takiben cerrahi alan %10 polyvinylpyrolidone iyod ile temizlendi. McAllister ve arkadaşları tarafından tarif edilen standart yöntem ile derin servikal kaslar ayrılarak atlantookspital membran ortaya konuğ. 27G enjektör ile sisterna magnaya 0.05 ml steril Kaolin süspansiyonu (250 mg/ml -%0.09 NaCl) verilerek hidrosefali oluşturuldu (Mc Allister et al., 1985). Enjeksiyon ile birlikte dorsal serebellar subaraknoidal konveksitenin beyaz renkte opaklaşmaya başlaması ve iğnenin çıkartılmasından sonra ponksiyon yerinden kk bir miktar BOS ile karışık kaolin süspansiyonunun geldiğinin görülmesi, kaolinin uygulamasının doğru olarak yapıldığının göstergesi olarak kabul edildi. Sham operasyonu yapılan kontrol grubunda sadece atlantookspital membran ortaya konuğ. Hidrosefali modeli oluşturulmak zere kaolin enjekte edilen ve sham operasyonu yapılan kontrol grubu sıçanlar hidrosefali gelişimi için 2 hafta beklendi.

Kontrol+Memantin ve Hidrosefali+Memantin grubundaki ratlara memantin 35 mg/kg/gün dozunda oral yolla iki hafta süreyle verildi (Nyakas et al., 2011).

Sıçanlar tedavi protokolü sonrası eter ile anestezi uygulanarak MR çekilerek hidrosefalileri tespit edildi. Giyotin yöntemi ile sakrifiye edilerek beyin ve mesaneleri çıkartıldı. Hidrosefali oluşturulmuş ratlarda ventriküllerin çıplak gözle bile belirgin olarak genişlediğ-i içinden boşalan sıvı miktarının arttığ-i ve oranlı olarak beyin parankiminin incelendiğ-i tespit edildi.

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun HADYEK 11/2-2011 numaralı onayı alınarak yapılmıştır.

3.2. İzole Mesane Şeritlerinin İn Vitro Deneylere Hazırlanması

Deneyler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Biriminde (DETAB) yapıldı. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra abdominal insizyon ile mesane ortaya kondu. Mesane çıkarılarak şerit şeklinde hazırlandıktan sonra organ banyosuna aktarıldı. Hazırlanan şeritler %95 O₂ - %5 CO₂ ile gazlandırılan 37°C ısıtılan, Tyrode solüsyonu (mM olarak NaCl:136, KCl:2.7, CaCl₂:1.8, MgCl₂:1.05, NaH₂PO₄:0.42, NaHCO₃:119, Glukoz:5.5)içeren 20 ml'lik ceketli tip organ banyosuna bir ucu organ askısına diğer ucu gerim değişikliklerini kaydetmek üzere izometrik transdüsıra (FDTA 10, Commat) bağlanarak yerleştirildi. Mesane şeritleri 1 gramlık ön gerim altında 15 dakikada bir yıkanarak 1 saat dengelenmeye bırakıldı. Dokulardaki gerim değişiklikleri 4 kanallı bilgisayarlı farmakolojik veri toplama sistemi (MP 30B-CE Biopac system ve BSL pro 3.7 software, IncSanta Barbara, CA, USA) aracılığıyla izometrik olarak ölçüldü.

Dengelenme periyodu sonunda şeritler 80 mM KCl solusyonuna maruz bırakıldı. Daha sonra yıkanan dokular kasıcı ve gevşetici agonist ilaç uygulaması için dinlenmeye bırakıldı. Deneyler sonunda mesane düz kas şeritleri kurutma kağıdı üzerine alınıp hafifçe kurutulduktan sonra tartıldı.

3.2.1. KCl Kasılma Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen mesane şeritleri 80 mM KCl ile muamele edildi. Elde edilen kasılma yanıtları g/g olarak grafiklendi.

3. 2.2. Karbakol Kasılma Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen mesane şeritlerinde karbakol 10⁻⁹-10⁻⁴M konsantrasyonlarında kümülatif konsantrasyonlarda ilave edilerek konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyondaki kasılma yanıtı dengeye eriştikten sonra bir üst

konsantrasyona geçildi. Elde edilen kasılma yanıtları g/g kasılma olarak grafiklendi. Karbakol ile oluşturulan kontraksiyonların pD_2 ve E_{maks} değerleri hesaplandı.

3.2.3. İzoprenalin Gevşeme Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen mesane şeritleri submaksimal konsantrasyonda karbakol (10^{-7} - 3.10^{-7} mM) ile kasıldıktan sonra izoprenalin (10^{-9} - 10^{-4} M) kümülatif konsantrasyonlarda ilave edilerek gevşeme yanıtları alındı. Elde edilen gevşemeler karbakol kasılma yanıtlarının yüzdesi olarak grafiklendi. İzoprenalin ile oluşturulan gevşeme yanıtlarının pD_2 ve E_{maks} değerleri hesaplandı.

3.2.4. Papaverin gevşeme Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen mesane şeritleri submaksimal konsantrasyonda karbakol (10^{-7} - 3.10^{-7} mM) ile kasıldıktan sonra papaverin 10^{-4} M konsantrasyonda ilave edilerek gevşeme yanıtları alındı.

3.3. Deneylerde Kullanılan Besleyici Solusyonlar Ve İlaçlar

Deneylerde besleyici solusyon olarak pH'sı 7.4 olan Tyrode solusyonu kullanıldı.

İzole organ deneylerinde kullanılan ilaçlar: Karbamilkolin klorid (Karbakol) (Sigma St Louis, MO), izoproterenol bitartarat (izoprenalin) (Sigma Sigma Chemical Co.), papaverin hidroklorür (Sigma St Louis, MO). Tüm ilaçlar distile su içinde çözülüp, Tyrode solusyonu ile istenen konsantrasyonda günlük olarak hazırlandı. Ayrıca Ketamin (Ketalar) (Parke-Davis) cerrahi öncesi anestezide kullanıldı, Kaolin Aluminum Silicate (K-7375, Kaolin) (Sigma Chemical Co.) süspansiyonu hidrosefali indüksiyonu oluşturmak için kullanıldı, Memantin (Forest Research Institute, Jersey City, NJ, USA) tedavi için kullanıldı (Nyakas et al., 2011).

3.4. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi Ve İstatistiksel Değerlendirme

Deney sonuçları aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. Deney grupları arasındaki farkın anlamlılığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve posthoc Tukey testi

kullanılarak değerlendirildi. Olasılık değerinin %5'den küçük ($P<0.05$) olması anlamlı olarak kabul edildi.

Agonist ilaçların oluşturdukları maksimum yanıtın %50'sini oluşturmak için gerekli konsantrasyonları (EC_{50}) ve maksimum yanıtı oluşturan konsantrasyonlar (E_{maks}) her bir deneyin konsantrasyon-yanıt eğrilerinden elde edildi. EC_{50} değerleri kullanılarak aşağıdaki formule göre pD_2 değerleri hesaplandı. Sonuçlar pD_2 ve E_{maks} için aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi:

$$pD_2 = -\log(A) - \log(E_{maks}/EA - 1)$$

A:agonistin molar konsantrasyonu

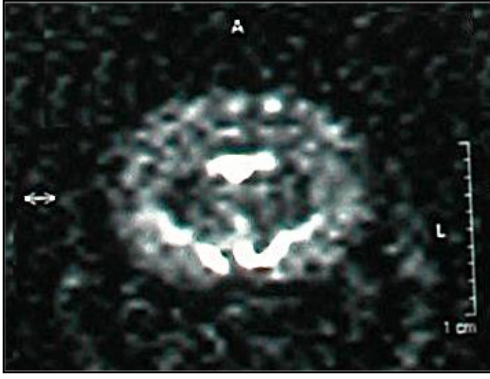
E_{maks} :Agonistin oluşturduğu maksimum etki

EA:Agonistin belirli konsantrasyonda oluşturduğu etki

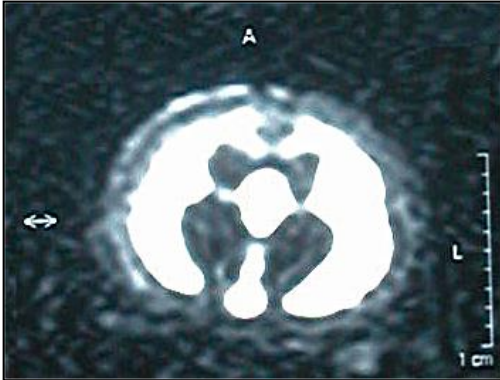
4. BULGULAR

Çalışmada kontrol grubunda 8, Hidrosefali grubunda 8, Kontrol+Memantin grubunda 8 ve Hidrosefali+Memantin grubunda 8 olmak üzere toplam 32 tane sıçanın mesane düz kas reaktivitesi değerlendirmeye alındı.

Hidrosefali oluşturulmuş ratlarda ventriküllerin çıplak gözle belirgin olarak genişlediği, içinden boşalan sıvı miktarının arttığı ve oranlı olarak beyin parankiminin incelendiği tespit edildi. Bunun yanı sıra ventriküllerin genişliği MRI görüntüleme ile anterior komissuradan geçen hat üzerinde koronal kesitlerde ölçüldü (Miyazawa et al., 1997).



Şekil 4.1 T2 ağırlıklı DRIVE koronal imaj. Normal ventriküler konfigürasyonun izlendiği kontrol grubuna ait sıçan

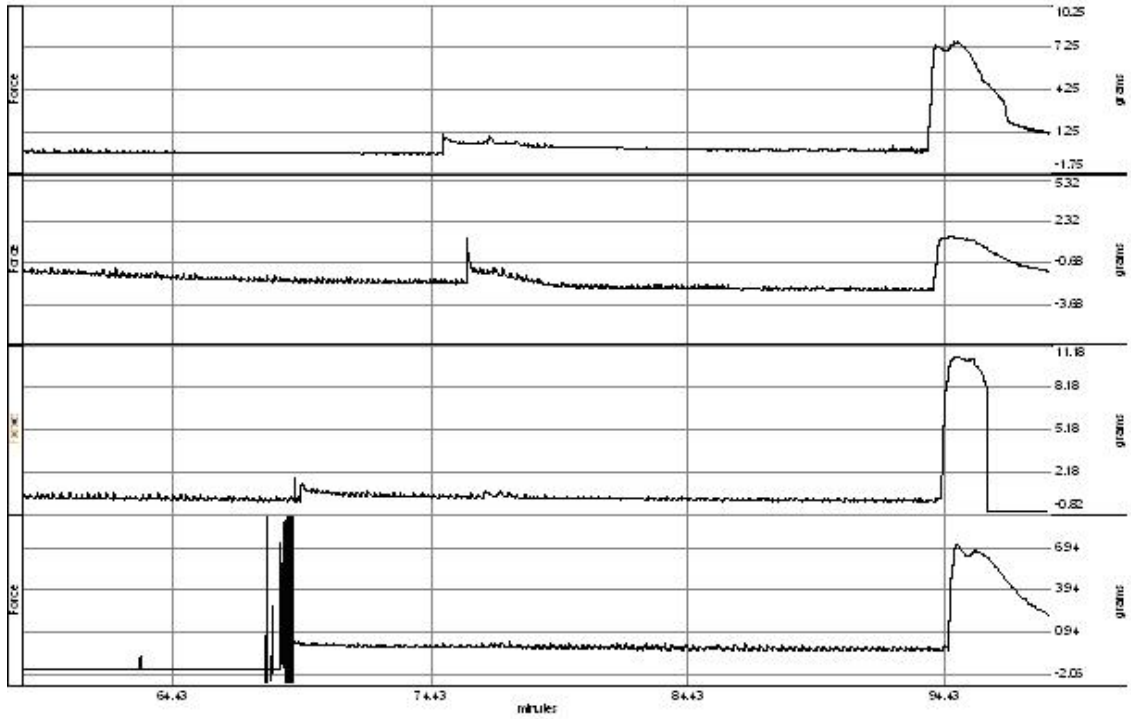


Şekil 4.2 T2 ağırlıklı DRIVE koronal imaj. Belirgin ventriküler dilatasyon izlenen hidrosefali grubuna ait sıçan

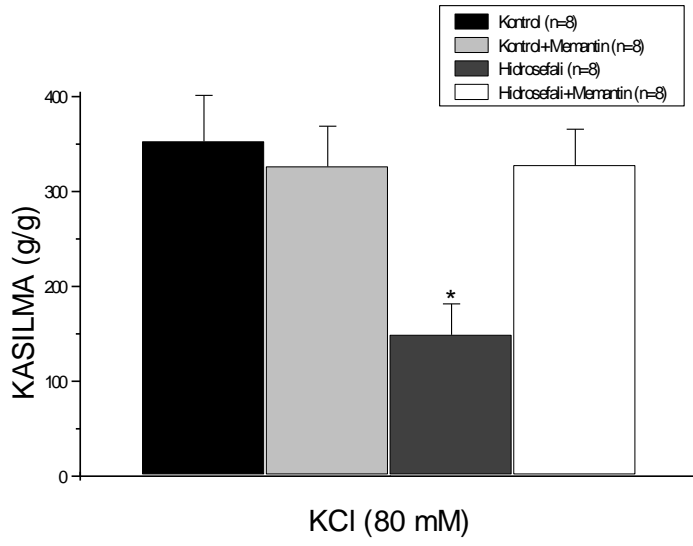
4.1. KCl kasılma yanıtları

80 mM KCl içeren Tyrode solusyonu ile kontrol, kontrol+memantin, hidrosefali ve hidrosefali+memantin gruplarında kasılma yanıtları gözlemlendi (Şekil 4.1.1). Kasılmalar E_{maks} üzerinden değerlendirildi.

Elde edilen kasılma yanıtlarında, kontrol+memantin (n=8) ve hidrosefali+memantin (n=8) gruplarında kontrol grubuna (n=8) göre anlamlı bir değişiklik olmadığı ancak hidrosefali oluşturulan (n=8) grupta kasılma yanıtlarının anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p < 0.05$, Şekil 4.1.1., Şekil 4.1.2., Tablo 4.1). Hidrosefali oluşturulduktan sonra memantin uygulanan sıçanlardan elde edilen mesane şeritlerinde kasılma yanıtlarının kontrol değerlerine geri döndüğü saptandı (Şekil 4.1.1, Şekil 4.1.2, Tablo 4.1.).



Şekil 4.1.1. İzole mesane düz kas şeritlerinde 80 mM KCl ile elde edilen yanıtlar. (Sırasıyla yukarıdan aşağıya, kontrol, hidrosefali, kontrol+memantin ve hidrosefali+memantin gruplarından elde edilen izole şeritlerdeki yanıtlar)



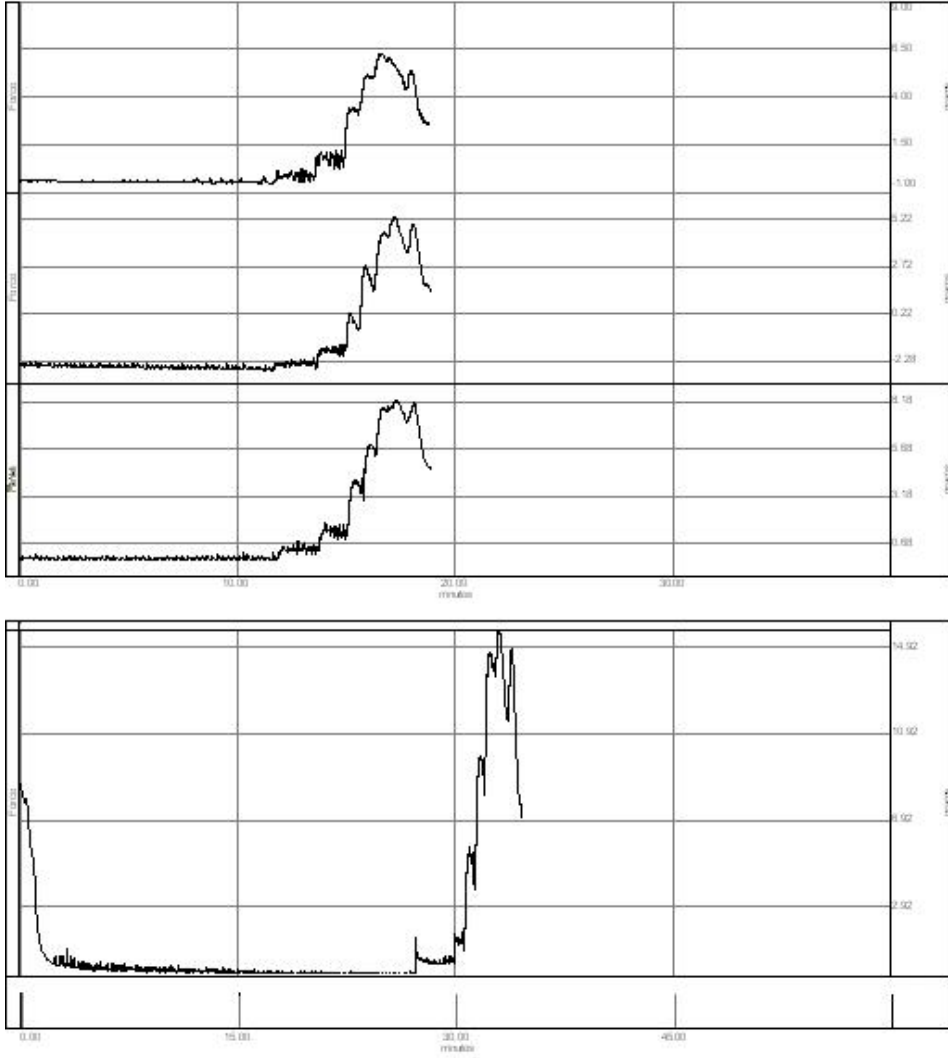
Şekil 4.1.2. İzole mesane düz kas şeritlerinde KCl kasılma yanıtları.
* $P < 0.05$ (Kontrol grubuna göre), n, kullanılan sıçan sayısı

4.2. Karbakol kasılma yanıtları

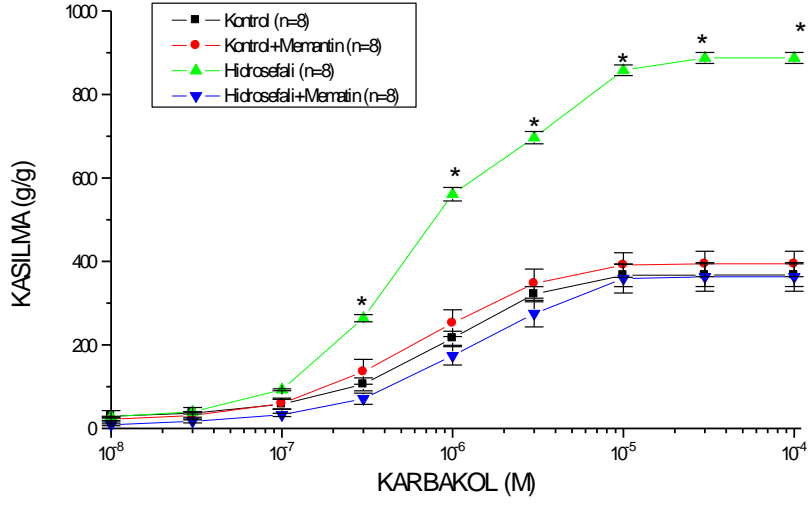
Kontrol, kontrol+memantin, hidrosefali ve hidrosefali+memantin gruplarından izole edilen mesane düz kas şeritlerinde kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-9} - 10^{-4} M) ilave edilen karbakol ile konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları elde edildi (Şekil 4.2.1). Kasılmalar pD_2 ve E_{maks} üzerinden değerlendirildi.

Kontrol grubu sıçanlara memantin uygulanması (n=8) ile mesane kasılma yanıtlarında kontrol grubuna (n=8) göre azalma gözlemlendi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$, Şekil 4.2.1, Şekil 4.2.2., Tablo 4.1, Tablo 4.2). Hidrosefali oluşturulan grupta (n=8) ise karbakol kasılma yanıtlarının kontrol grubuna (n=8) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı, konsantrasyon-yanıt eğrilerinin anlamlı olarak sola kaydığı, pD_2 değerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı (Tablo 4.2), E_{maks} değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.05$, Şekil 4.2.2., Tablo 4.1).

Hidrosefali oluşturulduktan sonra memantin uygulanan sıçanlardean elde edilen mesane şeritlerinde (n=8) hidrosefali grubuna göre (n=8) karbakol yanıtlarının azalarak kontrol değerlerine (n=8) döndüğü, E_{maks} değerinin azaldığı ($p<0.05$) (Tablo 4.1), pD_2 değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Şekil 4.2.2., Tablo 4.2).



Şekil 4.2.1. İzole mesane düz kas şeritlerinde kümülatif karbakol (10^{-8} - 10^{-4} M) yanıtları. (Sırasıyla yukarıdan aşağıya doğru, kontrol, hidrosefali+memantin, kontrol+memantin ve hidrosefali gruplarından elde edilen izole şeritlerdeki yanıtlar)



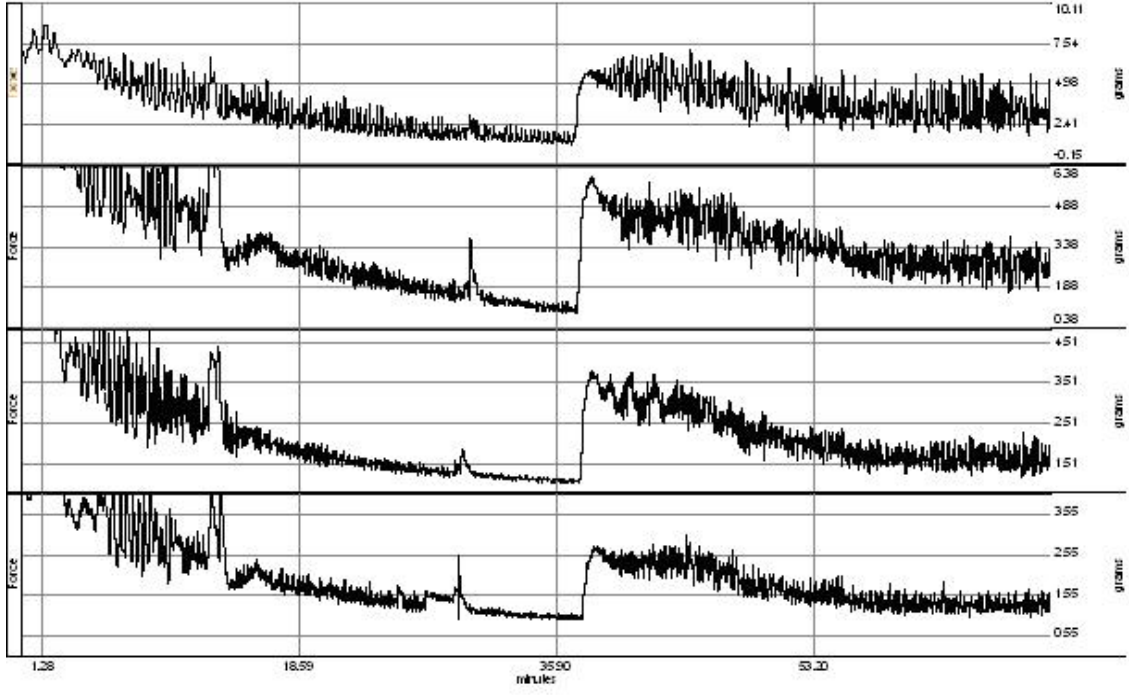
Şekil 4.2.2. İzole mesane şeritlerinde karbakol konsantrasyon–yanıt eğrisi
 * P < 0.05 (kontrol grubuna göre), n, kullanılan sıçan sayısı

4.3. İzoprenalin Gevşeme Yanıtları

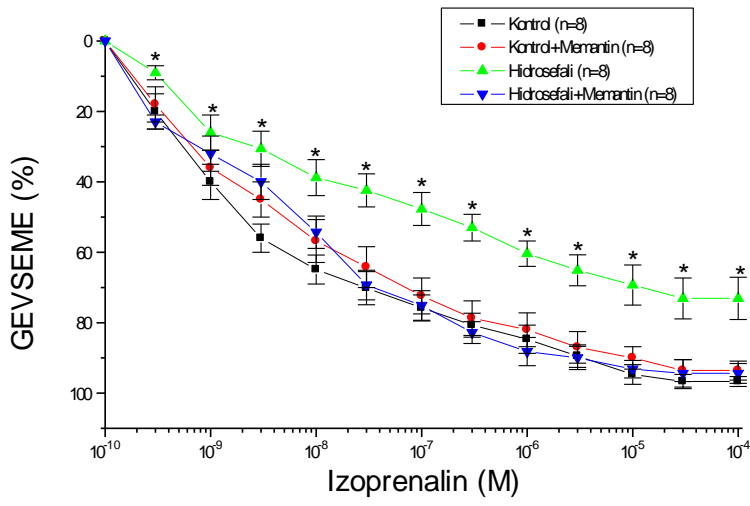
İzole mesane şeritlerinde submaksimal konsantrasyonda karbakol (10^{-7} - 3.10^{-7} mM) ile kasıldıktan ve bu kasılma dengeye ulaştıktan sonra kümülatif konsantrasyonda izoprenalin (10^{-9} - 10^{-4} M) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtları alındı (Şekil 4.3.1). Gevşemeler pD_2 ve E_{maks} üzerinden değerlendirildi.

Kontrol grubu sıçanlara memantin uygulanması (n=8) ile kontrol (n=8) grubuna göre izoprenalin gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği ancak hidrosefali oluşturulan sıçanlardan (n=8) elde edilen mesane şeritlerinde gevşeme yanıtlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$), konsantrasyon-yanıt eğrisinin sağa kaydığı, pD_2 değerinin değişmediği (Tablo 4.2), E_{maks} değerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0.05$, Şekil 4.3.2., Tablo 4.1).

Hidrosefali oluşturulduktan sonra memantin uygulanan sıçanların mesane şeritlerinde (n=8) hidrosefali grubuna göre (n=8) izoprenalin gevşeme yanıtlarının artarak kontrol değerlerine (n=8) döndüğü, E_{maks} değerinin anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$), pD_2 değerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Şekil 4.3.2., Tablo 4.1, Tablo 4.2)



Şekil 4.3.2. İzole mesane düz kas şeritlerinde karbakol (10^{-7} - 3.10^{-7} M) ile önkasılma oluşturulduktan sonra kümülatif olarak ilave edilen izoprenalin (10^{-8} - 10^{-4} M) gevşeme yanıtları. (Sırasıyla yukarıdan aşağıya doğru, kontrol, hidroşefali, hidroşefali+memantin ve kontrol+memantin gruplarından elde edilen izole şeritlerdeki yanıtlar)



Şekil 4.3.1. İzole mesane şeritlerinde izoprenalin konsantrasyon-yanıt eğrileri.
* P< 0.05 (Kontrol grubuna göre).

4.4. Papaverin Gevşeme Yanıtları

İzole mesane şeritlerinde, submaksimal konsantrasyonda karbakol (10^{-7} - 3.10^{-7} mM) ile kasıldıktan ve bu kasılma dengeye ulaştıktan sonra 10^{-4} M papaverin ile gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler E_{maks} üzerinden değerlendirildi.

Sham opere (n=8) edildikten sonra memantin uygulanan sıçanların mesane şeritlerinde (n=8), kontrol grubuna (n=8) göre papaverin yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği, E_{maks} değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Tablo 4.1).

Hidrocefali oluşturulan sıçanların mesane şeritlerinde (n=8) papaverin gevşeme yanıtlarında kontrol grubuna (n=8) göre anlamlı bir değişme gözlenmedi. Maksimum gevşeme değerlerinde (E_{maks}) anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 4.1).

Hidrocefali oluşturulduktan sonra memantin uygulanan sıçanların mesane şeritlerinde (n=8), hidrocefali grubuna göre papaverin yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği, E_{maks} değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (Tablo4.1).

Tablo 4.1. Mesane düz kas şeritlerinde KCl, karbakol (g/g), izoprenalin ve papaverin (%karbakol)'ün E_{maks} değerleri

Gruplar	KCI	KARBAKOL	İZOPRENALİN	PAPAVERİN
Kontrol (n=8)	352,8± 48,5	367,2 ± 27,2	96,7 ± 01,49	100±0
Kontrol+Memantin (n=8)	326,4 ± 42,5	393,9 ± 30,4	93,6 ± 2,7	100±0
Hidrocefali (n=8)	148,9 ± 32,7*	887,5 ± 13,1*	73,1 ± 6,0*	100±0
Hidrocefali+Memantin (n=8)	327,7 ± 38	363 ± 34,3	94,4 ± 2,8	100±0

Not: P<0.05 kontrol grubuna göre, n= kullanılan preparat sayısı.

Tablo 4. 2. Mesane Düz Kas Şeritlerinde karbakol, izoprenalin pD₂ (-log M) Değerleri

Gruplar	KARBAKOL	İZOPRENALİN
Kontrol (n=8)	6.25 ± 0.42	8.74 ± 0.34
Kontrol+Memantin (n=8)	6.26 ± 0.36	8.42 ± 0.42
Hidrocefali (n=8)	6.24 ± 0.44	8.55 ± 0.22
Hidrocefali+Memantin (n=8)	5.92 ± 0.62	8.80± 0.64

Not: n= kullanılan preparat sayısı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçanlarda hidrosefali oluşumunun ve memantin tedavisinin mesane fonksiyonlarında önemli rolü olduğu bilinen kolinerjik ve adrenerjik yanıtlar üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Hidrosefali modeli oluşturulmuş sıçanlardan izole edilen mesane düz kas şeritlerinde karbakolün neden olduğu muskarinik reseptör aracılı kasılma yanıtları, KCl'ün neden olduğu direkt kasılma yanıtları, izoprenalinin neden olduğu beta reseptör aracılı gevşeme yanıtları ve papaverinin oluşturduğu reseptörden bağımsız direkt gevşeme yanıtları ve bu yanıtlar üzerinde memantin uygulamasının etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda hidrosefali oluşturulmuş sıçanlardan izole edilen mesane düz kas şeritlerinde muskarinik reseptör aracılı kasılma yanıtlarının kontrollerine göre arttığı, beta reseptör aracılı gevşeme yanıtlarının ve ekstrasellüler kalsiyum aracılı KCl kasılma yanıtlarının kontrollerine göre azaldığı, reseptörden bağımsız papaverin gevşeme yanıtlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Hidrosefali oluşturulduktan sonra oral memantin tedavisi alan sıçan dokularında ise karbakol ve KCl kasılma ve izoprenalin gevşeme yanıtlarının hemen hemen tümüyle kontrol cevaplarına geri döndüğü bulundu. Bu bulgulara göre hidrosefali oluşturulmuş sıçan mesane şeritlerinde kasılma ve gevşeme yanıtlarındaki değişiklikler voltaja bağımlı kalsiyum kanalları ve hem muskarinik hem de beta reseptör/postreseptör olaylar düzeyinde meydana gelen değişikliklerle açıklanabilir. Bu değişiklikler hidrosefalili hastalarda ortaya çıkan mesane fonksiyon bozukluklarından sorumlu olabilir. Memantinın nöroprotektif etkisiyle bu değişiklikleri önlediği düşünülmektedir.

Hidrosefali ventriküllerin dilatasyonu ile kendini gösteren yaygın bir patolojidir. Hidrosefali beyin tümörleri, spina bifida, intrakraniyal kanamalar veya primer olarak birçok sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilir (Mc Allister, 2012). Bu patolojilerin çoğunda hastalarda klinik olarak ortaya çıkan birçok mesane problemleri vardır (Jonas et al., 1975). Bu durum hastalarda sinir sisteminin çeşitli lezyonları sonrasında alt üriner sistemin işeme ve idrarı depolama fonksiyonlarında ortaya çıkan bozuklukların bütünü nörojenik mesane olarak tanımlanır (Kataria et al., 1997). Benzer sinir sistemi patolojilerinde bile nörojenik mesane aynı olmayabilir. Lezyonların lokalize olduğu yerlere göre üretra ve mesane üzerindeki etkileri de farklı olabilir. Nörojenik mesane tanısı sadece mesane disfonksiyonunun özelliklerine göre değil aynı zamanda altta yatan nörolojik hastalığa bağlıdır. Nörojenik mesane disfonksiyonunun özellikleri nadiren belirgin bir nörolojik patoloji olmadan da görülebilir. Nörolojik patolojinin özelliğine ve lokalizasyonuna göre

mesanede detrüsör hiperrefleksisi veya arefleksi karşımıza çıkabilir. Buna ilave olarak üretra sfinkteri de mesane ile koordineli ya da bağımsız olarak çalışabilir. Bu nedenle üretral sfinkterin de mesanenin fonksiyonlarına etkisi yüksek orandadır. Tüm bu fonksiyonlar mesanenin ürodinamik incelenmesi ile ortaya çıkar. Ürodinami idrarın depolanması, taşınması ve boşaltılması ile bağlantılı fizyopatolojik olayların değişen basınçlar ve kas kontraksiyonunun EMG yoluyla ölçülmesi sayesinde ortaya koyan bir inceleme yöntemidir. Bu sayede mesane düz kası ile ilgili bilgi sahibi olunur ve tedavi buna göre yönlendirilebilir. Ayrıca klinik araştırmalarda da ürodinamik çalışma mutlaka gereklidir. Mesane kasılma ve gevşeme yanıtlarını oluşturan mekanizma ise mesanenin düz kas reaktivitesinden oluşur (Andersson et al 2004). Bu nedenle daha önceden yapılan ürodinamik çalışmalarda birçok ürodinamik abnormalite tespit edilmiştir. Buna ilaveten daha önceden hidrosefali geliştirilen sıçanlarda mesane düz kas reaktivitesinin etkilendiği tespit edilmiştir (Tugay et al, 2008). Biz de bu çalışmada mesane düz kas reaktivitesinin memantine karşı verdiği yanıtları klinikte birçok sebebe bağlı olarak ortaya çıkan hidrosefali oluşturarak hayvan modelinde inceledik.

Memantin nörojenik mesaneli hastalarda kullanılmış ve klinik olarak etkinliği gösterilmiş bir ilaçtır. Bunun yanına bir hayvan modeli çalışmasında memantin spinal kord hasarı geliştikten sonra meydana gelen aşırı aktif detrüsörün tedavisinde etkili olacağı öne sürülmüştür (Özkürkçügil et al., 2010). Memantin bu etkisini hücre içi kalsiyum seviyesini azaltarak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke etmek suretiyle yapabileceği bildirilmiştir (Özkürkçügil et al., 2010).. Ayrıca üst gastrointestinal sistemin de hidrosefalide etkilendiği ve bu tür hastalarda gastroözefageal reflü olduğu bilinmektedir (Shteyer et al, 1998, Kawahara et al., 2002). Daha önce laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada hidrosefali oluşturulmuş sıçanlarda üst gastrointestinal sistem düz kas reaktivitesinin bozulduğu ve bu durumun memantin verilerek düzeldiği gösterilmiştir (Bektaş et al., 2008). Bu klinik ve deneysel çalışmaların ışığında ilk defa hidrosefali modelinde memantin mesane düz kas reaktivitesine olan etkileri bu çalışmada gösterilmiştir. Memantin Alzheimer's, Huntington ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların ve demansın tedavisinde etkili bir ilaçtır (Parsons et al., 1999). Memantin bu hastalıklardaki nöroprotektif etkilerini NMDA reseptörlerini nonkompetitif şekilde inhibe ederek hücre içine aşırı Ca^{+2} girmesini engelleyerek gösterdiği öne sürülmektedir (Lipton, 2004). Bu etkisini normal fonksiyonu bozmadan NMDA reseptörlerinin postsinaptik glutamerjik aşırı uyarımını azaltarak yaptığı bilinmektedir (Nyakas et al., 2011). Memantin nöroprotektif etkisini NMDA reseptör

fonksiyonunu stabilize ederek yaptığı ve bu nedenle yan etkilerinin daha az ve güvenilir olduğu düşünülebilir.

Memantin etki mekanizmasına ait yapılan birçok çalışma mevcuttur. Memantin NMDA reseptörlerini antagonize ettiği gibi serotonin 5-HT₃ reseptörlerini, nöronal nikotinik reseptörleri ve voltaja bağımlı sodyum kanallarını da bloke eder. Son yapılan bir çalışmada HEK-293 hücrelerinde hücre içi Ca⁺⁺ bazal düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Blanchard et al., 2008). Ayrıca memantin ekstrasellüler süperoksit anyonları, reaktif oksijen türevleri, NO, prostaglandin E₂, tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi proinflamatuvar faktörlerin üretimini azalttığı da bildirilmiştir (Wu et al., 2009). Memantin nöroprotektif etkilerinden bu mekanizmaların NMDA reseptör antagonizması ile birlikte sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Daha önceki bir çalışmada kaolin ile indüklenerek hidrosefali oluşturulmuş ratlarda 15. günde intraventriküler basıncın belirgin yüksek olduğunu bildirilmektedir (Palmer 2001). Birinci ayda intraventriküler basıncın hala yüksek olduğunu, ikinci ayda azaldığı görülmüş. Dolayısıyla biz bu modelde yüksek intrakraniyal basınç durumunun sürdüğü dönemde kaolin enjeksiyonundan sonraki 4. haftadaki mesane düz kas reaktivitesini çalıştık. Memantin yüksek intrakraniyal basıncın düz kas reaktivitesinin değişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Memantin ise intraventriküler basıncın düşmesinde etkili bir ilaç değildir. Bu nedenle yüksek intrakraniyal basınçtan çok glutamat üzerinden giden ara mekanizmaların düz kas reaktivitesinin düzelmesinde etkili olması tedavide bir avantaj olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızda özellikle mesane düz kas şeritlerinde KCl aracılı düz kas reaktivitesinin hidrosefali geliştikten sonra anlamlı bir şekilde azalışına karşın memantin verilen grupta bu etkinin tama yakın olarak ortadan kalktığı gözlenmiştir. Mesane düz kas kontraksiyonunda voltaja bağımlı Ca⁺⁺ kanalları önemlidir (Alexander et al., 1973, O Reilly et al., 2001) Ekstrasellüler kalsiyum voltaja bağımlı Ca⁺⁺ kanallarından içeri girer. KCl membran depolarizasyonu ile kontraksiyona yol açar. Yüksek potasyum içeren (80 mM) solüsyon ortamında dokuların depolarize olmaları voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Potasyumun dokularda yaptığı kontraksiyondan bu mekanizma sorumludur. Hidrosefali geliştiğinde mesane düz kas şeritlerinde ekstrasellüler kalsiyumun azalışı KCl aracılı kontraksiyon cevabının azalışından sorumlu tutulabilir.

Kolin esteri olan karbokol düz kas hücrelerinin üzerindeki muskarinik reseptörlere bağlanarak, bir G proteinini stimüle eder (Gevaert et al., 2006). G proteini fosfolipaz C' yi aktive ederek fosfoinoziti hidrolize eder ve sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁴ salınır. Düz

kas kasılmaya başlar. Daha önceki çalışmadaki bulgularımıza benzer şekilde, hidrosefalili grupta mesane düz kas şeritlerinde karbakolle muskarinik reseptör aracılı kasılma cevabının arttığını bulduk (Tugay et al., 2008). Dolayısı ile bu ratlarda hidrosefalik durumdan sonra reseptör ve/veya postreseptör mekanizmaların mesane düz kas reaktivitesinin artmasına sebep olabileceği düşüncesini desteklemiştir. Ayrıca hidrosefaliye bağlı olarak gelişen mesanenin parsiyel denervasyonu bu süpersensitiviteye neden olabilir. Memantin verilen grupta ise mesane düz kas şeritlerinde karbakol ile oluşturulan kontraksiyonu yanıtının kontrol grubuna benzer şekilde olduğunu gözledik. Bu durum memantin nöroprotektif etkisine bağlı olabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada memantin kolinerjik sinir liflerini amyloid β -42'nin nörotoksik etkisinden koruduğu ve Alzheimer's hastalığında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Nyakas et al., 2010). Bu bulguya dayanılarak hidrosefalinin neden olabileceği mesane parsiyel kolinerjik denervasyonundan memantin koruyucu rol üstleneceği düşünülebilir.

Çalışmamızda gruplarda karbakol ile ön kasılma oluşturulmuş mesane düz kas şeritlerinde izoprenalin ile gevşeme yanıtı görülmektedir. Fakat hidrosefali grubundaki gevşeme yanıtının kontrol grubunda anlamlı olarak azalması dikkat çekicidir. Bu farklılık memantin verilen grupta ise tamamen ortadan kalkarak kontrol grubu ile büyük bir benzerlik göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Hayvan modellerinde over aktif mesane düz kasında in vitro olarak β_3 adrenerjik reseptör agonistlerinin gevşeme yanıtlarında azalma olduğu bildirilmiştir (Igawa et al., 2001, Kaidoh et al., 2002, Morita et al., 2000, Yamanishi et al., 2002, Woods et al., 2001, Andersson et al., 2001). Bu çalışmada gözlenen hidrosefalik gruptaki karbakol kasılma yanıtlarının artışının ve mesane gevşeme yanıtlarının baskılanması bu ratlardaki yüksek katekolamin seviyelerinin neden olabileceği reseptör down regülasyonu ve beta adreno reseptör bağlanma bölgelerinin azalması ile ilgili olabileceği düşüncemizi destekledi. Öyleyse memantin etkisi yine hidrosefali oluşturulan gruptaki bu değişikliğin önlenmesi ile ortaya çıkmış olabilir. Her üç grupta da reseptörden bağımsız düz kaslarda gevşeme yanıtı oluşturan papaverin cevaplarında gruplar arasında fark yoktu. Bu da memantin izoprenalin aracılı gevşeme cevabında direk olarak reseptör üzerinden etki yaptığı düşüncesini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda hidrosefali oluşturulan sıçanlarda mesane düz kas reaktivitesinin reseptör aracılı ve reseptörden bağımsız olarak gelişen cevaplarda değişikliğe uğradığı tespit edilmiştir. Bu sonuç daha önceki üst gastrointaestinal sistemde yapılan çalışmamızın sonuçları ile uyum göstermektedir (Bektaş et al., 2008). NMDA reseptörü üzerinden Ca^{+2}

salınımını azaltarak veya diğer mekanizmaları etkileyerek nöroprotektif etki eden memantinin ise muhtemelen hidrosefali gelişiminin oluşturduğu etkileri kısmen de olsa mesane düz kas reaktivitesinde ortadan kaldırarak kontrol grubuna yakın sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar memantinin mesane üzerindeki etki mekanizmalarını daha ayrıntılı incelenmesinin nörojenik mesane tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hidrosefalili çocuklarda nörojen mesane sorunlarına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalar glutamat reseptörlerinden biri olan NMDA reseptörlerine etki eden ve aşırı Ca^{+2} salınımını engelleyerek nöroprotektif etki ettiği gösterilen memantin mesane üzerine etkilerini araştırarak nörojenik mesanenin sebep olduğu klinik bulguların tedavisinde faydalı olunabileceğini göstermektedir.

Bizde memantin reseptör üzerinden etkilerini göz önüne alarak hidrosefali oluşturulmuş sıçan modelinde memantin düz kas reaktivitesini araştırdık.

32 sıçan 16 Kontrol grubu, 16 hidrosefali oluşturmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hem kontrol ve hem de hidrosefali grubundan 8'er tane sıçana memantin verilerek 15 gün takip edildi. 15 gün sonra mesane düz kası izole edilerek organ banyosuna aktarıldı. Karbakol, Papaverin, İzoprenalin, KCl konsantrasyon-yanıt eğrileri değerlendirildi.

1. Mesane düz kas şeritlerinde KCl kontraksiyon yanıtlarında Kontrol, Kontrol+Memantin ve Hidrosefali+Memantin grupları arasında fark görülmedi. Hidrosefali grubunda KCl kontraksiyon yanıtının diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.

2. Mesane düz kas şeritlerinde hidrosefali grubunun karbakol yanıtlarının diğer üç gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olduğu görüldü. Bunun yanında Hidrosefali+Memantin grubunun diğer kontrol gruplarıyla aynı olduğu gözlemlendi.

3. Kontrol, Kontrol+Memantin ve Hidrosefali+Memantin grupları arasında izoprenalin gevşeme yanıtları arasında fark görülmedi. Hidrosefali grubunda ise izoprenalin gevşeme yanıtlarında diğer gruplara göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Yine dikkat çekici olarak Hidrosefali+Memantin grubunun yanıtları kontrol gruplarına benzer olduğu izlendi.

4. Papaverinle gevşeme yanıtları arasında dört grup arasında belirgin fark izlenmedi.

Çalışma sonunda memantin uygulanmış sıçanlarda izole mesane düz kas kontraksiyon ve gevşeme yanıtlarında değişiklikler olduğu bulundu. Memantin+Hidrosefali grubunda ise memantin bu değişiklikleri önlediği gözlemlendi. Bu bulgular birçok nörolojik hastalıkta kullanılan memantin nörojenik mesanedeki etki mekanizmalarının daha ayrıntılı araştırılması gerektiğini göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

- Ab E, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP. (2004) Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? *Neurourol Urodyn.* 23(7):685-8.
- Alexander RS. (1973) Viscoplasticity of smooth muscle of urinary bladder. *Am J Physiol.* 224(3):618-22.
- Andersson KE. (2001) Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol.* 165(1):240-244.
- Andersson KE, Arner A. (2004) Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 84(3):935-86.
- Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA, Nicotera P. (1995) Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron.* 15(4):961-73.
- Bektaş AO, Tugay M, Tugay S, Göçmez SS, Etus V, Utkan T. (2008) The effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (memantine) on esophageal and gastric smooth muscle: functional investigation in a rat hydrocephalus model. *J Pediatr Surg.* 43(9):1666-71.
- Black PM, Ojemann RG, Tzouras A. (1985) CSF shunts for dementia, incontinence, and gait disturbance. *Clin Neurosurg.* 32:632-51.
- Blanchard AP, Guillemette G, Boulay G. (2008) Memantine potentiates agonist-induced Ca²⁺ responses in HEK 293 cells. *Cell Physiol Biochem.* 22(1-4):205-14.
- Braun KP, Dijkhuizen RM, de Graaf RA, Nicolay K, Vandertop WP, Gooskens RH, Tulleken KA. (1997) Cerebral ischemia and white matter edema in experimental hydrocephalus: a combined in vivo MRI and MRS study. *Brain Res.* 757(2):295-8.

- Brinker T, Seifert V, Dietz H. (1992) Subacute hydrocephalus after experimental subarachnoid hemorrhage: its prevention by intrathecal fibrinolysis with recombinant tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*. 31(2):306-11.
- Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. (1995) Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self)catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. *Eur J Pediatr Surg*. Dec;5 Suppl 1:31-4.
- Callahan SM, Creed KE. (1981) Electrical and mechanical activity of the isolated lower urinary tract of the guinea-pig. *Br J Pharmacol*. 74(2):353-8.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. (1998) International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 50(2):279-90.
- Cosan TE, Guner AI, Akcar N, Uzuner K, Tel E. (2002) Progressive ventricular enlargement in the absence of high ventricular pressure in an experimental neonatal rat model. *Childs Nerv Syst*. 18(1-2):10-4.
- de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. (2008) Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 23(6):889-96.
- Del Bigio MR.(2004) Cellular damage and prevention in childhood hydrocephalus. *Brain Pathol*. 14(3):317-24.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 51(1): 7-61.
- Ehrlich M, Knolle E, Ciovica R, Böck P, Turkof E, Grabenwöger M, Cartes-Zumelzu F, Kocher A, Pockberger H, Fang WC, Wolner E, Havel M. (1999) Memantine for

- prevention of spinal cord injury in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 117(2):285-91.
- Erdo SL, Schäfer M. (1991) Memantine is highly potent in protecting cortical cultures against excitotoxic cell death evoked by glutamate and N-methyl-D-aspartate. *Eur J Pharmacol.*198(2-3):215-7.
- German K, Bedwani J, Davies J, Brading AF, Stephenson TP. (1995) Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol.* 153(5):1678-83.
- Gevaert T, Ost D, De Ridder D. (2006) Comparison study of autonomous activity in bladders from normal and paraplegic rats. *Neurourol Urodyn.* 25(4):368-78; discussion 379-80.
- Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ. (1986) Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol.* 1986 136(2):501-4.
- Görgülü A, Kırış T. (2005) Eksitatör aminoasidler ve eksitotoksosite. *Türk Nöroşir Derg.* 15(1):33-38.
- Gup DI, Baumann M, Lepor H, Shapiro E. (1989) Muscarinic cholinergic receptors in normal pediatric and myelodysplastic bladders. *J Urol.* 142(2 Pt 2):595-9; discussion 603-5.
- Hashitani H, Suzuki H. (1996) Altered electrical properties of bladder smooth muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Urol.* 77(6):798-804.
- Hesselink MB, De Boer BG, Breimer DD, Danysz W. (1999) Brain penetration and in vivo recovery of NMDA receptor antagonists amantadine and memantine: a quantitative microdialysis study. *PharmRes.*16(5):637-42.
- Hochwald GM. (1985) Animal models of hydrocephalus. Recent developments. *Proc Soc Exp Biol Med* 178 (1):1-11.

- Holzbeierlein J, Pope JC IV, Adams MC, Bruner J, Tulipan N, Brock JW 3rd. (2000) The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J Urol.* 164(4):1336-9.
- Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, Yoneyama T, Nishizawa O, Andersson KE. (2001) Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol* 165:240-244.
- Iizuka H, Osaka Y, Kondo S, Morita T. (1998) Effect of an atypical adrenergic beta3-agonist, GS-332: sodium (2R)-[3-[3-[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy] acetate, on urinary bladder function in rats. *J Smooth Muscle Res.* 34(4):139-49.
- Jeziar JR, Brady JD, Rosenstein DI, McCammon KA, Miner AS, Ratz PH. (2001) Dependency of detrusor contractions on calcium sensitization and calcium entry through LOE-908-sensitive channels. *Br J Pharmacol.* 134(1):78-87.
- Johnson JW, Kotermanski SE. (2006) Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol.* 6(1):61-7.
- Jonas S, Brown J. (1975) Neurogenic bladder in normal pressure hydrocephalus. *Urology.* 5(1):44-50.
- Kaidoh K, Igawa Y, Takeda H, Yamazaki Y, Akahane S, Miyata H, Ajisawa Y, Nishizawa O, Andersson KE. (2002) Effects of selective beta2 and beta3-adrenoceptor agonists on detrusor hyperreflexia in conscious cerebral infarcted rats. *J Urol.* 168(3):1247-52.
- Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. (1995) Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol.* 153(2):342-4.

- Kataria R, Bajpai M, Lall A, Gupta DK, Grover VP, Mitra DK. (1997) Neurogenic bladder: urodynamic and surgical aspects. *Indian J Pediatr.* 64(6 Suppl):68-76.
- Kayaalp O (2012) Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri Pelikan Tıp ve teknik kitapçılık tic LTD Şti. sayfa 651-689.
- Kornhuber J, Weller M. (1997) Psychogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry.* 15;41(2):135-44.
- Kataria R, Bajpai M, Lall A, Gupta DK, Grover VP, Mitra DK. (1997) Neurogenic bladder: urodynamic and surgical aspects. *Indian J Pediatr.* 64(6 Suppl):68-76.
- Kawahara H, Nakajima K, Yagi M, Okuyama H, Kubota A, Okada A. (2002) Mechanisms responsible for recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired children who underwent laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 16(5):767-71.
- Lipton SA. (2004) Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx.*1(1):101-10.
- Lipton SA. (2007). Pathologically-activated therapeutics for neuroprotection: mechanism of NMDA receptor block by memantine and S-nitrosylation. *Curr Drug Targets.*;8(5):621-32.
- Longhurst PA, Levensky M. (1999) Pharmacological characterization of beta-adrenoceptors mediating relaxation of the rat urinary bladder in vitro. *Br J Pharmacol.* 127(7):1744-50.
- Macnab GH.(1965) The development of the knowledge and treatment of hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol. Suppl* 11:1-9.

- Macnab GH. (1966) The development of the knowledge and treatment of hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol. Suppl* 11:1-9.
- McAllister JP 2nd, Maugans TA, Shah MV, Truex RC Jr. (1985) Neuronal effects of experimentally induced hydrocephalus in newborn rats. *J Neurosurg.* 63(5):776-83.
- McAllister JP 2nd, Cohen MI, O'Mara KA, Johnson MH. (1991) Progression of experimental infantile hydrocephalus and effects of ventriculoperitoneal shunts: an analysis correlating magnetic resonance imaging with gross morphology. *Neurosurgery.* 29(3):329-40.
- McAllister JP 2nd. (2012) Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 17(5):285-94.
- Micuda S, Mundlova L, Anzenbacherova E, Anzenbacher P, Chladek J, Fuksa L, Martinkova J. (2004) Inhibitory effects of memantine on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 60(8):583-9.
- Milhorat TH. (1996) Hydrocephalus: Pathophysiology and clinical features. In Wilkins RH, Rengachary SS (Ed): *Neurosurgery Vol:3 McGraw-Hill Book Company/New York*: pp.3626-31.
- Miyazawa T, Sato K, Ikeda Y, Nakamura N, Matsumoto K. (1997) A rat model of spontaneously arrested hydrocephalus. A behavioural study. *Childs Nerv Syst.* 13(4):189-93.
- Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. (2000) Function and distribution of beta3-adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res.* 36(1):21-32.

- Nakahira Y, Hashitani H, Fukuta H, Sasaki S, Kohri K, Suzuki H. (2001) Effects of isoproterenol on spontaneous excitations in detrusor smooth muscle cells of the guinea pig. *J Urol.* 166(1):335-40.
- Nakamura S, Camins MB, Hochwald GM. (1983) Pressure-absorption responses to the infusion of fluid into the spinal cord central canal of kaolin-hydrocephalic cats. *J Neurosurg.* 8(2):198-203.
- Nakamura T, Kimura J, Yamaguchi O. (2002) Muscarinic M2 receptors inhibit Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat bladder smooth muscle. *Int J Urol.* 9(12):689-96.
- Nijman R.J.M. (2010) Urodynamic Studies of the lower urinary tract. In the *Pediatric Urology.* 127-161. Saunders Elsevier
- Nyakas C, Granic I, Halmy LG, Banerjee P, Luiten PG. (2011) The basal forebrain cholinergic system in aging and dementia. Rescuing cholinergic neurons from neurotoxic amyloid- β 42 with memantine. *Behav Brain Res.* 10;221(2):594-603.
- Oi S, Inagaki T, Shinoda M, Takahashi S, Ono S, Date I, Nomura S, Miwa T, Araki T, Ito S, Uchikado H, Takemoto O, Shirane R, Nishimoto H, Tashiro Y, Matsumura A; COE-Fetal and Congenital Hydrocephalus Top 10 Japan Study Group. (2011). Guideline for management and treatment of fetal and congenital hydrocephalus: Center Of Excellence-Fetal and Congenital Hydrocephalus Top 10 Japan Guideline 2011. *Childs Nerv Syst.* 27(10):1563-70.
- O'Reilly BA, Kosaka AH, Chang TK, Ford AP, Popert R, McMahon SB. (2001) A quantitative analysis of purinoceptor expression in the bladders of patients with symptomatic outlet obstruction. *BJU Int.* 87(7):617-22.
- Ozkürkçügil C, Kömür O, Ozkan L. (2010) Effect of memantine on overactive detrusor in rats with spinal cord injury. *Kaohsiung J Med Sci.* 26(5):251-5.

- Page LK, White WP. (1982) Transsphenoidal injection of silicone for the production of communicating or obstructive hydrocephalus in dogs. *Surg Neurol.* 17(4):247-50.
- Paine RS. (1967) Hydrocephalus. *Pediatr Clin North Am.* 14(4):779-96.
- Palmer GC. (2001) Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr Drug Targets.* 2(3):241-71.
- Parsons CG, Quack G, Bresink I, Baran L, Przegalinski E, Kostowski W, Krzascik P, Hartmann S, Danysz W. (1995) Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. *Neuropharmacology.* 34(10):1239-58.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. (1999) Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology.* 38(6):735-67.
- Pollay M (1977) Review of spinal fluid physiology: production and absorption in relation to pressure. *Clin Neurosurg.* 24:254-69.
- Pollay M. (2010) The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 21;7:9.
- Rao VL, Dogan A, Todd KG, Bowen KK, Dempsey RJ. (2001) Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rats. *Brain Res.* 911(1):96-100.
- Scarff JE (1965). Principles and practices in the treatment of hydrocephalus. *Turk J Pediatr.* 7(2):65-89.

- Shteyer E, Rothman E, Constantini S, Granot E. (1998) Gastroesophageal reflux in infants with hydrocephalus before and after ventriculo-peritoneal shunt operation. *Pediatr Neurosurg.* 29(3):138-41.
- Sibley GN. (1987) The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol.* 60(4):332-6.
- Sigala S, Mirabella G, Peroni A, Pezzotti G, Simeone C, Spano P, Cunico SC. (2002) Differential gene expression of cholinergic muscarinic receptor subtypes in male and female normal human urinary bladder. *Urology.* 60(4):719-25.
- Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. (1987) Bladder outflow obstruction--a cause of denervation supersensitivity. *J Urol.* 138(6):1461-6.
- Stieg PE, Sathi S, Warach S, Le DA, Lipton SA. (1999) Neuroprotection by the NMDA receptor-associated open-channel blocker memantine in a photothrombotic model of cerebral focal ischemia in neonatal rat. *Eur J Pharmacol.* 375(1-3):115-20.
- Symss NP, Oi S (2013) Theories of cerebrospinal fluid dynamics and hydrocephalus: historical trend. *J Neurosurg Pediatr.* 11(2):170-7.
- Tugay M, Tugay S, Etuş V, Yazir Y, Utkan T. (2008) Alterations in the mechanical properties of bladder smooth muscle in hydrocephalus rat model. *J Pediatr Surg.* 43(4):713-7.
- Verpoorten C, Buyse GM. (2008). The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol.*23(5):717-25. Epub 2007 Dec 19.
- Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. (2001) Efficacy of the beta3-adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *J Urol.* 66(3):1142-7.

- Wu HM, Tzeng NS, Qian L, Wei SJ, Hu X, Chen SH, Rawls SM, Flood P, Hong JS, Lu RB. (2009) Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology*. 34(10):2344-57.
- Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Yoshida K, Chess-Williams R. (2002) Identification of beta-adrenoceptor subtypes in lower urinary tract of the female pig. *J Urol*. 168(6):2706-10.
- Yeung C.K., Barker G.M., Lackgren G., (2010) Pathophysiology of bladder dysfunction. In *the Pediatric Urology* 353-365. Saunders Elsevier

5. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

- Adı Soyadı: Melih Tugay
- Doğum yeri ve tarihi: Ankara 26-08-1966
- Uyuşu:T.C
- Medeni Durumu: Evli
- Askerlik Durumu: Yapılmış
- Çalıştığı kurum: Emsey Hospital
- İletişim Adresi ve telefonu: Çamlık Mah. Selçuklu Cad. No:22 Kurtköy
İSTANBUL

2. Eğitimi

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Gazi Mustafa Kemal İlkokulu Antalya			1972-1977
Atatürk Ortaokulu Antalya			1977-1980
Antalya Lisesi			1980-1983
Lisans	Tıp Fakültesi	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	1983-1990
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Tıp/Çocuk Cerrahisi	Marmara Üniversitesi Marmara Tıp Fakültesi	1992-1997
Yard.Doç.	Çocuk Cerrahisi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	1998
Doçent	Çocuk Cerrahisi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	20-04-2004
Profesör	Çocuk Cerrahisi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009-2012
Profesör	Çocuk Cerrahisi	EMSEY HOSPITAL	2012

➤ Yabancı dili: İngilizce

3. Unvanları: Prof. Dr.

4. Mesleki Deneyimi:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Doktor	Antalya 1 nolu Merkez Sağlık Ocağı	1990-1992
Ar.Gör.	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	1992-1997
Yar.Doç.Dr.	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	1998-2004
Doç.Dr.	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	2004-2009
Prof.Dr.	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009-2012
Prof.Dr	Emsey Hospital	2012-

5. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türkiye Çocuk Cerrahisi Derneği

6. Bilimsel Etkinlikler

Gacar N, Gocmez S, Utkan T, Gacar G, Komsuoglu I, Tugay M, Utkan NZ. Effects of Resveratrol on Ileal Smooth Muscle Reactivity in Polymicrobial Sepsis Model. J Surg Res. 2011 Jan 11.

Bektaş AO, Tugay M, Tugay S, Göçmez SS, Etus V, Utkan T.The effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (memantine) on esophageal and gastric smooth muscle: functional investigation in a rat hydrocephalus model.J Pediatr Surg. 2008 Sep;43(9):1666-71

Tugay M, Tugay S, Etuş V, Yazir Y, Utkan T.Alterations in the mechanical properties of bladder smooth muscle in hydrocephalus rat model. J Pediatr Surg. 2008 Apr;43(4):713-7