

T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE KURBAĞA REKTUM KAS
ŞERİTLERİNDE POTASYUM ve OUABAIN ETKİLEŞMESİ

İHTİSAS TEZİ

60982

Araştırma Görevlisi
NURAN ÖĞÜLENER

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ADANA

1988

ÖNSÖZ

Tez konumun seçilmesi, düzenlenmesi ve tamamlanmasında yol göstererek büyük emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Firuz Baysal'a ve katkılarından dolayı sayın Yard.Doç.Dr. Serpil Önder'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca yetişmemde değerli katkıları olan sayın Doç.Dr. Atilla Dikmen'e, tüm çalışma arkadaşlarıma ve çalışmalarımı özenle daktilo eden M. Aksoğan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ	1
DÜZ KAS İLE İLGİLİ FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK TEMEL BİLGİLER	1
Potasyum ve Düz Kas	8
Potasyum - Ouabain Etkileşmesi ve Düz Kas	11
MATERYAL VE METOD	13
BULGULAR	15
TARTIŞMA	18
ÖZET	20
ŞEKİLLER	21
KAYNAKLAR	34

GİRİŞ

Potasyum iyonunun etkileri kurbağa düz kası ve izole sıçan anokoksigeus kası gibi çeşitli düz kas yapıları üzerinde araştırılmıştır (1, 7). Bu çalışmamızda daha farklı düz kas preparatları üzerinde araştırma yapılması ve böylece yeni bulguların elde edilmesi düşünüldü. Bu amaçla kurbağa rektumundan hazırlanan longitudinal kas şeritleri üzerinde ön çalışmalar yapıldı. Preparatın incelemeler için elverişli olduğunun anlaşılması üzerine daha ayrıntılı çalışmalara girildi.

DÜZ KAS İLE İLGİLİ FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK TEMEL BİLGİLER

Düz Kasın Özellikleri. Aktin ve myozin ipliklerinin düzenli bir şekilde bir araya gelerek meydana getirdikleri karakteristik çizgileri göstermeyen kaslara düz kas denir. Düz kaslarda da kontraktıl elementler aktin ve myozindir. Fakat bunlar çizgili kaslardaki gibi belirli bir düzen içinde sıralı olmadıklarından düzenli çizgi görünümü oluşturmazlar (18). İskelet kasına göre çok daha küçük liflerden yapılmış bulunan düz kas lifleri 2-5 mikron çapında ve 50-200 mikron boyundadırlar (9).

Düz kaslarda sarkoplazmik retikulum vardır fakat iyi gelişmiş değildir. Düz kas aktin, myozin ve tropomyozin içerir fakat troponinin varlığı şüphelidir (6). Kas proteinlerinin yapısında kalp ve iskelet kasında olduğu gibi heterojenite vardır. Genelde düz kaslar çok az mitokondri içerirler.

Düz Kas Tipleri. İki ana gruba ayrılır. I) Çok üniteli düz kaslar (Multiunit) ve II) Tek üniteli düz kaslar (Viseral) (18, 9, 6, 12).

Çok Üniteli Düz Kaslar. Bu çeşit düz kaslar birbirinden ayrı düz kas liflerinden yapılırlar. Her bir lif ötekilerden tamamen bağımsız olarak çalışır ve genellikle, iskelet kasında olduğu gibi her lif tek bir sinir sonlanmasıyla innerve edilir. Bu tip düz kas liflerinin en önemli özelliği sinir sinyalleri ile kontrol edilmeleridir. Vücutta, çok üniteli düz kaslara örnek olarak gözdeki silyer kas ve iristeki kas lifleri, büyük kan damarlarındaki kaslar, pilocerektör kaslar ve bazı hayvanlarda bulunan niktitan

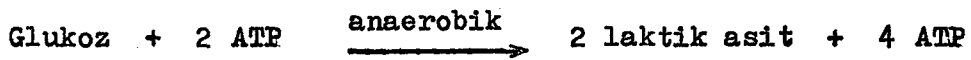
membran kasları gösterilebilir (9). Çok üniteli düz kas hücreleri arasında düşük dirençli bağlantı yerleri yoktur ve kendiliklerinden faaliyet göstermezler. Ancak sınırları aracılığı ile uyarılırlar. Bu kaslar da asetilkolin ve noradrenaline karşı duyarlıdır- lar ; kendileri ile ilgili otonom sınırların uçlarından salınan bu transmitter maddelerle uyarılır veya inhibe edilirler. Özellikle noradrenalinin bu tip düz kas hücreleri üzerindeki etkisi uzunca sürer. Sınırın bir defa uyarılması ile salınan noradrenalin kas hücrelerini bir defa değil arka arkaya birçok defalar uyarır. Bu nedenle kasılmaları tek bir kasılıp gevşemeden ziyade tetanik cevap şeklinde gelişir (9, 6).

Tek Üniteli Düz Kaslar. Viseral düz kas lifleri çok üniteli liflere benzer, ancak demet ya da tabakalar halinde bulunurlar ve hücrelerin birbirlerine birçok noktalarda değmesiyle oluşan bağlantı yerlerinden iyonlar bir hücreden ötekine kolayca akabilirler. Böylece lifler bir fonksiyonel sinsisyum oluştururlar ve birçoğunun birlikte kasılması mümkün olur. Viseral düz kas dokusunun bir bölümü uyarıldığı zaman aksiyon potansiyel çevredeki liflere direkt olarak geçiş yapar ; yani kasın bir yerinden doğan aksiyon potansiyel, komşu lifleri herhangi bir transmitter sekresyonu olmadan uyarabilir. Bu çeşit kaslar vücuttaki iç organların çoğunda (barsak, safra kesesi, mesane, uterus, ureterler v.s.) bulunurlar (9).

Düz Kas Kasılmasının Kimyasal Temeli. Düz kaslarda kasılma kalsiyum iyonları ile aktive edilir. Kalsiyum iyonlarının düz kas liflerini uyarma mekanizması çizgili kaslarinkinden çok farklıdır. Düz kaslarda, çizgili kaslarda kalsiyum iyonları ile aktive olarak kasılmayı başlatan etkin bir troponin kompleksi yoktur. Kalsiyum iyon konsantrasyonu, aksiyon potansiyeli ya da herhangi bir uyararla sitoplazmaya kalsiyum kanalları ile giren kalsiyum iyonları nedeniyle artar. İskelet kasında ise sitoplazmada kalsiyum iyon konsantrasyonu artışı esas olarak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması suretiyle olur. Kalsiyum iyonları iskelet kas liflerindeki troponin C'ye çok benzeyen kalmoduline bağlanır. Kalmodulin çeşitli hücrelerde yaygın olarak bulunan ve kalsiyum iyonunu bağlayan, molekül ağırlığı yaklaşık 17.000 olan ısıya

dayanıklı bir proteindir ; kalsiyumun hücrelerdeki etkilerinin çoğuna aracılık eder. Kalmodulin kalsiyumsuz iken inaktiftir. Kalmodulin ile kalsiyum iyonlarının oluşturduğu kompleks myozin başlarındaki myozin hafif zincir kinaz'ına (MHZK'ye) bağlanır. Bu olayı myozin başındaki ATP-az'ın aktive edilmesi izler. Aktive olan ATP-az ile ATP'nin parçalanması sonucu açığa çıkan enerji aktin ve myozin tarafından kullanılmak suretiyle düz kaslarda kasılma hasıl edilir. Ancak bu olaylar ve kasılma düz kaslarda çeşitli kaslara göre daha yavaş gelişir. Kalsiyum bulunmadığı zaman düz kas liflerinde ATP-az aktivitesi son derece düşük kalır ve kasılma olayı gelişmez (9).

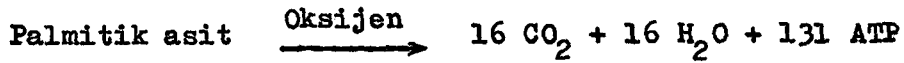
Kasta, karbonhidrat ve lipid metabolizması yoluyla meydana getirilen organik fosfat bileşikleri , örneğin ATP ve kreatin fosfat enerji kaynağıdır. Bir molekül ATP'nin hidrolizi ile 12.000 kalori açığa çıkar ve ADP meydana gelir. ADP'nin fosforile edilerek tekrar ATP'ye dönüşmesi yani ATP sentezi için çeşitli metabolik yollar vardır. Bunlar arasında anaerobik glikoliz, aerobik glikoliz, serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ve fosfokreatin mekanizması sayılabilir. Anaerobik glikolizde glukoz ya da glikojen, oksijene ihtiyaç göstermeden laktik aside kadar parçalanır ve meydana gelen enerji ile 4 molekül ATP sentezlenir. Bunlardan ikisi aktivasyon enerjisi olarak reaksiyonda kullanıldığından sentezlenen net ATP miktarı 2 moleküldür.



Bu reaksiyonlarda glukoz yahut glikojen önce piruvik aside kadar parçalanır. Ortamda yeteri kadar oksijen yoksa piruvik asit tıkarboksilik asit döngüsüne girmez ve laktik aside indirgenir. Eğer ortamda yeteri kadar oksijen mevcut ise, piruvik asit trikarboksilik asit döngüsüne girer ve CO₂ ve H₂O'ya kadar parçalanır. Glukoz yahut glikojenin bu tür metabolik yoluna aerobik glikoliz adı verilir. Aerobik glikoliz yoluyla 1 molekül glukozdan elde edilen enerji ile 40 molekül ATP sentezlenir. Bunlardan ikisi reaksiyonda kullanıldığından net ATP miktarı 38 moleküldür.



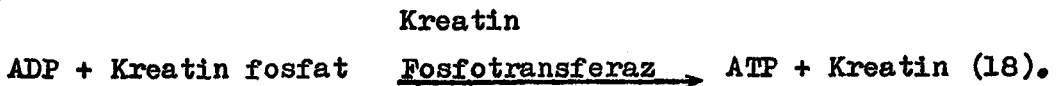
Kas kandan serbest yağ asitlerini alır ve bunları CO₂ ve H₂O'ya kadar okside edebilir. Özellikle faaliyetten sonra istirahat haline geçince ve kendini yenileme evrelerinde kas enerjisi bu yolla sağlanabilir. Yağ asidi oksidasyon enerjisinden elde edilen ATP miktarı, yağ asidinin karbon zinciri uzunluğuna göre değişir. Bir örnek olarak palmitik asit oksidasyonu aşağıda gösterilmiştir.



Reaksiyon sırasında palmitik asitin aktivasyonu için 2 ATP kullanıldığından, elde edilen net ATP miktarı 129 olur.

Kasta ATP'den başka yüksek enerjili bir fosfat bileşiği daha vardır ki bu kreatin fosfattır. Kreatin fosfat enerji kaynağı olarak kas tarafından doğrudan doğruya ATP gibi kullanılmaz. Fakat kreatin fosfat, fosfatını kolayca ADP'ye aktarabilir ve kısa yoldan ATP yapımını sağlar. Aktive esnasında kreatin fosfat hidrolize uğrar, fosfatını ADP'ye vererek ATP yapar ve kasın acil enerji ihtiyacını karşılar. İstirahat halinde glukoz, glikojen ve serbest yağ asidi oksidasyonu sonucu meydana getirilen ATP, bir fosfatını vererek kreatin fosfat yapar ve aktivite halinde kullanılmak üzere depo edilir.

Kas ATP taşır ve bu bileşik kasılma enerjisinin kaynağıdır. Fakat kas maksimum derecede ve yorgunluk meydana gelinceye kadar uyarıldığı zaman bile, ATP miktarında azalma görünmez. Bunun nedeni kasta kreatin fosfatın bulunuşu ve ADP'yi fosforile ederek çabucak ATP meydana getirmesidir. Reaksiyon aşağıda gösterilmiştir.



Düz Kas Kasılmasının Fiziksel Temeli. Düz kaslarda aktin ve myozin filamentlerinin iskelet kasındaki çizgili yerleşimleri bulunmaz. Uzun süre, hatta elektron mikrograflarında bile düz

kas hücrelerinde kasılmayı sağlayacak herhangi bir özgün yapının ayırımı mümkün olmamıştır. Son özel elektron mikroskopi tekniklerinin uygulanmasıyla, çok sayıda aktin filamentin yoğun cisimciklere tutunduğu görülmüştür. Bu cisimlerin bazıları hücre membranına tutunurken, ötekiler bütün hücreye yayılmış olarak bulunursa da, yoğun cisimlerin arasını karşılıklı birleştiren yapısal proteinlerden oluşmuş bir çatı onların yerlerinde kalmalarını sağlar. Aktin filamentleri arasında az sayıda, yaklaşık 2.5 kat daha kalın filamentler bulunur. Myozin filamentleri olduğu kabul edilen bu filamentlerin sayısı, aktinlerin onbeşte ya da yirmide biri kadardır. Myozin filamentlerinin sayıları nisbeten az olduğu halde, birçok aktin filamentini çekebilecek kadar çapraz köprüye sahip oldukları ve çizgili kaslarda olduğu gibi kayan filament mekanizmasıyla kontraksiyon yapabilecekleri kabul ediliyor. Düz kasların maksimum kontraksiyon güçlerinin hemen hemen iskelet kası gibi, enine kesitin santimetre karesinde 3 kg olması çok ilginç görünmektedir (9).

Düz Kaslarda Membran Potansiyel ve Aksiyon Potansiyel. Düz kaslarda normal istirahat membran potansiyeli eksi değerinde 50-60 mV olduğu saptanmıştır. Bu değer iskelet kasındaki değerden 30 mV kadar daha az negatiftir. Viseral düz kaslarda da iskelet kasında olduğu gibi aksiyon potansiyeller oluşur. Ancak çok üniteli düz kaslarda aksiyon potansiyel olmaksızın da kasılmaların gelişebildiği gösterilmiştir. Viseral düz kaslarda aksiyon potansiyeli iki farklı şekilde ortaya çıkabilir: (1) Sivri potansiyeller ve (2) Platolu aksiyon potansiyeller.

Sivri Potansiyeller. Viseral düz kasların çoğunda tipik sivri potansiyeller geliştiği müşahade edilmiştir. Bu tip aksiyon potansiyelin süresi, 10-50 milisaniyedir. Elektriksel, hormonal ve nöromedyatörlerin uyarıları ile oluşabildiği gibi kendiliğinden de ortaya çıkabilir.

Platolu Aksiyon Potansiyel. Bu aksiyon potansiyelin başlangıç kısmı sivri potansiyele benzer. Ancak hızlı repolarizasyon yerine yavaş repolarizasyon gözlenir. Bu çeşit aksiyon potansiyeller, ureter, uterus ve belirli koşullarla bazı vasküler düz kaslarda görülür.

Viseral Düz Kasların Gerilme ile Uyarılması. Viseral düz kaslar yeteri kadar gerildiği zaman çoğu kez, normal yavaş dalga potansiyellerinin tepe noktalarında oluşanlara benzeyen aksiyon potansiyelleri hasıl olur. Düz kasların gerilmeye karşı verdikleri bu cevap özellikle içi boş organların kasılmalarına ve dirençlerini arttırmalarına neden olur. Örneğin, barsaklar içerikleri nedeniyle aşırı gerildikleri zaman lokal otomatik kasılma bir peristaltik dalgayı başlatarak, barsak içeriğini aşırı gerilmiş bölgeden uzaklaştırır.

Çok Üniteli Düz Kasların Aksiyon Potansiyeli Olmadan Kasılması. Çok üniteli düz kas lifleri normalde sinir impulsları ile kasılırlar. Sinir uçlarından bazı çok üniteli düz kaslarda asetilkolin, bazılarında da noradrenalin salgılanır. Her iki halde de transmitter düz kas membranını depolarize eder ve bu cevap kasılma uyandırır. Ancak çoğu kez liflerin aksiyon potansiyel yaratmayacak kadar ince olması nedeniyle aksiyon potansiyeli gelişmez. Düz kas uyarıldığında kendi kendine yayılan bir aksiyon potansiyelinin doğması için, 30-40 kas lifinin aynı zamanda depolarize olması gerekir. Çok üniteli düz kas liflerinde sinir transmitter maddesi ile oluşan lokal depolarizasyon "elektrotonik" olarak tüm life yayılıp kas kontraksiyonunu sağlar. Sinirsel yapıların çok az olduğu veya hiç bulunmadığı küçük damar yapılarında bulunan çok üniteli düz kaslar lokal doku faktörleri ile uyarılırlar ve aksiyon potansiyel gelişmeksizin kasılırlar (9).

Düz Kaslarda Nöromusküler Bağlantılar ve Fizyolojik Önemleri. İskelet kasında bulunan nöromusküler bağlantılar düz kaslarda saptanamamıştır. Bu yapılarda sinir lifleri genellikle bir kas lifi tabakasının üstünde dallara ayrılırlar. Çoğunlukla düz kas lifleri ile temas etmezler ; diffüz bağlantılar adı verilen bir yapı ile transmitter maddelerini, kas hücrelerinden birkaç nanometreden birkaç mikrona kadar değişebilen uzaklıklarda, interstisyel sıvıya salgırlar. Transmitter maddesi daha sonra hücrelere difüze olur. Kas hücrelerinin tabakalar oluşturduğu yerlerde sinir lifleri çoğunlukla yalnız dış tabakayı innerve ederler. Kasın eksitasyonu dış tabakadan içe doğru, aksiyon potansiyelin direkt iletisi ya da transmitter maddenin içeri doğru difüzyonu ile yayılır. Daha seyrek olarak da, aksonların son uçları kas

liflerinin içine girer. Düz kas liflerini innerve eden aksonlar, iskelet kas liflerindeki terminal plaklara benzer bir oluşum göstermezler. Bunun yerine, terminal aksonların çoğunda eksenleri boyunca çok sayıda genişlemeler müşahade edilir. Bu noktalarda Schwann hücreleri kesildiğinden transmitter maddelerin bu genişlemiş bölgeden sekresyonu mümkün olur. Nokta şeklindeki bu şişkinliklerin bazı kaslarda transmitter maddeleri olarak asetilkolin ve diğerlerinde ise noradrenalin içerdiği saptanmıştır. Daha seyrek olarak, özellikle çok üniteli düz kaslarda genişlemiş bölge şeklindeki şişlikler kas lifi membranına daha yakın mesafede (yaklaşık 20 nanometre) yer almışlardır. Sinir lifi ile kas hücresi arasında daha yakın bir ilişki oluşmuştur. Bu kontakt noktalarında sinir lifinden gelen uyarı kas hücresine çok daha kısa süre içinde geçer.

Düz Kas Liflerinde Kavsak Potansiyeli. İmpulsun sinir ucundan kas liflerine iletilmesinde fonksiyonel bir öneme sahiptir. Sinir ucu çevresindeki kas membranında oluşur. Belli bir eşik değeri aşarsa kas lifi boyunca yayılan aksiyon potansiyelin oluşmasına neden olur. Bu elektriksel aktivite iskelet kasında terminal plak düzeyinde gelişen terminal plak potansiyellerine benzer.

Düz Kaslarda Tonus. Düz Kaslar tonus adı verilen uzun süreli sınırlı ve dengeli bir kasılma halinde bulunurlar. Düz kasların bu yönü, sözkonusu fonksiyonun uzun süreli ve hatta daimi olması nedeniyle büyük önem taşır. Örneğin, arteriyoller tonik kontraksiyon durumunu, hemen hemen şahsın yaşamı boyunca sürdürürler. Aynı şekilde, barsak çeperinin tonik kontraksiyonu içeriği üzerine sabit bir basınç uygular. Mesane idrar üzerine belirli bir basınç yapar. Düz kaslarda oluşan tonus çoğu kez elektriksel aktivitede önemli bir değişme olmaksızın lokal faktörlerin veya kanda dolaşan endojen maddelerin etkileri sonucu gelişir. Örneğin, kan damarlarının uzun süren tonuslarının aksiyon potansiyel olmaksızın anjiyotensin, vazopressin ve noradrenalin ile devam ettirildiği gözlemlenmiştir. Bu olay, kan basıncının sürekli düzenlenmesi ve ayarlanmasında büyük önem taşır. Deneysel olarak ana pulmoner arter üzerinde yapılan bir çalışmada (17) noradrenalin'in membranda depolarizasyon yapmaksızın kasılma hasıl ettiği gösteril-

miştir. Kas tonusu üzerine ritmik kontraksiyonlar eklenebilir.

Kontraksiyon Sırasında Düz Kasların Kısalma Derecesi. Düz kasların iskelet kaslarından farklı bir özelliği de iskelet kaslarından çok daha fazla kısalabilmeleridir. İskelet kası uzunluğunun ancak % 25-35'i kadar bir kısalma gösterir. Düz kaslar ise, boylarının yarısı, hatta dörtte birine kadar kısalma suretiyle oldukça belirgin bir kontraksiyon genliği hasıl ederler. Bu durum düz kas içeren içi boş barsak, mesane ve kan damarları gibi organların görevleri bakımından çok önemlidir. Söz konusu organların lümenleri belirtilen özellikleri nedeniyle oldukça bariz tarzda çap değişiklikleri gösterebilir.

Düz Kaslarda Stres-Gevşeme Olayı. Düz kasların önemli bir özelliği de, boylarını gerimde önemli bir değişme olmadan değiştirebilme yeteneğidir. Eğer bir düz kas segmenti 2.5 cm'den 5 cm'e ani olarak uzatılırsa iki uç arasındaki gerim kuvveti birden çok fazla artar ; fakat bu kuvvet artışı derhal kaybolarak kasın boyu iki katına çıkarıldığı halde birkaç dakika içinde gerim başlangıç haline döner. Bu muhtemelen düz kaslardaki aktin ve myozin filamentlerinin gevşek düzeninden kaynaklanmaktadır. Gerilen kastaki filamentlerin bağları yeniden düzenlenerek kayma olayı meydana gelir ve gerim kuvveti hemen hemen başlangıç değerine döner. Düz kaslar kısaltıldığı zaman tam aksi olay gelişir. 5 cm'lik düz kas segmenti 2.5 cm'e indiği zaman kas aşağı yukarı bütün gerim kuvvetini derhal kaybeder. Bir dakika ya da daha uzun sürede gerim belki de filamentlerin yavaşca kayması ile eski düzeyine iner (9).

Potasyum ve Düz Kas. Düz kas dokularına yüksek potasyum uygulandığı zaman fazik ve tonik komponentler şeklinde kasılmalar meydana gelir. İnisiyal hızlı gelişen tansiyonu (fazik kasılma), giderek eğim gösteren tonik kasılma izler. Fazik ve tonik cevapların oranı dokudan dokuya farklıdır ve spayk oluşumu ile potasyum konsantrasyonuna bağlıdır (17). Kobay tenya kolisinin kontraktürünün fazik komponentinin hücre içi depo yerlerinden kalsiyumun salıverilmesi ile başladığı, tonik komponentin ise hücre içerisine yeterli miktarda kalsiyumun girmesi ile oluştuğu ve devam ettirildiği düşünülmüştür. Bir başka araştırmacı grubu düz kas kontraktürünün tonik

komponentinin bağılı kalsiyumun salıverilmesi sonucu oluştuğunu postule ettiler. Potasyum kontraktüründe voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılmakta ve kasılma ile sonuçlanan hücre içi kalsiyum düzeyi artışı olmaktadır (5). Potasyum kontraktüründe kalsiyum iyonunun kullanılması konusunda görüş birliği tam olmamakla birlikte hem intraselüler hem de ekstraselüler kalsiyumun katkıda bulunması muhtemeldir. Ekstraselüler kalsiyumun ilk planda plazma membranı yüzeyinde veya yakınında bulunan ve kalsiyumu gevşek şekilde bağlayan havuza girdiği düşünülmektedir.

Genellikle , spayk üreten viseral düz kaslarda potasyuma cevap olarak büyük fazık ve küçük tonik kontraktürler hasil olur. Trakea, pulmoner arter ve mide fundusu gibi daha az eksitabl dokularda ise küçük fazık ve büyük tonik kontraktürler oluşur. Dış ortamın kalsiyum konsantrasyonu ile potasyumla hasil edilen tonik komponentin amplitüdü arasında ilişki vardır ; buna ilaveten sekestre edilen kalsiyumla dış ortam kalsiyumu arasında kolayca denge oluşur.

Kobay mesanesi ve safra kesesi düz kaslarında hiperosmotik olarak ilave edilmiş potasyumun inisiyal faza müteakip tonik kontraktüre neden olduğu, buna karşılık sodyumla sübstütiye edilmek suretiyle izoosmotik potasyum kullanıldığında sadece hızlı ve geçici kasılma oluştuğu gösterilmiştir (22). Diğer bir deyişle, tonik faz belirgin ölçüde inhibe olmuştur.

İzole kobay özafagus mukozasında da yüksek potasyumun devamlı kasılma oluşturduğu deneysel olarak saptanmıştır (11). Yüksek potasyumun oluşturduğu kasılmanın membran depolarizasyonuna bağılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Depolarizasyonu aksiyon potansiyellerin oluşması izleyebilir veya aksiyon potansiyel teşekkül etmeksizin uzun süreli depolarizasyon şeklinde bir elektriksel aktivite hasil olur ve bu da kontraktıl süreçleri stimüle edebilir.

Domuz duedonumu sirküler kaslarının düşük potasyum düzeyiyle gevşediği, fakat yüksek konsantrasyonlara kasılma şeklinde cevap verdiği gösterilmiştir. Aynı dokunun longitudinal kaslarında ise kullanılan potasyum konsantrasyonları ile kasılma gelişmiştir. Gevşeme tarzındaki cevaplarla hiperpolarizasyon arasında bir

ilişki olabileceği gösterilmiştir (14).

Pulmoner arter düz kası üzerinde yüksek potasyum etkileri farklı membran potansiyelleri düzeyinde incelenmiş ve stimüle edilmiş depolarizasyonla mukayese edilmiştir. Pulmoner arter düz kası elektriksel uyarıya veya potasyuma karşı cevap olarak spayk oluşturmaz ; bu nedenle kalsiyum spaykının muhtemel etkileri elimine edilmiştir.

İzotonik potasyum klorür solüsyonu uygulandığında membran $-58 \text{ mV}'$ dan $-5 \text{ mV}'$ a depolarize oldu ve belirgin bir kontraktür oluşturdu (17). Membran potansiyeli potasyum uygulamasından önce, uygulama sırasında veya uygulamadan sonra voltaj klampı kullanılarak sabitleştirildiği zaman kontraktür hala oluşmaya devam etti (kontrol düzeyinin % 80'i kadar). Mamafih potasyum solüsyonun uygulanması sırasında dokunun uzunluk sabitesi azalabilir ve bu da klamp şartlarını elverişsiz hale getirebilirdi. Gerçekten 59 mM potasyum dokuya tatbik edildiği zaman uzunluk sabitesi azaldı, fakat bunun deney şartlarına önemli bir etkisinin olmayacağı düşünüldü. Sabit bir membran potansiyelinde oluşan potasyum kontraktürü membran depolarize edildiği zaman husule gelenden ancak biraz daha küçüktür. Ayrıca 118 mM potasyumla hasil edilen depolarizasyon normal krebs solüsyonunda dışarıdan akım verilmek suretiyle depolarizasyon taklit edildiği zaman kontraktürün amplitüdü potasyumla hasil edilen kontraktürün sadece % 60'ı kadar idi. Bu nedenle potasyumla hasil edilen kontraktür sadece membran depolarizasyonuna bağlı değildir, başka ilave faktörleri de içerir. Zira elektrikle stimüle edilmiş depolarizasyonun pik değerinde I/V eğrisi istirahat düzeyinde ölçülmüş olandan daha az düzdü. Yüksek potasyumla hasil edilen depolarizasyon olgusunun kontraktür hasil eden tek faktör olmadığı zannedilmektedir.

Potasyumun önceden kastırılmış düz kas preparatlarında gevşetici etkisini göstermek kolaylıkla mümkün olmuştur. Yapılan bir çalışmada önceden karbakol ile muamele edilen kurbağa mide kas şeritleri 137 mM potasyum klorür ile gevşemişlerdir. Meydana gelen bu gevşemenin potasyum iynunun sodyumpompası üzerindeki stimulan etkisiyle açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Zira kurbağa mide sindeki gevşemeleri bloke etmiş ve bunları kontraktil cevaba döndermiştir (1). Sıçan anokoksigeus kasında (7) tonus önceden

asetilkolin veya guanetidin ile yükseltildiği zaman, potasyum klorür kasılma yerine doza bağımlı gevşemeler hasil etmiştir. Ouabain bu söz konusu gevşemeyi etkilememiştir. Ancak tetrado-toksin, prokain ve inhibitör sinirlerin kesilmesi gevşemeleri bloke etmiştir.

Bu bulgulardan potasyum ile hasil edilen gevşeme tarzındaki cevapların bilinmeyen inhibitör bir madde salıverilmesi neticesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Potasyum - Ouabain Etkileşmesi ve Düz Kas. Ouabain ve diğer kalp glikozidlerinin $Na^+ K^+ - ATP$ az'ı inhibe ederek kendileri ile ilgili etkileri oluşturduğu düşünülmektedir. Adenozin trifosfat'ın $Na^+, K^+ - ATP$ az tarafından hidrolizi Na^+ pompası için enerji sağlar. Enzimin inhibisyonu bu iki monovalent katyonun aktif transportunu bozar. Sonuç olarak hücre içi sodyumda artışa ve potasyumda azalışa neden olur. Kalp glikozidi ile inhibisyon sonucu intraselüler sodyum konsantrasyonu yükseldiği zaman sodyum-kalsiyum iyon miktarı da artar (10). Bu durum, kalp kasında gözlenen pozitif inotrop etkiyi izah edebilir. Diğer doku ve yapılar üzerinde müşahade edilen dijitalis etkileşmelerin de bu enzimin inhibisyonu ile oluşması muhtemeldir. Ouabain'in kobay tenya kolisinde yüksek konsantrasyonda potasyumun hasil ettiği kasılmaları inhibe ettiği kaydedilmiştir (16). Tenya kolide ouabain'in oluşturduğu gevşeme ile hücre içinde sodyum birikmesi arasında bir korelasyonun olduğu gözlenmiştir (15). Bilinmektedir ki, kobay tenyasında potasyumun oluşturduğu kasılma, membrandan kalsiyum inflaksının artması ile olmaktadır. Birikmiş potasyumun depolarize kaslarda artmış olan kalsiyum inflaksını inhibe ettiği sanılmaktadır. Ouabain'in izole ileal longitudinal kas şeritlerinde yüksek potasyumla oluşan kasılma üzerindeki inhibitör etkilerinin derecesinin türlere göre farklar gösterdiği saptanmıştır ; kas $Na^+, K^+ - ATP$ az'ının ouabain'le inhibisyonunun tür farklarına bağlı olması muhtemeldir (20).

Kobayın tenya koli, portal ven, aorta ve uterusunda potasyum ile hasil edilen kasılmalar üzerinde ouabain'in etkileri araştırılmış ve ouabain'in tenya koli ve ileumda potasyum kasılmalarını kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği, ancak portal ven, aorta ve uterusunda inhibitör etki göstermediği bulunmuştur (15). Bu sonuçlar

ouabain'in oluşturduğu hücre içi Na^+ konsantrasyonu artışının ileum ve tenya kolide, portal ven, aorta ve uterusu göre daha fazla ve daha hızlı olması ile ilgili olabilir. Bunun sonucu kalsiyumun hücre içine giriş hızı yavaşlayabilir. Kishimoto T. ve Urikawa N. (15) ouabain'le gelişen inhibitör etkinin dış ortam kalsiyum konsantrasyonunun artırılması sonucu antagonize olduğunu müşahede etmişlerdir.

MATERİYAL VE METOD

DeneYlerde Adana ili çevresinden toplanan ve ortalama ağırlığı 20 ± 1.8 olan tatlı su kurbağaları kullanıldı. DeneYler oda derecesinde ($\sim 25^{\circ}\text{C}$) yapıldı. Hayvanlar deserebre edilip, medulla spinalisleri ince uzun bir tel çubuk ile tahrip edildi. Rektum dokuya zarar vermeden dikkatli bir şekilde çıkarıldı, kurvatur boyunca açılıp içeriği temizlendi. Doku longitudinal istikamette uçurtma kuyruğu şeklinde kesilip şerit haline getirildi. Şeritler içerisinde yaklaşık 10 ml Tyrode solüsyonu bulunan banyo ortamına yerleştirildi ve ortam devamlı olarak oksijenlendi. Preparata 500 mg tansiyon uygulandı. Şerit banyonun üst kısmından alt kısmına doğru sıvı geçirmek suretiyle yıkandı ve böylece şeritin yıkama esnasında havaya maruz kalması önlendi. Dokunun cevabı izotonik olarak isli kimograf üzerine kaydedildi. DeneYin başlangıcında ekilibriyum için 60 dakika beklenildi. Tyrode solüsyonu içinde preparatın oluşturduğu temel tonus (base-line) 5 dakika süre ile kaydedildi. Bu hat cevapların değerlendirilmesinde kullanıldı ve bunun üzerinde veya altında oluşan tonus değişiklikleri (fazik kasılma, tonik kasılma ve gevşeme) 2 saat süre ile izlendi. Böylece kontrol deneYleri yapıldı. Kullanılan Tyrode solüsyonunun terkibi : NaCl 135, KCl 2, CaCl_2 3, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.4, NaHCO_3 12 ve Glukoz 6 mM ($\text{pH} = 7.7 \pm 0.3$) idi.

Bir seri deneY grubu KCl miktarı 10, 20, 40 ve 80 mM olacak şekilde NaCl ile KCl ikamesi yapılarak hazırlandı. Bu solüsyonların terkipleri sırası ile ; 10 mM KCl içeren Tyrode Solüsyonu : NaCl 127, KCl 10, CaCl_2 3, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.4, NaHCO_3 12 ve Glukoz 6 mM ($\text{pH} = 7.7 \pm 0.01$), 20 mM KCl içeren Tyrode Solüsyonu : NaCl 117, KCl 20, CaCl_2 3, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.4, NaHCO_3 12 ve Glukoz 6 mM ($\text{pH} = 7.8 \pm 0.03$), 40 mM KCl içeren Tyrode Solüsyonu : NaCl 97, KCl 40, CaCl_2 3, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.4, NaHCO_3 12 ve Glukoz 6 mM ($\text{pH} = 7.5 \pm 0.01$), 80 mM KCl içeren Tyrode Solüsyonu : NaCl 57, KCl 80, CaCl_2 3, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.4, NaHCO_3 12 ve Glukoz 6 mM ($\text{pH} = 7.75 \pm 0.04$) idi.

Diğer bir grupta başlangıçta Tyrode solüsyonu ile aktif tonus elde edildikten sonra preparat KCl miktarları 10, 20, 40 ve 80 mM

olan Tyrode Solüsyonuna ouabain oktahidrat'ın (SİGMA) 0.1, 0.5, 1, 2 ve 4 mcg/ml konsantrasyonları ilave edilerek yine 2 şer saat süre ile aktif tonusun seyri izlendi.

Deney gruplarında KCl ve ouabain'in oluşturduğu fazik kasılma, tonik kasılma ve gevşemelerin ortalama değerleri başlangıçtan itibaren 20 dakika aralıklarla ölçülerek (mm olarak) kaydedildi ve aşağıda belirtilen formüllere göre ortalama değerler ve standart hatalar hesaplandı. Ölçümler başlangıçta elde edilen base-line esas alınarak yapıldı. Çizginin altında kalan değerler (-), üstte kalan değerler (+) olarak alındı. Ortalama değerler (kasılma veya gevşeme şeklinde) grafik üzerinde zamana karşı işaretlendi. Hesaplamalar için "casio FX-140 scientific calculator" hesap makinesi kullanıldı.

A- Grup ortalamasının hesaplanması (\bar{X}) :

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

X = Ölçümlerin mutlak değeri

n = Deney sayısı

B- Standart sapmanın hesaplanması (SD) :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}{n - 1}}$$

C- Standart hatanın hesaplanması (SE) :

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

BULGULAR

10 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : Şeritler 5 dakika süre ile normal ortamda tutulduktan sonra 10 mM KCl ihtiva eden ortama alındı. Şeritler normal ortamda ufak bir kasılma (fazik cevap) ve bunu takiben base-line çizgisinin altına düşen gevşeme şeklinde cevap hasil etti (Şekil 1). Bu şekilde tonuslerinde gevşeme gösteren şerit sayısı 17 idi. Şeritlerin bir kısmında sadece base-line çizgisinin üzerinde cevap elde edildi. Yani tonuste artış izlendi. Bu durumu gösteren şerit sayısı 6 idi.

20 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : Bu grup deneylerde şeritler yine başlangıçta fazik bir kasılma ve bunu müteakip deney süresince genellikle tonik kasılma hasil ettiler (Şekil 2). Bu şekilde cevap veren şerit sayısı 15 idi. Şeritlerin az bir kısmının tonuslerinde başlangıçta artma bunu takiben azalma gözlemlendi. Bu şekildeki şerit sayısı 3 idi.

40 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : Bu ortamda bulunan şeritler fazik kasılmayı takiben tonuste belirgin artış hasil eden cevaplar oluşturdu (Şekil 3). Kullanılan şerit sayısı 23 idi.

80 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : Burada şeritler belirgin fazik kasılma hasil ettiler (Şekil 4). Bunu önce artan sonra giderek azalan tonik kasılma izledi. Kullanılan şerit sayısı 19 idi.

Ouabainli ortamlarda yapılan deneyler : Bu grup deneylerde preparat önce normal ortamda 60 dakika süre ile tutuldu ve daha sonra ouabain ve KCl'ün muhtelif konsantrasyonlarını içeren ortama alındı.

Ouabain'in muhtelif konsantrasyonları ile 10 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : 0.1 mcg/ml ouabainli ortamda, şeritler fazik kasılmayı takiben gevşeme hasil ettiler (Şekil 5). Tonus base-line çizgisinin altına düştü. Kullanılan şerit sayısı

8 idi. 0.5 mcg/ml ouabain'li ortamda ise tonuste elde edilen görünüm kasılma ve gevşeme şeklinde idi (Şekil 6). Başlangıçta ufak bir kasılma oluştu. Bunu takip eden tonus fazla belirgin olmadı ve giderek base-line çizgisinin altına düştü. Kullanılan şerit sayısı 5 idi. Tonuste devamlı kasılma gösteren şerit sayısı ise 3 idi. 1 mcg/ml ouabain'li ortamda, şeritler başlangıçta fazik kasılma ve daha sonra base-line çizgisinin hemen üzerinde takip eden ve fazla belirgin olmayan bir tonus oluşturdular (Şekil 7). Kullanılan şerit sayısı 8 idi. 2 mcg/ml ouabain'li ortamda, şeritin hasıl ettiği başlangıçtaki inisiyal kasılmayı giderek azalan ve sonunda base-line çizgisinin altına düşen tonus izledi (Şekil 8). Kullanılan şeritlerin 7 tanesinde tonuste kasılma ve bunu izleyen gevşeme şeklinde cevap oluştu. Sadece 1 tanesinde şeritte tonusun seyri devamlı kasılma şeklinde idi. 4 mcg/ml ouabain'li ortamda, minyatür inisiyal kasılmayı takiben, hemen base-line çizgisinin altına inen tonus gözlemlendi (Şekil 9). Kullanılan şerit sayısı n=7 idi.

Ouabain'in muhtelif solüsyonları ile 20 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : 0.1 mcg/ml, 0.5 mcg/ml ve 1 mcg/ml ouabain içeren ortamlarda tonus değişimleri önce ufak fazik kasılma ve bunu takiben base-line çizgisinin altına inen devamlı gevşeme şeklinde idi (Şekil 10, 11, 12). Belirtilen her üç konsantrasyonda elde edilen cevaplar benzer görünümde idi. Ouabain'in farklı üç konsantrasyonu ile yapılan deneylerde kullanılan şerit sayıları sırası ile 7, 6 ve 8 idi. Ouabain'in 2 mcg/ml ve 4 mcg/ml konsantrasyonları ile elde edilen tonus değişimleri de benzer görünüm arzetti (Şekil 13, 14). Bu konsantrasyonlarda elde edilen cevaplar başlangıçtaki kasılmayı devam ettirdi. Bu deneylerde kullanılan şerit sayıları sırası ile 8 ve 9 idi.

Ouabain'in muhtelif konsantrasyonları ile 40 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : Ouabain'in 0.1 mcg/ml, 0.5 mcg/ml, 1 mcg/ml, 2 mcg/ml ve 4 mcg/ml konsantrasyonları ile yapılan deneylerde şeritlerin tonuslerinde benzer tarzda değişme görüldü (Şekil 15, 16, 17, 18, 19). Genellikle bu değişiklikler giderek artan kasılma görünümünde oluştu. Burada kullanılan şerit sayıları sırası ile 7, 7, 8, 8 ve 8 idi.

Ouabain'in muhtelif konsantrasyonları ile 80 mM KCl içeren ortamda yapılan deneyler : Bu grupta yapılan deneyler bundan önceki grupta oluşan deneysel sonuçlara benzer görünümde idi. Burada da 0.1 mcg/ml, 0.5 mcg/ml, 1 mcg/ml, 2 mcg/ml ve 4 mcg/ml konsantrasyonlardaki ouabain'li ortamda şeritlerin tonuslerindeki başlangıçtaki kasılmayı devamlı artan kasılma izledi (Şekil 20, 21, 22, 23, 24). Ouabain'in muhtelif konsantrasyonları ile yapılan deney sayıları sırası ile 6, 7, 7, 8 ve 6 idi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullanılan longitudinal kesi ile hazırlanan kurbağa rektum kas şeritleri dış ortam yüksek potasyum içeriği ile temas ettiği zaman temas süresince çoğu kez kontraksiyon oluşmuştur. Bu bulgu daha önce çeşitli düz kaslarda yapılmış çalışmalarla (5, 11, 21, 22, 8, 20, 15, 19) uyum halindedir. Düz kaslarda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının potasyum iyonununun yaptığı kontraksiyondan sorumlu olduğu genellikle kabul edilen görüştür (13). Yüksek potasyumlu banyo ortamında bulunan düz kasın sürekli bir şekilde depolarize olduğu gösterilmiştir (2, 17). Potasyumla hasıl edilen depolarizasyon sonuçlarından bir tanesi kas membranındaki kalsiyum kanallarının aktive edilmesi (açılması veya genişlemesi) dir ; bu olay kalsiyum iyonlarının hücre içine doğru akımına ve sonuçta düz kasın kasılmasına neden olur. Esasen düz kas hücrelerinde kalsiyumla aktive edilen K^+ akımlarının varlığı voltaj klamp tekniği ile çalışılarak gösterilmiştir (2). Çeşitli düz kas preparatlarında kalsiyum kanal blokörlerinin ve kalsiyumsuz ortamın potasyum ile oluşan kasıcı etkiyi inhibe ettiği de kaydedilmiştir (5, 19, 8). Bu geniş bulgular muvacehesinde kalsiyum kanal blokörlerinin K^+ - kontraktürü üzerine olan etkisine bakmak ilginç olurdu. Ancak biz ouabain ile K^+ arasında bilinen antagonizma olayının kurbağa rektum kasında gelişip gelişmeyeceğini araştırmayı tercih ettik. Elde edilen deneysel sonuçları değerlendirmemizde kurbağa rektum düz kasının KCl ile oluşan kontraktür tarzındaki cevabın inisiyal yani fazık faz veya tonik faz düzeyinde olsun anlamlı ölçüde değişmediği gözlemlendi. Ancak siynifikan bir etkileşmenin gözlenmemesi gerçekten böyle bir etkileşme olmayacağı anlamına gelebileceği gibi diğer yandan kullanılan yöntemin etkileşmeyi ortaya koyma bakımından yetersiz kalmasına bağlı olabilir.

Literatürlerde (20, 15) çeşitli düz kas preparatlarında yüksek potasyum ile hasıl edilen kontraktürün ouabain tarafından inhibe edildiği ve inhibisyonun hayvan türü ile ilgili olarak duyarlılık farkları gösterdiği kaydedilmiştir. Öte yandan Daniel ve arkadaşları (3) kobay uterusunda ouabain'in düz kas kasılmasını

(K^+ - kontraktürü dahil) potansiyelize ettiğini göstermişler ve böyle bir etkinin Na^+ , K^+ - ATP az'ın bloke edilmesi ile ilgili olmadığını ve adenilatsiklaz'ın etkilendiği bir mekanizma aracılığı ile olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalıştığımız düz kas preparatında inhibisyon istikametinde gelişen bir etkileşme oluşmadığına göre ouabain'in bu düz kasın Na^+ , K^+ -ATPaz üzerinde oluşan muhtemel etkisinin mekanik cevaba yansımada yetersiz kaldığı düşünülebilir ya da bahis konusu düz kas preparatının Na^+ , K^+ - ATP az aktivitesi düşük düzeyde olabilir. Adenilatsiklaz düzeyinde bir fonksiyonel etki akla gelebilir, ancak böyle bir durumun mekanik cevabı etkileyip etkilemediği bilinen bir husus değildir.

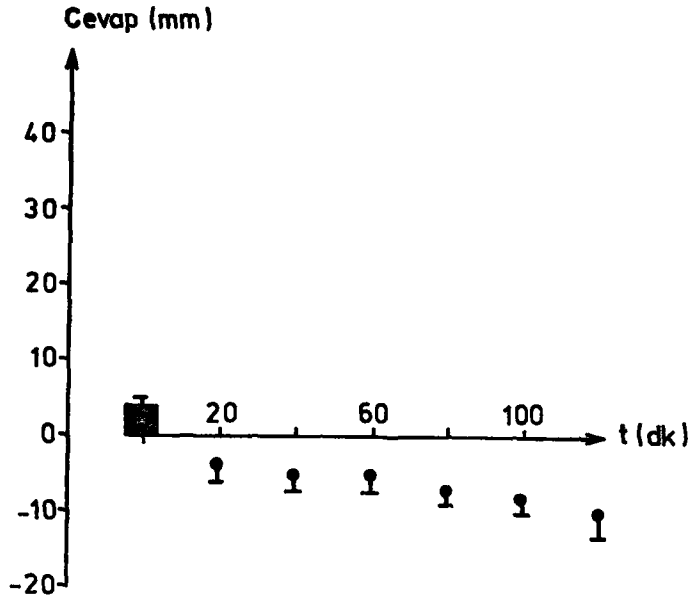
İnisiyal cevaptan sonra bazı preparatlarda düşük konsantrasyonlarda gelişen gevşetici etkinin gözlenmesi durumu domuz duodenumunun sirküler kas preparatlarında (14) aynı katyonların kullanılmasıyla oluşan değişikliğe bazı yönlerden benzemektedir. Ancak sonuncu kasda düşük potasyum konsantrasyonlarında sadece gevşeme oluşmuştur ve bu hiperpolarizasyonla ilişkili bir fenomen olabilir. Kurbağa rektum düz kasının elektriksel aktivitesini ölçemediğimiz için gevşeme olgusunun hiperpolarizasyonla ilişkili olup olmadığı konusunda bir spekülasyon ileri sürmemiz mevcut şartlarda mümkün olmamaktadır. Muhtelif düz kas preparatlarında (kurbağa mide kası sirküler şeritleri, sıçan anakoksigeus kası gibi) önceden kas kastırıldığı zaman potasyumun gevşetici etkisi müşahade edilmiştir (1, 7) ; bu etki kurbağa mide düz kası ouabain'le muamele edildiği zaman tersine dönmüş ; ancak anakoksigeus düz kasında böyle bir tersine dönme gözlenmemiştir. İncelediğimiz düz kas preparatında gevşetici etkilerin daha kolay ortaya çıkmasını sağlayacak bir deneysel yaklaşım uygulamak suretiyle ouabain veya diğer maddelerin (tetradotoksin, prokain gibi) bu gevşetici etki üzerindeki tesirlerini incelemek ilginç olacaktır.

ÖZET

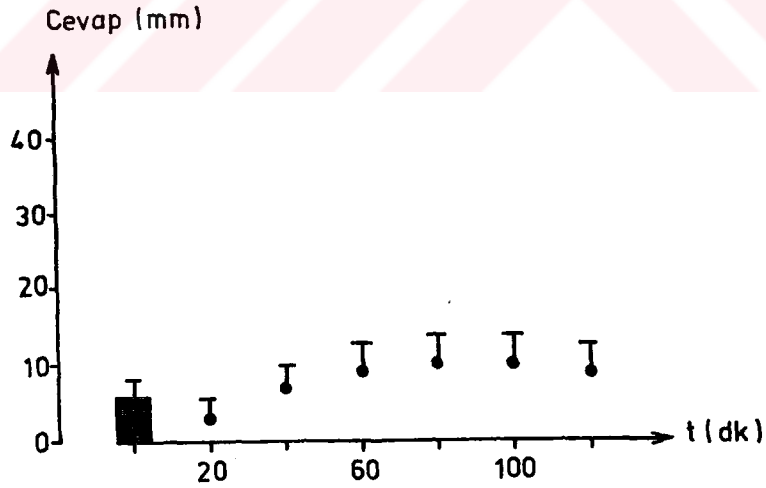
Çalışmamızda kurbağa rektum kasından uzunlamasına istikamette kesilen kaslarla hazırlanan şeritlerde potasyumun etkisi araştırıldı. Bu amaçla potasyum klorürün 10, 20, 40 ve 80 mM konsantrasyonları kullanıldı. Potasyum klorür solüsyonları, fizyolojik Tyrode solüsyonundaki sodyum klorür yerine potasyum ikamesi ile izosmotik olarak hazırlandı.

Potasyumun düşük konsantrasyonları ile fazik kasılmalar, yüksek konsantrasyonları ile fazik kasılma ve tonik kontraksiyonlar müşahede edildi.

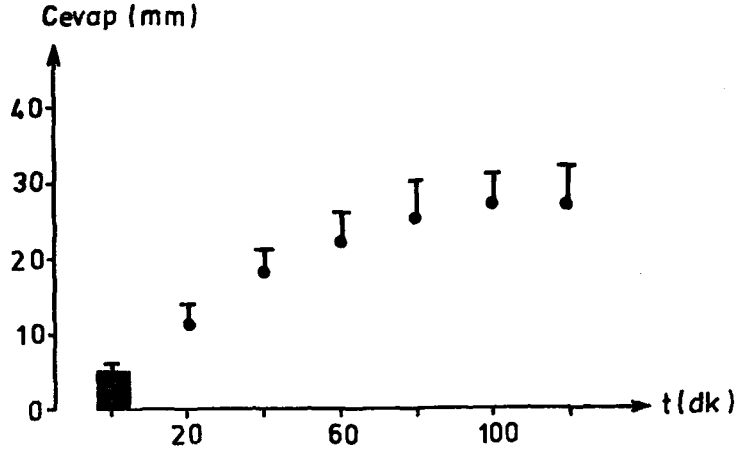
Aynı preparatta ouabain - potasyum etkileşmesi incelendi. Ouabain bu düz kas türünde potasyumun etkisini antagonize etmedi.



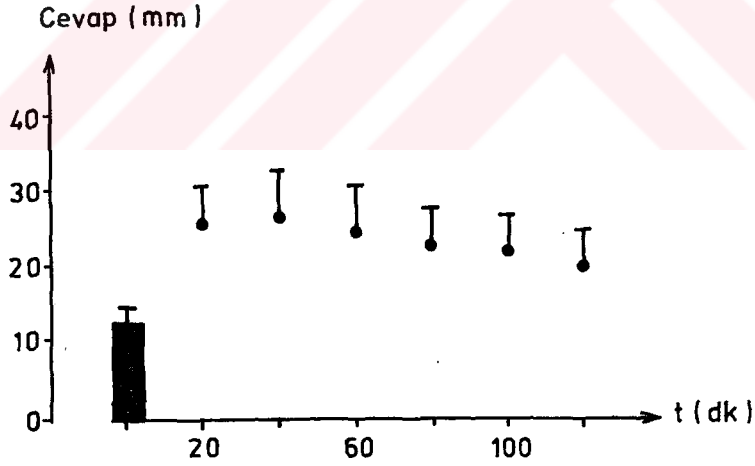
Şekil 1. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 10 mM KCl'in etkileri (n = 23). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerlerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



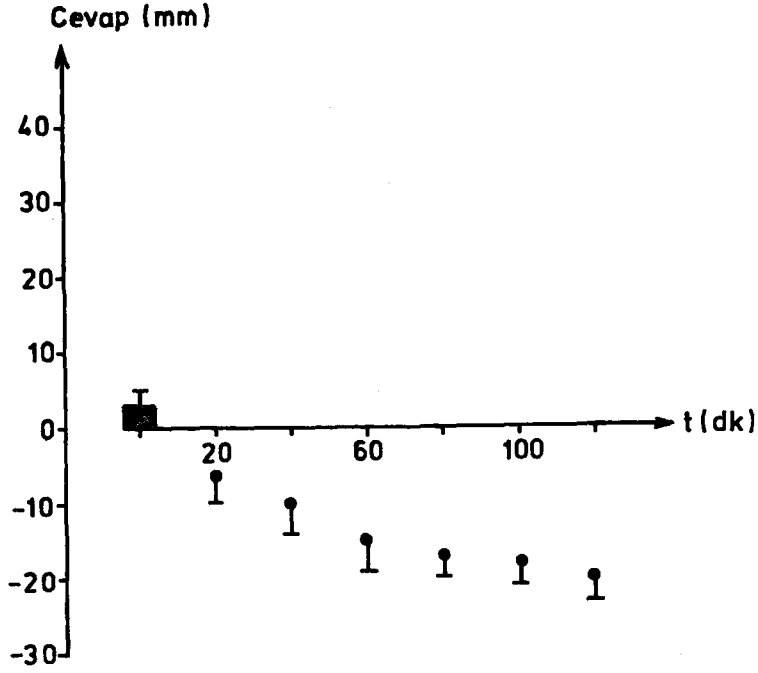
Şekil 2. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 20 mM KCl'in etkileri (n = 18). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerlerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



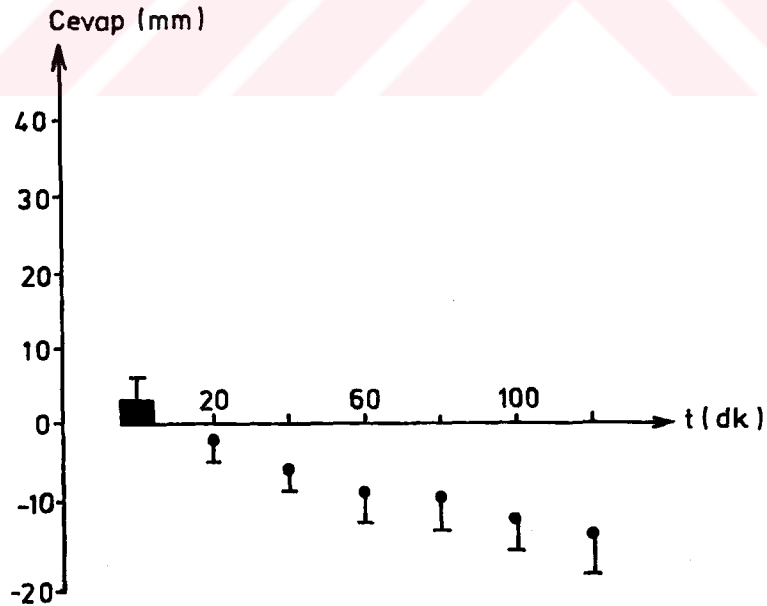
Şekil 3. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 40 mM KCl'in etkileri (n = 23). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazık kasılmanın ortalama değerlerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



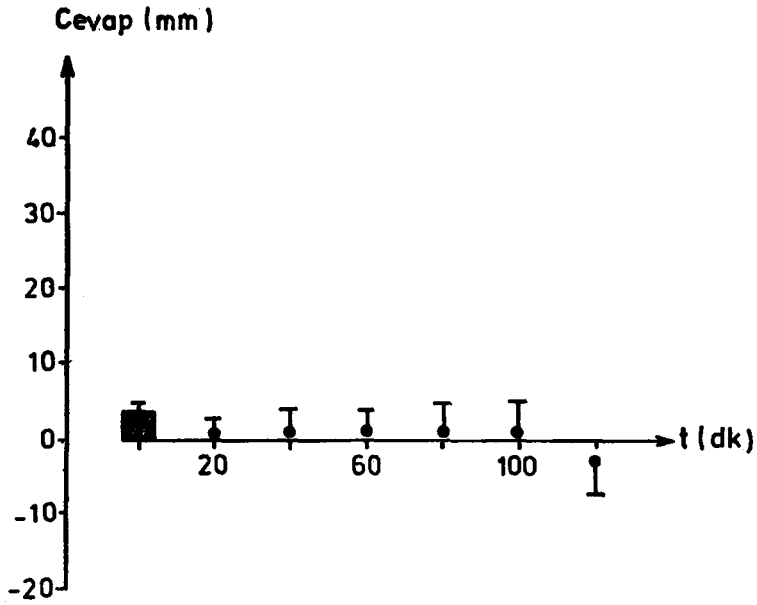
Şekil 4. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 80 mM KCl'in etkileri (n = 19). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazık kasılmanın ortalama değerlerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



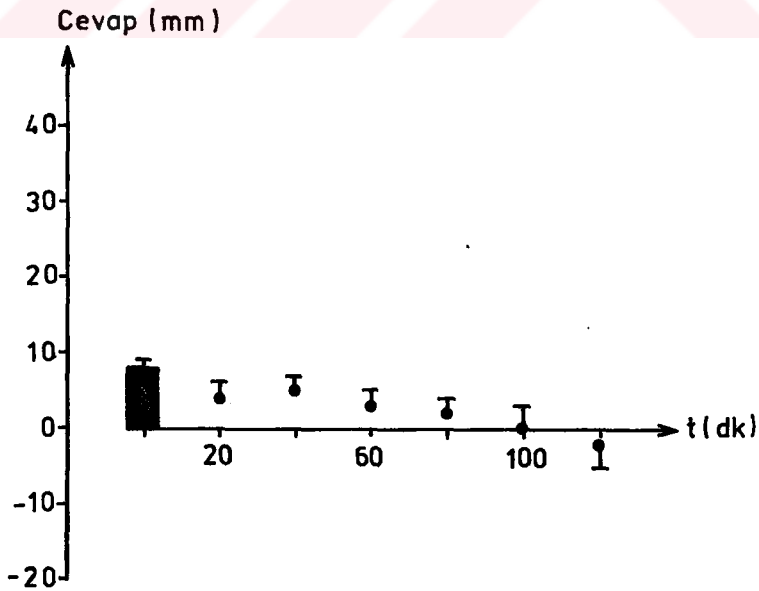
Şekil 5. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 10 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



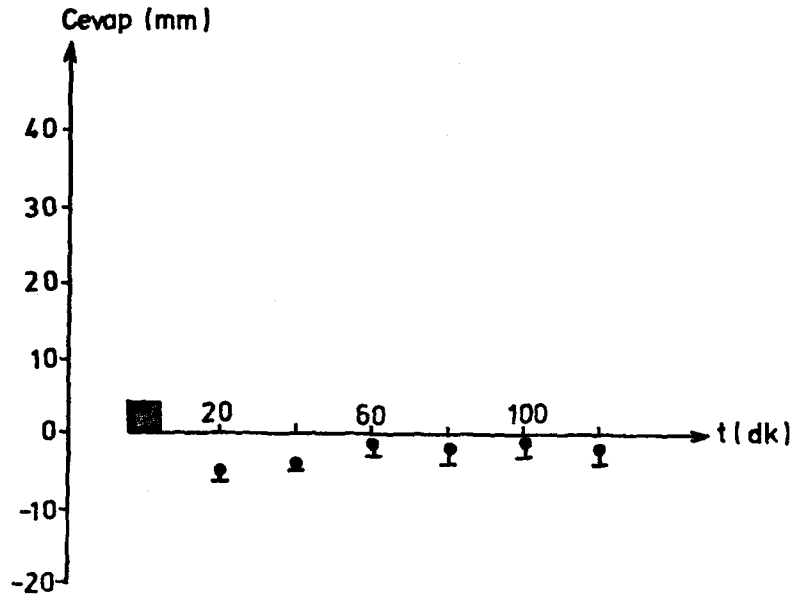
Şekil 6. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.5 mcg/ml Ouabain'li ortamda 10 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



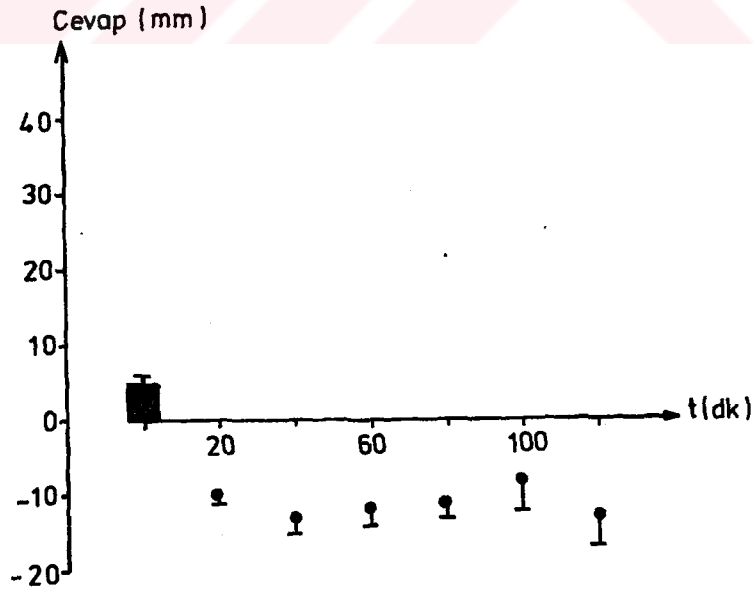
Şekil 7. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 10 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçerideki küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



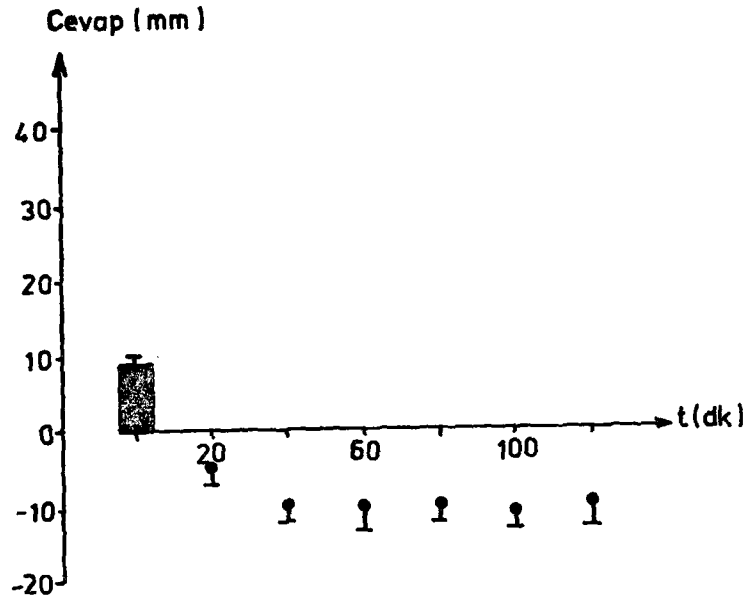
Şekil 8. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 2 mcg/ml Ouabain'li ortamda 10 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçerideki küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



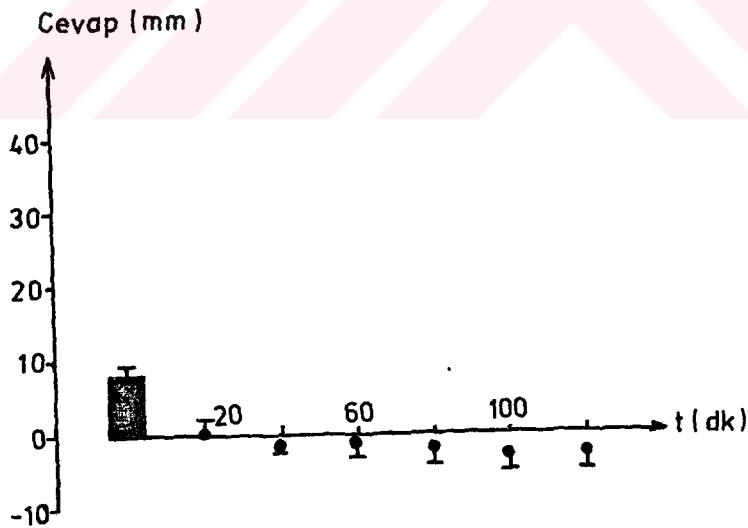
Şekil 9. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 4 mcg/ml Ouabain'li ortamda 10 mM KCl'in etkileri (n = 7). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



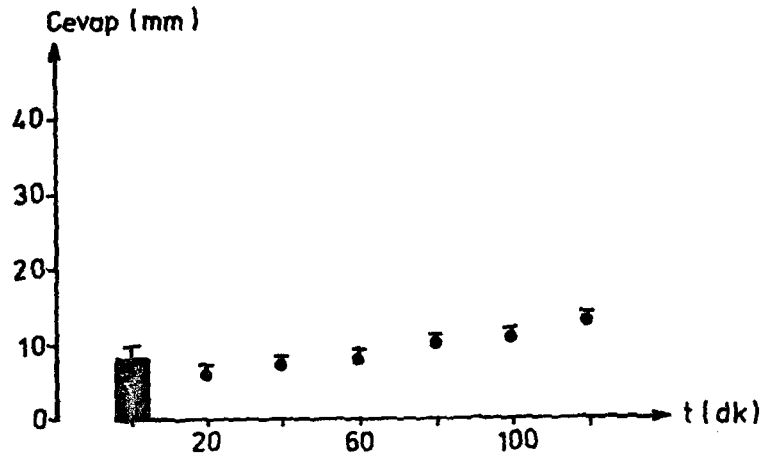
Şekil 10. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 20 mM KCl'in etkileri (n = 7). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



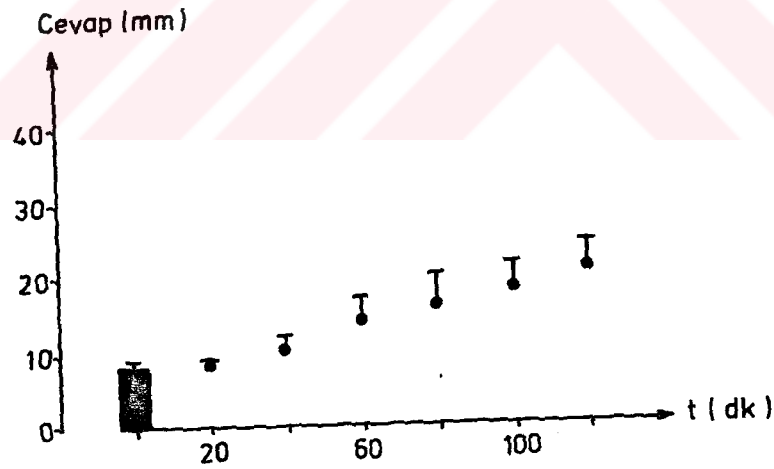
Şekil 11. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.5 mcg/ml Ouabain'li ortamda 20 mM KCl'in etkileri (n = 6). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



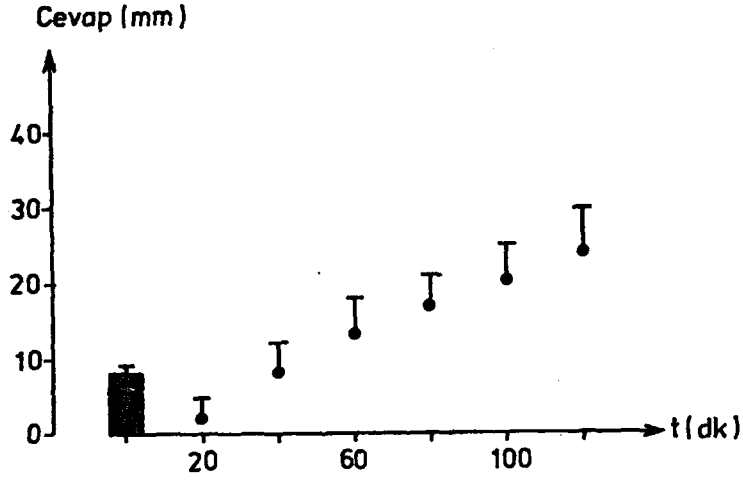
Şekil 12. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 20 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



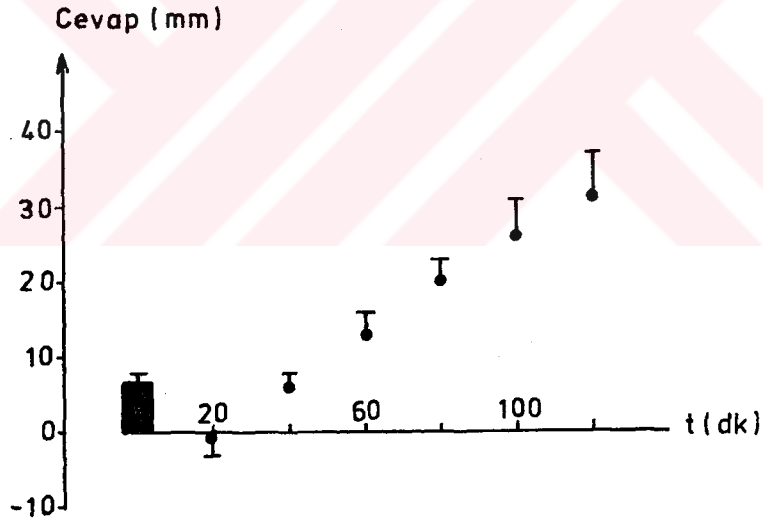
Şekil 13. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 2 mcg/ml Ouabain'li ortamda 20 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik kasılmanın seyrini belirtmektedir.



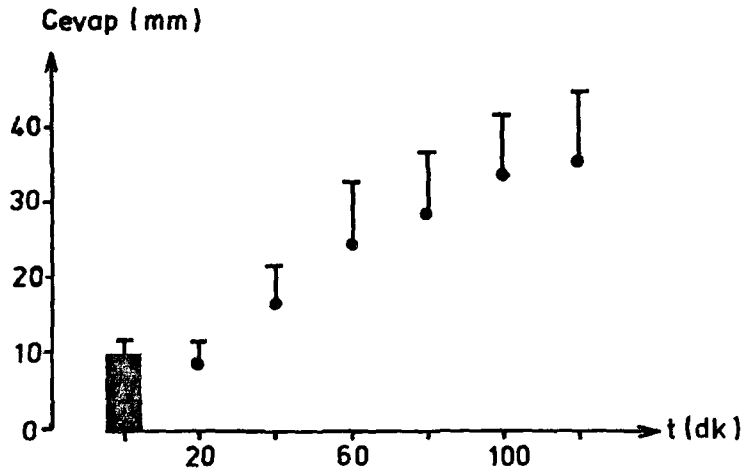
Şekil 14. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 4 mcg/ml Ouabain'li ortamda 20 mM KCl'in etkileri (n = 9). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



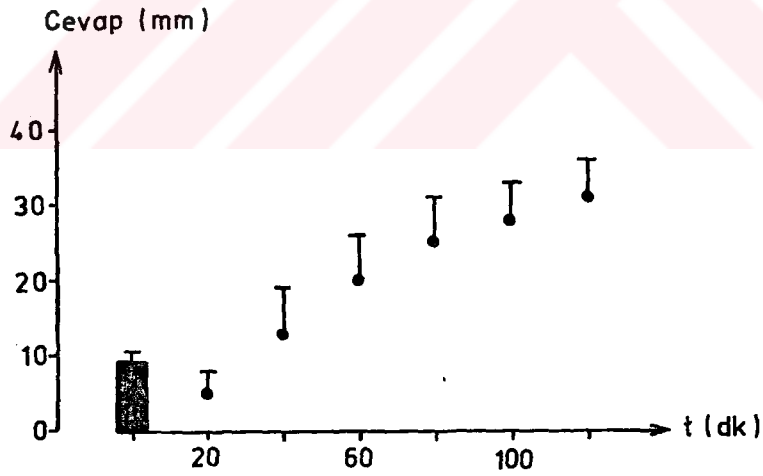
Şekil 15. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 40 mM KCl'in etkileri (n = 7). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) fazik cevabın seyrini belirtmektedir.



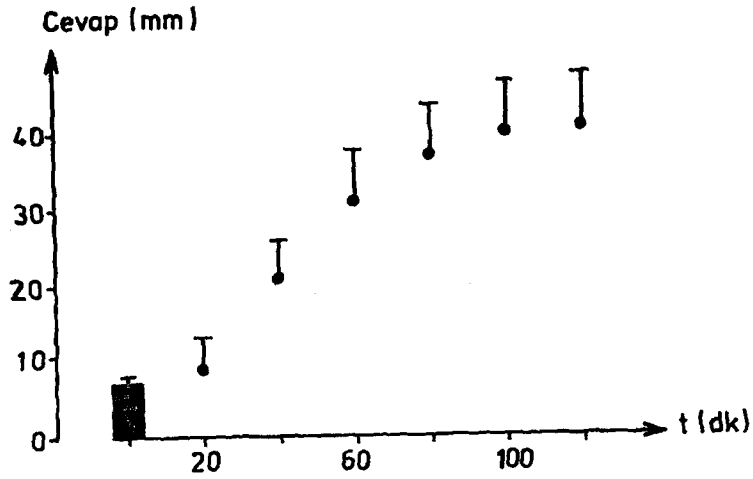
Şekil 16. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.5 mcg/ml Ouabain'li ortamda 40 mM KCl'in etkileri (n = 7). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



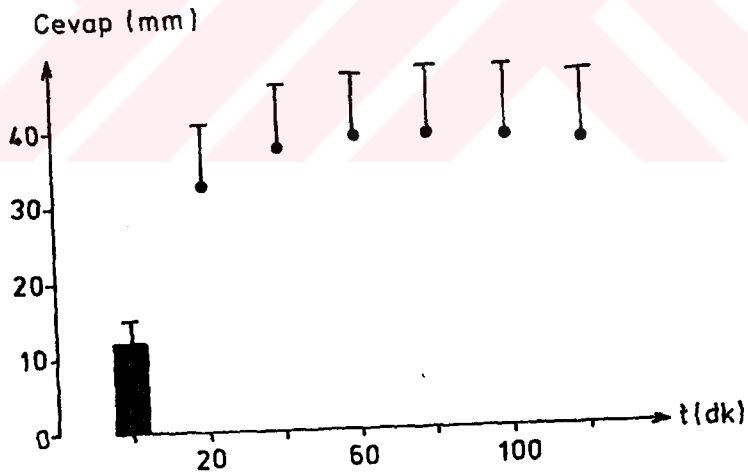
Şekil 17. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 40 mM KCl'ün etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyriini belirtmektedir.



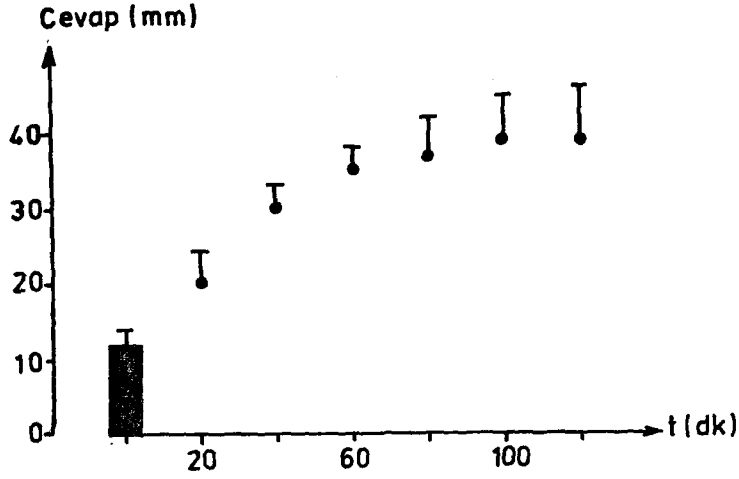
Şekil 18. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 2 mcg/ml Ouabain'li ortamda 40 mM KCl'ün etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyriini belirtmektedir.



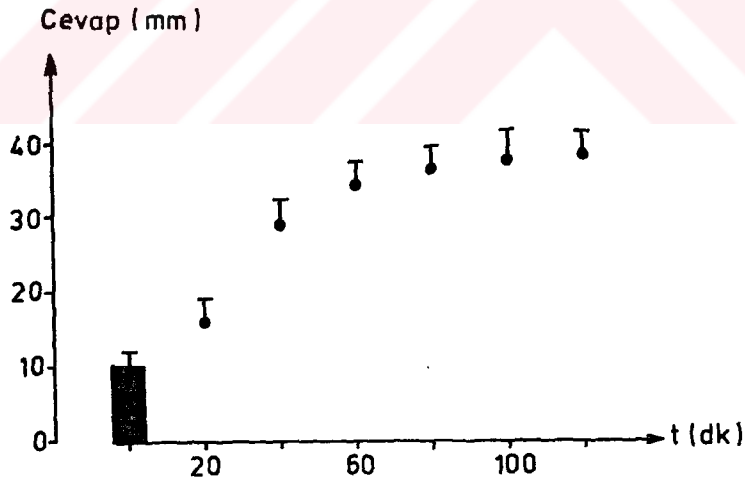
Şekil 19. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 4 mcg/ml Ouabain'li ortamda 40 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



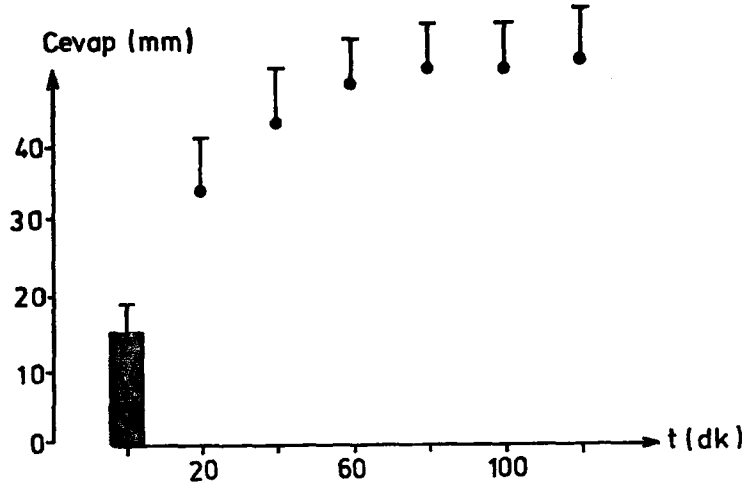
Şekil 20. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 80 mM KCl'in etkileri (n = 6). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



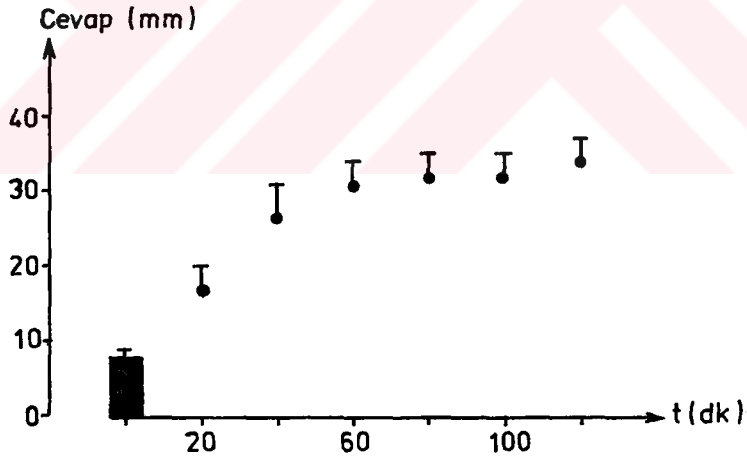
Şekil 21. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 0.5 mcg/ml Ouabain'li ortamda 80 mM KCl'ün etkileri (n = 7). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



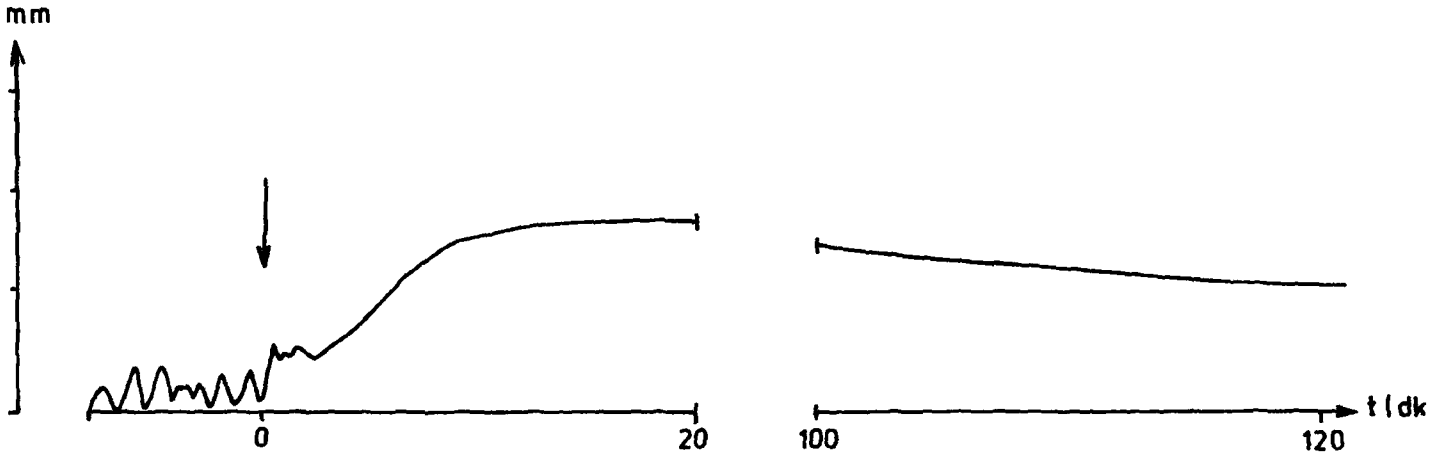
Şekil 22. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 1 mcg/ml Ouabain'li ortamda 80 mM KCl'ün etkileri (n = 7). Sütun ($\bar{x} \pm SE$) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler ($\bar{x} \pm SE$) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



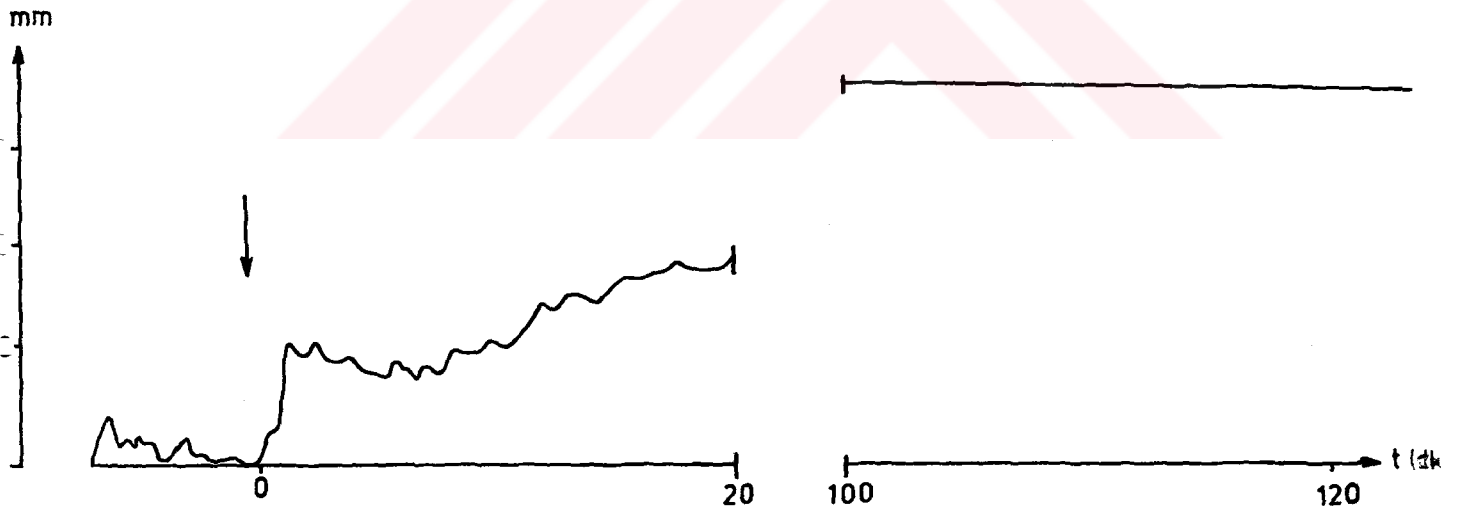
Şekil 23. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 2 mcg/ml Ouabain'li ortamda 80 mM KCl'in etkileri (n = 8). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



Şekil 24. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeritlerinde, 4 mcg/ml Ouabain'li ortamda 80 mM KCl'in etkileri (n = 6). Sütun (\bar{x} SE) fazik kasılmanın ortalama değerini göstermektedir. İçi dolu küçük daireler (\bar{x} SE) tonik cevabın seyrini belirtmektedir.



Şekil 25. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeriti tipik bir trase örneği.
 ↓: 80 mM KCl'li Tyrode solüsyonu uygulamasını göstermektedir.



Şekil 26. Kurbağa izole rektum longitudinal kas şeriti tipik bir trase örneği.
 ↓: 4 mcg/ml ouabain'li ortamda 80 mM KCl'li Tyrode solüsyonu uygulamasını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Baysal F., Önder S., Özgül M. and Toygar A. : The Effect of Potassium on Frog Stomach Muscle. Br.J. Pharmac. 66 : 303-306, 1979.
- 2- Benham C.D., Bolton T.B., Lang R.J. and Takewaki T. : Calcium-Activated-Potassium Channels in Single Smooth Muscle Cells of Rabbit Jejunum and Guinea-Pig Mesenteric Artery. J.Physiol. 371 : 45-67, 1986.
- 3- Daniel E.E., Massingham R. and Nasmyth P.A. : An Action of Ouabain to Promote Smooth Muscle Contraction Unrelated to Membrane ATPase inhibition. Br.J. Pharmac. 34 : 231-232, 1968.
- 4- Foster R.W., Okpalugo B.I. and Small R.C. : Antagonism of Ca²⁺ and Other Actions of Verapamil in Guinea-Pig Isolated Trachealis. Br.J. Pharmac 81 : 499-507, 1984.
- 5- Foster R.W., Small R.C. and Weston A.H. : The Spasmogenic Action of Potassium Chloride in Guinea-Pig Trachealis. Br.J. Pharmac. 80 : 553-559, 1983.
- 6- Ganong W.F. : Excitable Tissue : Muscle, Review of Medical Physiology, 1987, pp. 48-64, Appleton and Lange, Norwalk, California.
- 7- Gibson A. and James T.A. : The Nature of Potassium Chloride-Induced Relaxations of the Rat Anococcygeus Muscle. Br.J. Pharmac. 60 : 141-145, 1977.
- 8- Granger S.E., Hollingsworth M. and Weston A.H. : Effects of Calcium Entry Blockers on Tension Development and Calcium Influx in Rat Uterus. Br.J. Pharmac. 87 : 147-156, 1986.
- 9- Guyton C.A. : Neuromuscular Transmission : Function of Smooth Muscle in Textbook of Medical Physiology, 1986, pp. 199-214, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
- 10- Hoffman F. and Bigger Jr.T. : Digitalis and Allied Cardiac Glycosides, in the Pharmacological Basic of Therapeutics Edited Goodman L.S. and Gilman A., pp. 716-747, Macmillan Pub. Co. N.Y., 1985.

- 11- Kamikawa Y. and Shimo Y. : Different Spasmolytic Effects of Smooth Muscle Relaxants on the Guinea-Pig Esophageal Muscularis Mucosae Contracted by Carbachol or High Potassium in Vitro. *Europ. J. Pharmacol.* 136 : 39-48, 1987.
- 12- KATZ B. : Kas Kasılmasının Başlaması : Sinir, Kas ve Sinaps, 1966, sayfa 137-147, McGraw-Hill Book Company, Newyork.
- 13- Kayaalp S.O. : Antianginal İlaçlar, Tıbbi Farmakoloji, Cilt II, 1988, sayfa 1141-1174, Feryal matb., Ankara.
- 14- Kimura I., Kimura M. and Kimura M. : Potassium Induces Relaxation and Hyperpolarization of Circular Muscles But Contraction of Longitudinal Muscle of Pig Duodenum. *Br. J. Pharmacol.*, 84 : 187-193, 1984.
- 15- Kishimoto T. and Urakawa N. : Effects of Ouabain on High-K Induced Contractions of Various Smooth Muscle Tissues in the Guinea-Pig. *Japan. J. Pharmacol.* 32 : 551-561, 1982.
- 16- Kishimoto T., Ozaki H. and Urakawa N. : A Quantitative Relationship Between Cellular Na Accumulation and Relaxation Produced by Ouabain in the Depolarized Smooth Muscle of Guinea-Pig Taenia Coli. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 321 : 199-207, 1980.
- 17- Kuriyama H : Excitation-Contraction Coupling in Various Visceral Smooth Muscles : an Assessment of Current Knowledge Ed. by. Bulbring E., Broding A.F., Jones A.W. and Tomita T. 1981, pp. 171-197, Butter and Tanner Ltd., Frome and London.
- 18- Noyan A. : Etkinlikler : Kas Fizyolojisi, Fizyoloji Ders Kitabı, 1984, sayfa 229-252, Meteksan Ltd. Ankara
- 19- Savage A.O. and Lawal O.B. : Influence of Calcium Lack and Nifedipine on Carbachol-, Potassium - and Quinine - Induced Contractions of the Lizard Isolated Rectum. *Comp. Biochem. Physiol.* Vol. 85 C, No.2 : 341-343, 1986.
- 20- Shimizu K., Nakajyo S. and Urakawa N. : Special Differences in the Inhibitory Effect of Ouabain on High K-Induced Contractions in the Ileal Longitudinal Muscle. *Japan. J. Pharmacol.* 39 : 67-75, 1985.

- 21- Shimizu K., Yaguchi S., Kometani A. and Nakajyo S. : A Comparative Study on the Contraction Induced by High K/Na Deficient Solution in the Trachea, Gall Bladder and Urinary Bladder in Guinea-Pig. Japan.J. Pharmacol. 34 : 231-239, 1984.
- 22- Yaguchi S., Shimizu K., Kometani A. and Nakajyo S. : Study on the Contraction and Oxygen Consumption Induced by High K , Na - Deficient Solution in the Urinary Bladder and Gall Bladder of Guinea-Pig. Japan.J. Pharmacol. 36 : 407-412, 1984.