

40653

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DÜZ KASLARIN PASİF VİSKOELASTİK ÖZELLİKLERİNİN
GEÇİCİ KUVVET YANITLARINDAKİ ERKEN TOPARLANMA
EVRESİNE KATKISI

BIYOFİZİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

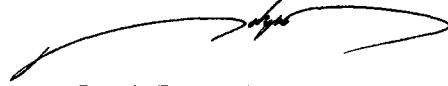
BELGİN BÜYÜKAKILLI

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
DOÇ. DR. NECLA ÖZTÜRK

ANKARA - 1994

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİTASYON MERKEZİ

DOKTORA TEZ SAVUNMA JÜRİSİ



Prof. Dr. Pekcan Ungan
Başkan



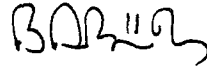
Prof. Dr. Ferit Pehlivan
Üye



Doç. Dr. Necla Öztürk
Danışman Üye



Doç. Dr. Rezzan Utkuçal
Üye



Yard. Doç. Dr. Babür Şahinoğlu
Üye

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
1. GİRİŞ	
1.1. Düz Kaslar Hakkında Genel Bilgiler.....	1
1.2. Kasların Kasılma Mekanizması.....	5
1.2.1. Huxley'in 1957 Modeli	
1.2.2. Huxley-Simmons'ın 1971 Modeli	
1.2.3. Kasların Kasılma Mekanizmasının İncelenmesinde Ani Uzunluk Uyarılarının Yeri	
1.3. Çalışmanın Amaç ve Kapsamı.....	19
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	
2.1. Şirürjik Yöntem.....	21
2.2. Deney Sistemi.....	21
2.3. Deneyin Akışı.....	22
2.4. Matematiksel Analizler.....	26
2.4.1. Kuvvet Yanıtlarının Bileşen Analizi	
2.4.2. Pasif Kasın Simülasyonu	
3. BULGULAR	
3.1. Ön-Deneyler.....	31
3.2. Esas Deneyler.....	37

3.3. Kasın Pasif Mekanik Özelliklerini Simüle Eden Analog Model.....47**4. TARTIŞMA****4.1. Tetanik Kas Oluşturulması.....49****4.2. Taenia Coli'nin Kasılma Özellikleri.....50****4.2.1. Tetanik Kasın Geçici Kuvvet Yanıtları****4.2.2. Erken Toparlanma Evresi (İkinci Evre)****4.3. Pasif Kasın Geçici Kuvvet Yanıtları.....53****4.4. Taenia Coli Düz Kaslarının Pasif Mekanik Özelliklerinin Analog.....54
Modelle Simülasyonu****4.5. Taenia Coli'nin Pasif Viskoelastik Özelliklerinin Geçici Kuvvet.....56
Yanıtlarındaki Erken Toparlanma Evresine Katkısı****4.6. Negatif Kuvvet Oluşumu.....56****4.7. Sonuç.....60****5. EK.....61****6. KAYNAKLAR.....67**

ÖZET

Bu çalışmada, taenia coli düz kaslarının pasif mekanik özelliklerinin geçici kuvvet yanıtlarındaki ikinci evreyi ne derece etkilediğinin incelenmesi ve bunun kasa uygulanan öngerilime bağlı olarak değişip değişmediğinin saptanması amaçlanmıştır. Bunun için 400-500 g ağırlığındaki dişi kobaylardan izole edilen 32 adet taenia coli preparatı kullanılmıştır. Deneyler 28 °C'de yürütülmüş; kasta tonik kasılma oluşturmak için 60 mM KCl çözeltisi içeren Krebs çözeltisi kullanılmıştır. Kası pasif hale getirmek için de kas ortamına izoptin eklenmiştir.

Geçici kuvvet yanıtlarını ölçmek için tonik olarak kasılan veya dinlenim (pasif) durumundaki kasa, genişliği 0.3 mm (kasın uzunluğunun yaklaşık %2'si), süresi 60-65 s olan adım şeklinde germe uyarısı verilmiş ve bu uzunluk uyarılarına karşı oluşan geçici kuvvet yanıtları kaydedilmiştir. Bu yanıtlar dört farklı öngerilim seviyesi (0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g) için elde edilmiştir.

Tonik olarak kasılan kastan kaydedilen geçici kuvvet yanıtlarının üç evre içerdiği gözlenmiştir. Önce uygulanan germe ile eş zamanlı olmak üzere kuvvette ani bir artış oluşmuştur. Daha sonra kuvvet azalarak 9-26 s içinde minimum bir değere inmiştir. Bu ikinci evreden sonra kuvvette tekrar artış (gecikmiş kuvvet) gözlenmiştir. Ortama izoptin ekleyerek düz kas hücreleri gevşek hale getirilen taenia coli preparatlarından kaydedilen kuvvet yanıtlarının ise iki evreden oluştuğu gözlenmiştir. Pasif kasa uygulanan ani bir germe kasta kuvvetin artmasına neden olmuş, ancak daha sonra kuvvet azalarak (ikinci evre) kalıcı yanıtla dönüşmüştür.

Tetanik olarak kasılmakta olan kas ile pasif hale getirilen kastan ölçülen kuvvet kayıtlarında erken toparlanma evresindeki bileşenleri bulmak amacıyla, kaydedilen bütün yanıtlar BMDP-paket programı yardımıyla incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda, tetanik kasta bu evrenin bir sabit ve iki üstel fonksiyondan oluşan üç terim ile ifade edilebildiği; pasif kasta ise, biri sabit diğeri üstel fonksiyon olmak üzere, $C_0 + C_1 \cdot \exp(-t/\tau_0)$ biçimindeki iki terimin yeterli olabildiği görülmüştür. Tonik kasa uygulanan öngerilim 0.25 g iken ölçülen yanıtlarda zaman sabiti, hızlı bileşen için ortalama 0.57 s ve yavaş bileşen için ortalama 3.85 s olarak bulunmuştur. 0.5, 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilimler içinse zaman sabitinin hızlı bileşeni, sırasıyla, 0.33, 0.33 ve 0.31 s olarak; yavaş bileşeni ise, sırasıyla, 3.04, 2.86 ve 3.52 s olarak saptanmıştır.

Pasif kas için bulunan fonksiyona aittir zaman sabitinin 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilimler için elde edilen ortalama değerleri ise, sırasıyla; 1.82, 1.69, 1.68 ve 1.95 s olarak hesaplanmıştır.

Pasif kaslardan ölçülen geçici kuvvet yanıtlarının zaman alanındaki özelliklerinden yararlanılarak üç bileşenden -iki yay ve bir viskoz eleman- oluşan bir analog model önerilmiş ve bu bileşenlere ait değerlerin kastaki öngerilime oldukça duyarlı olduğu saptanmıştır.

Pasif kasın ikinci evresine ait C_0 ve C_1 katsayılarının tonik kastaki yanıtların ikinci evresine katkısı yüzde olarak hesaplanmış ve bu değerlerden yararlanılarak, her öngerilim seviyesi için bu katkının yüzde kaçını C_0 ve yüzde kaçını C_1 'in oluşturduğunu gösteren değerler bulunmuştur. Buna göre, 0.25 g'lık öngerilimde pasif kasın tonik kasa toplam katkısının %73.6'sının C_0 'dan %26.3'ünün C_1 'den; 0.5 g'lık öngerilimde %79.3'ünün C_0 'dan %20.1'inin C_1 'den; 0.75 g'lık öngerilimde %80.9'unun C_0 'dan, %19.1'inin C_1 'den; 1.0 g'lık öngerilimde ise %81.7'sinin C_0 'dan, %18.1'inin C_1 'den kaynaklandığı hesaplanmıştır. Bu bulgulara dayanarak, kalıcı yanıtın katkısının üstel terimin katkısından daha fazla olduğu, hatta C_1 'in katkısının toplam katkının yanında oldukça küçük olduğu, dolayısıyla pasif kas için önerdiğimiz modelde pasif kasın kalıcı yanıtını temsil eden yayın, aktif kastan ölçülen yanıtları önemli ölçüde etkilediği, buna karşılık üstel terimi temsil eden yayın aktif kastan ölçülen yanıtlara etkisinin çok küçük olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effect of the passive tissue mechanics of the taenia coli on the early recovery phase of the tension responses and to determine whether this effect depends on the preload applied to the muscle. For this purpose, 32 taenia coli strips were used, isolated from female guinea pigs weighting 400-500 g. Experiments were carried out at 28 °C; and to generate tonic contractions, Krebs solution of 60 mM KCl used. In order to relax the muscle strips, isoptin was added to the bathing solution.

To record the tension responses, sudden stretches with an amplitude of 0.3 mm (2% of the muscle length) and 60-65 s in duration were applied to the tonically contracting or relaxed muscles and the force responses were measured. These responses were recorded for four different preload levels of 0.25, 0.5, 0.75 and 1.0 g.

It was found that the tension responses of the tonically contracting muscles exhibited three phases. Initially there was a rapid increase in the tension which was coincident with the applied stretch. Thereafter the tension decreased and reached a minimum within 9-26 s. This phase was followed by an increase in the tension. On the other hand the responses recorded from the taenia coli strips bathed in isoptin added Krebs solution displayed two phases. A sudden stretch imposed to a relaxed muscle caused an initial increase in the tension, but later on the tension decreased leading to the steady- state.

In order to determine the components in the early recovery phase of the tonically contracting or relaxed muscle, the tension responses were analyzed by means of BMDP program. It was found that the tension responses of contracting muscles can best be fitted by an equation consisting of a constant and two exponential terms. On the other hand it was determined that the responses of the relaxed muscles can be fitted by a function with a constant and an exponential term as follows: $C_0 + C_1 \cdot \exp(-t/\tau_0)$. When the preload was 0.25 g, the time constant for fast component of the contracting muscle was 0.57 s while for the slow component it was 3.85 s. For the preloads of 0.5, 0.75 and 1.0 g, these values were 0.33, 0.33 and 0.31 s for the fast; and 3.04, 2.86 and 3.52 s for the slow component, respectively. The

time constants evaluated for the relaxed muscle were 1.82, 1.69, 1.68 and 1.95 s, for the preloads 0.25, 0.5, 0.75 and 1.0 g, respectively.

By means of the tension responses of the relaxed muscle, an analog model with three elements -one viscous and two elastic- were proposed and it was found that the constants for the three elements were sensitive to the changes in the preload.

Also, in this study, the contribution of the components (i.e. C_0 and C_1) second phase (early recovery phase) of the passive responses, to the responses measured from the contracting muscles were evaluated. Accordingly, at a preload of 0.25 g, 73.6% of the contribution of the passive response to the active was due to C_0 and 26.3% was due to C_1 . At 0.5 g, 79.3% of the contribution was due to C_0 and 20.1% was due to C_1 . At 0.75 g, these values were 80.9% and 19.1%; whereas, at 1.0 g they were 81.7% and 18.1%, respectively. On the basis of these results it was deduced that the contribution of the steady response of the relaxed muscle is much greater than that of the exponential term; and the spring representing the steady response of the relaxed muscle affects markedly the responses of the contracting muscle. On the contrary, the effect of the spring representing the exponential term on the active responses was much lower.

1. GİRİŞ

1.1. Düz Kaslar Hakkında Genel Bilgiler

Omurgalıların bağırsak, ven, arter ve irisinde bulunan kaslar, iskelet kasındaki çizgili görünüme sahip değildir. Bu görünümünden dolayı bu tip kaslara düz kaslar adı verilmiştir. Vücudun yaklaşık yüzde kırkını iskelet kası, hemen hemen yüzde onunu da düz kas ve kalp kası oluşturur. Vertebra düz kasının tipik yapısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi düz kaslar iğ şeklinde hücreler içermektedir. Bu hücreler, içlerinde büyük oranda kollajen lifleri bulunan bağ dokusu ile birlikte uzanırlar. Tipik düz kas hücreleri yaklaşık olarak 50-400 µm uzunluğunda ve 1.5-8 µm çapındadırlar fakat bu değerler kas kasıldıkça değişmektedir (Squire, 1981).

Vücuttaki düz kas tipleri; fiziksel boyutları, demet ya da kat oluşturmaları, farklı uyarılara yanıtları, innervasyon karakteristikleri ve fonksiyonları gibi birçok bakımlardan birbirlerinden farklı özellik gösterirler. Ancak, düz kaslar basitçe iki ana gruba ayrılarak incelenebilir: Çok üniteli düz kaslar ve viseral düz kaslar (Guyton, 1986).

Bunlardan çok üniteli düz kaslar, birbirinden ayrı düz kas liflerinden yapıldır. Her bir lif ötekilerden tamamen bağımsız olarak çalışır ve genellikle iskelet kasında olduğu gibi her lif tek bir sinir sonlanmasıyla innerve edilir (Rall, 1990). Bundan başka bu liflerin dış yüzleri iskelet kası lifleri gibi ince "bazal membrana benzer" bir glikoprotein tabakası ile örtülmüştür. Çok üniteli düz kas liflerinin en önemli karakteristikleri sinir sinyalleri ile kontrol edilmeleridir. Bu durum viseral düz kas liflerinin büyük ölçüde sinirsel olmayan impulslarla kontrol edilmesi ile çelişkilidir. Başka bir özellikleri de nadiren spontan kontraksiyonlar göstermeleridir. Vücutta çok üniteli düz kaslara örnek olarak, gözdeki silyar kas ve iristeki kas lifleri, piloerektör kaslar ve birçok geniş kan damarındaki kaslar gösterilebilir.

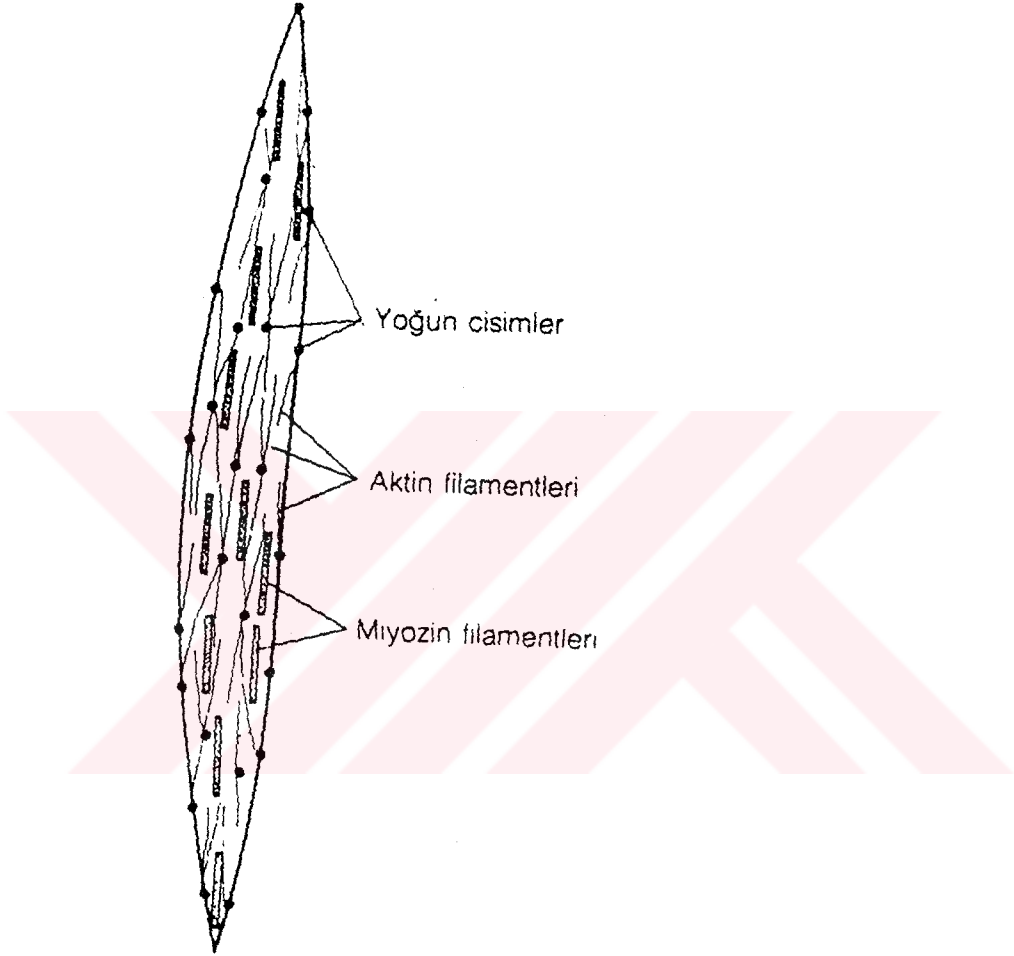
Viseral düz kaslar, kontraktıl davranışları primer olarak beyinden gelen impulslarla düzenlenmediği için, genellikle spontan aktivite oluştururlar. Genellikle demet ya da tabakalar halinde bulunurlar ve hücrelerin birbirlerine birçok noktalarda değmesiyle oluşan yarık bağlantılardan iyonlar bir hücreden ötekine kolayca akabilir. Bu tip kaslar, ya vücudun içi boş organlarının içeriklerini hareket ettirmeyi sağladıklarından veya bu organların şeklini korumaya çalıştıklarından, bir fonksiyonel sinsityum oluşturarak geniş



Şekil 1.1 Bir vertebra düz kasının longitudinal düzlemde tipik yapısını gösteren şematik diyagram. Hücreler (m) iğ şeklinde olup, bir tek çekirdek (n) içermektedirler ve hücreler arası boşlukta kollajenöz bağ dokusuyla (c) bağlantı kurarlar (Squire, 1981'den alınmıştır).

alanlarda birlikte kasılabılme özelliğine sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı bu tip düz kaslara tek üniteli ya da birlikçi düz kas adı da verilmektedir. Viseral düz kaslarda bulunan hücreler farklı organlarda farklı biçimlerde düzenlenmişlerdir. Kan damarlarındaki düz kas hücreleri büyük ölçüde dairesel dizilmişlerdir ve böylece damar çapının değişiminde önemli rol oynarlar. Peristaltik kasılmaların gerektiği bağırsaklarda bulunan düz kas hücreleri ise dairesel ve boyuna olmak üzere iki tabaka halinde düzenlenmişlerdir. Son olarak, bütün yönlerde uniform olarak kasılma gerektiren uterus ve mesanede bulunan hücreler yüzeysel olarak fakat farklı oryantasyonlarda düzenlenmiştir.

Düz kaslar da, kimyasal karakteristikleri iskelet kasındakine benzeyen fakat aynı olmayan aktin ve miyozin filamentlerini içerirler (Murphy, 1979; Squire, 1981). Düz kaslarda aktin ve miyozin filamentlerinin iskelet kasındaki çizgili yerleşimleri bulunmaz. Uzun süre, hatta elektron mikrograflarında bile düz kas hücrelerinde kasılmayı sağlayacak herhangi bir özgün yapının ayırımı mümkün olmamıştır. Düz kaslarda bir özgün yapının gözlenemeyişini açıklamak üzere çeşitli olasılıklar önerilmiştir. Örneğin, miyozin filamentlerinin kasın aktivasyonu sonucu oluşabildiği ileri sürülmüştür. Diğer bir olasılık ise, miyozin filamentlerinin hareketli olduğu ve kullanılan fiksasyon yöntemlerinin kalın filament yapısını bozduğu şeklindedir. Son yıllarda elektron mikroskopi tekniklerinin düz kaslara uygulanması bu konuya ilişkin yeni görüşler getirmiştir. Şekil 1.2'de bu bulgulara dayanılarak geliştirilen bir fiziksel organizasyon önerisi görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi, çok sayıda aktin filamentleri yoğun cisimciklerle sıkı temas halindedir. Yoğun cisimcikler ise, bir kısmı hücre membranına tutunmuş, bir kısmı da bütün hücreye yayılmış olarak bulunurlar. Aktin filamentleri arasında az sayıda, yaklaşık 2.5 kat daha kalın filamentler bulunur. "Miyozin filamentleri" olduğu kabul edilen bu filamentlerin sayısı, aktinlerin onbeşte ya da yirmi de biri kadardır. İskelet kaslarında aktin filamentleri üç farklı bileşenden oluşmuş bir kompleksdir: aktin, tropomyozin ve troponin. Ancak düz kaslarda troponin ya da troponine benzeyen maddenin varlığı kuşkuludur.

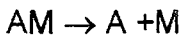
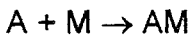


Şekil 1.2 Düz kas hücresinde aktin ve miyozin filamentlerinin yerleşimi. Şekilde aktin filamentlerinin yoğun cisimlere ve yoğun cisimlerin de hücre membranına tutunması görülmektedir (Guyton, 1986'dan alınmıştır).

1.2. Kasların Kasılma Mekanizması

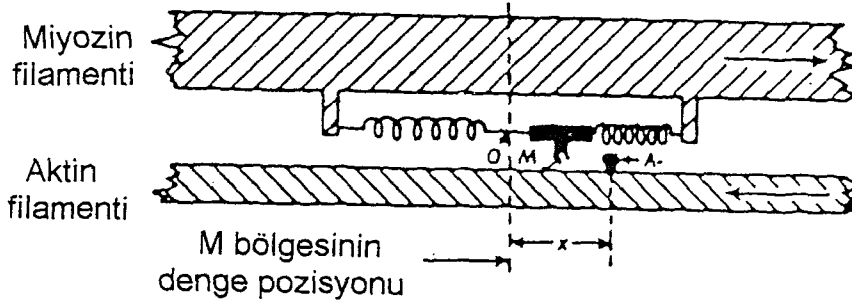
1.2.1. Huxley'in 1957 Modeli

Kasların kasılma mekanizmasına ilişkin kapsamlı bir teori 1957'de Huxley tarafından sunulmuştur. Huxley'in sunduğu bu model, Şekil 1.3a'da gösterilen diyagramda özetlenmiştir. Şekilde, miyozin filamentine elastik olarak tutunan bir çapraz-köprü (M) ile aktin filamentleri üzerindeki bir bağlanma bölgesi (A) görülmektedir. Çapraz-köprülerin aktin filamentine bağlanması spontan olarak oluşur ve bu bağlanma tersine dönüşümlü bir süreçtir. Bu modelde bağlanma olasılığı $f(x)$, A bölgesinin çapraz-köprü pozisyonundan olan x uzaklığının bir fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Benzer şekilde, $g(x)$ ise birim zamanda çözünme olasılığını vermektedir ve bu olay ATP bağlanmasını gerektirmektedir. Hill (1938), yaptığı çalışmalarda, kasta kılma hızı arttıkça birim uzunluk değişimi başına salınan enerjinin daha az olduğunu bulmuştur (Şekil 1.4). Hill'in sonuçlarına göre, kılma hızı arttıkça, bir çapraz-köprünün bağ oluşturmaksızın aktindeki bağlanma bölgelerini geçme olasılığı artar. Yani kılma hızı arttıkça aktin ve miyozinin birbirleriyle bağlanma olasılığı, başka bir değişle AM oluşma olasılığı azalır. Aksine düşük hızlarda AM oluşma olasılığı daha büyüktür. Kasların kasılma mekanizmasına ilişkin yapılan başka bir çalışmada ise, kas pasif olarak gerildiğinde, ortama saldığı enerji hızının, izometrik kılma sırasında yaydığı enerji hızından daha az olduğu görülmüştür (Fenn, 1924; Hill, 1938). Bu iki deney sonuçlarına dayanarak Huxley, Şekil 1.3b'de görülen hız sabitlerini önermiştir. Şekilden de görüldüğü gibi çapraz-köprülerin aktin filamentlerine bağlanma olasılığı, çapraz-köprü kuvveti pozitif olduğu zaman yani x 'in O ile h arasındaki değerleri için, orta derecede bir değere sahiptir. Buna karşılık köprünün çözünme olasılığı, kuvvet negatifken daha yüksektir. Huxley'in bu modeli için çapraz-köprülerin bağlanma ve çözünme reaksiyonuna ait denklemler;

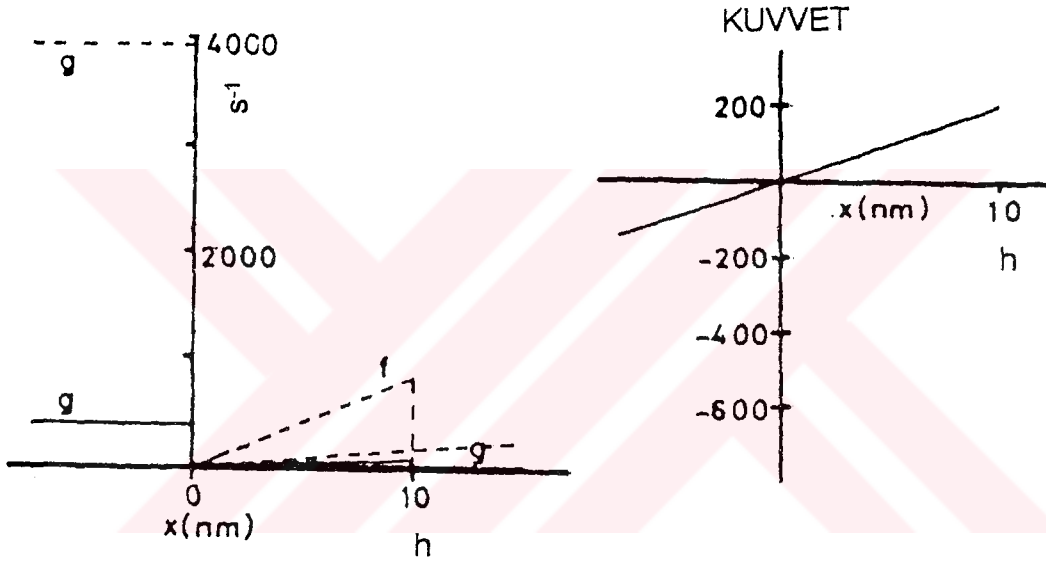


şeklinde ifade edilir.

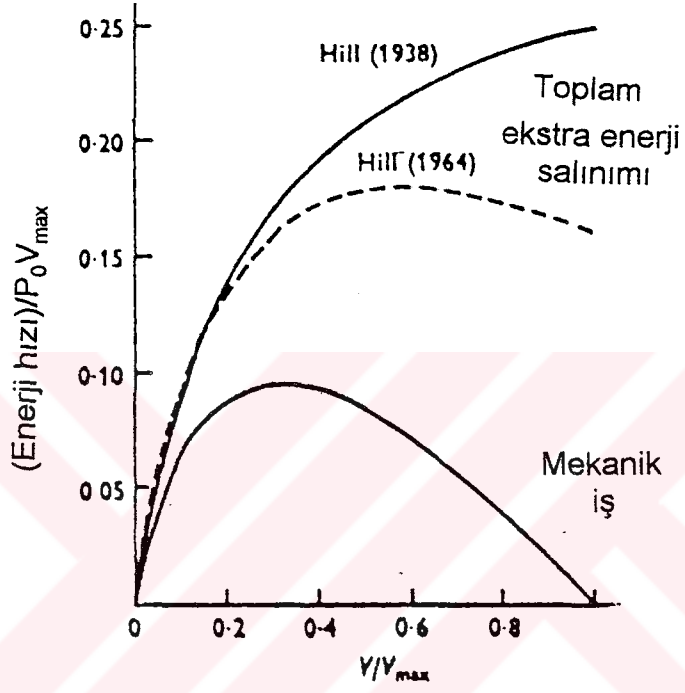
a



b



Şekil 1.3 (a); Huxley (1957) tarafından sunulan kasılma mekanizması. Kalın filamentte elastik olarak bağlanmış M parçasının ince filament üzerindeki A bölgelerine bağlanma yeteneğinde olduğu varsayılır. Bağlanma spontan olarak oluşur fakat geri dönüşümlüdür; çözünme, bir ATP molekülünün hidrolizi sonucu oluşur. Bağlanma, Brownian hareketi yapmakta olan M, O bölgesinin sağ tarafında iken oluşabilir ve kalın filamentte tutunmuş bir enzim ile hızlandırılır. Bir bağlanma oluşur oluşmaz elastik bağlantı bölgesindeki kuvvet, kasın kısılmasına neden olacak yönde bir hareket sağlar. Kayma hareketi AM kompleksini, elastik bağlantının kasın kısılmasına direnç gösterdiği bir kuvvetin olduğu pozisyona getirir ve böylece hızla çözünme olayı gerçekleşir. Çözünme, kalın filamentte tutunan bir başka enzim ile hızlandırılır (Huxley, 1974'den alınmıştır). (b); Huxley'in (1957) modelinde önerilen M'in konumuna göre değişen bağlanma ve çözünme hız sabitleri ile kuvvet eğrisi (White ve Thorson, 1973'den alınmıştır).



Şekil 1.4 Tetanik olarak kasılan bir kasda kısılma hızının bir fonksiyonu olarak ifade edilen enerji salınım hızı (Huxley, 1974'den alınmıştır).

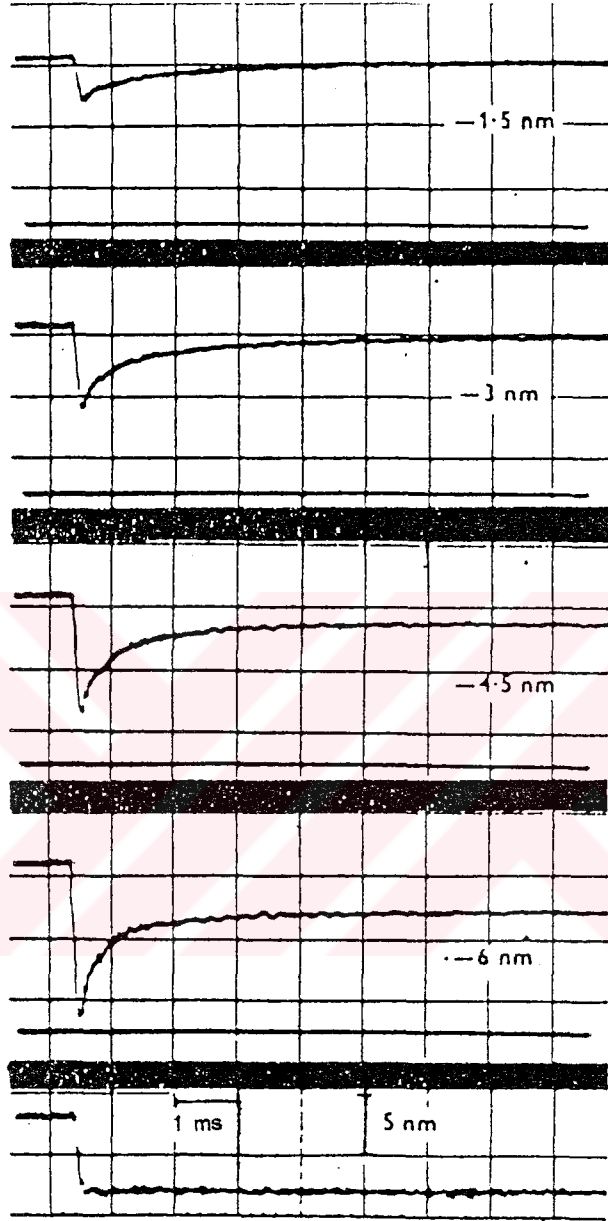
Şekil 1.3b'de gösterilen $f(x)$ ve $g(x)$ hız sabitlerinin kullanıldığı Huxley'in 1957 teorisi, hem Hill'in sonuçlarından elde edilen kuvvet-hız eğrisini, hem kuvvet-uzunluk ilişkisini ve hem de yük ile enerji arasındaki ilişkiyi güvenli biçimde açıklayabilmektedir.

Sonuç olarak Huxley'in bu teorisine (1957) göre, bir çapraz-köprü ya bağlanmış, ya da çözünmüş durumunda bulunur ve çapraz-köprüler sürekli bir döngü halinde bağlanarak ve çözünerek kasılmayı oluştururlar. Yani çapraz-köprü döngüsü, bu modelde, iki adımlı bir süreç olarak düşünülmektedir.

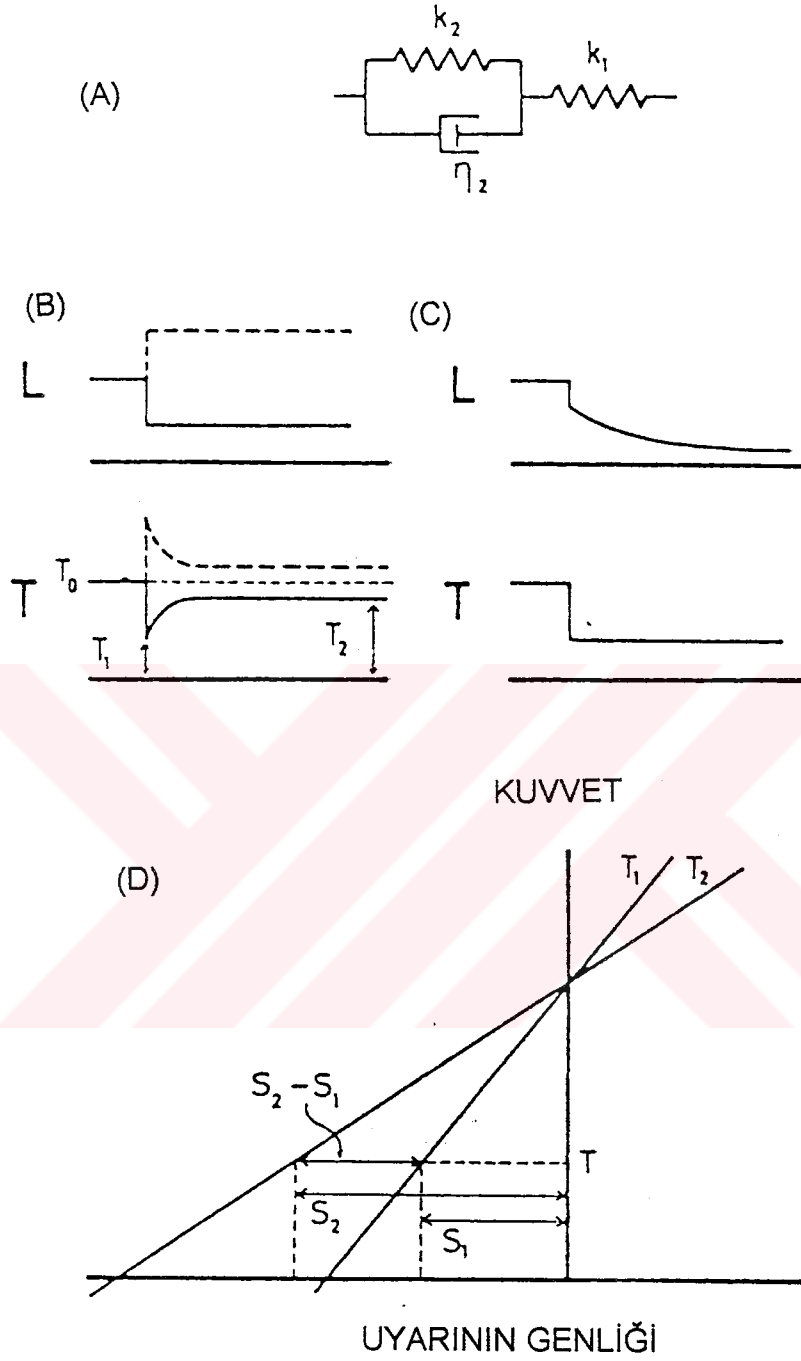
1.2.2. Huxley-Simmons'ın 1971 Modeli

Yukarıdaki bölümde belirtildiği gibi Huxley'in 1957'de önerdiği model, kaslara ait kuvvet-hız, kuvvet-uzunluk ve yük-enerji arasındaki ilişkileri açıklayabilmektedir. Ancak izometrik olarak kasılan bir iskelet kasında küçük, hızlı, adım şeklinde bir uzunluk (kuvvet) uyarısına karşı oluşan geçici kuvvet (hız) yanıtlarının dört evre içerdiği bulunmuştur. (Huxley, 1974; Ford ve ark., 1977, 1981, 1985; Thorson ve White, 1983). Uzunluk uyarısı germe şeklinde olduğunda, ilkin, kuvvette uyarı ile eş zamanlı bir artış gözlenir. Bunu kuvvette bir azalma takip eder. Erken toparlanma olarak da adlandırılan bu ikinci evreden sonra kuvvet artarak (üçüncü evre) kalıcı yanıt dönüşür. Hızlı adım şeklinde gevşeme uyarısı için de zıt yönde olan benzer bir geçici kuvvet yanıtı elde edilmektedir. Şekil 1.5, farklı uzunluk uyarıları tarafından oluşturulan geçici kuvvet yanıtlarındaki birinci ve ikinci evrenin çok hızlı zaman skalasındaki ayrıntılı şeklini göstermektedir.

Huxley'in 1957 modeli enerji bakımından doğrulukla kasılma mekanizmasını açıklamakla birlikte, kaslardan ölçülen bu tip yanıtlara açıklık getirememiştir. Huxley ve Simmons (1971a, b), bu tip bir yanıtla Voigt modeline ait yanıtların benzerliklerinden yararlanarak iskelet kasının kasılma mekanizmasını aydınlatmaya çalışmışlardır. Voigt modeli (Şekil 1.6A); birbirine paralel bağlanmış bir yay (k_2) ve bir viskoz eleman (η_2) ile bunlara seri bağlanmış bir yaydan (k_1) oluşmaktadır. Böyle bir modelin adım şeklindeki uzunluk değişikliklerine verdiği yanıt analiz edildiğinde, kuvvetin önce uzunluk uyarısıyla eş zamanlı ve aynı yönde değiştiği (T_1), daha sonra kuvvetin üstel olarak eski konumuna dönmeye çalıştığı (T_2) görülmektedir (Şekil 1.6B). Modelde, viskoz eleman ani uzunluk uyarısına hemen yanıt



Şekil 1.5 Tetanik olarak kasılan izole kurbağa kas liflerinden kaydedilen geçici kuvvet yanıtları. En alttaki eğri adım şeklindeki uzunluk uyarısını vermektedir. Geçici yanıtlar (üstteki ilk dört eğri), birinci ve ikinci evreyi göstermektedir (Huxley, 1974'den alınmıştır).

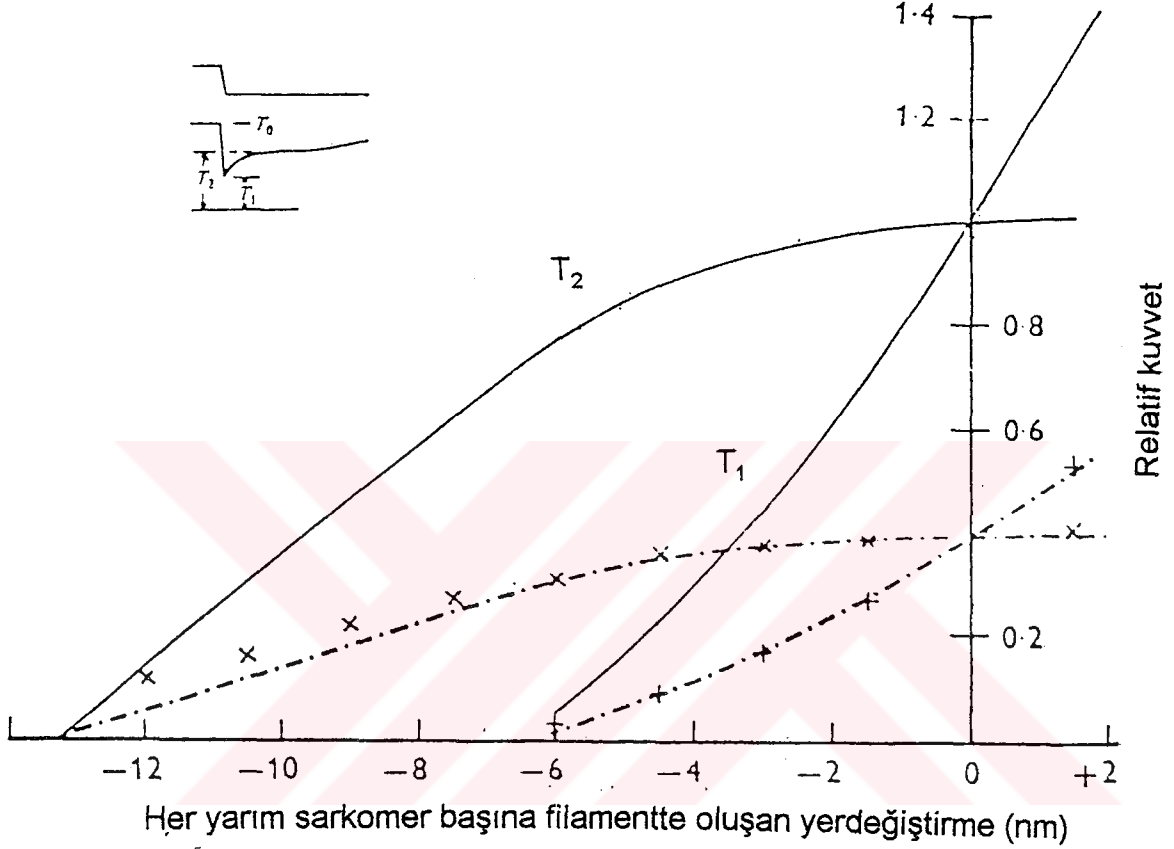


Şekil 1.6 Huxley ve Simmons'ın adım şeklindeki uzunluk uyarılarına yanıt olarak kaydettikleri geçici kuvvet yanıtlarını (Şekil 1.5) analiz etmekte kullandıkları lineer model. A, Voigt modelini; B ve C, adım şeklinde değişen uzunluk ve kuvvet uyarılarına modelin vereceği yanıtları; D ise, T_1 ve T_2 'nin uzunluk uyarılarının genliğine bağlı değişimlerini göstermektedir (White ve Thorson, 1973'den alınmıştır).

veremeyeceği için; T_1 , k_1 'in özelliklerinin bir ölçütüdür. Bu ilk değişimden sonra; viskoz eleman, k_1 'deki kuvvete bağlı olarak tedrici olarak uzar. Bu uzama, k_1 ve k_2 'deki kuvvetlerin dengeye ulaşmasına kadar sürer. Denge durumunda T_2 'nin değeri, birbirlerine seri bağlı k_1 ve k_2 yayları tarafından belirlenir. Kuvvetin, T_1 'den T_2 'ye değişimi, üstel bir fonksiyon şeklinde olup; zaman sabiti, k_2 ve viskoz elemanın özelliklerine bağlıdır.

Voigt modeline farklı genlikte adım şeklinde uzunluk uyarıları uygulanırsa ve yayların lineer olması durumunda, T_1 ve T_2 değerlerinin lineer olarak değişmesi gerekir (Şekil 1.6D). Böylece T_2 eğrisinde T kuvvetini veren adım şeklindeki uzunluk değerinden (S_2), T_1 eğrisinde T kuvvetini veren adım şeklindeki uzunluk değerinin (S_1) çıkartılmasıyla k_2 saptanabilir. Bu durumda $k_2 = T / (S_2 - S_1)$ olur (White ve Thorson, 1973).

Şekil 1.7, Huxley ve Simmons (1971b) tarafından, adım şeklindeki uzunluk uyarısının genliğine bağlı olarak bir kurbağa kas lifinden elde edilen T_1 ve T_2 kuvvetlerinin değişimini göstermektedir. T_1 eğrisi, Voigt modeline ait kuvvet eğrisine benzemektedir, tek fark büyük genlikli gevşeme uyarıları için kastan ölçülen T_1 'in keskinliğinin daha az olmasıdır. Ancak T_2 eğrisi, Voigt modelininkinden belirgin olarak farklıdır. T_2 eğrisi lineer değildir, orta derecedeki gevşeme şeklindeki uyarılarda hemen hemen yatay bir değişim göstermektedir. Gevşeme uyarısının genliği arttığında, T_2 kuvvetinin uyarının genliği ile doğrusal olarak azaldığı görülmektedir. Bu da, kuvvetin yeniden toparlanmasından sorumlu olan elemanların, Voigt modelindeki gibi yalnızca pasif viskoelastik elemanlar olmadığını, aktif bileşenlerin de bulunduğunu düşündürmektedir. Bunun yanısıra T_2 eğrisinin T_1 'in yaklaşık $60 A^0$ (belki $80 A^0$; Ford ve ark., 1977) soluna kayması, bu aktif elemanın $60 A^0$ luk bir kısalmayı üstlendiğini göstermektedir (Huxley, 1974). Ayrıca, Huxley ve Simmons (1971a), iki farklı sarkomer uzunluğu (2.2 ve $3.2 \mu\text{m}$) için ölçtükleri T_1 ve T_2 eğrilerinin, kalın filamentlerin ince filamentlere bağlanma miktarıyla orantılı olarak değiştiğini görmüşlerdir (Şekil 1.7). Bu da T_1 ve T_2 'nin bağlantı halindeki çapraz-köprü sayısı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgulara dayanarak Huxley ve Simmons (1971b), ilk anda kaydedilen kuvvetteki değişimin, çapraz-köprülere bağlı yay gibi elastik özelliğe sahip bir yapıdan kaynaklanabileceğini düşünmüşler; ve çapraz-köprünün, $60-80 A^0$ luk bir uzunluk değişimi sonucu kuvvet oluşturabilen bir aktif elemanla (S_1) buna seri bağlı bir anlık elastik elemandan (S_2) meydana gelen iki bileşenli bir yapı olduğunu varsaymışlardır (Huxley, 1974; Ford ve ark., 1977). Bu iki eleman



Şekil 1.7 Kesiksiz çizgiler, sarkomer uzunluğu $2.2 \mu\text{m}$ olan bir kurbağa kas lifinden kaydedilen T_1 ve T_2 eğrilerini, kesikli çizgiler ise aynı eğrilerin 0.39 çarpanıyla çarpılması sonucu elde edilen eğrileri göstermektedir. Kesikli çizgiler, aynı kas lifinin sarkomer uzunluğu $3.1 \mu\text{m}$ olduğu durumda elde edilen T_1 ve T_2 eğrileri ile (x işareti ile gösterilmiş) üst üste çakışmaktadır. Sarkomer uzunluğu $3.1 \mu\text{m}$ olduğu durumda oluşan kalın filamentin ince filamentte tutunma miktarı, $2.2 \mu\text{m}$ 'dekine göre %39 daha azalmıştır (Huxley, 1974'den alınmıştır).

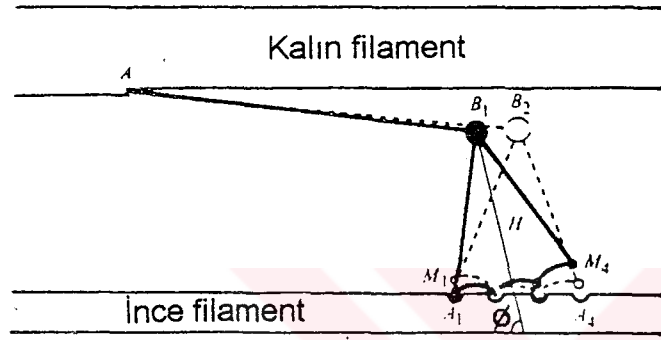
120 A^oluk bir aralıkta çalışabilmektedir. Bu değer, bir çapraz-köprü başına düşen kuvvet değeri ile, her bir mol ATP için yapılan iş değerinden yararlanarak hesaplanan değerle önemli ölçüde uyum içindedir (H.E. Huxley, 1960; Davies, 1963).

Huxley ve Simmons'ın modeli, çapraz-köprülerin aktinlere farklı enerjiye sahip n sayıdaki konfigürasyonlarla (metastable states) tutunabileceğini ileri sürmektedir. Köprülerin bu konfigürasyonlar arasındaki dağılımı, seri elastik elemandaki (S_2 yayı) gerilmeye ve çapraz-köprülerin farklı tutunma konumlarına ait enerji seviyelerine bağlıdır (Şekil 1.8a). Bir çapraz-köprüyü, bir konumdan, daha yüksek kuvvetin ortaya çıktığı bir duruma hareket ettirmek için gerekli olan enerji, ATP hidrolizinden sağlanmaktadır; ve her adımın, aktomyozin ATPaz'da oluşan bir veya daha fazla biyokimyasal adımla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 1.8b'de, Huxley ve Simmons (1971b) tarafından şematik olarak gösterilen, yaydaki elastik enerji ile çapraz-köprülerin kararlı tutunma konumuna ait bağlanım enerjileri görülmektedir.

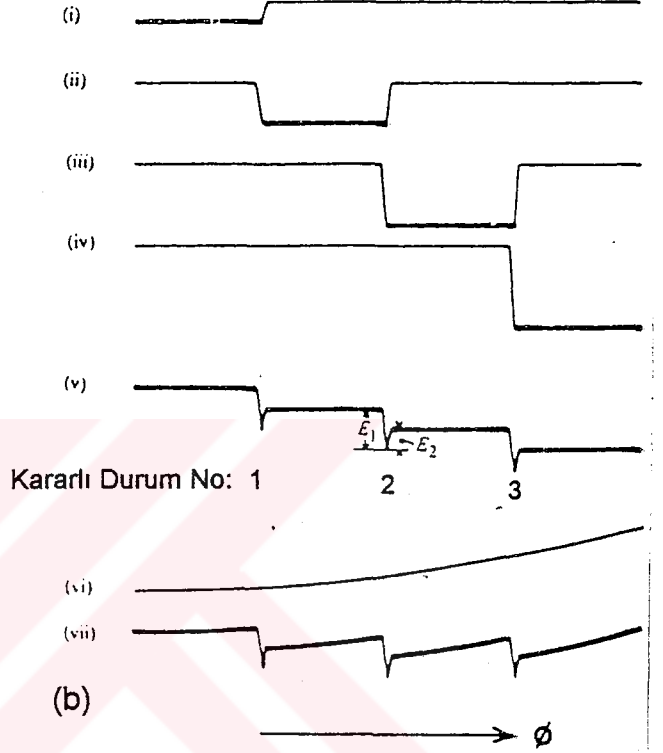
Julian ve ark., (1974), iki bağlanma durumuna sahip Huxley-Simmons modeli için izometrik kuvvet esnasındaki çapraz-köprülerin dağılımı ile bir gevşeme uyarısı sonucunda çapraz-köprülerin yeniden düzenlenişini hesaplayarak sonuçlarını grafik halinde göstermişlerdir. Şekil 1.9A, izometrik kasılma esnasındaki çapraz-köprülerin dağılımını; Şekil 1.9B, izometrik kasılma esnasında kasa uygulanan ani gevşeme uyarısının çapraz-köprülerin dağılımında ilk anda meydana getireceği değişimi, yani kasta ani kısalmayı, Şekil 1.9C ve D ise, gevşeme uyarısını takiben oluşan kuvvetin hızlı toparlanma evresindeki çapraz-köprü dağılımını göstermektedir. Şekil 1.9A'daki kalıcı durumun (steady-state) yeniden oluşması durumu ise Şekil 1.9E ve F'de verilmiştir.

1.2.3. Kasların Kasılma Mekanizmasının İncelenmesinde Ani Uzunluk Uyarılarının Yeri

Huxley-Simmons modeline göre kuvvet, çapraz-köprülerin birinci kararlı durumdan ikinci veya daha üstteki kararlı duruma geçmeleri sonucunda oluşmaktadır. Bu modelde, ayrıca, eğer tutunmuş n sayıda çapraz-köprü varsa ve her bir çapraz-köprünün sertliği k ise, bu durumda kastan ölçülen aktif sertliğin nk olması beklenir. O halde bir kas lifinin sertliği,



(a)

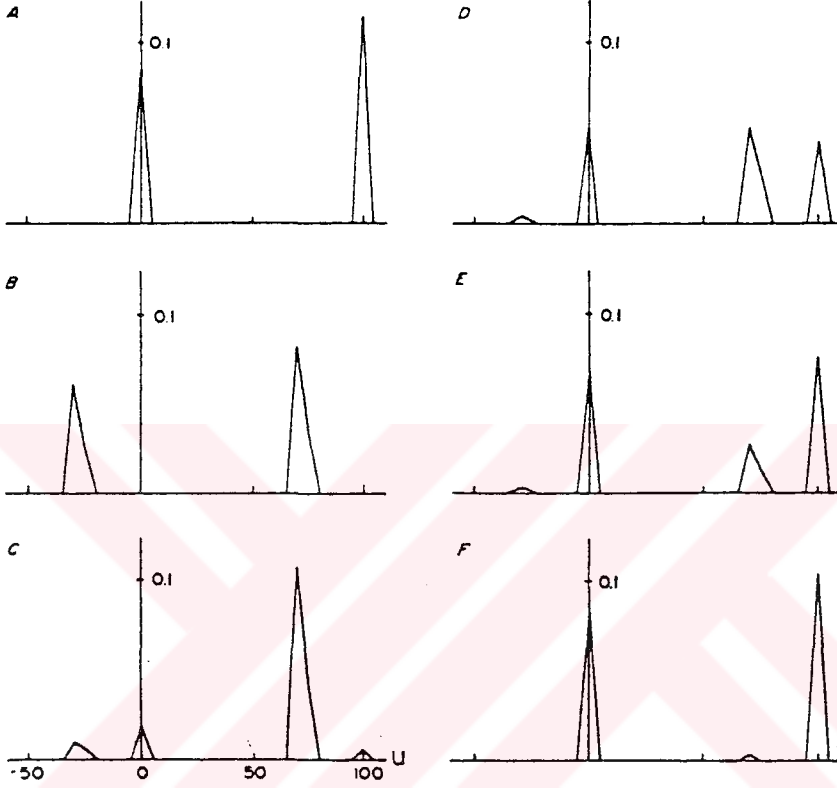


Kararlı Durum No: 1

2

3

Şekil 1.8 (a); Huxley ve Simmons'ın (1971b) modelinde bir çapraz-köprünün iki farklı kararlı tutunma durumuna ait görünümünü veren diyagram. Miyozin baş (H), kalın filamentte bir AB bağlantısıyla tutunmuştur. Bu AB bağlantısı, kas lifinde T_1 olarak (Şekil 1.8) gösterilen sönümsüz elastisiteyi temsil etmektedir. Kesiksiz çizgi, M_1A_1 ve M_2A_2 tutunmalarının yapıldığı kararlı durumu; kesikli çizgi ise, M_2A_2 ve M_3A_3 tutunmalarının yapıldığı kararlı durumu göstermektedir. Bu diyagrama göre baş, üç kararlı tutunma durumuna sahiptir. (b); Huxley ve Simmons modeline göre bir çapraz-köprüye ait potansiyel enerji diyagramı. (i-iv) sırasıyla A_1 , M_2A_2 , M_3A_3 ve M_4A_4 tutunmalarına ait enerji diyagramlarını vermektedir; her birinde kalın çizgiyle gösterilen kısım, birbirine karşılık gelen M ve A bölgelerinin tutunması sırasındaki ϕ bölgesine karşılık gelir; (i)'den (iv)'e kadar olan tüm adımların toplamını veren (v), sadece bir miyozin başı ile bir ince filamentten oluşmuş bir sistemin üç kararlı tutunma durumuna ait potansiyel enerjisini vermektedir; (vi) elastik bağlantının (AB) gerilmesi sonucu ortaya çıkan potansiyel enerji; (vii) tüm sistemin toplam potansiyel enerjisi (Huxley ve Simmons, 1971b'den alınmıştır).



Şekil 1.9 Ani uzunluk uyarısına yanıt sırasında çapraz-köprülerin dağılımı. Yatay eksen, çapraz-köprü yayının A^0 cinsinden uzunluğunu vermektedir. Pozitif değerler yaydaki gerginliği; negatif değerler ise yayın boyundaki kısılmaları göstermektedir. Dikey eksen, izometrik evrede tutunmuş olan toplam çapraz-köprü sayısına göre çapraz-köprülerin sayısını vermektedir. Şekil, metin içinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Julian ve ark., 1974'den alınmıştır).

o anda tutunmuş çapraz-köprülerinin sayısını yansıtacaktır. Dolayısıyla eğer Huxley ve Simmons'ın (1971b) önerdiği gibi ikinci evre, çapraz-köprülerin bir enerji seviyesinden diğer bir enerji seviyesine geçmeleri sonucunda oluşuyorsa, bu durumda ikinci evre sırasında sertlikte bir değişikliğin gözlenmemesi gerekir. Buna karşılık eğer ikinci evre, yeni tutunan veya çözünen çapraz-köprüler sonucunda ortaya çıkıyorsa, bu durumda aktif sertlikte bir değişikliğin olması beklenir. Bu nedenle, bu iki görüşten hangisinin doğru olduğunu görmek üzere kaslara, ani uzunluk değişimi ile birlikte yüksek frekanslı sinüsler uygulanmakta veya ikinci evre süresinde ani germe uyarısı verilerek bu evrede aktif sertliğin değişip değişmediği incelenmektedir.

Ford ve ark., (1974), yukarıda sözü edilen görüşlere bir açıklık getirmek amacıyla, izometrik olarak kasılan iskelet kasına birbirini takip eden iki uzunluk uyarısı uygulamışlar ve bu koşullarda kasın geçici kuvvet yanıtını kaydetmişlerdir. Bu araştırmacıların kullandıkları uyarı tiplerinden ilki gevşeme yönünde olup, bu uyarının uygulanması sonucu kastan ölçülen geçici kuvvet yanıtı dört evre içermektedir. Önce, gevşeme ile eşzamanlı ortaya çıkan ve anlık elastisite olarak adlandırılan kuvvette bir azalma gözlenmektedir. Bu evreyi kuvvetin tekrar eski seviyesine doğru değişimi takip etmektedir (erken toparlanma evresi). Daha sonra kuvvet azalmakta (üçüncü evre) ve kalıcı yanıtı dönüşmektedir. Bu çalışmada kullanılan ikinci uyarı tipi ise germe şeklinde olup; bu uyarı, kasa gevşeme uyarısı verildikten sonra oluşan kuvvetin yeniden toparlanması evresi hemen hemen tamamlandığı an uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ikinci evrede gözlenen aktif sertliğin, birinci evrede gözlenenle hemen hemen aynı olduğu saptanmıştır. Eğer yukarıda değinildiği gibi aktif sertlik, tutunmuş çapraz-köprülerin sayısının bir ölçümünü veriyorsa bu sonuç, çapraz-köprü sayısının birinci evreden ikinci evreye geçişte değişmediğini, dolayısıyla iki evrede de aynı sayıda köprülerin tutunmuş olarak kaldığını, kuvvette gözlenen değişikliklerin ise tutunmuş çapraz-köprülerin, durumlarını değiştirmeleri sonucunda olduğu şeklinde yorumlanabilir. Benzer sonuçlar Bressler (1985), Ford ve ark. (1977, 1985), tarafından yapılan çalışmalardan da elde edilmiştir. Ancak iskelet kasında yapılan diğer birkaç çalışmada (Abbott ve Steiger, 1977; Julian ve Morgan, 1981; Cecchi ve ark., 1982), bu evrenin kısmen (%25) tutunmuş çapraz-köprülerin uzunluk uyarısı sonucu çözünmesinden ve büyük oranda da (%75) çapraz-köprülerin düşük kuvvet

oluşturan bir durumdan yüksek kuvvet oluşturan bir duruma geçmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir.

Düz kaslar yapısal olarak iskelet kasları gibi düzenli bir yapıya sahip değildirler. Ancak kimyasal incelemeler, düz kaslardan elde edilen aktin ve miyozinin birbirleriyle, iskelet kasından elde edilen aktin ve miyozine benzer tarzda etkileşimlerini ve bu etkileşimin, düz kaslardaki kuvvet oluşumundan veya aktif hücre kısalmasından sorumlu olduğunu göstermiştir (Meiss, 1987; Warshaw ve ark., 1988; Yamakawa ve ark., 1990). Ayrıca, düz kaslardan ölçülen kuvvet-uzunluk ve kuvvet-hız bağıntıları iskelet kaslarında ölçülenlere benzemektedir (Stephens ve ark., 1969; Gordon ve Siegman, 1971; Meiss, 1971; Mulvany, 1979) ve kuvvet-hız ilişkisi tıpkı iskelet kasında olduğu gibi bir hiperbolle ifade edilebilir (Herlihy ve Murphy, 1974; Murphy ve ark., 1974). Bu nedenle düz kasların kasılma mekanizmasının iskelet kaslarınkine benzediği düşünülmektedir. Dolayısıyla düz kasların da kasılma kinetiği incelenirken, aynı iskelet kaslarında olduğu gibi geçici kuvvet yanıtları ölçülmekte ve bu yanıtlar zamansal alanda incelenerek çapraz-köprü evreleri arasındaki geçiş hızları bulunabilmektedir (Hellstrand ve Johansson, 1979; Mulvany ve Warshaw, 1979; Dillon ve ark., 1982; Warshaw ve Fay, 1983a).

Düz kas dokularında küçük, hızlı uzunluk uyarılarına yanıt olarak kaydedilen çok evreli geçici kuvvet yanıtları (Halpern ve ark., 1978; Hellstrand ve Johansson, 1979; Mulvany, 1979; Pfitzer ve ark., 1982; Peiper ve ark., 1984), genellikle iskelet kasının karakteristik dört evresini içermemektedir (Hellstrand ve Johansson, 1979; Mulvany, 1979; Warshaw ve Fay, 1983a; Dillon ve Murphy, 1982). Bu çalışmalardan elde edilen geçici kuvvet yanıtlarında genellikle iskelet kasında gözlenen üçüncü evre (yani gecikmiş kuvvet yanıtı) gözlenememiştir. Düz kas ve çizgili kastan kaydedilen geçici kuvvet yanıtlarındaki bu farklılıklar, bunların kasılma mekanizmalarındaki temel farklılıkların bir sonucu olabileceği gibi, düz kasların bağ doku elemanlarıyla sıkı ilişkide olmalarından da kaynaklanabilir. Örneğin çok hücreli segmente sahip olan düz kas preparatı, bir tek çizgili kas lifine göre daha kompleks bir yapıya sahiptir. Çok hücreli bir preparatın doğuracağı bu tür sorunlardan kaçınmak amacıyla tek düz kas hücrelerinden geçici kuvvet yanıtlarını kaydeden çalışmalar da yapılmıştır (Warshaw ve Fay, 1983a; Yamakawa ve ark., 1990). Ancak, tek hücrelerden kaydedilen geçici kuvvet yanıtlarında da üçüncü evre gözlenememiştir.

Düz kaslardan kaydedilen geçici kuvvet yanıtının erken toparlanma evresinin zamansal alanda incelenmesi sonucu, bu evrenin iki üstel fonksiyon ile ifade edilebileceği görülmüştür (Hellstrand ve Johansson, 1979; Peiper ve ark., 1984). Elde edilen bu bulguların yorumunda, iki farklı görüş bulunmaktadır. Bu görüşlerden birine göre, ikinci evrenin hızlı bileşeni, o anda bağlanmış olan çapraz-köprülerin germe veya gevşeme uyarısının etkisiyle çözümleri sonucunda oluşmaktadır; yavaş bileşen ise çapraz-köprülerin siklusuna karşı gelmektedir (Dillon ve Murphy, 1982; Warshaw ve ark., 1988; Yamakawa ve ark., 1990; Arheden ve Hellstrand, 1991; Hellstrand, 1991; Meiss, 1993). İkinci görüşte ise, ikinci evrenin hızlı bileşeninin, çapraz-köprülerin bir enerji seviyesinden diğer enerji seviyesine geçmeleri ile oluştuğu düşünülmektedir (Hellstrand ve Johansson, 1979). Yavaş bileşenin ise, diğer görüş gibi, çapraz-köprülerin siklusu ile ilgili olduğu kabul edilmektedir.



1.3. ÇALIŞMANIN AMAÇ VE KAPSAMI

Giriş bölümünde kapsamlı olarak belirtildiği gibi, Huxley ve Simmons (1971a), iskelet kasından kaydedilen geçici kuvvet yanıtları ile mekanik bir model arasında benzerliklerin olup olmadığını inceleyerek, geçici kuvvet yanıtlarındaki evrelerin kasın pasif viskoelastik özelliklerinin bir sonucu olup olmadığını araştırmış ve bu evrelerin kasın aktif bileşenlerine ait olduğu görüşüne varmışlardır. Bu nedenle geçici kuvvet yanıtları, iskelet kaslarının kasılma kinetiğini incelemekte bir yöntem olarak kullanılmaktadır (White ve Thorson, 1973; Ford ve ark., 1977, 1981, 1985; Abbott ve Steiger, 1977). Benzer şekilde, düz kaslardan geçici kuvvet yanıtları kaydedilmekte ve bu yanıtlardaki bileşenler ile düz kasların kasılma mekanizması arasında bir ilişki bulunmaya çalışılmaktadır (Hellstrand ve Johansson, 1979; Mulvany ve Warshaw, 1979; Dillon ve ark., 1982; Warshaw ve Fay, 1983a; Öztürk, 1993). Ancak düz kaslar ile iskelet kaslarının içinde buldukları bağ dokusuyla ilişkileri düşünüldüğünde, iki kastürü arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. İskelet kaslarında bağ dokusu elemanları daha azdır, bu nedenle daha serttirler. Buna karşılık, düz kas dokusu elastin ve kollajen dokusu gibi bağ dokusu elemanları bakımından zengindir ve sertliği azdır. Bu da bağ dokusuna ait elastik özelliklerin düz kasın sertliğini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Ayrıca pasif kas dokusuna ani bir germe uygulandığında, kastaki kuvvetin önce ani olarak yükseldiği ve daha sonra üstel olarak azalarak (stress relaksasyon) yeni bir sabit düzeye indiği bilinmektedir. Bu tip davranış, kasların elastik özelliklerinin yanısıra viskoz özelliklerinin de olduğunu göstermektedir (Siegman ve ark., 1976; Keurs ve ark., 1988). Düz kaslar viskoz özelliklere sahip pasif doku elemanları bakımından da zengindir. Bu nedenle düz kaslarda pasif doku elemanlarına ait viskoelastik özelliklerin, aktif kaslardan ölçülen kuvvet yanıtlarındaki ikinci evreyi etkilemesi beklenebilir. Yani germe uyarısı sonucunda ikinci evrede gözlenen kuvvet azalmasının en azından bir kısmı, kasın viskoelastik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, düz kaslardan ölçülen kuvvet yanıtları ile kasılma kinetiği arasında bir ilişki kurabilmek için, önce, kasın pasif özelliklerinin geçici kuvvet yanıtlarına etkisinin incelenmesinde büyük yarar vardır. Pasif doku elemanlarının mekanik özellikleri ile düz kasların kasılabilme yetenekleri arasındaki ilişki literatürde sıklıkla incelenen bir konudur; fakat bu çalışmalar genellikle arter veya venler üzerinde yürütülmekte ve kan basıncındaki değişimler karşısında damarların genişleyebilme yeteneklerini belirlemek için yapılmaktadır. Sözü edilen bu

çalışmalarda, arterlerin statik elastik ve frekansa bağlı viskoelastik karakteristikleri (Patel ve Janseki, 1970; Dobrin, 1978; Cox, 1980; Busse ve ark., 1981) incelenmektedir. İn vivo veya in vitro yapılan bu tür çalışmalar, kasların pasif mekanik karakteristiklerinin düz kaslarda oluşan kuvveti modüle edebileceğini göstermiştir. Ancak apraz-köprülerin kinetiklerini yansıttığı düşünölen geçici kuvvet yanıtlarını zamansal alanda analiz ederek kasın pasif mekanik özelliklerinin kuvvet yanıtlarındaki erken toparlanma evresine etkisini inceleyen yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır (Van Mastrigt ve Glerum, 1985; Van Mastrigt, 1991). Belirtilen bu çalışmalarda üreter veya mide düz kasları kullanılmış olup, yalnızca 700 ms gibi çok küçük bir zaman aralığı için kaydedilen kuvvet yanıtlarında iskelet kaslarında ölçölenlerde bulunan üçöncü evre kaydedilememiştir.

Bu tezde, düz kasların pasif mekanik özelliklerinin geçici kuvvet yanıtlarındaki ikinci evreyi ne derece etkilediğinin incelenmesi ve bunun kasa uygulanan öngerilime (stress) bağlı olarak değişip değişmediğinin saptanması amaçlanmaktadır. Literatürde yürütölen çalışmalarda kullanılan kısıtlı inceleme aralığının neden olabileceği hatalar da göz önüne alınarak, kuvvet yanıtları ile pasif kasın viskoelastik özelliklerinin 32 s aralığında incelenmesi planlanmıştır. Bu çalışmadan istenilen amacı sağlamak üzere simölasyon yaklaşımından yararlanılacak ve kasın pasif viskoelastik özelliklerinin geçici kuvvet yanıtlarına katkısı belirlenecektir. Bu çalışmanın yürütölmesiyle, düz kasların geçici kuvvet yanıtlarındaki erken toparlanma evresine ilişkin çalışmalara yeni bir bakış açısı kazandırılacaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Şirürjik Yöntem

Bu çalışmada deney hayvanı olarak 400-500 g ağırlığında otuziki adet dişi kobay kullanıldı. Deney hayvanı dekapite edildikten sonra abdomeni aşağıdan yukarıya doğru açıldı ve çekum açığa çıkarıldı. *Taenia coli* kası üzerinde iki nokta işaretlendi. Bu iki nokta arasındaki mesafenin genellikle 20 mm olmasına dikkat edildi ve kas ince perlon ipliklerle bu iki noktadan bağlandı. Ligatürler kaldırılıp, *taenia coli* altındaki müköz ve submüköz dokuların kasla birlikte disseke edilmesi önlenerek kas çıkarıldı. Disseksiyon işlemi sırasında kas segmentinin gerilmesinden özenle kaçınıldı. Bu şekilde hazırlanan kas segmenti, içinde normal Krebs çözeltilisi bulunan 100 ml'lik kas banyosuna düşey olarak yerleştirildi.

Bu çalışmada kullanılan Krebs çözeltilisinin terkibi g/lit olarak; NaCl 6.9; KCl 0.35; CaCl₂ 0.28; NaHCO₃ 1.2; KH₂PO₄ 0.16; MgSO₄ 0.14; Glikoz 1.0'dir. Çözeltiler distile su ile hazırlandı ve preparatın takılmasından önce başlamak üzere bütün deney süresince % 95 O₂ ve % 5 CO₂ gaz karışımı ile gazlandı ve sıcaklıkları 26-28 °C'de tutuldu.

2.2. Deney Sistemi

Kas banyosuna yerleştirilen kas preparatı sert ve hafif metal çubuklar yardımıyla bir ucundan kuvvet transdüserine (Grass FT-03) diğer ucundan doğrusal hareket transdüserinin (Phipps & Bird, Inc. ST-2) bir koluna tutturuldu. Doğrusal hareket transdüserinin diğer kolu ise yine sert ve hafif bir çubuk yardımıyla bilgisayar kontrolü altında çalışabilen bir motora bağlandı. Bu motoru sürmek için, bilgisayara bağlanan bir kontrol kartı (PCL-738B) kullanıldı. Böylece, bir bilgisayar programı kullanılarak istenilen genlikte germe ve gevşeme şeklindeki uzunluk değişimleri kasa uygulanabildi. Bu şekilde kasa uygulanan germe veya gevşeme uyarıları motor milinin bağlı olduğu kol yardımıyla doğrusal hareket transdüserinde elektriksel sinyallere çevrildi. *Taenia coli*'de oluşan kuvvet sinyalleri de kuvvet transdüserinde elektriksel sinyallere dönüştürüldü. Daha sonra kuvvet ve uzunluğa ait sinyaller aynı karakteristiklere sahip iki kanallı DC amplifikatöründe (Hugo Sachs) büyütülerek, deney sonrası analizlerinin yapılması için 8 bitlik bir A/D çevirici ünitesi yardımıyla ve uygun örnekleme hızı kullanılarak dijital

değerlere çevrildiler ve bir bilgisayara eşzamanlı aktarıldılar. Kas preparatının sisteme bağlantısı ile ölçü sisteminin şematik gösterimi sırasıyla Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de verilmiştir. Bu sistemde kullanılan kuvvet transdüserinin kompliansı 20 mm/kg ve rezonans frekansı 85 Hz idi. Ölçü sisteminin kasın oluşturacağı yanıtları etkileyip etkilemeyeceğini saptamak amacıyla deney sistemine önce kas yerine tel takıldı ve tele sabit genlikli adım şeklinde uzunluk uyarıları uygulandı. Telin bu uyarılara karşı oluşturduğu geçici kuvvet yanıtları kaydedildi. Bu kayıtlardan sistemin frekans karakteristikleri elde edilerek sistemin mekanik özelliklerinin 0-10 Hz arasında sabit olduğu görüldü. Şekil 2.3, tel takılı sistemin bu şekilde elde edilen sertlik-frekans karakteristiğini göstermektedir.

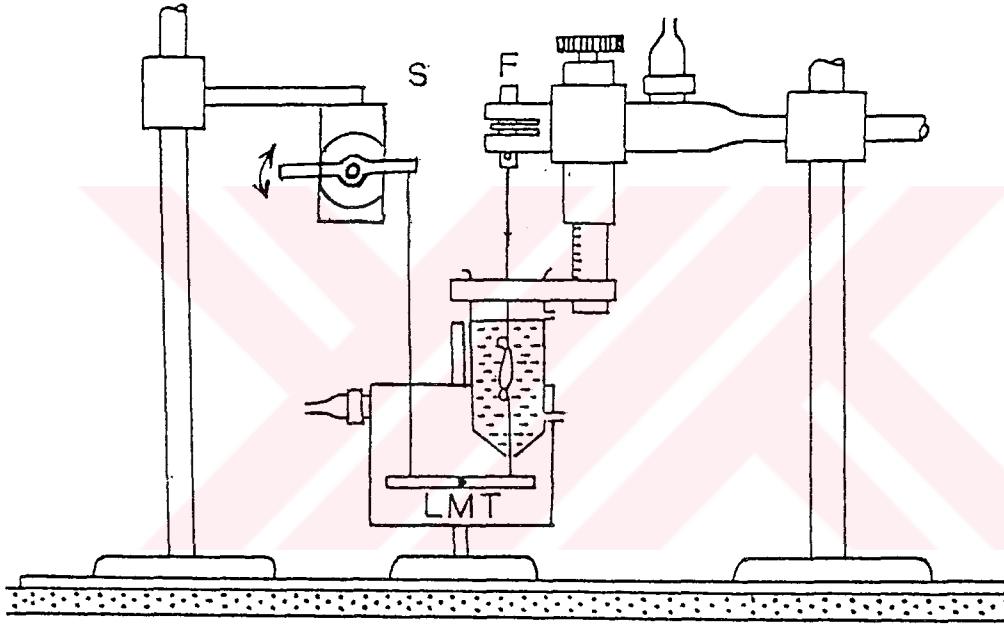
2.3. Deneyin Akışı

Deneye başlarken önce, kas gevşek bir şekilde sisteme takılarak yarım saat bu koşullarda bekletildi ve kasın bu ortama adaptasyonu sağlandı. Daha sonra ölçümelere geçildi.

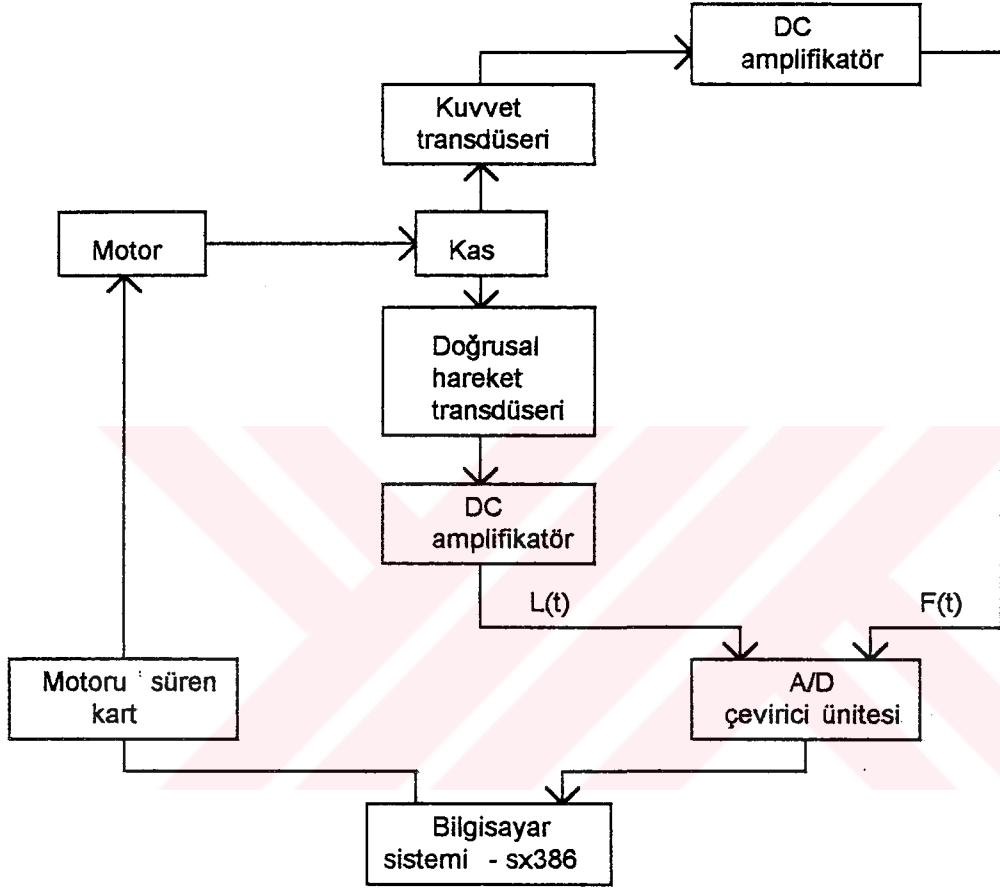
Deney, her biri dört evreden oluşan iki bölüm halinde yürütüldü. Deneylerin birinci bölümü dört farklı öngerilim (0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g) altındaki taenia coli düz kasından geçici kuvvet yanıtlarının kaydedilmesi amacı ile yapıldı. İkinci bölüm ise aynı dört öngerilim değeri için kasın pasif mekanik özelliklerini incelemek üzere yürütüldü.

Taenia coli kasında gözlenen spontan aktiviteyi elimine etmek amacıyla, deneyler düşük sıcaklıkta (28°C) ve tetanik olarak kasılan kaslarda yapıldı. Tetani oluşturmak amacıyla normal Krebs çözeltisine 4.47 g/lit KCl (60 mM KCl) eklendi. Çözeltinin osmotik basıncını ayarlamak için çözeltiliye eklenen KCl kadar (mM olarak) NaCl çözeltiden çıkarıldı.

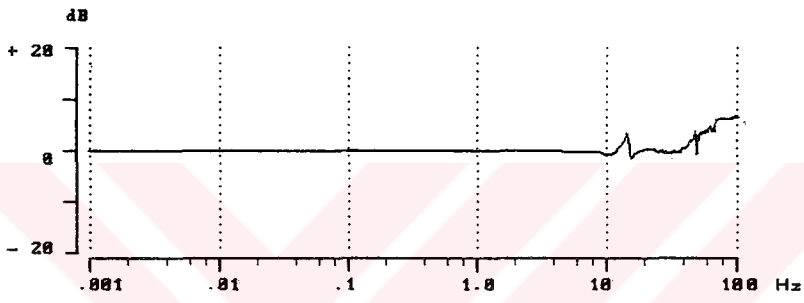
Deneyin birinci bölümünde önce, normal Krebs çözeltisindeki kasa yaklaşık 0.25 g'lık bir öngerilim uygulayarak kas yarım saat bu koşullarda bekletildi ve kasın bu ortama adaptasyonu sağlandı. Daha sonra kas yüksek K⁺ çözeltisine alındı ve kasta tetanik kuvvetin oluşması beklendi. Tetanik olarak kasılmakta olan taeniacoli'ye birbirini takip eden genliği yaklaşık 0.3 mm (kasın uzunluğunun yaklaşık %2'si) olan adım şeklinde germe ve gevşeme uyarısı sürekli verilerek bu uyarılara karşı kasta oluşan geçici kuvvet yanıtları ölçüldü. Uygulanan germe veya gevşeme uyarılarının süresi 60-65 s ve



Şekil 2.1. Kas preparatının sisteme bağlantısı. (S, motor; F, kuvvet transdüseri; LMT, doğrusal hareket transdüseri)



Şekil 2.2. Ölçü sisteminin blok şeması.



Şekil 2.3. Sistemin sertliğine ait frekans karakteristiği

yükselme hızları 10 ms idi. Böylece tetanik olarak kasılmakta olan kasa ani yükselen ve 60 veya 65 s süreli adım şeklinde germe ile bunu takip eden ve ani olarak inen 60-65 s süreli adım şeklinde gevşeme ardı ardına verildi. Ancak araştırmada sadece aktif kasın germe uyarılarına vereceği yanıt (geçici kuvvet yanıtı) inceleneceği için kasın gevşeme uyarısına verdiği kuvvet yanıtı kaydedilmedi. Kayıt uzunluğu, germe şeklindeki uyarının süresine (60-65s) eşit olacak şekilde ayarlandı. Bu çalışmada, 50Hz ve 500Hz olmak üzere iki farklı örnekleme hızı kullanıldı. Bu şekilde tetanik olarak kasılan kastan kayıt alındıktan sonra kas yeniden normal Krebs çözeltisine alındı ve yarım saat bekletildi. Daha sonra kasa 0.5 g'lık bir öngerilim uygulandı ve yine yarım saat bekletilerek kasın bu ortama adaptasyonu sağlandı. Daha sonra kas yeniden yüksek K^+ çözeltisine alındı ve daha önce 0.25 g'lık öngerilim altındaki kasta yapılan ölçümler tekrarlandı. Bu tür ölçümler 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilim seviyeleri için de tekrarlanarak farklı öngerilim seviyelerine ait germe şeklindeki kuvvet yanıtları alındı.

Deneyin ikinci bölümünde, kas banyosuna 4 ml izoptin eklenerek taenia coli kasının gevşemesi (relaxation) sağlandı ve kas bu ortamda yarım saat bekletildi. Daha sonra kasa yaklaşık 0.25 g'lık bir öngerilim uygulayarak yarım saat bu koşulda bırakıldı. Gevşek hale gelmiş taenia coli düz kasına birbirini takip eden adım şeklinde germe ve gevşeme uyarısı sürekli verilerek bu uyarılara karşı pasif kasta oluşan kuvvet yanıtları ölçüldü. Kullanılan uzunluk uyarısının karakteristikleri yukarıda tetanik kas için kullanılanın aynısı idi. En düşük öngerilim değeri (0.25 g) için data alındıktan sonra aynı ölçümler diğer öngerilimler (0.5, 0.75 ve 1.0 g) için de tekrarlandı.

2.4. Matematiksel Analizler

2.4.1. Kuvvet Yanıtlarının Bileşen Analizi

Tetanik olarak kasılmakta olan kas ile pasif kastan adım şeklindeki bir uzunluk uyarısına yanıt olarak ölçülen kuvvet kayıtlarının ikinci evresi deney sonrası analiz edilerek bu evreye ait bileşenler bulundu. Bunun için, germe uyarısını takiben kuvvetteki ilk artışın maksimuma eriştiği süre tesbit edildi. Ayrıca, tetanik olarak kasılan kaslar için ikinci evrenin minimuma indiği nokta, pasif kaslar için kuvvetin sabit değere eriştiği nokta tesbit edildi. Daha sonra, ilk noktası kuvvetin maksimuma eriştiği nokta ve son noktası ikinci evrenin minimum kuvvet değerine (tetanik kas için) veya kuvvetin sabit değere (pasif

kas için) eriştiği nokta olacak şekilde data tekrar düzenlendi. Bu şekilde hazırlanan data kullanılarak bu datayı

$$T(t) = A.exp(-t/\tau_1) + B.exp(-t/\tau_2) + \dots \quad (1)$$

denkleminde en iyi uygunluğu sağlayacak genlik (A, B,...) ve zaman sabitleri (τ_1, τ_2, \dots) bulundu. Bunun için BMDP-Nonlin istatistik programından yararlanıldı. Simülasyon için kullanılan denklemdaki terim sayısı belirlenirken rms (residual mean square) değerinin en küçük olması koşulu göz önüne alındı. Ayrıca zaman sabitleri arasındaki farkı %5 olan terimler tek bir terim olarak ifade edildi. Bu şekilde analiz edilen datada, kalıcı yanıtta ait terim tetanik kaslarda kuvvet yanıtlarındaki ikinci evrenin minimumuna, pasif kaslarda kuvvetin sabit değere ulaştığı seviyeyi vermektedir. Elde edilen sonuçlar gerektiğinde ortalama değerler olarak hesaplandı ve standart sapma (SD) ve deney sayısı (n) ile birlikte, $\bar{x} \pm SD$ (n=) şeklinde verildi. Gerek öngerilimin parametrelere etkisinin incelenmesinde, gerekse pasif ve aktif kasta alınan sonuçların karşılaştırılmasında Wilcoxon signed-ranks testi ve student-t testi (paired) kullanıldı.

2.4.2. Pasif Kasın Simülasyonu

Pasif kasa ait viskoelastik özelliklerin aktif kaslardan ölçülen geçici kuvvet yanıtlarına etkisini daha iyi görebilmek için yukarıda belirtilen matematiksel analizler sonucu elde edilen bulgulardan yararlanılarak, pasif kasa simüle edebilecek analog model geliştirildi. Bu modelin hazırlanmasında Maxwell modeli kullanılmıştır.

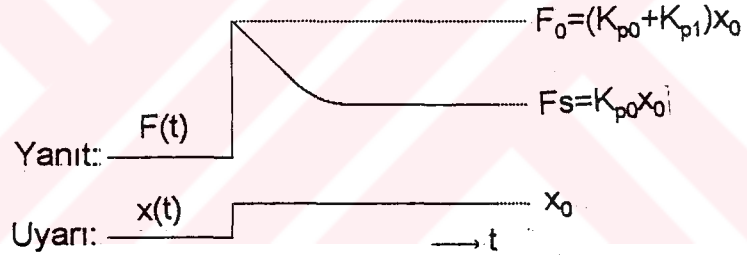
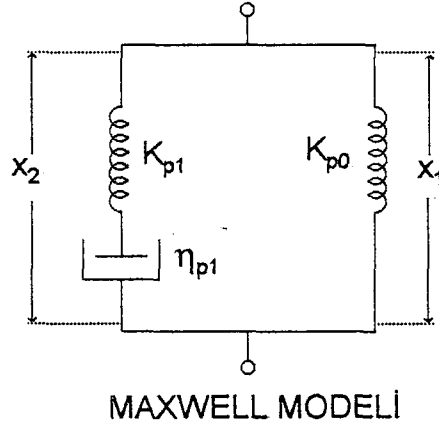
Maxwell modeli, viskoelastik bir materyali simüle etmek için kullanılan bir model olup Şekil 2.4'de gösterilmiştir. Bir yaydaki kuvvet

$$F_e = kx_e \quad (2)$$

viskoz elemandaki kuvvet ise

$$F_v = \eta.(dx_v / dt) \quad (3)$$

denklemleri ile verilir. Bu denklemlerdeki k ve η ile gösterilen değerler; sırasıyla, yay sabiti ve viskozite katsayısını; x_e ve x_v ile gösterilen değerler



Şekil 2.4 Maxwell modeli ve bu modelde uzunluk ile kuvvet arasındaki ilişki.

ise; sırasıyla, yayın ve viskoz elemanın yerdeğiştirme miktarlarını göstermektedir.

Maxwell modeli, ani değişen uzunluk veya kuvvet şeklindeki uyarıların her ikisi için de uygundur. Uygulanan uzunluk uyarısı bu modelin her iki kolunda yerdeğiştirme oluşturur ve $x_1(t)$ birinci koldaki yerdeğiştirme, $x_2(t)$ ikinci koldaki yerdeğiştirme ise;

$$x_1(t) = x_2(t) = x(t)$$

dir. Uyarı adım şeklinde verilirse

$$dx(t) / dt = dx_1(t) / dt = dx_2(t) / dt = 0$$

Diğer taraftan

$$x_2(t) = x_e(t) + x_v(t)$$

olduğundan

$$0 = dx_e(t) / dt + dx_v(t) / dt$$

dir. Birinci koldaki kuvvet $F_1(t)$, ikinci koldaki kuvvet $F_2(t)$ ile gösterilirse, ve 2. ve 3. denklemlerin yardımıyla yukarıdaki denklem

$$0 = (1/K_{p1}) \cdot dF_2(t) / dt + F_2(t) / \eta_{p1} \quad (4)$$

şeklinde yazılabilir. Ayrıca,

$$F(t) = F_1(t) + F_2(t) \quad (5)$$

dir. 4. ve 5. denklemleri çözerek

$$F(t) = x_0 (K_{p0} + K_{p1} \exp(-K_{p1} / \eta_{p1})t) \quad (6)$$

elde edilir. Bu denklemden de görüleceği gibi kuvvet, biri sabit ve diğeri üstel fonksiyon olmak üzere iki terimle belirlenmektedir. Sabit terim kalıcı yanıtı temsil eder ve sağ taraftaki yayın özelliklerine bağlıdır. Üstel fonksiyon ise sol

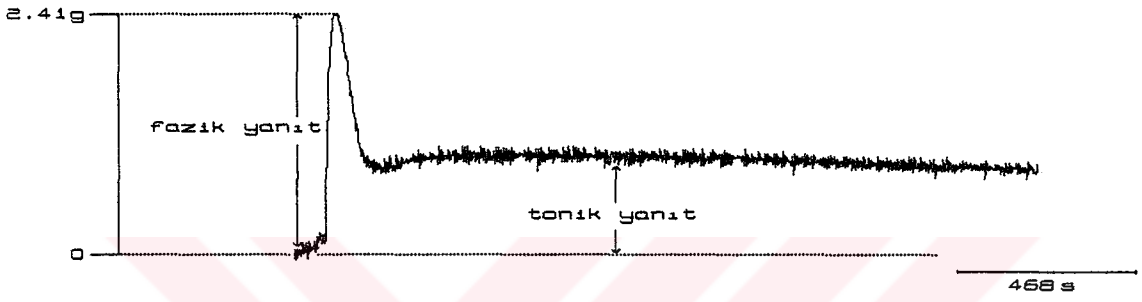
taftaki yay ile viskoz elemanın bileşik hareketini yansıtır. Üstel fonksiyonun sönüm hızı η_{p1}/K_{p1} oranı tarafından belirlenir ve zaman sabiti olarak bilinir. Bu denklemden anlaşılacağı gibi, Maxwell modelinde kuvvet, uzunluk ile eşzamanlı değişir. Daha sonra üstel olarak azalır ve kalıcı yanıt dönüşür. Kuvvet, uyarı devam ettiği süre içinde hiçbir zaman eski konumuna gelemmez. Maxwell modelinde uzunluk ile kuvvet arasındaki bu ilişki Şekil 2.4'de sunulmuştur. Buradan da görüleceği gibi bir yay ve bir viskoz elemandan meydana gelen bir sistem, matematiksel olarak bir üstel fonksiyon ile ifade edilmektedir. Maxwell modeline eklenen paralel bağlantıların sayısı matematiksel ifadedeki üstel terim sayısını belirlemektedir. Bu nedenle, çalışmamızda pasif taenia coli'den adım şeklindeki germe uyarısına yanıt olarak ölçülen kuvvet yanıtlarının ikinci evresi, Bölüm 2.4.1'de bahsedildiği gibi incelenerek Denklem 1'e en iyi uygunluğu sağlayacak genlik ve zaman sabitleri bulunmuş ve bu değerler kullanılarak pasif kası simüle eden Maxwell modeli oluşturulmuştur.



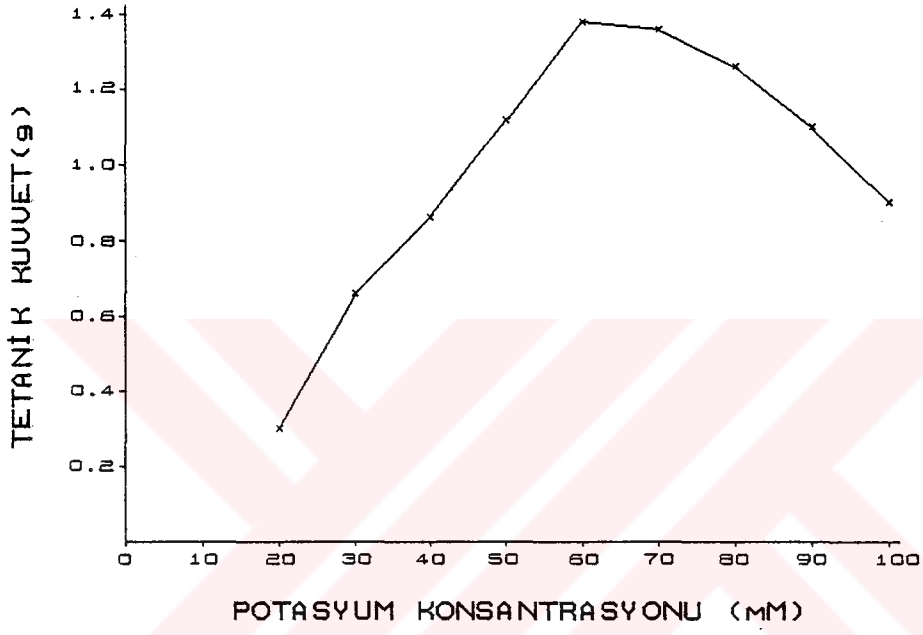
3. BULGULAR

3.1. Ön-Deneyler

Bu çalışma, taenia coli düz kasının pasif mekanik özelliklerinin geçici kuvvet yanıtlarındaki ikinci evreyi (kuvvetin erken toparlanma evresi) ne derece etkilediğini belirlemek üzere yapıldı. Ancak izole edilmiş taenia coli kası, diğer tek üniteli düz kaslar gibi, 37 °C'deki bir fizyolojik solüsyonda bulunduğu zaman spontan mekanik aktivite gösterir. Spontan mekanik aktivitenin varlığı bir kasın aktif mekanik özelliklerinin incelenmesini zorlaştıran bir faktördür. Bu nedenle esas deneylere başlamadan önce, dokunun bütünlüğünü bozmaksızın spontan aktiviteyi ortadan kaldıracak bazı deney koşullarının araştırılması gerekmiştir. Axellsson ve Bülbring (1961), taenia coli'deki spontan elektriksel ve mekaniksel aktivitenin, banyo sıcaklığının 27 °C'den daha düşük değerlere ayarlanmasıyla azalabileceğini göstermiştir. Ancak, düşük sıcaklıklarda kasların kasılma kinetiğinin yavaşladığı bilindiğinden, bu çalışmada önce spontan aktiviteyi baskılayabilecek en yüksek sıcaklığın belirlenmesine çalışılmıştır. Yapılan ön-deneyler sonucunda 28 °C'de kobay taenia coli kaslarının atonik olduğu görülmüş ve böylece bütün deneyler bu sıcaklıkta yürütülmüştür. Ancak, geçici kuvvet yanıtlarını kaydedebilmek için, atonik taenia coli düz kasının tonik hale getirilmesi gerekmiştir. Bu amaçla çalışmada yüksek K⁺ içeren Krebs çözeltisinin kullanılması düşünüldü ve bir seri deney yapılarak yüksek K⁺ 'un taenia coli düz kasındaki kuvvete etkisi incelendi. Bunun için normal Krebs çözeltisinde bulunan düz kas preparatı, değişik konsantrasyonlarda KCl içeren yüksek K⁺ solüsyonuna alındı. Bu koşullarda, kasın izometrik kuvvetindeki değişiklikler ölçüldü. Şekil 3.1'de, 60 mM KCl bulunan çözeltide ölçülen izometrik kuvvet kayıtları verilmiştir. 60 mM KCl içeren çözeltide, kasın izometrik kuvvetinde ilk olarak ani bir yükselme (fazik yanıt), sonra yeni bir kalıcı kuvvet değerine (tonik yanıt) doğru azalma görülmektedir. Kas, 60 mM KCl içeren solüsyonda bulunduğu sürece tonik kasılmasına devam etmektedir. Şekil 3.2, bu şekilde ölçülen tonik (tetanik) yanıt genliğinin KCl'ün konsantrasyonuna bağlı olarak değişimini vermektedir. Bu şekilden de görüleceği gibi tonik yanıtın genliği 60mM'de en yüksek değere ulaşmaktadır. Şekil 3.1 ve 3.2'de verilen eğriler tipik olup çalışmamızda incelenen diğer taenia coli preparatlarında da bunlara benzer kayıtlar alınmıştır. Bu çalışmada yüksek K⁺ çözeltisinde kasın kaydedilen kuvvet eğrileri literatürlerde belirtilen (Shimo ve Holland, 1966; Imai ve Takeda, 1967;



Şekil 3.1 *Taenia coli* kasının mekanik aktivitesi üzerine yüksek K^+ içeren çözeltinin etkisi.

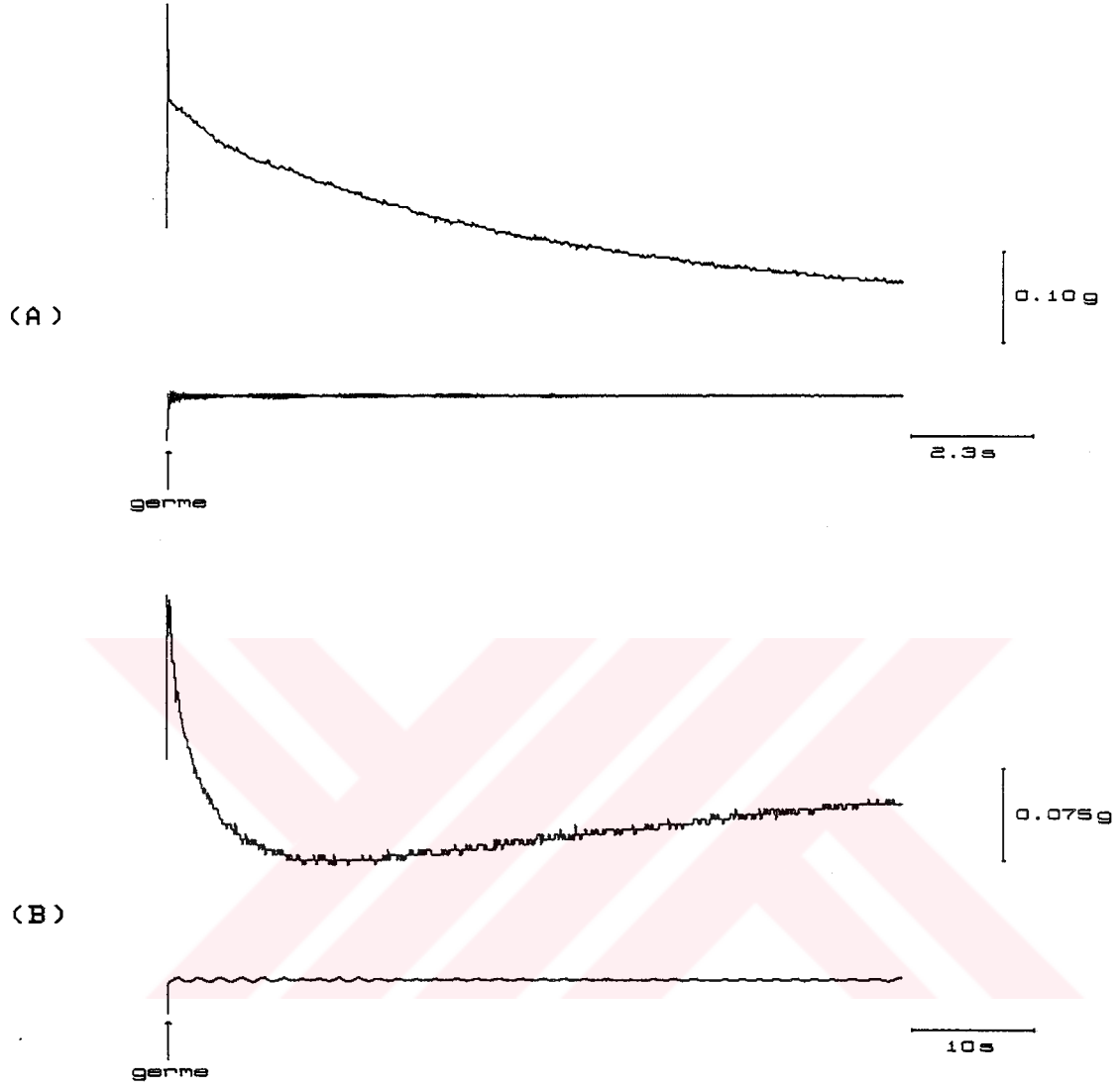


Şekil 3.2 Tonik kasılmanın genliği ile K^+ konsantrasyonu arasındaki ilişki.

Axelsson ve Holmberg, 1971) yanıtlara benzemektedir. Deneylerde gerek tetani kuvvetinin yüksek olması, gerekse kasılmaların uzun sürmesi sebebiyle 60mM KCl kullanılmasına karar verildi. Bu konsantrasyon kullanılarak yapılan yedi deneyde 0.25 g'lık öngerilim altında ölçülen tonik aktivitenin genliği 0.042 ± 0.0029 kg/cm² olarak bulunmuş olup, kesit alan hesaplanırken kasın yoğunluğu 1 g/cm³ olarak kabul edildi.

Bu ön-deneylere ek olarak, tetanik olarak kasılan taenia coli'de geçici kuvvet yanıtlarının evrelerini saptamak için en uygun analiz aralığını belirlemek amacıyla bir seri deney daha yapılmıştır. Bu deneylerde, iki farklı örnekleme aralığı kullanılmış; böylece, yüksek rezolüsyonla alınan fakat kısa süreli kayıtlar ile daha düşük rezolüsyonla alınan fakat daha uzun süreli kayıtlar, zaman alanında incelenmişlerdir. Ayrıca, bu iki koşul altında alınan kayıtlar, matematiksel analizleri yapılarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Taenia coli düz kaslarının ani uzunluk değişimlerine yanıtlarını bulmak amacı ile, tetanik olarak kasılmakta olan taenia coli'ye genliği kasın uzunluğunun yaklaşık %2'si, süresi 60-65 s olan adım şeklinde germe uyarısı uygulanmıştır. Bu seri deneylerde örnekleme hızı olarak 500 ve 50 Hz kullanılmıştır. Şekil 3.3A'da, örnekleme hızı 500 Hz olduğu durumda, Şekil 3.3B'de ise, örnekleme hızının 50 Hz olduğu durumda alınan kayıtlar görülmektedir. Bu eğriler, aynı preparattan 0.75 g'lık öngerilim altında ölçülmüşlerdir. Her şeklin alt kısmında germe şeklindeki uzunluk uyarısı da ayrıca verilmiştir. Şekil 3.3A ve B'deki eğriler karşılaştırıldığında, zamansal davranışları bakımından aralarında belirgin farkların olduğu görülmektedir. Şekil 3.3A'daki kayıttta, önce uygulanan uyarı ile eş zamanlı olmak üzere kuvvette ani bir artış gözlenmiş; daha sonra kuvvet azalarak devam etmiştir. Yani bu kayıt süresi içinde yalnızca iki evre bulunmaktadır. Buna karşılık Şekil 3.3B'deki geçici kuvvet yanıtları incelendiğinde; önce uygulanan uyarı ile eş zamanlı olmak üzere kuvvette ani bir artış gözlenmiştir. Daha sonra kuvvet azalarak 12.5 s içinde minimum bir değere inmiştir. Bu ikinci evreden (kuvvetin erken toparlanma evresi) sonra, kuvvette tekrar artış (gecikmiş kuvvet yanıtı) gözlenmiştir. Çalışmada kayıt süresi 60-65 s olduğundan, bu süre kastan kalıcı bir yanıt (steady-state) elde etmek için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, tetanik olarak kasılan kastan örnekleme hızı 50Hz iken kaydedilen geçici kuvvet yanıtı üç evreden meydana gelmiştir.



Şekil 3.3 Tetanik olarak kasılmakta olan kasın iki farklı örnekleme hızında ölçülen geçici kuvvet yanıtları. (A) örnekleme hızının 500 Hz; (B) ise 50 Hz olduğu durumu göstermektedir. Her iki geçici kuvvet yanıtının altında kasa uygulanan uzunluk uyarısı da ayrıca verilmiştir.

Şekil 3.3A ve B'deki bu kuvvet kayıtlarının erken toparlanma evresi, BMDP-paket programı yardımıyla incelenerek bu evreyi en iyi simüle edecek matematiksel ifade bulunmaya çalışılmıştır. Bu analiz sonucunda her iki yanıtın,

$$T(t) = A_0 \cdot \exp(-t/\tau_s) + A_1 \cdot \exp(-t/\tau_1) + A_2 \cdot \exp(-t/\tau_2)$$

şeklinde üç terim ile ifade edilmesi durumunda rms değerinin en küçük olduğu görülmüştür. Ancak BMDP-Nonlin programı maksimum 1600 nokta için analiz yapabilmektedir. Bu nedenle 500 Hz'lik örnekleme hızı ile alınan kaydın maksimum 3.2 s'lik bölümü, 50 Hz'lik örnekleme hızı ile alınan kaydın ise maksimum 32 s'lik bölümü analiz edilebilmiştir. 50 Hz'lik örnekleme hızı ile alınan kuvvet yanıtında (Şekil 3.3B), erken toparlanma evresinin 12.5 s'de minimuma indiği yukarıda belirtilmişti. Dolayısıyla 500 Hz'lik örnekleme hızı ile alınan kuvvet yanıtlarının analiz edilebilen bölümü, ikinci evrenin toplam süresine göre çok kısa kalmıştır.

Tablo 3.1 Farklı örnekleme hızlarında tetanik olarak kasılan kastan ölçülen geçici kuvvet yanıtına ait parametreler. Tablo ile ilgili açıklayıcı bilgi metinde verilmiştir.

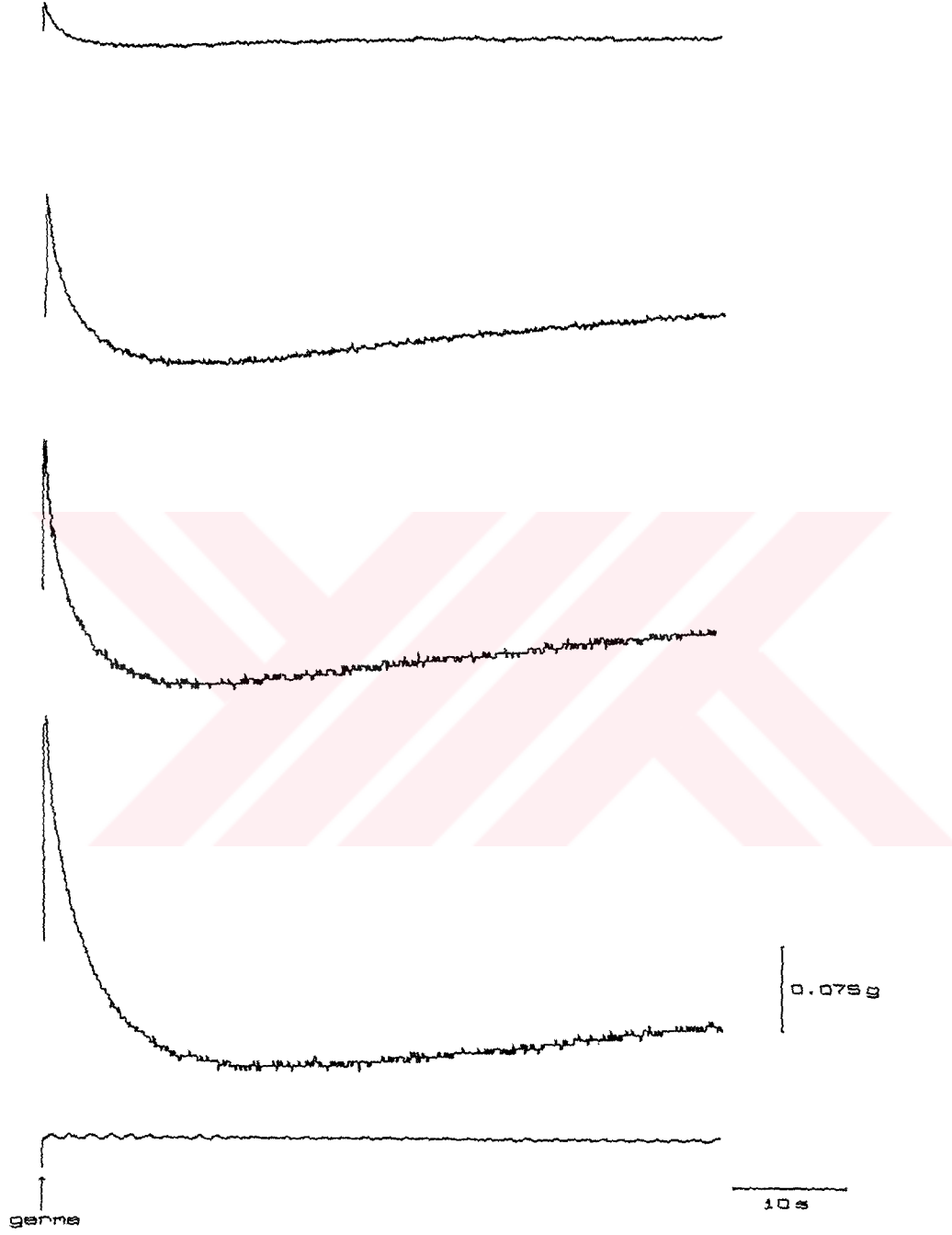
ÖRNEKLEME HIZI (Hz)	PARAMETRELER					
	A_0 (mg)	A_1 (mg)	A_2 (mg)	τ_s (ms)	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)
500	1.4	140	120	2369.7	2.3	910.7
50	-28	50.4	110	$2 \cdot 10^5$ (kalıcı yanıt)	569.1	2958.6
500/10	3.1	95.2	112.4	$1.25 \cdot 10^5$ (kalıcı yanıt)	602.1	3101.1

Bu iki yanıtın BMDP-paket programı yardımıyla bulunan üç terime ait parametreleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Tablodaki sonuçlar incelendiğinde, 500 Hz'lik örnekleme hızıyla alınan kayıta, erken toparlanma evresinin kalıcı yanıtı ulaşamadığı görülmektedir. Bunun yanısıra her iki kayıt için bulunan zaman sabitleri arasında bir benzerlik bulunmamaktadır. Analiz sonuçları arasında ortaya çıkan bu farkın, ölçümlerin değişik zamanlarda yapılmasına bağlı olup olmadığını ve kayıt süresinin üstel terimleri belirlemeye etkisini

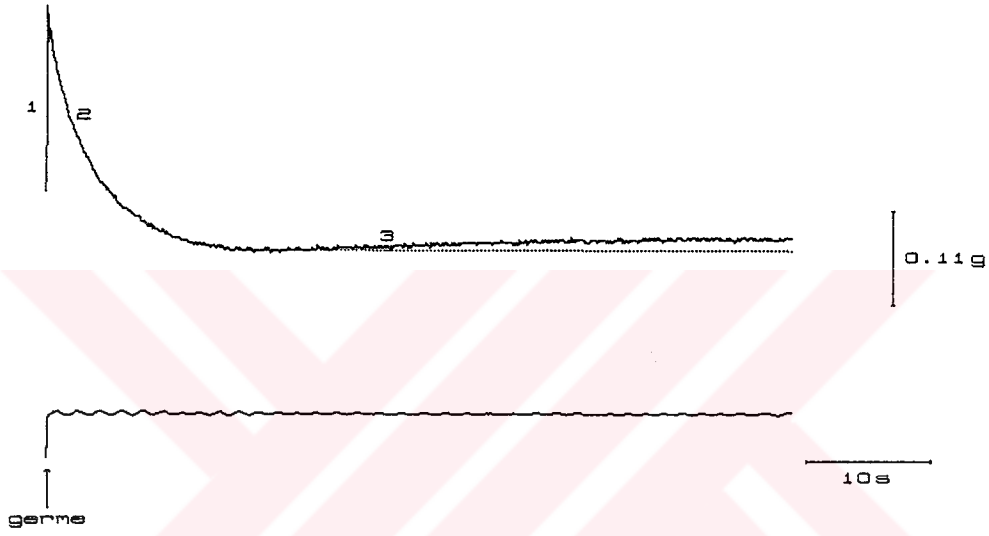
görmek üzere, 500 Hz ile alınan data tekrar düzenlenerek 10 noktadan biri alınmış, böylece örnekleme hızı 50 Hz'e düşürülmüştür. Bu şekilde hazırlanan data analiz edilerek sonuçları, 50 Hz örnekleme hızı için bulunan değerlerle karşılaştırılmıştır. Tablo 3.1'de örnekleme hızı 500/10 için verilen değerler, bu şekilde hazırlanan dataya ait analiz sonuçlarını göstermektedir. Bu iki analizin sonuçları karşılaştırıldığında, zaman sabitleri açısından bir benzerlik söz konusudur. Örnekleme hızının 500/10 olduğu durumda tıpkı 50 Hz'deki gibi bir kalıcı yanıt elde edilebilmektedir. Bu bulgular bize 500 Hz'lik örnekleme hızıyla alınan kayıtların bu çalışmada amaçlanan analizler için uygun olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, çalışmanın esas deneyler bölümünde yapılan ölçümlerde örnekleme hızı 50 Hz olarak alınmıştır.

3.2. Esas Deneyler

Esas deneylerde, tetanik olarak kasılmakta olan taenia coli düz kaslarının geçici kuvvet yanıtlarını bulmak amacıyla, kasa genliği kasın uzunluğunun yaklaşık %2'si (0.3 mm) olan adım şeklindeki germe ve gevşeme uyarıları birbirini takip edecek şekilde sürekli uygulanmıştır. Uyarı süresi 120-130 s olup, bunun 60-65 s'si germe uyarısına, 60-65 s'si ise gevşeme uyarısına aittir. Çalışmada kasın sadece germe şeklindeki ani uzunluk değişimlerine yanıtları inceleneceği için, gevşeme şeklindeki uyarıya verilen yanıt kaydedilmemiştir. Böylece kayıt süresi 60-65 s olmaktadır. Şekil 3.4'de, tetanik olarak kasılmakta olan bir taenia coli düz kasından ölçülen geçici kuvvet yanıtları görülmektedir. Bu eğriler, dört farklı öngerilim altında ölçülmüşlerdir. Şekil 3.4'deki bu yanıtlar kaydedilirken kasa uygulanan öngerilim sırasıyla 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g idi. Şeklin alt kısmında germe şeklindeki uzunluk uyarısı da ayrıca verilmiştir. Çalışmada incelenen yedi adet taenia coli düz kasından alınan kayıtlar Şekil 3.4'deki yanıtlara benzemektedir. Şekil 3.4'deki taenia coli'den ölçülen germe uyarılarına ait geçici kuvvet yanıtları incelenildiğinde; önce uygulanan uyarı ile eş zamanlı olmak üzere kuvvette ani bir artış gözlenmiştir. Daha sonra kuvvet azalarak 9-17 siçinde minimum bir değere inmiştir. Şekilde, erken toparlanma evresinin sonundaki kuvvetin, germe uyarısı uygulanmadan önceki kuvvet değerinden daha aşağıya kaydığı yani negatif kuvvet oluştuğu görülmektedir. Bu durum hemen hemen tüm tetanik olarak kasılan kaslardan alınan kayıtlarda görülmüştür. İkinci evreden sonra, kuvvette tekrar artış gözlenmiştir. Tetanik kastan kaydedilen geçici kuvvet yanıtlarındaki bu üç evre, Şekil 3.5'deki yanıt üzerinde işaretlenmiştir. Bu şekilde gösterilen kuvvet yanıtı 1.0 g'lık öngerilim



Şekil 3.4 Tetanik olarak kasılmakta olan *taenia coli* kasından dört farklı öngerilim altında ölçülen geçici kuvvet yanıtları. Uygulanan öngerilim sırasıyla 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g, ve uzunluk uyarısının genişliği 0.32 mm'dir. Örnekleme hızı ise 50 Hz'dir.



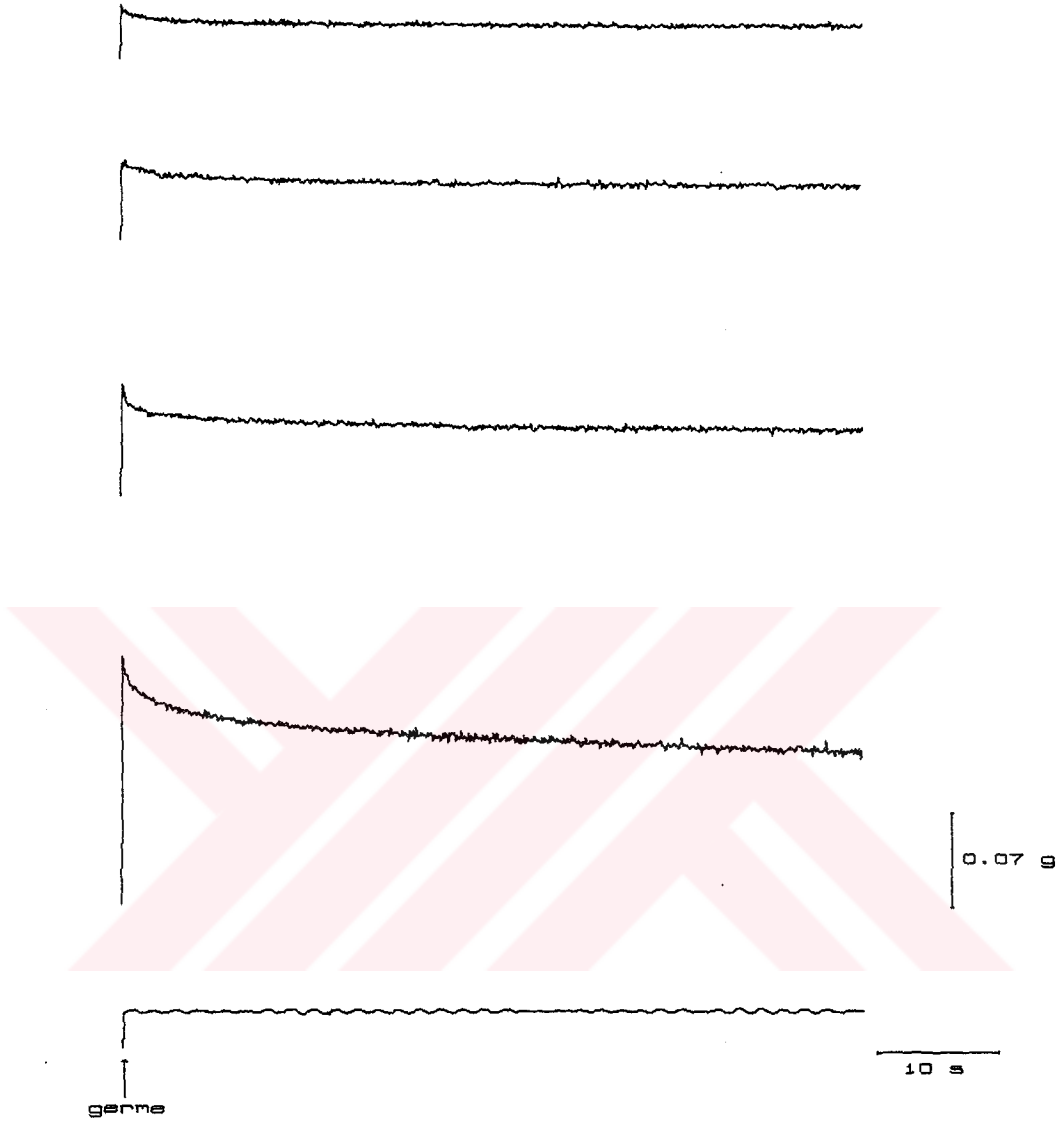
Şekil 3.5 Tetanik olarak kasılan taenia coli kasında adım şeklindeki bir uzunluk uyarısı (altta) sonucu oluşan geçici kuvvet yanıtı (üstte) ve bu yanıtı temsil eden evreler (1-3). 1 ile gösterilen bölüm, germe sonucu kuvvette ani bir artışı karakterize eden birinci evreye; 2, erken toparlanma evresine; 3 ise gecikmiş kuvvet yanıtına karşılık gelmektedir. Bu şekilde, noktalı çizgi ikinci evrenin minimuma eriştiği seviyeyi göstermektedir ve matematiksel analizler sonucunda elde edilen kalıcı yanıtı ait terim bu seviyeyi belirtmektedir.

altındaki bir tetanik kastan kaydedilmiştir. Bu çalışmada incelenen yedi adet kasa ait yanıtlarda, erken toparlanma evresinin minimuma ulaştığı süre, preparatlara göre değişmekle birlikte 9-26 s arasında bulunmuştur.

Yukarıdaki paragraflarda anlatıldığı şekilde tetanik olarak kasılmakta olan bir taenia coli preparatının geçici kuvvet yanıtı ölçüldükten sonra, aynı preparatın pasif mekanik karakteristiklerini incelemek ve uygulanan öngerilim ile bu karakteristiklerin değişip değişmediğini bulmak amacı ile dört farklı öngerilim altında ve izoptin eklenmiş Krebs çözeltisinde bulunan taenia coli'ye genliği 0.3 mm (kas uzunluğunun yaklaşık %2'si) olan adım şeklinde uzunluk uyarıları uygulanmış ve kuvvet yanıtları ölçülmüştür. Sonuçta, ortama izoptin ekleyerek düz kas hücreleri gevşek (relaxed) hale getirilen taenia coli preparatlarında viskoelastik bir materyalin yanıtına benzer kayıtlar alınmış, aktif kaslarda gecikme ile ortaya çıkan kuvvetteki artış tamamen kaybolmuştur. Şekil 3.6, izoptin bulunan ortamdaki taenia coli'den ölçülen kuvvet yanıtlarına bir örnek olup, bu eğriler aynı preparattan dört farklı öngerilim altında ölçülmüşlerdir. Şekil 3.6'deki bu yanıtlar kaydedilirken kasa uygulanan öngerilim sırası ile 0.25, 0.5, 0.75 ve 1 g idi. Çalışmada incelenen yedi adet pasif taenia coli kasından alınan kayıtlar Şekil 3.6'deki eğrilere benzemektedir. Bu yanıtlardan görüleceği gibi pasif kasa uygulanan ani bir germe, kasta kuvvetin artmasına neden olmaktadır. Ancak daha sonra kuvvet azalarak (ikinci evre) kalıcı yanıtla dönüşmektedir. Pasif kastan ölçülen bu tür yanıtlar, genel görünümleri bakımından kasa uygulanan öngerilim ile değişmemişlerdir.

Tetanik olarak kasılmakta olan kas ile pasif hale getirilen kastan ölçülen kuvvet kayıtlarının ikinci evresindeki bileşenleri bulmak amacıyla, kaydedilen bütün yanıtlar BMDP-paket programı yardımıyla incelenmiştir. Bu inceleme için, kuvvet yanıtlarında uyarı verildikten hemen sonra kaydedilen birinci evredeki ilk 4 nokta atılmıştır. Ayrıca, uzunluk uyarısından hemen önceki kuvvet değeri, analiz edilecek tonik ve pasif kastan elde edilen kuvvet verilerinden çıkarılmıştır. Böylece, hem yanıtlardaki kalıcı cevaplar (tetanik olarak kasılan kaslar için ikinci evrenin minimuma eriştiği seviye) belirlenebilmiş, hem de tonik kaslara ait kalıcı yanıtta negatif kuvvetin var olup olmadığı kolaylıkla izlenebilmiştir.

Bu inceleme sonucu, tetanik kasta bu evrenin biri sabit, diğeri iki üstel fonksiyon olmak üzere üç terim ile ifade edilebileceği, pasif kasta ise biri sabit



Şekil 3.6 Pasif taenia coli kasında dört farklı öngerilim altında ölçülen geçici kuvvet yanıtları. Uygulanan öngerilim sırasıyla 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g, uzunluk uyarısının genliği 0.28 mm ve örnekleme hızı 50 Hz'dir.

diğeri üstel fonksiyon olmak üzere iki terim ile ifade edilebileceği görülmüştür. Buna göre, tonik olarak kasılan kas için geçici kuvvet yanıtına ait denklem

$$F_T(t) = A_0 + A_1 * \exp(-t / \tau_1) + A_2 * \exp(-t / \tau_2)$$

ve pasif kas için

$$F_P(t) = C_0 + C_1 * \exp(-t / \tau_0)$$

şeklinde yazılabilir.

Tablo 3.2 ve 3.3, sırasıyla tetanik ve pasif kastan yedi preparat için hesaplanan geçici kuvvet yanıtının ikinci evresine ait parametrelerin ortalama değerlerini ve standart sapmalarını göstermektedir. Bu iki tablodan, gerek tetanik olarak kasılan kasa ait parametrelerde ve gerekse pasif kasa ait parametrelerde öngerilime bağlı olarak belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır. Ayrıca, her öngerilim değeri için, tetanik kasa ait zaman sabitleri ile pasif kasa ait zaman sabiti arasında da farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıkların anlamlı olup olmadığını bulmak amacıyla, değerlerin Wilcoxon signed-ranks testine göre karşılaştırılması yapıldı. Anlamlılık testlerinde yedi preparata ait dört farklı öngerilim için bulunan değerlerden (Ek, Tablo I.1) yararlanıldı. Bu analizler sonucunda, A_0 parametresinin sadece 0.25-1.0 g ve 0.75-1.0 g arasında, A_1 parametresinin ise 0.25-0.75 g, 0.25-1.0 g ve 0.5-1.0 g arasında anlamlı farklar ($p < 0.05$) gösterdiği ve bu farkın A_0 parametresi için azalma yönünde, A_1 parametresi için artış yönünde olduğu bulundu. Yani öngerilim 0.25 g'dan 1.0 g'a veya 0.75 g'dan 1.0 g'a çıktığı koşullarda A_0 parametresinde bir azalma; öngerilim 0.25 g'dan 0.75 g'a veya 1.0 g'a çıktığında, veya 0.5 g'dan 1.0 g'a değiştiğinde A_1 parametresinde anlamlı bir artış ($p < 0.05$) göze çarpmaktadır. A_2 parametresinde öngerilime bağlı olarak anlamlı bir artış ($p < 0.05$) saptandı. Pasif kasın ikinci evresine ait C_0 ve C_1 parametrelerinde öngerilime bağlı olarak anlamlı bir artış bulundu. Buna karşılık, gerek tetanik ve gerekse pasif kasa ait zaman sabitlerinde (τ_0 , τ_1 ve τ_2) öngerilime bağlı olarak gözlenen değişimin anlamlı olmadığı görüldü. Buna ek olarak, aynı öngerilim için tonik ve pasif kastan elde edilen zaman sabitleri karşılaştırıldığında, dört öngerilimde de τ_0 'ın τ_1 ve τ_2 ile anlamlı farklar ($p < 0.05$) gösterdiği bulundu.

Tablo 3.4, yedi adet taenia coli kası için bulunan ortalama değerlerden yararlanılarak yazılan, tetanik olarak kasılmış kas ile ve pasif kasın kuvvet yanıtlarına ait denklemleri vermektedir.

Tablo 3.2 Tonik kasa uygulanan öngerilim değerlerine göre erken toparlanma evresini tanımlayan parametrelerin ortalama ve standart sapmaları. Her bir öngerilim değeri için kullanılan preparat sayısı yedidir.

ÖNGERİLİM (g)	PARAMETRELER				
	A_0 (mg)	A_1 (mg)	A_2 (mg)	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)
0.25	7±15	23±15	40±28	570±230	3900±1600
0.5	-10±29	40±16	95±16	330±140	3000±800
0.75	-10±29	50±12	131±20	330±130	2900±640
1.0	-52±49	74±36	209±42	310±230	3500±700

Tablo 3.3 Kasa uygulanan öngerilim değerlerine göre, pasif kasın ikinci evresini tanımlayan parametrelerin ortalama ve standart sapmaları. Her bir öngerilim için kullanılan preparat sayısı yedidir.

ÖNGERİLİM (g)	PARAMETRELER		
	C_0 (mg)	C_1 (mg)	τ_0 (ms)
0.25	23±8	8±4	1800±700
0.5	42±12	11±4	1690±691
0.75	60±19	14±4	1680±521
1.0	116±64	24±10	1950±335

Tablo 3.4 Tetanik kasın geçici kuvvet yanıtındaki ikinci evre ile pasif kasın kuvvet yanıtını zamansal alanda en iyi ifade edebilecek denklemler. Katsayılar ve kalıcı yanıtta ait değerler miligram cinsinden ve zaman sabitleri saniye cinsinden verilmiştir.

<i>ÖNGERİLİM (g)</i>	<i>PASİF YANIT (n=7)</i>	<i>TETANİK YANIT (n=7)</i>
<i>0.25</i>	$22.6+8.1*\exp(-t/1.82)$	$7.3+22.6*\exp(-t/0.57)+39.9*\exp(-t/3.85)$
<i>0.5</i>	$41.9+11.1*\exp(-t/1.69)$	$-10.1+40.0*\exp(-t/0.33)+95.1*\exp(-t/3.04)$
<i>0.75</i>	$59.6+13.9*\exp(-t/1.68)$	$-9.7+50.4*\exp(-t/0.33)+130.9*\exp(-t/2.86)$
<i>1.0</i>	$115.6+24*\exp(-t/1.95)$	$-51.7+74.0*\exp(-t/0.31)+208.6*\exp(-t/3.52)$

Taenia coli düz kasının çapraz-köprülere ait aktif kuvvet yanıtını bulmak için literatürde (Gordon ve Siegman, 1971) tetanik olarak kasılmakta olan kastan ölçülen toplam kuvvet yanıtından pasif kasa ait kuvvet yanıtı çıkarılmaktadır. Ancak, yedi preparatta dört farklı öngerilim için bulunan tonik ve pasif kasa ait zaman sabitleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, pasif yanıt için bulunan üstel değer (τ_0), toplam kuvvet yanıtı için bulunan iki üstel değerden (τ_1 ve τ_2) hiçbirisine yakın olmadığı, aralarında anlamlı farklar olduğu bulunmuştu. Bu nedenle pasif kasın ikinci evresi ile toplam yanıtta toparlanma evresine ait bileşenler arasında birebir bir ilişki kurulamamıştır. Dolayısıyla gerek pasif yanıtın toplam yanıtta katkısını ve gerekse kasın sadece aktif yanıtına ilişkin değerleri (sadece genlik açısından) bulmak amacıyla, hem pasif ve hem de toplam kuvvet yanıtının t=0 anındaki genliğini, ortalama ve standart sapma cinsinden veren Tablo 3.5 hazırlandı. Bu tablo oluşturulurken, her taenia coli preparatından dört farklı öngerilim değeri için hesaplanan toplam ve pasif kuvvet yanıtında t=0 anına ait maksimum genlik değerlerinden (Ek, Tablo I.2) yararlanıldı. Ayrıca, inceleme yapılan bütün kaslar için, tetanik olarak kasılmakta olan kastan ölçülen toplam kuvvet yanıtından pasif kasa ait kuvvet yanıtı çıkarılarak aktif kuvvet değerleri bulundu (Ek, Tablo I.2) ve ortalamaları yine Tablo 3.5'de verildi. Aktif kasa ait değerlerin hesaplarında, taenia coli kasının Maxwell modeli ile simüle edilebileceği kabul edildi ve aktif kuvvet değerleri, toplam kuvvet ile pasif kastaki kuvvetin farkı olarak bulundu. Bu tablodan, gerek tetanik ve pasif kasa ait maksimum genlik değerlerinde ve gerekse bu iki değer farkı olan aktif genlik değerlerinde öngerilime bağlı farklılıklar göze çarpmaktadır. Öngerilime bağlı olarak gözlenen bu farklılığın anlamlı olup olmadığını test

etmek amacıyla Wilcoxon signed-ranks testi uygulandı. Anlamlılık testlerinde, her preparat için dört öngerilimde hesaplanan toplam, pasif ve aktif kuvvet yanıtında $t=0$ anına ait maksimum genlik değerlerinden (Ek, Tablo I.2) yararlanıldı. Analiz sonucunda, $t=0$ anında tetanik ve pasif kasta bulunan maksimum kuvvet değerlerinde öngerilime bağlı olarak anlamlı artışlar ($p<0.05$) olduğu, oysa aktif kasa ait kuvvet değerinde ise sadece 0.25-0.75 g ve 0.5-0.75 g arasında anlamlı artışlar ($p<0.05$) olduğu görüldü.

Tablo 3.5 Kasın toplam ve pasif kuvvet yanıtının $t=0$ anındaki yedi preparata ait genlik değerlerinin ortalaması ve standart sapması ile bu sonuçlardan yararlanılarak bulunan aktif yanıt değerleri. Genlik değerleri mg cinsinden verilmiştir.

PARAMETRELER	ÖNGERİLİM (g)			
	0.25	0.5	0.75	1.0
Toplam: ($A_0 + A_1 + A_2$)	70±54	125±17	172±35	231±49
Pasif: ($C_0 + C_1$)	31±11	53±17	73±22	140±71
Aktif: (toplam-pasif)	39±59	72±31	98±39	91±87

$t=0$ anındaki toplam kuvvete pasif yanıtındaki terimlerin katkılarını yüzde olarak belirlemek üzere, her preparat için pasif kasa ait bulunan C_0 ile C_1 parametreleri, aynı kasın $t=0$ anındaki toplam kuvvet değerinin ($A_0+A_1+A_2$) yüzdesi olarak hesaplanmış (Ek, Tablo I.3) ve bu sonuçlardan yararlanılarak bulunan yedi preparata ait değerlerin ortalamaları Tablo 3.6'da sunulmuştur. Tablo 3.6'da verilen yüzde değerlerinde öngerilime bağlı farklılıklar görülmektedir. Ancak analizler sonucunda, gerek pasif kasa ait C_0 ile C_1 'in toplamının tonik kas yanıtlarına katkısında, gerekse C_0 ile C_1 'in ayrı ayrı katkılarında öngerilime bağlı değişimlerin anlamlı olmadığı ($p>0.05$) bulundu.

Tablo 3.6 Öngerilime bağlı olarak yedi preparat için t=0 anında pasif kasa ait C_0 ile C_1 'in ayrı ayrı ve toplamının tonik kas yanıtlarına katkısı. Değerler yüzde cinsinden ifade edilmiştir.

ÖNGERİLİM (g)	0.25	0.5	0.75	1.0
<i>kalıcı yanıtın katkısı</i> (C_0 'ın katkısı)	57±46	35±14	36±11	53±29
<i>üstel terime ait katsayının katkısı</i> (C_1 'in katkısı)	19±15	10±5	9±3	11±5
<i>toplam katkı</i>	76±60	45±19	44±14	65±33

Pasif kasa ait C_0 ile C_1 'in tonik kas yanıtlarına toplam katkısının % olarak verildiği datadan (Ek, Tablo I.3) yararlanılarak, bu katkının yüzde kaçını C_0 ve yüzde kaçını C_1 'in oluşturduğu her öngerilim değeri için hesaplandı ve ortalamaları Tablo 3.7'de verildi. Tablo 3.7'den, 0.25 g'lık öngerilimde pasif kasanın tonik kasa toplam katkısının %73.6'sının C_0 'dan, %26.3'ünün C_1 'den; 0.5 g'lık öngerilimde %79.3'ünün C_0 'dan, %20.1'inin C_1 'den; 0.75 g'lık öngerilimde %80.9'unun C_0 'dan, %19.1'inin C_1 'den; 1.0 g'lık öngerilimde ise %81.7'sinin C_0 'dan, %18.1'inin C_1 'den kaynaklandığı görülmektedir. Bu sonuçlardan, kalıcı yanıtın katkısının üstel terimin katkısından daha fazla olduğu, C_1 'in katkısının ise toplam katkının yaklaşık %18'i ile %26'sı arasında olduğu görülmektedir.

Tablo 3.7

KATKI PAYI (%)	ÖNGERİLİM (g)			
	0.25	0.5	0.75	1.0
C_0	74±5	79±3	81±3	82±4
C_1	26±6	20±3	19±3	18±4

3.3. Kasın Pasif Mekanik Özelliklerini Simüle Eden Analog Model

Adım şeklindeki germe uyarılarıyla farklı öngerilim altındaki pasif taenia coli'den ölçülen kuvvet yanıtları, Şekil 3.6'de gösterilmiştir. Bu yanıtlardan da görüleceği gibi pasif taenia coli'ye adım şeklinde değişen uzunluk uyarısı uygulandığında, kastaki kuvvet önce artmaktadır. Daha sonra üstel olarak azalmakta ve kalıcı yanıtla dönüşmektedir. Taenia coli'den alınan bu yanıtlar değerlendirildiğinde, kuvvetin germe ile eş zamanlı ve ani artması taenia coli'nin elastik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca kuvvet, yayda gözleendiği gibi yeni seviyesinde sabit kalmamakta aksine azalmaktadır. Bu davranışı da taenia coli'nin viskoz özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan kalıcı yanıtta (steady-state) taenia coli'deki kuvvet germe uygulanmadan önceki seviyesinden daha yüksek bir seviyede kalmaktadır. Taenia coli'nin bu yanıtlarını simüle etmek için prototip olarak Maxwell modeli seçilmiştir. Ancak modeldeki eleman sayısı kuvvete ait eğrideki üstel fonksiyon sayısına bağlı olduğundan, modelleme çalışmalarında Tablo 3.4'de verilen pasif kasa ait denklemleri oluşturmada kullanılan datadan yararlanılmıştır (Ek, Tablo I.1). Taenia coli'nin yanıtını temsil eden matematiksel ifadede bir sabit ve bir de üstel terim bulunduğundan, pasif taenia coli'yi simüle edebilecek en basit analog modelin iki yay ve bir viskoz eleman ile kurulabileceği düşünülmüştür. Çalışmanın Matematiksel Analizler bölümünde (Pasif Kasın Simülasyonu, Denklem 6) görüleceği gibi, üstel terimin genliği K_{p1} yay sabitine bağlıdır ve $K_{p1}X_0$ eşitliğiyle verilmektedir. Kalıcı yanıtı temsil eden terim ise K_{p0} yayının özelliklerine bağlıdır ve

$$F_{ps} = K_{p0}X_0$$

eşittir. Ayrıca üstel terimin zaman sabiti

$$\tau_0 = \eta_{p1} / K_{p1}$$

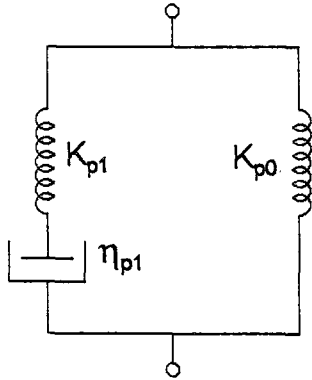
tarafından belirlenmektedir. Bu üç ifade yardımıyla, modeldeki elemanların sabitleri hesaplanmıştır. Dört farklı öngerilim altında kaydedilen yedi adet yanıtla ait ortalama sonuçlar Tablo 3.8'de verilmiştir.

Kasa uygulanan öngerilime bağlı olarak modeldeki elemanların sabitlerinde gözlenen değişimin anlamlı olup olmadığı student t-testi ile

saptanmıştır. Buna göre K_{p0} yay sabitinde öngerilime bağlı olarak gözlenen artış anlamlıdır ($p<0.05$). K_{p1} yay sabitinde ise 0.5-0.75 g dışındaki değişimler anlamlı olup ($p<0.05$), bu değişimler artış yönündedir. η_{p1} viskozite sabitinde de 0.25-0.5 g dışındaki artışların anlamlı ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. Şekil 3.7, pasif taenia coli'yi simüle edebileceği düşünülen analog modeli göstermektedir.

Tablo 3.8 Pasif kası simüle eden analog modele ait yay ile viskoz elemanların dört farklı öngerilim için değerleri.

SABİTELER	ÖNGERİLİM (g)			
	0.25	0.5	0.75	1.0
K_{p0} (mg/mm)	77±33	148±47	210±66	413±231
K_{p1} (mg/mm)	28±14	39±16	49±13	85±37
η_{p1} (mg.s/mm)	49±28	57±15	76±13	156±52



Şekil 3.7 Taenia coli'nin pasif özelliklerini simüle eden analog model

4. TARTIŞMA

4.1. Tetanik Kas Oluşturulması

İlk olarak West, Hadden ve Farab (1951) tarafından ve daha sonra birçok araştırmacı tarafından gösterildiği gibi (Shimo ve Holland, 1966; Imai ve Takeda, 1967), intestinal düz kasın yüksek potasyum vasatına verdiği mekanik yanıt, iki farklı evre içermektedir: ilk olarak hızlı bir kontraksiyon ('spike evresi' veya 'fazik yanıt') ve sonra tetanik kasılma ('tonik evre'). *Taenia coli* kasında yüksek potasyum vasatına yanıt olarak gözlenen fazik ve tonik yanıt, eksitasyon sonucu membranda oluşan sodyum permeabilitesindeki geçici artışa, yani membran depolarizasyonuna bağlıdır (Shimo ve Holland, 1966). Casteels ve Kuriyama (1966), eksternal K^+ konsantrasyonu 5.9 mM'den 118 mM'e değiştirildiği zaman, membran potansiyelinin -57 mV'dan -9 mV'a çıktığını bildirmişlerdir. Hem fazik ve hem de tonik yanıt, kasın bulunduğu solüsyonda Ca^{+2} un varlığını gerektirmektedir (Shimo ve Holland, 1966).

Bu çalışmada da, kobay *taenia coli* kası yüksek K^+ içeren vasata alındığında fazik ve tonik olmak üzere iki evreden oluşan mekanik yanıt oluşturmuştur (Şekil 3.1). *Taenia coli* kasında oluşan tonik evre, kas yüksek K^+ içeren solüsyonda bulunduğu sürece herhangi bir azalma göstermeksizin hemen hemen aynı genlikte kalmaya devam etmiştir. Bizim çalışmamızda 60 mM K^+ konsantrasyonunda, 0.25 g öngerilim altında kaydettiğimiz tonik yanıtın genliği, P_0 , 0.042 kg/cm² dir. Gordon ve Siegman (1971) *taenia coli*'de yaptıkları bir çalışmada tonik yanıtın genliğini 0.89 kg/cm² olarak ölçmüşler ve bu değer iniskelet kasında gözlenen (Ramsey, 1960) 3.0-3.5 kg/cm² değerine kıyasla daha küçük olduğunu, bu farklılığın da *taenia coli*'de daha az aktomiyozin bulunması nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir (iskelet kasında 70 mg/g-yaş ağırlık iken *taenia coli* kasında 10 mg/g-yaş ağırlık). Bizim çalışmamızda da kobay *taenia coli*'si için bulduğumuz tonik yanıtın genliği iniskelet kasında gözlenen 3.0-3.5 kg/cm² değerine kıyasla daha küçüktür. Ayrıca bizim ölçtüğümüz değer diğer düz kaslar için bildirilen değerlerden de küçük olduğu görülmüştür: kobay *taenia coli*'si 2.2 kg/cm² (Mashima ve ark., 1979), 1.82 kg/cm² (Aberg ve Axelsson, 1965); köpek trakeası 1.1 kg/cm² (Stephans ve ark., 1969); tavşan uterusu 0.13 kg/cm² (Csapo, 1954); ve kedi duodenumu 0.42 kg/cm² (Meiss ve Prosser, 1969). Yukarıda diğer *taenia coli* kasları için sunulan değerlerle, bizim çalışmamızda bulduğumuz değer arasındaki farklılıklar, türler arası farklılıklardan veya deneysel yöntemlerden

kaynaklanıyor olabilir. Ancak yukarıda sözü edilen çalışmalarda düz kaslar daha yüksek sıcaklıklarda (36-37 °C) incelenmiştir. Kaslarda aktif kuvvetin, sıcaklığa oldukça bağımlı olduğu bilinmektedir (Shibita ve ark., 1987). Örneğin, uterus dokusunun 40 °C'den 20 °C'ye soğutulması, maksimum izometrik kuvveti hemen hemen %50 azaltmıştır (Csapo, 1954). Bu durum göz önüne alındığında, 36-37 °C'de ölçüm yapılan taenia coli kasları için bulunan daha yüksek P_0 değerlerinin, 28°C'de bulunan bizim P_0 değerimizden daha büyük olması beklenebilir. Aktif kuvvet oluşumunun sıcaklıkla ilişkisini araştıran sistematik bir çalışma, şüphesiz, problemi daha iyi çözecektir.

4.2. Taenia Coli'nin Kasılma Özellikleri

4.2.1. Tetanik Kasın Geçici Kuvvet Yanıtları

Tetanik olarak kasılan taenia coli kasından ölçtüğümüz geçici kuvvet yanıtları üç evre ile karakterize edilebilir. Önce, germe ile eş zamanlı ortaya çıkan ve anlık elastisite olarak da adlandırılan kuvvette bir artış gözlenmektedir. Bu elastik yanıtın çapraz-köprülerden kaynaklandığına inanılmakta olup, bir yayın ani gevşemeye veya germeye vereceği yanıt gibidir ve pasif bir yanıttır (Yamakawa ve ark., 1990). Bu evreyi kuvvetin tekrar eski seviyesine doğru değişimi izlemektedir (erken toparlanma evresi). Daha sonra kuvvet artmaktadır (üçüncü evre). Dört farklı öngerilim için tetanik kastan ölçülen geçici kuvvet yanıtlarının hepsinde bu üç evre gözlenmiştir (Şekil 3.5).

Bu çalışmada ölçülen geçici kuvvet yanıtları aslında, genel görünüşleri bakımından, iskelet kaslarında ölçülen geçici kuvvet yanıtlarına benzemektedir. İskelet ve kalp kaslarında da dört evreden meydana gelen geçici kuvvet yanıtları ölçülmüştür (Huxley, 1974; Heini ve ark., 1974; Ford ve ark., 1977; 1985; Saeki ve ark., 1980). Öte yandan düz kasların germe uyarılarına ait literatürdeki yanıtlara baktığımızda bu yanıtların genelde iki evreden meydana geldiği görülmektedir (Mulvany, 1979; Hellstrand ve Johansson, 1979; Van Mastrikt, 1991). Kuvvet önce germe ile birlikte artmakta, daha sonra da azalarak kalıcı yanıtla dönüşmektedir. Bu çalışmamızda sunduğumuz ve kuvvette gecikme ile ortaya çıkan artış ise literatürlerde verilen çalışmalarda gözlenememiştir. Pasif doku elemanlarının etkisini bertaraf etmek ve yalnızca düz kas hücrelerinin yanıtlarını incelemek üzere tek mide düz kası hücreleri üzerinde yürütülen çalışmalarda da üçüncü

evre kaydedilememiştir (Warshaw ve Fay, 1983a, 1983b). Dolayısıyla bu çalışmamız, geçici kuvvet yanıtlarında iskelet kasında gözlenen üçüncü evrenin belirgin olarak kaydedilmesi bakımından önemlidir. Üçüncü evrenin belirgin olup olmamasının düz kas preparatının yalnızca tipi ile ilişkili olduğunu düşünmek kanımızca yalıştır. Düz kaslarla yapılan diğer çalışmalarda üçüncü evrenin kaydedilememesinin nedeni, muhtemelen bu çalışmalarda kayıt süresinin oldukça küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Örneğin Van Mastrigt'in (1991), domuz mesanesi düz kasında yaptığı çalışmada kayıt süresi 700 ms olup, bu sürenin üçüncü evrenin (gecikmiş kuvvet yanıtı) kaydedilmesi açısından yeterli olmayacağı açıktır.

4.2.2. Erken Toparlanma Evresi (İkinci Evre)

Tonik olarak aktive edilmiş taenia coli düz kas preparatında, adım şeklindeki bir uzunluk (germe) uyarısına karşı ölçülen geçici kuvvet yanıtının erken toparlanma evresinin analiz edilmesi sonucu, büyüklükleri birbirinden farklı iki üstel fonksiyonla tanımlanabileceği bulunmuştur (Ek, Tablo I.1). Ayrıca bu üstel fonksiyonların zaman sabitlerinin, öngerilime (kas uzunluğuna) bağlı olarak değişmediği gözlenmiştir. Kasa uygulanan öngerilim miktarı 0.25 g'iken ölçülen yanıtlarda, zaman sabiti hızlı bileşen için ortalama 0.57 s ve yavaş bileşen için ortalama 3.85 s olarak bulunmuştur. 0.5, 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilim miktarlarında ise zaman sabitinin hızlı bileşeni sırasıyla, 0.33, 0.33 ve 0.31 s olarak, yavaş bileşeni ise sırasıyla 3.04, 2.86 ve 3.52 s olarak saptanmıştır (Tablo 3.2).

Erken toparlanma evresinin iki bileşenli karakteri, çeşitli düz kaslarda yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir (Hellstrand ve Johansson, 1979; Dillon ve Murphy, 1982; Amer, 1982; Peiper ve ark., 1984; Van Mastrigt, 1991). Sıçan trakeal düz kaslarında vibrasyon sonrası elde edilen geçici kuvvet yanıtının zaman sabitleri hızlı bileşen için 0.58s, yavaş bileşen için 3.49 s dir (Peiper ve ark., 1984). Tavşan mesanesinde bu değerler sırasıyla 0.026 s ve 0.2 s dir (Hellstrand ve Johansson, 1979). Bunlara ek olarak Van Mastrigt (1991), domuz mesanesine hızlı adım şeklinde gevşeme uyarıları uygulayıp geçici kuvvet yanıtlarını ölçmüş ve bu yanıtın geçici kuvvet evresinin de üsttekiler gibi hızlı ve yavaş olmak üzere iki bileşene ayrıştırılabileceğini göstermiştir. Bunların zaman sabitleri sırasıyla 0.032 s ve 0.45 s dir. Van Mastrigt'in (1991) sözü edilen bu çalışmalarında örnekleme hızı 1 ms ve gözlem aralığı 700 ms dir. Ancak aynı araştırmacılar 0.1 s örnekleme hızı

kullanarak yaptıkları daha önceki bir çalışmalarında, bir tek üstel fonksiyondan oluşan bir toparlanma evresi kaydetmişlerdir. Bunun zaman sabiti ise 2.2 s dir (Van Mastrigt ve Glerum, 1985).

Düz kasların davranışı üzerine pasif doku elementlerinin etkisini elimine etmek için tek düz kas hücrelerinde yapılan benzer deneylerde, erken toparlanma evresinin, zaman sabitleri 5-20 ms ve 40-300 ms olan iki bileşene ayrıştırılabileceği gösterilmiştir (Warshaw ve Fay, 1983a; Warshaw ve ark., 1988; Yamakawa ve ark., 1990). Görüldüğü gibi, tek hücrelerden ölçülen bu değerler dokulardan kaydedilenden daha kısadır.

Bizim taenia coli düz kası için bulduğumuz değerler, Peiper ve arkadaşlarının (1984) bulduğu değerlerle hemen hemen aynıdır. Diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda bulunan hız sabitlerindeki farklılıklar ise, taenia coli'de ve diğer düz kas tiplerinde çapraz-köprü hızının veya deneysel koşulların farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir veya taenia coli'de kullanılan düşük örnekleme hızının, diğer araştırmacılar tarafından bildirildiği gibi (Abbott ve Steiger, 1977; Van Mastrigt, 1991) sonuçları etkileyebileceği düşünülebilir. Nitekim Van Mastrigt (1991), ve Van Mastrigt ve Glerum'un (1985) aynı preparatta fakat farklı örnekleme hızı kullanarak yaptıkları çalışmalarda da yukarıda verildiği gibi birbirinden oldukça farklı zaman sabitleri bulunmuştur. Oysa Peiper ve arkadaşlarının (1984) ve bizim yaptığımız çalışmada kullanılan örnekleme hızı (20 ms) aynı olup, elde edilen zaman sabitlerinin değerleri de birbirine çok yakın çıkmaktadır. Dolayısıyla diğer düz kaslarda yapılan çalışmalarda bulunan zaman sabitleri, gözlem aralığı ve örnekleme hızındaki büyük farklılıklar göz önüne alınmadan bizim verilerimizle kıyaslanamaz.

Düz kasların erken toparlanma evresi ile kasılma kinetiği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda bu evreye ait hızlı bileşenin, çapraz-köprülerin bir enerji seviyesinden diğer enerji seviyesine geçmeleri sonucu olduğu, yavaş bileşenin ise normal aktin-miyozin etkileşim kinetiklerini yansıttığı konusunda genel bir eğilim vardır (Hellstrand ve Johansson, 1979). Diğer taraftan Warshaw ve ark., (1988) ve Yamakawa ve ark., (1990), ikinci evrenin hızlı bileşenin, o anda bağlanmış olan çapraz-köprülerin germe veya gevşeme uyarısının etkisiyle çözümleri sonucunda oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar da yavaş bileşenin çapraz-köprü döngüsüne bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Peiper ve arkadaşları (1984), başlangıçtaki hızlı bileşenin, ani uzunluk değişikliği sonucu çözülen çapraz-köprülerin yeniden düzenlenme veya bağlanma kinetiğini yansıttığını, yavaş bileşenin ise normal aktin-miyozin etkileşiminin kinetiğine ait bir parametre olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda taenia coli kasının aktif sertlik değerlerini ölçmediğimiz için, toparlanma evresinin bu iki bileşeni ile ilgili mekanizmalar hakkında kesin birşey söylenemez. Ancak, tonik olarak kasılan taenia coli'den kaydettiğimiz toparlanma evresine ait parametrelerden A_1 ile A_2 'de öngerilime bağlı olarak gözlenen artış farklı oranlarda ($p < 0.05$) olduğundan, toparlanma evresinin hızlı ve yavaş bileşeninin çapraz-köprü kinetiği ile ilgili farklı mekanizmaları yansıttığını ileri sürebiliriz.

4.3. Pasif Kasın Geçici Kuvvet Yanıtları

Ortama izoptin ekleyerek düz kas hücreleri gevşek hale getirilen taenia coli preparatlarında viskoelastik bir materyalin yanıtına benzer kayıtlar alınmış, aktif kaslarda gecikme ile ortaya çıkan kuvvetteki artış tamamen kaybolmuştur, onun yerine kuvvet germe ile eş zamanlı olarak artmış, daha sonra azalarak kalıcı yanıtla dönüşmüştür (Şekil 3.6). Aktif kaslarda gecikme ile ortaya çıkan kuvvetteki artışın, pasif kaslarda gözlenmemesi, aktif düz kas preparatlarındaki karakteristik üç evrenin teknik bir artefakt olmayıp, düz kasların ani germe uyarılarına verdikleri "intrinsic" bir yanıt olduğunu göstermektedir.

Dört farklı öngerilim uygulanan pasif taenia coli düz kas preparatında adım şeklindeki ani bir germe uyarısına karşı ölçülen kuvvet yanıtının ikinci evresinin analiz edilmesi sonucu, bu evrenin bir üstel fonksiyonla (Ek, Tablo I .1) ifade edilebileceği gösterilmiştir. Bu fonksiyonun zaman sabitinin 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilimler için bulunan ortalama değerleri sırasıyla 1.82, 1.69, 1.68 ve 1.95 s olup (Tablo 3.3), kasa uygulanan öngerilime bağlı olarak anlamlı değişmediği saptanmıştır. Ayrıca yapılan testler sonucu pasif kasa ait zaman sabitinin (τ_0), tonik kasa ait zaman sabitlerinden (τ_1 ve τ_2) anlamlı farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Pasif kas için bulunan ve kasın kalıcı yanıtını belirten C_0 parametresi ve üstel fonksiyonun genliğini gösteren C_1 katsayısı öngerilime bağlı olarak anlamlı artışlar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, bir düz kas dokusunda bulunan pasif elementlerin (kollajen, elastin vb.) sertliğinin, kasa uygulanan öngerilime bağlı olarak arttığı

bildirilmektedir (Aberg ve Axelsson, 1965; Mashima ve Yoshida, 1965; Stephans ve ark., 1969; Gordon ve Siegman, 1971). Bu bakımdan kasın uzunluğu arttıkça pasif kasa ait parametrelerin de (C_0 , C_1 , τ_0) artması beklenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda pasif kasın zaman sabiti (τ_0) kasın uzunluğuna bağlı olarak anlamlı bir artış göstermemektedir. C_0 ve C_1 parametrelerinin ise kasın uzunluğuna oldukça bağımlı olduğu görülmektedir. Bu sonuç da, düz kaslarda pasif kuvvetin kas uzunluğuna bağlı olarak arttığını gösteren kuvvet-uzunluk eğrilerine uygundur (Siegman ve ark., 1976). Buna karşılık τ_0 'da kas uzunluğuna bağlı olarak bir artışın gözlenmemesi ilginçtir.

Van Mastrigt (1991), elektriksel olarak uyarılmamış (yani pasif) domuz mesanesinde gevşeme uyarısı uygulayarak ölçtüğü kuvvet yanıtının ikinci evresinin, iki üstel fonksiyondan oluştuğunu, bunlardan hızlı bileşenin zaman sabitinin 0.029 s, yavaş bileşenin zaman sabitinin ise 0.36 s olduğunu bildirmiştir. Loeffler ve Sagawa da (1975), kedi kalp kasında yaptıkları benzeri bir çalışmada, pasif kasın ikinci evresinin iki üstel fonksiyondan oluştuğunu ve zaman sabitlerinin yaklaşık 0.1 ve 1.5 s olduğunu bulmuşlardır. Bu son iki değerden yavaş bileşenin zaman sabitine karşılık gelen değer (1.5 s), bizim çalışmamızda dört farklı öngerilim için bulduğumuz pasif kasın ortalama zaman sabitlerine (τ_0) hemen hemen yakın olduğu görülmektedir (Tablo 3.3).

4.4. Taenia Coli Düz Kaslarının Pasif Mekanik Özelliklerinin Analog Modelle Simülasyonu

Düz kasların ve kalp kasının pasif mekanik özelliklerini simüle etmek için Maxwell modeli sıklıkla kullanılmaktadır (Dobrin, 1973; Loeffler ve Sagawa, 1975; Greven, 1976; Meiss, 1982). Biz de bu çalışmamızda, taenia coli kasının pasif mekanik özelliklerini simüle etmek için bu modeli kullandık.

Dinlenim durumundaki taenia coli kasının adım şeklindeki bir germe uyarısına verdiği geçici kuvvet yanıtının analizi, üç bileşenden -iki elastik element ve bir viskoz element- oluşan pasif kas modelini (Şekil 3.7) oluşturmamıza neden olmuştur. Bu bileşenlerin büyüklükleri (Tablo 3.8) kas uzunluğundaki artışlara oldukça duyarlıdır.

Dört farklı öngerilim değeri için kurduğumuz pasif kasın analog modelindeki elastik ve viskoz elementlerin değerleri (Tablo 3.8) bize taenia coli kasının dinlenim sertliğinin ve bunun elastik ve viskoz bileşenlerinin dinlenim gerimiyle arttığını göstermektedir. Buna karşılık pasif kasa ait zaman sabitinin öngerilim ile artmaması, K_{p1} ile η_{p1} 'in aynı oranda arttığını göstermektedir. Yani kasa uygulanan öngerilim arttığında pasif kası simüle eden elastik ve viskoz elementlerin de sertliği artmaktadır.

Loeffler ve Sagawa (1975), farklı öngerilim uyguladıkları (2.0-2.4 g) pasif kedi papiller kasında, adım şeklindeki germe uyarısına yanıt olarak elde ettikleri kuvvet yanıtını analiz etmişler ve beş bileşenden -üç elastik element ve iki viskoz element- oluşan pasif kas modeli oluşturmuşlardır. Bu araştırmacılar da pasif kas modelindeki parametrelerin büyüklüklerinin, kas uzunluğundaki artışlara oldukça duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Little ve Wead (1971), tavşan papiller kasında yaptıkları çalışmada, farklı öngerilim uyguladıkları pasif kasa germe şeklinde uyarı uygulamışlar ve kuvvet yanıtını ölçmüşlerdir. Bu araştırmacılar, pasif kası bir tek elastik elementle ifade etmişler ve kasın dinlenim geriminde oluşturulan artışların, kasın kompliansında bir azalma veya sertliğinde bir artış oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Saeki ve arkadaşları (1978) ise, pasif kedi papiller kasında sinüzoidal uzunluk uyarısına karşı ölçtükleri kuvvet yanıtından giderek, pasif kasın bir elastik elementten oluşan bir modelle gösterilebileceğini bildirmişlerdir. Ancak aynı çalışmada, pasif kalp kasının adım şeklindeki bir uzunluk uyarısına viskoelastik bir yanıt oluşturduğunu ve dolayısıyla modele bir viskoz element de eklenebileceğini ve dinlenim kasının elastisitesinin, kas uzunluğundaki değişime oldukça duyarlı olduğunu saptamışlardır. Düz kaslar yapı bakımından kalp kaslarından farklıdır. Ancak düz kas üzerinde yürütülen bizim bu çalışmamızda da, kalp kasına benzer sonuçların alınması, bu davranış biçiminin bütün kaslara özgü ortak bir davranış olduğunu göstermektedir.

4.5. Taenia Coli'nin Pasif Viskoelastik Özelliklerinin Geçici Kuvvet Yanıtlarındaki Erken Toparlanma Evresine Katkısı

Pasif kasın ikinci evresine ait parametrelerin (C_0 ve C_1), toplamının ve ayrı ayrı olmak üzere, tonik kastan ölçülen yanıtların $t=0$ anındaki değerine katkısını yüzde olarak (Ek, Tablo I.3) göstermiştik. Bu değerlerden yararlanılarak, her öngerilim değeri için bu katkının yüzde kaçını C_0 ve yüzde kaçını C_1 'in oluşturduğunu gösteren değerler ortalama ve standart sapma cinsinden Tablo 3.7'de verilmişti. Bu tablodan, 0.25 g'lık öngerilimde pasif kasın tonik kasa toplam katkısının %73.6'sının C_0 'dan, %26.3'ünün C_1 'den; 0.5 g'lık öngerilimde %79.3'ünün C_0 'dan, %20.1'inin C_1 'den; 0.75 g'lık öngerilimde %80.9'unun C_0 'dan, %19.1'inin C_1 'den; 1.0 g'lık öngerilimde ise %81.7'sinin C_0 'dan, %18.1'inin C_1 'den kaynaklandığı görülmektedir. Bu sonuçlardan, kalıcı yanıtın katkısının üstel terimin katkısından daha fazla olduğu, hatta C_1 'in katkısının toplam katkının yanında oldukça küçük olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonucu, pasif kas için önerdiğimiz modele uygularsak, pasif kasın kalıcı yanıtını temsil eden K_{p0} yayının, aktif kastan ölçülen yanıtları önemli ölçüde etkilediği, buna karşılık üstel terimi tanımlayan K_{p1} 'in aktif kasa katkısının çok küçük olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmanın Amaç ve Kapsamı bölümünde belirttiğimiz gibi, çapraz-köprü evreleri arasındaki geçişleri yansıttığı düşünülen geçici kuvvet yanıtının erken toparlanma evresinin zamansal alanda incelenerek, kasın pasif mekanik özelliklerinin düz kaslarda oluşan kuvveti ne şekilde etkilediği konusunda çok az çalışma bulunmakta (Van Mastrigt ve Glerum, 1985; Van Mastrigt, 1991) olup, bunun kasa uygulanan öngerilime bağlı olarak değişip değişmediği konusunda ise bir tek çalışmaya rastlanmıştır (Van Mastrigt, 1991). Van Mastrigt (1991), üretir düz kasında yaptığı çalışmada, erken toparlanma evresinin hızlı bileşeninin pasif, viskoelastik bir olaya bağlı olduğunu ileri sürmüştü. Dolayısıyla bu sonuç, bizim sonuçlarımızla uyum içinde değildir. Bu konuda kesin yorum yapmak için, daha çeşitli düz kas preparatlarında ek çalışmaların yapılması gerekmektedir.

4.6. Negatif Kuvvet Oluşumu

Şekil 3.4'de, tonik olarak kasılmakta olan taenia coli'den ölçülen geçici kuvvet yanıtlarında, ikinci evrenin uyarı uygulanmadan hemen önceki ($t=0$ anındaki) kuvvet değerinden daha aşağıya doğru kaydığı görülmektedir. Ayrıca, dört farklı öngerilim değerine göre yedi preparat için verilen A_0

parametresi (Ek, Tablo I.1) negatif değerler almaktadır. A_0 parametresinde öngerilime bağlı olarak gözlenen değişimin anlamlı olup olmadığı test edildiğinde, 0.25-1.0 g ile 0.75-1.0 g arasındaki değerlerde anlamlı farklar bulunmuştur. Bunlar arasında da, öngerilim değerinin büyük olduğu durumda kuvvet daha da negatife kaymıştır. Yani ikinci evre, öngerilim miktarı 1.0 g olduğu durumda, öngerilim miktarının 0.25 g (veya 0.75 g) olduğu duruma göre daha negatif değerler almaktadır.

Saeki ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da germeye karşı kaydedilen geçici kuvvet yanıtlarında, negatif kuvvet gözlenmiştir (Saeki ve ark., 1980). Belirtilen bu çalışmada, aktive edilmiş kalp kasının mekanik özelliklerini karakterize etmek amacıyla, Ba^{+2} içeren solüsyonda, kedi papiller kaslarının tetanik kasılma oluşturmaları sağlanmış ve bu kasların farklı genlikteki adım şeklinde germe uyarısına karşı oluşturdıkları geçici kuvvet yanıtları kaydedilmiştir. Bu araştırmacılar çalışmalarını, uyguladıkları uzunluk uyarılarının genliğini %0.1-%1.0 L_{max} arasında değiştirerek başlangıçtaki kas uzunluğunun farklı olduğu iki koşul için yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda, daha kısa kas uzunluğunda ($0.92 L_{max}$) ve en büyük genlikli (%1 L_{max}) germe uyarısından sonra ölçtükleri ikinci evrenin, uyarı uygulanmadan hemen önceki kuvvet değerinden daha küçük olduğunu yani negatif kuvvet oluştuğunu gözlemişlerdir.

Bu araştırmacılar aktif bir kasta, büyük ve hızlı adım şeklindeki bir germe uyarısıyla ortaya çıkan negatif kuvvet oluşumunu, çok fazla sayıda çapraz-köprünün geçici olarak çözülmesinden (uncoupling veya deaktivasyon olayı) kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Büyük ve hızlı germe uyarısından sonra gözlenen "uncoupling" olayını, çapraz-köprülerin yeni uzunluk tarafından zorla kabul ettirilen uzunluğa gelmek amacıyla aktinle yeniden eşleşmesi (recoupling) olayı, yani gecikmiş kuvvet yanıtı izlemektedir. Bu araştırmacılar, germe uyarısının hızı ve büyüklüğü arttıkça çapraz-köprüler üzerinde daha büyük "uncoupling" etki oluştuğunu, yani daha fazla sayıda çapraz-köprünün geçici olarak çözüldüğünü saptamışlardır. Haugen ve Knudsen de (1987), yaptıkları çalışmada yüksek genlikli bir germe uyarısının negatif bir kuvvet oluşturacağını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da tonik olarak kasılmakta olan taenia coli kasına uyguladığımız germe uyarısının genliği, negatif kuvvetin gözlenmediği düz kaslarda yapılan benzer çalışmalardakilere (Hellstrand ve Johansson, 1979;

Warshaw ve Fay, 1983a) göre oldukça büyük olup (kas uzunluğunun %2'si), geçici kuvvet kayıtlarımızda gözlenen negatife sapmanın, büyük sayıda çapraz-köprülerin çözümlerinden kaynaklanabileceğini kabul edebiliriz. Ancak Saeki ve arkadaşlarının (1980), düşük öngerilim altında kas uzunluğu azaldığında negatif kuvvet gözlemesi bizim bulgularımızla çelişmektedir. Çünkü biz, öngerilim değeri (kas uzunluğu) 0.25 g'dan 1.0 g'a çıktığında yani kasın uzunluğu arttığında kuvvetin daha negatife kaydığını bulduk. Bu nedenle bizdeki negatif kuvvet oluşumunun, büyük germe uyarısı ile birlikte başka mekanizmalara dayanması da olasıdır.

Hill (1938), intakt kurbağa kasında kuvvet-hız eğrisini ölçmüş ve ilk kez hiperbolik formda olduğunu göstermiştir. Daha sonra diğer araştırmacılar, iskelet kasının tek liflerinde, kalp kasında ve hatta düz kasta bile hemen hemen aynı eğriyi bulmuşlardır (Seo ve ark., 1994). V_{max} 'dan daha büyük hızlarda kuvvet-hız eğrisini incelemek konusunda öncülük yapan Edman (1975, 1979), aşırı pasif bir yük (öngerilim) altında kısalan aktive edilmiş miyofibrillerde bir frenleyici kuvvetin (kompresif kuvvetin) ortaya çıktığını göstermiştir. Bu kuvvet, kontraktil proteinlerle paralel bağlı olduğu ve bağımsız olarak çalıştığı bilinen (Gordon ve ark., 1966) paralel elastik element tarafından oluşturulur. İnherent pasif gerim tarafından oluşturulan bu kuvvetin miyofibriller tarafından absorbe edildiği ve bunun üzerine miyofibrillerin kıvrılarak iyice kısaldığı ve sonuçta kas üzerinde negatif kuvvet oluştuğu ve bu anda kasın kısalma hızının V_{max} 'ın iki katı civarında olduğu bildirilmiştir (Taylor ve Rüdell, 1970; Edman, 1979; Gonzales-Serratos, 1971). Ancak daha sonra Claflin ve arkadaşları (1989), aynı genel tekniği kullanarak yaptıkları bir çalışmada, gerilmiş lifler tarafından oluşturulan frenleyici kuvvetin, kısalma hızını V_{max} 'dan daha büyük değerlere çıkarmadığını bildirmişlerdir.

Seo ve arkadaşları da (1994) kurbağa kasında yaptıkları bir çalışmada, pasif gerimin varlığına bağlı olarak V_{max} 'dan büyük kısalma hızlarında negatif kuvvet noktaları gözlemişlerdir ve bu olayı, kısalma hızının artmasıyla kastaki kontraktil proteinlerin oluşturdukları kalıcı yanıtın daha küçük olduğu ve hatta çapraz-köprüler tarafından oluşturulan kuvvetin çok yüksek kısalma hızlarında negatif olacağı şeklinde yorumlamışlardır. Seo ve arkadaşlarının (1994) sonuçları ve yorumları, Edman'ın (1979) sonuç ve yorumlarıyla uyum içindedir.

Bizim çalışmamızda kasın uzunluğu arttıkça, kuvvetin daha negatife kaydığını gözlemiştik. Dolayısıyla kasa uygulanan öngerilimin artmasının, aşırı pasif bir yük altında kısalan taenia coli kasında frenleyici kuvvetin oluşmasına neden olduğu ve bunun üzerine miyofibrillerin kıvrılarak iyice kısaldığı ve sonuçta kas üzerinde negatif kuvvet oluştuğu düşünülebilir.

Germe uyarısına ait yanıtlarda ortaya çıkan üçüncü evre (gecikmiş kuvvet yanıtı), bazı araştırmacılar tarafından (Schaedler ve ark., 1971; Steiger, 1971; Steiger ve ark., 1978) germe ile aktive olan mekanizma (stretch-activation) olarak adlandırılmıştır. Büyük ve hızlı bir germe uyarısından sonra hızla çözünen çapraz-köprülerin tekrar tutunarak bir kuvvet oluşturması olayını bu şekilde "stretch-activation" olarak yorumlamak yerinde görünmektedir. Yani üçüncü evre, uzunluk değişikliği sonucu çapraz-köprülerde oluşan "deaktivasyon" veya "uncoupling" olayını takiben gözlenmekte ve primer olarak kuvvetin geç toparlanması olayının gerçekleştiği bir evre olarak kabul edilmektedir. Böylece büyük genlikli germe uyarısı, bağlı çapraz-köprülerin çözülmesine neden olmakta, fakat zamanla köprüler yeni kas uzunluğu tarafından zorla kabul ettirilen uzunluğa ulaşmak amacıyla yeniden bağlanmaktadır.

4.7. Sonuç

Yukarıda tartışılan ve taenia coli düz kasının kasılma mekanizmasına ait olarak elde edilen bulgular, çapraz-köprülerin kinetiklerini yansıttığı düşünülen geçici kuvvet yanıtının erken toparlanma evresinin zamansal alanda incelenerek, kasın pasif mekanik özelliklerinin düz kaslarda oluşan kuvveti ne şekilde etkilediği ve bunun kasa uygulanan öngerilime bağlı olarak değişip değişmediği konusunda bilgi vermektedir. Buna göre, pasif kasın ikinci evresine ait parametrelerden kalıcı yanıtın tonik kastan ölçülen yanıtlara katkısının üstel terimin katkısından daha fazla olduğu, hatta üstel terimin katkısının bu iki parametrenin toplamının oluşturduğu katkının yanında oldukça küçük olduğu bulunmuştur. Tonik olarak kasılan taenia coli'den ölçülen erken toparlanma evresine ait hızlı ve yavaş bileşenlerin katsayılarında öngerilime bağlı olarak gözlenen artış farklı oranlarda olduğundan, toparlanma evresinin hızlı ve yavaş bileşeninin çapraz-köprü kinetiği ile ilgili farklı mekanizmaları yansıttığı düşünülmektedir. Bütün bu sonuçlardan giderek tetanik olarak kasılmakta olan kastan ölçülen erken toparlanma evresinin hızlı bileşeninin pasif, viskoelastik bir olaya bağlı olmadığı sonucu çıkarılmıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın, tetanik olarak kasılan düz kasların geçici kuvvet yanıtlarındaki ikinci evreye ilişkin tartışmalara bir katkısı olmuştur.

Tonik kasın geçici kuvvet yanıtlarını analiz ederek kasın pasif mekanik özelliklerinin kuvvet yanıtlarındaki erken toparlanma evresine katkısını inceleyen benzeri çalışmalarda ureter veya mide düz kasları kullanılmış olup, bu çalışmalarda analizler 700 ms gibi çok küçük bir zaman aralığı için yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, kısa analiz aralığının hatalara neden olduğu görülmüş ve bu nedenle geçici kuvvet yanıtları ile pasif kasın viskoelastik özellikleri 32 s gibi geniş bir aralıkta incelenmiştir. Bu bakımdan elde edilen sonuçların daha güvenilir olduğu söylenebilir.

5. EK

Tablo I.1. Bu tablo, 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilim değerleri için yedi preparattan elde edilen tonik ve pasif kasın parametrelerine ait değerleri vermektedir. Tablo incelendiğinde, tetanik kastan elde edilen kuvvetin ikinci evresinin beş parametre ile, pasif kasın ikinci evresinin ise üç parametre ile ifade edilebileceği görölmektedir. Bunlardan A_0 , tonik kasta ikinci evrenin minimuma eriştiği seviyeyi; A_1 ve A_2 , üstel terimlerin katsayılarını; τ_1 ve τ_2 ise sırasıyla hızlı ve yavaş bileşenin zaman sabitlerini göstermektedir. C_0 parametresi, pasif kasın kalıcı yanıtını; C_1 , pasif kastan ölçülen yanıtta üstel terimin katsayısını ve τ_0 ise zaman sabitini vermektedir.



Tablo I.1

ÖNGERİLİM (g)	PREPARAT NO	TETANİK KAS İÇİN BULUNAN PARAMETRELER					PASİF KAS İÇİN BULUNAN PARAMETRELER		
		A_0 (mg)	A_1 (mg)	A_2 (mg)	τ_1 (ms)	τ_2 (ms)	C_0 (mg)	C_1 (mg)	τ_0 (ms)
0.25	1	3	28	49	-668	-7353	26	14	-1675
	2	-14	21	18	-988	-4525	29	13	-942
	3	-5	12	17	-684	-2331	33	7	-3003
	4	0	9	31	-237	-3096	10	4	-1887
	5	12	13	15	-429	-2801	19	5	-980
	6	33	56	100	-618	-2924	13	5	-1570
	7	22	19	49	-370	-3953	28	9	-2688
0.5	1	40	23	67	-88	-4184	55	16	-1010
	2	-36	44	90	-381	-2967	55	17	-1264
	3	-38	75	93	-293	-2083	49	9	-2525
	4	-18	34	120	-367	-4184	28	5	-2833
	5	15	29	86	-261	-2119	33	10	-1385
	6	8	40	100	-593	-2778	23	6	-1876
	7	-42	35	110	-345	-2959	50	15	-938
0.75	1	-53	57	125	-146	-2421	56	16	-1517
	2	-28	50	110	-569	-2959	50	15	-1361
	3	-43	65	170	-336	-3300	76	17	-1361
	4	15	66	150	-191	-1949	69	11	-2551
	5	-4	38	116	-305	-2421	43	11	-1541
	6	24	44	130	-337	-2915	32	8	-2375
	7	21	33	115	-446	-4065	91	19	-1041
1.0	1	-160	89	199	-568	-4484	110	22	-1845
	2	-38	56	173	-667	-4049	140	33	-1984
	3	-48	120	180	-83	-2193	130	41	-1427
	4	-29	39	240	-256	-3333	74	16	-2193
	5	-44	130	170	-67	-3268	57	15	-2342
	6	-58	32	295	-107	-4132	48	10	-2309
	7	15	52	203	-446	-3165	250	31	-1553

Tablo I.2. Bu tablo; 0.25, 0.5, 0.75 ve 1.0 g'lık öngerilim değerleri için yedi preparattan elde edilen tonik ve pasif kasın parametrelerine ait değerlerden (Ek, Tablo I.1) oluşturulmuştur. Tablo, her preparat için hem tetanik olarak kasılmakta olan kastan ölçülen toplam kuvvet yanıtının ve hem de pasif kastan ölçülen kuvvet yanıtının $t=0$ anındaki genlik değerini vermektedir. Buna ek olarak, toplam kuvvet yanıtından pasif kasa ait kuvvet yanıtının çıkarılması sonucu elde edilen aktif kasın $t=0$ anındaki genlik değeri de tablo da gösterilmiştir. Tablodaki genlik değerleri mg cinsinden verilmiştir.



Tablo I.2

<i>ÖNGERİLİM</i> (g)	<i>Preparat</i> No	<i>tonik kasın t=0</i> <i>anındaki genliği</i> ($A_0 + A_1 + A_2$)	<i>pasif kasın t=0</i> <i>anındaki genliği</i> ($C_0 + C_1$)	<i>aktif kasın t=0</i> <i>anındaki genliği</i> (<i>toplam-pasif</i>)
0.25	1	80	40	40
	2	25	42	-17
	3	24	40	-16
	4	40	14	26
	5	40	24	16
	6	189	18	171
	7	90	37	53
0.5	1	130	71	59
	2	98	72	26
	3	130	58	72
	4	136	33	103
	5	130	43	87
	6	148	29	119
	7	103	65	38
0.75	1	129	72	57
	2	132	65	67
	3	192	93	99
	4	231	80	151
	5	150	54	96
	6	198	40	158
	7	169	110	59
1.0	1	128	132	-4
	2	191	173	18
	3	252	171	81
	4	250	90	160
	5	256	72	184
	6	269	58	211
	7	270	281	-11

Tablo I.3. $t=0$ anındaki toplam kuvvete, pasif yanıtta kalıcı cevap ile üstel terimin katkısını yüzde olarak belirlemek üzere, her preparat için pasif kasa ait bulunan C_0 ile C_1 parametreleri, aynı kasanın $t=0$ anındaki toplam kuvvet değerinin $(A_0+A_1+A_2)$ yüzdesi olarak hesaplanmış ve sonuçlar tabloda gösterilmiştir. Bu tablo hazırlanırken, her preparat için dört öngerilimde hesaplanan tonik ve pasif yanıtta ait $t=0$ anındaki maksimum genlik değerleri (Ek, Tablo I.2) kullanıldı.



Tablo I.3

ÖNGERİLİM (g)	PREPARAT NO	PASİF KASA AİT PARAMETRELERİN TONİK KASIN YANITLARINA KATKISI		
		C_0	C_1	(C_0+C_1)
0.25	1	32.5	17.5	50.0
	2	116.0	52.0	168.0
	3	137.5	29.2	166.7
	4	25.0	10.0	35.0
	5	47.5	12.5	60.0
	6	6.9	2.6	9.5
	7	31.1	10.0	41.1
0.5	1	42.3	12.3	54.6
	2	56.1	17.3	73.5
	3	37.7	6.9	44.6
	4	20.6	3.7	24.3
	5	25.4	7.7	33.1
	6	15.5	4.0	19.6
	7	48.5	14.6	63.1
0.75	1	43.4	12.4	55.8
	2	37.9	11.4	49.2
	3	39.6	8.8	48.4
	4	29.9	4.8	34.6
	5	28.7	7.3	36.0
	6	16.2	4.0	20.2
	7	53.8	11.2	65.1
1.0	1	85.9	17.2	103.1
	2	73.3	17.3	90.6
	3	51.6	16.3	67.9
	4	29.6	6.4	36.0
	5	22.3	5.9	28.1
	6	17.8	3.7	21.6
	7	92.6	11.5	104.1

6. KAYNAKLAR

1. Abbott, R.H. and Steiger, G.J. Temperature and amplitude dependence of tension transients in glycerinated skeletal and insect fibrillar muscle. *J. Physiol.* **266**: 13-42, 1977.
2. Aberg, A.K.G. and Axelsson, J. Some mechanical aspects of an intestinal smooth muscle. *Acta Physiol. Scand.* **64**: 15-27, 1965.
3. Arheden, H. and Hellstrand, P. Force response to rapid length change during contraction and rigor in skinned smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *J. Physiol.* **442**: 601-630, 1991.
4. Amer, A. Mechanical characteristics of chemically skinned guinea pig taenia coli. *Pflügers Arch.* **395**: 277-284, 1982.
5. Axelsson, J. and Bulbring, E. Metabolic factors affecting the electrical activity of intestinal smooth muscle. *J. Physiol.(London)* **156**: 344-356, 1961.
6. Axelsson, J. and Holmberg, B. The effects of K⁺-free solution on tension development in the smooth muscle taenia coli from the guinea pig. *Acta Physiol. Scand.* **82**: 322-332, 1971.
7. Bressler, B.H. Tension responses of frog skeletal muscle to ramp and step length changes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **63**: 1617-1620, 1985.
8. Busse, R., Bauer, R.D., Sattler, T. and Schabert, T. Dependence of elastic and viscous properties of elastic arteries on circumferential wall stress at two different smooth muscle tones. *Pflügers Arch.* **390**: 113-119, 1981.
9. Casteels, R. and Kuriyama, H. Membrane potential and ion content in the smooth muscle of the guinea pig's taenia coli at different external potassium concentrations. *J. Physiol.(London)* **184**: 120-130, 1966.
10. Cecchi, G. and Griffiths, P.J. Muscular contraction: Kinetics of cross-bridge attachment studied by high frequency stiffness measurements. *Science.* **217**: 70-72, 1982.
11. Clafflin, D.R., Morgan, D.Z. and Julian, F.J. Effects of passive tension on unloaded shortening speed of frog single muscle fibers. *Biophys. J.* **56**: 967-977, 1989.
12. Cox, R.H. Contribution of wall components to arterial mechanical properties. In, A.B. Kovach, E. Monoş, G. Rubanyi (Eds.), *Cardiovascular Physiology, Heart, Peripheral Circulation and Methodology. Advances in Physiological Sciences*, Pergamon Press, Budapest, Hungary, pp. 183-192, 1980.
13. Csapo, A. Dependence of isometric tension and isotonic shortening of uterine muscle on temperature and strength of stimulation. *Am. J. Physiol.* **177**: 348-354, 1954.

14. Davies, R.E. A molecular theory of muscle contraction: calcium-dependent contractions with hydrogen bond formation plus ATP-dependent extensions of part of the myosin-actin cross-bridges. *Nature, Lond.* **199**: 1068-1074, 1963.
15. Dillon, P.F. and Murphy, R.A. High force development and cross-bridge attachment in smooth muscle from surine carotid artery. *Circ. Res.* **48**: 799-804, 1982.
16. Dillon, P.F. Murphy, R.A. and Claes, V.A. Tonic force maintenance with reduced shortening velocity in arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **242**: C102-C108, 1982.
17. Dobrin, P.B. Series elastic and contractile elements in vascular smooth muscle. *Circ. Res.* **33**: 454-464, 1973.
18. Dobrin, P.B. Mechanical properties of arteries. *Physiol. Rev.* **58**: 397-460, 1978.
19. Edman, K.A.P. Mechanical deactivation induced by active shortening in isolated muscle fibres of the frog. *J. Physiol. (London)* **246**: 255-275, 1975.
20. Edman, K.A.P. The velocity of unloaded shortening and its relation to sarcomere length and isometric force in vertebrate muscle fibres. *J. Physiol.* **291**: 143-159, 1979.
21. Fenn, W.O. A quantitative comparison between the energy liberated and the work performed by the isolated sartorius of the frog. *J. Physiol. (London)* **58**: 373-395, 1924.
22. Ford, L.E., Huxley, A.F. and Simmons, R.M. Mechanism of early tension recovery after a quick release in tetanized muscle fibres. *J. Physiol. (London)* **240**: 42P-43P, 1974.
23. Ford, L.E., Huxley, A.F. and Simmons, R.M. Tension responses to sudden length change in stimulated frog muscle fibres near slack length. *J. Physiol.* **269**: 441-515, 1977.
24. Ford, L.E., Huxley, A.F. and Simmons, R.M. The relation between stiffness and filament overlap in stimulated frog muscle fibres. *J. Physiol.* **311**: 219-249, 1981.
25. Ford, L.E., Huxley, A.F. and Simmons, R.M. Tension transients during steady shortening of frog muscle fibres. *J. Physiol.* **361**: 131-150, 1985.
26. Gonzales-Serratos, H. Inward spread of activation in vertebrate muscle fibres. *J. Physiol.* **212**: 777-799, 1971.
27. Gordon, A.M., Huxley, A.F. and Julian, F.J. Variation of isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J. Physiol. (London)* **184**: 170-192, 1966.
28. Gordon, A.R. and Siegman, M.J. Mechanical properties of smooth muscle. I. Length-tension and force-velocity relations. *Am. J. Physiol.* **221**: 1243-1249, 1971.

29. Greven, K. Plastic properties of vertebrate smooth muscle (taenia coli of the guinea-pig). *Pflügers Arch.* **362**: 289-290, 1976.
30. Guyton, A.C. *Textbook of Medical Physiology*. Seventh Edition, W.B., Saunders Company, U.S.A., 1986.
31. Halpern, H., Mulvany, M.J. and Warshaw, D.M. Mechanical properties of smooth muscle cells in the walls of arterial resistance vessels. *J. Physiol.(London)* **275**: 85-101, 1978.
32. Haugen, P. and Sten-Knudsen, O. The time course of the contractile force measured during a twitch underfixed sarcomere length. *J. Musc. Res. Cell Motility.* **8**: 173-187, 1987.
33. Heintz, P., Kuhn, H.J. and Rüegg, J.C. Tension responses to quick length changes of glycerinated skeletal muscle fibres from the frog and tortoise. *J. Physiol.(London)* **237**: 243-258, 1974.
34. Hellstrand, P. Mechanics of the cross-bridge interaction in living and chemically skinned smooth muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* **304**: 85-96, 1991.
35. Hellstrand, P. and Johansson, B. Analysis of the length response to a force step in smooth muscle from rabbit urinary bladder. *Acta Physiol. Scand.* **106**: 221-238, 1979.
36. Herlihy, J.T. and Murphy, R.A. Force-velocity and series elastic characteristics of smooth muscle from hog carotid artery. *Circ. Res.* **34**: 461-466, 1974.
37. Hill, A.V. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc. R. Soc. Lon. Ser. B* **126**: 136-195, 1938.
38. Huxley, A.F. Muscle structure and theories of contraction. *Prog. Biophys. biophys. Chem.* **7**: 255-318, 1957.
39. Huxley, A.F. Muscular contraction (Review Lecture). *J. Physiol.* **243**: 1-43, 1974.
40. Huxley, A.F. and Simmons, R.M. Mechanical properties of the cross-bridges of frog striated muscle. *J. Physiol.* **218**: 59-60P, 1971a.
41. Huxley, A.F. and Simmons, R.M. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature.* **233**: 533-538, 1971b.
42. Huxley, H.E. *The Cell* (Brachet, J., and Mirsky, E.A., eds.), Academic Press, New York, **4**: 365-481, 1960.
43. Imai, S. and Takeda, K. Actions of calcium and certain multivalent cations on potassium contracture of guinea-pig's taenia coli. *J. Physiol.* **190**: 155-169, 1967.

44. Julian, F.J. and Morgan, D.L. Tension, stiffness, unloaded shortening speed and potentiation of frog muscle fibres at sarcomere lengths below optimum. *J. Physiol. (London)* **319**: 205-217, 1981.
45. Julian, F.J., Sollins, K.R. and Sollins, M.R. A model for the transient and steady-state mechanical behavior of contracting muscle. *Biophysical J.* **14**: 546-562, 1974.
46. Keurs, H.E.D.J., Bucx, J.J.J., de Tombe, P.P., Backx, P. and Iwazumi, T. The effects of sarcomere length and Ca^{++} on force and velocity of shortening in cardiac muscle. In, H. Sugi, G.H. Pollack (Eds.), *Molecular Mechanism of Muscle Contraction*, Plenum Press, New York and London, pp. 581-593, 1988.
47. Little, R.C. and Wead, W.B. Diastolic viscoelastic properties of active and quiescent cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* **221**(4): 1120-1125, 1971.
48. Loeffler, L. and Sagawa, K. A one-dimensional viscoelastic model of cat heart muscle studied by small length perturbations during isometric contraction. *Circ. Res.* **36**: 498-512, 1975.
49. Mashima, H., Okada, T. and Okuyama, H. The dynamics of contraction in the guinea pig taenia coli. *Japan. J. Physiol.* **29**: 85-98, 1979.
50. Mashima, H. and Yoshida, T. Effect of length on the development of tension in guinea pig taenia coli. *Japan. J. Physiol.* **15**: 463-477, 1965.
51. Meiss, R.A. Some mechanical properties of cat intestinal muscle. *Am. J. Physiol.* **220**: 2000-2007, 1971.
52. Meiss, R.A. Transient responses and continuous behavior of active smooth muscle during controlled stretches. *Am. J. Physiol. (Cell Physiol. 11)* **242**: C146-C158, 1982.
53. Meiss, R.A. Stiffness of active smooth muscle during force elongation. *Am. J. Physiol.* **253**: C484-C493, 1987.
54. Meiss, R.A. Persistent mechanical effects of decreasing length during isometric contraction of ovarian ligament smooth muscle. *J. Musc. Res. Cell Motility.* **14**: 205-218, 1993.
55. Meiss, R.A. and Prosser, C.L. Mechanical properties of cat intestinal smooth muscle. *Federation Proc.* **28**: 712, 1969.
56. Mulvany, M.J. The undamped and damped series elastic components of vascular smooth muscle. *Biophys. J.* **26**: 401-414, 1979.

57. Mulvany, M.J. and Warshaw, D.M. The active tension-length curve of vascular smooth muscle related to its cellular components. *J. Gen. Physiol.* **74**: 85-104, 1979.
58. Murphy, R.A. Filament organization and contractile function in vertebrate smooth muscle. *Ann. Rev. Physiol.* **41**: 737-748, 1979.
59. Murphy, R.A., Herlihy, J.T. and Megerman, J. Force generating capacity and contractile protein content of arterial smooth muscle. *J. Gen. Physiol.* **64**: 691-705, 1974.
60. Öztürk, N. An approach for measurement of tension transient responses of smooth muscles during their spontaneous contractions. *Acta Physiol. Scand.* **148**: 227-228, 1993.
61. Patel, D.I. and Janseki, J.S. Static elastic properties of the left coronary circumflex artery and the common carotid artery in dogs. *Circ. Res.* **27**: 149-158, 1970.
62. Peiper, U., Vahl, C.F. and Donker, E. The time course of changes in contraction kinetics during the tonic activation of the rat tracheal smooth muscle. *Pflügers Arch.* **402**: 83-87, 1984.
63. Pfitzer, G., Peterson, J.W. and Kuegg, J.C. Length dependence of calcium activated isometric force and immediate stiffness in living and glycerol extracted vascular smooth muscle. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* **394**: 174-181, 1982.
64. Rall, J.A. Emil Bozler: Sixty years of investigation into the fundamental nature of muscle contraction. In: N.Sperelakis and J.D.Wood (Eds.), *Frontiers in Smooth Muscle Research*, 1-15, 1990.
65. Ramsey, R.W. Some aspects of biophysics of muscle. In, G.H. Bourne (Ed.), *Structure and Function of Muscle*, Academic Press, New York, **2**: 303-358, 1960.
66. Saeki, Y., Sagawa, K. and Suga, H. Dynamic stiffness of cat heart muscle in Ba^{+2} - induced contracture. *Circ. Res.* **42**: 324-333, 1978.
67. Saeki, Y., Sagawa, K. and Suga, H. Transient tension responses of heart muscle in Ba^{+2} contracture to step length changes. *Am. J. Physiol.* **238**: H340-H347, 1980.
68. Schaedler, M., Steiger, G.J. and Rüeg, J.C. Mechanical activation and isometric oscillation of isolated contractile structures of heart muscle. *Pflügers Arch.* **330**: 347-361, 1971.
69. Seo, J.S., Krause, P.C. and McMahon, T.A. Negative developed tension in rapidly shortening whole frog muscles. *J. Musc. Res. Cell Motility.* **15**: 59-68, 1994.

70. Shibata, T., Hunter, W.C., Yang, A. and Sagawa, S. Dynamic stiffness measured in central segment of excised rabbit papillary muscles during barium contracture. *Circ. Res.* **60**: 756-769, 1987.

71. Shimo, Y. and Holland, W.C. Effects of potassium on membrane potential, spike discharge and tension in taenia coli. *Am. J. Physiol.* **211(6)**: 1299-1304, 1966.

72. Siegman, M.J., Butler, T.M., Mooers, S.V. and Davies, R.E. Calcium dependent resistance to stretch and stress relaxation in resting smooth muscles. *Am. J. Physiol.* **231**: 1501-1508, 1976.

73. Steiger, G.J. Stretch activation and myogenic oscillation of isolated contractile structures of heart muscle. *Pflügers Arch.* **330**: 347-361, 1971.

74. Steiger, G.J., Brady, A.J. and Tan, S.T. Intrinsic regulatory properties of contractility in the myocardium. *Circ. Res.* **42**: 339-350, 1978.

75. Stephans, N.L., Kroeger, E. and Mehta, J.A. Force-velocity characteristics of respiratory airway smooth muscle. *J. Appl. Physiol.* **26**: 685-692, 1969.

76. Squire, J. *The Structural Basis of Muscular Contraction*, Plenum Press. New York and London, 1981.

77. Taylor, S.R. and Rüdel, R. Striated muscle fibres: Inactivation of contraction induced by shortening. *Science.* **167**: 882-884, 1970.

78. Thorson, J. and White, D.C.S. Role of cross-bridge distortion in the small-signal mechanical dynamics of insect and rabbit striated muscle. *J. Physiol.* **343**: 59-84, 1983.

79. Van Mastrikt, R. The force recovery following repeated quick releases applied to pig urinary bladder smooth muscle. *J. Musc. Res. Cell Motility.* **12**: 45-52, 1991.

80. Van Mastrikt, R. and Glerum, J.J. Electrical stimulation of smooth muscle series from the urinary bladder of the pig. *J. Biomed. Eng.* **7**: 2-8, 1985.

81. Warshaw, D.M. and Fay, F.S. Tension transients in single isolated smooth muscle cells. *Science*, **219**: 1438-1441, 1983a.

82. Warshaw, D.M. and Fay, F.S. Cross-bridge elasticity in single smooth muscle cells. *J. Gen Physiol.* **82**: 157-199, 1983b.

83. Warshaw, D.M., Rees, D.D. and Fay, F.S. Characterization of cross-bridge elasticity and kinetics of cross-bridge cycling during force development in single smooth muscle cells. *J. Gen. Physiol.* **91**: 761-779, 1988.

84. West, T.C., Hadden, G. and Farab, A. Effect of anoxia on response of the isolated intestine to various drugs and enzyme inhibitors. *Am. J. Physiol.* **164**: 565-572, 1951.

85. White, D.C. and Thorson, J. The kinetics of muscle contraction. *Prog. Biophys. molec. Biol.* **27**: 173-255, 1973.

86. Yamakawa, M., Harris, D.E., Fay, F.S. and Warshaw, D.M. Mechanical transients of single toad stomach smooth muscle cells. Effects of lowering temperature and extracellular calcium. *J. Gen. Physiol.* **95**: 697-715, 1990.

