

VİSERAL YAPILARDAN
KOBAY MİDE VE UTERUSUNUN
AKTİF DÜZ KAS DİNAMİĞİNİN ANALİZİ

BİYOFİZİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

NIHAL TÜMER

ANKARA, 1980

T.C.
HACETTEPE ONİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

VİSERAL YAPILARDAN KOBAY MİDE VE UTERUSUNUN
AKTİF DOZ KAS DİNAMİĞİNİN ANALİZİ

BIYOFİZİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

NIHAL TOMER

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ: DOÇ. DR. EROL BAŞAR

ANKARA, 1980

TEŞEKKÜR:

Bu çalışmayı, bana en büyük desteği sağlayan değerli hocam ve tezimin yürütücüsü Sayın Doç. Dr. Erol Başar'a borçluyum. Kendisine en derin şükranlarımı sunarım.

Tezimin yazılması sırasında kendisine yönelttiğim fizyoloji sorularını büyük bir ilgi ile cevaplandırarak, yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Orhan Andaç'a burada özellikle teşekkür etmek isterim.

Araştırmalarım sırasında her konuda büyük yardımlarını gördüğüm başta Sayın Doç. Dr. Pekcan Ungan, Dr. Necla Demir ve Dr. Canan Başar olmak üzere, tüm Biyofizik Enstitüsü akademik personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca denemelerimin yürütülmesinde her türlü kolaylığı gösteren H.Ü. Bilgi İşlem Merkezi ile Deney Hayvanları Laboratuvarları akademik personeline ve şekillerin çizimini gerçekleştiren Teknik Ressam Sayın Bülent Ezer'e teşekkür ederim.

Nihal Tümer

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE KONUNUN TANIMI

1.1. Orogenital ve Gastrointestinal Sistemlerde Düz Kasların Önemi, Uterus ve Midenin Fizyolojik Özellikleri	1
1.2. Uterus ve Midenin Daha Önce Yapılmış Çalışmalardaki Spontane Aktivite ve Pasif Gerilme Cevaplarının İncelenmesi	3
1.3. Bu Çalışmada Uygulanan Kimyasal Etkenlerin Kısaca Etki Mekanizmaları ve Literatürde Düz Kaslara Uygulanmasına Genel Bakış	7
A. Papaverin	7
B. Verapamil	8
C. Kalsiyum İyonları	9
1.4. Çalışmanın Amacı	11

2. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

2.1. Preparatların Hazırlanması	13
2.2. Deney Sistemi	13
2.3. Matematiksel Yöntemler	15
2.3.1. Zaman Dizileri Analizi Yöntemi	15
2.3.2. Zamansal Cevap Frekans Karakteristikleri Yöntemi	19

3. BULGULAR

3.1. Uterus ve Midenin Spontane Aktiviteleri ile bu Aktivitelerin Güç Spektrumları	21
---	----

3.1.1. Uterus	21
A. Spontane Aktivite	21
B. Güç Spektrumları	21
3.1.2. Mide	23
A. Spontane Aktivite	23
B. Güç Spektrumları	26
3.2. Uterus ve Midenin Pasif Gerilme Cevapları ve Frekans Karakteristikleri	26
3.2.1. Uterus	26
A. Pasif Gerilme Cevapları	26
B. Frekans Karakteristikleri	29
3.2.2. Mide	32
A. Pasif Gerilme Cevapları	32
B. Frekans Karakteristikleri	35
3.3. Kimyasal Etkenler	38
3.3.1. Uterus	38
A. Papaverin	38
B. Verapamil	40
C. Kalsiyum İyonu İçermeyen Krebs Çözeltisi	44
3.3.2. Mide	47
A. Papaverin	47
B. Verapamil	47
C. Kalsiyum İyonu İçermeyen Krebs Çözeltisi	50
4. <u>TARTIŞMA</u>	56
4.1. Uterus ve Midenin Spontane Aktiviteleri	57

4.2. Uterus ve Midenin Güç Spektrumları	59
4.3. Uterus ve Midenin Pasif Gerilme Cevapları ve Frekans Karakteristikleri	64
4.4. Uterus ve Midenin Spontane Titreşimleri Üzerine Kimyasal Etkenlerin Etkileri ve Karşılaştırılması	66
5. <u>SONUÇ</u>	72
6. <u>ÖZET</u>	74
7. <u>KAYNAKLAR</u>	78

1. GİRİŞ VE KONUNUN TANIMI

1.1. Ürogenital ve Gastrointestinal Sistemlerde Düz Kasların Önemi ve Uterus ve Midenin Fizyolojik Özellikleri.

Viseral düz kaslar; viseral düz kas liflerinin bir çoğunun bir araya toplanmasıyla oluşur. Büyük yapraklar biçimindedir. Birbirleri ile çok sıkı deği halinde bulunurlar, aralarında düşük dirençli köprüler vardır ve fonksiyonu da sinsityum tipindedir. Bu tip düz kaslara "bütünleşmiş" "tekleşmiş" (unitary) düz kas adı da verilir. Bu çeşit düz kaslar iç organların bir çoğunda, özellikle sindirim kanalı duvarlarında, safra yollarında, ureterlerde, uterusu vb. bulunur. Düz kasların genel özelliklerine bağlı olarak viseral düz kaslar da sürekli ve özerk titreşim gösterirler. Bu özerk titreşimler fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesini sağlar. Ayrıca düz kaslar yeter derecede gerildikleri zaman, hemen daima spontan aksiyon potansiyelleri oluşur. Gerilmeye karşı bu cevap viseral düz kasların özellikle önem taşıyan bir fonksiyonudur. Çünkü, bu fonksiyon boşlukla bir organın, yeterince gerildiği zaman, otomatik olarak kasılmasına ve böylece fazla dolgunluğa karşı direnebilmesine olanak vermektedir. Örneğin, barsak içindeki maddelerin çoğalması sonucu, barsak duvarı aşırı gerilmeye uğrarsa, bir yerel otomatik kasılma doğur ve bir peristaltik dalga oluşturarak aşırı gerilmiş bölgedeki içeriği oradan sürüp götürür. Mide duvarında bulunan düz kaslar ise, midede bulunan besin maddesinin, mukus ve pepsin ile karşılaştırılarak "Kimus" denilen yarı sıvı hale getirilmesini ve sindirim ve absorpsiyon için ince barsaklara iletme üzere duodenuma uygun bir hızla iletimini sağlar. Gastrik peristaltik dalgalar midenin distal yarısında oluşur ve pilorusa doğru halkalar

halinde yayılarak daha kuvvetli ve daha hızlı kontraksiyon gösterir. Öyle ki, antrum bölgesi sanki bir bütün olarak kontraksiyon halindedir. Sinsityal bir kas ünitesi gibi hareket eder. Buna antral systole denir. Peristaltik dalga antruma yaklaştıkça piloris de daralır. Pilonisin daralması ve peristaltik dalgaların yayılması sonucu distal antrumdaki basınç artar ve böylece besin maddelerinin iyice karışması sağlanır. Duodenuma geçecek duruma gelen besin maddeleri uygun bir süratle yavaş olarak boşaltılır. Peristaltik hareketlerin frekansı ve şiddeti yavaş dalgalara, gastrik düz kaslarının ritmik depolarizasyonuna, ekstrensek ve intrensek sinir impulslarına ve hormonlara bağlıdır.

Viseral düz kasları ihtiva eden uterus ise dişi üreme sisteminin bir yapısıdır. Uterus fekondasyona (döllenme) uğramamış olan ovumun implantasyonunu, gelişmesini, fetüsün oluşumunu ve doğum anında dışarı atılmasını sağlayan bir organdır (Çanga ve Önder 1972). Uterusun üç kısım halinde incelenmesi daha uygundur:

1. Corpus uteri
2. Isthmus uteri
3. Cervix (collum) uteri

Dişide üreme sistemi muntazam devirli değişmeler (siklus) gösterir. Bu teleolojik olarak bir bakıma fertilizasyon (doğurganlık) ve gebeliğe periyodik olarak hazırlanma sayılabilir. Primatlarda siklus, menstruel siklustur, (Menstruel cycle) uterus mukozasının dökülmesi ile belgindir. Dişi üreme sistemi siklusu diestrus, proestrus, ovulasyon (Estrus), ve metestrus dönemlerini kapsamaktadır (Andaç ve ark. 1977). Kobayda ovulasyon 77 günde oluşur. Gebelik devresi 21-22 gündür. Diestrus siklusunda bir hayvanın uterusu çok az spontane aktivite gösterir ve genel olarak elektriksel, kimyasal uyarım

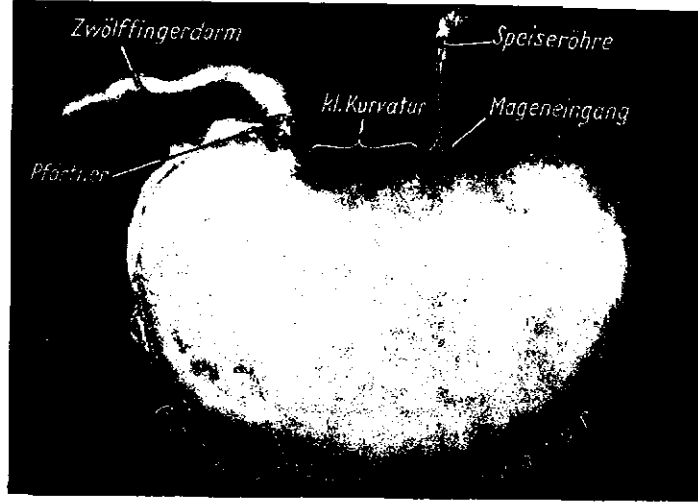
ve germeye karşı cevapsız kalır. Estrus siklusunda ise kuvvetli bir spontane aktivite gösterir ve germeye cevap verir. Gebelik döneminde uterus kısmen spontane aktivite gösterebilir fakat kontraksiyon lokal irregular ve zayıftır. Doğumdan 24 saat önce uterus membranı depolarize olur ve daha aktif hale geçer. Doğum anında ise kontraksiyonlar maksimuma erişir.

Çalışmamızda kobay mide ve uterusundan yararlanılmıştır. Şekil 1.1 de kobay midesinin fotoğrafı şekil 1.2 de ise Mide, ince barsak ve kolon duvarının katlarının şematik gösterilişi sunulmaktadır. Kobay uterusunun fotoğrafı şekil 1.3 de, Estrus ve menstruasyon sikluslarının süreleri ise şekil 1.4 de verilmektedir.

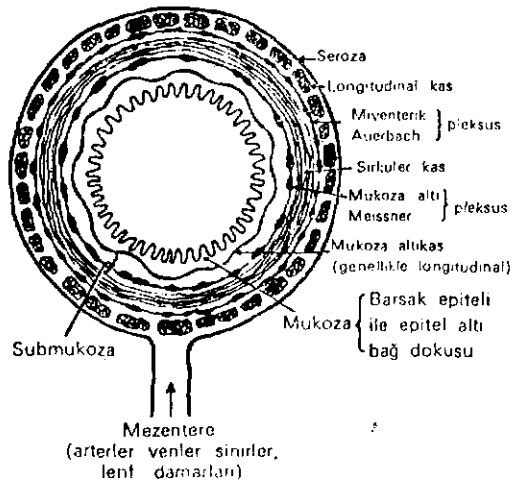
1.2. Uterus ve Midenin Daha Önce Yapılmış Çalışmalardaki Spontane Aktivite ve Pasif Gerilme Cevaplarının İncelenmesi

Viseral yapılarda düz kasların işlevlerini ve ritmik aktivitelerini araştırmak amacı ile bir çok çalışmalar yapılmış ve uterus ve midenin ritmik kasılmalarının kuvvetli olmasından dolayı kolaylıkla kaydedildiği için bu düz kaslar daha çok araştırma konusu olmuştur. Ancak uterus ve midenin literatürde şimdiye kadar yapılmış spontane aktivite ve pasif gerilme cevapları konusundaki çalışmalar incelendiğinde, hiç bir matematiksel analiz yapılmadan yalnızca gözle analiz sonucu yoruma gidildiği görülmektedir. Bu çalışmada ise uterus ve midenin spontane aktiviteleri ile pasif gerilme cevaplarının matematiksel yöntemler kullanılarak frekans alanında analizleri yapılmıştır ve yorumu tartışma bölümünde sunulmaktadır.

Diamond ve Marshall (1969) rat myometriyumunda yaklaşık 60 saniyede



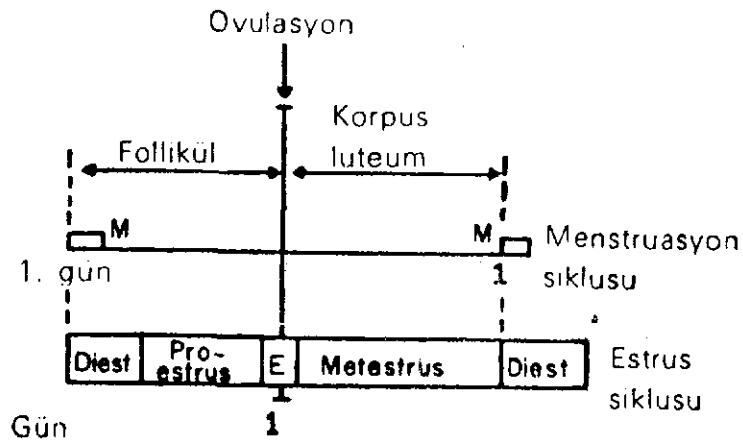
Şekil 1.1. Kobay midesi: Speiseröhre: Özefagus, Mageneingang: Kardiya, kl. Kurvatur: Küçük Kurvatur, Große Kurvatur: Büyük Kurvatur, Pfortner: Pilor, Zwölffingerdarm: Duodenum. (Von Siegfried, 1962 den alınmıştır.)



Şekil 1.2. Mide, ince barsak ve kolon duvarlarının katlarının şematik gösterilişi. (Andaç ve ark. 1977 den alınmıştır.)



Şekil 1.3. Kobay uterusu: suspensorium ovarii: Ovaryum, Eierstock: Fallopian Tübü, Uterushörner: Uterus, Rectum mit Katballen: Rektum, Scheide: Vagina, Harnblase: Vesica urinaria. (Von Siegfried, 1962 den alınmıştır.)



Şekil 1.4. Estrus ve menstruasyon sikluslarının süreleri. M, menstruasyon, E, estrus veya "kızgınlık". (Andaç ve ark. 1977 den alınmıştır.)

bir ritm gözlemişlerdir. Diamond (1973) yine rat uterusunda yaklaşık 100 saniyede bir ritm kaydetmiştir. Marshall ve Kroger (1973) gebe rat myometriumuunda 1-2 dakikalık ritimler izlerken, aynı tarihlerde Szurzewski ve Bülbring (1973) kobay myometriumuunda yaklaşık dakikada 3 ritm kaydetmişlerdir. Osa ve Katase (1975) ise gebe rat uterusundan longitudinal ve sirkular düz kasları izole etmişler, longitudinal düz kasların yaklaşık 10 dakikada bir ritm, sirkular olanların ise 2-5 dakikada bir ritm gösterdiğini izlemişlerdir. Aynı araştırmacılar her iki türdeki düz kasa pasif gerilme uyguladıklarında, spontane aktivitenin hızlandığını görmüşlerdir. Pasif gerilmenin etkisi longitudinal kaslara göre sirkular kaslarda daha fazla olmuştur. Csapo ve Kuriyama (1963) doğum sonrası rat myometriumuunda yaptıkları araştırmalarda kuvvetli bir dakika ritmi kaydetmişlerdir. Ayrıca, Osa ve Watanabe (1978) 21 günlük gebe uterustan 0.3 mm genişliğinde, 2 mm uzunluğunda sirkular düz kasları izole ederek dakika ritmini gözlemişler, 1.5 mm genişliğinde 15 mm uzunluğunda alınan preparattan ise düzensiz aktivite kaydetmişlerdir.

Midenin ritmik aktivitesi ve peristaltik özellikleri de bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Golenhofen (1970) insan midesinde dakika ritmi (60 sn) ve peristaltik dalgaları (20-22 sn) kaydetmiştir. Tomita ve Watanabe (1973) kobay midesinde 36 saniyede bir ritm gözlemişlerdir. Golenhofen ve Lammel (1972) kobay midesinin antrum ve corpusun antruma yakın olan bölümünden izole ettikleri preparatlarda BOR*ritmi kaydetmişlerdir. Berger ve Dahl (1974) kurbağanın mide çevresinden, 1/3 ü uzunluğunda izole edilen düz kaslarda düzensiz kontraksiyonların ortaya çıktığını izlemişlerdir. Buna karşılık daha kısa

*BOR: Basic Organ Spesific Rhythm (Organa Has Temel Ritm).

izole ettikleri mide düz kasının sabit genlikte ve frekansta bir kontraksiyon verdiğini görmüşlerdir (2-4 kontraksiyon / dak). Aynı araştırmacılara göre mide düz kaslarında gerilme sonucunda pacemaker aktivitesi senkronize olmakta ve frekansı artmaktadır. Golenhofen ve Wegner (1975) kobay midesinin corpus ve antrum bölgelerinden aldıkları preparatlardan oldukça ritmik ve 2-4 / dak frekansı olan bir aktivite kaydetmişlerdir ki, bu aktivite Golenhofen'in sınıflandırmasına göre BOR ritmi olarak kabul edilmektedir. Papasova ve Boev (1976) köpek midesinin duvarlarında daima elektriksel yavaş dalgalar ile birlikte, alçak genlikli kontraksiyon gözlemişlerdir (4 kontraksiyon / dak). Kedi midesinden izole ettikleri preparatlarda ise 20 saniyede bir aktivite kaydetmişlerdir.

1.3. Bu Çalışmada Uygulanan Kimyasal Etkenlerin Kısaca Etki Mekanizmaları ve Literatürde Düz Kaslara Uygulamasına Genel Bakış

A. Papaverin

Papaverin genel olarak, mide-barsak kanalı, safra yolları, ureter, bronşlar gibi bütün düz kaslı yapıları gevşetebilme özelliğine sahiptir (Kayaalp, 1978). Papaverinin etki mekanizması üzerinde fazla sayıda çalışmalar bulunmakla birlikte, mekanizması kesin olarak anlaşılamamıştır. Miyamoto ve grubu (1976) papaverinin hücre içi siklik nukleotidleri (siklik adenosin monofosfat ve siklik guanozin monofosfat) yolu ile etki ederek düz kasları paralize ettiğini kaydetmişlerdir. Kayaalp (1978) de papaverinin kalp ve damar sistemi üzerindeki etkilerinin, hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğunu belirtmekte ve şöyle devam etmektedir: "fosfodiesteraz enzimi hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP nin yıkılması sonucu

oluşur ve ikinci arası (second messenger) diye de adlandırılan siklik AMP nin inaktivasyonunun azalması, damar düz kaslarının gevşemesine yol açar". Aynı şekilde, Triner ve grubu (1970) da papaverinin uterusu fosfodiesteras inzimini inhibe ettiğini kaydetmektedir. Bu enzimin azalması ise siklik 3', 5'-AMP de artış meydana getirmekte, düz kasların kontraktilesine etki ederek kas gevşemektedir. Ayrıca, Ljung ve grubu (1975) papaverinli ortamda, rat vena portasında siklik AMP de bir artış kaydetmişlerse de mekanik aktivitenin inhibe olmasının başka nedenleri olması gerektiğini savunmaktadırlar.

Tashiro ve Tomita (1970) ise papaverinin, normal olarak kalsiyum iyonlarının membrana bağlandığı bölgelere yerleşerek membranın geçirgenliğini önlemek suretiyle spontane aktiviteyi etkilediğini kaydetmektedirler. Diamond ve Marshall (1969) rat myometriumu da yaptıkları çalışmada ortaya çıkan dakika ritmini papaverinin etkilediğini gözlemişlerdir.

B. Verapamil

Verapamil (Iproveratril), Haas ve Haerfelder (1962) tarafından ilk kez koroner sistemde kullanılmış ve vasodilatör, β adrenerjik reseptörleri bloke eden kimyasal etken olarak sınıflandırılmıştır. Fleckenstein ve grubu (1968) ile Kaufman ve grubu (1970) verapamilin kalp kasına etkisi üzerinde incelemeleri geliştirmişler, kalp kasının aksiyon potansiyelinde ve istirahat potansiyelinde bir değişiklik yapmadan mekanik aktivitesini etkilediğini, hatta bloke ettiğini saptamışlardır. Verapamilin, kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesini önleyerek mekanik aktiviteyi etkilediği düşünülmüştür (Fleckenstein ve grubu 1968). Düz

kaslarda da verapamilin kalp kaslarındaki kalsiyum antogonistik etkisine benzer bir etki yaptığı bulunmuştur. Fleckenstein ve grubu (1971) sucrose-gap yöntemini kullanarak uterus düz kaslarında KCL, asetilkolin, oksitosin - in oluşturduğu kasılmaların verapamil tarafından etkilendiği ve kasılma miktarında azalmalar olduğunu kaydetmişlerdir. Fakat verapamil uterusu depolarizasyonu önleyememiştir. Hausler (1972) kardiyak ve vasküler düz kaslarda verapamilin aynı etki mekanizması ile etki edebileceğini yazmakta ve eksitasyon sırasında membrandan içeri geçen kalsiyum iyonlarına engel olarak bu etkinin meydana getirebileceği üzerinde durmaktadır. Golenhofen ve Lammel (1972) iproveratrilin (verapamil) ve kalsiyumsuz ortamın etkilerinin benzer olduğunu dolayısıyla iproveratrilin (verapamil) kalsiyum antogonistik etki yarattığını düşünmektedirler. Bu araştırmacıların açıklamalarına göre verapamil taenia coli ve vena portada elektriksel ve mekanik aktiviteyi inhibe etmektedir. Vena portada oldukça zayıf olan organa has ritm (BOR) verapamil ile etkilenmiştir. Dakika ritminin (MR) ise verapamile karşı daha dirençli olduğu görülmüştür. Kobay midesinden izole edilen preparatlardan kaydedilen BOR ritmi ise iproveratril (verapamil) ile etkilenmemiştir. Bu demektir ki midenin BOR ritmi iproveratril (verapamil) dirençlidir.

C. Kalsiyum İyonları

Kalsiyum iyonlarının kas kasılma mekanizmasında rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu rolü saptama amacı ile yapılan araştırmalar sonucunda, çizgili kasta kontraksiyon mekanizmasının şöyle olduğu sanılmaktadır: Aksiyon potansiyeli kasta kontraksiyonu başlatan olaydır. Sanıldığına göre, aksiyon potansiyeli lifin iç kısmına geçtikten sonra sarkoplazmik retikulumun matriksine bağlı halde bulunan kalsiyumun ayrılmasına sebep olur. Açığa çıkan kalsiyum iyonları

myofibrilleri saran sarkoplazmaya boşalırlar. Böylece ortama bol miktarda çıkan kalsiyum iyonları myosin ve aktin filamentleri arasında bir kimyasal reaksiyon başlatır ve kontraksiyon meydana gelir (Torunoğlu, 1972). Düz kaslarda ise kasılma mekanizmasının çizgili kaslardaki mekanizmaya benzer olabileceği kaydedilmiştir (Burnstock ve grubu 1963, Guyton 1976).

Guyton'a göre (1976), düz kaslarda kasılma süreci iskelet kasında olduğu gibi kalsiyum iyonları tarafından aktive edilir. Ancak kalsiyum iyonlarının kaynağı değişiktir. Düz kaslarda sarkoplazmik retikulum iskelet kasında olduğu gibi çok iyi gelişmediği için, kontraksiyon uyandıracak kalsiyum iyonlarının çoğu aksiyon potansiyelinin kasa etkisi sırasında, ekstrasellüler sıvıdan gelir. Ekstrasellüler sıvıda yeter derecede yüksek konsantrasyonda kalsiyum iyonları vardır ve aksiyon potansiyelinin kas lifinde belirmesinin hiç olmazsa bir bölümü, kalsiyum iyonlarının lif içine akmasının bir sonucudur. Düz kas lifleri, iskelet kası liflerinin ölçülerine göre son derece küçük olduğundan, içeri giren kalsiyum iyonları düz kas liflerinin her tarafına derhal ve kolaylıkla yayılmış olurlar ve bu liflerde kasılma sürecini (kontraktıl prosesi) başlatırlar. Düz kasların bazılarında, gelişmekte olan bir sarkoplazmik retikulumun belirtisi olarak, bazı retikuler bölümlere rastlanır. Bu retikulumdaki sisternalar hücre zarına dayanmış olarak görünmektedir. İnandırıldığına göre, zardaki aksiyon potansiyelleri etkisiyle kalsiyum iyonlarının bir bölümü de bu sisternalardan salıverilir. Böylece, kalsiyum iyonlarının sadece hücre zarından girebilmesi halinde, lif içinde oluşabilecek konsantrasyondan çok daha fazlası sağlanır (Guyton, 1976).

Düz kaslarda kontraksiyon mekanizmasını inceleyen Hiraoka ve grubu (1968)

tavşanın kulak arterini ele almış ve dış ortamdaki kalsiyum miktarını artırarak kontraksiyonun da arttığını gözlemiştir. Bülbring ve Kuriyama (1963) da dış ortamdaki kalsiyum konsantrasyonunun taenia colide membranın elektriksel özelliğini değiştirdiğini göstermiştir. Kalsiyumsuz ortamda ise bir kısım düz kaslarda aktivite yok olurken, diğer bir kısım düz kaslarda aktivite kaydedilmiştir. Golenhofen ve Lammel (1972) kalsiyumsuz ortamda kobay ureterinden kaydedilen aktivitenin azaldığını bulmuştur. Krebs çözeltisinden kalsiyum iyonlarının çıkarılması, vena portada aktivitenin yok olmasına sebep olmuş (Axellson ve grubu, 1967), taenia colide ise 60 saniyede bir görülen dakika ritminin (Minute-Rhythm) devam etmesini engelleyememiştir (Golenhofen, 1970). Devine ve grubu (1972) de pulmoner arterin ve thoracic aortanın kalsiyum bulunmayan ortamda aktivite gösterdiğini belirtmektedir. Buna karşın aynı araştırmacı bu şartlarda taenia coliden ve vena portadan aktivite kaydedememiştir. Prosser (1974) kurbağa midesinde kontraktıl kuvvetin kalsiyumsuz ortamda azaldığını ayrıca myometriyumun hem pasif gerilme cevabı, hem de spontane kontraksiyonunun kaybolduğunu gözlemiştir. Yine Prosser, Weems ve Connor (1976) kalsiyum iyonu içermeyen çözeltide Vatos'un midesinde kontraksiyonun kaybolduğunu ve ritmik elektriksel aktivitenin azaldığını görmüştür.

1.4. Çalışmanın Amacı

Bundan önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi uterus ve midenin gerek spontane aktivite gerekse pasif gerilme cevapları üzerinde literatürde araştırma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda matematiksel analizler uygulanmamış, yorumlar ise göz ile analiz yöntemiyle zamansal alanda

yapılmıştır. Bu çalışmada amacımızı şöyle sıralıyabiliriz:

1) Zaman Dizileri Analizi Yöntemi uygulayarak uterus ve midenin spontane aktivitelerinden güç spektrumlarını hesaplamak, pasif gerilme cevaplarına ise Zamansal Cevap Frekans Karakteristikleri Yöntemi uygulayarak frekans alanında literatürde ilk kez belirgin frekans analizlerini yapmak ve yorumlamak.

2) Biz bu çalışmamızda kimyasal etkenlerden verapamil ve papaverinli ortam ile kalsiyum iyonu içermeyen çözeltide uterus ve midenin spontane aktivitelerinin zaman ve frekans alanlarında ne ölçüde etkilendiklerini görmeyi amaçlıyoruz. Bilindiği gibi uterus ve mideye literatürde bugüne kadar değişik kimyasal etkenler uygulanmış fakat sadece göz ile analizleri yapılmıştı.

3) Bugüne kadar yapılan düz kas frekans analizlerinde üç ana frekans bandı elde edilmiştir. Bu bantlar: 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.08 Hz ve 0.09-0.2 Hz dir. Bölümümüzde 1973 yılından beri literatürde ilk kez olmak üzere düz kasların frekans analizleri yapılmaktadır. Bu çalışmamızda biz de uterus ve midenin matematiksel yöntemler ile frekans analizlerini yaparak daha önce analizleri yapılmış olan düz kasların frekans bantları ile karşılaştırmak suretiyle, düz kasların genel sınıflandırılmasına katkıda bulunmak istiyoruz.

2. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

2.1. Preparatların Hazırlanması

Denemelerde ortalama 500 gr ağırlığında 70 dişi kobaydan izole edilen preparatlardan yararlanılmıştır.

Preparatlar şu şekilde izole edilmektedir: önce kobay dekapite edilir ve cavum abdominis ile cavum pelvis boşlukları longitudinal olarak insizyon ile açılır. Diğer organlar bir kenara çekilerek uterus ve mide ortaya çıkarılır. Sağ ve sol uterus ile midenin corpus ve antrum bölgelelerinden 20 mm uzunluğunda kesilen preparatlar, etrafındaki yağ dokuları temizlenerek iki ucundan perlon iplikle bağlanır ve kas banyosuna takılır.

Kas banyosu 37⁰ C de Krebs çözeltisi ihtiva eden ve enstitümüzde imâl edilmiş bir plexiglass kutudur. Çözeltinin bileşimi (gr/lt) olarak şöyledir: NaCl 6.9, KCl 0.35, CaCl₂ 0.28, NaHCO₃ 1.2, KH₂PO₄ 0.16, MgSO₄ 0.14 ve Glukoz 1.0. Preparatın takılmasından onbeş dakika önce başlamak üzere bütün deney süresinde solüsyon % 95 O₂ ve % 5 CO₂ gaz karışımı ile gazlanır.

2.2. Deney Sistemi

Spontane aktiviteyi kaydetmek üzere, izole düz kas preparatı bir ucundan kas banyosunun dibindeki çengele, diğer ucundan ise bir yay vasıtası ile kuvvet transducerine (GRASS-Force displacement FT.03) bağlanır. Kullanılan yayın yay sabiti 3 gr/cm dir. Bu yay deneysel şartları preparatın dokudaki durumuna yaklaştırmak için kullanılır. İzole düz kastan gelen

mekanik gerilimler transducer vasıtası ile elektriksel sinyallere çevrilir ve buradan bir kompensatör vasıtası ile SCHWARZER Polygraph'ının (V822) DC Chopper amplifikatörüne bağlanır. Bu şekilde amplitüdüleri büyütülen sinyaller, diğer bir kompensatörden geçirilip, bir GRASS DC amplifikatörüne iletilir. Bundan sonra da sinyaller yazıcıya gönderilerek kaydedilir (RIKADENKI B261). Böylece normal Krebs çözeltisinde düz kasların spontane aktivite kayıtları alınır. Daha sonra kalsiyumsuz ortamda düz kasların aktivitelerini kaydetmek üzere, preparatlar kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi içerisine bırakılırlar ve bu çözeltide 2-3 saat bekletildikten sonra kalsiyumsuz ortamdaki spontane aktivite kayıtları alınır.

Kimyasal etken denemelerinde ise, önce Krebs çözeltisinde düz kasların spontane aktiviteleri kaydedilir. Daha sonra çözeltiliye 12.5×10^{-6} gr/ml verapamil (Isoptin) veya 1.5×10^{-4} gr/ml papaverin eklenir ve bu koşul altında düz kasların aktiviteleri kaydedilir. Elde edilen spontane aktivite kayıtları Zaman Dizileri Analizi yöntemi uygulanmak üzere delikli kartlar yolu ile Üniversite Bilgi İşlem Merkezi bilgisayarına (BURROUGHS 3500) nakledilir.

Uterus ve midenin mekanik adım cevaplarını elde etmek için de fonksiyon jeneratörü (Hewlett Packard 3310 A) yardımı ile 100 saniye süreli adım fonksiyonu uygulanır. Zamansal alanda elde edilen bulgular (mekanik adım cevapları) delikli kartlara geçirilerek Zamansal Cevap-Frekans Karakteristikleri yöntemi tatbik edilmek üzere Üniversite bilgisayarına nakledilir.

Deney sisteminin şeması şekil 2.1 de, bu deney sisteminin yer aldığı laboratuvarın fotoğrafı ise şekil 2.2 de sunulmuştur.

2.3. Matematiksel Yöntemler

2.3.1. Zaman Dizileri Analizi Yöntemi

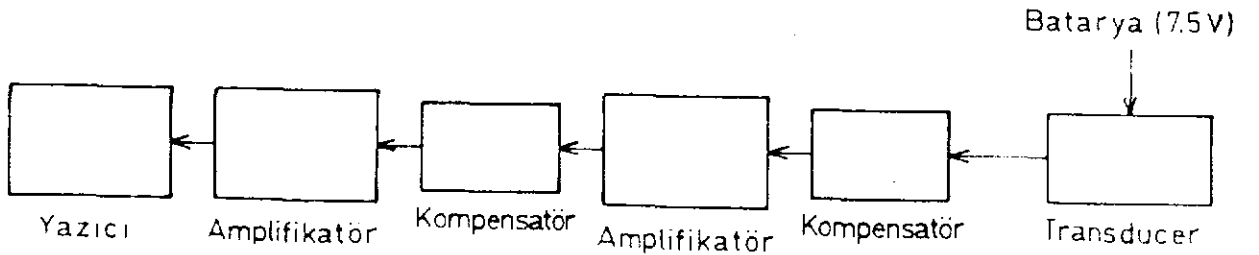
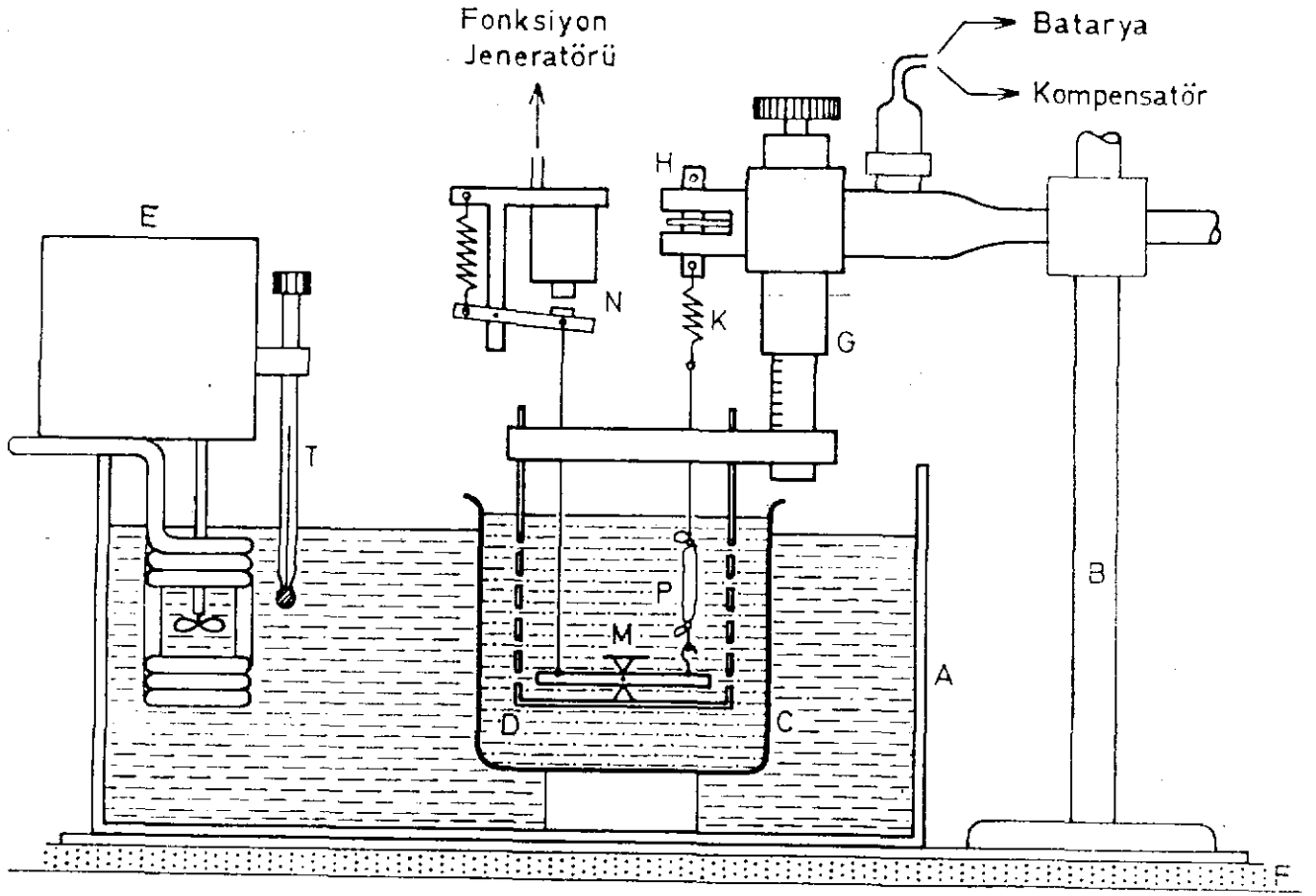
Fiziksel tesadüfi bir sinyalin (random signal) zamansal dizisini (burada $K(t)=\text{Kuvvet}$) bir veri olarak ele alırsak, incelenecek olan sinyalin otokorelasyon fonksiyonu aşağıda gösterildiği şekilde ifade edilir:

$$R_{xx}(\tau) = \frac{1}{T} \int_0^T x(t).x(t+\tau) dt$$

Kelimeler ile ifade edildiği takdirde otokorelasyon fonksiyonu aşağıdaki adımlarla elde edilir:

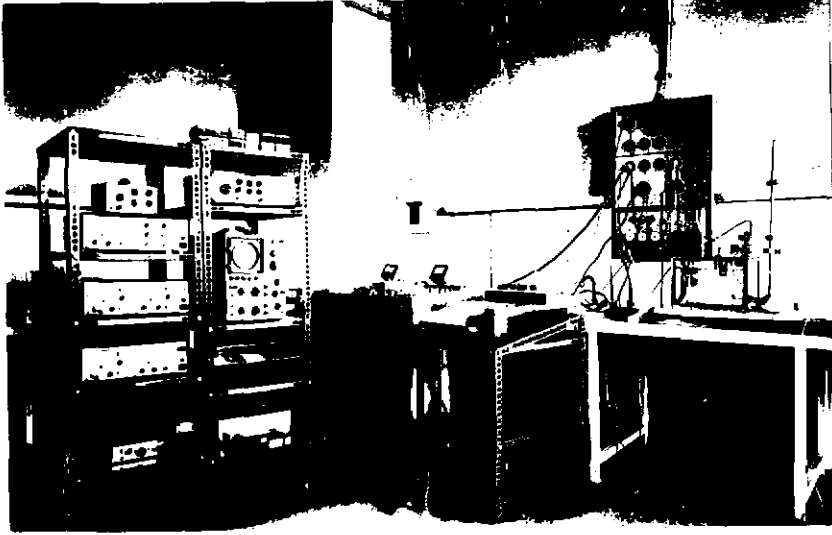
1. Sinyal τ kadar bir zaman kayması ile geciktirilir (lag time).
2. Bütün zamanlardaki sinyal değerleri τ saniye evvel ölçülmüş olan değer ile çarpılır.
3. İkinci maddedeki enstantane çarpım değerleri ölçü zamanı T boyunca ortalananır. τ zamanı ölçü zamanı T boyunca kaydırıldığı zaman otokorelasyon fonksiyonunun (R_{xx}) zamansal bir çizimi olan otokorelogram elde edilir.

Güç spektrumu fonksiyonu $S_{xx}(f)$ (f =frekans) gürültülü sinyallerin frekans bileşenlerini tesbit etmeğe yarar. Veriler real sayı olduğu takdirde güç spektrumu fonksiyonu Wiener-Khinchin bağıntısı ile ifade edilir. Bu bağıntı güç spektrumu fonksiyonu $S_{xx}(f)$ i, otokorelasyon fonksiyonu $R_{xx}(\tau)$ in Fourier Dönüşümü olarak tanımlar.



Şekil 2.1. (I) Deney Sistemi. (A) Su dolu akvaryum, (B) Taşıyıcı, (C) Kas banyosu, (D) Krebs solüsyonu, (E) Termoregülatör, (G) Kasa uygulanan pasif gerilimi ayarlayan verniye düzeni, (H) Kuvvet transduceri, (K) Yay, (M) Mekanik gerilmeyi kasa ileten düzen, (N) Kasa tatbik edilen mekanik adım fonksiyonunu sağlayan elektromagnetik düzen, (P) İzole düz kas, (T) Termoregülatörün derecesi.

(II) İzole düz kastan gelen spontane gerilim değişmelerini ve pasif gerilme cevaplarını kaydetmeyi sağlayan ve elektriksel bağlantıları gösteren şema. (Eroğlu, 1974 dan alınmıştır.)



Şekil 2.2. Laboratuvarın fotoğrafı

$$S_{XX}(f) = 2 \int_{-\infty}^{+\infty} R_{XX}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau = 4 \int_0^{\infty} R_{XX}(\tau) \cos(2\pi f\tau) d\tau \quad (2)$$

R_{XX} in hesaplanması için bilgisayar teknikleri kullandık. Önce devamlı spontane aktivite değerleri kesintili (discrete) sayılara çevrildi.

$\{x_n \equiv K_n\} n=1,2,\dots,N$, $x(t) \equiv K(t)$. [$K(t)$ =Kuvvet]. Kesintili bilgiler için rh kaymasındaki otokorelasyon fonksiyonu (1) denklemine göre aşağıdaki şekli alır:

$$R_r = R_{XX}(rh) = \frac{1}{N-r} \sum_{n=1}^{N-r} x_n \cdot x_{n+r} \quad (r=0,1,2,\dots,m) \quad (3)$$

Burada h = örnekleme periyodu

r = geri kalma sayısı

m = maksimum geri kalma sayısı

R_r = geri kalma sayısı r deki otokorelasyon fonksiyonu ($\tau=rh$ deki zamansal kaymaya tekabül eder).

Wiener-Khinchin bağıntısına dayanarak güç spektrumu aşağıda gösterildiği şekilde elde edilir.

$$S_r = 2h \left[R_0 + 2 \sum_{r=1}^{m-1} R_r \cdot \cos\left(\frac{\pi rk}{m}\right) \cdot (-1)^k \cdot R_m \right] \quad (k=0,1,2,\dots,m) \quad (4)$$

Güç spektrumu değerleri Hanning Yöntemine göre (Bendat ve Piersol, 1967) yumuşatılır. Söyle ki:

$$S_0 = 0.5 S_0 + 0.5 S_1$$

$$S_k = 0.25 S_{k-1} + 0.5 S_k + 0.25 S_{k+1} \quad (k=1,2,3,\dots,m-1)$$

$$S_m = 0.5 S_{m-1} + 0.5 S_m$$

2.3.2. Zamansal Cevap-Frekans Karakteristikleri Yöntemi (ZCFK)

ZCFK-yöntemi Başar (1973) tarafından aynen aşağıdaki şekilde izah edilmektedir:

"Genel sistemler teorisinin bir kuralına göre bütün lineer sistemler zamansal alanda ve frekans alanında tamamen tarif edilebilirler. Bir lineer sistemin frekans karakteristiğindeki bütün bilgi o sistemin zamansal cevabında mevcut bulunmaktadır. Aynı şekilde bir sistemin zamansal cevabındaki bütün bilgi o sistemin frekans karakteristiklerinde mevcut bulunmaktadır. Diğer bir şekilde şunu söyleyebiliriz: Bir sistemin zamansal cevabı bilindiği takdirde o sistemin değişik frekanstaki sinüs fonksiyonu girişlerine vereceği cevapları hesaplayabiliriz. Eğer bir sistemin adım cevabı bilinirse (step response) o sistemin frekans karakteristiği $|G(j\omega)|$ aşağıda gösterildiği şekilde bir Laplace Dönüşümü ile hesaplanabilir.

$$G(j\omega) = \int_0^{\infty} e^{-j\omega t} \cdot \frac{d\{c(t)\}}{dt} \cdot dt$$

veya

$$G(j\omega) = \int_0^{\infty} e^{-j\omega t} \cdot d\{c(t)\}$$

$G(j\omega)$ = Sistemin frekans karakteristiği;

$c(t)$ = Sistemin adım cevabı;

$\omega = 2\pi f$, f giriş sinyalinin frekansı".

Bu matematiksel yöntem hakkında daha fazla açıklayıcı bilgi literatürde verilmektedir (Başar, 1968; Başar ve Weiss, 1968). Hernekadar bu matematiksel işlem sadece lineer sistemler için düşünülmüş ise de, bir yaklaşım olarak lineer olmayan sistemlerde tatbik edilebilir. Dolayım mekanizmalarının araştırmasında (Başar ve grubu, 1968; Başar ve Weiss, 1968) ve beyin dinamiği araştırmalarında (Başar 1972 a ve b; Başar ve Özemi, 1972) bu yöntem, incelenen sistemlerin lineer olmayan karakteristiklerine rağmen güvenilir neticeler vermiştir. Başar, burada biyolojik sistemler analizinde frekans karakteristiklerinin direkt ölçülmesi yerine ZCFK-Yönteminin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Genellikle biyolojik frekans karakteristiklerinin ölçülmesi o kadar çok zaman almaktadır ki, bu uzun zaman sürecinden meydana gelen hatalar sistemin lineer olmamasından meydana gelen hatalardan çok daha büyüktür.

3. BULGULAR

3.1. Uterus ve Midenin Spontane Aktiviteleri ile bu Aktivitelerin Güç Spektrumları

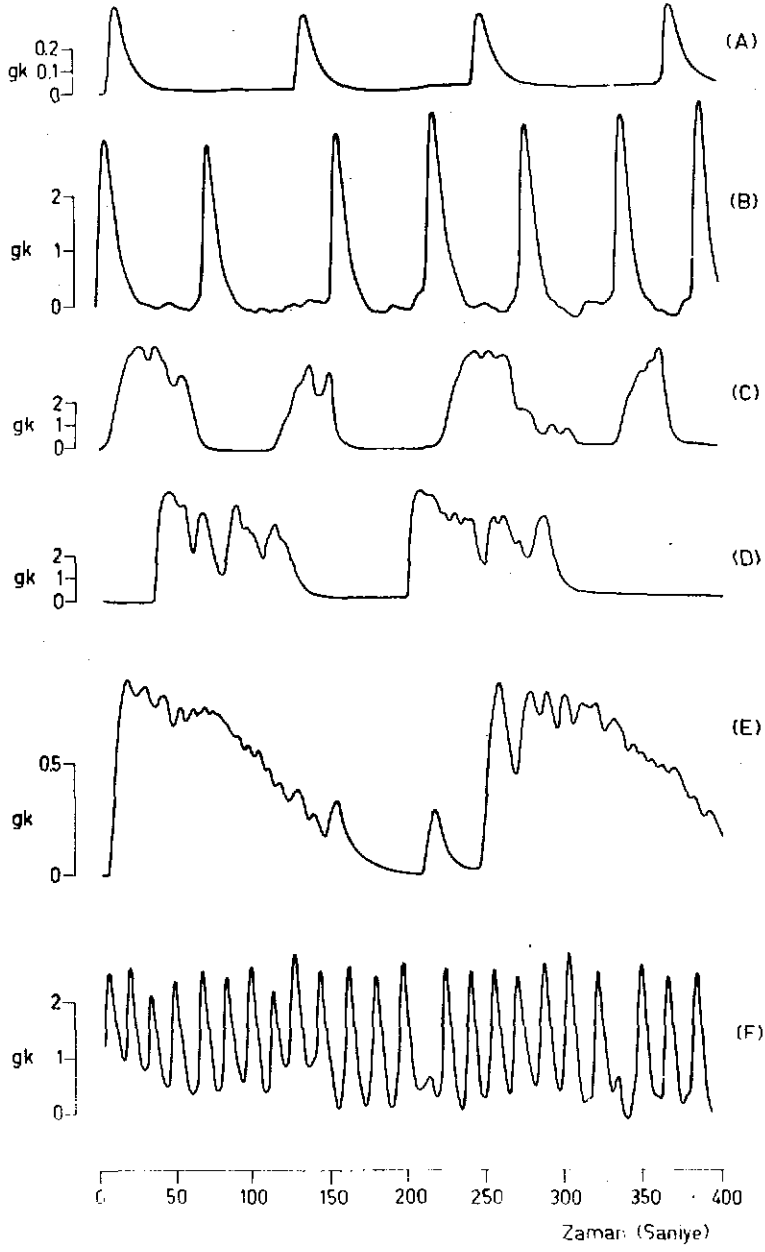
3.1.1. Uterus

A. Spontane Aktivite

Uterusun spontane aktivitesini kaydetmek üzere 10 kobaydan sağ ve sol uterus preparatları izole edilmiş, gereçler ve yöntemler bölümündeki deney sistemi kullanılmıştır. Buna göre 20 preparatda toplam 250 saatlik gözlem sonucu gruplandırılan tipik altı spontane aktivite özşekli (pattern) şekil 3.1 de sunulmuştur. Alınan kayıtların %60 ında, şekil 3.1 D ve E de verilen özşekillere uygun aktiviteler gözlenmiştir. Genellikle preparat sisteme takıldığıında periyodu 10-15 saniye olan hızlı ritm (0.06-0.12 Hz) görülmekte (şekil 3.1.F), daha sonra ise 1-2 saat devam eden 3-5 dakikalık periyotlarla karmaşık bir ritm ortaya çıkmaktadır (şekil 3.1 D, E). Daha sonraki saatlerde ise, bu tip özşekiller 10-12 dakikalık periyotlarla kaydedilmekte veya şekil 3.1 A ve B deki özşekillere dönüşmektedir. Şekil 3.1. A ve B de sunulan özşekiller ilk kaydedildikleri zaman 1-2 dakikalık periyotlarla izlenirken, daha sonraki saatlerde aynı özşekli korumakta fakat 7-8 dakikalık periyotlarla görülmektedir. Bu tip özşekiller toplam kayıtların %25 ini teşkil etmektedir.

B. Güç Spektrumları

$S_{xx}(f)$ olarak gösterilen güç spektrumu, frekansın fonksiyonu olarak tanımlanır ve kaydedilmiş spontane aktivite eğrilerinin frekans bileşenlerini



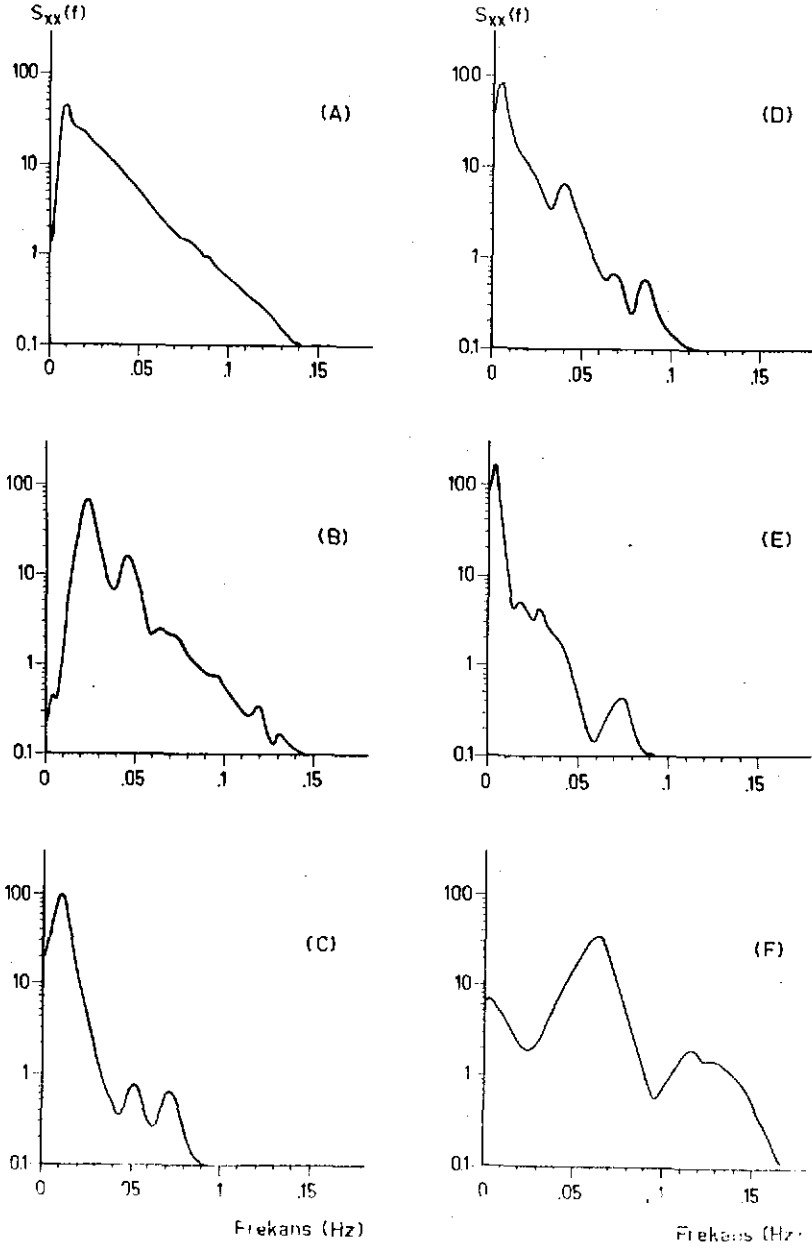
Şekil 3.1. Uterusun spontane aktivitesinin altı tipik özşekli.

saptama yöntemidir. Uterusun şekil 3.1 de verilen spontane aktivite özsekillerinden hesaplanan güç spektrumları şekil 3.2 de sunulmuştur. Bu eğrilere göre 0.01-0.02 Hz, 0.05-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz olmak üzere üç frekans bandında zirveler ortaya çıkmıştır. Şekil 3.2 A da 0.01 Hz de şekil 3.2 B de 0.02 Hz ve 0.05 Hz de zirveler görülmektedir. Şekil 3.2 C de 0.01 Hz civarında, 0.05 Hz ve 0.07 Hz de, şekil 3.2 D de yaklaşık 0.01 Hz, 0.04 Hz ve 0.09 Hz de zirveler elde edilmiştir. Şekil 3.2 E de 0.01 Hz ve 0.075 Hz de iki zirve gözlenmiştir. Şekil 3.2 F de ise 0.06 Hz ve 0.12 Hz lerde iki zirve belirli olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, güç spektrumlarında izlenen zirvelerin frekans dağılımını görmek amacı ile 30 adet güç spektrumundan histogram (şekil 3.3) çizilmiş 0.01 Hz, 0.03 Hz, 0.05-0.07 Hz, 0.09 Hz, 0.11-0.12 Hz frekanslarında zirveler görülmüştür.

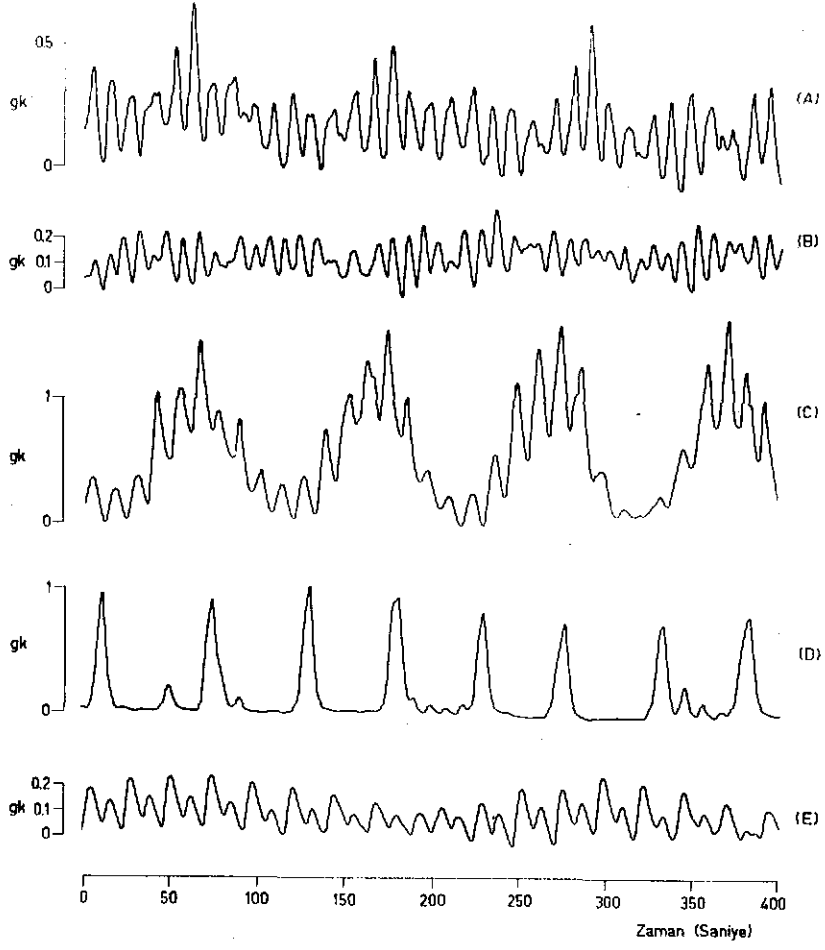
3.1.2. Mide

A. Spontane Aktivite

Midenin spontane aktivitesini gözlemek üzere 30 dişi kobay kullanılmıştır. Preparatlar midenin corpus ve antrum bölgelerinden izole edilmişlerdir. Corpus preparatlarının genel olarak sisteme takıldıktan sonra 3 saat kadar, antrum preparatlarının ise daha uzun süre (8-10 saat) aktivite gösterdiği izlenmiştir. Yaklaşık 300 saatlik gözlem sonucu, denemeler süresince ortaya çıkan 5 tipik spontane aktivite özsekli, şekil 3.4 de sunulmuştur. Şekil 3.4 A ve B de verilen özsekiller modülasyon türündedir ve denemelerimizde sıklıkla (%50 oranında) rastlanan spontane aktivite tipi olmuştur. Şekil 3.4 C de karmaşık bir ritm ve şekil 3.4 D de periyodu 60 saniye olan bir aktivite örneği verilmiştir. Şekil 3.4 E de



Şekil 3.2. Uterusun şekil 3.1 deki spontane titreşimlerinden hesaplanan güç spektrumları.



Şekil 3.4. Midenin spontane aktivitesinin bes tipik özsekli.

ise periyotları 10 saniye ve 20 saniye olan bir özsekil sunulmuştur.

B. Güç Spektrumları

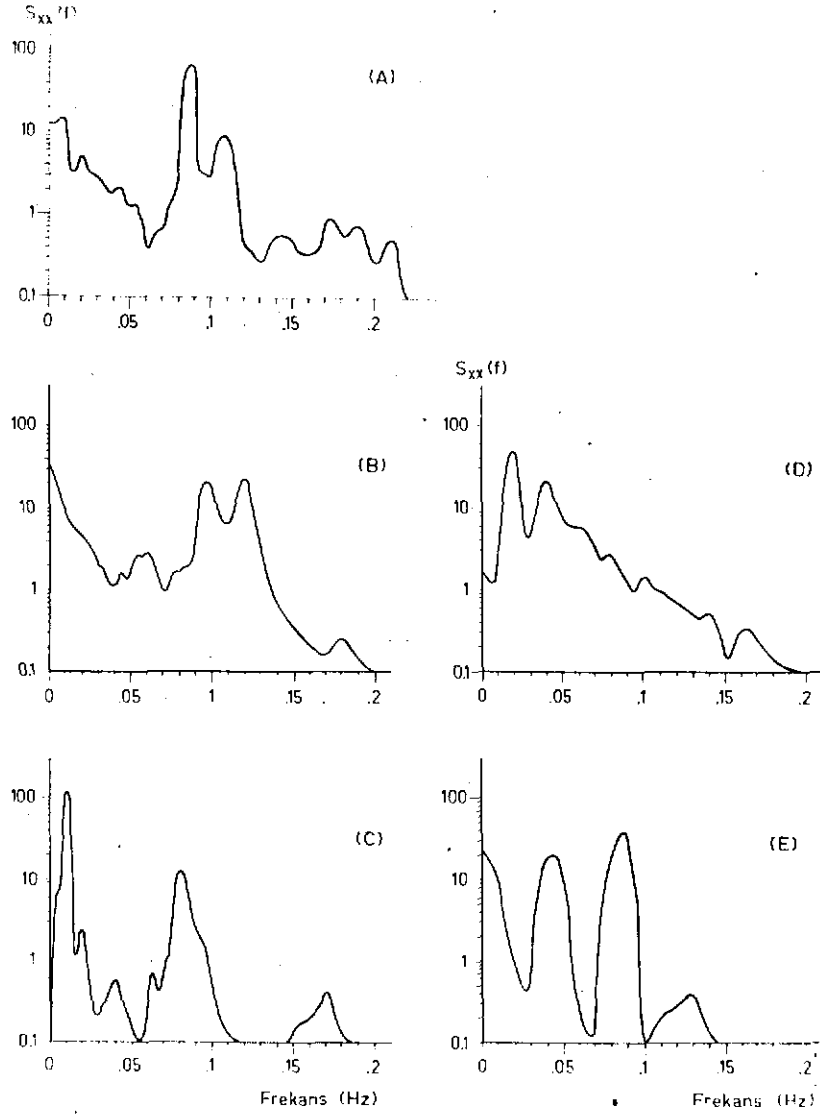
Şekil 3.4 de verilmiş olan midenin spontane aktivite özsekillerinden Zaman Dizileri Analizi Yöntemi ile hesaplanan güç spektrumları şekil 3.5 de sunulmuştur. Şekil 3.5 A da 0.09 Hz ve 0.11 Hz de belirgin iki zirve gözlenmiştir. 0.14 Hz ve daha yüksek frekanslarda düşük genlikli zirveler görülmüştür. Bu durum genellikle diğer bütün mide preparatlarında gözlenmektedir. Şekil 3.5 B de 0.06 Hz, 0.10 Hz ve 0.12 Hz de zirveler elde edilmiştir. Şekil 3.5 C de ise 0.01 Hz, 0.04 Hz, 0.08 Hz ve 0.17 Hz de zirveler gözlenmiştir. Şekil 3.5 D de 0.02 Hz ve 0.04 Hz de iki zirve görülmüştür. Şekil 3.5 E de ise 0.04 Hz 0.09 Hz ve 0.13 Hz de zirveler ortaya çıkmış, 0.09 Hz deki zirve 0.04 Hz deki zirveden daha kuvvetli olarak gözlenmiştir. 28 Adet güç spektrumundan yapılan histogramda (şekil 3.6) ise 0.01-0.02 Hz, 0.06 Hz, 0.08-0.10 Hz, 0.14 Hz, 0.18 Hz ve daha yüksek frekanslarda da zirveler görülmektedir.

3.2. Uterus ve Mideden Kaydedilen Pasif Gerilme Cevapları ve Bunlardan Hesaplanan Frekans Karakteristikleri

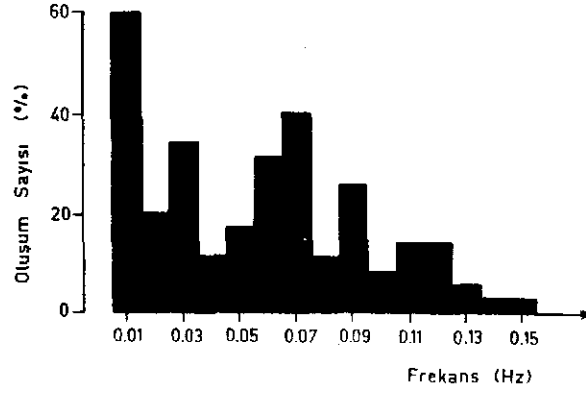
3.2.1. Uterus

A. Pasif Gerilme Cevapları

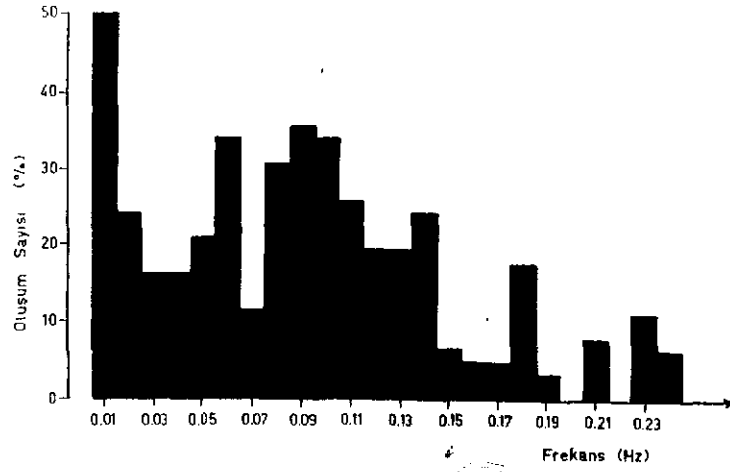
Bu çalışmada 15 kobaydan izole edilen sağ ve sol uterus preparatlarına, gereçler ve yöntemler bölümünde açıklanan deneme sistemi kullanılarak, adım fonksiyonu şeklinde mekanik gerilme uygulanmış ve pasif gerilme



Şekil 3.5. Midenin şekil 3.4 deki spontane titreşimlerinden hesaplanan güç spektrumları.



Şekil 3.3. Uterusun güç spektrumlarından çizilen histogram.



Şekil 3.6. Midenin güç spektrumlarından çizilen histogram.

cevapları alınmıştır. Uygulanan adım fonksiyonu 100 saniye sürmektedir. Uterusda ölçülen dört tipik pasif gerilme cevabı şekil 3.7 de sunulmuştur. Eğrilerde absis eksenini zamanı (t), ordinat eksenini ise kuvveti (k) göstermektedir. Şekil 3.7 deki pasif gerilme cevapları ilk 4-5 saniyede ani kasılma göstermekte, 10-15 sn süren gevşemeden sonra değişik periyotlarla kasılma ve gevşemeler göstererek durgun hale geçmektedir.

B. Frekans Karakteristikleri

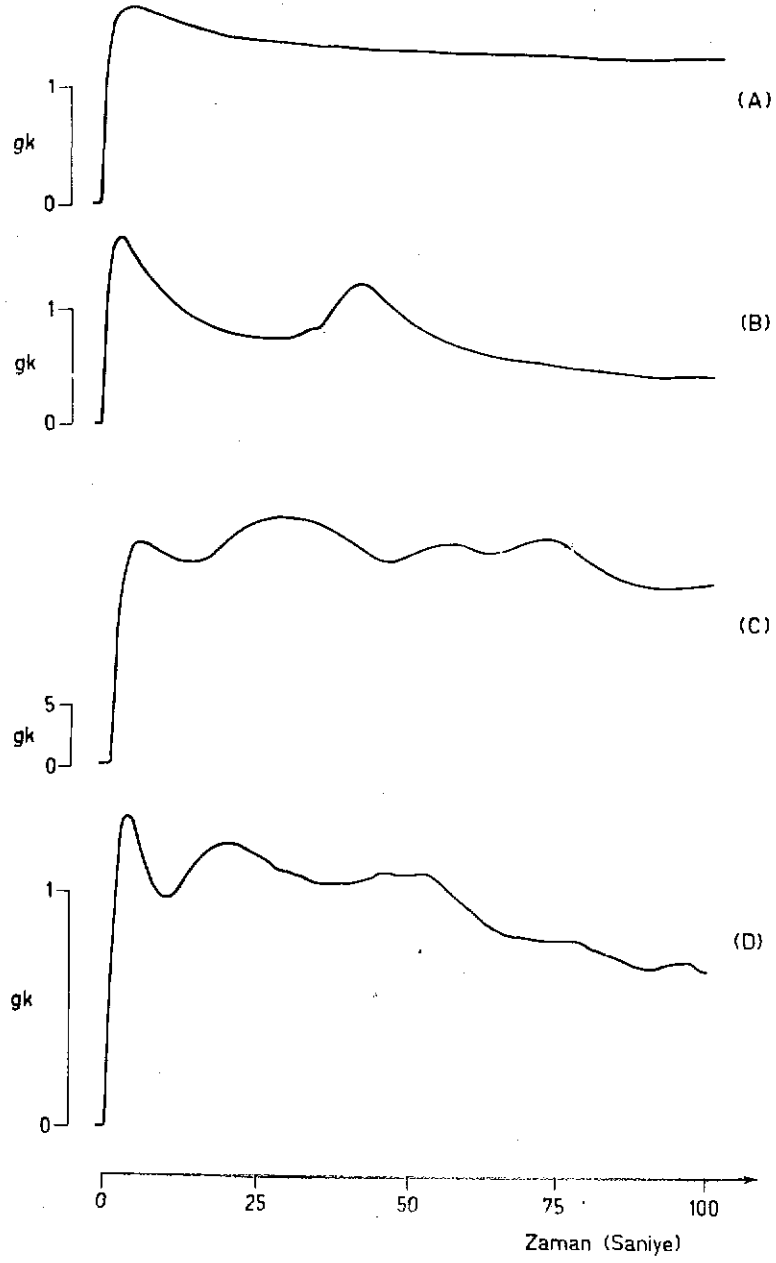
Şekil 3.7 de verilen uterusun pasif gerilme cevaplarına, Zamansal Cevap Frekans Karakteristikleri Yöntemi (ZCFK-Yöntemi) uygulanarak elde edilen genlik frekans karakteristikleri şekil 3.8 de sunulmuştur. Absis ekseninde giriş frekansı (f) logaritmik olarak, ordinat ekseninde ise, 0 Hz deki kasılma (kontraksiyon) kuvveti 1 olmak üzere ($20 \log 1=0$) normalize edilmiş kasılma kuvveti değerleri desibel cinsinden verilmektedir. Şekil 3.8 deki frekans karakteristikleri eğrilerinden görüldüğü gibi, üç frekans bandında belirgin zirveler ortaya çıkmıştır. Bu bantlar 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz lerdir. Tablo I de şekil 3.8 deki eğrilerde görülen zirvelere karşı gelen frekanslar açıklanmıştır.

şekil 3.8

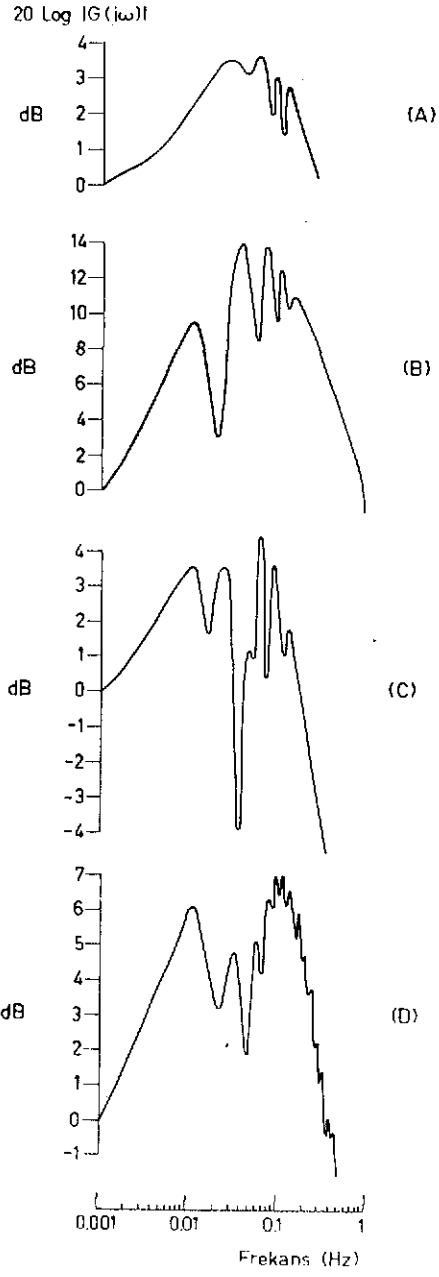
FREKANS

A	0.03 Hz	0.06 Hz	0.09 Hz, 0.13 Hz
B	0.01 Hz	0.04 Hz, 0.07 Hz	0.1 Hz
C	0.01 Hz, 0.02 Hz	0.06 Hz	0.08 Hz, 0.11 Hz
D	0.01 Hz, 0.03 Hz	0.06 Hz	0.2 Hz

TABLO I



Şekil 3.7. Uterusun mekanik adım fonksiyonu şeklinde uygulanan gerilmeye verdiği pasif gerilme cevapları.



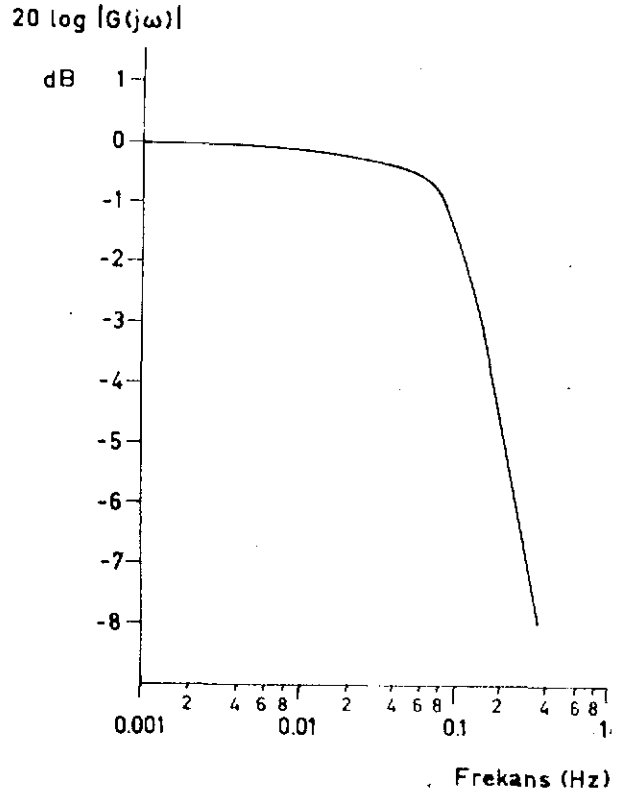
Şekil 3.8. Uterusun şekil 3.7 de sunulan pasif gerilme cevaplarından hesaplanan genlik frekans karakteristikleri.

Şekil 3.8 A da 0.03 Hz, 0.06 Hz, 0.09 Hz ve 0.13 Hz lerde 4 zirve ortaya çıkmıştır. Şekil 3.8 B de yaklaşık 0.01 Hz, 0.04 Hz, 0.07 Hz ve 0.1 Hz lerde zirveler gözlenmiştir. Şekil 3.8 C de zirveler 0.01 Hz, 0.02 Hz, 0.06 Hz, 0.08 Hz ve 0.11 Hz lerde görülmektedir. Şekil 3.8 D de ise yaklaşık 0.01 Hz, 0.03 Hz lerdeki zirvelerin yanısıra ve yaklaşık 0.06 0.2 Hz de bir bant ortaya çıkmıştır. 42 Adet frekans karakteristiklerinden hesaplanan histogram (şekil 3.10) zirvelerin üç belirli frekans bandında toplandığını kanıtlamaktadır. Zirvelerin genlikleri deneme süresince değişmektedir. Bütün denemeler süresince, yüksek frekans bandındaki zirveler gerçek değerlerinden daha düşük genlikte kaydedilmiştir. Bunun nedeni de pasif gerilme cevaplarını büyüttüğümüz amplifikatörün filtresinden gelmektedir. Şekil 3.9 da SCHWARZER DC amplifikatörünün filtre karakteristiği verilmiştir. Görüldüğü gibi filtre 0.06 Hz ve daha yüksek frekanslarda genliği oldukça azaltmaktadır.

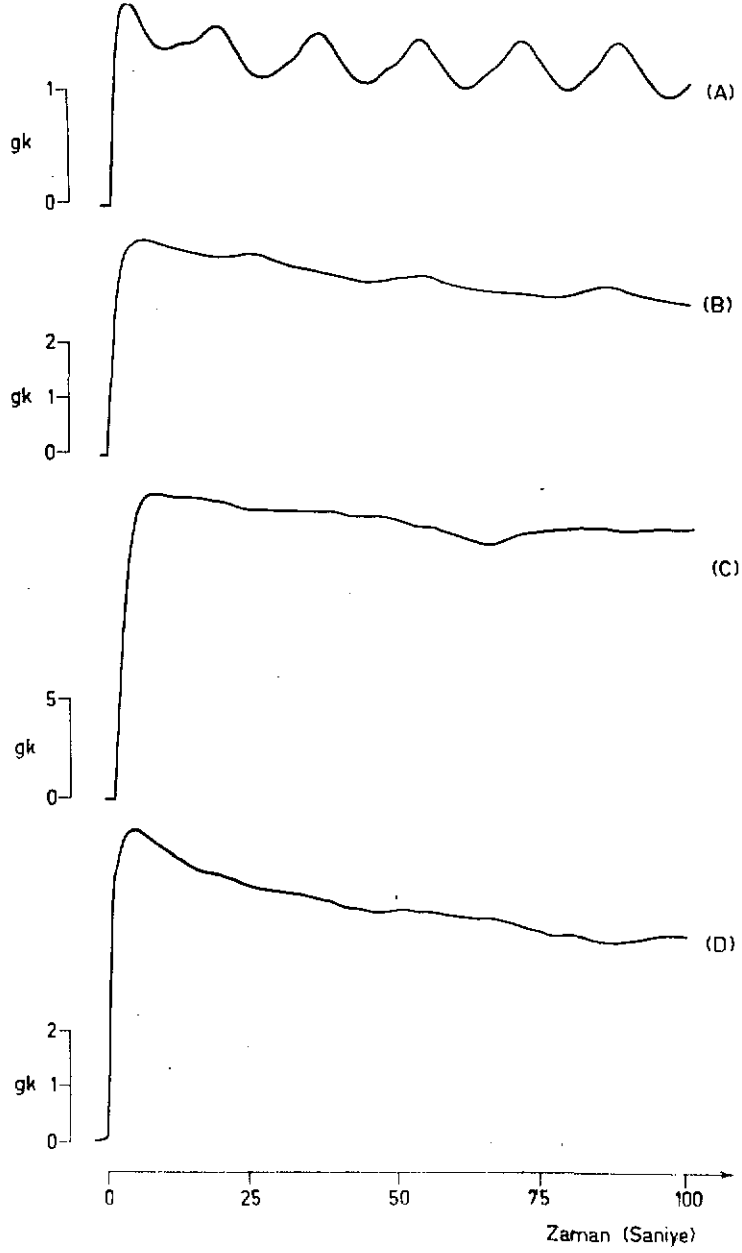
3.2.2. Mide

A. Pasif Gerilme Cevapları

Şekil 3.11 de sunulan eğriler, midenin corpus ve antrum bölgelerinden izole edilen preparatlara adım fonksiyonu şeklinde uygulanan mekanik gerilime alınan pasif gerilme cevaplarından örnekleri göstermektedir. Denemelerde 10 dişi kobaydan izole edilen preparatlar kullanılmıştır. Adım fonksiyonu 100 saniye sürelidir. Eğrilerde abis eksenini zamanı (t), ordinat eksenini ise kuvvet (k) göstermektedir. Şekil 3.11 de sunulan 4 tipik pasif gerilme cevabı ilk 4-5 saniyede ani kasılma ve bunu takiben 10-15 saniyede gevşeme göstermekte ve 60 saniyede durgun hale geçmektedir.



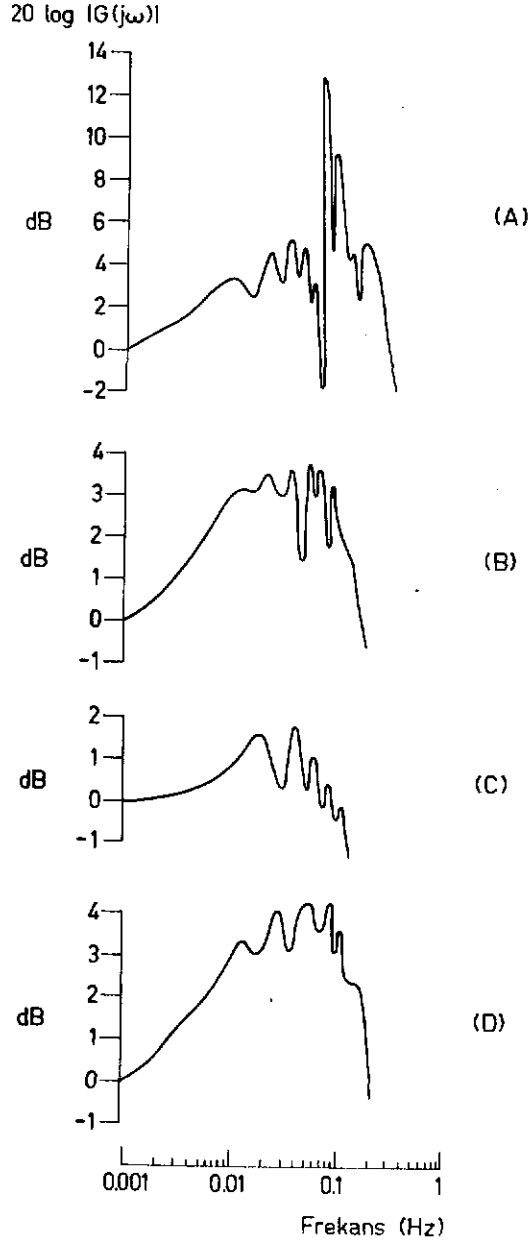
Şekil 3.9. SCHWARZER DC amplifikatörü
filtresinin frekans karak-
teristiği.



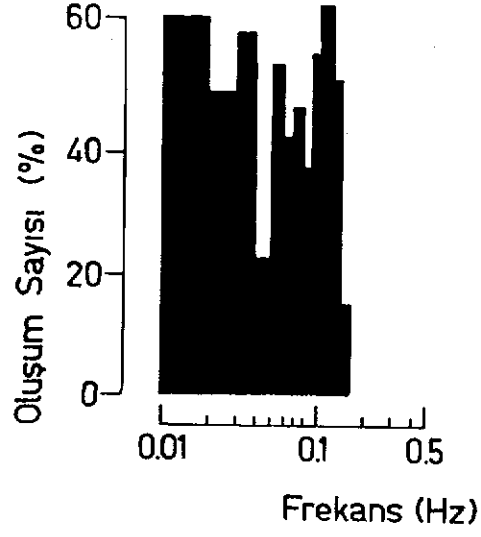
Şekil 3.11. Midenin mekanik adım fonksiyonu şeklinde uygulanan gerilmeye verdiği pasif gerilme cevapları.

B. Frekans Karakteristikleri

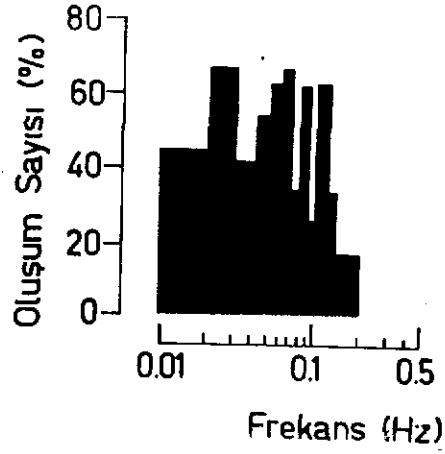
Midenin genlik frekans karakteristikleri, şekil 3.11 de verilen pasif gerilme cevaplarına Zamansal Cevap Frekans Karakteristikleri Yöntemi (ZCFK-Yöntemi) uygulanarak elde edilmiştir. Hesaplanan frekans karakteristikleri şekil 3.12 de sunulmuştur. Bu eğrilerde absis eksenini giriş frekansını (f) logaritmik olarak, ordinat eksenini ise kasılma kuvvetini (k) desibel cinsinden logaritmik olarak göstermektedir. Eğriler $20 \log l=0$ olacak şekilde normalize edilmişlerdir. Şekil 3.15 deki frekans karakteristikleri eğrileri incelendiği zaman üç frekans bandında zirvelerin toplandığı görülmektedir. Bu frekans bantları: 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.08-0.2 Hz dir. Bu ortak bantlara ait frekanslar Tablo II de Şekil 3.12 de ki her bir frekans karakteristiği için ayrı ayrı sunulmuştur. Yüksek frekanslarda görülen zirveler sıklıkla çok yüksek genliklerde elde edilmektedir. Şekil 3.12 A bu özelliğe tipik bir örnektir. Eğrilerin %30 u bu şekle uymaktadır. Şekil 3.12 A da 0.01 Hz, 0.02 Hz 0.04 Hz ve 0.05 Hz de belirgin zirveler görülmüştür. Buna ilave olarak 0.06 Hz ile 0.2 Hz frekansları arasında belirgin bir frekans bandı gözlenmiştir. Şekil 3.12 B de 0.008-0.04 Hz arasında, üzerinde küçük zirveler veren geniş bir bant, 0.05-0.07 Hz bandı ve 0.075-0.15 Hz yüksek frekans bandı elde edilmiştir. Bu örnekte 0.05-0.07 Hz frekans bandındaki zirve diğer bantlardaki zirvelere göre daha kuvvetli olarak gözlenmiştir. Şekil 3.12 C de 0.015 Hz, 0.035 Hz, 0.06 Hz, 0.08 Hz ve 0.11 Hz lerde zirvelerin ortaya çıktığı görülmektedir. Şekil 3.12 D de ise 0.01 Hz, yaklaşık 0.025 Hz, 0.05 Hz ve 0.08 Hz ve 0.1 Hz frekans bantlarında zirveler elde edilmiştir. Şekil 3.13 de sunulan midenin 25 adet frekans karakteristiklerinden çizilen histogramında zirveler 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.08-0.1 Hz



Sekil 3.12. Midenin şekil 3.11 de şunulan pasif gerilme cevaplarından hesaplanan genlik frekans karakteristikleri.



Şekil 3.10. Uterusun frekans karakteristikleri histogramı.



Şekil 3.13. Midenin frekans karakteristikleri histogramı.

lerde toplanmıştır. Pasif gerilme cevaplarını büyüttüğümüz amplifikatörün filtresinden (şekil 3.9) dolayı bütün denemeler süresince yüksek frekans bandındaki zirveler, gerçek değerlerinden daha düşük genlikte kaydedilmiştir.

Şekil 3.12

FREKANS

A	0.01 Hz, 0.02 Hz	0.04 Hz, 0.05 Hz	0.06-0.2 Hz
B	0.008-0.04 Hz	0.05-0.07 Hz	0.075-0.15 Hz
C	0.015 Hz	0.035, 0.06 Hz	0.08 Hz, 0.11 Hz
D	0.01 Hz, 0.025 Hz	0.05 Hz	0.08 Hz, 0.1 Hz

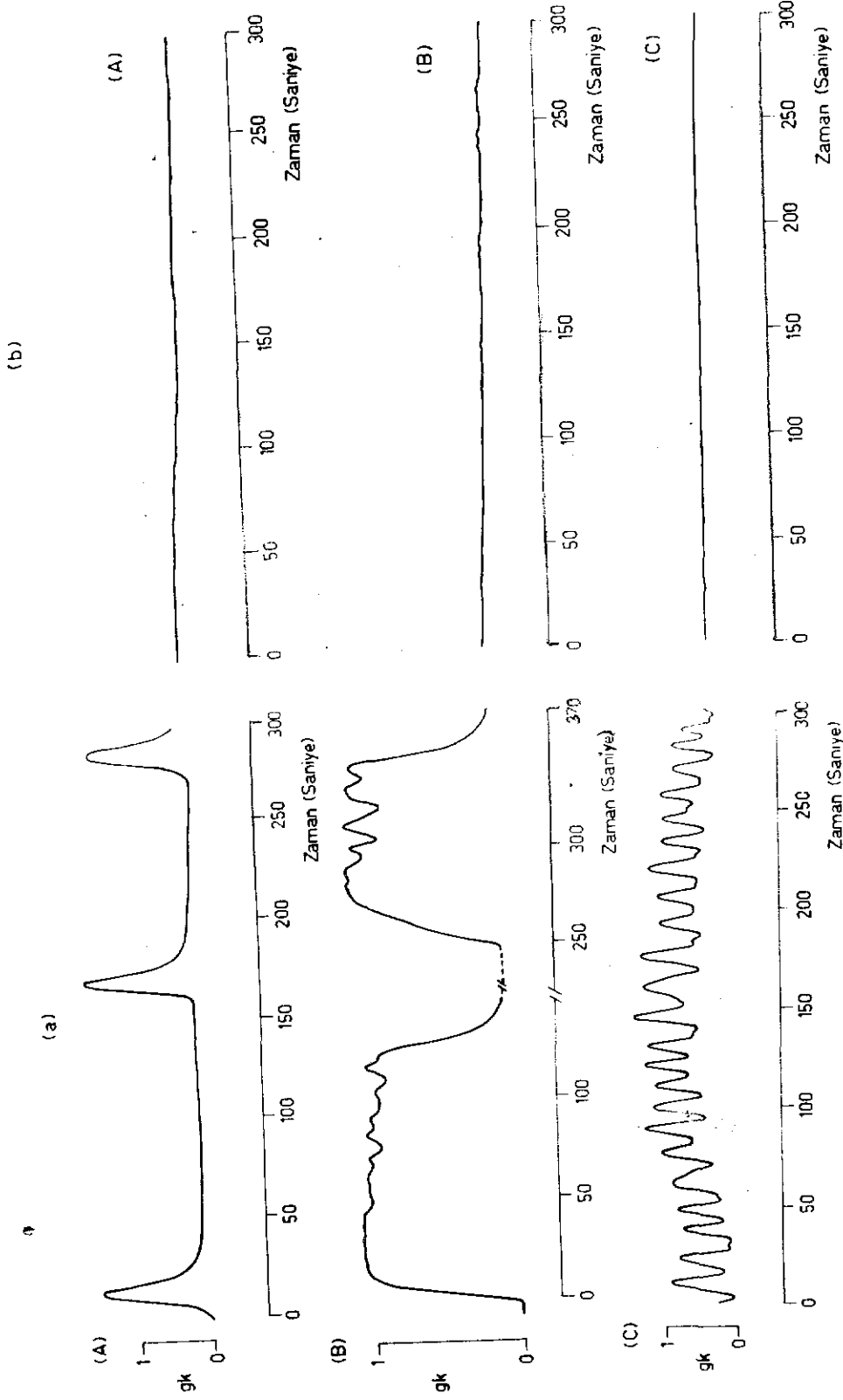
TABLO II

3.3. Kimyasal Etkenler

3.3.1. Uterus

A. Papaverin

Papaverin bilindiği gibi bir düz kas inhibitörüdür. Papaverinin düz kas spontane aktivitesine etkisini incelemek amacıyla, denemelerimizde 1.5×10^{-4} gr/ml dozunda kullanılmıştır. Denemeler 10 uterus preparatında yapılmıştır. Önce preparatların spontane aktiviteleri kaydedilmiş sonra ortama 1.5×10^{-4} gr/ml papaverin ilave edilmiştir. Bütün kayıtlarda gözle incelemeler, papaverinin uterusun spontane aktivitesine, ilk 2-3 dakika içinde çok yavaşlatıcı bir etki yaptığını daha sonraki sürede ise tamamen ortadan kaldırdığını göstermiştir. Şekil 3.14 de bu dene-



Şekil 3.14. Uterusun spontane aktivite özçekimleri:

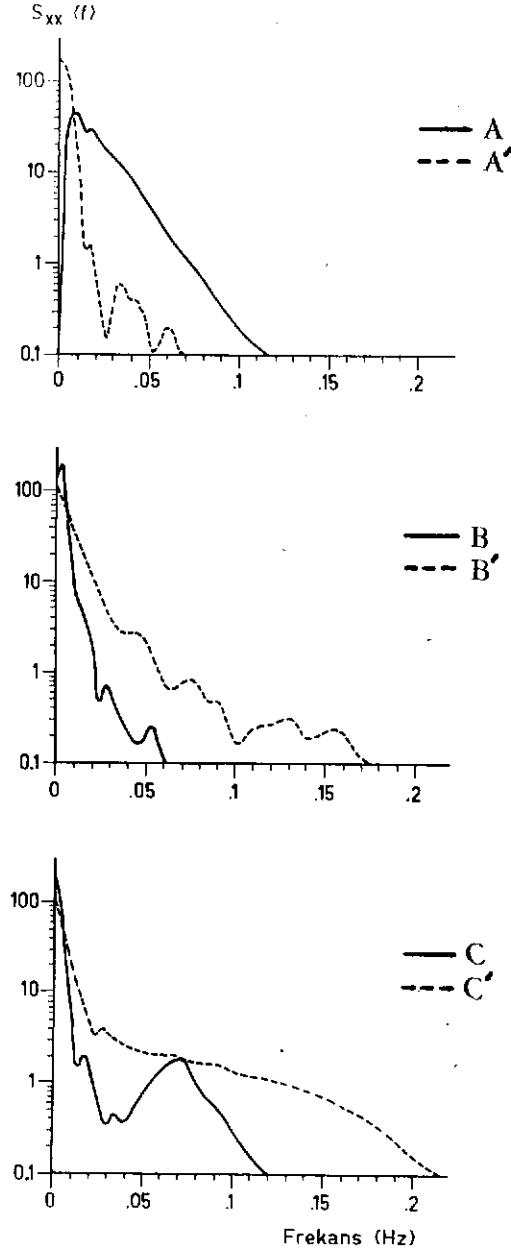
a: Normal Krebs çözeltisi.

b: Papaverin eklenmiş ortam.

melerde alınan sonuçlardan seçilmiş 3 tipik spontane aktivite özsekli sunulmuştur. Bu spontane aktivitelerin güç spektrumlarında elde edilen zirveler şekil 3.15 A da 0.01 Hz de, şekil 3.15 B de 0.003 Hz, şekil 3.15 C de ise 0.07 Hz de ortaya çıkmıştır. Krebs çözeltisine papaverin ilave edildikten sonra hesaplanan güç spektrumlarında ise bu zirvelerin ortadan kalktığı, diğer bir deyişle papaverinin bu frekanslardaki aktiviteleri inhibe ettiği görülmüştür. Şöyleki: Şekil 3.15 A da görülen 0.01 Hz deki zirve papaverin sonrası hesaplanan güç spektrumunda (şekil 3.15 A') ortadan kalkmıştır. Buna karşılık 0.04 Hz de düşük genlikli bir zirve ortaya çıkmıştır. Diğer örneklerdeki güç spektrumlarında şekil 3.15 B ve C deki zirveler ise papaverin sonrasında ortadan kalkmış, sadece yüksek frekanslı düşük genlikli bir kaç zirve görülmüştür (şekil 3.15 B' ve C').

B. Verapamil

Verapamilin etki mekanizması Giriş ve Konunun Tanımı bölümünde açıklanmıştır. Denemelerimizde verapamilin (Isoptin) düz kas spontane aktivitesine etkisini araştırmak amacıyla 12.5×10^{-6} gr/ml dozunda kullanılmıştır. 10 Uterus preparatından, önce Krebs çözeltisinde iken spontane aktivite kaydedilmiş sonra ortama verapamil eklenerek aktiviteleri gözlenmiş ve bütün preparatlarda spontane aktiviteyi ortadan kaldırdığı görülmüştür. Bu denemelerden elde edilen 3 tipik kayıt, şekil 3.16 da ve bu aktivitelerin güç spektrumları şekil 3.17 de sunulmuştur. Görüldüğü gibi şekil 3.17 A da 0.02 Hz de elde edilen zirve verapamil eklenmiş çözeltide (şekil 3.17 A') ortadan kalkmış sadece 0.08-0.10 Hz de çok düşük genlik-

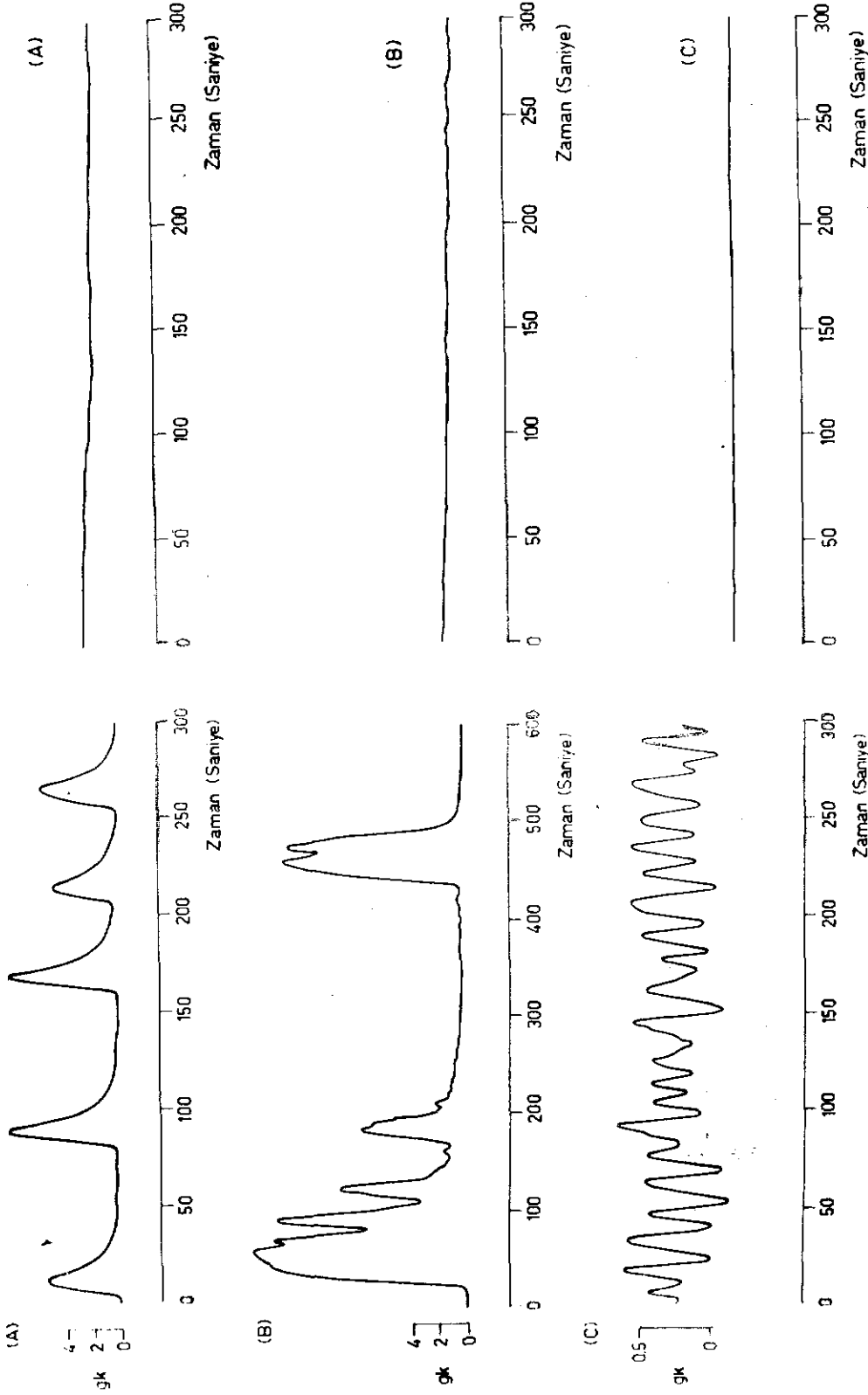


Şekil 3.15. Uterusun şekil 3.14 de sunulan spontane aktivite özsekillerinden hesaplanan güç spektrumları:

A, B, C: Normal Krebs çözeltisi.

A', B', C': Papaverin eklenmiş ortam.

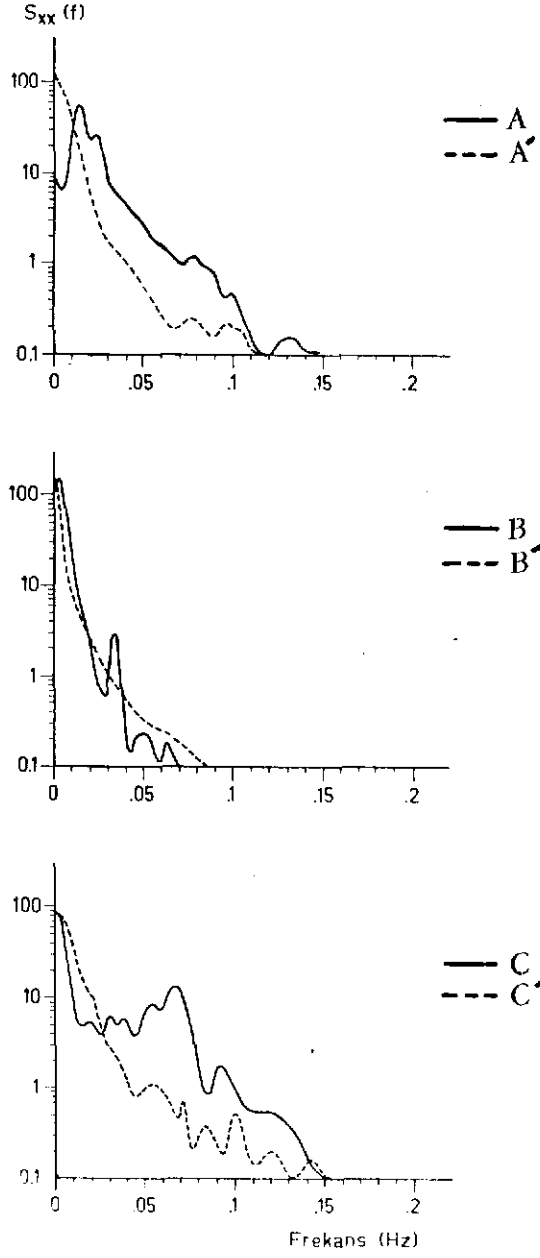
(b)



Sekil 3.16. Uterusun spontane aktivite özşekilleri:

a: Normal Krebs çözeltisi.

b: Verapamil eklenmiş ortam.



Şekil 3.17. Uterusun şekil 3.16 da sunulan spontane aktivite özsekillerinden hesaplanan güç spektrumları.

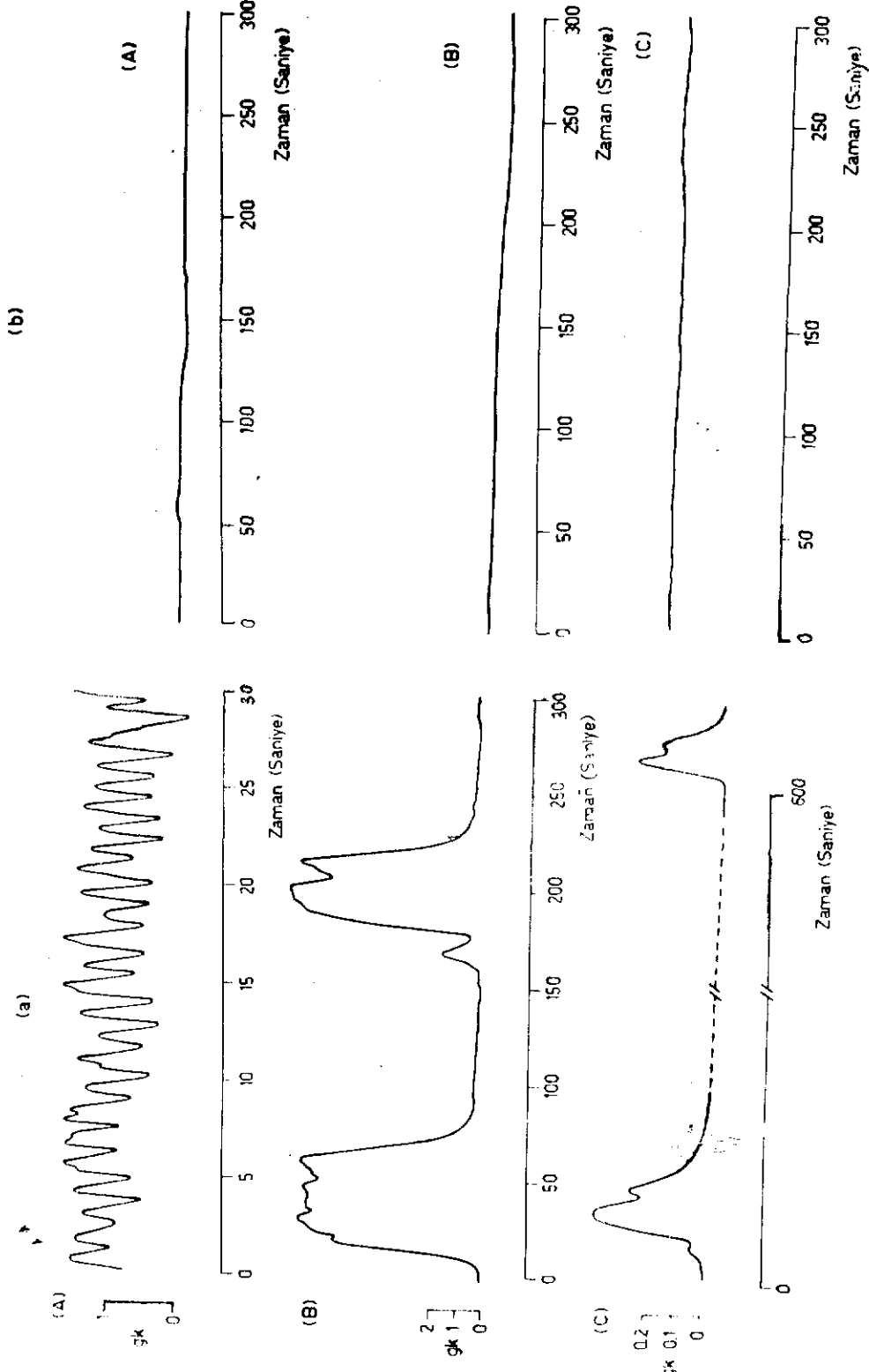
A, B, C: Normal Krebs çözeltisi.

A', B', C': Verapamil eklenmiş ortam.

te bir kaç zirve ortaya çıkmıştır. Şekil 3.17 B de 0.003 Hz ve 0.03 Hz deki zirveler verapamil sonrası güç spektrumunda (şekil 3.17 B') elde edilememiştir. Son örnekte (şekil 3.17 C) 0.06 Hz-0.09 Hz deki belirgin zirveler verapamil eklenmiş çözeltideki güç spektrumunda (şekil 3.17 C') ufak zirveler halinde ortaya çıkmıştır.

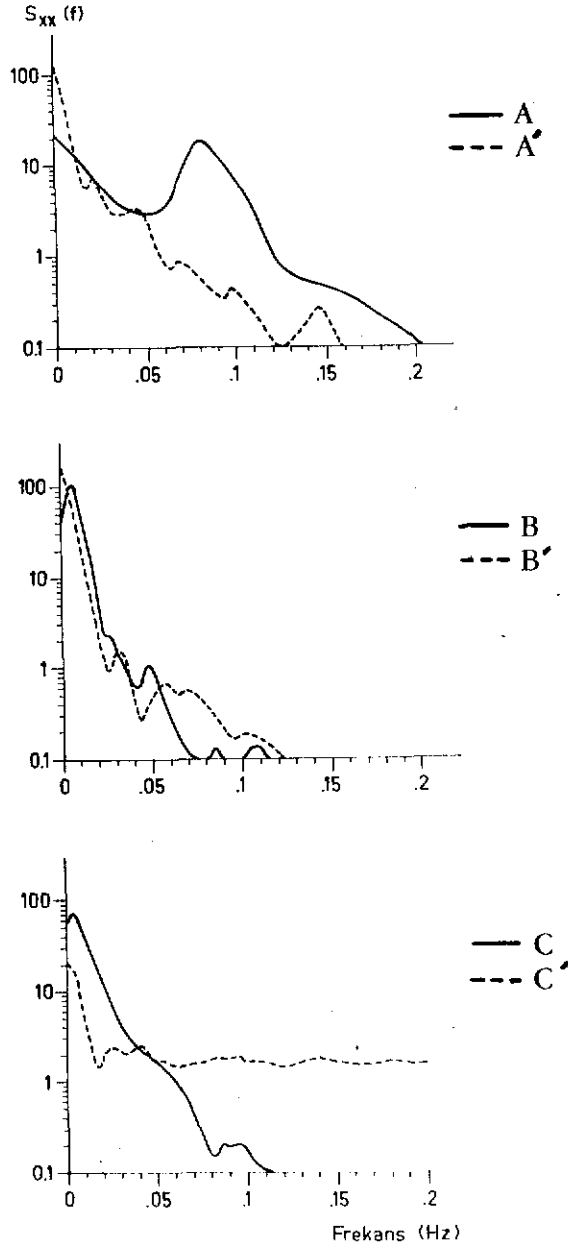
C. Kalsiyum İyonu İçermeyen Krebs Çözeltisi

Kasılmanın moleküler temelinde kalsiyum iyonlarının büyük rolü olduğu bilinmektedir. Kalsiyum kasılma mekanizmasını aktive eder. Kalsiyum iyonunun düz kas spontane aktivitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi kullanılmıştır. 12 uterus preparatında önce spontane aktivite kaydedilmiş, sonra bu preparatlar kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi içine bırakılarak aktiviteleri kaydedilmiştir. Alınan kayıtlarda, kalsiyumun spontane aktivite üzerine etkisi gözle incelemelerde derhal farkedilmiştir. Dokuz preparatda regüler olmayan aktiviteler kaydedilmiş, 3 preparatda ise normal Krebs çözeltisindeki spontane aktiviteye göre çok uzun periyotlar gösteren düşük genlikli aktiviteler gözlenmiştir. Şekil 3.18 de bu bölümle ilgili deneylerden 3 tipik örnek sunulmuştur. Normal Krebs çözeltisindeki spontane aktivite güç spektrumlarında ortaya çıkan 0.08 Hz (şekil 3.19 A), 0.01 Hz ve 0.05 Hz de (şekil 3.19 B) 0.003 Hz deki (şekil 3.19 C) zirveler, preparatların kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi içindeyken ölçülen aktivitelerinden hesaplanan güç spektrumlarında (şekil 3.19 A' B' C') elde edilememiştir. Ancak, ufak genlikli zirveler gözlenmiştir.



Şekil 3.18. Uterusun spontane aktivite özsekimleri:

- a: Normal Krebs çözeltisi.
- b: Kalsiyum iyonu içermeyen ortam.



Şekil 3.19. Uterusun şekil 3.18 de sunulan spontane aktivite özşekillerinden hesaplanan güç spektrumları:

A, B, C: Normal Krebs çözeltisi.

A', B', C': Kalsiyum iyonu içermeyen ortam.

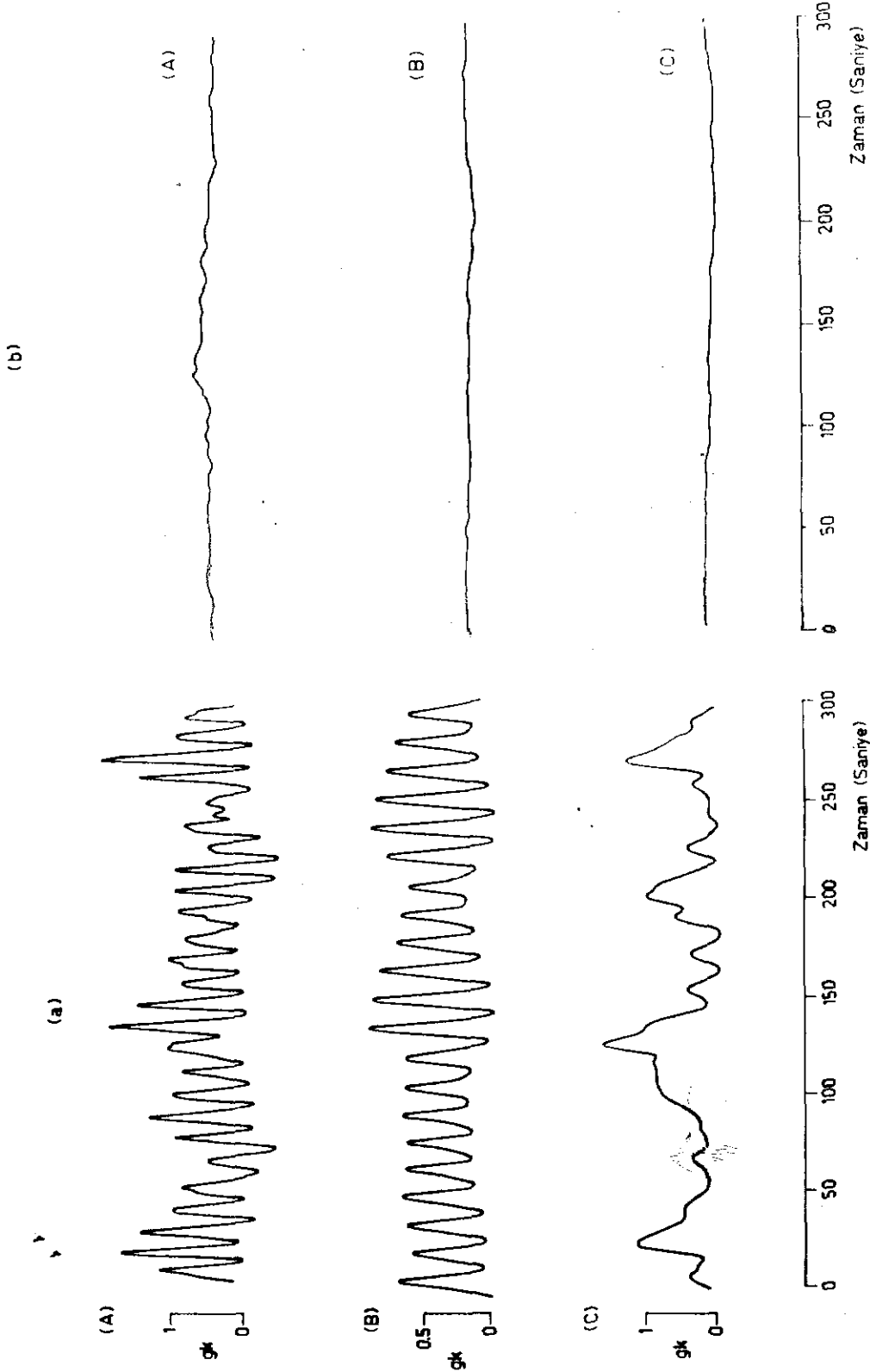
3.3.2. Mide

A. Papaverin

Bu bölümde midenin spontane aktivitesi üzerinde papaverinin etkisini ölçmek amacıyla 10 deneme yapılmıştır. Midenin corpus ve antrum bölgelerinden izole edilen preparatların, önce normal Krebs çözeltisinde iken spontane aktiviteleri kaydedilmiş, daha sonra ortama 1.5×10^{-4} gr/ml dozunda papaverin ilave edilmiş, bu koşulda aktivitenin kaybolduğu gözlenmiştir. Normal Krebs çözeltisinde ve papaverinli ortamda kaydedilen tipik spontane aktivite özsekileri şekil 3.20 de ve bu aktivitelerden hesaplanan güç spektrumları şekil 3.21 de sunulmuştur. Görüldüğü gibi bu güç spektrumlarında: şekil 3.21 A da, 0.09 Hz ve 0.11 Hz ile 0.14 Hz ve daha yüksek frekanslarda düşük genlikli zirveler gözlenmiştir. Şekil 3.21 B de 0.07 ve 0.14 Hz de şekil 3.21 C de 0.01 Hz de zirveler elde edilmiştir. Şekil 3.21 A', B', C', de ise preparatlar papaverin eklenmiş Krebs çözeltisi içerisinde iken alınan kayıtlardan hesaplanan güç spektrumları verilmiştir. Bu güç spektrumları incelendiğinde, preparatlar normal Krebs çözeltisi içinde iken alınan spontane aktivite kayıtlarından hesaplanan güç spektrumlarında ortaya çıkan zirvelerin elde edilemediği görülmekle birlikte, belirli frekanslara teka-bül etmeyen düşük genlikli zirveler gözlenmektedir.

B. Verapamil

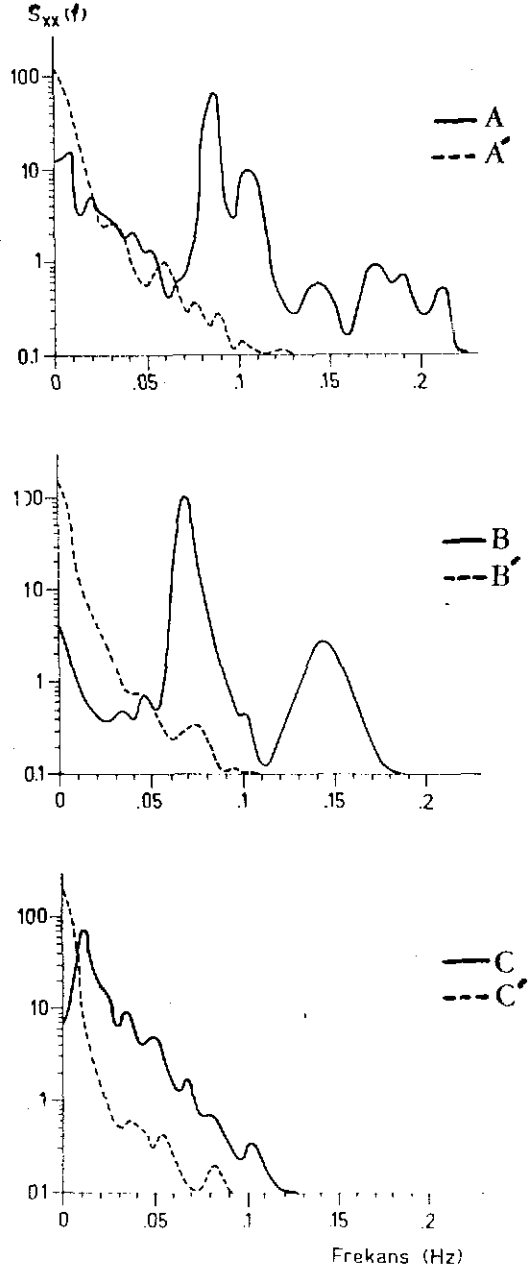
Bu bölümde 10 deneme yapılmış ve verapamilin mide spontane aktivitesine etkisi araştırılmıştır. Corpus ve antrum bölgelerinden alınan preparatlardan, önce normal Krebs çözeltisi içindeyken spontane aktivite kaydedilmiş ve tipik özseki elde edildikten sonra 12.5×10^{-6} gr/ml



Şekil 3.20. Midenin spontane aktivite özsekülleri:

a: Normal Krebs çözeltisi.

b: Papaverin eklenmiş ortam.

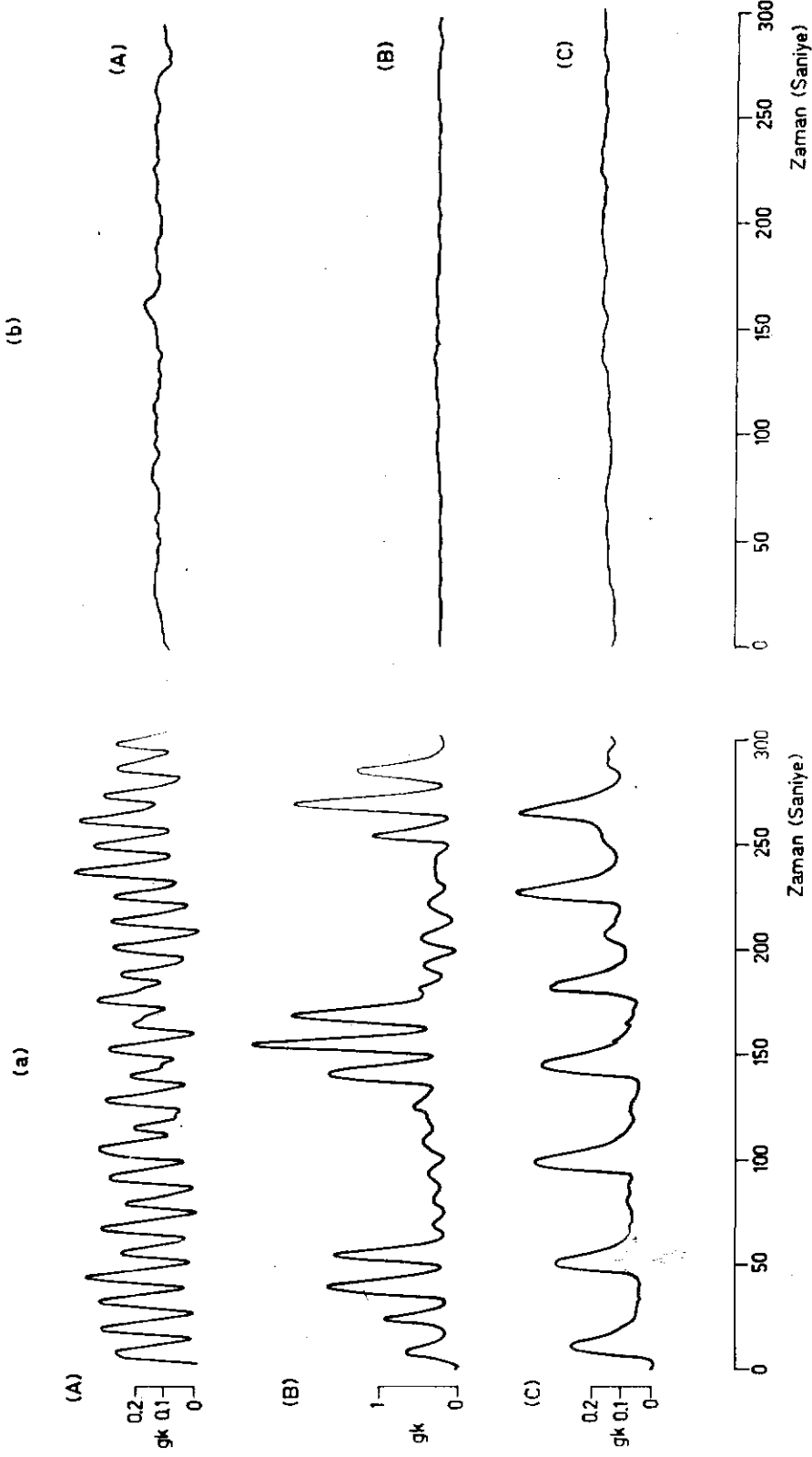


Şekil 3.21. Midenin şekil 3.20 de sunulan spontane aktivite özşekillerinden hesaplanan güç spektrumları:
A, B, C: Normal Krebs çözeltisi.
A', B', C': Papaverin eklenmiş ortam.

dozunda verapamil (Isoptin) çözeltiye eklenmiştir. Bu koşulda aktivitelerin kaybolduğu izlenmiştir. Şekil 3.22 de bu denemelerden ölçülen 3 spontane aktivite özşekli görülmektedir. Bu aktivitelerin güç spektrumları ve ortama verapamil ilave edildikten sonra alınan kayıtlardan hesaplanan güç spektrumları şekil 3.23 de sunulmuştur. Şekil 3.23 A da 0.01 Hz, 0.04 Hz, 0.08 Hz, 0.17 Hz lerde, şekil 3.23 B de 0.02 Hz, 0.05 Hz, şekil 3.23 C de 0.02 Hz ve 0.05 Hz lerde elde edilen belirgin zirveler, verapamil sonrası güç spektrumlarında (şekil 3.23 A', B', C') yüksek oranda küçülmüş ve 0.02 Hz ile 0.05 Hz civarında çok küçük genlikle birkaç zirve olarak görülebilmektedir.

C. Kalsiyum İyonu İçermeyen Krebs Çözeltisi

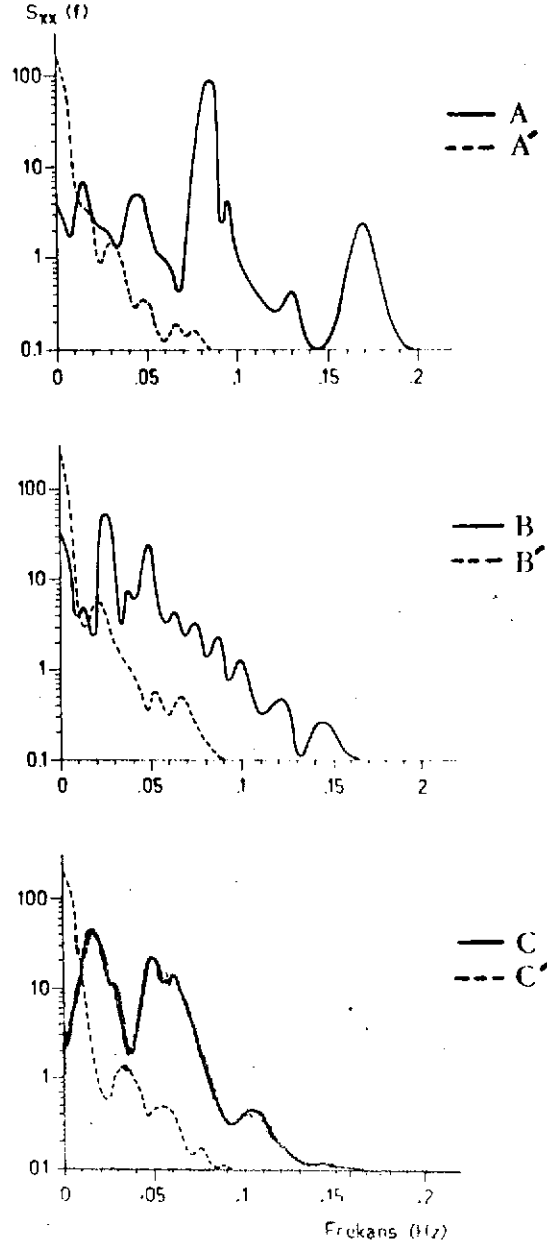
Kalsiyum iyonlarının düz kasların kasılma mekanizmasındaki rolü giriş bölümünde kısaca açıklanmıştı. Midenin spontane aktivitesine kalsiyum iyonlarının etkisini ölçmek amacıyla yapılan 10 denemeden 4 tipik spontane aktivite özşekli şekil 3.24 de verilmiştir. Preparatlar midenin corpus ve antrum bölgelerinden izole edilmişlerdir. Spontane aktivitede tipik özşekiller ortaya çıktıktan sonra kayıtlar alınmış ve preparatlar normal Krebs çözeltisinden alınarak kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi içerisine bırakılmışlardır. Her iki koşulda alınan tipik kayıtlardan (şekil 3.24) hesaplanan güç spektrumları şekil 3.25 de sunulmuştur. Denemeler süresince uzun süren gözlemler kalsiyum içermeyen ortamda midenin spontane aktivitesinin tamamen ortadan kalkmadığını göstermiştir. %40 oranında spontane aktivitenin kalsiyumsuz ortamda etkilenecek tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. %60 oranında ise kalsiyum içermeyen çözeltide preparatlar 2-3 saat bekletildikten sonra 20-40 saniyede bir



Şekil 3.22. Midenin spontane aktivite özsekülleri:

a: Normal Krebs çözeltisi.

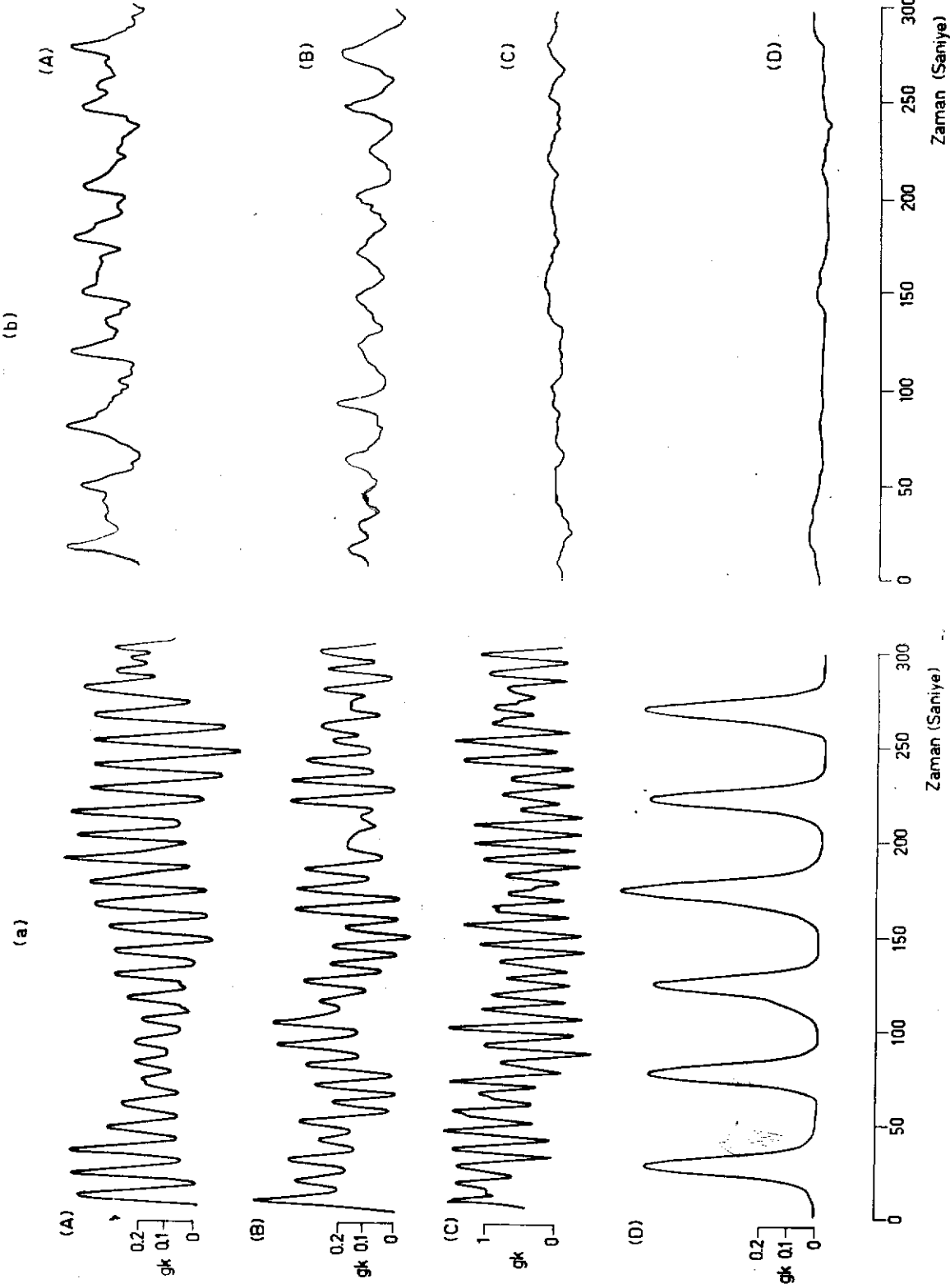
b: Verapamil eklenmiş ortam.



Sekil 3.23. Midenin şekil 3.22 de sunulan spontane aktivite özsekillerinden hesaplanan güç spektrumları:

A, B, C: Normal Krebs çözeltisi

A', B', C': Verapamil eklenmiş ortam.

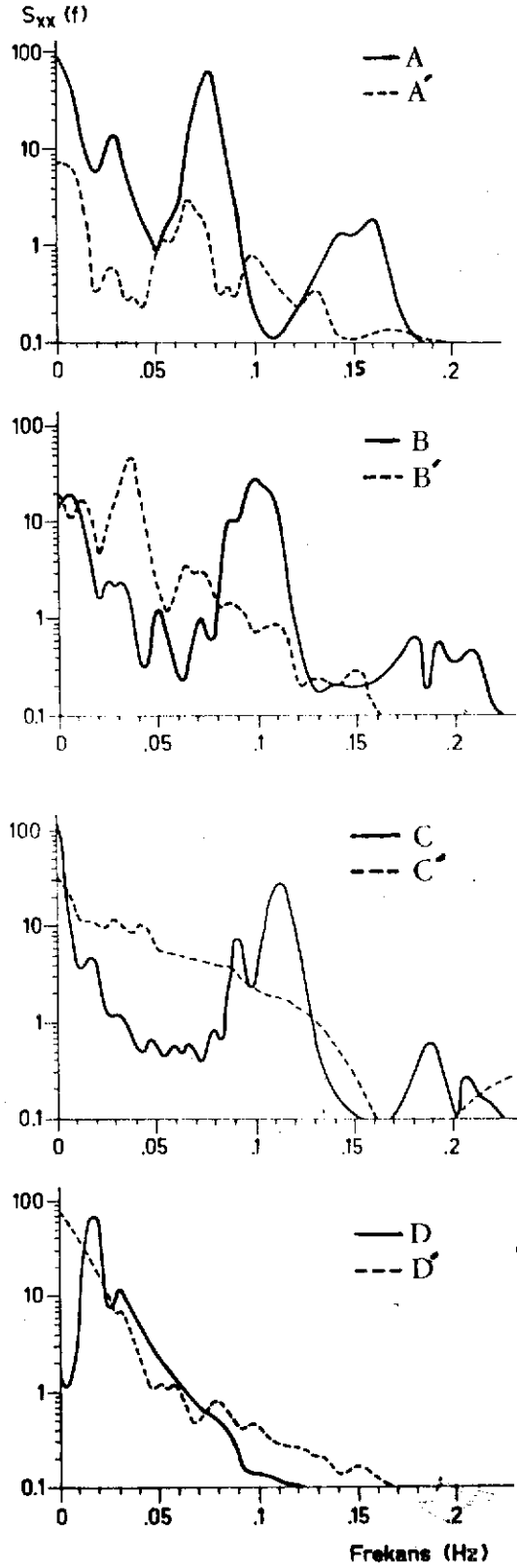


Sekil 3.24. Midenin spontane aktivite özsekili:leri:

a: Normal Krebs çözeltisi.

b: Kalsiyum iyonu içermeyen ortam.

periyodu olan aktiviteler kaydedilmiştir. Bu koşuldaki aktiviteler normal Krebs çözeltisindeki spontane aktivite özsekillerinden oldukça düşük genlikli ve farklı özşekil göstererek ortaya çıkmışlardır. Normal Krebs çözeltisindeki spontane aktivite güç spektrumları ile kalsiyumsuz ortamdaki kayıtlardan hesaplanan güç spektrumları karşılaştırıldığında frekansların değiştiği açıkça ortaya çıkmaktadır. Şekil 3.25 A da 0.03 Hz, 0.08 Hz, 0.16 Hz lerdeki zirveler şekil 3.25 A' de 0.03 Hz, 0.07 Hz ve 0.1 Hz de daha düşük genliklerle ortaya çıkmışlardır. Şekil 3.25 B de 0.01 Hz, 0.03 Hz, 0.05 Hz, 0.07 Hz ve 0.1 Hz lerdeki belirgin zirvelerin yanısıra 0.16-0.21 Hz ler arasında düşük genlikli zirveler elde edilmiştir. Kalsiyumsuz ortam güç spektrumunda ise (şekil 3.25 B') 0.04 Hz ve 0.065 Hz lerde belirgin zirveler görülmektedir. Ancak, 0.04 Hz deki zirve, preparatlar normal Krebs çözeltisi içerisinde iken alınan kayıtların güç spektrumunda ortaya çıkan 0.03 Hz deki zirveden oldukça yüksek genlikte gözlenmektedir. Şekil 3.25 C de 0.09 Hz, yaklaşık 0.12 Hz, 0.19 Hz ve 0.21 Hz frekanslarında görülen zirveler, kalsiyum sonrası güç spektrumunda şekil 3.25 C' de elde edilememiştir. Şekil 3.25 D de 0.02 Hz de ortaya çıkan zirve de kalsiyumsuz ortam güç spektrumunda gözlenememektedir.



Şekil 3.25. Midenin şekli 3.24 de sunulan spontane aktivite özsekillerinden hesaplanan güç spektrumları:
A, B, C, D: Normal Krebs çözeltisi.
A', B', C', D': Kalsiyum iyonu içermeyen ortam.

4. TARTIŞMA

Uterus ve midenin spontane aktiviteleri ile ilgili daha önce yapılmış literatürdeki çalışmalar kısmen giriş bölümünde sunulmuştur. Görüldüğü gibi bütün bu çalışmaların yorumu yalnızca gözle analiz açısından olmuştur. Burada sunduğumuz çalışmada ise, uterus ve midenin spontane aktivitelerinden elde edilen bulgular diğer araştırmacıların aynı preparatlardaki bulguları ile karşılaştırılacak ve önemli nokta olarak da spontane aktivitelerin frekans alanında analizi ortaya konulacaktır. Burada uygulanan matematiksel yöntemler Başar (1973) tarafından "Biyolojik Sistemler Analiz Programı" adı altında geliştirilmiştir. Bu programın bir bölümü olan "Zaman Dizileri Analizi Yöntemi" spontane aktivitelerin içerdiği bileşenlerin frekans bantlarını saptama olanağı verir. Böylece bu yöntemin uygulanmasıyla birden fazla frekans bileşeni kapsayan düz kas spontane aktivitesinin göz ile analiz edilmesi mümkün olmayan frekansları, kesin olarak ortaya konmaktadır. Örneğin taenia coli ve vena portanın güç spektrumları 0.01-0.03 Hz, 0.05-0.08 Hz ve 0.09-0.2 Hz, frekans bantlarını içermektedir (Eroğlu 1974). Gözle yapılan incelemelerde ancak tek bir frekans içeren spontane aktivitelerin yorumuna gidilebilmektedir. Halbuki düz kas spontane aktivite özsekillerinde birden fazla frekans bileşeni bulunmaktadır. Şekil 3.1 de uterusun şekil 3.5 de ise midenin spontane aktivite özsekillerinden tipik örnekler sunulmuştur. Bu örneklerde görüldüğü gibi tek bileşenli özsekiller olmakla birlikte birden fazla frekans bileşeni içeren karmaşık ritimler de bulunmaktadır.

4.1. Uterus ve Midenin Spontane Aktiviteleri

Literatürde bizim uterusda kaydettiğimiz spontane aktivite özsekillerine benzer aktivitelere rastlanılmıştır. Özellikle şekil 3.1 E deki özseki Golenhofen'in (1976) uterusda kaydettiği özseki uymaktadır ve denemelerimizde sıklıkla raslanılmıştır. Diamond ve Marshall (1969), Marshall ve Kroger (1973), Osa ve Katase (1975) rat myometriumundan, Szurzewski ve Bülbring (1973) kobay myometriumundan kaydettikleri değişik ritimlerdeki spontane aktivite özsekillerine bizim gözlediğimiz özsekiler benzemektedir. Denemelerimiz kobayların menstruel siklusları gözletilmeksizin sürdürülmüştür. Kaydedilen özsekiler belki de değişik devrelere göre farklı olmaktadır. Seri sitolojik simirler ile menstruel siklusun devreleri tayin edilerek özsekilerin bu açıdan da incelenmesinin mümkün olacağı kanısındayız. Nitekim bazı araştırmacılar elektriksel aktivitenin sıklık aktiviteye bağlı olarak değiştiğini kaydetmişlerdir. Talo ve Karkı (1976) rat myometriumunda estrus siklus süresince elektriksel aktivitede burst (çatlama aktivitesi) frekanslarını izlemişler, frekansın estrus siklustan metestrus siklusa doğru düştüğünü görmüşlerdir. Ayrıca, burstler arası zaman metestrus siklusunda en uzun olarak gözlenmiştir. Proestrus, estrus ve diestrus zamanlarında frekanslar fazlaca farklılık göstermemiştir. Buradan siklusa bağlı olarak, elektriksel aktivitenin değişmesinden dolayı mekanik aktivitenin özsekilerinde değişimler beklenir. Denemelerde, izole ettiğimiz preparatların bir kısmı mor renkliydi. Bu preparatlardan kaydedilen özsekilerin %80 i şekil 3.1 E deki özseki vermiştir.

Bu çalışmada araştırma konusu olan mide düz kaslarının ise sıklıkla

modülasyon tipinde aktivite verdiği gözlenmiştir (%50). Ayrıca, %15 oranında saniyede bir kasılma veren özsekiller ve %15 oranında ise, karmaşık aktiviteler kaydedilmiştir. Literatürde bu çalışmada sunduğumuz özsekillere benzer aktivitelere de rastlanılmaktadır. Tomita ve Watanabe (1973), Papasova ve Boev (1976), Golenhofen ve Lamel (1972), Berger ve Dahl (1974) gibi araştırmacıların bulguları bizim kaydettiğimiz spontane aktivite özsekillerine benzemektedir. Denemelerimizde midenin fundus, corpus ve antrum bölgelerinden preparatlar alınmış, fundus bölgesinden düzenli bir aktivite kaydedilmemiştir. Golenhofen da fundus bölgesinden izole ettiği preparattan irregüler bir aktivite, buna karşılık corpus ve antrum bölgelerinden preparatın izole edilmiş şekline bağlı olarak regüler aktivite kaydettiğini ifade etmektedir. Berger ve Dahl'ın (1974) frekansı 2-4 kontraksiyon/dakika olarak kaydettiği aktivite bizim bulgularımızda da elde edilmiştir. Bu araştırmacıların irregüler olarak tanımladıkları aktiviteyi biz karmaşık titreşimler olarak tanımladık. Ayrıca, yalnızca gözle analiz edilmiş olan bu tip aktivitelerin frekans bileşenlerini, çalışmamızda Zaman Dizileri Analizi Yöntemi sayesinde tam olarak saptayabildik. Berger ve Dahl'a (1974) göre preparatlarda kaydedilen irregüler aktivite farklı fazda kontraksiyon gösteren birkaç pacemaker'dan ileri gelebilir. Eğer X_1 ve X_2 gibi 2 pacemaker bölgesinden kayıt alınırsa iki üstüste binmiş (biri 10 saniye diğeri 20 saniye) dalga kaydedilmektedir. Fakat preparat iki pacemaker bölgesi arasında kesilecek olursa spontane aktivite devam etmekle birlikte tek frekanslıdır, 10 veya 20 saniyede birdir. İzole preparatın uzun olması koşulunda komşu pacemaker bölgeleri farklı frekanslarda kontraksiyon gösterir ve modülasyon tipi olarak tanımlayabileceğimiz

bir aktivite verir. Modülasyon tipi aktiviteye denemelerimizde de %50 oranında rastlanılmıştır (şekil 3.4 A ve B).

4.2. Uterus ve Midenin Güç Spektrumları

Düz kaslarda frekans alanında analiz, Başar'ın (1973) geliştirdiği yöntemlerin uygulanmasıyla başlamış , Başar ve grubu (1974 a ve b) tarafından kobay taenia coli ve vena portasında yapılan araştırmalar sonucu spontane aktivitede en az üç bileşenin bulunduğu ortaya konmuştur. Taenia coli ve vena portanın spontane aktivitelerinden elde edilen güç spektrumlarında ortaya çıkan frekans bantlarının tamamen birbirine uyduğu ve bu üç frekans bandının 0.01-0.03 Hz, 0.05-0.08 Hz ve 0.09-0.2 Hz arasında bulunduğu kaydedilmiştir. Kobay aortasının güç spektrumları da (Başar-Eroğlu ve Demir*, 1977) 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.08 Hz ve 0.09-0.12 Hz frekans bantlarında zirveler vermiş ve Başar ve grubunun (1974) bulgularına uyum göstermiştir. Biz bu çalışmada viseral yapılardan uterus ve mideyi seçtik. Uterusun güç spektrumlarında 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz, midenin güç spektrumlarında ise 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.08 Hz ve 0.09-0.2 Hz olmak üzere ortaya çıkan frekans bantları birbirine uyum göstermekte ve daha önce bu yöntem uygulanarak yapılan düz kas çalışmalarında belirlenen üç ana frekans bandını desteklemektedir.

Şimdiye kadar spontane aktivitelerine Zaman Dizileri Analizi Yöntemi uygulanarak değerlendirilen düz kaslardan saptanan ritmlerin frekansları Tablo III de sunulmaktadır. Bu tablodan da açıkça görüleceği gibi, Başar ve grubunun (1974 a, b) düz kaslarda tanımladıkları üç ana ritmi

*T.B.T.A.K. Projesi: TAG-352 .

FREKANSLAR

Düz Kas

Taenia Coli 0.01-0.03 Hz 0.05-0.08 Hz 0.09-0.12 Hz
(kobay)

Vena Porta 0.01-0.03 Hz 0.05-0.08 Hz 0.09-0.2 Hz
(kobay)

Aorta 0.01-0.03 Hz 0.04-0.08 Hz 0.09-0.12 Hz
(kobay)

Prescapular 0.01-0.04 Hz 0.05-0.07 Hz 0.09-0.14 Hz
Tenf yumrusu
(Dana, keçi
koyun)

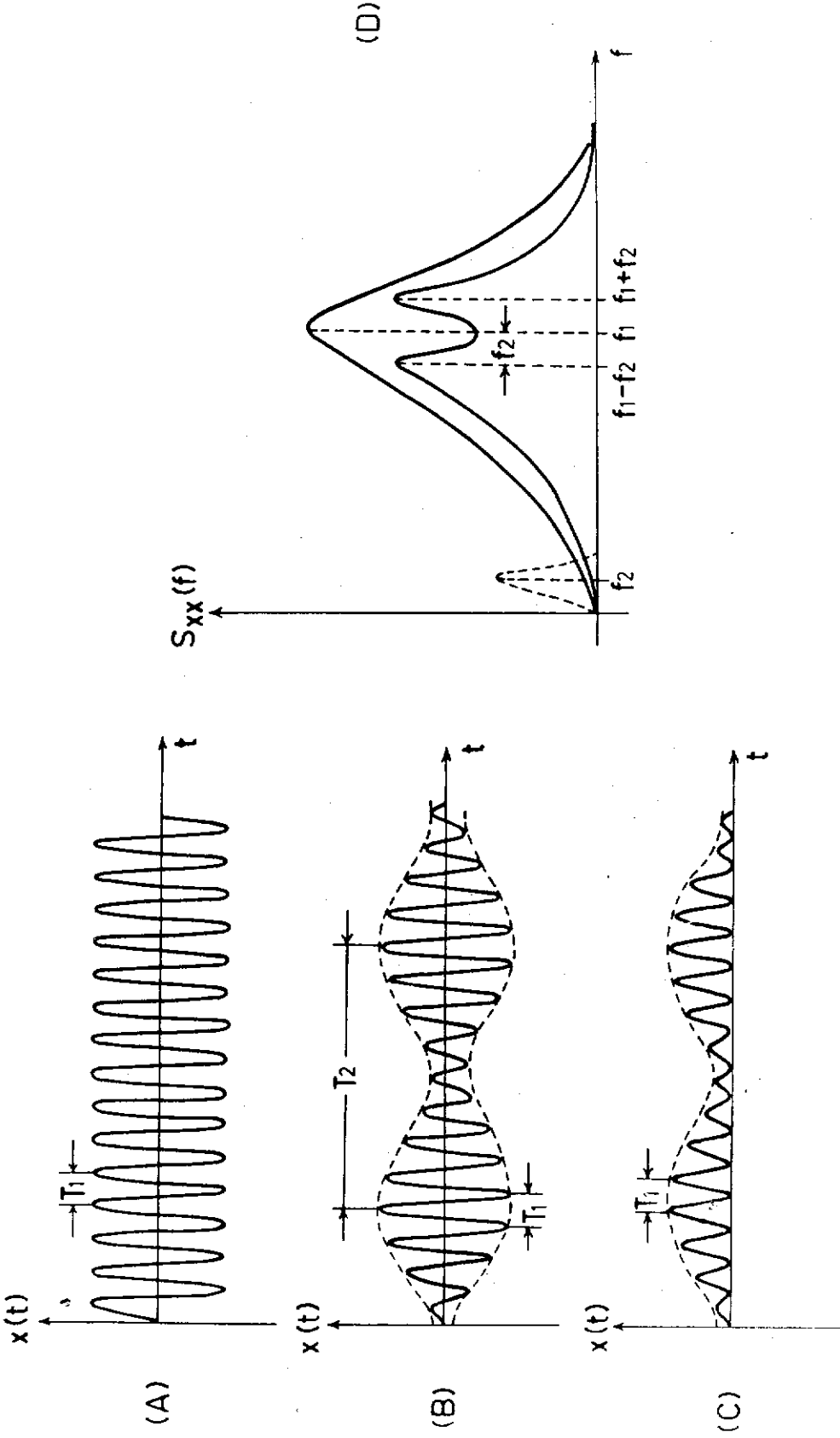
Uterus 0.01-0.03 Hz 0.04-0.07 Hz 0.09-0.12 Hz
(kobay)

Mide 0.01-0.03 Hz 0.04-0.08 Hz 0.09-0.2 Hz
(kobay)

TABLO III

(üç bileşen) biz bu çalışmamızda da yaklaşık, aynı frekans dilimlerinde olmak üzere saptayabildik.

Mide ve uterusun güç spektrumlarındaki frekans zirvelerinin aynı frekans bantlarında elde edilmiş olması bu düz kaslardaki ritmik kasılmaların aynı frekanslarda toplandığını, dolayısıyla viseral yapılardaki düz kasların aynı dinamiğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Midenin güç spektrumlarında yüksek frekanslarda (0.14-0.2 Hz) ayrıca zirveler görülmektedir. Midenin spontane aktivitesi açıklanırken %50 oranında modülasyon türü (şekil 3.4 A ve B) aktiviteye rastlandığı kaydedilmişti. Bu tür aktivitelerin güç spektrumlarında (şekil 3.5 A ve B) 0.08-0.14 Hz frekans bandındaki zirve ikiye ayrılmış olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Şekil 4.1 A da bir hipotetik hızlı ritm örneği verilmiştir. Periyodu T_1 olan bu ritmik sinyalin güç spektrumu hesaplandığında f_1 ana frekansına ($f_1 = \frac{1}{T_1}$) ait tek bir zirve (şekil 4.1 D) ortaya çıkmaktadır. Şekil 4.1 B de, hipotetik bir modülasyon türü aktivite görülmektedir. Burada hızlı ritmin periyodu T_1 , yavaş ritmin periyodu ise T_2 dir. Dolayısıyla, hızlı ritmin frekansı f_1 (taşıyıcı frekans = $\frac{1}{T_1}$) ve yavaş ritmin frekansı f_2 (taşınan frekans = $\frac{1}{T_2}$) dir. Bu B aktivitesinin güç spektrumunda (şekil 4.1 D) f_1 frekansı civarında artık tek bir zirve bulunmayıp iki yan bant ortaya çıkar. Şekilde de görüldüğü gibi bu yan bantlardan, ilkinin tepe frekansı iki sinyalin frekanslarının farkı ($f_1 - f_2$), ikincisinin tepe frekansı ise iki sinyalin frekanslarının toplamıdır ($f_1 + f_2$). Modülasyon türü aktivite her zaman simetrik olmayabilir (şekil 4.1 C). Asimetrinin derecesine göre taşınan frekansa (f_2) tekabül eden yerde bir zirve görülebilir veya görülmeyebilir. Bu nedenle güç spektrum



Şekil 4.1. Hipotetik ritm örnekleri:

- A: Saf hızlı ritm.
- B: Simetrik modülasyon türü aktivite.
- C: Asimetrik modülasyon türü aktivite.
- D: Bu aktiviteelerin güç spektrumları.

örneğinde (şekil 4.1 D) f_2 frekansına ait zirve kırık çizgi şeklinde gösterilmiştir.

Mideden alınan kayıtlardan modülasyon türü aktiviteye örnek olarak şekil 3.4 B deki özşekil sunulmuştur. Şekil 3.4 B deki zamansal cevapda hızlı ritmin periyodu (t_1) 9 saniye, ve yavaş ritmin periyodu (t_2) 95-100 saniyedir. Buradan hesaplanan frekanslar $f_1 = 0.11$ Hz $f_2 = 0.01$ Hz dir. Eğer bu aktivite, modülasyon türü bir aktivite olmasaydı güç spektrumunda 0.11 Hz frekans zirvesinde tek bir zirve elde edilecekti. Fakat modülasyon tipi aktivite olduğundan, 0.12 Hz ($f_1 + f_2 = 0.11 + 0.01$) ve 0.10 Hz de ($f_1 - f_2 = 0.11 - 0.01$) iki zirve ortaya çıkması beklenir. Şekil 3.4 B deki özşeklin güç spektrumunda (şekil 3.5 B)da 0.12 ve 0.10 Hz lerdeki zirveler açıkça görülmektedir. Ayrıca, "gerek mide, gerekse uterusun güç spektrumlarında ortaya çıkan zirveler kasılma özşekillerinin gerçek periyodik elementleri midir yoksa birbirlerinin harmonik bileşenleri midir" sorusunun cevabı Başar ve grubu 1974 (a) ve Başar (1976) çalışmasında uzun uzun tartışılıp, bu eğrilerin harmonik bileşen olmayıp gerçek periyodik element oldukları açıklanmıştır. O nedenle burada tekrar bu konunun tartışmasını yapamayacağız.

Bizim bu çalışmada saptadığımız ritimleri, spontane aktivite bölümünde üzerinde durduğumuz gibi, diğer araştırmacılar tek tek frekanslar halinde ortaya koymuşlardır. Midede Golenhofen (1970) 0.01 Hz ve 0.05 Hz, Tomita ve Watanabe (1973) 0.03 Hz, Golenhofen ve Wegner (1975) 0.03 Hz ve 0.06 Hz, Papasova ve Boew (1976) 0.06 Hz lerde, uterusu ise Diamond (1973) 0.01 Hz, Szurzewski ve Bülbring (1973) 0.05 Hz, Csapo ve

Kuriyama (1963) 0.01 Hz lerde aktiviteler kaydetmişlerdir. Fakat, daha evvelki bölümlerde de üzerinde durduğumuz gibi, bütün bu araştırmacıların tek olarak buldukları frekansları biz bir arada, üç bileşen halinde gösterebildik.

4.3. Uterus ve Midenin Pasif Gerilme Cevapları ve Frekans Karakteristikleri:

Şekil 3.7 de uterusun, şekil 3.11 de midenin pasif gerilme cevaplarında görüldüğü gibi bu düz kaslar adım fonksiyonu şeklinde uygulanan mekanik gerilime ani bir kasılma ile cevap vermektedir. İlk 4-5 saniyedeki kasılmayı takiben 10-15 saniyede gevşemeden sonra değişik periyotlarla kasılma ve gevşemeler göstererek durgun hale geçmektedir. Uterus ve midenin pasif gerilme cevaplarından Zamansal Cevap Frekans Karakteristikleri Yöntemi (ZCFK-Yöntemi) uygulanarak elde edilen ortak frekans bantları 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz lerde toplanmıştır. Ayrıca, midenin frekans karakteristiklerinde 0.2 Hz civarında zirvelere rastlanılmıştır. Daha önceki çalışmalarda düz kasların frekans karakteristiklerinde açığa çıkan zirvelerin bantları, taenia colide 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.06 Hz ve 0.08-0.12 Hz, vena portada ve aortada 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.06 Hz ve 0.08-0.1 Hz olarak saptanmıştı (Eroğlu 1974, Demir 1977, Başar-Eroğlu ve grubu 1979). Görüldüğü gibi bizim bulgularımız, viseral bir düz kas olan taenia coli ve vasküler düz kas olan vena porta ile aortanın frekans karakteristiklerine uymaktadır.

Mide ve uterusun spontane aktivitelerinden hesaplanan güç spektrumlarındaki zirveler birbirlerinden bağımsız tek tek, ikisi birarada veya üçü birarada ortaya çıkmaktadır. Eroğlu'nun (1974) düz kasların spontane

aktivitelerine ilişkin çalışmasındaki yorumuna göre: Belirli kasılma özsekilleri yoktur. Değişik kasılma bileşenlerinin ve ritimlerinin deneysel şartlarda değişen kuvvet dengesine göre ortaya çıkacak düz kasılma safhaları vardır. Burada ifade edildiği gibi güç spektrumlarındaki bileşenler kuvvet dengesine göre ortaya çıkmaktadır. Uyarım sonrası pasif gerilme cevaplarından elde edilen zirveler üç ana frekans bandında görülmektedir. Demir (1977), Eroğlu'nun (1974) yorumunu genişleterek uyarım ile düz kasda kasılma safhalarının etkilendiğini, değişik kasılma bileşenlerinin dengesinin bozulduğunu ve yeni bir kuvvet dengesi kurulduğunu belirtmektedir. Bunun sonucu olarak da frekans karakteristiklerinde üç ana kasılma bileşeni her zaman ve hep aynı frekans bandında ortaya çıkmaktadır. Ancak uyarım sonrası bileşenlerin kuvveti değişmektedir. Görüleceği gibi bizim burada sunduğumuz bulgular da gerek Eroğlu'nun (1974) ve gerekse Demir'in (1977), yorumlarını doğrulamaktadır. Ayrıca, bu çalışmamızda, pasif gerilmenin spontane aktiviteyi hızlandırdığını gözlemiş bulunmaktayız. Özellikle frekans karakteristiklerinde 0.1 Hz civarında açığa çıkan zirveler, genellikle diğer frekans bantlarında açığa çıkan zirvelerden daha kuvvetli olarak ortaya çıkmaktadır. Berger ve Dahl (1974) da pasif gerilme ile aktivitenin hızlandığını kaydetmektedirler. Berger ve Dahl'a (1974) göre uzun izole edilen mide preparatlarına uygulanan pasif gerilme pacemaker hücrelerinin aktivitelerin senkronize eder ve frekansını arttırır. Uterusta Osa ve Katase'nin (1975) araştırmaları da bu bulguyu desteklemektedir.

4.4. Uterus ve Midenin Spontane Titreşimleri Üzerine Kimyasal Etkenlerin Etkileri ve Karşılaştırılması

Sağ ve sol uterusdan ile midenin corpus ve antrum bölgelerinden olmak üzere izole edilen preparatlara kimyasal etken uygulanırken , papaverin (1.5×10^{-4} gr/ml), verapamil (isoptin, 12.5×10^{-6} gr/ml) veya kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltileri ile denemeler yapılmıştır. Bulgular bölümünde preparatlar önce normal Krebs çözeltisi içinde iken alınan kayıtlardan hesaplanan güç spektrumları ile, ortama verapamil ve papaverin ilave edildikten sonra veya kalsiyumsuz ortamdaki kayıtlardan hesaplanan güç spektrumları açıklanmıştır.

Uterusun normal Krebs çözeltisi içindeyken kaydedilen spontane aktivite güç spektrumlarında 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz, midenin güç spektrumlarında ise 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.08 Hz, 0.09-0.2 Hz frekans bantlarında zirveler ortaya çıkmıştır. Uterus ve mideden izole edilen bütün preparatlarda ortama verapamil veya papaverin eklendikten sonra alınan kayıtlarda gözle analiz, bu iki kimyasal etkenin uterus ve midenin spontane aktivitesini tamamen ortadan kaldırdığını göstermiştir. Söyle ki, düz çizgi denebilecek kadar hiç bir titreşim göstermeyen kayıtlar alınmıştır. Normal Krebs çözeltisine papaverin ve verapamil ilave edildikten sonra gerek mide gerekse uterus preparatlarında spontane aktivite güç spektrumlarında belirli frekanslara tekabül eden zirvelere rastlanılmamış, sadece çok düşük genlikte birkaç zirve ortaya çıkmıştır. Şekil 3.15 de uterusun normal Krebs çözeltisinde elde edilen kayıtlardan hesaplanan papaverin sonrası güç spektrumları verilmiştir. Şekil 3.15 A da 0.01 Hz deki oldukça kuvvetli olarak gözlenen zirve şekil 3.15 A' de 0.04 Hz de

çok düşük genlikte ortaya çıkmıştır. Diğer iki örnekte (şekil 3.15 B, C) hesaplanan zirveler ortama papaverin eklendikten sonra görülememiştir (şekil 3.15 B', C'). Midenin papaverin denemelerinde ise papaverin sonrası güç spektrumlarında (şekil 3.21 A', B', C',) normal Krebs çözeltisi güç spektrumlarında (şekil 3.21 A, B, C) elde edilen zirveler belirli olarak gözlenememektedir.

Uterusun verapamil (isoptin) denemelerinde, şekil 3.17 A da (Normal Krebs çözeltisi güç spektrumu) 0.02 Hz de elde edilen zirvelerin verapamil sonrası (şekil 3.17 A') ortadan kalkmakla birlikte 0.08-0.10 Hz de çok düşük genlikte birkaç zirvenin ortaya çıktığı ve şekil 3.17 C örneğindeki 0.06 Hz ve 0.09 Hz de görülen belirgin zirvelerin verapamil sonrası güç spektrumunda (şekil 3.17 C') düşük genliklerde elde edildiği görülmektedir.

Sonuç olarak verapamil ve papaverin, gerek midenin gerekse uterusun spontane aktivitelerini tamamen ortadan kaldıracak şekilde etkilemişlerdir. Literatürdeki papaverin ve verapamil ile ilgili diğer bir kısım çalışmalar da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Diamond ve Marshall (1969) rat myometriyumundan kaydettikleri 60 saniyede bir gözlenen ritmi papaverinin etkilediğini, Tashiro ve Tomita (1970) ise papaverinin uterusun spike (sivri uç) aktivitesini etkilediğini, Triner ve grubu (1970) uterusu yaptığı çalışmada papaverinin kası gevşettiğini, Fleckenstein ve grubu (1968) uterusu verapamilin depolarizasyona bağlı olarak çıkan kontraksiyonu bloke ettiğini yazmışlardır. Golenhofen ve Wegner (1975) midede (distal corpus/proksimal antrum) elektriksel aktivitenin verapamil ile etkilenecek şekilde azaldığını, Golenhofen

ve Lammel (1972) ise, midede elektriksel aktivitenin saniye ritmini (second rhtm) verapamilin bloke ettiğini kaydetmişler, ancak midede kuvvetli olan peristaltik (BOR)* ritmin verapamil ile etkilenmediğini yazmışlardır. Bizim çalışmamızda bu ritmin verapamil ile büyük ölçüde etkilendiği görülmüştür.

Uterus ve midenin kalsiyumsuz ortamda ne şekilde etkilendiğini görmek amacıyla yapılan denemelerde preparatlar önce normal Krebs çözeltisi içerisindeyken spontane aktivite kayıtları alınmıştır. Preparatlar kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi içerisinde bekletildiklerinde uterusda, alınan bütün kayıtların %75 i oranında regüler olmayan aktiviteler, %25 oranında ise spontane aktiviteye göre çok uzun periyotlar gösteren düşük genlikli aktiviteler gözlenmiştir. Bütün bu aktivitelerin frekans analizleri incelendiğinde, uterusun normal Krebs çözeltisi içerisindeyken hesaplanan güç spektrumlarında 0.01 Hz, 0.05 Hz ve 0.08 Hz lerdeki zirveler, kalsiyumsuz ortamda alınan kayıtların güç spektrumlarında (şekil 3.19) genlikleri yüksek oranda küçülmüş olarak ortaya çıkmıştır.

Mide denemelerinde ise preparatlar normal Krebs çözeltisindeyken kaydedilen aktivitelerin kalsiyumsuz ortamda denemelerin %40 ında tamamen kaybolduğu, %60 oranında ise preparatlar kalsiyumsuz ortamda 2-3 saat kadar bekletildikten sonra 20-40 saniyede bir periyodu olan aktivitelerin kaydedildiği ve bu özşekillerin normal Krebs çözeltisindeki aktivitelerden farklı özşekilde ve düşük genlikte ortaya çıktığı gözlenmiştir. Preparatlar normal Krebs çözeltisinde iken hesaplanan güç spektrumlarında (şekil 3.25 A, B, C) 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.2 Hz frekans

*BOR: Basic Organ Specific Rhythm (Organa Has Temel Ritm).

bantlarında zirveler ortaya çıkmıştır. Bu zirveler kalsiyum içermeyen ortamdaki kayıtların güç spektrum eğrilerinde (şekil 3.25 A', B', C') 0.03-0.04 Hz de görülen zirve normal Krebs çözeltisi güç spektrumlarındaki kadar kuvvetli olmasa bile gözlenebilmiştir. Kalsiyumsuz ortamda midenin 0.03-0.04 Hz deki titreşimi etkilenmemekte veya spontane aktivitede bu frekansta bir aktivite olmasa bile ortaya çıkmakta, diğer frekanslardaki aktiviteler kaydedilmemektedir. Literatürde kalsiyumsuz ortamda yapılan çalışmalarda, Golenhofen ve Wegner (1975) midede mekanik aktivitenin kaybolduğunu, Papasova ve Boev midede 20 saniyede bir görülen aktivitenin yok olduğunu, Boev, Golenhofen ve Lukonow (1976) midede aktivitenin yok olduğunu, Prosser (1974) midede kontraktıl kuvvetin azaldığını, myometriyumun spontane kontraksiyonunun kaybolduğunu kaydetmiştir. Kuriyama (1964) ise gebe rat myometriyumunda kalsiyum iyonlarının eksikliğinin kontraksiyonda azalma meydana getirdiğini, ortama kalsiyum ilavesi ile kontraksiyonların tekrar eski halini aldığını, doğum sonrası myometriyumda ise kalsiyum iyonlarının eksikliğinin daha süratli bir kontraksiyon azalmasına sebep olduğunu yazmaktadır. Yine aynı araştırmacı kalsiyum iyonlarının elektriksel aktiviteye etkisini şöyle açıklamaktadır. Dış ortamdaki kalsiyum iyonları konsantrasyonunun normal seviyenin altında olması durumunda spike (sivri uç) genliği kalsiyum konsantrasyonu ile orantılı olarak azalmaktadır. Dış ortamda kalsiyum miktarı arttırıldığında membran hiperpolarize olmakta, spike genliği yükselmektedir. Bianchi ve Shanes (1959) ise kurbağa iskelet kasında eksitasyon sırasında iç ortama geçen kalsiyumun arttığını kaydetmiş ve bundan dolayı kalsiyumun iç ortama geçişindeki artışın eksitasyon kontraksiyon olgusu (çifti) için gerekli olabileceği üzerinde durmuştur. Yukarıda

sunulan literatürden de anlaşıldığı gibi papaverin, verapamil ve kalsiyum iyonlarının düz kaslara etkisi yalnızca gözle analiz sonucu açıklanabilmektedir. Halbuki biz frekans alanında analiz ile elde edilen güç spektrumlarında bu üç kimyasal etkinin hangi frekansları etkilediğini açıkça ortaya koyabildik. Zaman Dizileri Analizi Yöntemi uygulanmasıyla bu üç kimyasal etkinin düz kaslara etkisini araştırma çalışmaları bölümümüzde sürdürülmektedir: Demir ve Tümer'in* (1979) çalışmasında taenia coli, vena porta ve aorta düz kaslarının kalsiyumsuz ortamda ve verapamil eklenmiş Krebs çözeltisindeki spontane aktiviteleri değerlendirilmektedir. Vena porta ve taenia coli verapamilli ortamda aktivitelerini kaybetmektedirler. Kalsiyum içermeyen Krebs çözeltisinde taenia coli preparatlarından regüler yavaş bir aktivite kaydedilmekte, vena portada ise aktivite gözlenmemektedir. Aorta gerek verapamil eklenmiş çözeltide gerekse kalsiyumsuz ortamda etkilenmektedir. Bölümümüzde yürütülmekte olan diğer bir çalışmada papaverinin taenia coli ve vena portanın spontane aktivitelerini etkilediği, aortanın spontane aktivitesini ise etkilemediği gözlenmiştir. Tümer'in (1978) çalışmasında ise preskapular lenf yumrularının papaverin ile etkilenişi tartışılmakta ve papaverinin lenf yumrularının spontane aktivitesini zayıflatıcı etki yaptığı kaydedilmektedir. Bölümümüzde Zaman Dizileri Analizi Yöntemi ile incelenen düz kasların papaverin veya verapamil (isoptin) eklenmiş çözeltiden veya kalsiyum iyonları içermeyen ortamdaki ölçüde etkilendiklerini göstermek amacıyla Tablo IV hazırlanmıştır. Bu tabloda düz kaslarda kasılma bileşenlerinin hangi kimyasal etken ile etkilendikleri açıkça görülmektedir.

*T.B.T.A.K Projesi: TAG-414

Düz Kas	Normal Krebs	Ca ⁺⁺ iyonu içermeyen	Verapamilli Ortam	Papaverinli Ortam
	Çözeltisi	Krebs Çözeltisi	(12.5 X 10 ⁻⁶ gr/ml)	(1.5 X 10 ⁻⁴ gr/ml)
Uterus	0.01-0.03 Hz 0.04-0.07 Hz 0.09-0.12 Hz			
Mide	0.01-0.03 Hz 0.04-0.08 Hz 0.09-0.2 Hz	0.03-0.04 Hz	0.08-0.02 Hz	
Vena Porta	0.01-0.03 Hz 0.05-0.08 Hz 0.09-0.2 Hz			
Taenia Coli	0.01-0.03 Hz 0.05-0.08 Hz 0.09-0.12 Hz	0.02-0.03 Hz 0.06-0.08 Hz 0.09-0.12 Hz		
Aorta	0.01-0.03 Hz 0.04-0.08 Hz 0.09-0.12 Hz	0.01-0.03 Hz 0.04-0.05 Hz 0.09-0.12 Hz	0.01-0.03 Hz 0.04-0.05 Hz 0.09-0.12 Hz	0.01-0.03 Hz 0.04-0.05 Hz 0.09-0.12 Hz

Tablo IV

5. SONUÇ

Bu çalışmamız oldukça kapsamlı bir araştırma dizisini içermektedir. Görüldüğü gibi uterus ve midenin önce spontane aktiviteleri kaydedilmiş sonra da bu kayıtlardan güç spektrumları hesaplanmıştır. Bu analiz bize uterus ve midenin kasılma mekanizmalarının kaç frekans bileşeninden oluştuğunu göstermiştir. Literatürde bu işlemler gözle analiz yöntemi ile yapılmakta ve bu yüzden ancak tek frekans bileşeni tanımlanabilmekte idi. Biz ise en az üç frekans bileşeninin varlığını kanıtlayabildik. Daha sonra ise pasif gerilme uygulamak suretiyle bu preparatlardan aldığımız cevaplardan frekans karakteristikleri hesaplanmıştır. Yaptığımız denemelerde güç spektrumlarında elde ettiğimiz en az üç frekans bileşenini, bazan tek tek, bazan ikisi birarada gözlemiştik. Ancak en tipik özşekillerde üç frekans zirvesi birarada gözlenmişti. Pasif gerilmenin uygulanmasından sonra hesaplanan frekans karakteristiklerinde ise bu üç bileşen her zaman ortaya çıkmıştır. Bilindiği gibi genel sistem teorisinin bir kuralına göre bir sistemin zamansal cevabındaki bütün bilgi, o sistemin frekans karakteristiğinde veya frekans karakteristiğindeki bütün bilgiler o sistemin zamansal cevabında bulunmaktadır. Güç spektrumlarında gözlediğimiz bu üç frekans bileşeninin uterus ve midenin frekans karakteristiklerinde de her zaman ortaya çıkması, bize düz kasların kasılma mekanizmasının temelini üç frekans bileşeninden oluştuğunu kesin olarak göstermektedir. Çalışmamızda frekans karakteristiklerinin hesaplanması bir başka yönden de önem taşımakta idi. Ancak bu çalışmamızın kapsamının çok geniş olması nedeniyle burada çok kısa olarak değineceğiz.

Daha önce Başar ve Weiss (1968) tarafından yapılan çalışmalarda rat koroner sisteminin ve böbreğinin frekans karakteristikleri hesaplanmış ve kan dolaşımında çok önemli rol oynayan bu iki organın frekans karakteristiklerinde 0.06 Hz ve 0.1 Hz de zirveler elde edilmişti. Bu bileşenler ile düz kaslardan (*taenia coli*, vena porta, aorta, mide ve uterus) elde edilen frekans bileşenlerinin birbirine bu derecede uyum göstermesi kan akımı otheregölasyonunun myojenik (kas) orijinli olduğunu savunan varsayımı desteklemektedir.

Ayrıca, bu çalışma ile kimyasal etkenlerin uterus ve midenin spontane aktivitelerini frekans alanında ne ölçüde etkilediğini literatürde ilk kez ortaya koymuş olduk. Çalışmalarımızda literatürde aktüel olmaları nedeniyle papaverin, verapamil ve kalsiyumsuz ortamlarda denemeler yapılmıştır. Papaverin bir düz kas inhibitörü olması, verapamilli ortam veya kalsiyumsuz ortamların ise uterus ve midenin spontane aktivitelerini azaltması nedeniyle bu kimyasal etkenler seçilmiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi kimyasal etkenlerin spontane aktiviteye etkileri literatürde sadece göz ile analiz edilerek yorumlanmıştı. Bizim uyguladığımız matematiksel yöntemler bu kimyasal etkenlerin düz kasların hangi bileşenlerini kesin olarak etkilediğini ortaya çıkarmıştır.

Uterus ve midenin spontane aktivitelerinin matematiksel analiz sonuçlarında ortaya çıkan üç ana frekans bileşeninin, daha önce frekans alanında analizleri yapılmış olan diğer düz kasların spontane aktivitelerinin bileşenlerine (0.01-0.03 Hz, 0.04-0.08 Hz, 0.09-0.2 Hz) tamamen uyum göstermesi, bir genel düz kas klasifikasyonunun yapılması için çok önemli bir adım teşkil etmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda ise bu klasifikasyonun tamamlanması için, matematiksel yöntemlerle incelenmemiş olan diğer düz kaslar ele alınıp spontane aktivitelerinin frekans alanında analizleri yapılacaktır.

6. ÖZET

Bu çalışmada, uterus ve midenin spontane aktiviteleri ve pasif gerilme cevapları kaydedilerek matematiksel yöntemler ile frekans alanında analizleri yapılmıştır. Bu analizler sonucu, spontane aktivitelerden güç spektrumları, pasif gerilme cevaplarından ise frekans karakteristikleri hesaplanmış, buradan elde edilen frekans bileşenleri, taenia coli, vena porta ve aorta düz kaslarından daha önceki çalışmalarda saptanmış olan matematiksel analiz sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca uterus ve midenin spontane aktiviteleri kaydedildikten sonra papaverin ve verapamilli ortamı ile kalsiyum iyonu içermeyen ortamda, bu düz kasların frekans alanında ne ölçüde etkilendikleri yine matematiksel yöntemler uygulanarak incelenmiştir.

Çalışmamızda deney hayvanı olarak dişi kobaydan yararlanılmıştır. Dekapite edilen kobaylardan sağ ve sol uterus ile midenin corpus ve antrum bölgelerinden izole edilen preparatlar kas banyosuna yerleştirilmiştir.

izole edilen uterus ve mide preparatlarının kaydedilen spontane aktiviteleri Zaman Dizileri Analizi Yöntemi ile analiz edilerek frekans bileşenleri saptanmıştır. Uterusun güç spektrumlarında 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz, midenin güç spektrumlarında ise 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.08 Hz ve 0.09-0.2 Hz olmak üzere frekans bantları ortaya çıkmıştır. Midenin spontane aktivitesinde %50 oranında rastlanılan modülasyon türü aktivitenin güç spektrumunda 0.08-0.14 Hz frekans

bandında bir zirve yerine iki zirve çıkmasının nedeni açıklanmıştır. Başar ve grubu (1974 a ve b) nun çalışmalarında taenia coli ve vena porta ile Başar-Eroğlu, Demir'in*(1977) çalışmalarında belirlenmiş olan aortanın güç spektrumlarındaki frekans bantlarına, uterus ve midenin güç spektrumlarından elde edilen frekans bantları tamamen uyum göstermektedir. Şimdiye kadar yapılmış olan düz kasların frekans analizleri sonuçlarını birarada görmek amacıyla bir tablo düzenlenmiştir.

Uterus ve mide düz kaslarının adım fonksiyonu şeklinde uygulanan 100 saniye süreli mekanik gerilime 4-5 saniye süren ani bir kasılma ile cevap verdiği görülmüştür. Bunu takipeden 10-15 saniyede kasın gevşediği ve yaklaşık 60 saniyede aktivitenin durgun hale geçtiği izlenmiştir. Uterus ve midenin pasif gerilme cevaplarından Zamansal Cevap Frekans Karakteristikleri Yöntemi (ZCFK-Yöntemi) uygulanarak elde edilen ortak frekans bantları 0.01-0.03 Hz, 0.04-0.07 Hz ve 0.09-0.12 Hz lerde toplanmıştır. Ayrıca midenin frekans karakteristiklerinde 0.2 Hz civarında zirvelere rastlanmıştır. Uterus ve midenin frekans karakteristiklerinde ortaya çıkan bantlar taenia coli, vena porta ve aortanın (Eroğlu 1974, Demir 1977, Başar-Eroğlu ve grubu 1979) frekans karakteristiklerinden saptanmış olan bantları desteklemektedir. Ayrıca 0.1 Hz civarında açığa çıkan zirvelerin, diğer frekans bantlarındaki zirvelerden daha kuvvetli olarak elde edilmesi pasif gerilmenin spontane aktiviteyi hızlandırdığını ortaya koymaktadır. Bu gözlem Berger ve Dahl (1974) ile Osa ve Katase'nin (1975) araştırmalarını desteklemektedir.

Uterus ve midenin izole edilen preparatlara kimyasal etken uygulanırken

*T.B.T.A.K Projesi: TAG-352.

kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisi ile, papaverin ve verapamilli ortamlarda denemeler yapılmıştır. Bu denemeler sonucu kaydedilen aktivitelerden hesaplanan güç spektrumları ile preparatların normal Krebs çözeltisi içerisindeyken alınan kayıtların güç spektrumları karşılaştırılmıştır. Bunun sonucu verapamil ve papaverinin, gerek mide gerekse uterusun spontane aktivitelerini tamamen ortadan kaldıracak şekilde etkilediği görülmüştür. Şöyleki, normal Krebs çözeltisi güç spektrumlarında üç ana frekans bandında ortaya çıkan zirveler, ortama gerek verapamil gerekse papaverin eklendikten sonraki güç spektrumlarında gözlenememiş, ancak çok düşük genlikte birkaç zirve elde edilmiştir. Literatürde papaverin ve verapamil ile ilgili çalışmalar genellikle bizim bulgularımızı desteklemektedir. Papaverin konusunda Diamond ve Marshall (1969), Tashiro ve Tomita (1970), Triner ve grubu (1970), verapamil konusunda ise Fleckenstein ve grubu (1968), Golenhofen ve Wegner (1975) ile Golenhofen ve Lammel (1972) çalışmaları örnek olarak verilebilir. Kalsiyum iyonu içermeyen Krebs çözeltisinde alınan kayıtlarda uterus preparatlarının %75 oranında regüler olmayan aktiviteler, %25 oranında ise spontane aktiviteye göre çok uzun periyotlar gösteren düşük genlikli aktiviteler gösterdiği izlenmiştir. Kalsiyumsuz ortamda alınan kayıtların güç spektrumlarında ortaya çıkan zirveler, normal Krebs çözeltisi güç spektrumlarındaki zirvelere göre, genlikleri yüksek oranda küçülmüş olarak ortaya çıkmıştır. Kuriyama (1964) da rat miyometriyumunda yaptığı araştırmada, kalsiyum iyonlarının eksikliğinin kontraksiyonda azalma meydana getirdiğini kaydetmiştir. Midenin kalsiyumsuz ortam denemelerinde ise %40 oranında spontane aktivitenin tamamen kaybolduğu, %60

oranında ise preparatlar normal Krebs çözeltisi içerisindeyken alınan kayıtlardaki spontane aktiviteye göre farklı özşekilde ve düşük genlikte aktiviteler gözlenmiştir. Normal Krebs çözeltisi güç spektrumlarında üç ana frekans bandında elde edilen zirveler, kalsiyum iyonu içermeyen kayıtların güç spektrumu eğrilerinde, 0.03-0.04 Hz de bir zirve vermiş, diğer frekanslardaki zirveler ise ortadan kalkmıştır. Midenin normal Krebs çözeltisinde iken hesaplanmış güç spektrumlarında 0.03-0.04 Hz de bir zirve elde edilmemişse dahi mide preparatı kalsiyumsuz ortama konduktan sonra hesaplanmış güç spektrumlarında 0.03-0.04 Hz de genellikle bir zirve gözlenmiştir. Kanımızca midenin 0.03-0.04 Hz deki titreşimi kalsiyumsuz ortamda etkilenmemektedir. Prosser (1974) kalsiyumsuz ortamda midede kontraktıl kuvvetin azaldığını, Boev, Golenhofen ve Lukonow (1976) aktivitenin yokolduğunu yazmışlardır. Kimyasal etken denemelerinde bölümümüzün diğer araştırma sonuçları ile birlikte viseral ve vasküler düz kasların spontane aktivitelerinin verapamil, papaverin ve kalsiyum iyonu içermeyen ortamda frekans alanında ne ölçüde etkilendiklerini görmek amacı ile bir tablo sunulmuştur.

Çalışmamızda literatürde yalnızca gözle analiz sonucu yorumlarına gidilmiş olan kimyasal etkenlerin uterus ve mide düz kaslarına etkisi frekans alanında ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak, uterus ve midenin gerek spontane aktivite gerek pasif gerilme cevaplarının frekans alanında analizleri ilk kez yapılmak suretiyle, bölümümüzde 1973 yılından beri sürdürülen genel düz kas klasifikasyonuna yönelik çalışmaların sonuca ulaşmasına büyük ölçüde katkıda bulunulmuştur.

7. KAYNAKLAR

Andaç, S.O., Erinc, E., Kandemir, N., Özen, B., Tan, O.: Tıbbi Fizyoloji. Hacettepe Üniversitesi yayınları. A21 (1977).

Axellson, J., Wahlström, B., Johansson, B., Jonsson, O.: Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of the rat portal vein, *Circulation Res.* 21, 609-618 (1967).

Başar, E.: Systemanalytische Untersuchungen zur Autoregulation des Kreislaufes. Technische Universität Hannover, Dissertation, 85 (1968).

Başar, E.: Remarks on mathematical signal processing by the brain during rhythmic neurophysiological stimulation. *Intern. J. Neuroscience* 4, 71-76 (1972 a).

Başar, E.: A study of the time and frequency characteristics of the potentials evoked in the acoustical cortex. *Kybernetik* 10, 61-64 (1972 b).

Başar, E.: Beyin sinyal iletiminin sistem teorisi. Tez, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1973).

Başar, E.: Biophysical and Physiological Systems Analysis. Reading, MA: Addison-Wesley (1976).

Başar, E.: Eroğlu, C., Urgan, P.: Time series analysis of guinea-pig taenia coli spontaneous activity. *Pflügers Arch.* 347, 19-25 (1974 a).

Başar, E., Eroğlu, C., Urgan, P.: An analysis of portal vein spontaneous contraction. *Pflügers Arch.* 352, 135-143 (1974 b).

Başar, E., Üzesmi, Ç.: The hippocampal EEG-activity and a systems analytical interpretation of averaged evoked potentials of the brain. *Kybernetik* 12, 45-54 (1972).

Başar, E., Weiss, Ch.: Analyse des Frequenzganges druckinduzierter Änderungen des Strömungswiderstandes isolierter Rattennieren. *Pflügers Arch.* 304, 121-135 (1968).

Berger, W.K., Dahl, G.P.: Pacemaker activity in the circular smooth muscle of frog stomach. *Pflügers Arch.* 351, 133-145 (1974).

Bianchi, P., Shanes, A.M.: Calcium influx in skeletal muscle at rest, during activity and during potassium contracture. *J. gen. Physiol.* 42, 803-815 (1959).

Boev, K., Golenhofen, K., Lukanow, J.: Selective suppression of phasic and tonic activation mechanisms in stomach smooth muscle. *Physiology of Smooth Muscle*. Edited by E. Bülbbring and M.F. Shuba, Raven Press, New York, 203-208 (1976).

Bülbbring, E., Kuriyama, H.: The action of catecholamines on guinea-pig taenia coli. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 265, 115-121 (1973).

Burnstock, G., Holman, M.E., Prosser, C.L.: Electrophysiology of smooth muscle. *Physiol. Rev.* 43, 482 (1963).

Casteels, R., Kuriyama, H.: Membrane potential and ionic content in pregnant and non-pregnant rat myometrium. *Jour. of Physiol.* 177, 263-287 (1965).

Csapo, A.I, Kuriyama, H.: Effects of ions and drugs on cell membrane activity and tension in the postpartum rat myometrium. *J. Physiol* 165, 575-592 (1963).

Çanga, Ş., Önder, İ.: Kadın Hastalıkları (Jinekoloji). Ankara Ün. Tıp Fakültesi yayınları. Ankara (1972).

Dahl, G.P., Berger, W.K.: Limited excitation spread and regional contraction in spontaneously active, isolated bundles of smooth muscle of frog stomach. *Pflügers Arch.* 351, 147-159 (1974).

Demir, N.: Düz kasların gerilme cevaplarının sistem teorisi ile analizi. Tez. Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1977).

Devine, C.E., Somlyo, A.V., Somlyo, A.P.: Sarcoplasmic reticulum and excitation contraction coupling in mammalian smooth muscles. *J. Cell Biology.* 52, 690-718 (1972).

Diamond, J.: Phosphorylase, calcium and cyclic AMP in smooth-muscle contraction. *Amer. Jour. of Physiol.* 225, 930-937 (1973).

Diamond, J., Marshall, J.M.: Smooth muscle relaxants: Dissociation between resting membrane potential and resting tension in rat myometrium, *J. Pharmac.* 168, 13-20 (1969).

Eroğlu, C.: Düz kaslarda spontane kasılma özşekillerinin zaman ve frekans alanlarında analizi. Tez, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1974).

Fleckenstein, A., Döring, H.J., Kammermeier, H.: Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser. *Klin. Wschr.* 46, 343-351 (1968).

Fleckenstein, A., Grün, G., Tritthart, H., Byon, K.: Uterus-Relaxation durch hochactive Ca^{++} antagonistische Hammstoffe der electromechanischen Koppelung wie Isoptin (Verapamil, Iproveratril), Substanz D600 und Segontin (Prenylamin). *Klin. Wschr.* 49, 32-41 (1971).

Golenhofen, K.: Slow rhythms in smooth muscle (Minute-Rhythm). In, E. Bülbbring (Ed.): *Smooth Muscle*. Arnold Ltd. London (1970).

Golenhofen, K.: Spontaneous activity and functional classification of mammalian smooth muscle. *Physiology of smooth muscle*. Edited by E. Bülbbring and M.F. Shuba, Raven Press, New York, 91-97 (1976).

Golenhofen, K., Lammel, E.: Selective suppression of some components of spontaneous activity in various types of smooth muscle by Iproveratril. *Pflügers Arch.* 331, 233-243 (1972).

Golenhofen, K., Wegner, H.: Spike free activation mechanism in smooth muscle of guinea-pig stomach. *Pflügers Arch.* 354, 29-37 (1975).

Guyton, A.C.: *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, Saunders (1976).

Haas, H., Haertfelder, G.: α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-hemoratryl)- γ amino-propyl]-3, 4-dimethoxyphenylac etonitryl, eine Substanz mit coronargefasser weitermden Eigenschaften. *Arz neimittel- Forschung* 12, 549-558 (1962).

Hauslar, G.: Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. *J. Pharm. and exp. Therapeutics* 180, (No:2) 672-682 (1972).

Hiraoka, M., Yamagishi, S., Sano, T.: Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 214, 1084-1089 (1968).

Kaufmann, R., Tritthart, H., Rost, B., Fleckenstein, A.: Totale Entkoppelung der elektrischen und mechanischen Aktivität kultivierter embryonaler Herzmuskelzellen vom Hühnchen durch Isoptin (Verapamil, Iproveratril). *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 316: R12 (1970).

Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 1, Ankara (1978).

Kuriyama, H.: Effect of electrolytes on the membrane activity of the uterus. *Pharmacology of Smooth Muscle*. Edited by Bülbbring E. Pergamon Press. Czechoslovak, Medical Press, Praha 127-141 (1964).

Ljung, B., Isaksson, O., Johansson, B.: Levels of cyclic AMP and Electrical events during inhibition of contractile activity in vascular smooth muscle. *Acta Physiol. Scand.* 94, 154-166 (1975).

Marshall, J.M., Kroeger, E.A.: Adrenergic influences on uterine smooth muscle of pregnant rat. *Phil. Trans. Roy. Soc. B* 265, 135-48 (1973).

Miyamoto, M., Takayanagi, I., Ohkubo, H., Takagi, K.: Actions of papaverine on intestinal smooth muscle and its inhibition of cyclic AMP and cyclic GMP Phosphodiesterases. *Jpn. S. Pharmacol* 1, 114 (1976).

Osa, T., Katase, T.: Physiological comparison the longitudinal and circular muscles of the pregnant rat uterus. *Sap. J. Physiol.* 25, 153-164 (1975).

Osa, T., Watanabe, M.: Effects of catecholamines on the circular muscle of rat myometria at term during pregnancy. *The Jap. Sour. of Physiol.* 28, 647-658 (1978).

Papasova, M., Boev, K.: The slow potential and its relationship to the gastric smooth muscle contraction. *Physiology of Smooth Muscle*. Edited by E. Bülbbring and M.F. Shuba, Raven Press, New York 209-216 (1976).

Prosser, C.L.: Smooth muscle. *Annual Review of Physiology.* 36, (1976).

Prosser, C.L., Weems, W.A., Connor, J.A.: Types of slow rhythmic activity in gastrointestinal muscles. *Physiology of Smooth Muscle*. Edited by E. Bülbbring and M.F. Shuba, Raven Press, New York 99-109 (1976).

Szurszewski, J.H., Bülbbring, E.: The stimulant action of acetylcholine and catecholamines on the uterus. *Philos. Trans R Soc Lond. [Biol. Sci]* 265, 149-56 (1973).

Talo, A., Kärkı, A.E.: Electric activity of the rat myometrium in vivo during the estrous cycle. *Acta Physiöl. Scand.* 97, 495-500 (1976).

Tashiro, T., Tomita, T.: The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig taenia coli. *Br. J. Pharmac.* 39, 608-618 (1970).

Tomita, T., Watanabe, H.: Factors controlling myogenic activity in smooth muscle. *Phil. Prans. R. Soc. London. B.* 265, 73-85 (1973).

Torunoğlu, M.: *Integre Fizyoloji ve Fizyopatoloji Ders kitabı. Atatürk Üniversitesi Basımevi-Erzurum, (1972).*

Triner, L., Vulliemoz, Y., Schwartz, I., Nahas, G.G.: Cyclic phosphodiesterase activity and the action of papaverine. *Biochem and Biophysiol. Resear. Communication.* 40, No.L, 64-69 (1970).

Tümer, A.: Çeşitli hayvanlarda lenf yumrularının spontane aktivitesinin sistem teorisi metodları ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi.

Tez, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1978).

Von Siegfried, J.: *Grundlagen für die zucht und Haltung der Wichtigsten Versuchstiere. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1962).*

54