

175558

T.C  
HACETTEPE UNİVERSİTESİ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ  
ENSTİTÜSÜ

BAZI İLAÇLARIN  
İNNERVE VE DENERVE ÇİZGİLİ KAS ÜZERİNE  
ETKİLERİ

~~Dr.~~ E. Rüştü Onur

Doktora Tezi  
Ankara 1972

Tez mevzuunun seçim ve tezin tanziminde büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr.S.Oğuz Kayaalp'e huzurunuzda teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER :

	<u>Sayfa No:</u>
1- GİRİŞ	1 -- 13
2- MATERYEL VE METOD	14 - 18
3- NETİCELER	19 - 33
4- TARTIŞMA	34 = 40
5- ÖZET	41
6- REFERANSLAR	42 - 43

GİRİŞ:

Nöromüsküler kavşak ve çizgili kas üzerine çeşilli ilaç etkilerinin incelendiği bu çalışma iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısımda innerve çizgili kasta indirekt ve direkt elektriksel tetanik stimulyasyonla meydana getirilen tetanik kasılma eğrisi ve post-tetanik potansiyalizasyon (PTP) üzerine ilaçların : prinodolol(LB46), difenilhidantoin (DFH) ve ksilokain'in etkileri incelenmiştir. Aynı zamanda antiaritmik etki de gösterdikleri bilinen bu üç ilacın antiaritmik aktiviteleri ile çizgili kastaki tetanik kasılma eğrisi üzerine olan tesirleri arasında ilişki kurulmak istenmiştir.

İkinci kısımda çizgili kasta kronik denervasyondan sonra meydana gelen asetilkolin hassasiyeti ve asetilkoline verilen kontraktif cevap üzerine kûrar ve propranolol'un etkileri incelenmiştir.

LOKAL ANESTEZİKLER: 1936 da Mantz tarafından prokain'in myokardın elektriksel tenbih eşiğini yükselttiği ve kalbde kinidin benzeri antiaritmik etkisi olduğu bildirildi. Antiaritmik bir ilaç olarak hem kısa tesir süreli oluşu ve hem de santral sinir sisteminde istenmeyen etkileri olması bakımından prokain'in daha uygun türevlerinin sentezi düşünüldü. Bu düşünce ile prokainamid ve sonra da diğer lokal anesteziklerle beraber ksilokain sentez edildi.

Lokal anesteziklerin antiaritmik tesirleri olduğu düşüncesinden hareket ederek ksilokain 22 sene önce klinikte ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmaya başlandı. Mendel ve Bigger (1970), tavşan Purkinje liflerinde tesirli olan konsantrasyonlarda ksilokainin atriyum adalesi aksiyon potansiyelleri ve elektrofizyolojisi üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir. Bu sebepten ksilokain ventriküler aritmiler üzerine tesirli olduğu halde atriyum menşeli aritmilere tesir etmemektedir. Terapötik konsantrasyonlarda ksilokain interatriyal ve intraventriküler iletme tesirsizdir. Bu bakımdan ksilokainin tesiri kinidine benzemez fakat ventriküler otomatizmayı baskı altına alarak nihai tesir bakımından kinidin ve prokainamide benzer. Davis ve Tenta (1969) ksilokainin  $2-20 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda köpek Purkinje liflerinde repolarizasyonu hızlandırdığını fakat ventrikül adalesinde etkilemediğini bildirmişlerdir. Yine aynı müellifler ksilokainin düşük konsantrasyonda ( $2 \times 10^{-5}$  M) membran cevaplarını etkilemediğini fakat daha yüksek konsantrasyonda ( $4 \times 10^{-5}$  M) deprese ettiğini bildirmişlerdir. Bigger ve Mandel (1970) terapötik konsantrasyonda ksilokainin Purkinje liflerinde otomatizmayı, yavaş diyastolik depolarizasyonu azaltarak deprese ettiğini, aksiyon potansiyeli süresi ve efektif

refrakter periyod üzerine tesirle neticede efektif refrakter periyodu aksiyon potansiyelinin süresine göre nisbî olarak uzattığını bildirmişlerdir.

Lokal anesteziğin olması bakımından ksilokain istirahat halindeki sinir membranının  $Na^+$  ve  $K^+$  a olan geçirgenliğini azaltır. Bu tesiri  $Na^+$  kanallarına dışarıdan tutamak suretiyle yaptığı kabul edilmektedir. Keza iskelet adalesi membranında da permeabilite azalmasına sebep olur. Bu azalma hem istirahatte ve hem de aksiyon potansiyelinin teşekkülü esnasında mevzubahis olmaktadır. Aksiyon potansiyelinin yükselme hızını azaltarak, spaykın düşüşünü geciktirir. Bu şekilde aksiyon potansiyelinin süresi uzatılmış olur.

Lokal anesteziğin membran seviyesinde  $Na^+$  ve  $K^+$  ile etkileştikleri bilindiği gibi  $Ca^{++}$  ile de etkileşmeleri mevzu bahistir. Hem kalisyum ve hem de lokal anesteziğin membran stabilize edici olarak bilinirler. Eksitabl membranlar üzerine tesir ederek elektriksel tenbih eşiğini yükseltirler, spontan deşarjları azaltır veya ortadan kaldırırlar. İstirahat membran potansiyeline tesir etmeden impuls iletimini bloke ederler. Ksilokainin kalb üzerindeki tesirlerinin de bu umumîyetlerle ilgili olacağını düşünmek için yeterli sebepler vardır, (Ritchie ve Greengard, 1966).

DİFENİLHİDANTOİN (DFH): 1938 de anti konvülsan olarak tedaviye giren DFH in antiepileptik etkilerine ilaveten antiaritmik özellikleri de vardır.

DFH in laboratuvar hayvanlarında elektriksel stimulasyonla ve pentilentetrazol vererek meydana getirilen konvülsiyonlara karşı konvülsiyon eşiğini yükseltmediği, bilakis düşürdüğü bilinen bir husustur.

DFH medulla spinaliste ve kedi stellat gangliyonda PTP yi de önlemektedir. DFH : beyin, iskelet ve kas hücrelerinde  $Na^+$  konsantrasyonunu düşürmekte ve  $Na^+$  un dışarı çıkışının arttırılması nöronlarda stabilizasyonu sağlamaktadır. Bu tip stabilizasyon da santral sinir sistemi sinapslarında PTP nin azalması ile karakterizedir.

DFH hipotermi, akonitin tatbiki, yüksek doz dijital verilmesi ve koroner arter bağlanması ile meydana getirilen bazı tecrübi aritmilerde etkilidir. DFH in kardiyak elektrofizyolojik özellikleri kinidinden oldukça farklıdır.

Bigger ve diğ. (1968) DFH in izole Purkinje liflerinin aksiyon potansiyellerinin repolarizasyon fazında hızlanmaya ve efektif refrakter periyodunda kısaltmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir. DFH normal ve deprese edilmiş köpek Purkinjeliflerinde spontan otomatisteyi azaltmaktadır. Ouabain'in otomatisteyi arttırdığı bilindiğine göre DFH in dijital intoksikasyonuna bağlı olarak meydana gelen aritmilerdeki etkililiği kısmen izah edilebilir. Otomatisteyi gösteren hücrelerdeki ateşleme (firing) hızının artması ile veya yavaş diyastolik depolarizasyonun sebep olacağı aritmiler DFH in otomatisteyi üzerine olan direkt tesiri ile düzeltilebilir.

DFH membran cevabını ve iletim süratini etkilemez veya hafif arttırır ve bu tesir tarzı bakımından kinidin ve prokainamidden ayrılır. Bu iki maddenin tesirleri zıt yönde olmakta ve heriki özelliği de deprese etmektedirler. Keza DFH kinidin ve prokainamidle tamamiyle zıt yönde olacak şekilde efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyelinin süresini kısaltır. Namafih bu üç ilaç efektif refrakter periyod ve aksiyon potansiyeli süresi üzerine etkili olarak efektif ref-

rakter periyodu repolarizasyonun süresine göre nisbi olarak uzatırlar. Kinidin ve prokainamid eksitabiliteyi azaltır buna mukabil DFH umumiyetle kalpte eksitabiliteyi arttırır.

Yukarıda bahsedilen etkiler gözönüne alınarak nöromusküler kavşakta PTP ve tetanik tenbihe verilen cevap bakımından incelemek enteresan görülmüştür.

**β-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKE EDİCİLER:** β-adrenerjik reseptör bloke edici ajanların reseptör bloke edici tesirleri yanında kinidin benzeri, antiaritmik ve lokal anesteziik tesirleri de vardır. Bu hususlar ilk β-adrenerjik reseptör bloke edici olarak bilinen DCI ve pronetalol'dan itibaren başlanarak zamanımıza kadar sayıları çok fazla artmış olan bu grup ajanlar için mukayeseli ve geniş bir şekilde incelenmiştir. Keza β-adrenerjik reseptör bloke edicilerin paylaştıkları önemli bir özellik de nöromusküler kavşağa olan etkileridir. Pronetalol, propranolol ve MJ 1999 için nöromusküler bloke edici tesirleri çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

Usubiaga (1963) pronetalol ve propranololun nöromusküler bloke edici etkisini kedide scleus sinir-kas preparatında incelemiştir. Her iki ajan da intra arteriyel olarak verildiğinde doza bağlı olarak **kısa** süren bir nöromusküler blokaja sebep olmaktadır. Propranolol için ED<sub>50</sub> yi 4.7 mg/Kg ve pronetalol için 5.5 mg/Kg olarak bildirmiştir. Pronetalolun bu etkisi daha önce Türker ve Karan (1965) tarafından bildirilmiştir. Wislicki (1969) hem MJ 1999 un ve hem de ICI 50172 (praktolol) un in vitro düşük konsantrasyonlarda nöromusküler blokaja sebep olduklarını, daha yüksek konsantrasyonlarda ise direkt stimulyonla elde edilen kas kontraksiyonlarını deprese ettiklerini göstermiş-



lerdir. Wislicki'ye göre  $\beta$ -adrenerjik reseptör bloke edicilerin bu tesirleri lokal anesteziğin dışında bir etkiyle olmaktadır. Bu grup maddeler küçük dozlarda kürariform tesirle, daha yüksek dozlarda dakas hücrelerinde kondüktansı arttırarak ve depolarizasyona sebep olarak hem kondüksiyon ve hem de kontraksiyonu önlemektedirler.

Ayrıca propranololun 5 mg intraarteriyel olarak kedi tibialis anterior ve soleus adalesinde hem indirekt ve hem de direkt kasılmaları arttırdığı ve daha yüksek dozlarda (20 mg) yine intraarteriyel olarak aynı preparatta her iki kasta (soleusda daha fazla) indirekt ve direkt stimülasyon ile elde edilen kasılmaları deprese ettiği bildirilmiştir (Wislicki ve Rosenblum, 1967).  $\beta$ -adrenerjik bloke edici ajanların gangliyoner iletim üzerine olan etkilerini inceleyen Kayaalp ve McIsaac (1969) tavşan superiyör servikal gangliyonunda lokal anesteziğin tesirleri kuvvetli olan propranolol ve pronetalolun intraarteriyel olarak tatbik edildikleri zaman gangliyoner iletimi bloke ettiklerini göstermişlerdir. Nisbeten daha düşük lokal anesteziğin aktiviteye sahip olan sotalol gangliyoner iletimi de daha az etkilemiştir.

Davis (1970)  $\beta$ -adrenerjik reseptör bloke edici maddelerin lokal anesteziğin ve kinidin benzeri tesirlerini mukayese ederek şu neticeye varmıştır: Propranolol, pronetalol ve MJ 1999; prokainin lokal anesteziğin aktivitesi 1.00 olarak kabul edilirse 1.98, 1.80, 0.127 nisbetinde lokal anesteziğin aktiviteye sahiptirler. Bu yazara göre  $\beta$ -adrenerjik reseptör bloke ediciler nöromusküler bloke edici etkiyi prokain benzeri lokal anesteziğin tesirle yaparlar. Lokal anesteziğin tesiri çok düşük olan MJ 1999 nöromusküler blokaj yapmaz. Keza su -kloroform suspansiyonunda partiyon koefisyanları hesaplanan propranolol, pronetalol ve INPEA

yüksek liposolubulite göstermesine rağmen, MJ 1999 düşük liposolubulite gösterir ve bu düşüklük sebebiyle MJ 1999 miyelin tabakası ve sinir dokusuna penetre olamadığı için nöromusküler blokaj yapamaz.

$\beta$ -adrenerjik bloke ediciler lokal anesteziik aktivitelerine uygun olarak kinidin benzeri tesir gösterirler. Mamafih lokal anesteziik ve kinidin benzeri tesirleri B-adrenerjik reseptör bloke edici konsantrasyonun birkaç bin misli yüksek konsantrasyonda gösterirler.

Bu çalışmanın ilk bölümünde DFH ve ksilokain ile birlikte incelediğimiz madde olan LB46  $\alpha$ 1-4-(2-Hidroksi-3-izopropilaminopropoksi)-indol yapısında yeni bir  $\beta$ -adrenerjik reseptör bloke edicidir (Guidicelli ve Schmitt, 1969). LB46 köpekte izopropilnoradrenalinin kardiyovasküler tesirlerini, adrenalin, noradrenalin ve gangliyon stellatumun stimülasyonu ile meydana gelen kalp tenbihini önlemek bakımından propranololdan 10-40 defa daha kuvvetlidir. Keza LB46 izole preparatlarda da propranolole göre 3-10 misli bir üstünlük sağlar ve hiçbir  $\beta$ -reseptör stimüle edici özelliği yoktur. Kateşolaminler tarafından meydana getirilen aritmileri düşük dozda (30  $\mu$ g/Kg) önleyebilen LB46 ouabain aritmisini ancak 2mg/Kg gibi yüksek dozlarda önler. LB46 nın en-teresan tarafı bilinen en kuvvetli  $\beta$ -adrenerjik reseptör bloke edici ajan olmasına rağmen lokal anesteziik aktivitesi çok düşüktür (propranololun % 0.3 ü kadar) ve myokard üzerindeki depresyon yapıcı direkt tesiri de çok azdır.

Lilleheil ve Roed (1971) propranololun frenik sinir-diyafragma preparatında tek kasılmaları etkilemeyen konsantrasyonlarda indirekt ve direkt tenbihle elde edilen tetanik kontraksiyonları inhibe ettiğini bildirmişler ve propranololun bu tesirini lokal anesteziik tesiri-

re ilaveten kinidin benzeri etki ile izah etmişlerdir. Bu çalışma lokal anestezi aktivitesi propranolola göre çok düşük, (% 0.3 kadar) fakat antiaritmik tesir bakımından propranolola yakın olan LB46'nın aynı preparatta bir lokal anestezi ajanı (ksilokain) ve difenilhidantoin gibi farklı gruptan bir ilaçla birlikte denenmesinin  $\beta$ -adrenerjik reseptör blokajı, lokal anestezi aktivite ve antiaritmik aktivite arasındaki ilişkiyi anlamak bakımından faydalı olacağını düşündürmüştür.

### $\beta$ -ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKAJİ VE ANTIARİTMİK TESİR ARASINDAKİ

MÜNASEBET: Tecrübî çalışmalar kateşolaminlerin ve sempatetik sinir sisteminin aritmilerin meydana gelmesinde bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bu düşünce spesifik olarak  $\beta$ -reseptörleri bloke eden ilaçların antiaritmik olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. İlk  $\beta$ -adrenerjik reseptör bloke edici ajan olarak dikloroizoproteronol (Moran ve Perkins, 1958) hassaslaştırılmış köpeklerde kateşolaminlerin meydana getirdiği aritmileri bastırmış ve aritmi meydana gelmesini önlemiştir. Keza aynı madde koroner arter bağlanması sonrasında, kateşolaminin tatbik etmeyle ve aşırı kardiyotonik glikozit vermekle meydana gelen aritmiler üzerine de etkili olmuştur. Diğer  $\beta$ -bloke ediciler; pronetalol ve propranolol dijital intoksikasyonu da dahil olmak üzere çeşitli tecrübî ve klinik aritmiler üzerinde etkili bulunmuştur. Bu ilaçların antiaritmik aktivitelerinin  $\beta$ -bloke edici tesirlerinden farklı olabileceği kabul edilmektedir. Sekiya ve Vaughan Williams (1963) izole atriyumdan transmembran potansiyellerini kaydederek pronetalolun kinidin benzeri tesiri olduğunu göstermiştir. Pronetalol iletim hızını, ekzitabiliteyi azaltmakta (elektriksel tenbih eşiğini yükselterek) ve refrakter periyodu uzatmaktadır. Keza l-izomerine göre 1/40 kadar

bir  $\beta$ -reseptör bloke edici özelliğe sahip olan d-pronetalol l-izomeri ile aynı kuvvette dijitalin meydana getirdiği aritmi üzerine etkili olmaktadır. Benzer şekilde propranololun da d- ve l-izomerlerinin  $\beta$ -reseptör bloke edici özelliklerinden bağımsız olarak antiaritmik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir.  $\beta$ -bloke edici özellikleri zayıf olan d-propranolol ve pronetalolun kateşolaminlerin sebep olduğu aritmiler üzerine fazla etkili olamayacağı anlaşılır. l-propranololun tamamen  $\beta$ -blokeji yapan konsantrasyonunun çok fazlası ile kinidin benzeri etki elde etmek mümkün olmaktadır. Keza molar miktar üzerinden propranololdan daha az  $\beta$ -bloke edici tesir gösteren ICI 50172 (praktolol) l-propranololdan 30 misli yüksek konsantrasyonda kullanıldığı zaman ancak kinidin benzeri tesir göstermektedir. Namafih ICI 50172 kobaylarda dijitalin meydana getirdiği aritmileri önlemek bakımından propranololun % 40 a kadar etkili olmaktadır. Hoffman ve Singer (1967) pronetalolun düşük konsantrasyonlarda istirahat membran potansiyeline ve aksiyon potansiyeline etkisi olmadan otomatik Purkinje liflerinde diastolik depolarizasyon hızını yavaşlattığını göstermişlerdir. Bu tesir kinidin ve prokainamide benzemektedir. Aynı zamanda intakt köpekte direkt kinidin benzeri tesirle ilgili olarak pronetalol eksitabilitede ve iletim hızında azalmaya sebep olmaktadır. Davis ve Temte (1968) propranololun Purkinje lifleri üzerindeki ve ventrikül kasındaki tesirlerini araştırmışlardır. Yeterli konsantrasyondaki propranolol Purkinje lifi aksiyon potansiyelinin  $V_{maks}$  ında azalmaya sebep olmaktadır. Keza bu konsantrasyon membran cevabını da deprese etmektedir.

Yukarıda bahsedilen ve antiaritmik olarak kullanılan üç madde bu özellikleri bakımından benzerlik gösterirler. Propranolol ve ksilo-

kain için lokal anestezi ve antitetanik tesir bakımından bir benzerlik mevcuttur fakat lokal anestezi etkisi çok düşük olan LB46 ile ksilokain ve DFH in başka bir müşterek yönleri yoktur. Nöromusküler kavşak üzerinde sadece ksilokainin tesiri bilinmektedir. DFH in sadece santral sinir sisteminde PTP yi önlediği bilinen bir husustur. Bu üç maddeyi aynı test organında deneyip antiaritmik tesir bakımından bir genelleme yapıp yapılamayacağını araştırmak bu çalışmanın ilk kısmının konusu olmuştur.

#### GİZGİLİ KASTA DENERVASYON VE DENERVASYON SUPERSENSİTİVİTESİ:

Sinirsel donanıma sahip efektör organların morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin innervasyonlarının derecesi ile sıkı sıkıya ilgili olduğu bilinen bir hususiyettir.

Sinir-kas şeklinde bir fonksiyonel sistemde sinirsel kontrolün ortadan kalkması ile adalede oldukça önemli değişiklikler meydana gelir. Sinirle ilgili olan bu süreç Cannon'un "Denervasyon kanunu" ile toparlanmıştır. Bu kanuna göre eksitabl elemanların sinirsel donanıma kaldırıldığı zaman kimyasal mediyatörlere karşı hassasiyetlerinde artma meydana gelir. Bu fenomen hatalı olarak "Denervasyon supersensitivitesi" diye kabul edilmiştir. Bu tabir, yanlış olduğu anlaşılmış olmasına rağmen hala kullanılmaktadır. Bugün anlaşılmıştır ki sinir innerve ettiği kasın sadece kontraksiyonunu temin eden basit bir biyolojik eksitator değil, fakat aynı zamanda kas dokusunun metabolizmasına da tesir eden, belki de onu düzenleyen bir oluşumdur. Eğer kas üzerinden sinir etkisi şu veya bu şekilde kaldırılacak olursa nöromusküler fizyolojinin belibaşlı kuramları olan impuls iletimi, bu iletim sonucu meydana gelen asetilkolin liberasyonu, minyatür son plak potansiyelleri, son plak potansi-

yelleri ve adale membranının depolarizasyonu, eksitasyon-kontraksiyon keneti ve neticede adalenin kasılmasını temin eden bir sıra zincirleme hadiselerde bozuklukların meydana gelmesine sebep olur. Bunlara ilaveten kas metabolizmasında da, keza kasın çeşitli endojen ve ekzojen maddelere verdiği cevaplarda değişiklikler meydana gelir.

Sinir dokusunun innerve ettiği kas dokusu üzerinde mutlak trofik etkileri vardır. Bu etkiyi yapan ajanın asetilkolin olduğu ve bir nörohümor gibi rol oynadığına dair pekçok delil vardır. Mamafih bu trofik etkinin gerçek mekanizması bugün henüz çözülmüş değildir.

Bir çizgili kasa innerve eden sinir kesilecek olursa denervasyon yapılmış olur. Denervasyondan önce sadece myo-nöral kavşakta mevcut olan kemo-sensitif bölge, denervasyonu takiben adalenin her tarafına yayılır. Bu yayılım santrifugal olarak meydana gelir ve denervasyonun 1-2. haftası sonunda bütün kas lifi asetilkoline kavşak bölgesi kadar hassasiyet kazanmış olur. Bu hadise yeni asetilkolin reseptörlerinin teşekkülü ile izah edilmekte ve yeni reseptörlerin innerve son plaktaki reseptörlerle aynı özelliklere sahip oldukları kabul edilmektedir. Denervasyonu takiben meydana gelen asetilkolin hassasiyetinin teşekkülü hayvandan hayvana ve belirli bir hayvan türünde de farklı kaslar için farklı olarak meydana gelmektedir.

Yeni reseptör teşekkülünden ziyade denervasyon sonunda membranın asetilkoline ve bu arada diğer iyonlara karşı da permeabilitesinin değişmiş olduğunu kabul edenler de vardır. Kavşak harici reseptörler henüz gösterilmemiştir fakat elde edilen deliller bu tip reseptörlerin mevcudiyetini inkar etmeye imkan vermeyecek şekilde kuvvetli-

dir.

Albuquerque ve McIsaac (1970)'in çalışmaları denervasyonun temelini oluşturan adalesinde sebep olduğu elektrofizyolojik değişikliklerin zaman boyunca gelişimi hakkında etraflı malumat vermektedir. Çalışmaya göre denervasyonu takiben 20-24 saat sonra hem hızlı ve hem de yavaş kasılan kaslarda minyatür son plak potansiyelleri kaybolmaktadır. Keza denervasyondan sonra adalenin istirahat membran potansiyeli azalmakta, membranın rezistans ve kondüktansında artma meydana gelmektedir. Membranın rezistans ve kapasitansında meydana gelen bu değişiklikler iki ana faktöre bağlanmaktadır. 1-Membranın iyonik permeabilitesinde azalma, 2-Membranda strüktürel değişikliklerin meydana gelmesi.

Ayrıca denervasyondan sonra adale yüksek enerjili fosfatlarını da kaybetmektedir.

Denervasyonun elektrofizyolojisini şöyle toparlamak mümkündür: Asetilkolin liberasyonundaki eksiklik dolayısıyla denerve adalede asetilkoline karşı hipersensitivite meydana gelir. Spontan mediyatör liberasyonundaki azalmaya simültane olarak kavşak sonrası membranda pek çok bölgelerin asetilkoline hassasiyetleri artar fakat bu artış homojen bir dağılış göstermez.

Denervasyondan sonra adale kolimesteraz aktivitesi bakımından izah edici bir değişiklik göstermez. Ayrıca adalenin kalsiyum bağlama kapasitesi de artar ( Thorpe ve Seeman, 1971 ).

Innervasyonun aksiyon potansiyeli olarak tatbik edilen asetilkolin sadece son plak bölgesine verildiği zaman aksiyon potansiyeli meydana getirebildiği halde denervasyondan sonra son plak dışındaki bölgelerde de asetilkolin tatbiki ile aksiyon potansiyeli meydana gelir. Keza

ortama ilave edilen asetilkolin denerve adaleyi kasar. Akselson ve Thesleff(1959) denerve adalenin ilaçlara cevabının innerve motor son plaka kantitatif olarak benzediğini iddia etmiştir. Beranek ve Vyskocil(1967) denerve adaledeki asetilkolin reseptorlarının kürara innerve son plaktan daha az hassas olduklarını bildirmiştir. Ayrıca denerve adalenin kürar ( Mc Intyre,1943) ve kateşolaminlerle ( Bowman ve Raper,1965) de kasıldıkları bildirilmiştir.

Çizgili adalede denervasyonun ve denervasyonun sebep olduğu değişikliklerin karışıklığı sebebiyle henüz çözülmemiş meseleler mevcuttur.

Çalışmanın ikinci bölümünde denerve sıçan diyafragmında asetilkolinin sebep olduğu kontraksiyon ve bu kontraksiyonun kürar ve propranolol ile etkileşmesi incelenmiştir. Kürar kullanılmasının sebebi asetilkolin cevabının kürara rezistan bir komponenti olup olmadığını araştırmaktır.



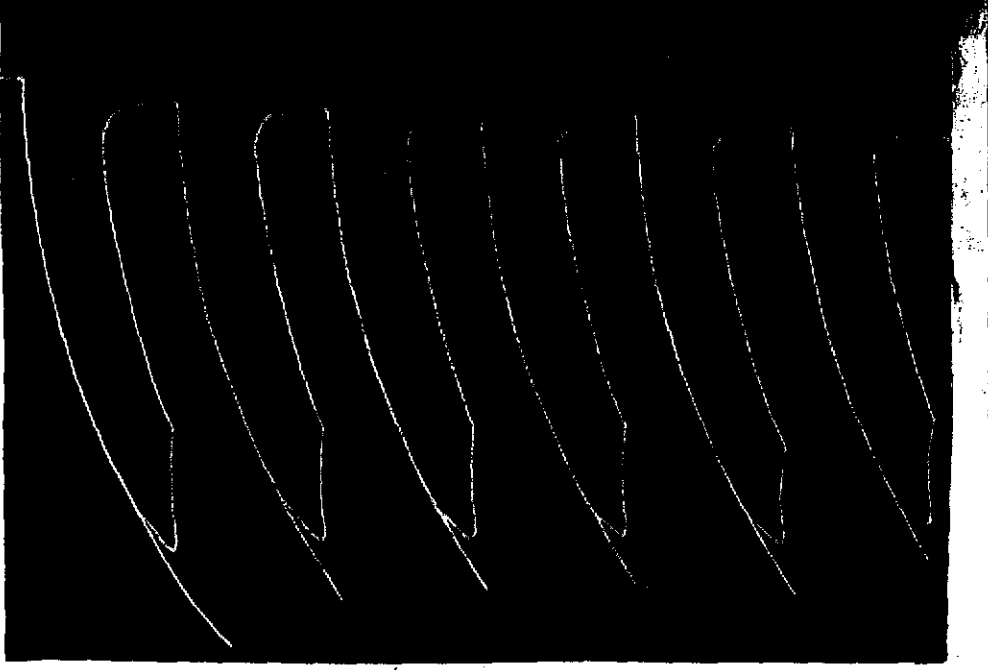
M A T E R Y E L V E M E T O D :

Her iki cinsten 150-200 g ağırlığında beyaz sıçanlar tecrübelerinde kullanılmıştır. Preparatlar Bülbring (1946)'in tarif ettiği metoda göre bazı küçük değişikliklerle hazırlanmıştır. Sol yarı diyafragma frenik siniri izole edilmiş olarak, kostalara yapışan kenarına dokunulmadan üçgen şeklinde çıkartılmıştır. Diyafragma paslanmaz çelikten bir askı üzerine tesbit edilerek, direkt tenbih için platin bir elektrot kosto-diyafragmatik kenara yerleştirilmiştir. İndiferan diğer bir platin elektrot da banyo içine daldırılmıştır. Frenik sinir, içine bir platin halka elektrot yerleştirilmiş polietilen tüp içine alınmıştır. Diyafragma preparatları 20 ml lik bir izole organ banyosu içine yerleştirilmiş ve banyonun harareti  $37^{\circ}\text{C}$  de sabit tutulmuştur. Besleyici solüsyon olarak aşağıda terkibi verilmiş olan Krebs solüsyonu kullanılmıştır:  $\text{NaCl}$ , 6.60 ;  $\text{KCl}$ , 0.35 ;  $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ , 0.294 ;  $\text{CaCl}_2$ , 0.501 ;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.162 ;  $\text{NaHCO}_3$ , 2.10 ; glukoz, 2.08 g/lt. Banyo devamlı olarak %5  $\text{CO}_2$ , %95  $\text{O}_2$  karışımı ile gazlandırılmıştır. Her preparat banyo içine yerleştirildikten sonra 20-30 dakika kadar istirahata bırakılmış ve bu dengelenme periyodunun sonunda direkt ve indirekt tetanik tenbihlere başlanmıştır. Tenbihler için Grass S44 model stimulator ve SIU kullanılmıştır. İndirekt tenbih için 0.1 milisaniye, direkt tenbih için de 1. milisaniye süreli supramaksimal voltajda kare dalgalı pulslar kullanılmıştır. Tetanik tenbih tatbiki şu protokola göre yapılmıştır: Her 10 dakikada bir 10 saniye sürecek şekilde 100 pps frekansında tenbih verilmiş, tetanik tenbih aralarında da 0.1 pps frekansında tek tenbihler devam etmiştir.

Denervasyon için heriki cinsten 150-200 g ağırlığında beyaz sıçanlar kullanılmıştır. Halothane anestezisi altında sol taraf 6 veya 7. interkostal aralıktan yapılan bir insizyonla toraks boşluğuna girilmiş ve sol frenik sinir ince bir pens veya cam çengel yardımıyla yakalanarak takriben bir cm. uzunluğunda kesilip çıkartılmıştır. Denervasyondan sonra toraks ve cilt agraflarla dikilerek kapatılmıştır. Fleming (1971)'in bildirdiği gibi ameliyatı takibeden günlerde sıçanlarda ölüm görülmemiştir.

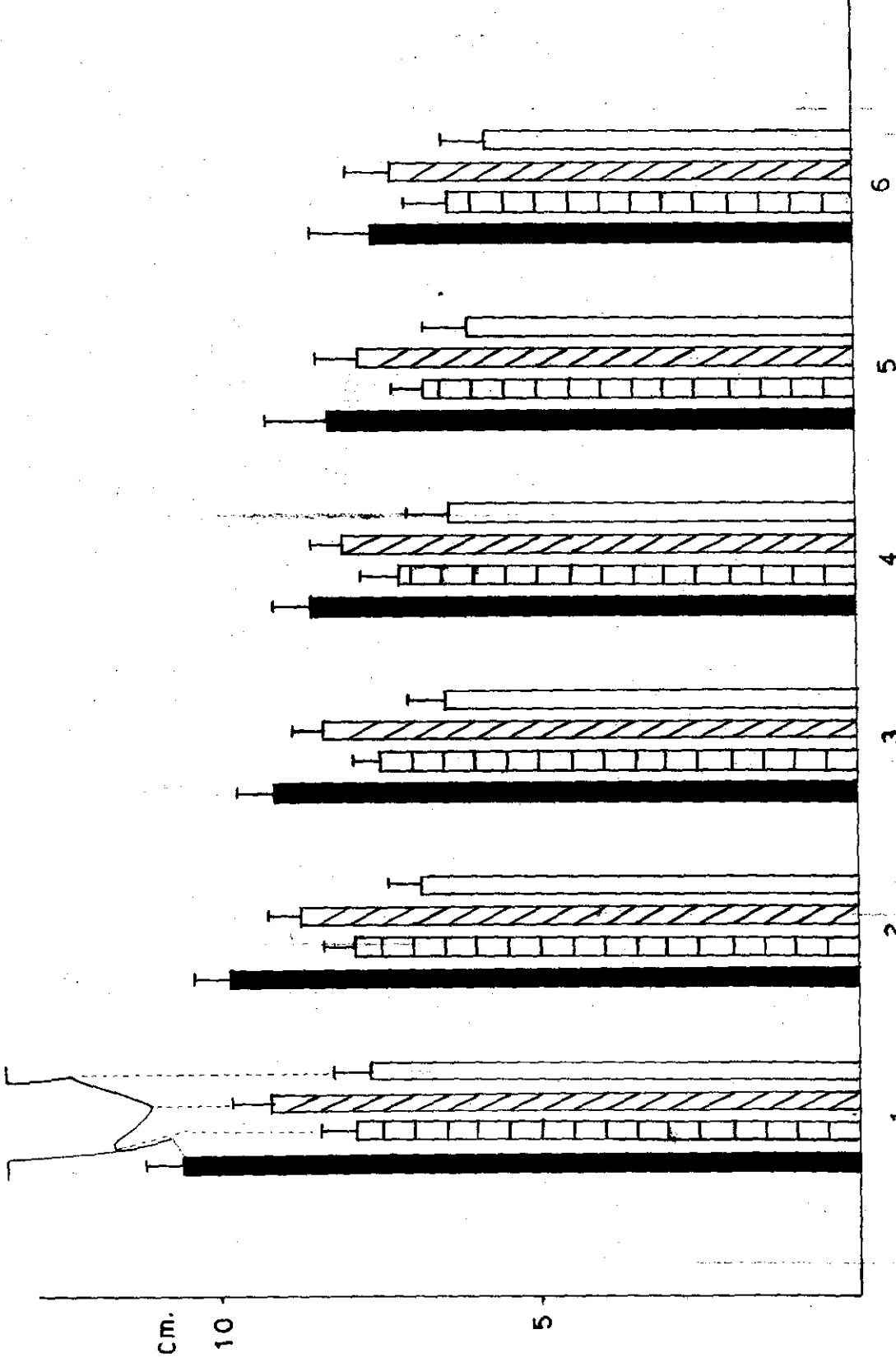
Direkt, indirekt elektriksel tenbihler ve ilaç tatbiki ile elde edilen kasılmalar Palmer Starling kalb levyesi ile izotonik olarak 14:1 lik bir büyütme ile ıslı kağıda kaydedilmiştir. Neticeler Student's t testine göre değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmaya göre frenik sinir-diyafragm preparatı yeterli oksijen temin edildiği takdirde besleyici solüsyonu yenilemeden 1.5 saat müddetle 10 dakikada bir 10 saniye sürmek üzere 100 pps frekansındaki direkt ve indirekt tetanik tenbihlere uygun bir tetanik kasılma ve post-tetanik potansiyalizasyon ile cevap verir. Bu şekilde ilaç vermeden 60 dakika müddetle tenbih yaparak elde ettiğimiz kontrol cevaplarına göre (Şekil 1,2) tetanik tenbihe verilen kasılma şu şekilde olmaktadır: Başlangıçta kontraksiyon eyrisi şiddetli bir kasılma göstermekte; bunu ani bir düşüş izlemekte ve kasılma ilk faz kadar olmak üzere yeniden artmakta ve muayyen bir yüksekliğe ulaştıktan sonra yavaş yavaş azalarak 10. saniyenin sonunda belirli bir seviyeyi muhafaza etmektedir. Tetanik tenbihin kesilmesinden sonra 0.1 pps lik normal tenbihe geçildiği zaman post-tetanik potansiyalizasyona delalet etmek üzere kasılmaların amplitüdünde tetanik tenbihden önceki seviyeye



ŞEKİL 1.

dakika ara ile yapılan indirekt tetanik tenbihlere (100 pps, 10 san)  
lı olarak husule gelen kasılmalar.



ŞEKİL 2.

On dakika ara ile yapılan direkt tetanik tenbihlere (100 pps, 10san) verilen cevaplara ait dört parametrenin zamana göre değişimi. Her bir sütun 5 deneyin ortalamasını ve dik çizgiler standart hatayı göstermektedir.

nazaran bir artma meydana gelmekte ve bu artış post-tetanik potansiyalizasyonun bir delili olarak kabul edilmektedir.

Tetanik tenbihle elde edilen kasılma eyrisini daha etraflı bir şekilde incelemek için eyriyi karakterize etmek üzere 4 parametre seçilmiştir ve ilaçların banyoya ilavesinden itibaren 60 dakika içinde bu 4 parametreye ayrı ayrı tesirleri hem direkt ve hem de indirekt tenbih için incelenmiştir. Tetanik tenbihin başlaması ile elde edilen inisiyal kasılmanın yüksekliği ilk parametre, inisiyal kasılmayı takiben meydana gelen düşüşün seviyesi ikinci parametre, kasılmanın yeniden teşekkülü esnasındaki maksimum yükseklik üçüncü parametre ve nihayet 10. saniyenin sonundaki kasılmaya tekabül eden yükseklik dördüncü parametre olarak kabul edilmiştir.

Preparat yerleştirildikten sonra yapılan ilk tetanik tenbihle elde edilen değerler 100 olarak kabul edilmiş ve bir tecrübe esnasında elde edilen bütün değerler başlangıçtaki değerlerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Ayrıca kontrol olarak ilk üç cevabın ortalaması kabul edilmiştir. Her ilaç banyoya ilave edildikten sonra 10 dakika 0.1 pps tenbih esnasında enkübasyon için beklenmiş ve 10. dakikanın sonunda tetanik tenbih yapılmıştır. Yakama yapılmadan 60 dakika boyunca ilaçların tetanik tenbihe verilen kasılma cevabı üzerine olan tesirleri incelenmiş ve 60. dakikanın sonunda 10 dakika içinde preparat üç defa yakılarak ilaç tesirinin geri dönüşü 60 dakika müddetle incelenmiştir.

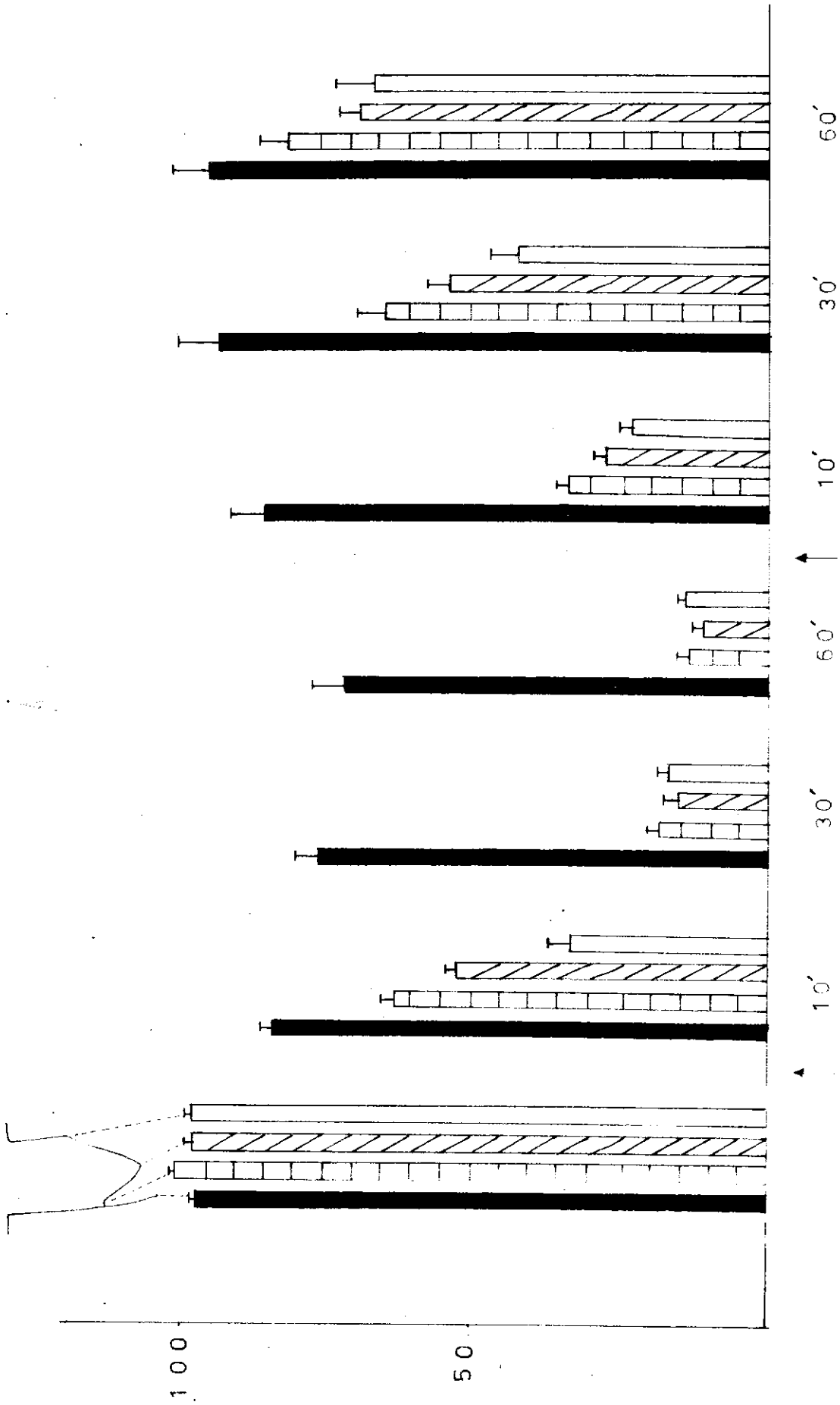
Denerve adale ile ilgili cevapların incelenmesinde preparata ilaç tatbik etmeden önce adalenin maksimum kontraksiyon kapasitesini tayin etmek bakımından direkt olarak yapılan, 10 saniye süren 100 pps frekansındaki tetanik tenbihe verilen kontraktıl cevabın yüksekliği 100 olarak kabul edilmiş ve ilaç cevapları buna göre değerlendirilmiştir.

NETİCELER :

A-Innerv diyafragma üzerine ilaçların etkisi:

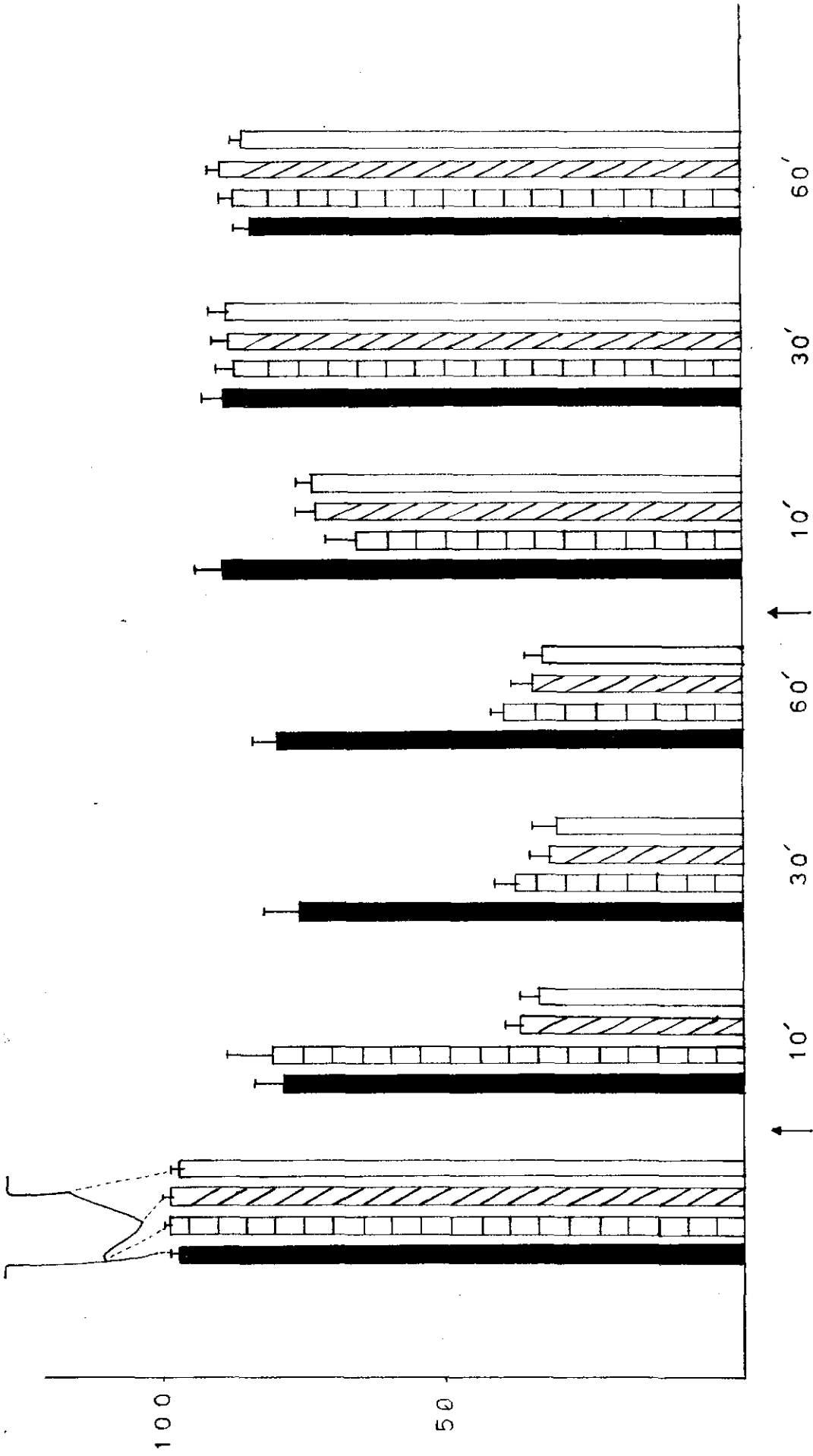
Gerek direkt ve gerek indirekt tetanik tenbihle elde edilen kasılma eyrileri üzerine LB46, ksilokain ve DFH kullanılan konsantrasyonlarda etkili bulunmuşlardır.

LB46 ve ksilokainin tetanik tenbih kasılma eyrileri üzerinet tesirleri:LB46 ve ksilokain,10mg/ml konsantrasyonunda banyoya ilave edildiği zaman 10.dakikadan 60.dakikaya kadar artacak şekilde her dört parametreyi de önemli derecede azaltmıştır. (Şekil 3).Heriki madde en az 1.parametre üzerine etkili olmuşlardır.(Şekil 4,5,6,7).LB46 için indirekt tetanik tenbihle elde edilen kasılma eyrisinin 1.parametresi 60.dakikada kontrolün %83.3 üne,direkt tetanik tenbihle elde edilen kasılma eyrisinin 1. parametresi ise 60.dakikada kontrolün %71.7 sine düşmüştür (Şekil 4,5).Ksilokain için bu düşüşler indirekt tetanik tenbihte 1.parametre için 60.dakikada kontrolün %79.1 ine ve direkt tetanik tenbihte 1. parametre için 60.dakikada kontrolün %71.2 sine kadar olmuştur.(Şekil 6,7).2,3 ve 4.parametreleri LB46 ksilokainden daha fazla olmak üzere heriki tenbih şeklinde de azaltmaktadır.Bu azalmalar zaman süresi boyunca gelişmektedir.Direkt tetanik tenbihle elde edilen kasılma esnasında ortanda LB46 veya ksilokain mevcutsa adale 3 ve 4. parametrelere tekabül eden tetanik kasılma esnasında düzensiz frekans ve amplitüdde kasılmalar gösterir(Şekil 3,alt panel).Halbuki indirekt tetanik tenbih esnasında adale 2 ve 4.fazlar arasını gittikçe amplitüd kaybederek kateder.Bu düzensiz kasılmalar ilaç tesiriyle meydana gelmekte, zamanla gelişmekte,frekans ve genliği artmaktadır.Preparat yeni besle-



ŞEKİL 5.

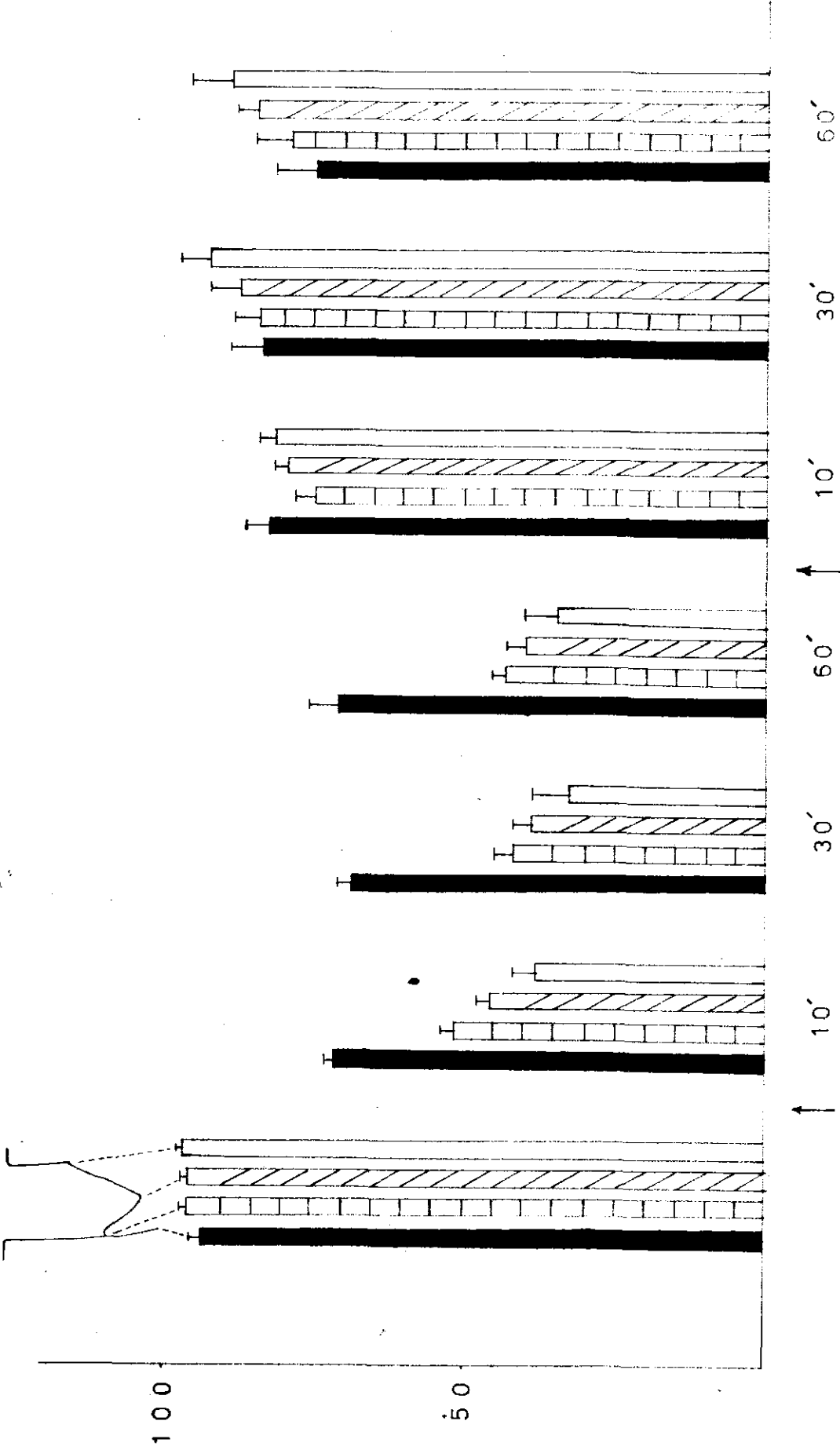
LB 46 (10 µg/ml)'nin direkt tetanik tenbine (100 pps, 10 san) bağlı olarak husule gelen kasılmaların dört parametresi üzerine etkisi. Her bir sütün 5 deneyin ortalamasını, dik çizgiler standart hatayı ve altta gösterilen rakamlar ilaç verilmişinden veya yıkamadan sonra geçen zamanı göstermektedir. Birinci ok LB 46 verilmesini ve ikinci ok yıkamayı ifade etmektedir.



ŞEKİL 6.

Ksilokainin (10 µg/ml) indirekt tetanik tetanise (100 pps, 10 san) bağlı olarak husule getirilen kasılmaların dört parametresi üzerine etkisi. Her bir sütun 5 deneyin ortalamasını, dik çizgiler standart hatayı ve altta gösterilen rakamlar ilaç verilmişinden veya yıkamadan sonra geçen zamanı göstermektedir. Birinci ok ksilokain verilmesini ve ikinci ok yıkamayı ifade eder.





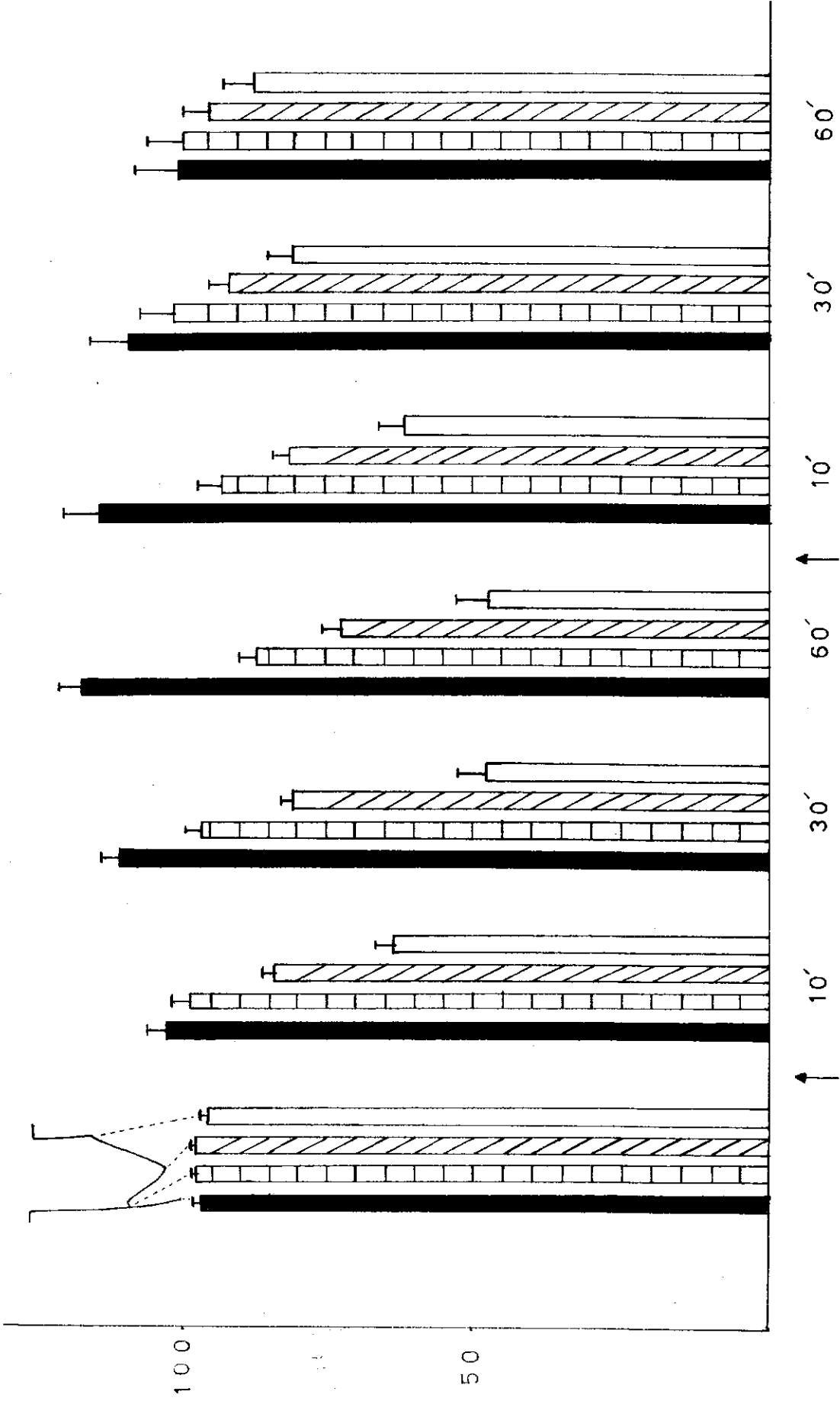
ŞEKİL 7.

Ksilokain'in (10 µg/ml) direkt tetanik tenbihe (100 pps, 10 san) bağla olarak husule getirilen kasılmaların dört parametresi üzerine etkisi. Her bir sütun 5 deneyin ortalamasını, ilk çizgiler standart hatayı ve altta gösterilen rakamlar ilaç verililişinden veya yıkamadan sonra geçen zamanı göstermektedir. Birinci ok ksilokain verilmesini ve ikinci ok yıkamayı ifade eder.

yici solüsyonla yıkandıktan sonra bütün parametrelerdeki azalmalar kontrol seviyelerine yaklaşacak şekilde restore olmakta ve düzensiz kasılmalar da ortadan kalkmaktadır. LB46 ve ksilokain tesirinden en az müteessir olan ve yıkandıktan sonra en çabuk rastore olan 1. parametre yani inisiyal kasılmadır. Yıkamadan 60 dakika sonra dahi 2,3 ve 4. parametrelerde bariz depresyon görülmektedir (Şekil 4,5,6,7).

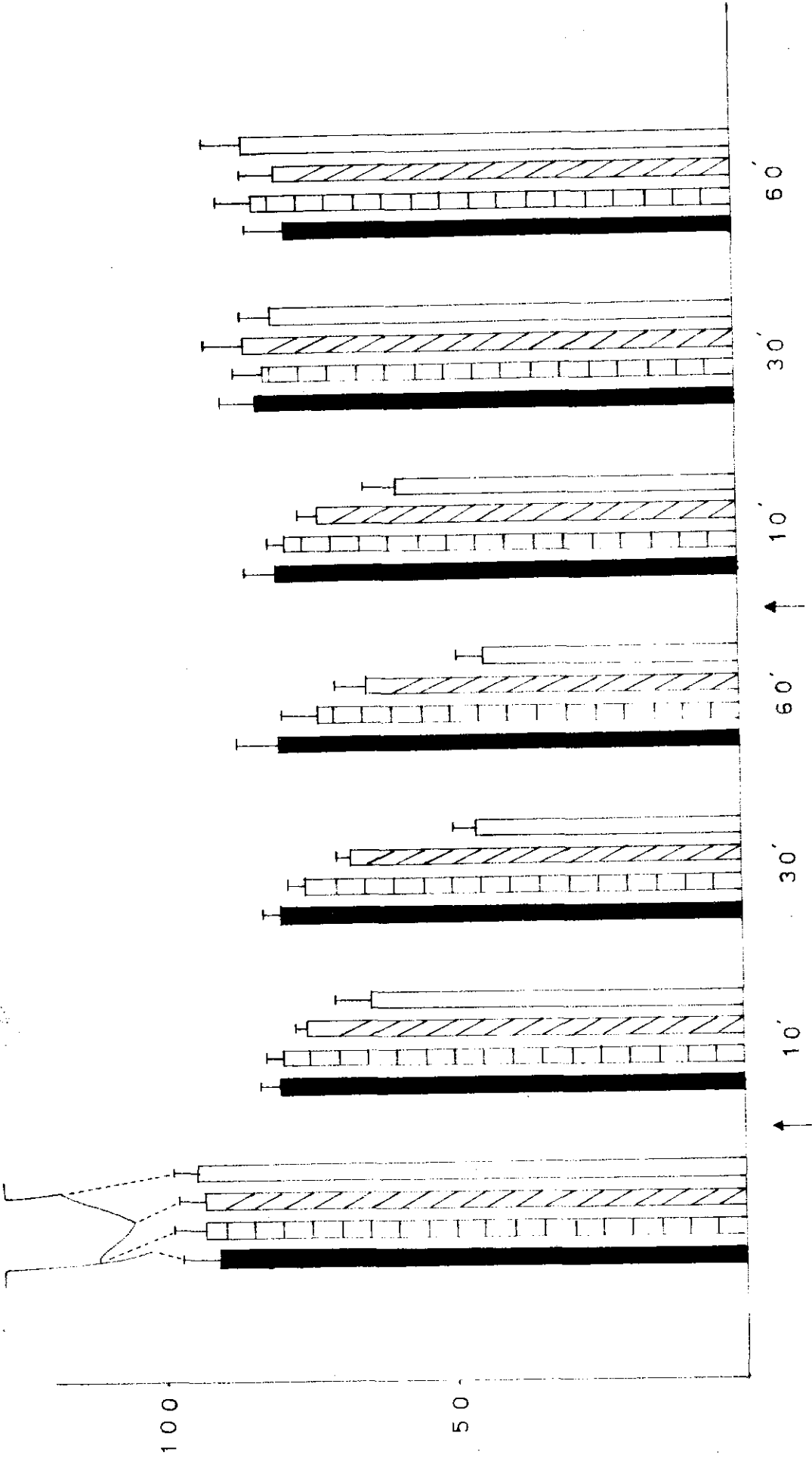
Enteresan olan bir husus LB46 ve ksilokain için indirekt ve direkt tetanik tenbihlerle elde edilen kasılma eyrilerinin depresyonu istatistikî olarak önemli fark göstermeyecek derecede birbirine yakındır. Bu bulgu her iki ilacın anti-tetanik etki bakımından müsterek tesir mahalli veya mahalleri olabileceğini düşündüren müsbet bir delil olarak kabul edilebilir.

DFH in tetanik tenbih kasılma eyrisi üzerine tesiri: DFH in tesiri ilk iki ilaçtan farklılık göstermektedir. Şöyle ki: Aynı protokola göre 30 µg/ml konsantrasyonda banyoya tatbik edilen DFH indirekt tetanik tenbihe verilen kontraktıl cevabın 1. parametresinde (inisiyal kontraksiyon) önemli artışa sebep olmaktadır (Şekil 8, üst panel). Bu artış zaman boyunca gelişmekte ve 60. dakikada kontrolün % 116.9 una erişip yıkamakla normale dönmektedir. Keza DFH ilk iki ilaçtan farklı olarak indirekt tetanik tenbihten sonra post-tetanik potansiyalizasyonu önlememekte ve ayrıca indirekt tenbihle elde edilen tek kasılmaların amplitüdünde artmaya sebep olmaktadır. Bu artış zamana göre ifade edilirse 10. dakikada kontrol amplitüdün % 109.8 ine 30. dakikada % 123.5 una ve 60. dakikada da % 132.1 ine ulaşacak şekilde olmaktadır. DFH, LB46 ve ksilokainden farklı olarak indirekt tetanik tenbih esnasında 2. parametreyi önemli derecede etkilememektedir. Azalma sadece



ŞEKİL 9.

DFH (30 µg/ml)'in indirekt tetanik tenbihe (100 pps, 10 san) bağılı olarak husule gelen kasılmaların dört parametresi üzerine etkisi. Her bir sütun 5 deneyin ortalamasını, dik çizgiler standart hatayı ve altta gösterilen rakamlar ilaç verilmişinden veya yıkamadan sonra geçen zamanı göstermektedir. Birinci ok DFH verilmesini ve ikinci ok yıkamayı ifade eder.



Şekil 10.

DFH (30 µg/ml)'in direkt tetanik tenbine (100 pps, 10 san) bağlı olarak husule gelen kasılmaların dört parametresi üzerine etkisi. Her bir sütun 5 deneyin ortalamasını, dik çizgiler standart hatayı ve altta gösterilen rakamlar ilaç verilmişinden veya yıkamadan sonra geçen zamanı göstermektedir. Birinci ok DFH verilmesini ve ikinci ok yıkamayı ifade eder.

3 ve 4. parametrelerde meydana gelmekte ve ilk iki ilaç kadar fazla olmaktadır. DFH için bahsedilen bu tesirler yıkama periyodunu takiben normal hudutlara dönmektedir (Şekil 8,9,10). Direkt tetanik tenbihle hüsule getirilen kasılmalara tesir bakımından DFH, LB46 ve ksilokainden daha az etkili olup aynı şekilde her dört parametreyi de reversibl olarak önemli derecede inhibe etmektedir. Keza diğer iki ilaç gibi 3. ve 4. parametreler arasına tekabül eden sürede direkt tetanik tenbih esnasında düzensiz kasılmalar meydana gelmektedir (Şekil 8, alt panel). Bu düzensiz kasılmalar indirekt tetanik tenbih esnasında meydana gelmektedir. DFH tesirleri de yıkamakla kısmen veya tamamen restore olmaktadır.

B-Denerve diyafragma üzerine ilaçların etkisi:

Denervasyonun 8-12. günleri arasında kullanılan preparatlarda

asetilkolin 1,3 ve 10  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonlarında aşikar kasılmaya sebep olmaktadır. Yapılan çalışmada asetilkolin kontraksiyonlarının biribirinden kesinlikle ayrılan iki fazı mevcuttur. Birinci faz süratle teşekkül eden ve (10  $\mu\text{g/ml}$  asetilkolin için) maksimum tetanik kontraksiyonun ortalama olarak % 37.9 una erişen bir kasılmadır. Maksimuma ulaştıktan sonra kasılma gevşer ve belli bir yükseklikte, yavaş gelişen

ve ortalama 19. dakikada ;birinci fazın maksimumuna göre daha düşük bir seviyeye ulaşan ikinci faz ile devam eder. İkinci faz en yüksek

noktasına ulaştığı anda ortalama olarak maksimum tetanik kontraksiyonun % 23 ü kadar bir seviye gösterir. İkinci faz yavaş bir gevşeme ile, adale başlangıçtaki tonüsüne dönünceye kadar devam eder. Adale tamamiyle

gevşedikten sonra vıkanır ve tekrar aynı konsantrasyonda asetilkolin verilirse heriki fazın da tekrar fakat daha küçük olarak teşekkül et-

tiği görülür. Tablo 1. de müteakip üç. doz halinde verilen aynı konsantrasyondaki (10 µg/ml) asetilkolinin husule getirdiği cevaplar görülmektedir.

Kraran denerve diyafragmada, asetilkolin cevapları üzerine tesiri: İnnerve diyafragmada indirekt tenbihle husule getirilen tek kasılmaları önleyecek konsantrasyondaki krar ( 1 µg/ml ) denerve adale ile 10 dakika temasta bırakıldıktan sonra asetilkolin verildiği zaman ( 10 µg/ml ) meydana gelen kontraktürün sadece 1. fazına etkili olmaktadır ( Şekil 12, st panel ). 1 µg/ml konsantrasyonda krar asetilkolinin husule getirdiği kontraktürün ilk fazını (maksimum kasılmanın yüzdesi olarak ) 37.9 dan 8.0 e indirmiş fakat ikinci faz üzerine önemli bir etki yapmamıştır. Krar 3 µg/ml konsantrasyonda verildiği zaman ilk faz üzerine daha şiddetli depressif tesir yapmış fakat ikinci faz üzerine yine etkili olamamıştır ( Tablo 11. ). Preparat yıkandıktan sonra ikinci asetilkolin dozu verilirse kontrollarda elde edilen cevaba uygun bir kontraktür meydana gelaekte ve bu kontraktürün 1. ve 2. fazları ayırt edilebilmektedir. Bu preparatta kürara ait kalıcı bir tesir müşahade edilememiştir.

Propranololun denerve diyafragmada, asetilkolin cevapları üzerine tesiri: İnnerve frenik sinir-diyafragma preparatında hem indirekt ve hem de direkt tenbihle elde edilen tek kasılmalar üzerine etkisiz olan konsantrasyonlarda propranolol denerve diyafragmada asetilkolinin meydana getirdiği kontraktür üzerine etkili bulunmuştur.

Propranolol 1 ve 3 µg/ml konsantrasyonunda kullanılmıştır. Banyoya ilave edildikten 10 dakika sonra ortama 10 µg/ml asetilkolin tatbik edilirse ( Şekil 12, tablo 11. ) asetilkolin kontraksiyonuna

ait birinci fazın önemli derecede deprese edildiği, fakat ikinci fazın etkilenmediği görülür. Aynı işlem 3 µg/ml propranolol ile tekrarlanırsa hem birinci fazın ve hem de ikinci fazın önemli derecede deprese edildiği görülür( Tablo 2. ). Propranolol tesiri 1 µg/ml tatbikten sonra preparatın yıkınması ile geçmektedir. Tekrarlanan asetilkolin dozu ( 10 µg/ml ) kontrol tecrübeleriyle aynı değerleri vermektedir. Halbuki 3 µg/ml propranololün tesiri yıkandıktan sonra dahi kısmen devam etmekte, tekrarlanan asetilkoline verilen cevabın hem 1. ve hem de 2. fazı kontrol cevaplara göre önemli derecede düşük olarak teşekkül etmektedir( Tablo 11. ).

T A R T I Ş M A :

Post-tetanik potansiyalizasyon (PTP) un sinirsel menşeli bir hadise olduğu 1939 dan beri ( Feng ve diğ.) bilinmektedir. Standaert (1964) soleus adalesinde PTPnin post-tetanik repetisyonla (PTR) birlikte olduğunu göstererek bu olayın sinirsel menşeli olduğunu teyid etti. PTPa uğramış her kontraksiyonun meydana gelmesinin sebebi sinir ucunda meydana gelen potansiyel patlamalarıdır.

Nöromusküler kavşakta PTPnin izahı için şimdiye kadar değişik araştırmacılar tarafından çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bunlar: Hiperpolarizasyon, şime, sodyum mobilizasyonu, potasyum mobilizasyonu, mobilizasyon ve kalsiyum teorileridir. Bu teoriler arasında ilk beş tanesinin aleyhinde yeterli deliller elde edilmiştir ( Gage ve Hubbard, 1966). daha sonra Rosenthal (1969) ve Hubbard ve diğ. (1971) kalsiyum teorilerini desteklemişlerdir. Fasilitasyon ve PTPnin müşterek temeli tetanik tenili esnasında kalsiyumun hücre içine girerek veya hücre içi bağlanma bölgelerinden ayrılarak asetilkolinin kuvantal liberasyonunda artmaya sebep olmasıdır.

PTP ve PTR nin küçük konsantrasyonlarda lokal anesteziklerle önlenmesi bu maddelerin motor sinir ucunda etkili olduklarını göstermektedir. Lokal anesteziklerin PTP yi önleyici kuvvetleri ile lokal anestezik kuvvetleri arasında sıkı bir ilişki vardır. Motor sinir uçları ince, miyelinsiz ve daha geniş sathı sahip oldukları için lokal anesteziklerin sinir boyunca iletimi etkilemeyecek kadar küçük konsantrasyonlarından müteessir olurlar ( Matthews, Quilliam, 1964).



Straughen (1961) prokainin motor sinirin tetanik stimulasyonu esnasında açığa çıkan mediyatör miktarını azalttığına frenik sinir-diyafagma preparatında gösterdi. Lokal anestezik maddenin motor sinir uçlarını anesteziye ettiği kabul edildi. Hirst ve Wood (1971) prokain paralizisinin tenbih frekansı ile ilgili olduğunu, düşük tenbih frekansında prokainin asetilkolin liberasyonunu etkilemediğini, sadece küzar gibi kavşak sonrası bir tesiri olduğunu, yüksek frekansta ise motor sinir ucunda anestezi yapması sebebiyle asetilkolin liberasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Propranolol ve pronethalolun prokain kadar hatta daha fazla kuvvetli lokal anestezik tesirleri olduğu bilindiğine göre nöromüşküler kavşağa tesirleri anlaşılabilir. Keza ksilokainin de PTP yi önlemesi beklenir. Fakat LB46 nin propranolola göre % 0.3 kadar bir lokal anestezik aktiviteye sahip olması bu tesirin izahı için başka bir yol olması gerektiğini düşündürmektedir. Belki lokal anestezik etki dışında bir mekanizmayla kalsiyumun motor sinir ucuna girişini etkilemektedir.

DFH için durum biraz daha değişiktir. DFH gerçi santral sinir sisteminde PTPu önlemektedir fakat kalbde efektif refrakter peryodu kısalttığı (Bassett ve Hoffman, 1971) bilinen bir hususiyettir.

Sinir-kas preparatı yüksek frekanslı tenbihle uyarıldığı zaman inisiyal kasılma esnasında adale peşpeşe gelen tenbihleri kabul edebilmektedir. Fakat tetanik tenbihin devamı ile hem sinir, hem adale refrakter periyod içinde buldukları için tetanik kasılma düşmekte, daha sonra tenbihler inisiyal kasılmadaki kadar olmanak üzere kasa in-tikal etmektedir. Muhtemelen tetanik tenbihin idame ettirilme derecesinde hem kasın ve hem de nöromüşküler kavşağın refrakter peryodu

işe karışmaktadır. DFH in inisiyal kasılmada ( 1. parametre ) artma yapması refrakter periyodu kısaltması ve belirli sürede daha fazla impulsun adaleye intikali ile izah edilebilir. Bu açıdan ele alınırsa ksilokain ve LB46 nin tesirlerinin de refrakter periyodun uzatılması ile ilgili olacağı anlaşılır. DFH in tek kasılmaların amplitüdünü arttırması kalbdeki eksitabilite artırıcı ( Bassett ve Hoffman, 1971) tesiri ile izah olunabilir. Diğer iki ilacın tek kasılmaların amplitüdüdeki azaltıcı tesirleri preparatın normal seyrinde görülen azalmalardan önemli bir farklılık göstermez.

Direkt tetanik tenbih esnasında her üç ilaç etkisi ile de meydana gelen, keza propranolol için Lilleheil ve Roed tarafından (1971) da bildirilen düzensiz kasılmaların izahını yapmak oldukça müşküldür. Bu kasılmaların frekans ve amplitüdü antitetanik etkinin şiddeti ve yerleşmesi ile paralel olarak artma gösterir. İndirekt tetanik tenbih esnasında görülmemektedir. Olay belki de sadece adaleyi ilgilendiren ve stimülasyon esnasında ortaya çıkan ve membranda düzensiz bir permeabilite değişikliği meydana gelmesi ile izah edilebilir.

Netice olarak kullanılan preparat sinir ve kas gibi iki eksitabilite elemanı ihtiva etmekte olup; tenbih, aşırı, refrakter periyod ve cevap gibi fizyolojik hadiselerin incelenmesi ve cevapların ölçülüp değerlendirilmesi bakımından kolaylık sağlamaktadır.

Bu çalışmanın neticelerine göre refrakter periyod üzerine etkili olan ilaçların tesirini incelemek bakımından; daha geniş olarak düşünülecek olursa antiaritmik aktivite araştırılması için bir tarama testi olarak preparatın kullanılması düşünülebilir. Ayrıca bu preparatta aktivitesi tesbit edilen bir maddenin fiziko-kimyasal özellikleri-

ne göre santral sinir sisteminde de etkili olabileceği düşünülebilir. Çünkü santral sinir sistemi de esas olarak kompleks birleşmeler yaparak bir bütün teşkil eden eksitabl elemanlardan meydana gelmiş bir sistem olarak mütalea edilebilir.

Denervasyon hadisesi ile ilgili görüşleri inceleyecek olursak kısmen açıklığa kavuşmuş meselelerin yanında henüz münakaşalı pekçok hususun bulunduğunu görürüz.

Denervasyonu takiben çizgili adalenin gerek in vivo ve gerekse in vitro olarak asetilkoline hassasiyetinin artmış olduğu kesinlikle bilinen bir hususiyettir. Hassasiyet artışının mekanizması olarak asetilkolin liberasyonundaki azalmadan dolayı innerve adalede sadece son plak bölgesinde bulunan reseptorların etrafa yayılım göstermesi, adale membranının elektrofizyolojik karakterinde bariz değişiklikler meydana gelmesi (Albuquerque ve Thesleff, 1968; Albuquerque ve Mc Isaac, 1970) ve ayrıca sarkoplazmik retikülümün kalsiyum bağlama kapasitesinin artışı kabul edilmektedir. Hassasiyet meydana gelmesinde kolines-teraz aktivitesindeki değişmelerin rolü olabileceği kesinlikle kabul edilmemektedir.

Denerve diyafragmada in vitro olarak asetilkolinin husule getirdiği kasılmalar tek fazlı ve kısa süreli olarak bildirilmiştir. Freeman ve Turner (1969)'in yaptıkları çalışmada denerve diyafragmada asetilkolin kasılması oldukça kısa sürmekte ve bir dakikayı geçmemektedir. Lülman ve Reis (1967) asetilkolinin tesiriyle kasılmış olan diyafragmanın gevşedikten sonra dahi henüz depolarize halde olduğunu bildirmişlerdir. Kasılmanın devam süresi asetilkolin konsantrasyonu ile nisbî bir bağımsızlık göstermektedir. Kasılmanın devam süresi asetil-

kolinin preparat içine difüzyon hızı ile ilgili görülmektedir. Asetilkolin preparata tatbik edilince tamamiyle diffüze olmadan süratle kasılma meydana gelmektedir. Asetilkolin bir taraftan dokuya diffüze olurken diğer taraftan parçalanmakta veya harabolmaktadır. Elde edilen kasılmanın adale içine asetilkolinin difüzyonu tamamlandıkça meydana gelen kasılma ve gevşemelerin toplamından ibaret olacağı düşünülebilir. Krnjeviç ve Mitchell (1960) diyafragmada asetilkolin yarı klerensinin 1.5 dakika olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada denerve diyafragmada asetilkoline ait kasılma kesinlikle ayrılabilen iki fazdan meydana gelmektedir. Süratli bir kasılma ve gevşeme şeklinde görülen ilk faz depolarizasyona tekabül etmektedir. Bu esnada adale direkt stimülasyona cevap veremez hale gelmektedir. Aynı bulgu daha önce Wislicki ve Rosenblum (1967) tarafından kedi tibiyalis ve soleus adalesinde gösterilmiştir. İlk fazı takiben yerleşen ikinci, yavaş gelişen kasılmayı asetilkolin muhtemelen kontraktil bir mekanizmanın tetiğini çekmek suretiyle meydana getirmektedir. Asetilkolinin diyafragmadaki yarı klerensinin 1.5 dakika olduğu bilindiğine ve ikinci fazın maksimuma ulaşması 19 dakikayı bulduğuna göre asetilkolinin bütün ikinci faz süresince fonksiyon görmekte olduğu kabul edilmeyebilir. Asetilkolin belki de kalsiyumun hücre içine girmesini veya sarkotübüler sisteme depo mahallerindeki kalsiyumun serbest bırakılmasını, kısmen direkt bir tarzda temin etmektedir. Her iki hadisenin beraberce rol oynayacağı da düşünülebilir. Yapılan çalışmada olduğu gibi ortamda kalsiyumun fazla miktarda bulunuşu kontraksiyon süresini uzatmaktadır. Bu husus asetilkolin tesiriyle dış ortandan hücre içine kalsiyum geçmesi lehine bir delil olarak kabul edilebilir. Freeman ve Turner (1968)'e göre dış

ortamda kalsiyumun üç misli arttırılması kontraktürün şiddetini normalin % 70 ine düşürür ve süresini 5 misli kadar uzatır. EYer dış ortamda kalsiyum konsantrasyonu 7.5 mM a çıkarılırsa asetilkolin cevabı devamlı bir kontraktür şeklinde teşekkül eder. Asetilkolinin internal kalsiyumu kullandığının bir delili olarak dış ortamda kalsiyum konsantrasyonunun 0.1 mM e düşürülmesi halinde dahi asetilkolin cevabının önemli derecede etkilendiğini söyleyebiliriz.

Asetilkolin cevabının sodyumla ilişkisi de oldukça enteresandır. Ortamın sodyum konsantrasyonunun azaltılması (22 mM) ile denerve adalede asetilkolin cevabı azalır fakat tamamen sodyumun ortamdaki uzaklaştırıldığı ve sükröz ile yer değiştirildiği şartlarda dahi bir miktar kasılma meydana gelir. Papano ve Volle(1966)'nin kedi superiyor servikal gangliyonundaki bulgularına uyacak şekilde dış ortamdaki hem kalsiyum ve hem de sodyum çıkarılacak olursa asetilkolin cevabı ortadan kalkar. Sodyumun hücre içine girişini  $\text{Na}^+$  kanallarını dıştan tıkayarak bloke eden tetrodotoksin denerve adalede asetilkolin cevabını etkilemez fakat prokain uygun konsantrasyonda asetilkolin cevabını reversibl olarak bloke eder. Elmqvist ve Thesleff (1960) kürarın denerve adalede asetilkolin cevabını kompetitif olarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Kürarın denerve adaleye enteresan bir tesiri ( Mc Intyre, King, 1943, 1945; Loomis ve Konker, 1967 ) in vivo olarak asetilkolinden daha uzun süren bir kontraktür meydana getirmesidir. Loomis ve Konker (1967) denerve adalede asetilkolin tesirinin kürar ile bloke edilmediğini bilakis asetilkolin kontraktürü üzerine kürar kontraktürünün süperempoze olduğunu bildirmişlerdir. Yukarıda bildirilenleri birleştirirsek: Denervasyondan sonra asetilkolinin etki mekanizmasının in-

nerve adaledekine göre değişmiş olması gerekmektedir. Asetilkolin ve direkt elektriksel tenbih ayrı yollardan kontraktıl mekanizmayı harekete geçirmektedirler. Elektriksel tenbihin çalışması için ortamda  $Na^+$  un bulunması gerekir ve tetrodotoksin tarafından bloke edilir. Dener- vasyonu müteakip meydana gelen asetilkolin cevabı tetrodotoksinden etkilenmemekte fakat membran stabilize ediciler (lokal anestezi- kler) tarafından bloke edilmektedir. Asetilkolin cevabı mutlak olarak  $Na^+$  mevcudiyetine bağımsız da değildir. Zira ortamda  $Na^+$  varken vasatın  $Ca^{++}$  suz olması halinde hücre içi  $Ca^{++}$  u kullanarak kasılma yapabilmek- te fakat ortamdaki  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  beraberce kaldırıldığı zaman asetilkolin hücre içi  $Ca^{++}$  u kullanamazdır.

Asetilkolinin iki fazlı tesiri için kabul ettiğimiz izah şekline göre ve kürarın kavşak sonrası membranda asetilkolin ile kom- petitif olarak etkileştiği bilindiğine göre asetilkolinin yapacağı depolarizasyonun önlenmesi tabiidir. Kürar II. fazı önlememektedir çünkü membran stabilize edici özelliği yoktur. Bu mekanizma ile etkili olan lokal anestezi- kler asetilkolin tesirini önlemektedirler.

Propranololun nöromüsküler kavşakta, kavşak sonrası membranda kürar benzeri tesiri olduğu bilinmektedir. Buna ilaveten lokal aneste- zik aktiviteye de sahip olduğu için asetilkolin cevabının hem I. ve hem de II. fazını önlemektedir.

Ö Z E T :

- 1-Frenik sinir-diyafragma preparatında LB 46 ve ksilokain'in antitetanik ve PTP önleyici tesirleri vardır.
- 2-DFH aynı preparatta indirekt tenbihle elde edilen PTP yi önlememekte fakat direkt tenbihle elde edilen PTP yi önlemektedir.
- 3-Antiaritmik, antitetanik ve lokal anestezi etkiler arasındaki münasebet tartışılmıştır.
- 4-Denerve diyafragmanın in vitro olarak tatbik edilen asetilkoline verdiği kontraktıl cevabın ve bu cevabın zamana göre seyrininin tartışması yapılmıştır.
- 5-Denerve diyafragmadaki asetilkolin cevabınınin kürar ve propranolol tarafından etkilennesi incelenmiştir.
- 6-Denervasyondan sonra çizgili adalenin endojen ve ekzojen ajanlara verdiği cevaplar tartışılmıştır.

R-E-F-E-R-A-N-S-L-A-R :

- 1- Albuquerque, E.X., Thesleff, S. (1968): *Acta physiol. Scand.* 43:471-480
- 2- Albuquerque, E.X, Mc Isaac. (1970): *Exp. Neurol.* 26:183-202
- 3- Alkon, D.L. (1970): *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 174:346-349
- 4- Beranek, R. and Vyskocil, F. (1967): *J. Physiol. (London)* 149:178-193
- 5- Bhoola, K.D. and Schachler, H. (1961): *J. Physiol. (London)* 157:20-28
- 6- Bowman, W.C. and Raper, C. (1965): *Brit. J. Pharmacol.* 24:98-109
- 7- Davis, W.G. (1970): *J. Pharm. Pharmacol.* 22:284-290
- 8- Elmquist, D. and Thesleff, S. (1960): *Acta Pharmacol. Toxicol.* 15:84-93
- 9- Fleming, W.W. (1971): *J. Pharm. Exp. Ther.* 176:160-166
- 10- Freeman, S.E. and Turner, R.J. (1969): *Brit. J. Pharmacol.* 36:510-522
- 11- Gage, P. and Hubbard, S.I. (1966): *J. Physiol. (London)* 184:353-375
- 12- Galindo, A. (1971): *J. Neurophysiol.* 34:289-301
- 13- Guidicelli, J.F. and Schmitt, H. (1969): *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168:116-126
- 14- Hellenbrecht, D. (1971): *Nauyn. Sch. Arch. Pharma.* 271:125-141
- 15- Hirst, G.D.S. and Wood, D.R. (1969): *Brit. J. Pharmacol.* 35:353P
- 16- Hirst, G.D.S and Wood, D.R. (1971): *Brit. J. Pharmacol.* 41:94-104
- 17- Harry, J.D. and Linden, R.J. (1971): *Brit. J. Pharmacol.* 43:453pp
- 18- Hill, R.C. and Turner, P. (1969): *Nature* 223:531-532
- 19- Hubbard, J. (1969): *Brit. J. Pharmacol.* 96:368-372
- 20- Katz, B. and Miledi, R. (1965): *Proc. R. Soc. B.* 161:496-503
- 21- Katz, B and Miledi, R. (1966): *J. Physiol (London)* 153:562-572
- 22- Kayaalp, S.O. and Mc Isaac, R. (1969): *Eur. J. Pharmacol.* 7:264-269
- 23- Lally, J, L.H. and Whittaker, M. (1971): *Brit. J. Pharmacol.* 43:431-432
- 24- Loomis, T.A. and Konker, A.C. (1967): *Arch. int. Pharmacodyn.* 165:308-318
- 25- Letley, E. (1960): *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* 27:366-376



- 26- Lullman, H. and Reis, E. (1967): Pflügers Arch. ges. Physiol. 294:113-118
- 27- Lilleheil, G. and Roed, A. (1971): Arch. int. Pharmacodyn. 194:129-140
- 28- Parmley, W.W. (1967): J. Pharmacol. Exp. Ther. 158:11-21
- 29- Paterson, G. (1963): Biochem. Pharmacol. 12:85-94
- 30- Sekiya, A. and E.M. Vaughan Williams (1965): Brit. J. Pharmacol. 24:307-13
- 31- Sharpless, S.K. (1964): Ann. Rev. Physiol. 26:357-388
- 32- Sekiya, A. and E.M. Vaughan Williams (1969): Brit. J. Pharmacol. 21:473-81
- 33- Singh, B.N. and E.M. Vaughan Williams (1970): Brit. J. Pharmacol. 39:675-87
- 34- Standaert, F.G. (1964): J. Gen. Physiol. 47:987-1001
- 35- Straughan, D.W. (1961): .Pharm. Pharmacol. 13:49-52
- 36- McIntyre, A.R. and King, R.E. (1943): Science, N. Y 97:516
- 37- Rosenthal, J. (1969): J. Physiol (London) 203:121-133
- 38- Thies, R.E. (1965): J. Neurophysiol. 28:427-442
- 39- Türker, K. and Kiran, B. (1965): Arch. int. Pharmacodyn. 155:356
- 40- Usubiaga, J.E. Standaert, F. (1968): J. Pharmacol. Exp. Ther. 159:353-361
- 41- Usubiaga, J.E. (1968): Anesthesiology, 29:484-492
- 42- Wislicki, L. and Rosenblum, I. (1967): Arch. int. Pharmacodyn. 170:117-123
- 43- Wislicki, L. (1969): Arch. int. Pharmacodyn. 182:310-317