

Derlemeler :

A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü

**BİYOGEN POLİPEPTİDLERİN DÜZ ADALEYE TESİR
MEKANİZMASINDA ETKİLİ FAKTÖRLER***

Dr. Kâzım Türker**

Genel olarak biyogen polipeptidlerin farmakolojik tesirleri bir dereceye kadar bilinmektedir. Çünkü her polipeptid izole edildiği an, iki tesirinin tahkiki derhal yapılır :

1. Tam bir hayvana enjekte edildikten sonra arter tazyikinin arzettiği değişikliğe istinaden, bu polipeptidin vazopressör veya vazodepressör bir madde olup olmadığı anlaşılır. Umumiyetle literatörde ötedenberi kullanılagelen bu tabirler kanaatimce maksadı tam olarak ifade etmemektedir. Zira tam hayvanda vazodepressör diye isimlendirilen bir polipeptid izole edilmiş damar düz adalesini kasabilir. Bunun en tipik örneği Eledoisin'dir. Bu polipeptid esasında bilinen en kuvvetli bir vazodepressör madde olmasına rağmen izole edilmiş damar düz adalesini kuvvetle kasmaktadır (TÜRKER ve KHAİRALLAH 1966) (29). Bu bakımdan polipeptidin kan tazyiki üzerine olan bu tesirine istinaden vazoaktif tabirinin kullanılması daha yerinde olur.

2. İkinci kademede, bir polipeptidin myostimulan bir hassası olup olmadığı tahkik edilir. Bu hususun tahkiki genel olarak izole edilmiş uterus adalesinde araştırılır. Bunun sebebi uterus adalesinin tam bir düz adale yapısında olması otonomik inervasyona ait sinir nihayetleri ve otonomik ganglionlara malik olmaması dolayısıyledir.

Bir polipeptid, herhangi bir düz adaleyi ya kasar, ya rölase eder veya hiç bir tesir göstermez. Biyogen polipeptidlerin bu tesirleri hem hayvan türlerine göre, hemde aynı hayvanın çeşitli düz ada-

* 1/3/1967 günü Farmakoloji Enstitüsünde konferans olarak taktim edilmiştir.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü Profesörü.

lelerinde kalitatif ve kantitatif farklar gösterir. Meselâ izole sıçan ileumunu kasan Bradykinin aynı hayvanın duodenumunu rölâşeder. Acaba bütün bu tesir farkları sadece polipeptidlerin kendi kimyevî yapısının bir icabı mıdır? Yoksa düz adalenin morfolojik ve fizyolojik hususiyetlerinin bir rolü mazvubahis midir? Hiç şüphe yokki, pelipeptidin tesirlerini tam izah etmede her iki hususta son derecede ehemmiyetlidir. Bu bakımdan meseleye uygun bir istikamet vermek için düz adalenin tenbihlere vermiş olduğu cevabın mekanizmasına tesirli faktörleri ilk plânda zikretmek icabeder.

Genel olarak bu faktörler iki kısımda mütalâa edilir :

a — Düz adalenin otonomik inervasyonu ve nihai otonomik nöranlarda açığa çıkan mediyatörlerin etkisi.

b — Polipeptidlerin bizzat hücre membranına olan tesirleri.

Herhangi bir polipeptidin düz adaleye olan tesiri eğer indirekse, yani sempatetik veya parasempatetik yolla oluyorsa, esas tesir, bu sistemin postganglioner mediyatörlerine ait demektir. Fakat polipeptidin direkt bir tesiride mevzubahis olabilir. Bu tesir, ya düz adalede polipeptid için bulunması muhtemel bir reseptör sistemi vasıtasıyla olur veya direkt olarak hücre membranı seviyesinde kendini gösterir. İster indirekt ister, direkt olsun nihayî tesir, düz adalenin membranında görülmektedir. Bundan çıkan netice düz adaleye tesiri olan her maddenin hücre membranından sonra müsterek bir yolunun mevcut olabileceği ihtimalidir. Bu yol nedir? Membranın hangi fizyolojik üniteleri bundan mes'uldur?

Düz Adalenin Otonomik Inervasyonu :

Elektrofizyolojik deliller gösteriyor ki, düz adalenin inervasyonu, iskelet adalesine bir dereceye kadar benzemektedir (4). Tek mühim fark, motor sinirin iskelet adalesinde sonlandığı tamamen morfolojik ve fizyolojik bir ünite olan motor plak gibi özel bir yapı düz adalede mevcut değildir. Düz adalede mediyatör, sinir boyunca açığa çıkar ve etkisini ilk önce aksone en yakın bulunan hücre topluluğunda gösterir. Otonomik mediyatörlerin intraselüler distribüsyonu (otonomik nöronlarda) teşekkül ve yıkımındaki etkili enzimlerin lokalizasyonu bilmek, düz adalenin fizyolojik fonksiyonlarını tam olarak kavramak için son derece ehemmiyetlidir.

Reserpine ile tedavi edilmiş hayvanlarda tritium'la işaretlenmiş noradrenaline (NA) kullanılarak yapılan tetkikler gösteriyor ki, hem kolinerjik hemde adrenerjik inervasyonu haiz düz adale preparatlarında sempatetik sinir nihayetlerinde (NA) olduğu gösterilmiş bulunan kesif osmafilik granülasyonlar ihtiva eden veziküller mevcuttur (4). Bunun yanında agranüler veziküller de mevcuttur. Bu agranüler veziküller, merkezi sinir sisteminde ve iskele adalesindeki kolinerjik nihayetlerde bulunan veziküllere morfolojik benzerlik göstermektedirler. Bu bakımdan Acetylcholine ihtiva etmeleri mümkün görülmektedir. Eğer hakikaten böyle ise, BURN ve RAND (1962) tarafından ileri sürülmüş bulunan, adrenerjik postganglioner mekanizmada kolinerjik adımın mevcudiyetini destekler mahiyettedir (4). Fakat Acetylcholine'i düz adale de mikrofluoresans teknikle göstermek hiç bir zaman NA ve 5-HT de olduğu gibi kolay değildir. Diğer taraftan SCHÜMANN'ın (1958) çalışmaları ispat etmektedir ki bu agranüler veziküller sempatetik sinir nihayetlerindeki total amin nispetinin 50 % sini teşkil eden Dopamin de ihtiva etmektedirler. EULER (1956), FLACK (1962) bu veziküllerin ayrıca NA ihtiva ettiklerini histokimyasal metodlarla göstermişlerdir (4).

Diğer mühim bir problem, otonomik mediyatörlerin liberasyonu, tahribi veya yeniden postganglioner sinir nihayetlerinde toplanması, nihayet efektör organ reseptörlerine yapışmasına tesir eden faktörlerdir. Bu hususta GILLESPIE ve KIRPEKAR (1965) (11). in son derece enteresan observasyonları mevcuttur. Bu müellifler in sitü kedi dalağı arteri içine NA perfüze ederek, bu maddenin dokudaki dağılımını incelemişlerdir. Perfüze edilen ekzojen NA konsantrasyonu, dalak sempatetik sinirinin saniyede 10 defa stimüle edildiği zaman açığa çıkan endogen NA konsantrasyonuna eşit olmasına dikkat ettiler. Bu şeraitte arter yolu ile perfüze edilen NA nin 30 %u venöz dolaşıma geçmiştir. Geriye kalan 70 % i ya tahrip olmuş veya dalak dokusunda toplamış olmaktadır. Müellifler dalağı inerve eden sempatetik sinirin postganglioner ucunu kestikleri zaman venöz kana geçen NA seviyesi 80 % ne yükselmiştir. Akla gelen ilk izah tarzı, sinirin kesilmesinin, NA nin yıkılmasından sorumlu olan Catecho - O - Methyltransferase (COMT) ve monoaminooxydase (MAO) enzimlerinde bir inhibisyonun vukua gelebilmesi keyfietidir. Fakat bu enzimlerin inhibe edilmesiyle beraber splenik sempatetik sinirin kesilmediği şartlarda, NA nin venöz ka-

na geçmesinde bir değişiklik olmamaktadır. Bu netice son derece ehemmiyetlidir. Gösteriyor ki, NA nin dalak düz adalesinde toplanması ancak seppatetik sinirin mevcudiyetine bağlıdır (11).

Müellifler, tritium'la işaretlenmiş NA lini dalak arteri içine perfüze ederken, ayrıca splenik seppatetik siniri de stimüle ediyorlar ve bu şartlarda venöz dolaşımdaki radioaktivite değişimini inceliyorlar. Enteresan husus stimülasyon yüksek frekansla yapıldığı zaman venöz kana geçiş artmakta ve buna paralel olarak seppatetik nihayetlerde toplanan NA bariz bir şekilde azalmaktadır.

Düşük dozda NA dalak arterine perfüze edildiği zaman, tamamen seppatetik nihayetlerde toplanmaktadır. Fakat 10 - 25 ug/ml. gibi yüksek doz da perfüze edildiğinde, sinir nihayetlerinden maada dalakta da fluoresans tespit ediliyor. Bu histokimyasal bulgular, dalağın arter düz adalesi, kapsül ve trakeküllerde kendini göstermektedir.

Dalak dokusunda NA nin bu şekilde birikmesi, Phenoxybenzamine ile tedavi edilmiş hayvanlarda görülüyor. Bunun manası, NA nin seppatetik sinir nihayetlerinin haricinde, dokuda ancak alfa adrenerjik reseptörlerde birikmesidir. Bundan çıkan netice, mediyatörlerin düz adaledeki tesirlerinin reseptörler yolu ile husule geldiğidir ki, bu zaten bilinen bir husustur. Fakat mühim olan, mediyatorun iskelet adalesinde olduğu gibi özel bir üniteden değil bütün düz adale hücreleri üzerinden nihaî tesirini göstermesidir.

Bütün bu müşahadelerin ve objektif delillerin, biyogen polipeptidlerin düz adaleye tesirlerinin mekanizmasını izahta mühim rolleri vardır. Angiotensin ve Bradykinin'in seppatetik ganglionları stimüle ettiği, ayrıca adrenal glandın medüllasından katekolaminle açığa çıkardığı artık iyice bilinmektedir. LEWİS ve REİT (1965) (18), FELDBEDG ve LEWİS (1964) (10). Keza angiotensin'in barsaktaki tesirinin kısmen Auerbach pleksüsünü stimüle ederek parasemipatetik yolla olduğu gösterilmiştir (KHAIRALLAH, PAGE 1961) (16). Demek ki bu pelipeptidlerin bir kısım tesirleri otonomik ganglionları stimüle ederek olmaktadır. Bu stimülasyon post-ganglioner bir cevabın zeminini hazırlayacağına nazaran açığa çıkacak mediyatörün miktarının, metabolize oluşunun veya venöz kana geçişinin ehemmiyeti kendiliğinden ortaya çıkmaktadır Kaldı ki

bunların bazı metabolitlerinin de, polipeptidlerin tesir mekanizmalarında ki rolü hakkında çalışmalar mevcuttur. (KHAIRALLAH, PAGE, TÜRKER 1966) (17). Çok ehemmiyetli bir nokta da alfa adrenenjik reseptörları bloke eden bazı cisimlerin aynı zamanda NA nin adrenenjik nöronlardaki reaptetine mani olabilmeleridir (EULER ve LISHASKO 1966) (7). Bilinen en kuvvetli NA reaptetini bloke eden maddelerden biri desmethyylimipramine'dir. Bu cismin damar düz adalesinde NA nin tesirini kuvvetle inhibe ettiği gösterilmiştir (TÜRKER ve KHAIRALLAH 1967) (26). Bu observasyonlar şunu ifade ediyor ki, efektor organın reseptörları ile sempatik sinir uçlarında vukua gelen aktif NA reaptikinin, mutlaka müsterek bir noktada iştiraki mevcuttur. Bu nokta henüz meçhuldur. Herhalde biyogen polipeptidlerin tesir mekanizmalarını izah için araştırılması gereken mühim meçhullerden biridir.

Membran Seviyesindeki Tesir :

Düz adale membranının elektriki aktivitesini ölçmek son derece güçtür. Zira hücre diametri küçüktür (4 - 7 mikron). Böyle küçük bir hücrenin direkt olarak membranı seviyesine kadar inilerek mikroelektrot yerleştirilmeside tabiatıyla zordur. Kullanılacak mikroelektrot azami $1/4$ mikron diyametrinde olması icabetmektedir. Ayrıca elektrodun hücrede husule getirebileceği tahrip veya mekanik tenbihlerde, membranın elektriki aktivitesini ölçmede sayısız mahsurların doğması sebebiyet vermektedir.

Bunun yanında «Sucrose - gap» metod oldukça emin, kısa dalgalar gibi yan faktörler 5 % in altına indirilmiş teknik bakımdan da oldukça kolaydır. Bu metodla izole edilmiş bir düz adale preparasyonunda sinir stimülasyonu ile elde edilen Aksiyon potansiyeli 30 mV. olarak ölçülmüştür. Mamafih bugün için gerek düz adalenin ve gerekse sinirin membran potansiyelini direkt olarak mikroelektrotlarla kaydetmek imkân dahilindedir.

Bu hususta ki çalışmaların büyük bir kısmı köpeğin refrektor penis adalesiyle, kobayın hipogastrik sinir vazdeferens preparatında yapılmıştır. Hipogastrik sinir stimülasyonu ile adaleden kaydedilen eksitasyon potansiyeli normal adelede 10 m. san. gibi bir gecikme ile tespit edilmektedir. Bu zaman iskele adalesinde çok daha kısadır. Bunun manası, sinir stimülasyonu ile açığa çıkan me-

diyatorün reseptor seviyesi ve daha ileri devrelerdeki husule getirdiği membran değişikliğinin efektör hücrede tesirini gösterinceye kadar bazı komplike hadiselerin ceryan etmesidir. Bu cevap muhtelif adale tiplerinde de farklıdır. Bu membran fenomenlerini birlikte mütalâa etmek, pek yakın münasebetleri dolayısıyla zaruridir.

Membranın elektriki aktivitesi, buradaki ion flux'larının (membrandan giriş ve çıkış) bir neticesidir. Daha ilerde temas edileceği üzere hücre membranında enerjiye tabi aktif bir transport mekanizması mevcuttur. Bu aktif transport mekanizması, Na^+ ionunun hücre içinden hücre dışına çıkması ($\text{Na} - \text{Efflux}'ı$) ve hücrenin elektro nötralitesini temin maksadı ile K^+ ionunun hücre dışı mesafeden, hücre içine girmesini ($\text{Kx Influx}'ı$) temin içindir. Hücre membranının denge formülü, ekstraselüler mesafedeki son derece nispetisiz olan bir ion konsantrasyonlarını dikkate almadan yalnız Na^+ ve K^+ ionu üzerinden değerlendirilirse yanlışlıklara sebebiyet verebilir. Bu bakımdan HODGKIN ve KATZ (1949), ın, ionların permeabilite koefisiyenti üzerinden ortaya attıkları formül çok daha uygundur (14). Bu formüle göre, *Loligo Forbesi* dev aksonunda elde edilen değerler, membranın istirahat potansiyeli için -60 mV. bulunmuştur. Direkt ölçme ile bu değer -62 mV. bulunmuştur. Bu formüle göre Na^+ ionunun istirahat potansiyelinin husulündeki rolü çok azdır. Zira P Na (Na^+ ionunun permeabilite koefisiyenti) K^+ ionununkine nazaran çok düşüktür. Hatırlatmak icabederki permeabilite koefisiyenti çok çeşitli fizikî etkenlerin tesiri altındadır. İlk defa HODGKIN ve HUXLEY (1939) tarafından gösterilmiş bulunan *Loligo Forbest'*nin dev eksonunda bu yönden yapılan çalışmalar son derece aydınlatıcı olmuştur (13). Çünkü diyametri 1 mm. olan bu aksone kolayca mikroelettrot tatbik edilebilir. Müellifler, bu metodla ilk defa yaşayan bir hücrenin transmembran potansiyelini ölçmüşlerdir. Membranın istirahat potansiyeli -50 mV. iken sinir stimülasyonu ile elde ettikleri aksiyon potansiyeli + 90 mV. bulunmuştur. HODGKIN ve KATZ (1949) bu fenomenin izahında Na^+ hipotezini ortaya atmışlardır (14). Aksiyon potansiyelinin husulünde Na^+ permeabilite koefisiyentinin normale nazaran 500 defa artması baş rolü oynamaktadır. Böylece elde edilen değer Na^+ ekilibrium potansiyeline çok yakındır.

BURNSTOCK ve HOLMAN (1961), kobayın hipogastrik sinir vazdeferens preparatında, sinirin stimülasyonu ile düz adalede husule gelen değişiklikleri aramışlardır (5). Bu preparatta sinirin stimülasyonu eksitasyon husule getirir. Her stimülüs kısa süreli depolarizasyon hasıl eder, bunun neticesi aksiyon potansiyeli kendini gösterir. Bu hal mekanik kontraksiyonla paraleldir. Eksitasyonda, büyük ihtimalle iyonlara karşı membran permeabilitesinin artması ilk plânda gelen bir husustur. Burada esas rol membranın Na^+ karşı permeabilitesinin artmasıdır.

GILLESPIE (1962) tavşan kolonunun longitudinal adalesini kullanarak inhibisyonun mekanizmasını tetkik etmiştir (12). Bu adale sempatetik sinir stimülasyonuna inhibisyonla cevap vermektedir. Membran elektrikitesinde depolarizasyonun ifadesi olan yavaş dalgalar kayboluyor ve aksiyon potansiyeli tesbit edilemiyor. Burada kolonun longitudinal adalesine tatbik olunan tansiyon bilhassa ehemmiyetlidir. Sinir stimülasyonu bir hiperpolarizasyon tevhit etmemesine rağmen adalenin mekanik tenbihi hiperpolarizasyon hasıl edebilmektedir. Netice olarak denebilir ki düz adalenin inhibisyonu, membranın stabilizasyonu ile beraberdir. Bu halde hiperpolarizasyonla beraberdir veya değildir (12).

İzole edilmiş kobay tenya koli adalesinde Adrenalin (A), spontan elektriki deşarjda durma husule getirmektir. Bu netice daima adalenin tansiyonunda bir düşme ile beraberdir (3).

BUEDİNG ve BÜLBRING (1964) A nin inhibitör tesiri ile beraber sıklık 3', 5' —AMP teşekkülünde bir artma ve dokunun enerjiden zengin fosfat bileşiklerinin de yükseldiğini gösterdiler (3). Bu müellifler ileri sürüyorlar ki, membran potansiyelindeki stabilizasyon membran da enerji ihtiyacının artmasıyla ortaya çıkmakta olup bunda da ilk ehemmiyetli adım Ca^{++} mun membrana tespitidir. Diğer bir izah tarzıda A nin K^+ karşı membran permeabilitesini artırmasıdır. Böylece membran potansiyeli bir K ekilibriyum potansiyeli şeklinde tezahür eder. BORN ve BÜLBRING (1956) göstermişlerdir ki A, K^{12} aptekini artırmaktadır (2). Bu neticeler BAUER, GOODFORD ve HÜTER (1963) tarafından da teyit edilmiştir (1). BÜLBRING, GOODFORD ve SETEKLEIV (1966) çok yeni olarak, izole edilmiş tenya koli adalesinde A nin, Na^{21} efflux'ını bunun yanında K^{12} influx'ını artırdığını tespit ettiler (6). A nin diğer ente-

resan bir tesiri de tamamen depolarize adalede K^{+2} efflux'ını artırmasıdır. Melliflerin bu müşahadeleri gösteriyor ki A, membranın K^{+} yuma karşı permeabilitesini artırmaktadır. Ayrıca normal şartlarda görülen hiperpolarizasyon, K^{+} kaybını azaltmaktadır. Buna nazaran müellifler, hiperpolarizasyonun husulünde başka bir mekanizmanın ehemmiyetli olabileceğini telkin ediyorlar. Buda Ca^{++} unun membrana tespit edilmiş olmasıdır. Ca^{++} ionunun tespiti Na^{+} kanalını bozmak suretiyle tesir etmektedir. Evvelce de bahsedildiği gibi A nin elektrojenik Na^{+} pompunu stimüle ettiği de başka bir yönden olan tesiridir (6).

Depolarize edilmiş düz adaledeki tesir :

Genel olarak yukardaki izahlar şunu gösteriyor ki, düz adaleye etkili her madde, bu tesirini membran potansiyelini değiştirmek suretiyle yapmaktadır. Fakat ilk defa EVANS ve SCHILD (1957) gösterdiler ki, K - Ringer solüsyonu kullanılarak tamamen depolarize edilmiş olan izole bir düz adale preparatı hiç bir elektriki impuls hasıl etmemesine ve nakletmemesine rağmen, gerek kontraktıl gerekse rölaksan cisimlere cevap verebilmektedirler (8). Depolarize düz adaledeki bu cevapta Ca^{++} ionunun temel anahtar rolü oynadığı ROBERTSON (1960) (20). ve SCHILD (1964) (21). tarafından gösterilmiştir. Ca^{++} ionunun yalnız kontraksiyon mekanizmasında değil aynı zamanda rölaksasyonda da temel rolü oynadığı EVANS ve SCHILD (1957) tarafından bildirilmiştir (9).

Bir uterus parçası izotonik K_2SO_4 - Ringer solüsyonu içinde izole edilirse 10 dakika içinde maksimum bir kontraksiyon husule getirir. Uterus parçası bu kontraksiyonu müteakip tedrici olarak gevşer. Nihayi gevşeme noktası başlangıca nazaran daha yüksekte seyredir. Böylece depolarize edilmiş uterus parçası çok ufak konsantrasyonlardaki Ca^{++} ionuna son derece hassas olup, bir kontraksiyonla cevap verir. Ca^{++} ionunun bu tesiri direkt olarak adale nin membran depolarizasyonuna sebebiyet vererek olmaz. Çünkü adele zaten depolarizedir. Burada Ca^{++} ionu ile actomyosin arasında direkt bir münasebetin bulunabileceği ihtimali kuvvetlidir. Zira actomyosin'nin süper presipitasyonu, Ca^{++} ionu muvacehesinde çok daha kuvvetlidir.

Mg^{++} ionunun, depolarize düz adale Ca^{++} ionunun tevlit ettiği kontraktıl cevabı inhibe ettiği çok evvelden beri bilinirdi. Fakat bazı yeni müşahadeler gösteriyor ki yüksek Mg^{++} konsantrasyonları, Ca^{++} ionunun bu tesirini bilâkis potansiyalize etmektedir (21).

Ba^{++} ionuda depolarize adalede kontraksiyon tevlit eder. Fakat bu ionun tesiri, Ca^{++} yuma nazaran çok daha zayıftır.

Ca^{++} ionunun depolarize düz adalede ki kontraksiyon mekanizmasında ki rolü EVANS ve SCHILD (1957) in izole piliç amnios zarındaki tetkikleriyle anlaşılmıştır (9). Müelliflerin bu düz adaleyi tercih etmelerinin sebebi pür bir adale olması, bilhassa otonomik inervasyona sahip olmaması dolayısıyledir. Normal ringer solüsyonu içinde membran potansiyeli tespit edildikten sonra, adale izotonik K_2SO^4 - Ringer solüsyonu içine alınmıştır. Bu ikinci ortamda adalenin membran potansiyeli tesbit edilememiştir. Acetylcholine (ACH) bu adaleyi kasmış olmasına rağmen, herhangi bir aksiyon potansiyeli kaydedilememiştir. Bu duruma göre ACH'nin tesiri iki şekilde olmaktadır. ilk plânda ACH'nin hücrenin membran potansiyelini değiştirerek tesir etmesidir ki, işte depolarize adalede bozulan bu yoldur. ACH'nin ikinci plânda tesiri ise direkt bir tesir olup daha farklı faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Filhakika depolarize adalede ACH'nin tesir etmesi için Ca^{++} ionuna ihtiyaç vardır. Eğer depolarize adalenin bulunduğu K - ringer solüsyonu Ca^{++} ihtiva etmezse ACH'nin tesiri tedrici olarak azalır ve kaybolur. Ortama çok ufak konsantrasyonda Ca^{++} ilâvesiyle bu tesir restore olur. Ca^{++} ionunun, depolarize adalenin kontraksiyonundaki bu tesiri, bu ionun, hücrenin bir nev'i iç mediyatörü gibi telâkki olunmasına sebebiyet vermiştir. Filhakika kontraksiyonun nihai şimik fazı olan actomyosin'in presipitasyonu için Ca^{++} ionuna mutlaka ihtiyaç vardır. Burada Ca^{++} ionunun minimum efektif konsantrasyonu iskelet adalesi için 10^{-6} M. olarak bulunmuştur ki bu aşağı yukarı düz adale içinde aynıdır (9).

Ehemmiyete haiz diğer bir nokta da, Ca^{++} ionunun hangi fazda mevcut olmasıdır. Düz adalede kontraksiyon tevlit eden bütün maddeler intraselüler Ca^{++} seviyesini artırmaktadırlar. Bu artma iki yolla husule gelebilir :

1) Myostimülan droglar Ca^{++} ionunun ekstrasellüler aralıktan intraselüler aralığa geçmesini sağlıyorlar yani Ca - Influx'ını artırıyorlar.

2) Diğer bir ihtimal, bu maddelerin intraselüler aralıktaki bağılı Ca^{++} yumun serbest hale geçmesini sağlamalarıdır. Bir çok müşahadeler bu ikinci görüşü destekler mahiyettedir. Çünkü, eğer düz adale Ca^{++} ionu ihtiva etmeyen izotonik K_2SO_4 - Ringer solüsyonu içinde izole edilirse tamamen depolarize olup, ACH ne cevap vermektedir. Bu şartlarda ekstra selüler aralıkta Ca^{++} olmadığına göre, kontraksiyon için lüzumlu olan Ca^{++} başka bir membadan gelmektedir. Bu membada, hücrede ki bağılı Ca^{++} yumun serbest hale geçmesinden başka bir şey olamaz. Bağılı Ca^{++} ionunu derhal tutabilen bir Ca - Chelating madde ringer solüsyonu içinde ilâve edilirse ACH'nin tesiri dramatik bir şekilde ortadan kalkar.

Ca^{++} ionu ihtiva etmeyen ve depolarize edilmiş bir düz adale parçasının ACH ne cevabı, tedrici olarak azalır. Öyle ki ACH'nin bir kaç defa tatbik edilmesiyle elde olunan cevaplar gitgide azalır ve nihayet adale ACH ne bir daha cevap veremez. Bunun manası serbest hale geçen, bağılı Ca^{++} ionunun bitmiş olmasıdır. Bu halde ortama çok ufak konsantrasyonda Ca^{++} ilâvesi, ACH'nin cevabını yeniden restore eder.

Depolarize adale yalnız kontraktıl değil, aynı zamanda rölaksan droglarada cevap verir. Meselâ A, normalde rölâse ettiği sıçan uterusunu, adale depolarize edildiği zaman da yapar. Şu husus akla gelebilir : Belki bu tesir spesifik reserptörler yolu ile etkili maddeler için mümkündür. Fakat bu adaleyi reseptörler yolu ile değil de tamamen direkt olarak rölâse eden papaverinde aynı etkiye haizdir.

Enteresan olan husus bu gevşetici tesirinde tıpkı kontraksiyonda olduğu gibi Ca^{++} ionuna ihtiyaç göstermesidir. Meselâ besleyici ortama Ca - Chelating madde ilâve edilmesiyle ACH'nin kontraktıl Isopropylnoradrenaline (ISP) ve papaverinin ise rölaksan tesiri ortadan kalkmaktadır. Ca^{++} ionunun rölaksasyondaki rolüne ait en makul görünen izah tarzı şöyledir :

Inhibitör tesir de Ca^{++} ionunun actomyosinden ayrılmış olması icabeder. Zira evvelcede bahsedildiği gibi aktomiyozin'nin superpresipitasyonu için (kontraksiyonun mekanizması) Ca^{++} ionuna ihtiyaç vardır. Gevşeme için Ca^{++} ionunun aktomiyozin ayrılması icabetmektedir. Muhtemelen inhibisyon tevhit eden maddeler Ca^{++}

ionunun ayrılmasını sağlayan mekanizmayı aktive etmektedirler. Böylece aktomiyozinden ayrılan Ca^{++} ionu ya ekstraselüler ortama geçmekte, yani Ca - efflux'ı artmakta, veya intrasselüler ortamda mevcut hususî bir sahada toplanmaktadır. Ca - efflux'ının armış olduğu şimdiye kadar gösterilememiştir. Bu düşünce ve izah tarzı tamamen spekülâtiftir.

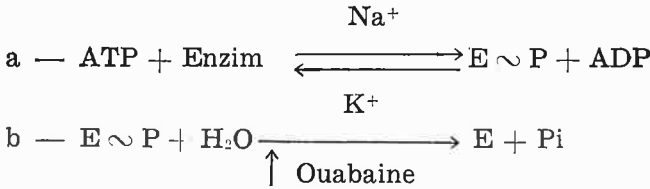
Depolarize adalede reserptorlar yolu ile tesir eden maddelerin, cevapları spesifik antagonistleriyle ortadan kaldırılabılır. Bunun manası hücre membranı seviyesindeki ion mübadelesinin reseptor seviyesinin daha aşağısında olması keyfiyetidir. Her ne şekilde olursa olsun bu nihayi tesir müsterektir fakat spesifik reseptorlara malik maddeler için ikinci kademede husule gelen veya aktive olan bir mekanizmadır. Bütün müşahadeler bu kademede Ca^{++} ionunun son derece ehemmiyetli olduğunu telkin etmektedir.

Depolarize düz adalede yapılan bazı çok yeni araştırmalar Ca^{++} ionunun inhibisyonadaki ehemmiyetli yerini bir defa daha teyit etmiştir. JENKINSON ve MORTON (1965), izole edilmiş tenya koli adelesinin depolarizasyondan sonra NA ve ISP ne inhibisyonla cevap verdiğini göstermişlerdi(15). K^{+} ile yaptıkları denemeler gösteriyor ki NA K^{+} , efflux'ını gayet kuvvetli bir şekilde artırmaktadır. Buna mukabil ISP'nin K^{+} efflux'ına hiç bir tesiri yoktur. NA'nın bu tesiri alfa adrenerjik reseptorları bloke eden maddelerle ortadan kalkmaktadır. Halbuki her iki maddede inhibisyona sebep olmaktadır. Normal adalede NA, ISP den daha kuvvetli bir inhibisyon yapmaktadır. Bunun izahı, normal membran potansiyeli olan düz adalede inhibisyonun bir sebebi de K^{+} permeabilitesinin artması ve böylece hiper polarizasyonun zuhurudur. Bu hal depolarize adalede devam ettiğine nazaran evvelcede izah edildiği gibi inhibisyon mekanizmasında hiper polarizasyon şart değildir. Kaldı ki ISP hiç bir zaman K^{+} efflux'ına tesir etmemesine rağmen ginede inhibisyona sebep olmaktadır. Nitekim bu neticeler BÜLBRING, GOODFORD ve SETEKLEIV (1966) tarafından veriyfe edilmiştir (16). Bu müelliflerde mekanizmada esas rolün Ca^{++} ionuna ait olduğunu birdir-mişlerdir.

Sodium - pomp'u :

Şimdiye kadar bahsedilmiş olan hususlar işaret ediyor ki, düz adalenin tenhibinde, hücre membranından vukua gelen ion transpor-

tu ehemmiyetli bir yer ıssal etmektedir. Bu arada Na^+ transportunun mühim bir role malik olabileceği anlaşılmaktadır. Na^+ ionunun influx'ı her ne kadar passif bir hadise olup ekstraselüler aralıktaki bu ionun konsantrasyonuna tabî isede, efflux'ı tamamen aktif bir mekanizma ile husule gelmektedir SKOU, POST, GLYNN ve WHIT-TAM (1957 - 1961) nın tetkikleri gösteriyor ki, bu aktif transport Na^+ ve K^+ ionları ile aktive olmakta ve Mg^{++} ionunun mevcudiyetine ihtiyaç göstermektedir (22). Bu aktivasyon hadisesi «sodium - pump» u olarak isimlendirilmiş olup, adenosinetriphosphatase (ATP'se) enziminin mevcudiyetine ihtiyaç göstermektedir. Bu enzimin aktivasyonu Na^+ ionunun hücre içinde, K^+ ionunun ise hücre dışında yüksek konsantrasyonda olduğu zaman mümkündür. Bu hal bütün yaşayan hücreler içinde varittir. Na^+ ve K^+ ionu ile aktive edilen ATP'se, spesifik olarak kardiyotonik glikozitler (oubaine) tarafından inhibe edilmektedir. Hakikaten oubaine aktif transport'la nakledilen kationların gerek in vivo gerek in vitro en kuvvetli inhibitördür. Hücre membranında mevcut bulunan ATP se enzim sistemi adenosinetriphosphate'ın (ATP) hidrolize olmasını katalize eder. Böylece enerji ATP'den katyonların transportuna değiştirilir. Bu hadisenin iki devrede husule geldiği OPIT ve CHARNOCK (1956)'un tetkikleriyle gösterilmiştir (19).



Birinci kademede hadise son derece sür'atli vukua gelmektedir. Bu reaksiyon Na^+ ionu ile aktive edilir ve reversibl'dir. Na^+ ionunun buradaki rolü spesifik olup yerini tutabilen başka bir monovalan ion mevcut değildir.

İkinci kademede serbest enzim ile Pi teşekkül eder ki, reaksiyon irreversibl'dir. Bu kademe K^+ ionu ile stimüle edilir ve Na^+ ionunu hiç bir rolü yoktur. Fakat K^+ ionunun buradaki tesirini NH_4^+ , Li^+ , Rb^+ ve Cs^+ ionlarda gösterebilir. Bu irreversibl kademe Ouabain tarafından inhibe edilmektedir. Teşekkül eden fosforlu bileşenin kimyevi bünyesini bilmiyoruz. Muhtemelen bir fosfoproteindir.

Düz adaleyi tenbih eden maddelerin bu tesirlerini Na - pomp'u üzerinden yapıp yapmadıklarına dair çalışmalar yeni olup fazla neşriyata malik değiliz. Çok yeni olarak TÜRKER, PAGE ve KHAI-RALLAH (1967) angiotensinin myotropik etkisi ile bu maddenin Na - pomp'unu stimüle edici tesiri arasında yakın bir paralelizm olduğunu göstermişlerdir (24). Bu çalışmanın daha enteresan bir yönü de angiotensinin Na - pomp'unu stimüle eden tesiri ile kontraktıl etkisinin aynı derecede ouabaine ile antagonize olabilmesidir. Daha evvelce TÜRKER (1965) tarafından gösterilmiş olan, angiotensinin ouabaine aritmleri üzerine olan son derece kuvvetli anti-aritmik tesirinin izahında, muhtemelen her iki maddenin Na - pomp'u üzerine olan zıt etkilerinin bir yeri olsa gerektir (25).

ÖZET

Bu yazıda, düz adalenin kasılma ve gevşemesinden sorumlu belli başlı fizyolojik üntieler hülâsa edilmiştir. Büyük bir ihtimalle, düz adaleye tesir eden biyogen polipeptidler, bu tesirlerini ister direkt ister indirekt yapsınlar, hücre membranı seviyesinde ion nakliyeti üzerinden, müsterek nihayi bir yolda etkilidirler. Kalsiyum ionunun hücre membranına yapışması ve sodium pomp'unun tenbihi ilk plânda ehemmiyete haiz görülmektedir.

SUMMARY

Factors Affecting the Mechanism of the Action of Biogen Polypeptides on Smooth Muscle

In this review, author has summarized the principal physiologic factors which are responsible from the smooth muscle stimulation. There is a great possibility indicating a final common pathway involving ions movement in the cell membrane for the action of all directly and indirectly acting biogenic polypeptides on the smooth muscle. Fixation of calcium ion to the cell membrane and the stimulation of electrogenic sodium - pump seem to be of primary importance.

LİTERATÜR

- 1 — BAUER, H., GOODFORD, P. J. ve HÜTER, J.: Influence of Duration of Experiment on Rate of Uptake of Radioactive Potassium in Smooth Muscle, NATURE, 200 : 104, 1963.

- 2 — BORN, G. V. R. ve BÜLBRING, E.: The movement of Potassium between smooth Muscle and the Surrounding fluid., J. PHYSIOL. (Lond.), **131** : 690, 1956.
- 3 — BUEDING, E. ve BÜLBRING, E.: The Inhibitory Action of Adrenaline «PHARMACOLOGY of SMOOTH MUSCLE» Proc. 2nd. Int. Pharmacol. Meeting, Edited by E. BÜLBRING **6** : 37, 1964.
- 4 — BURNSTOCK, G. ve MERRILLEES, N. C. R.: Structural and Experimental Studies on Autonomic Nerve Endings in Smooth Muscle, PHARMACOLOGY of SMOOTH MUSCLE, 2nd Int. Pharmacological Meeting, Edited by E. BÜLBRING **6** : 1, 1964.
- 5 — BURNSTOCK, G. ve HOLMAN, M. E.: The Transmission of Excitation from Autonomic Nerve to Smooth Muscle, J. PHYSIOL. (Lond.), **155** : 115, 1961.
- 6 — BÜLBRING, E., GOODFORD, P. J. ve SETEKLEIV, J.: The Action of Adrenaline on the Ionic Content and on Sodium and Potassium Movements in the Smooth Muscle of the Guinea-Pig Taenia Coli, BR. J. PHARMACOL. CHEMOTHER. **28** : 296, 1966.
- 7 — VON EULER, U. S. ve LISHAJKO, F.: Inhibitory Action of Adrenergic Blocking Agents on Catecholamine Release and Uptake in Isolated Nerve Granules, ACTA, PHYSIOL. SCAND., **68** : 257, 1966.
- 8 — EVANS, D. H. L. ve SCHILD, H. O.: Mechanism of Contraction of Smooth Muscle by Drugs, NATURE, **180** : 341, 1957.
- (9 — EVANS, D. H. L. ve SCHILD, H. O.: Reactions of the Isolated Amnion of the Chick Suspended in Isotonic KCl, to Acetylcholine and Electrical Stimulation, J. PHYSIOL., (Lond.), **136** : 36 P., 1957.
- 10 — FELDBERG, W. ve LEWIS, G. P.: The Action of Peptides on the Adrenal Medulla. Release of Adrenaline by Bradykinin and Angiotensin, J. PHYSIOL. (Lond.), **171** : 98, 1964.
- 11 — GILLESPIE, J. S. ve KIRPEKAR, S. M.: The Interaction of Infused Noradrenaline by the Cat Spleen, J. PHYSIOL. (Lond.), **176** : 205, 1965.
- 12 — GILLESPIE, J. S.: Spontaneous Mechanical and Electrical Activity of Stretched and Unstretched Intestinal Smooth Muscle Cells and Their Response to Sympathetic Nerve Stimulation, J. PHYSIOL. (Lond.), **162** : 54, 1962.
- 13 — HODGKIN, A. L. ve HUXLEY, A. F.: Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre., NATURE, **144** : 710, 1939.
- 14 — HODGKIN, A. L. ve KATZ, B.: The Effect of Sodium Ions on the Electrical Activity of the Giant Axon of the Squid, J. PHYSIOL. (Lond.), **108** : 37, 1949.
- 15 — JENKINSON, D. H. ve MORTON, I. K. M.: Effects of Noradrenaline and Isoprenaline on the permeability of Depolarized Intestinal Smooth Muscle to Inorganic Ions, NATURE, **205** : 505, 1965.
- 16 — KHAIRALLAH, P. A. ve PAGE, I. H.: Mechanism of Action of Angiotensin and Bradykinin on Smooth Muscle in situ, AM. J. of PHYSIOL. **200** : 51, 1961.

- 17 — KHAIRALLAH, P. A., PAGE, I. H., TÜRKER, R. K.: Potentiation of Vascular Myotropic Responses by Metanephrine and other Noncatecholamines, CIRCULATION RESEARCH, 19 : 538, 1966.
- 18 — LEWIS, G. P. ve REIT, E.: The Action of Angiotensin and Bradykinin on the Superior Cervical Ganglion of the Cat, J. PHYSIOL. (Lond.), 179 : 538, 1965.
- 19 — OPIT, L. J. ve CHARNOCK, J. S.: A Molecular Model for A Sodium Pump, NATURE, 208 : 471, 1965.
- 20 — ROBERTSON, P. A.: Ca⁺⁺ and Contractility of Depolarized Smooth Muscle, NATURE, 186 : 316, 1960.
- 21 — SCHILD, H. O.: Ca⁺⁺ and the Effects of Drugs on Depolarized Smooth Muscle «PHARMACOLOGY of SMOOTH MUSCLE» Proc. 2nd. Int. Pharmacol. Meeting edited by E. BÜLBRING, 6 : 95, 1964.
- 22 — SKOU, J. C.: Enzymatic Basis for Active Transport of Na⁺ and K⁺ Across Cell Membrane, PHYSIOL. REV., 45 : 596, 1965.
- 23 — TÜRKER, R. K. ve KHAIRALLAH, P. A.: Action of Eledoisin on Isolated Vascular Strips, EXPERIENTIA, 20 : 696, 1966.
- 24 — TÜRKER, R. K., PAGE, I. H. ve KHAIRALLAH, P. A.: Angiotensin Alteration of Sodium Fluxes in Smooth Muscle, ARCH. INT. PHARMACODYN., 165 : 394, 1967.
- 25 — TÜRKER, R. K.: Effect of Angiotensin on the Cardiac Arrhythmias Induced by g-Strophanthin, EXPERIENTIA, 21 : 707, 1965.
- 26 — TÜRKER, R. K., KHAIRALLAH, P. A.: Demethylmipramine (DESIPRAMINE), An Alfa-Adrenergic Blocking Agent. EXPERIENTIA 23 : 252, 1967.

(Mecmuaya geldiği tarih : 31 Mart 1967)