

Ankara Üniversitesi
VETERİNER FAKÜLTESİ
DERGİSİ

A. Ü. Veteriner Fakültesi tarafından üç ayda bir neşredilir.

Cilt : VII

1960

No. : 4

A. Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Kürsüsü Çalışmalarından
Direktör: Prof. Dr. Macit Erkol

**KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN
ÇIZGILI KAS ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ahmet NOYAN, D.V.M. Ph.D.

Yaşayan bir hücre yırtılır veya parçalanırsa bunun içindeki sıvı yayılıp akmaz. Protoplasma hücreden dışarı akmaya başlar başlamaz bu akan kısım üzerinde bir membran teşekkül eder. Bu zar teşekkülüne "*surface precipitation reaction*," (üst yüzey presipitasyonu) denir. Bu reaksiyon esas itibarıyla Ca'un etkisi ile meydana gelen ve sütün ve kanın pıhtılaşmasına benzeyen bir olaydır. Diğer taraftan, eğer izole edilmiş bir kas teli, bir ucu kesik olarak, Ca eriyigene maruz bırakılırsa, tıpkı "*üst yüzey presipitasyonu*," gibi bir reaksiyon husule gelir. Bu reaksiyon sırasında kas teli şiddetle kasılır (43,105). Bu deneylerin sonuçları, kan ve protoplasma pıhtılaşmalarının birbirine bezediği ve kas kontraksiyonunun bir nevi protoplasma pıhtılaşması olduğu kanaatini uyandırıyor.

Kan pıhtılaşması ile kas kontraksiyonu arasındaki bu benzerlik birçok araştırmacıları bazı koagülant maddelerin kas üzerine etkilerini denemeye sevk etmiştir (35,49,104,105). Bu araştırmacılar denedikleri koagülant maddelerin kasın kontraksiyonunu artırdığını görmüşlerdir.

Biz bu araştırmamızda yirmidört kadar koagülant ve antikoagülant maddelerin kalp kası, ve bazılarının aynı zamanda iskelet kası üzerine olan etkilerini tetkik ettik. Bundan maksat, elde edebildiğimiz bütün koagülant ve antikoagülant maddeleri deneyerek, kan pıhtılaşması ile kas kontraksiyonu benzerliklerini geniş çapta ortaya koymaktır.

Kan koagülasyonu ve kas kontraksiyonu bugün fizyolojinin en aktüel ve en komplike konularındadırlar. Bu sebeple ve sonuçların tartışılmasına mes-

net teşkil etmek üzere kan pıhtılaşma ve kas kontraksiyonu olayları hakkında kısa ve son bulgulara dayanan bir literatür tekrarını uygun bulduk. Zira ileride sonuçlar tartışılırken ele alınan maddenin gerek kan koagülasyonunda, gerek kas kontraksiyonunda hangi mekanizmaya etki yaptığını bu ön bilgiye dayanarak tartışmak uygun olacaktır.

Kanın Koagülasyonu

Kanın pıhtılaşması, henüz bir çok tarafları kesin olarak bilinmeyen çok karışık bir olaydır. Bu konu ile ilgili olarak tetkik ettiğimiz son yıllara ait hemen her yazıda konunun takibinin güç bir hal aldığına ve kullanılan terimlerin birçok synonym'lerinin bulunması dolayısıyla bazan yanlış kullanıldıklarına işaret edilmektedir (16,64).

Macfarlane (64), kan pıhtılaşma faktörlerinin herbiri için dokuz ilâ on kadar synonym kullanılmakta olduğunu ve esaslı anlaşmazlıkların çoğunun basit terminoloji farkından doğduğunu kaydediyor. Dünya literatüründe bilhassa 1957 yılında, bu konu ile ilgili terminolojinin bir düzene sokulması gerektiğine dair münakaşalara rastlanmaktadır (81,106). Carter (20), kan pıhtılaşması mekanizmasını anlamak için bir hayli temel bilgiye ihtiyaç olduğuna işaret ediyor.

Koagülasyon faktörlerinin çoğu Roman rakamları ile isimlendirilmişlerdir. Meselâ Faktör VIII, antihemofilik globulin için kullanılan bir synonym'dir. Brinkhous (16), izahlı terimler yerine Roman rakamları kullanılmasının yanlışlıklara yol açtığına ve hem de rakamın bir manâ taşımadığına işaret ediyor.

Biz bu yazımızda Roman rakamları ile ifade edilen synonym'ler yerine faktörlerin karakterlerini de bildiren synonym'leri kullanacağız.

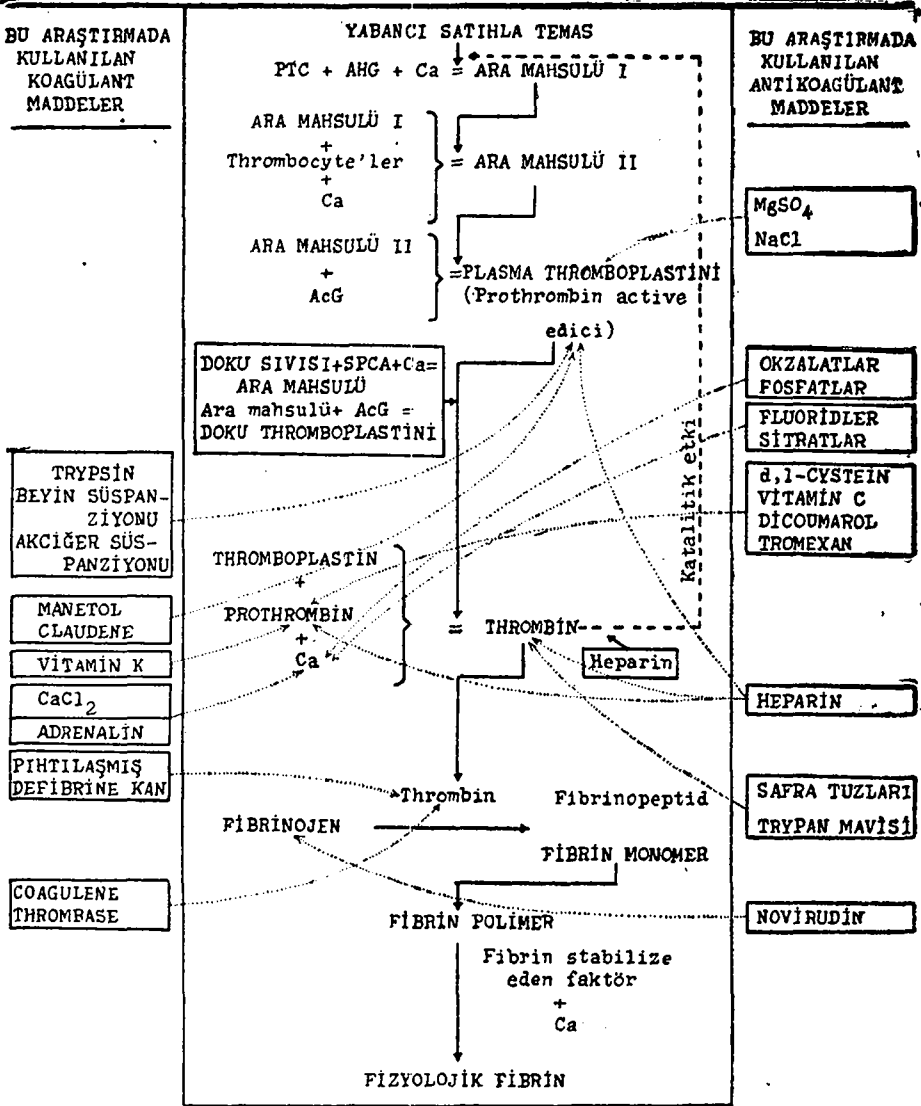
ŞEKİL 1'de gösterilen diyagramda reaksiyon sırasına göre çeşitli faktörlerin karakterlerini ve koagülasyon mekanizmasındaki rollerini izah edelim.

Yabancı Satıhla Temas. Kanın koagülasyonunu başlatan tenbihin yabancı satıhla temas olduğu kabul edilmektedir. Fakat bu "yabancılık,, ın ne olduğu ve nasıl etki yaptığı henüz aydınlatılmış değildir. Evvelce, su ile ıslanma kabiliyeti olan yüzeylerin (cam, maden, vs.) koagülasyonu başlattığı; ıslanmayan yüzeylerin ise (gülün yaprakları, plastikler, mumlar, yağlar, reçineler, vs.) pıhtılaşmaya mani olduğu sanılıyordu. Fakat Rose ve Broida (89) bu düşünüşü desteklemeyen önemli istisnaların bulunduğunu bildirdiler. Örneğin, nylon camdan az ıslanabilir olmasına mukabil camdan fazla koagülasyonu aktive ediyor; collodion ıslanabilir olmasına rağmen bu bakımdan aktif değildir.

Sonradan, kanın pıhtılaşmasını başlatan sebebi depolarize olma ile izah edenler oldu. Kan damarlarının *intima'sı* (iç yüzey) negatif ve *adventitia'sı* (dış yüzey) positif yüklüdür. Sawyer ve Pate (90) köpeklerin aorta'sının dış

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS ...

yüzüne madeni bilezikler geçirip aortanın içine ince bir elektrot yerleştirdiler. Normal elektrik yükünün aksine olmak üzere ceryan menbainın negatif ucunu aortanın dışındaki bileziklere, pozitif ucunu ise aortanın içindeki elektroda ekleyip elektrik akımı geçirmekle aorta içinde thromboz teşekkül ettiğini gördüler. Aynı yazarlar başka bir araştırmalarında (91) köpeklerin aortasının iç ve



ŞEKİL 1. Kanın pıhtılaşma mekanizmasını ve koagülant ve antikoagülant maddelerin etki yerlerini gösterir diyagram

dış yüzeyleri arasında 1 - 5 mv kadar bir potansiyel farkı bulunduğunu ve damar yaralanması neticesi bu potansiyel farkın bozulduğunu, yani negatif yüklü olan iç yüzeyin positif hale geldiğini, ve positif hale gelen yerlerde thromboz teşekkül ettiğini tesbit ettiler.

Fizyolojide bilinmektedir ki herhangi bir dokunun yaralanması, normal polarizasyonu depolarize eder ve normalin aksi bir potansiyel farkı yaratır. Yukarıdaki buluşlar, yaralanma neticesi depolarize olmanın kanın koagülasyonunu başlatan bir tenbih olduğu kanaatını uyandırıyor.

Aynı esasa dayanan deneylerde yaralanmış kan damarlarında yaralanma potansiyelinin meydana gelmesi elektrik akımı ile önlenerek thromboz teşekkülü önlenmiştir (92).

Margolis (68) cam ile temasın etkilerini tetkik etti ve cam veya benzeri maddeler ile temas neticesi plazmada aktif bir maddenin meydana geldiğini, bu maddenin 60° C'de harabolduğunu. Al (OH)₃ tarafından adsorbe edilmediğini ve amonyum sulfat ile çöktüğünü tesbit etti.

ŞEKİL 1'de yabancı satıpla temastan sonraki sıraya, PTC (plasma thromboplastin komponenti), AHG (antihemofilik globulin) ve Ca konmuştur. Böyle konusu şu fikirlere dayanır: (1) yabancı satıpla temas neticesi PTC'nin direkt veya indirekt olarak aktive edilmesi, Ca ile birleşmesi neticesinde kendini göstermektedir. Eğer serumun kalsiyumu uzaklaştırılırsa aktif olan PTC aktivitesini kaybediyor (8). (2) Kalsiyum ile PTC'nin reaksiyonu, AHG mevcudiyeti halinde çok hızlanıyor. Burada AHG'in fonksiyonu, PTC + Ca reaksiyonunu katalize etmek olabilir (64). (3) Johnson ve Seegers'in (55) yaptıkları araştırmalar AHG'in ilk sıradaki reaksiyonlarda işe karıştığını göstermiştir. (4) Biggs ve arkadaşları (11) tesbit ettiler ki thromboplastin teşekkülü başlamadan önce geçen zamanın uzunluğu, kandaki AHG miktarına bağlıdır. O halde AHG thromboplastin teşekkülünün başlangıcında işe karışan bir faktördür.

Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA). Buna üçüncü thromboplastik faktör de denir. Faktörün noksanlığında thromboplastin zamanı uzar fakat prothrombin zamanı değişmez (14,48). PTA'nin karaciğerde yapıldığına, vitamin K'nın mevcudiyetine lüzum olduğuna dair deliller vardır ve dicumarol tedavisinde bu faktörün azaldığı bildiriliyor (78).

Margolis'e (67) göre PTA, cam ile temastan sonra Hageman faktörü tarafından aktive edilir. Biggs ve arkadaşları (14) ise PTA'nin cam ile aktive edilmeden sonra etki gösterdiğini ve PTC'in aktivasyonu için lüzumlu olduğunu bildiriyorlar. Aynı yazarlar PTA ile Hageman faktörünün sinerjetik olarak etki yapabildiğini de kaydediyorlar.

Plasma Thromboplastin Komponenti (PTC). Buna Christmas faktörü (CF) de denir. Kan dışarı alındıktan sonra ilk birkaç dakika zarfında throm-

bin taşımaz. Sonra thrombin miktarı yıldırım sürati ile artmaya başlar. Bu ilk birkaç dakika durgunluk safhasında thrombocyte'lerle PTC, AHG ve belki diğer faktörler arasında reaksiyolar devam ederek nihayet prothrombin'i thrombin'e çevirecek olan thromboplastin meydana gelir. Bu andan itibaren süratle thrombin teşekkülü başlar.

Eğer kanda PTC veya AHG noksanlığı varsa, ilk bir kaç dakika olan durgunluk safhası uzar. Thromboplastin formasyonu azalır. Thrombocyte'lerin azlığı bu durgunluk safhasına tesir etmiyor (11,12).

Biggs ve arkadaşlarının (11,12) tecrübeleri göstermiştir ki PTC yabancı sıtıyla teması müteakip aktive edilmektedir. Sonra AHG ile ve thrombocyte'lerle reaksiyon vermektedir. Bu reaksiyonların mahsulü de AcG (akselere edici globulin) ile reaksiyon vererek plazma thromboplastin'ini meydana getiriyor. Normal olarak AHG koagülasyon sırasında kandan kaybolur. Fakat PTC yokluğunda kullanılmayarak kanda kalır. Bu durum önce PTC'in aktive edildiğine delâlet eder (27). Keza AcG koagülasyon sırasında kandan kaybolur; fakat PTC, AHG veya thrombocyte yokluğunda kullanılmaz ve kanda mevcuttur. Bu durum AcG'in thromboplastin teşekkülünün son safhasında kullanıldığına işaretir.

PTC'in karaciğerde yapıldığına ve metabolizmasının elverişli karaciğer fonksiyonuna ve K vitamini miktarına bağlı olduğuna dair deliller bulunmuştur (65,66,74,96).

Antihemofilik Globulin (AHG). Bu faktör prothrombinin kullanılması ve thrombin'e çevrilmesi için esas faktördür. İnsan ve köpek hemofilisinde AHG verilince kanın pıhtılaşmama kusurunu düzeltir (38). Bu faktörün koagülasyondaki yeri hakkında çok çeşitli fikirler ileri sürülmüştür. Koagülasyonun başlangıcında işe karıştığına dair ileri sürülen fikirler, yabancı sıtıyla temas bahsinde izah edildiler.

Therriault ve arkadaşları (99) AHG'in AcG (akselerator globulin) ve thrombin ile reaksiyon vererek Prothrombinase fermentini meydana getirdiğini ileri sürdüler. ŞEKİL 1'de thrombin'in AHG'in de beraber bulunduğu reaksiyonlara ve bunlarla AcG'in reaksiyonlarına katalitik etki yaptığı esasen gösterilmiştir.

Brinkhous'a (16) göre, bugünkü sonuçlar AHG'in thrombin için bir substrat olduğunu kuvvetle muhtemel göstermektedir. Bundan ötürü ŞEKİL 1'deki diyagramda thrombin'in katalitik etkisini, AHG'in reaksiyon verdiği seviyeye tesir eder şekilde gösterdik.

Uzviyette AHG'i yapan organ henüz meçhuldür (16).

Thrombocyte'ler. Şimdiye kadar thrombocyte'lerin dört ayrı faktörü bulunmuştur. Bu faktörler Român rakamları ile değil de Arabik rakamlarla ayırd.

edilirler. Macfarlane (64), bu dört faktörün özelliklerini şöyle bildiriyor: *Thrombocyte faktörü 1*'in aktivitesi AcG faktörüne benzer. *Faktör 2*, thrombin - fibrinogen reaksiyonunu akselere eder. *Faktör 3*, tromboplastin teşekkülünde işe karışır. *Faktör 4*, antiheparin etkiye maliktir.

ŞEKİL 1'de gösterilen diyağramdaki sıraya göre burada thrombocyte'lerin tromboplastin teşekkülü ile ilgili faktöründen bahsedeceğiz. Pıhtılaşma sırasında thrombocyte'ler biraraya gelip kümeler teşkil ederler; pseudopoda'lar salıverirler ve nihayet kısmen parçalanırlar Bu olaya thrombocyte'lerin "viscous metamorphosis"i denir. Bu olayın normal kan pıhtılaşmasında önemli bir safha olduğu kabul edilmektedir. Macfarlane'in (64) Bergsagel ve Hougie'ye atfen bildirdiğine göre, PTC, AHG ve Ca arasındaki reaksiyon neticesi meydana gelen „mahsul I“, viscous metamorphosis'e sebep olmaktadır. Viscous metamorphosis sırasında thrombocyte'lerden, mikroskop altında görülebilen, granüller çıkarlar. Bu granüller ayrılabilir ve AcG muvacehesinde prothrombini, thrombine çevirirler.

Alkjaersig ve Seegers (2) plazmanın AcG'ini oldukça saf bir halde elde ettiler. Saf thrombocyte Faktörü 3, saf AHG, Ca iyonu ve saf prothrombin'in reaksiyon vermesi ve thrombine çevrilmesi için serum AcG'ine ihtiyaç olduğunu tesbit ettiler.

Humphrey ve Jaques (51,52) thrombocyte'lerin 5 - hydroxytryptamin (5 - HT) salıverdiklerini tesbit ettiler. Bu madde kan damarlarının kontraksiyonuna sebep olur. Etkisi adrenalinden daha kuvvetlidir. İhtimali vasküler kontraksiyon, kanamanın durdurulmasında önemli bir faktördür (64).

Accelerator Globulin (AcG). Normal thrombocyte'lerde AcG aktivitesi bulunduğu tesbit edilmiştir (100). AcG'in tesir tarzı henüz bilinmemektedir, fakat tromboplastin teşekkülünün hızına etkilidir.

AcG aktivitesi' bunun yapısında bulunan serbest sulfhydryl (-SH) gruplarından ileri gelir. Sulfhydryl grubunu okside eden maddeler AcG aktivitesini önleyerek thrombin teşekkülünü inhibe ederler (56).

Buraya kadar sayılan faktörlerin birbiri ile gösterdikleri reaksiyonlar neticesi plazma tromboplastin'i meydana gelir. Bunun, kanda bulunan prothrombin ile, Ca'unda bulunması şartıyla, reaksiyonu neticesi thrombin teşekkül eder. ŞEKİL 1'de bu araya bir de doku tromboplastini konmuştur. Doku tromboplastin'i bazı karakterleri bakımından plazma tromboplastin'inden farklıdır. Meselâ hemofilik plazmaya thrombocyte'lerin ilâvesi pıhtılaşma zamanını kısaltmaz. Fakat doku tromboplastini pıhtılaşmayı normal hale sokar.

Serum Prothrombin conversion accelerator (SPCA). Bu faktör, doku tromboplastin'i kofaktörü tabiatındadır. Brinkhous'un (16) bildirdiğine göre, pek yakın zamana kadar serumun prothrombin teşekkülünü akselere eden bir

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

tek faktörünün bulunduğu sanılıyordu. Şimdi ise birden ziyade faktörün bulunduğu meydana çıkarılmıştır; bu sebeple geçen iki sene zarfında SPCA hakkındaki yayınları kıymetlendirmek mümkün olmayacaktır.

Stuart faktörü. Bu faktör Hougie ve arkadaşları (50) tarafından Prokoagülanlar ailesine yeni ilâve edilmiş bir üyedir. Karaciğerde senteze edilir ve vitamin K'nın mevcudiyetine ihtiyaç gösterir (5,97).

Prothrombin. Prothrombin karaciğerde yapılarak kana verilen ve normal kanda bulunan bir bileşiktir. Bütün buraya kadar izah edilen maddeler, prokoagülanlar, prothrombin'i thrombin'e çevirecek olan prothrombinase'ı hazırlarlar.

Prothrombin'in karaciğerde hazırlanması bunun hücrelerindeki mitochondrial ferment sistemine bağlıdır.

Thrombin. Thrombin proteolitik ferment karakteri taşır. Sherry ve arkadaşları (94) thrombin'in hidrolitik etkisini kesin olarak tesbit ettiler.

Fibrin teşekkülünde ilk adım, thrombin etkisi ile fibrinojenden peptid ayrılması ve fibrinojenden daha az elektrik yüklü olan fibrin molekülü meydana gelmesidir. Bu fibrin monomerleri, ihtimalki elektrostatik kuvvetle, birbirine bağlanarak katı haldeki fibrin ipliklerini yaparlar (63).

Bu fibrin iplikleri de henüz fizyolojik fibrin değildir. Henüz tabiatı bilinmeyen ve plazmada mevcut bir faktör tarafından stabilize edilerek fizyolojik fibrin teşekkül eder. Bu fibrin stabilize eden faktör Ca^{+2} iyonu muvacehesinde etkilidir (95).

Kas Kontraksiyonu ve Bununla İlgili Fiziksel ve Kimyasal Olaylar

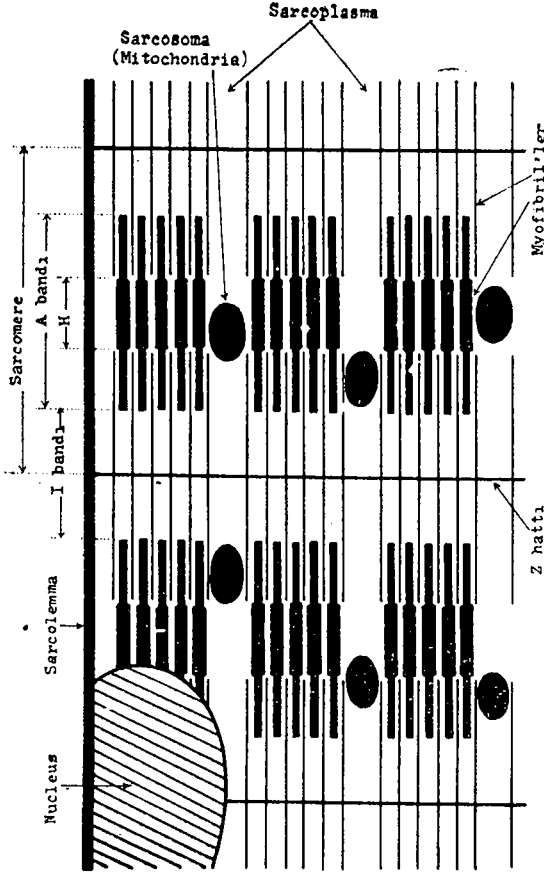
Önce yeni araştırmalara dayanarak kas hücresinin teferruatlı yapısını izah edelim.

İskelet kas hücresinin üç esas şekilli elementi vardır. Bunlar *myofibril*'ler, granüler cisimler (*sarcosome*) ve çekirdeklerdir.

Myofibril'ler sadece kas hücresinde bulunurlar ve gruplar halindedirler. Bu myofibril gruplarının aralarını *sarcoplasma* doldurur. Sarcosome'lar sarcoplasma'da bulunurlar. Kas hücresinin üzerini, retiküler veya kollagen tabiatında gayet ince fibrillerden yapılmış bir membran örter ki buna *sarcolemma* denir. Çizgili kaslarda koyu görünen çizgilere A bandı ve açık görünelere I bandı adı verilir. Kasılma sırasında I bandı daralır; A bandı fizyolojik sınırlar içindeki kontraksiyonlarda daralma göstermez (ŞEKİL 2).

A bandının esas proteini *myosin* ve I bandınınunki de *actin*'dir. Adenosin difosfat (ADP) ve adenosin trifosfat (ATP) actin ile assosiyel olmuşlardır.

I bandlarının ortasından geçen ve kas hücrelerini arzanı olarak tamamen kateden Z hattı, sarcolemma ile irtibat halindedir.



ŞEKİL 2. Kas hücrenin yapısı, şematik.

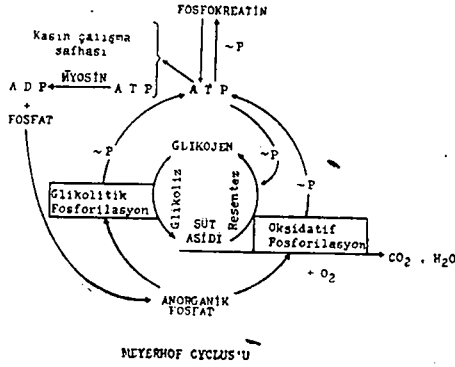
(H. E. Huxley ve Hanson ve S. V. Perry'den sonra)

Kas hücrenin çok sayıda çekirdeği vardır ve bunlar sarcolemma'ya yakın bulunurlar. İhtimalki kas hücrenin ihtiyacı olan difosfopiridin nükleotid'in çoğu çekirdek tarafından senteze edilir.

Sarcosome'lar kas hücrenin oksidatif olaylarının ceryan ettiği yerdir ve diğer dokuların *mitochondria*'larına tekabül eder. Kasın ince yapısı hakkında geniş bilgi almak isteyen okuyucular Huxley ve Hason'a (53) ve Perry'ye (86) müracaat edebilirler.

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

Kas hücresinin teferruatlı yapısını gördükten sonra kasın uyarılma, kontraksiyon ve gevşeme devrelerinde fizikokimyasal olayları tetkik edelim. Kasın kasılması ile kimyasal olaylar arasındaki münasebetler olağanüstü komplike bir durum gösterir ve birçok tarafları tam anlaşılmiş değildir. İyi bilinen taraf, kasılmayı sağlayacak enerjinin meydana gelişindeki olaylardır (61). Bu olayları Meyerhof cyclus'unu ele alarak izah edebiliriz. Bu cyclus'un merkezini teşkil eden glikojen, kas enerjisinin primer kaynağıdır. Kas elektrikle uyarılıp aktiviteye sevk edilince kastaki glikojen kaybı yüzlerce defa artar; tetanus haline geçince glikojen kaybının 1800 defa arttığı görülmüştür (28).



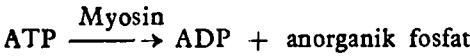
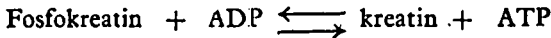
Meyerhof Cyclus'u

Kas, oksijene bağlı olmayan (anaerobik) bir çalışma sistemi ile teçhiz edilmiştir ki bu *glycolysis*'tir. Kasta glikolitik ferment sistemi olağanüstü bir şekilde inkişaf etmiştir. (61). Kasta glikojen parçalanması iki safhaya ayrılabilir.

- 1) Anaerobik safha ki burada glikojen süt asidine parçalanır.
- 2) Aerobik safhadır ki burada süt asidinin bir kısmı okside olur; geri kalanı tekrar glikojene çevrilir.

Diğer taraftan kontraksiyon enerjisini meydana getiren başka bir reaksiyon, fosfokreatin parçalanmasıdır. Parçalanan fosfokreatin, fosfatını adenosindiphosphate'a (ADP) vererek kreatin ve adenosintriphosphate (ATP) meydana getirir. Fosfokreatinden fosfatı ayıran kreatinfosfokinaz fermentidir. Reaksiyon reversible'dir.

Kasın aktivitesi sırasında fosfokreatin parçalanması ve meydana gelen ATP tan myosin'in fermentatif etkisi altında anorganik fosfat ayrılması şöyle olur:



Burada meydana gelen enerji bakımından zengin fosfat, bir taraftan glikolitik fosforilasyon, diğer taraftan oksidatif fosforilasyon yoluyla ADP'a verilerek ATP meydana gelir. Oksidatif fosforilasyon, süt asidinin kas hücresinde mevcut *sarcosom*'ların (mitochondria) okside edici sistemleri tarafından pyruvate olarak okside edilmesiyle olur. ŞEKİL 2'de gösterilen büyük sarkozomlar bilhassa A bandına yakın bulunurlar. İhtimalki bunlar oksidatif yolla kurduk-

ları ATP'ı A bandına kolayca vermek için buraya yakın bulunuyorlar (42). Zira ATP, kontraksiyon sırasında myosin'in ATP - ase'ı tarafından defosforile edilecektir ve bu ferment A bandında konsantre olmuştur (42).

Glykolysis yoluyla meydana gelen süt asidinin bir kısmı yakılır, diğer kısmı tekrar glikojene çevrilir. Tekrar glikojene çevrilmesi aerobik bir reaksiyondur ve kasın yorgunluğu bu safhada giderilir (61). Yakılarak kaybolan karbonhidrat, dışardan glikoz almakla telâfi edilir.

Kasın Uyarılması. Fizyolojik olarak kas, motor siniri tarafından aktiviteye sevk edilir. Sinirin kası nasıl bir mekanizma ile aktiviteye sevk ettiği henüz bilinmemekle beraber, bu durum sinir son uçlarında acetylcholine'in serbest hale geçmesi ile K iyonlarının dışarı, Na iyonlarının içeri hareketi neticesi kas zarının depolarize olması ile ilgilidir (61).

Bozler'e (15) göre bağlı bulunan Ca, uyarma neticesi henüz bilinmeyen bir yoldan kullanılmaya hazır hale getiriliyor; kasta kontraksiyonu yaratan kompleksin fermentatif aktivitesini artırıyor ve neticede kontraksiyon husule geliyor.

Sarcolemma'daki elektriksel değişikliğin, myofibrillar adenozintrifosfatın (ATP - ase) aktif merkezinde iyonik münasebeti değiştirerek aktiviteyi başlattığı kabul edilebilir (86).

Membran depolarizasyonunun kontraksiyon meydana getirme etkisinin kas hücresi içine Z hattı ile (ŞEKİL 2) götürüldüğüne dair deliller bulunmuştur (54).

Kasın Kontraksiyonu. Kontraksiyonu meydana getiren, yani kısalan, esas yapılar myofibril'lerdir. Bunlar sadece kas hücrelerinde bulunurlar. Myofibril'lerin yapısında bulunan proteinlerden ikisi bilhassa önemlidirler. Bunlar myosin ve actin'dirler. Bir de myofibril'lerde bulunduğu en son keşfedilen tropomyosin vardır ki bunun fonksiyonu hakkında henüz fazla bilgi yoktur (85). Kas hücresinin diğer bir proteini myoglobin'dir. Hemoglobine benzer bir solunum pigmentidir; oksijeni reversible olarak bağlar ve kasın lokal bir oksijen rezervesi halindedir (61).

ŞEKİL 2'de gösterilen A bandının esas maddesi olan myosin (42) ferment karakteri taşır ve ATP parçalanması ile kasın kasılması arasında doğrudan doğruya bir münasebet vardır. Zira myosin'in ATP - ase etkisi serbest - SH grubuna bağlıdır ve - SH grubunu bloke eden maddeler myosin'in ATP - ase etkisini inhibe ederler (61).

İstirahat halindeki kasta ATP seviyesi sabit tutulur. Bu iş enerji bakımından zengin fosfatın prodüksiyonu ve kullanılmasının dengede tutulması neticesidir. Yorgunlukta kas hücresi içinde pH düşeceğinden ATP prodüksiyonu için müsait vasat hazırlanmış olur. (80).

Myofibril'lerin diğer önemli proteini actin'dir. Actin şu bakımdan myosin'den farklıdır: Actin kas hücresinden ekstrakte edildiğinde viskozitesi düşük bir proteindir. Bu şekiline globular actin (G - actin) denir. Vasatın pH'sı 6 dan aşağı düşünce ve Mg iyonları mevcudiyetinde G - aktin, fibröz actin (F - actin) haline çevrilir ve viskozitesi artar. Bu değişiklik actin dimerlerinin polimerize olmasından ileri gelir. Actin polimerize olunca, G - aktin'de bulunan ATP, ADP'a çevrilir (29, 76).

Actin ile myosin reversible bir kompleks yaparlar ki buna **actomyosin** denir. Bu komplekse giren actin, F - actin'dir. Evvelce myosin'den bahsederken bunun ATP - ase aktivitesi gösterebilmesi için serbest - SH gruplarına malik olması gerektiğini söylemiştik. Aynı - SH grupları acto - myosin teşekkülü için de esastırlar. Myosin ile acto - myosin'in ATP - ase aktiviteleri arasında bariz bir fark mevcuttur; Mg myosin'inkini inhibe eder, acto - myosin'inkini ise şiddetle aktive eder (84).

Perry (86) actin - myosin reaksiyonunu şu şekilde izah ediyor: Actin myosin'e Mg - actin nucleotide bağı ile bağlanır; actin dimerlerinin arasındaki bağ çözülür ve böylece actin monomer ünitelerinden birisinin yerini myosin alır. Teşekkül eden acto - myosin'e ATP ilâve edilirse myosin'e Mg ile bağlanan actin nucleotide'inin yerini ATP alır ve Myosin - Mg - ATP kompleksi kurulur. Actin dimerleri kendi aralarında Mg ile bağlanırlar. Myosin molekülleri actin'e bağlı olmadıklarından viskozite azalır. Bu hal kasta gevşeme haline tekabül eder.

Acto - myosin sistemindeki ATP'nin hidrolize olması ile actin - Mg - myosin kompleksi kurulur. Bu durum kasta kontraksiyon haline tekabül eder.

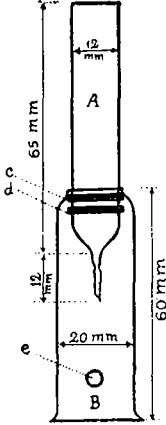
Kasın gevşemesi. Marsh (64), 1951 Yılında kasın gevşemesinin özel bir faktörle meydana getirildiğini keşfetti. Sonradan bu faktör Bendall(6) tarafından kas dokusundan izole edildi ve şimdi bu faktöre "gevşeme faktörü" (relaxing factor) veya Marsh - Bendall faktörü adı verilmektedir. Actomyosin'den sun'î olarak yapılmış ipliklerin bir karakteri vardır ki ATP tarafından yaratılan kuvvetli izotonik veya izometrik kontraksiyonlardan sonra gevşeme göstermemeleridir (103). Glisere edilmiş ve kontraksiyona sevk edilmiş kas teline ATP ve Mg ile birlikte izole edilmiş olan gevşeme faktörü ilâve edilince kas teli derhal gevşer (6).

Bendall (6), gevşeme faktörünün, kasın Mg ile aktive edilen myögen veya myoalbumin fraksiyonuna ait olduğunu gösterdi ve bu faktörün ATP - ase aktivitesini azaltarak iş gördüğü ve kasın kontraksiyon cyclüs'unda önemli bir rol oynadığı kanaatine vardı. Aynı araştırmacı, gevşeme faktörünün aktivitesi ile myokinase aktivitesinin identik olduklarına dair tecrübeler yaptı (7).

Ca gevşemeyi inhibe eder; ATP parçalanmasını inhibe etmez. Bozler'e (15) göre kontraktıl sistem, ATP, Mg ve Ca bir kompleks kurarlar ve bu kompleksin ferment aktivitesi azdır; bu ise gevşeme hali için karakteristiktir.

Materyal ve Metod

Bu araştırmada 66 kurbağa (*Rana esculenta*) kullanıldı. Ekserisi erkek kurbağa idi; hepsi yaz hayvanları idiler. İzole edilmiş kalbin perfüzyonu için şekil ve ölçüleri bizce tertiplenen bir kanül kullanıldı. Kanülün ölçüleri şEKİL



ŞEKİL 3

Bazı farmakolojik çalışmalarda etkisi denenen maddenin kalbin dışına da tatbiki gerektiğinde yanı manipülasyonla Ringer eriyiği yerine istenilen madde kalbin dışına tatbik edilebilir.

Hayvanlar dekapite edildikten sonra kurbağa tahtası üzerine sırt üstü yatırılıp ayakları toplu iğnelerle tesbit edildi. Güğüs açılıp kalp meydana çıkarıldıktan sonra bir parça dikiş ipliği sağ *arcus aorticus* altından, diğer bir parça sol *arcus aorticus* altından ve bir diğer parça *aorta* kökünün altından geçirildiler. Sağ *arcus aorticus* hemen bağlandı. Sol *arcus aorticus* kalpten tahminen 1 sm. uzaktan bağlandı ve bağlanış bağlanmaz, bağlantı yerinin birkaç milimetre alt tarafından ince bir makasla *aorta* delindi. Bu delikten, içinde 0.5 smk. kadar Ringer eriyiği bulunan ve eriyiğin dışarı akmaması için ağız işaret parmağı ile kapatılmış olan kanülün ucu *ventriculus* içine girinceye kadar sokuldu. *Aorta* kökü altından geçirilen iplik bağlandı ve ipliğin uçları (A) kanülü üzerindeki lastik halkaların arasındaki boşluk üzerine bir kaç defa sarılarak bağlandı. Bu şekilde bağlayış, kalbin kanülden sıyrılıp çıkma ihtimalini tamamen ortadan kaldırdı. Sağ ve Sol *arcus aorticus*'lar bağlantı yerlerinin üst tarafından kesildiler. Kalbin alt tarafında (dorsal yüzünde) bulunan *vena cava* ve *sinus venosus*, bunları civarına bağlayan dokulardan dikkatlice diseke edildiler ve kalp vücutla olan bütün bağları kesilerek ayrıldı.

Kanülün içindeki Ringer eriyiği kalp içindeki kanla karışmış olduğundan ince bir pipet vasıtasıyla geri emilerek boşaltıldı ve tekrar Ringer eriyiği kondu.

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

Ringer eriyiği kanla karışmayınca kadar bu ameliye birkaç defa tekrarlandı. Bir ipin ucuna bağlı bulunan küçük bir *serre fine* kalbin *apex*'ine tesbit edildi. Koruyucu kısım esas kanül üzerine geçirildi. Kanül bir statif'e tesbit edildikten sonra *serre fine*'e bağlı ipin serbest ucu, Palmer mamulâtı Starling'in kurbağa kalp hareketleri yazdırıcısına bağlandı.

Kalp üzerine olan etkileri denenmiş olan bütün eriyiklerden perfüzyon kanülü içine 0.2 smk. kondu. Kalp hareketleri islenmiş kâğıt üzerine yazdırıldı.

İskelet kası üzerindeki denemeler için kurbağanın *m. gastrocnemius*'u kullanıldı. Kas, siniri ile birlikte disekte edildikten sonra statif'e resbit edildi ve endüksiyon akımı ile ve siniri vasıtasıyla tenbih edildi. Kas, deney sırasında Palmer otomatik zaman saati vasıtasıyla ve birer saniye aralıkla devamlı olarak uyarıldı.

Kas üzerine tatbik edilecek olan eriyikler, küçük bir ayırma hunisinden tahminen yarım saniye aralıkla kas üzerine damlatıldı. Kasın hareketleri isli kâğıt üzerine yazdırıldı.

Kalp ve kas üzerindeki bütün deneyler oda derecesinde yapıldılar. Etkileri tetkik edilen maddeler şunlardır:

Koagülant maddeler: Kalsiyum kloridi, vitamin K, trypsin, beyin süspensiyonu, kurbağa akciğer süspensiyonu, pıhtılaşmış kanın serumu (thrombin), adrenalin, ve piyasada mevcut ilâçlardan Coagulene, Claudéne, Thrombase ve Manetol.

Antikoagülant maddeler: Sodyum okzalât, sodyum sitrat, sodyum florid, sodyum fâsfat (iki bazlı), mağnezyum. sulfat, sodyum klorid, sodyum taurocholât, 1 (+) Cystein, 1 — askorbik asit, ve piyasada mevcut veya kürsümüzde evvelce mevcut bulunan ilâçlardan Dicuman, Thromexan, Novirudin, trypan mavisi ve heparin.

Bütün maddelerin eriyikleri Ringer eriyiği içinde hazırlandılar.

SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

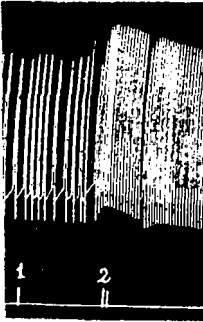
Koagülant Maddelerin Çizgili Kas Üzerine Etkileri

Bu maddelerin etkilerini izaha geçmeden evvel araştırmamız sırasında müşahede edilen bir hususu açıklıyalım. Koagülant maddelerin etkilerini denerken gördük ki kullanılacak konsantrasyon çok önemli bir faktördür. Hemen her koagülant madde belirli bir konsantrasyonda kontraksiyonu artırıyor. Fakat daha konsantre eriyikleri aksine kontraksiyonu azaltıyor. Bu sebeple biz çeşitli konsantrasyonları deneye, deneye hiç etki göstermeyen konsantrasyona kadar, hatta bun-

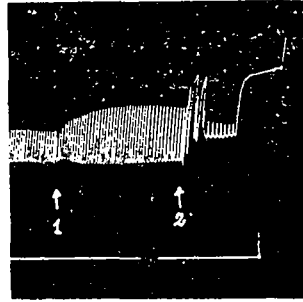
dan da azına kadar inerek kasılmayı artıran ve artırmayan konsantrasyonları tesbit ettik. Kısaca, çeşitli konsantrasyonların etkileri denenmeden koagülant bir maddenin kas üzerindeki etkisi hakkında kesin kanaata varılamaz.

Antikoagülant maddeler için durum böyle olmadı. Bu maddeler umumiyetle belirli bir konsantrasyona kadar, konsantrasyon nisbetinde, kasılmayı daima azalttılar. Bundan daha düşük konsantrasyonlar etkisiz kaldılar.

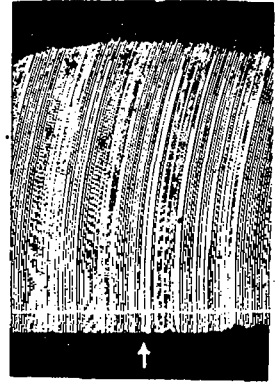
Kalsiyum'un Kas Üzerine Etkisi: Ca iyonlarının etkisini tetkik için Ca Cl₂ eriyiği kullanıldı. Ca çok az konsantrasyonlarda kalp kasının kontraksiyonunu artırdı. ŞEKİL 4, Ringer eriyiği ile çalışmakta olan kalbe 0.002 mol Ca Cl₂ eriyiği (Ringer içinde) verilince kontraksiyonun bariz derecede arttığını göstermektedir. ŞEKİL 5'te 0.005 mol Ca Cl₂'nin birinci verilisinde kontraksiyon hemen, hemen % 100 kadar arttığı, aynı miktarın ikinci defa verilisinde ise önce kontraksiyonların iyice küçüldüğü, sonra kalbin systol halinde durduğu görülmektedir.



ŞEKİL 4. Kalp kasına Ca etkisi. (1) = Ringer; (2) = 0.002 mol Ca Cl₂.



ŞEKİL 5. Kalp kasına Ca etkisi. (1) = 0.005 mol Ca Cl₂; (2) = tekrar 0.005 mol Ca Cl₂.



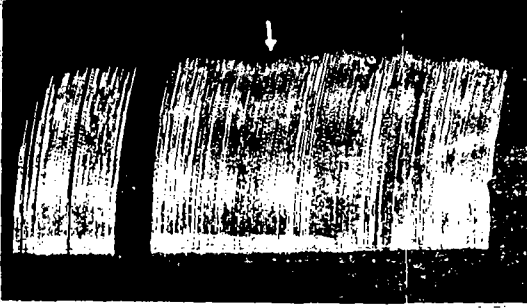
ŞEKİL 6. İskelet kasına 0.015 mol Ca Cl₂ etkisi.

İskelet kasına olan etkisine gelince; 0.015 mol Ca Cl₂ bazı kaslarda hiç bir etki yapmadı (ŞEKİL 6), bazılarında pek hafif kontraksiyonu artırdı (ŞEKİL 7), 0.025 mol Ca Cl₂ ile, fazla Ca iyonunun tipik etkisi, gevşemeye mani olma, müşahade edilmiştir (ŞEKİL 8).

Tartışma: Biyolojik fenomen'lerde Ca'un olağan üstü önemi vardır. Kanın, sütün ve hücre protoplasmasının pıhtılaşmaları Ca'a bağlıdır (47). Hatta yumurta hücresinin çoğalmaya başlamasını stimule eden etkinin Ca olduğuna dair deliller vardır (73). Mötör sinirlerin uyarılmasında eksitasyon dalgasının kası aktiviteye sevk edişinde Ca'un rolü olduğu söyleniyor (15). Kas içinde sinirlerin yaptığı

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS ...

uç plâkların (end plate, plâk terminal) potansiyeli, çevrelerindeki Ca miktarına bağlıdır (24).



ŞEKİL 7. İskelet kasına 0,015 mol Ca Cl₂ etkisi.



ŞEKİL 8. İskelet kasına 0,025 mol Ca Cl₂ etkisi.

Kurbağa kalbi Ca'a o kadar hassastır ki Ca iyonunun miktarını kesin olarak tayin için kurbağa kalbi kullanılabilir (75).

İskelet kası da Ca'a çok hassastır; fakat bu iyon iskelet kası hücrelerine ancak çok yavaş girebilir (47). Nitekim kalp kasını systol halinde durduran Ca miktarının iki mislinden fazlası iskelet kasında önemli bir değişiklik yaratmamıştır (ŞEKİL 7).

İskelet kasının dış zarı oldukça impermeabl'dir. Bu sebeple çeşitli maddelerin kas teli üzerine olan etkilerini tetkike her zaman elverişli değildir. Mamafî, kalp kasının permeabilitesi çok daha fazladır ve çizgili kas üzerindeki çalışmalarda iskelet kasının bu elverişsizliğini telâfi eder (47).

Ca konsantrasyonu artırılınca iskelet kasının kontraksiyonu küçülür. Memeli hayvan iskelet kasında da böyledir. Paul'un (58) 1960 yılında yayınlanan araştırması bunu açıkça göstermiştir. Esasen fazla Ca iyonunun kasın gevşemesine mani olduğunu evvelce kasın gevşemesi bahsinde izah etmiştik. Fazla Ca sadece kasın kontraksiyonunu küçültmez, kanın, sütün ve protoplazmanın pıhtılaşma reaksiyonlarına da mani olur (47).

Gersch ve Deuse (37), 0.015 mol Ca Cl₂ ile kurbağa *gastrocnemius* kasında kontraksiyonun arttığını tesbit etmişler. Biz ender olarak bazı kaslarda pek hafif kontraksiyon artışı müşade ettik isede genel olarak bu miktarda Ca'un bariz bir etki yapmadığını gördük. Diğer araştırmacıların da fikirleri bizim buluşumuzu destekliyor. Heilbrunn (47) pek çok literatüre dayanarak yazdığı Genel Fizyoloji kitabında (Sahife 424) "Eğer bir iskelet kası kitlesi, normal olarak kanda bulunandan daha konsantre bir Ca eriyiğine maruz bırakılırsa pek hafif bir reaksiyon gösterir veya hiç göstermez,, demektedir. Bu etki göstermeyiş

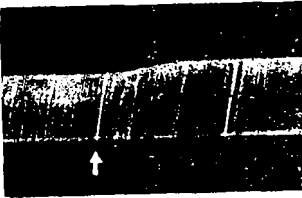
Ca iyonlarının sarcolemma'yı geçememesindedir. Nitekim Heilbrunn ve Wiercinski (44) kas teli içine 0.002 mol Ca taşıyan Ringer eriyiği enjekte edince kasın irreversible olarak kasıldığını, yani artık gevşeyemediğini tesbit etmiştir.

Bizim bu deneyler ile göstermek istediğimiz şudur: Az miktar Ca kan pıhtılaşmasını çabuklaştırır; fazlası bilâkis pıhtılaşmayı önler. Bu malûmdur. araştırmamız göstermiştir ki aynı etkiler iskelet ve kalp kaslarında da meydana gelmektedirler; yani az Ca'un kas kontraksiyonunu artırdığı fazlasının azalttığı müşhade edilmiştir.

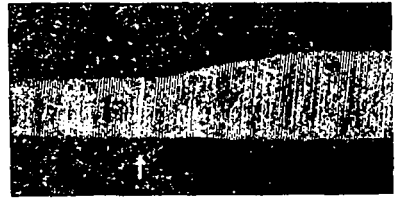
Thromboplastin'in Kas Üzerine Etkisi: Ca olmadan kan pıhtılaşmaz. Fakat yaralanmış hücreden, daha doğrusu protoplasmadan bir ekstrakt elde edilebilir ki bu, Ca olmadan da kanı veya hücre protoplasmasını pıhtılaştırır. Heilbrunn'un (47) thrombin'i keşfeden Alexander Schmidt'e atfen bildirdiğine göre bu araştırmacı ve talebeleri her çeşit hücre ekstraktının at kanı pıhtılaşmasını şiddetle artırdığını görmüşler. Hücre ekstraktlarının bu etkisi, taşıdıkları doku thromboplastin'inden ileri gelir. Beyin emülzasyonu ve akciğer emülzasyonu bol miktarda thromboplastin taşırlar (13, 37).

İşte bu sebeple biz thromboplastin yerine taze koyun beyni emülzasyonu ve kurbağanın kendi akciğer emülzasyonunu kullandık. Emülzasyonlar, belirli miktar beyin veya akciğer alınarak belirli miktar Ringer içinde ince kum ile birlikte iyice ezilerek hazırlandılar. Emülzasyon çökmeye bırakıldı; üstte kalan sıvı alınıp deneylerde kullanıldı,

ŞEKİL 9, bir gram taze beyinin 200 smk. Ringer içinde hazırlanmış emülzasyonunun kalp kası üzerine kontraksiyonu artırıcı etki yaptığını göstermektedir. ŞEKİL 10, kurbağanın kendi akciğeri emülzasyonunun gene kalp kasını fazla kontraksiyon yapmaya sevk ettiğini gösteriyor. Burada kalbin kontraksiyon yüksekliği % 50 kadar artma göstermiştir.



ŞEKİL 9. Doku thromboplastin'inin kalp kasına etkisi (1 gr. taze beyin 200 smk. Ringerde).



ŞEKİL 10. Doku thromboplastin'inin kalp kasına etkisi (1 çift kurbağa akciğeri 2 smk. Ringerde)..

Tartışma: Bir hücre yaralanırsa içindeki protoplazma *sol* halinden *gel* haline geçer; yani pıhtılaşır. Bu pıhtılaşmış protoplazma başka bir hücreye verilirse

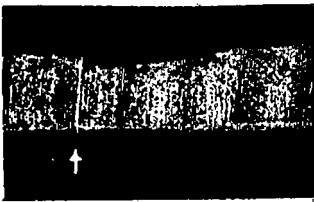
onun protoplasmasını da pıhtılaştırır. Tıpkı pıhtılaşmış bir kan diğer koagüle olmamış bir kana ilâve edilince onu derhal pıhtılaştırdığı gibi. Bundan başka, pıhtılaşmış kan hücre protoplasmasını pıhtılaştırır (47).

Biggs ve arkadaşlarının (13) araştırması gösterdi ki beyin ekstraktı kendi başına thromboplastik aktivite göstermez. Ancak önce AcG ve SPCA ile reaksiyon verdikten sonra prothrombin'i thrombin'e çevirebilir. Biz kas üzerinde doğrudan doğruya beyin emülziyonu kullandığımızı ve bu kontraksiyonu artırdığına göre, kas protoplasmasında da AcG ve SPCA veya benzeri maddelerin bulunması gerekiyor.

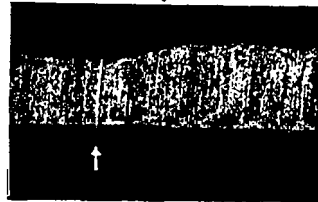
Biz buradaki deneylerle şunu göstermek istedik: Yaralanmış hücrenin, beyin hücrelerinin, meydana getirdiği thromboplastin kanı pıhtılaştırıyor. Eğer kan koagülasyonu ile kas kontraksiyonu birbirine benzeyen olaylar iseler doku thromboplastin'i (beyin ve akciğer emülziyonu) kasın kontraksiyonunu artırması gerekir. Deneylerimizde doku thromboplastin'i kalp kası kontraksiyonunu artırmıştır.

Trypsin'in Kas Üzerine Etkisi: Trypsin de thrombin gibi proteolitik bir fermente ve kanı pıhtılaştırır. Trypsin thromboplastik maddelerdendir ve beyin ekstraktı gibi etki yapar. Fakat AcG ve SPCA ile reaksiyonu çok daha süratlidir (13). Yalnız kan pıhtılaştırma deneylerinde kullanılan trypsin, kristal trypsin'dir. Âdi trypsin'in bir fraksiyonu vardır ki proteinleri parçalar; diğer bir fraksiyonu vardır ki protein parçalamaz, fakat kanı pıhtılaştırır. Halbuki kristal trypsin sadece thromboplastik etkiye sahiptir.

Biz kristal trypsin elde edemedik fakat âdi trypsin ile denemeler yaptık. ŞEKİL 11 Ringer içinde % 1 nisbetinde trypsin'in kalp kası üzerine etkisini gösteriyor. ŞEKİL 12 ise % 0.5 trypsin eriyiğinin etkisidir. Burada her iki trase-de de önce kontraksiyon azalmış, sonra artmıştır. Fakat konsantrasyonu az olan (% 0.5 olan) eriyiğin kontraksiyonu azaltma etkisi çok hafiftir ve çabuk geçmiştir. Esasen % 1 den daha konsantre trypsin eriyikleri kontraksiyonu şiddetle inhibe ettiler.



ŞEKİL 11. Trypsin'in kalp kasına etkisi. % 1.



ŞEKİL 12. Trypsin'in kalp kasına etkisi. % 0.5

İskelet kası üzerinde yaptığımız deneylerde (kasın dışına eriyiği damlatmak suretiyle) kayda değer bir değişiklik müşahede etmedik.

Tartışma : Kan gibi kas protoplazması da sulandırılmış proteolitik fermentlerle (trypsin, papain gibi) koagüle olur (104). Wiercienski ve Cookson (104) iskelet kası içine trypsin enjekte ederek kasta kuvvetli kontraksiyon müşahade etmişler.

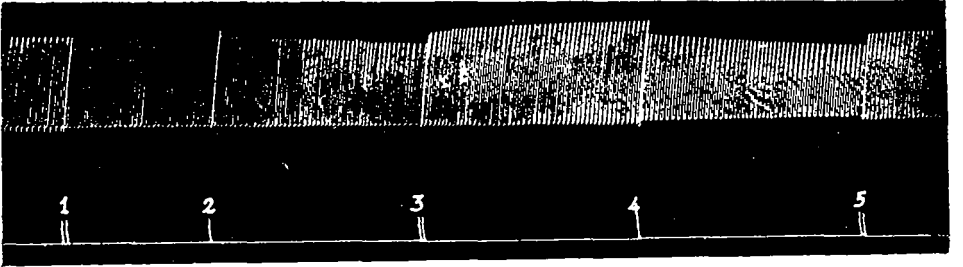
Delezenne (25), az miktarda Ca iyonunun trypsin'i aktive, fazlasının inhibe ettiğini söylüyor. Evvelce izah ettiğimiz gibi Ca iyonu kan pıhtılaşmasına da aynı şekilde etki yapar. Diğer taraftan Lenggenhager-(60) bir trypsin fraksiyonu ile thrombokatalysin adını verdiği normal kanda bulunan bir koagülasyon faktörünün identik olduklarını bildiriyor. Bu bulgular kan pıhtılaşması olayında proteolitik bir fermentin işe karıştığını göstermektedir.

Soya fasulyesinden bir madde elde edilmiştir ki bu madde trypsin etkisini inhibe eder. Biggs ve arkadaşlarına göre (13) soya fasulyesi trypsin inhibitörü, meydana gelen thromboplastin'i tahrip etmektedir.

Daha sonra Alkjaersig ve arkadaşları (1) aynı trypsin inhibitörünün etkisini tetkik ettiklerinde, bunun etkisi altında thrombin teşekkül etmediğini, fakat prothrombin derivatlarının teşekkül ettiğini buldular ve otorların kanaatına göre soya fasulyesi trypsin inhibitörü, bu derivatlardan thrombin meydana gelmesini önlemektedir.

Sonuç : Trypsin hafif konsantrasyonlarda kan pıhtılaşmasını artırdığı gibi kas kontraksiyonunu da artırmaktadır.

Thrombin'in Kas Üzerine Etkisi : Pıhtılaşmış kan thrombin taşır. Biz thrombin yerine pıhtılaşmış kanın serumunu kullandık. ŞEKİL 13'te pıhtılaşmış (thrombin taşıyan) ve pıhtılaşmamış (thrombin taşımayan) at kanının kalp



ŞEKİL 13. Kalp kası üzerine thrombin'in etkisi, (1) = Pıhtılaşmamış at kanı ; (2) = Ringer; (3) = Pıhtılaşmış at kanı ; (4) = Ringer.

üzerine etkisi görülmektedir. Ringer ile çalışmakta olan kalbe pıhtılaşmamış at kanı verilince kontraksiyon azaldı. Ringer ile tekrar normal duruma getirilen kalbe pıhtılaşmış defibrine at kanı verilince kontraksiyon amplitud'u derhal yükseldi.

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

Aynı deney kurbağanın kendi pıhtılaşmış kanının serumu ile tekrarlandı (ŞEKİL 14). Thrombin bu sefer daha kuvvetli etki gösterdi. İhtimalki kurbağanın kendi kanının iyonik durumu, memeli hayvan kanından daha müsait etki yapmaktadır.

Tartışma : Thrombin'in proteolitik bir ferment olduğunu ilk ortaya koyan Alexander Schmidt olmuştur. Ferment karakteri dolayısıyla thrombin fibrinojenden peptid ayırır. Bu sebebledirki kana thrombin ilâve edilirse çabucak koagüle olur.

Heilbrunn'a (47) göre hücre uyarılınca korteksinden serbest hale gelip hücrenin içine giren Ca, seri halinde reaksiyonlar meydana getirir ve neticede protoplasma koagüle olur. Bu reaksiyonlarla ihtimalki thrombin veya thrombin'e benzeyen maddeler teşekkül eder.

Bu ifade gösteriyorki yalnız kanın değil protoplasmanın koagüle olması sırasında da thrombin veya benzeri maddeler meydana gelmektedir. Bundan başka, Kraus ve Fuchs (57) kasta prothrombin mevcudiyetini ispat ettiler. Bu olaylar kan ile kas koagülasyonunun müşterek tarafları bulunduğuna bir kere daha işaret ediyor.

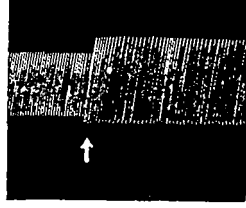
- Thrombin'in kalp kası üzerine etkisi evvelce tetkik edilmiştir. Heuking ve Szent-Györgyi (49) izole kedi kalbine kedinin pıhtılaşmış defibrine kanını perfüzyon sıvısı olarak verince kalp kontraksiyonlarının çok arttığını görmüşler.

Bizim bu araştırmada pıhtılaşmış kanın etkisini tetkik edişimizin sebebi, sadece thrombin etkisini bir de kurbağa kalbinde görmek ve en önemli koagülant maddeyi denemeden atlayıp geçmemektir.

Netice : En kuvvetli kan koagülant maddelerinden birisi olan thrombin kasın kontraksiyonunu da şiddetle artırmıştır.

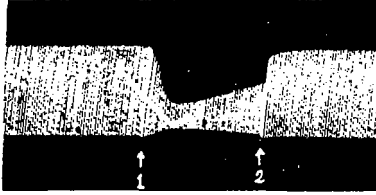
Vitamin K'nın Kas Üzerine Etkisi : Vitamin K, kanın pıhtılaşması ile ilgisi olan bir maddedir. Vakıa vitamin K, *in vitro* pıhtılaşmaya etki yapan bir madde değildir; ancak *in vivo* etki gösterir ve bu etkisi karaciğerde prothrombin yapılımasını artırmak suretiyle olur. Vitamin K'yı kas üzerinde denememizin sebebi tartışma kısmında izah edilecektir.

Vitamin K'nın ("Vitaplex,, = methyl naphthoquinon sodium bisulfite) 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} ve 10^{-6} nisbetlerindeki eriyiklerinin (Ringer eriyiği içinde) kalp ve iskelet kasları üzerine olan etkilerini denedik. Kalp kası üzerine 10^{-3} ve 10^{-4} daima kontraksiyonu azaltıcı etki yaptı. ŞEKİL 15, 10^{-4} ün etkisini gösteriyor. 10^{-5} nisbetindeki vitamin K bazan çok az kontraksiyonu artırdı

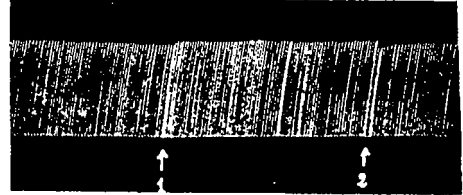


ŞEKİL 14. Thrombin'in kalp kası üzerine etkisi. Kurbağanın kendi pıhtılaşmış kanının serumu.

(ŞEKİL 16); bazan hiç bir fark meydana getirmedi; bazan da, ŞEKİL 17'de görüldüğü gibi, kontraksiyonu azalttı. Mamafî burada vitamin K tatbiki ile birlikte kalp atımı frekansı arttı; bu frekans artışının kontraksiyon amplitud'unu küçültmüş olması muhtemeldir.

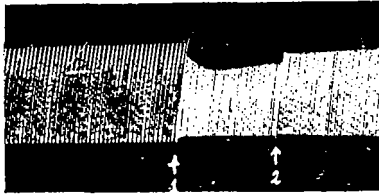


ŞEKİL 15. Vitamın K'nın kalp kasına etkisi. 1 = 10^{-4} , 2 = Ringer.



ŞEKİL 16. Vitamın K'nın kalp kasına etkisi. 1 = 10^{-5} , 2 = Ringer.

İskelet kası üzerine 10^{-4} ve 10^{-5} kontraksiyonu hafif artırıcı etki yaptı.



ŞEKİL 17. Vitamın K'nın kalp kasına etkisi. 1 = 10^{-6} , 2 = Ringer.

Fakat her deneyde aynı etki görülmedi. ŞEKİL 18'de 10^{-5} in kontraksiyonu hafif artırdığı, bundan sonra tatbik edilen 10^{-4} ve 10^{-3} ün kontraksiyonu gittikçe azalttıkları görülmüyor. Bunlardan sonra Ringer eriyiğinin tatbiki trasede amplitud azalmasını derhal durdurdu.

Tartışma: Rieben'in (88)

bildirdiğine göre vitamin K,

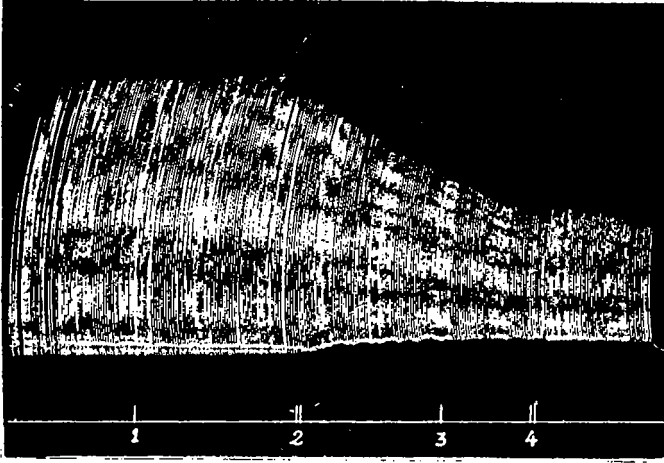
Dam ve Schönheyder tarafından keşfedilmiştir. Vitamin K, yüksek hayvanların kanının pıhtılaşması için lüzumludur, fakat bunun sebebi kesin olarak anlaşılmış değildir (47). Otoritelerin çoğuna göre K vitamininin etkisi indirektir ve kana bol miktarda prothrombin girmesi ile ilgilidir (47,61).

Prothrombin karaciğerde mitochondrial ferment sistemi tarafından imal edilir (58,59), ve bu yapımın normal olması karaciğerin normal fonksiyon yapmasına ve K vitamini mevcudiyetine bağlıdır (61). Karaciğer *mitochondria*'larında oksidatif fosforilasyon sırasında vitamin K elektron taşıyan ferment sisteminde Co-ferment olarak iş görür (70,71). Dicumarol ve irradasyon karaciğer *mitochondria*'larında oksidatif fosforilasyonu inaktive eder; vitamin K verilince reaksiyon tekrar kazanılır (10,23).

Heilburunn ve Wilson'un (46) araştırmaları, vitamin K'nın deniz hayvanları yumurtalarının protoplazmasını koagüle ettiğini göstermiştir. Gersch ve

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

arkadaşları (36) *Amoeba Proteus* üzerinde vitamin K'nın koagüle edici etkisini gördükten sonra, ileri derecede differansiye olmuş kas hücresi üzerine olan etkisini tetkik ettiler (35). Bu yazarların buluşlarına göre vitamin K iskelet kasında (10^{-4}) ve kalp kanında (10^{-6}) kontraksiyonu artırmış. Bu sebeple biz koagülant maddelerin kas üzerine etkisini denerken vitamin K'yı da denedik. Bu vitamin *in vitro* kanı pıhtılaştırmadığına, ancak *in vivo* olarak etki yaptığına göre, kas kontraksiyonu üzerine olan etkisi koagülant maddeler gibi spesifik olmayabilir. Zira ileride bahsedeceğimiz gibi, antikoagülant olan Na-taurocholat ile dahi vitamin K'dan daha yüksek kontraksiyon elde ettik.



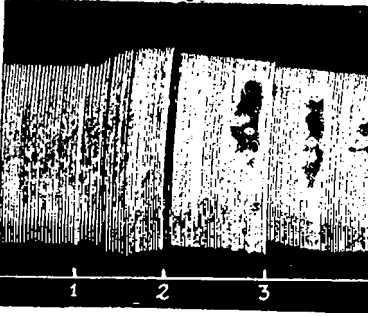
ŞEKİL 18. Vitamin K'nın iskelet kasına etkisi. 1 = 10^{-5} , 2 = 10^{-4} , 3 = 10^{-3} , 4 = Ringer.

Netice: Vitamin K bizim deneylerimizde kas kasılmasını pek az artırdı veya hiç etki göstermedi. Vitamin K'nın kas kontraksiyonunu artırış mekanizması izaha muhtaçtır ve ihtimalki spesifik değildir.

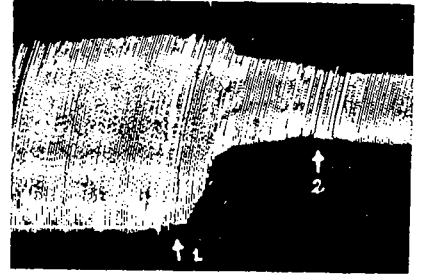
Adrenalin'in Kas Üzerine Etkisi: Adrenalin uzviyete enjekte edildiğinde kanın pıhtılaşma zamanını kısalttığı bilinen bir hakikattir. İzole kas üzerine etki yapabileceğine dair deliller de vardır. Bu sebeple adrenalin'in kas kontraksiyonu üzerine olan etkisini denedik.

İzole kalbe perfüzyon sıvısı olarak Ringer içinde hazırlanmış 0,00000015 mol adrenalin verilince kalp kontraksiyonları ve frekansı arttı (ŞEKİL 19).

İskelet kasına, kalbe kullandığımız konsantrasyon etki göstermedi; fakat 0,0000005 mol adrenalin akontraksiyonu şiddetle küçülttü (ŞEKİL 20).



ŞEKİL 19. Adrenalin'in kalp kasına etkisi. 1 = 0.00015 mili mol, 2 = Ringer, 3 = Ringer,



ŞEKİL 20. Adrenalin'in iskelet kasına etkisi. 1 = 0.0005 mili mol, 2 = Ringer.

Tartışma: Vosburgh ve Richards (101) adrenalin enjekte ettikleri her vak'ada kanın pıhtılaşma zamanının kıaldığını buldular. Fakat etki yapış mekanizması kesin olarak henüz anlaşılmış değildir. Kandaki prothrombin miktarının artması ile ilgili olabileceği düşünülür fakat Wakim ve arkadaşları (102) prothrombin miktarında değişme olmadığını tesbit ettiler. *N. splanchnicus*'un uyarılması, adrenalin enjeksiyonu gibi etki yapar ve tek taraflı adren çıkarılıp bu tarafın siniri uyarılırsa etki görülmez (17). Büyük hemorajilerden sonra kanın koagüle olma kabiliyeti çok artar. Bilindiği gibi uzviyetin tehlikeye düştüğü böyle anlarda genel adaptasyon syndrome'u dedigimiz olaylar husule gelir ve simpatik sinir sisteminin işe karışması ile epinefrin salınması artar. Mamafi Seegers (93), büyük hemorajilerden sonra kanın pıhtılaşma kabiliyetinin artmasının adrenalinden başka sebeplere de dayandığı kanaatindedir,

Bir de epinefrin'in doku içinde meydana getirdiği oksidasyon mahsülü olan *adrenochrome* maddesinin hemostatik etkisi bulunduğu dair araştırmalar vardır (3,4,26,32,98).

Neuroth-Schmitt (79) adrenalin'in kalp kası tonusunu artırdığını, fakat frekans değiştirmesinin, bu maddenin dozuna ve tecrübeye alınan kurbağanın yaşadığı mevsime göre değiştiğini kaydediyor.

Bütün bu izahlar adrenalin'in *in vivo* etkilerine aittir; dolayısıyla izole kalp üzerinde bu etkilerin görülmiyeceği tabiidir. Mamafi, Heilbrunn (47) Wapse'ye atfen, hafif konsantrasyonlarda adrenalin'in *Paramecium* protoplasmasının viskozitesini artırdığını bildiriyor. Viskozite artması, protoplasmanın koagüle olması ile husule gelir. Diğer taraftan Heilbrunn (146) Otis'e atfen, adrenalin'in Ca^{2+} bağı durumdan serbest hale geçirdiğini kaydediyor. Bu son iki yazarın buluşları, az konsantre adrenalin'in izole kalbin kasılmasını artırabileceğini ve fazla konsantrasyonda ise (ŞEKİL 20'de olduğu gibi) kontraksiyona negatif etki yapabileceğini izah eder.

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

Netice: Adrenalin kullanılan doza göre değişik etkiler göstermektedir ve kas üzerine olan etki mekanizması henüz kesin olarak söylenemez.

Kanı koagüle ettiren ve buraya kadar izah ettiğimiz maddelerden başka piyasada bulabildiğimiz birkaç koagülant ilacın da kas üzerine olan etkilerini denedik.

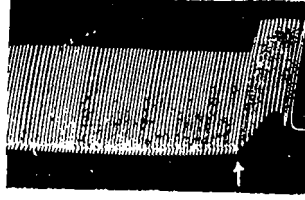
Thrombase'in Etkisi: Thrombase'in müessir maddesi kan plasmasından elde edilmiş thrombindir. ŞEKİL 21 Thrombase'in kalp kası üzerine etkisini göstermektedir. Tatbik edilir edilmez kasılma şiddetle artmıştır.

Bu preparatın esas maddesi thrombin olduğuna göre konunun tartışmasına lüzum görmüyoruz; zira evvelce thrombin için yapılan tartışma buna da caridir. (Thrombase steril ampullerde toz halindedir).

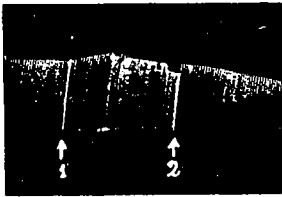
Claudène'in Kas Üzerine Etkisi:

Bu preparat hayvan dokularından elde edilen bir koagülant ilaştır; siteril ampullerde sıvı halinde olan şekli bu araştırmada kullanıldı. Kalp kası ve iskelet kası üzerine hafif kontraksiyonu artırıcı etki yaptığı ŞEKİL 22 ve 23 te görülmektedir.

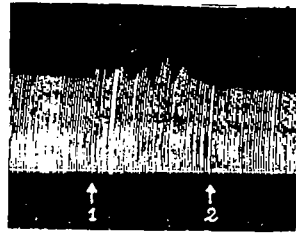
Claudène'in prospektüsünde hangi dokulardan elde edildiği bildirilmiyor. Fakat her dokudan elde edilen ekstraktlarda thromboplastin ve thrombin gibi koagülant faktörler bulunduğunu evvelki kısımlarda izah etmiştik



ŞEKİL 21. Thrombase'in kalp kasına etkisi. 5 smk. Ringerde 0.22 g. etkili madde.



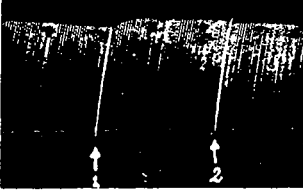
ŞEKİL 22. Claudène'in kalp kasına etkisi. 1 = 1 vol. Claudène + 1 vol. Ringer, 2 = Ringer.



ŞEKİL 23. Claudène'in iskelet kasına etkisi. 1 = Orijinal ampul sıvısı aynen, 2 = Ringer.

Coagulène'in Kas Üzerine Etkisi : Coagulène'in prospektüsünde hayvan kanından elde edilmiş bir kan pıhtılaştırıcı madde olduğu bildiriliyor fakat maddenin ne olduğu kaydedilmiyor. İhtimali thrombin taşı-

maktadır. ŞEKİL 24'te kalp kası üzerine ampul halindeki sıvı aynen kullanılarak hafif kontraksiyon artışı görülüyor.



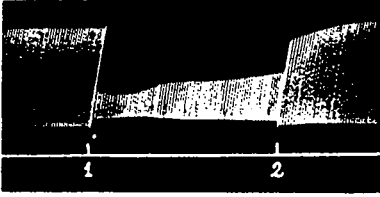
ŞEKİL 24. Coagulene'in kalp kasına etkisi. 1 = Orijinal ampul sıvısı aynen, 2 = Ringer.

Coagulene Ringer ile çeşitli konsantrasyonlarda sulandırılarak denendi fakat etki göstermedi. Ancak ampul sıvısı aynen kullanılıncaya hafif kontraksiyon artışı müşahade edildi.

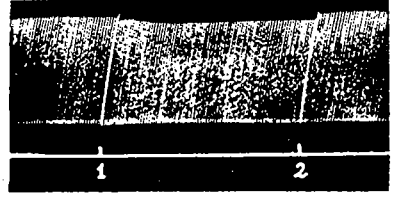
Manetol'ün Kas Üzerine Etkisi:

Manetol omuriliğinden (med. spinalis) hazırlanmış hemostatik bir ilaçtır. Steril ampuller içinde sıvı halindedir. Bu preparatı çeşitli konsantrasyonlarda kullanmamıza rağmen kalp ve iskelet kaslarında kontraksiyonu artırıcı etkisini

elde edemedik. Etkileri ŞEKİL 25, 26, 27 ve 28' de görülmektedir.



ŞEKİL 25. Manetol'ün kalp kasına etkisi. 1 = % 0,05 g etkili madde, 2 = Ringer.

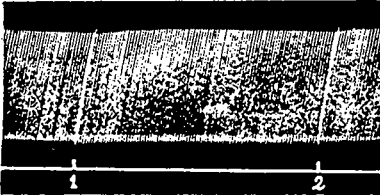


ŞEKİL 26. Manetol'ün kalp kasına etkisi. 1 = % 0,01 g etkili madde, 2 = Ringer.

Manetol kuvvetli bir koagülant ilaç olduğuna göre kas üzerine kontraksiyonu artırıcı etki yapmayışı tetkike değer bir konudur.

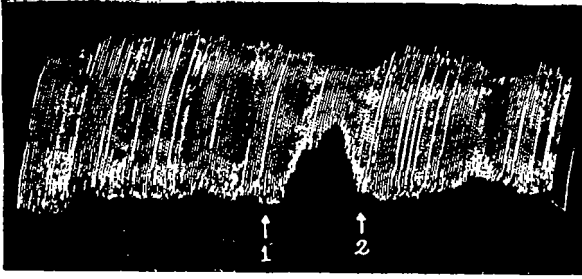
Na - okzalatın Kas Üzerine Etkisi :

Okzalatlar Ca ile birleşerek onu çöktürür ve eriyikten ayırırlar. Dolayısıyla gerek kan, gerek kas üzerindeki etkileri, Ca yokluğundan ileri gelir. ŞEKİL 29, 0,015 mol Na - Okzalatın kalp kası üzerine olan etkisini gösteriyor. Burada kontraksiyon hemen, hemen sıfıra düştü; Ringer durumu düzeltmedi; Ca Cl₂ eriyiği çok yavaş kontraksiyonu restore edebildi. İskelet kası



ŞEKİL 27. Manetol'ün kalp kasına etkisi : 1 = % 0,002 g. etkili madde, 2 = Ringer.

üzerine 0,015 mol Na - okzalat etki yapmadı.

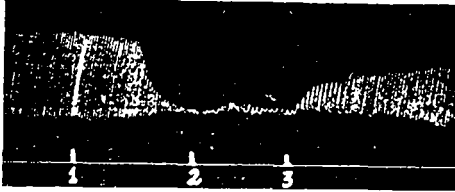


ŞEKİL 28. Menetol'ün iskelet kasına etkisi.
1 = % 0.1 g. etkili madde, 2 = Ringer.

Tartışma: İçine bir damla okzalat eriyiği konmuş olan bir damla deniz suyuna tecrübe için kullanılan bazı deniz hayvanlarının yumurtaları konursa bu sıvı içinde yumurtalar " üst yüzey presipitasyonu" reaksiyonu göstermezler (47). Evvelce söylendiği gibi, bu reaksiyonun meydana gelmesi için Ca mevcudiyeti şarttır.

Aynı sebeple okzalatlar Ca ile birleşip vasatı Ca'suz bırakarak kas hücresi proteinlerinin koagüle olmasına, başka bir deyimle kontraksiyon yapmasına, engel olmaktadır.

Okzalatın kas gevşemesi üzerine olan etkisi de incelenmiştir.



ŞEKİL 29. Na - Okzalat'ın kalp kasına etkisi 1.
0.015 mol, 2 = Ringer, 3 = Ca Cl₂ 0.015 mol.

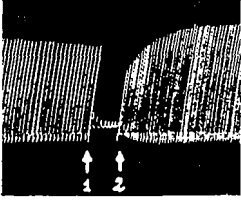
Masselbach'ın (72) bildirdiğine göre kas modelinde eğer Marsh - Bendall faktörü (gevşeme faktörü) mevcut değilse okzalat kas gevşemesine hiç etki yapmaz; bu faktörün mevcudiyeti halinde ise gevşemeyi çabuklaştırır.

Okzalatlar kasta karbon hidrat katabolizmasını inhibe ederler. (31).

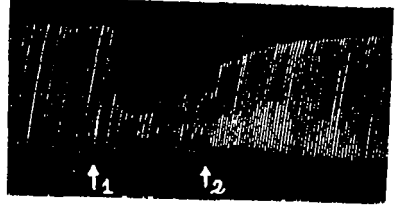
Okzalatın meydana getirdiği kontraksiyon azalmasının kolay restore edilmesinde ihtimalki hem kas gevşemesini tacil etmesinin, hem de karbon hidrat katabolizmasını inhibe etmesinin rolleri olabilir.

Fosfatların Kas Üzerine Etkileri: Fosfatlar da Ca'u okzalatlar gibi çökertirler. Biz deneylerimizde Na₂ HPO₄ + 12 H₂O kullandık. Şekil 30, 31 ve 32 fosfatın kalp kası üzerine etkilerini gösteriyorlar. Burada dikati çeken bir husus var ki o da Na - fosfat, okzalatın iki misli konsantras-

yonda kullanılmış olmasına rağmen Ringer ile derhal restore edilmesi ve kontraksiyonun hemen normal seviyeyi bulmasıdır.

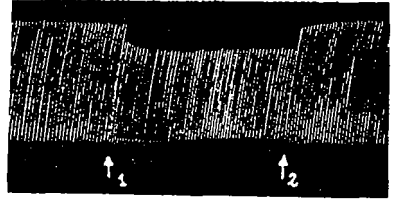


ŞEKİL 30. Na - fosfat'ın kalp kasına etkisi. 1 = 0.025 mol, 2 = Ringer.



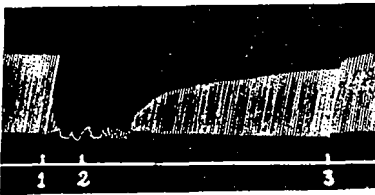
ŞEKİL 31. Na - fosfat'ın kalp kasına etkisi. 1 = 0.025 mol, 2 = Ringer.

Tartışma: Fosfatların kan pıhtılaşmasını ve kas kontraksiyonunu inhibe edişleri Ca'u çökertişlerine bağlı olduğuna göre bunun tartışılmasına lüzum yoktur. Fosfatların daha konsantrite kullanılmasına rağmen Ringer ile kas aktivitesinin çabuk restore edilişi, okzalatin Ca'u bağlamasından başka, ihtimalki karbon hidrat katabolizmasını inhibe etmesi ve dolayısıyla şeker asitleri içinde en toksik bir bileşik olmasındandır (31).

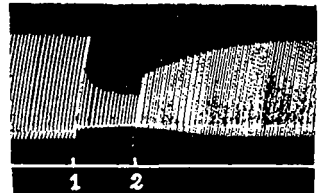


ŞEKİL 32. Na - fosfat'ın kalp kasına etkisi. 1 = 0.0125 mol, 2 = Ringer.

Sitratların Kas Üzerine Etkileri : Sitratlar da kanın pıhtılaşmasını önlerler ve bu etkileri, vasatta Ca yokuğu yaratmalarından ileri gelir. Tesir mekanizması okzalattan farklıdır. Okzalat Ca'u çökertir; sitrat ise Ca'u çökertmez fakat dissosiyeye olmıyan şekle yani inaktif şekle sokar (31, 47). Biz deneylerimizde Na - sitrat kullandık. ŞEKİL 33, 34 ve 35 çeşitli konsantras-

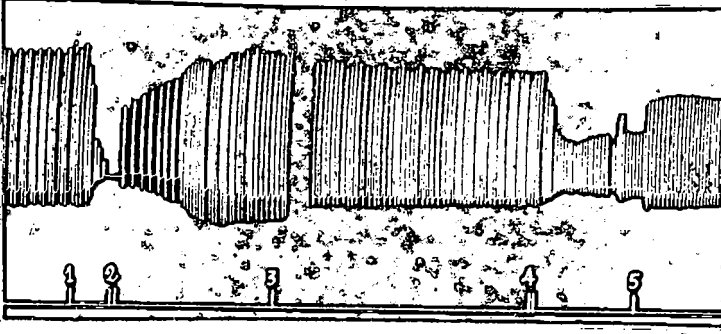


ŞEKİL 33. Na - Citrate'ın kalp kasına etkisi. 1 = 0.015 mol, 2 = Ringer, 3 = Ringer



ŞEKİL 34. Na - Citrate'ın kalp kasına etkisi. 1 = 0.0015 mol, 2 = Ringer

yonlarda Na - sitratın kalp kası üzerine olan etkilerini göstermektedir. Etkilerin Ringer ile oldukça çabuk tamir edildiği görülmektedir.



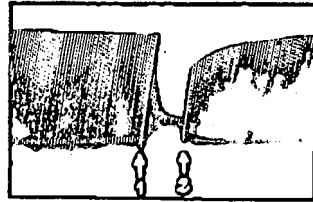
ŞEKİL 35. Na - Citrate'in kalp kasına etkisi. 1 = 0.0015 mol, 2 = Ca Cl₂ 0.002 mol, 3 = Ringer, 4 = Na - Citrate 0.00015 mol, 5 = Ringer.

0.015 mol Na - Sitrat iskelet kası üzerine etki yapmadı.

Tartışma : Sitratların etkisi Ca yokluğuna bağlıdır ve bu konu evvelce tartışıldı. Yalnız sitratın kas üzerine olan menfi etkisi Ringer ile çabuk restore edilebiliyor. Bu durum sitratların okzalatlara kadar toksik olmamasından ileri gelir. Meselâ, 5 gram okzalik asit bir insanı öldürmeye kâfidir, fakat 40 gram sitrik asit bir arıza yapmaz (31).

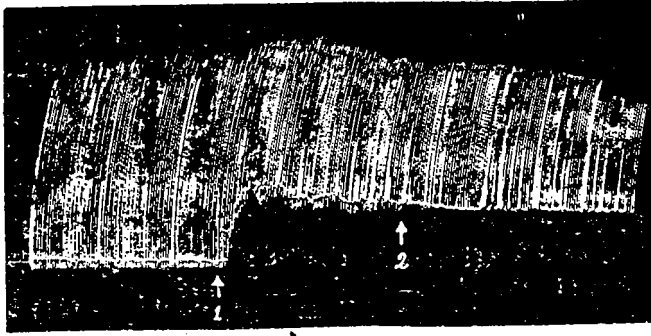
Peter (87), uzviyette normal durumda metabolizma sırasında ara mahsulü olarak teşekkül eden sitratın Ca aktivitesini regüle etmekte bir rolü olması ihtimalini ileri sürüyor.

Fluoridlerin Kas Üzerine Etkisi : Fluoridler de sitratlar gibi Ca'ü inaktif şekilde bağlarlar ve kan pıhtılaşmasını önlerler. Biz deneylerimizde Na - fluorid kullandık. ŞEKİL 36, 0.015 mol Na - fluorid'in kalp kasına etkisini gösteriyor. ŞEKİL 37 ise aynı miktar NaF'in iskelet kası üzerine etkisini göstermektedir. Dikkat edilecek olursa, vasatta Ca yokluğu yaratan diğer antikoagülanların (okza'at, fosfat, sitrat gibi) 0.015 mol eriyikleri iskelet kası üzerine etki göstermemişlerdi. Halbuki aynı miktar NaF iskelet kasında kontraksiyonu şiddetle azaltmıştır (ŞEKİL 37). Ringer eriyiği fluorid'in kalp kası üzerine olan etkisini derhal tamir ettiği halde iskelet kasında düzeltmedi.



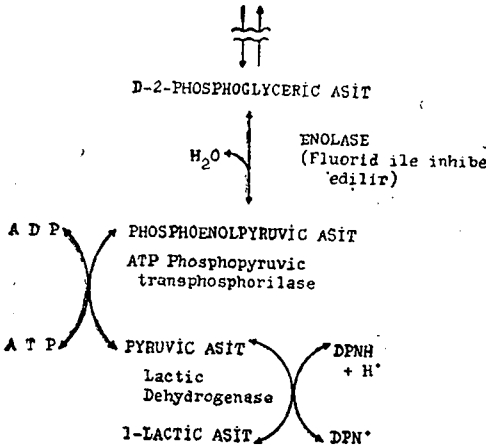
ŞEKİL 36. NaF'in kalp kasına etkisi. 1 = 0.015 mol, 2 = Ringer.

Tartışma: Fluorid'in kas üzerine kontraksiyonu azaltıcı etkisi esas itibariyle Ca'u inaktif şekilde bağlamasındandır. Fakat ayrıca kasta anaerobik glikoliz sırasında iş gören bir fermenti inaktive edişinin de rolü olabilir.



ŞEKİL 37. NaF'in iskelet kasına etkisi. 1 = 0.015 mol, 2 = Ringer.

Anaerobik glikolizde glikojenden süt asidinin meydana gelişi bir sürü zincirleme devam eden reaksiyonlar sonunda olur. Bu reaksiyonların bir noktasında aktivite gösteren bir ferment fluor ile inhibe edilir (ŞEKİL 38).



ŞEKİL 38

2 — Fosfoglise:ik asitten fosfoenolpiruvik asit husule gelişi bir dehidrasyondur ve bu reaksiyonu katalize eden ferment enolase'dır. Fosfat mevcudiyetinde fluor bu fermenti şiddetle inhibe eder. Fermentin aktivatörü Mg'dur. Fluor, Mg - fluorofosfat şeklinde bir bileşik kurar ki bu pek az dissosiyeye olur (34).

Safra Tuzlarının Kas Üzerine Etkisi: Taurocholate'ların heparine benzer antikoagü-

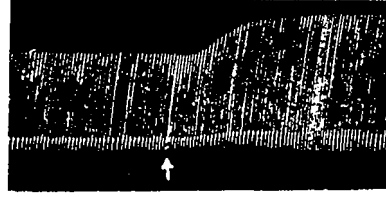
lant aktiviteleri olduğu literatürde kaydedilmektedir (31). Bu sebeple Na - taurocholate'm kas kontraksiyonu üzerine etkisini denedik.

Na - taurocholate'n % 0.05 nisbetinde Ringer içindeki eriyiği kalp kasında ekseriya kontraksiyonu azalttı (ŞEKİL 39). Fakat bir kalpte, aynı konsan-

trasyondaki eriyiği, kontraksiyonu şiddetle arttırdı (ŞEKİL 40). İskelet kasında ancak % 1 nisbetindeki eriyikleri etki gösterdi ve kontraksiyonu azalttı (ŞEKİL 41).



ŞEKİL 39. Na - taurocholate'ın kalp kasına etkisi. 1 = % 0.05, 2 = Ringer.



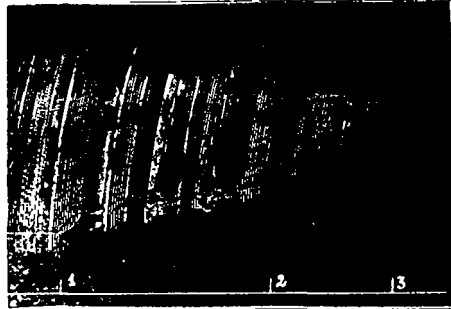
ŞEKİL 40. Na - taurocholate'ın kalp kasına etkisi. % 0.05.

Tartışma: Literatürde Na - taurocholate'ın heparin gibi etki yaparak kanın pıhtılaşmasına mani olduğundan ve etkisinin cystein etkisine benzediğinden bahsediliyor. Kas üzerine etkisi ise, bildiğimize göre, evvelce tetkik edilmemiştir. Antikoagülant etkisine uygun olarak kasın kontraksiyonunu da ekseriya azalttı. Fakat bu arada kalp kasılmasını artırdığı da görüldü.

İlgi çekicidir ki kan pıhtılaşması üzerine de aynı şekilde birbirinin zıddı sonuçlar alınabileceği literatürde kaydediliyor. Rieben (88), Sterner ve Medes'e atfen, taurochol asidinin antikoagülant etkisinin cystein etkisine benzediğini bildiriyor.

Diğer taraftan Carter ve Warnar'in (18) bildirdiklerine göre, bazı araştırmacılar cystein gibi -SH grubu taşıyan maddelerin antikoagülant olduğunu, diğer bazıları aksine koagülant olduğunu bulmuşlar.

Bundan başka, evvelce izah ettik ki kanın ve hücre protoplazmasının pıhtılaşmaları birbirine çok benzeyen olaylardır. Hatta kanı ve protoplazmayı pıhtılaştıran maddeler yumurta hücresine parthenogenetic etki yaparlar, yani bunu çoğalmaya sevkederler; antikoagülant maddeler ise, meselâ heparin, çoğalmalarını önler dedik. Taurocholate'lar için hem antikoagülantır deniliyor, hem de literatürde parthenogenetic maddeler arasında adı geçiyor (47). Bazı ferment

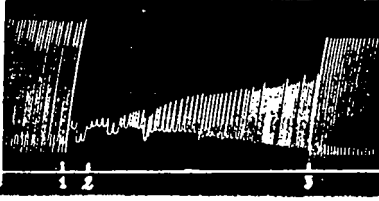


ŞEKİL 41. Na - taurocholate'ın iskelet kasına etkisi. 1 = % 1, 2 = % 2, 3 = Ringer,

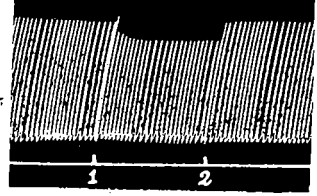
aktivitelerini inhibe eden maddelerin, küçük dozlarda bazan aksine aktiviteyi artırdığı Loewi (62) tarafından da kaydediliyor.

Literatürde kaydedilen bu bulgular bizim kas üzerine taurocholate'ın etkilerine ait buluşlarımızı kısmen izah eder.

L - askorbik Asidin Kas Üzerine Etkisi: L - askorbik asidin antikoagülant etkisi olduğu Rieben (88) tarafından 1947 de bildirildi. Bu sebeple vitamin C'nin kas üzerine etkisini denedik. ŞEKİL 42 de görülen 0.1 mol gibi oldukça konsantre olan eriyiği, kalp kası üzerine derhal kasılmayı inhibe edici bir etki yaptı ve Ringer uzun müddet kalbi normal hale getiremedi. ŞEKİL 43 de 0.02 mol eriyiğin etkisi görülüyor. Bu konsantrasyon, bundan evvel etkilerini tetkik etmiş olduğumuz öteki antikoagülantlardan fazla olduğu halde etkisi onlardan çok daha hafiftir.

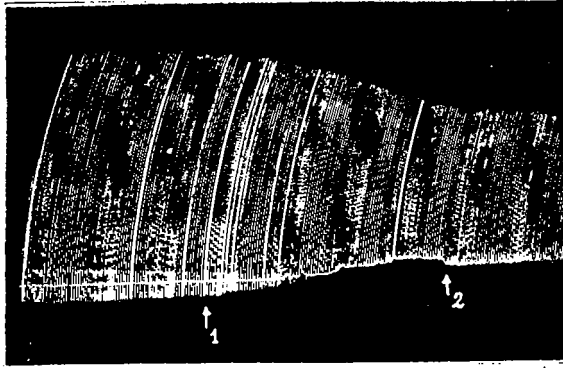


ŞEKİL 42. Vitamin C'nin kalp kasına etkisi. 1 = 0.1 mol, 2 = Ringer, 3 Ringer.



ŞEKİL 43. Vitamin C'nin kalp kasına etkisi. 1 = 0,02 mol, 2 = Ringer.

İskelet kasına 0.1 mol vitamin C etki göstererek kontraksiyonu küçülttü (ŞEKİL 44.)



ŞEKİL 44. Vitamin C'nin iskelet kasına etkisi. 1 = 0.1 mol, 1 = Ringer.

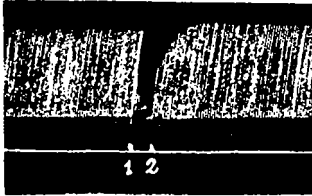
Tartışma:Rieben (88) bütün amin asitlerinin kan pıhtılaşması üzerine etkilerini incelerken l - askorbik asidin prothrombin aktivitesini azalttığını ve etkisinin irreversible olduğunu tesbit etti. Bundan çok sonra, 1959 da, Flute ve Howard (33), kobayları vitamin C'siz besleyerek hayvanların kan pıhtılaşma durumunu tetkik ettiler. Bu hayvanlarda prothrombin zamanı uzamış olmakla beraber, kanın cam ile temasında pıhtılaşma faktörlerinin tam olarak aktive edilmediğini gördüler. Böylece yazarlar, vitamin C noksanlığında bozukluğa uğrayan faktörlerin plasma thromboplastin antecedent (PTA) veya Hegeman faktörü olduğu kanaatindedirler. Zira yabancı satıhla temas neticesi, adı geçen faktörler thromboplastin teşekkülünü başlatırlar (67).

Yukarıda izah edilen iki fikirden birisi *in vitro* olarak vitamin C'nin antikoagülant etkisi olduğunu, diğeri *in vivo* olarak vitamin C noksanlığının pıhtılaşmayı aksattığını bildiriyor.

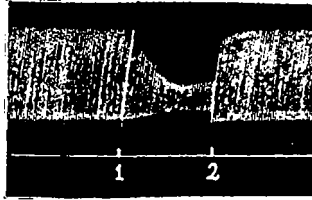
Bizim kas üzerindeki buluşlarımız *in vitro* antikoagülant etkisine uyuyor. Bu durum karşısında l - askorbik asidin sadece asiditesi dolayısıyla kasılmayı azaltabileceğini düşündük ve denediğimiz konsantrasyonda C vitamini eriyiklerinin pH'larını tayin ettik; 0.1 mol olanın pH'sı 7, 0.02 mol olanın 6 civarında olduğunu gördük. pH'sı 7 olan eriyik kasılmayı pH'sı 6 olandan fazla küçültrüğüne göre etkiyi pH kıymetine bağlayamayız. Zira kalbin normal çalışmasını sağlayan Ringer eriyiğinin de pH'sı 7 civarındadır.

Neutral Tuzların Kas Üzerine Etkileri: Neutral tuzların ancak yüksek konsantrasyonda kan pıhtılaşmasını yavaşlattığı literatürde kaydediliyor (9,88) ve bu tuzlara misal olarak ta $MgSO_4$, NaCl ve Na_2SO_4 veriliyor.

Bu araştırmada $MgSO_4$ ve NaCl kullanıldılar. $MgSO_4$ 'ün çeşitli konsantrasyonlarda kalp kasına etkileri ŞEKİL 45,46 ve 47 de gösterilmiştir. En konsantre $MgSO_4$ eriyiğinin etkisi dahi Ringer ile derhal düzeldiği traselerden görülmektedir.



ŞEKİL 45. $MgSO_4$ 'ün kalp kasına etkisi.
0.025 mol, 2 = Ringer-



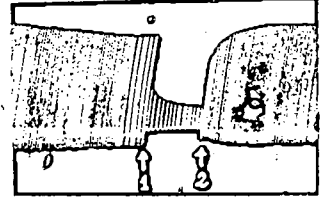
ŞEKİL 46. $MgSO_4$ 'ün kalp kasına etkisi.
1 = 0.0125 mol, 2 = Ringer.

NaCl, kurbağa için izotonik olan % 0.65 konsantrasyonda kullanıldı. Etkisi $MgSO_4$ 'inkine benzemekte ve Ringer ile derhal tamir edilmektedir (ŞEKİL 48).

Tartışma: Neutral tuzlar ancak yüksek konsantrasyonda kanın pıhtılaşmasını önlerler. Fakat kas üzerine etki yapmaları için pek öyle fazla konsantre olmalarına lüzum olmadığı yukardaki traselerden anlaşılmaktadır.



ŞEKİL 47. $MgSO_4$ 'ün kalp kasına etkisi.
1 = 0.00625 mol, 2 = Ringer.



ŞEKİL 48. $NaCl$ 'in kalp kasına etkisi.
1 = % 0.65, 2 = Ringer.

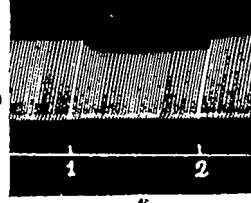
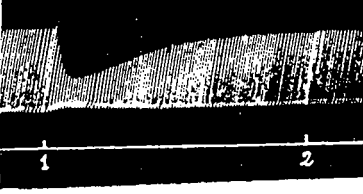
İskelet kası fibresi Mg tuzları eriyiğine ve keza Ca tuzu eriyiğine daldırılarak kasılması incelenmiş, Mg 'un Ca 'dan 70 defa daha az etkili olduğu tesbit edilmiştir (47).

Mg 'un anestetik etkisi malûmdur. Kanda antikoagülant etkisi için yüksek konsantrasyona ihtiyaç göstermesine mukabil kalp kası üzerine az konsantre olduğu halde etki göstermesi, ihtimalki biraz da anestetik hassasından geliyor. Anestetik etkisinin kalbin kasına değilde sadece intrinsik sinir sistemi üzerine olacağı hatıra gelebilir ise de durum böyle değildir. Kurbağada ve köpekte bir kasın siniri keşilmiş, sinir dejenere olduktan sonra Mg etkisi altında anestezi gene meydana gelmiştir (47). Dolayısıyla Mg doğrudan doğruya kas hücresi üzerine anestetik etkisini gösterebilir. Mg 'un diğer bir hassası da hücreye çabuk ve kolay girebilmesidir ve, bir teoriye göre, Mg hücre korteksindeki Ca ile yer değiştirmektedir (47). Nitekim önce magnezyum etkisine bırakılan bir hücre terbihi edildiğinde protoplasması koagüle olmaz (44). Çünkü hücre protoplasmasının koagüle olması, korteksinden içerisine Ca girmesi ile olmaktadır.

Yalnız $NaCl$ eriyiği, canlı hücre için zararlıdır ve düz kas $NaCl$ eriyiğinde terbihi edilme kabiliyetini kaybeder. Kas aktivitesi ile ilgili olarak, 0.6 mol $NaCl$ mevcudiyetinde ATP parçalanması çok yavaşlar; aynı miktar KCl bu etkiyi göstermez (72). Esasen neutral tuzlar, belirli bir seviyeden fazla olurlarsa, ferment aktivitesini yavaşlatırlar. Fakat bizim kullandığımız miktarlar ATP parçalanmasını azaltacak seviyede değildir.

Netice: Neutral tuzların antikoagülant etkisi ancak yüksek konsantrasyonlarda görüldüğüne ve kas üzerindeki kasılma azaltıcı etkileri çok daha düşük konsantrasyonlarda müşahade edildiğine göre, bu etkinin kısmen antikoagülant oluşlarına, kısmen de hücre üzerindeki toksik veya anestetik etkilerine bağlı olması muhtemeldir.

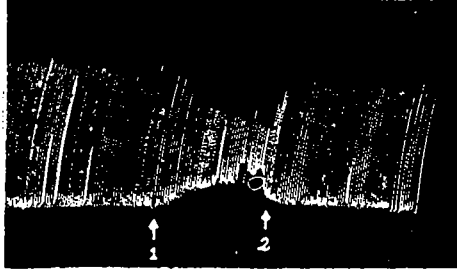
Tripan Mavisinin Kas Üzerine Etkisi: Polysulfonic azo boyaları anti-koagülant etki gösterdiklerinden ötürü (31,88) bu gruba dahil olan tripan mavisinin etkisini denedik. ŞEKİL 49 ve 50 kalp üzerine, ŞEKİL 51 iskelet kası üzerine olan etkilerini gösteriyor.



ŞEKİL 49. Trypan mavisinin kalp kasına etkisi. 1 = % 2, 2 = Ringer.

ŞEKİL 50. Trypan mavisinin kalp kasına etkisi. 1 = % 0.4, 2 = Ringer.

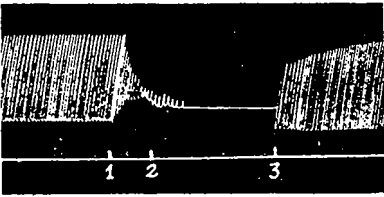
Tartışma: Polysulfonic azo boyalarının etkisi heparine benzer (31); dolayısıyla antithromboplastik, antiprothrombik ve antithrombik etkiye sahiptirler. Kas üzerine de kasılmayı azaltıcı etki gösterdiler.



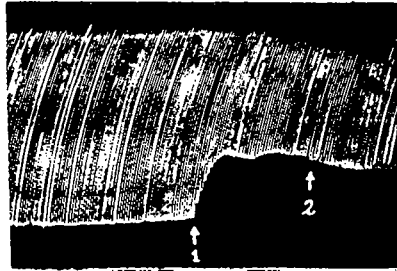
ŞEKİL 51. Trypan mavisinin iskelet kasına etkisi. 1 = % 2, 2 = Ringer.

Cystein'in Kas Üzerine Etkisi: Cystein kuvvetli anti-koagülant etkiye sahiptir ve hakkında çok yazı yazılmıştır.

ŞEKİL 52 kalp üzerine ve ŞEKİL 53 iskelet kası üzerine Cystein hydrochloride'in etkisini göstermektedir.



ŞEKİL 52. Cystein'in kalp kasına etkisi. 1 = 0.01 mol, 2 = Ringer, 3 = Thrombin (kurbağanın pıhtılaşmış kanının serumu).

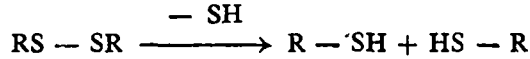


ŞEKİL 53. Cystein'in iskelet kasına etkisi. 1 = 0.1 mol, 2 = Ringer.

Cystein antikoagülant olarak kuvvetli etki yaptığı gibi kas kontraksiyonunu da şiddetle azalttı ve her iki kasta da Ringer durumu düzeltmedi. Kalp kası ancak thrombin ilâvesi ile tekrar kontraksiyon gösterdi. Tartışmada belirtileceği gibi cystein, thrombin formasyonunu önler.

Tartışma: Grob (39), cystein ve glutathione gibi - SH taşıyan çeşitli bileşiklerin proteolitik fermentleri inaktive ettiğini buldu. Protoplasma koagülasyonu kan pıhtılaşmasına benzediğinden ihtimali kasta da, kanda olduğu gibi, proteolitik fermentler bu işe karışmaktadır ve cystein bu fermentleri inaktive etmektedir. Cystein kendisinden hydrogen ayrılarak okside olabilir ($2 R - SH = RS - SR + H_2$). Bir çok fermentlerin aktivitesi, bunların sulfhydryl (-SH) gruplarının redükte edilmiş, yani SH halinde, bulunmasına bağlıdır (62).

Carter ve Warner (18) cystein'in etkisi hakkındaki hipotezlerinde, SH taşıyan maddelerin, prothrombin'in disülfid (RS - SR) bağını redükte ederek etki yaptığını bildirdiler. Aynı yazarlar bir yıl sonra prothrombin'in RS - SR bağı taşıdığını, fakat -SH taşımadığını, da buldular (19). Cystein veya diğer - SH grubu taşıyan maddelerin disülfid bağını çözmesi aşağıdaki şekilde olur :



Carter ve Warner (19), 0.1 ve 0.01 mol cystein'in thrombin teşekkülünü önlediğini deneylerinde gördüler. Bizim kas üzerindeki deneylerimizde de aynı miktarlar kontraksiyonu şiddetle azalttılar.

Carter ve Warner'den üç yıl sonra Koppel ve arkadaşları (56), koagülasyon faktörlerinden birisi olan AcG aktivitesinin, bunun terkinde bulunan serbest - SH gruplarına bağlı olduğunu, dolayısıyla - SH grubunu okside eden maddelerin antikoagülant etkisinin buradan geldiğini tesbit ettiler.

Bu izahlardan anlaşılıyor ki kan pıhtılaşma faktörlerinden birisinin aktivitesi RS - SR bağının bulunmasına, diğer birisinin aktivitesi ise serbest - SH grupları bulunmasına bağlıdır. Dolayısıyla hem RS - SR bağını redükte ederek $R - SH + R - SH$ şekline sokan maddeler (cystein gibi), hem de - SH gruplarını okside ederek RS - SR şekline sokan maddeler antikoagülant etki yapıyorlar.

RS - SR bağını ayıranlar (cystein gibi) prothrombin'i inaktive ediyorlar; SH grubunu okside edenler (hydrogen akseptörleri) AcG'yi inaktiva ediyorlar. Hangisi inaktive edilirse edilsin, neticede thrombin teşekkülü önlenmiş olur.

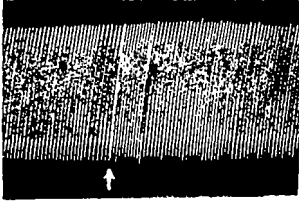
Kanın bu koagülasyon faktörleri veya benzerleri kasta da bulunduğu ve kas proteinleri pıhtılaşması ile kan pıhtılaşması birbirine çok benzediğine göre cystein, bu veya buna benzer bir mekanizma ile kasılmayı inhibe etmektedir.

Antikoagülant ilâçlardan piyasada bulabildiğimiz ve kürsümüzde eskiden mevcut bazılarının kas üzerine etkileri denendi.

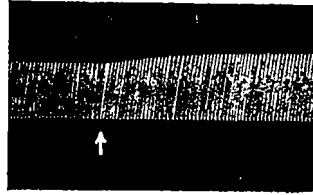
KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS ...

Novirudin'in Kas Üzerine Etkisi : Novirudin toz halinde ve ağız yolu olarak küçük şişelerde kürsümüz ilaç dolabında uzun yıllardır durmakta idi bunu kullandık. Prospektüsünde 1 kilogram vücut ağırlığı için 0.15 gram intravenöz enjeksiyonu tavsiye ediliyor.

ŞEKİL 54 ve 55 Novirudin'in kalp kasına etkisini gösteriyor. Bir kurbağa kalbinin yarım gram bile gelmeyeceği düşünülürse kullandığımız miktar kilo başına 5 gramdan fazladır. Böyle olduğu halde etki göstermemiştir.



ŞEKİL 54. Novirudin'in kalp kasına etkisi. % 0.05

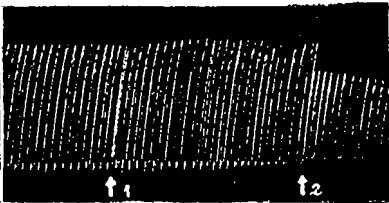


ŞEKİL 55. Novirudin'in kalp kasına etkisi. % 0.1.

Tartışma: Novirudin'in etkisi Liquoid "Roche" a benzer; spesifik olmayan bir şekilde Ca ile birlikte serum albuminini çöktürerek etki yapar (60). Liquoid "Roche" un fibrinogen'i tahrip ettiği bildiriliyor (60). Spesifik olmayan bu etkisi kas üzerinde müşahade edilmedi. Bu ilacın durmakla aktivitesini kaybetmiş olması da ihtimalden uzak değildir.

Dicoumarol'ün Kas Üzerine Etkisi :

Dicoumarol kaynağı olarak "Boehringer,, fabrikasının Dicuman tabletlerini ve "Geigy,, Fabrikasının mamulâtı ve dicoumarol'ün bir derivatı olan Tromexan adındaki tabletleri kullandık. Tabletler Ringer içinde eritildiler. ŞEKİL 56 ve 57 Dicuman'ın, ŞEKİL 58 Tromexan'ın kalp kası üzerine etkilerini göstermektedirler.

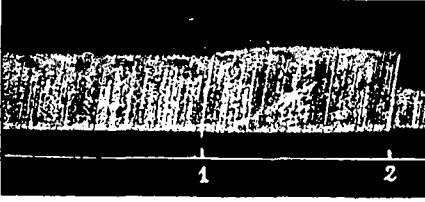


ŞEKİL 56. Dicuman'ın kalp kasına etkisi. 1 = % 0.05. 2 = Ringer.



ŞEKİL 57. Dicuman'ın kalp kasına etkisi. 1 = % 0.05

Dicuman iskelet kası üzerine % 250 mg. gibi çok konsantr kullanılmasına rağmen etki göstermedi.



ŞEKİL 58. Tromexan'ın kalp kasına etkisi.
1 = % 0.15, 2 = Ringer.

Her iki madde de hafif konsantrasyonlarda bazan etki göstermediler, bazan hafif olarak kasılma amplitud'unu artırdılar. Her iki madde de kanülden boşaltılıp yerlerine Ringer konunca, kasılmanın normalin altına düştüğü dik-kati çekmektedir (Şekil 56 ve 58).

Tartışma: Dicoumarol *in*

vitro kan pıhtılaşması üzerine

etkili değildir. Ancak *in vivo* verilince ve 24 ilâ 48 saat sonra antikoagülant etkisini gösterir. Karaciğerde prothrombin yapılmasını önler. Kimyasal yapısı vitamin K'ya çok benzer (40). Prothrombin yapılmasını önleyiş mekanizması da vitamin K'nın metabolik antagonisti olması ile izah ediliyor (40). Chmielewska ve Cieslak'a (21) göre 4-hydroxycoumarin derivatları vitamin K'nın aktivitesini önlemektedir. Tromexan % 0,3 gibi oldukça konsantr halde bile az etki gösterdi. Bazan kasılma amplitud'unu artırdığı müşahede edildi (ŞEKİL 58). Kasılmayı artırışı vitamin K'nın etkisine çok benzemektedir (ŞEKİL 16 ile mukayese ediniz). Kimyasal yapılarının birbirine benzemeleri ile kas üzerine olan etkilerinin benzerliği arasında bir münasebetin bulunması mümkündür. Böyle bir münasebet, dicoumarol'un hücre protoplazması üzerine viskozite artırıcı etkisi bulunup bulunmadığının incelenmesi ile meydana çıkarılabilir. Evvelce bildirdiğimiz gibi vitamin K hücre protoplazmasını pıhtılaştırılmaktadır ve kas üzerine olan etkisi bundan örürü denenmiştir. Gersch ve Deuse (35), vitamin K ile Ca'un etkisini kalp ve iskelet kasında denediklerinde, bu maddeler teker, teker kullanılıncasılma amplitud'u artmış, Fakat ikisini kombine olarak kullanıncasılma amplitud'u azalmış.

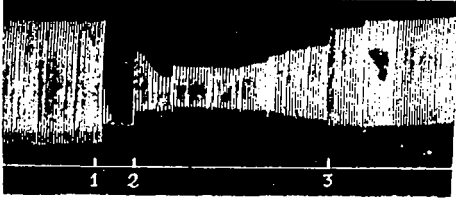
Bizim deneylerimizde gerek Dicuman , gerekse Tromexan kalp kası kontraksiyon amplitud'unu bazan artırdılar. Bu maddelerden sonra Ringer verilince (ki Ringer Ca taşımaktadır) amplitud normalin altına düştü. Bu buluş, dicoumarol'un kimyasal yapısının K vitaminine benzediği gibi kas üzerine olan etkisinin de ona benzediği şeklindeki kanaatımızı desteklemektedir.

Netice: *In vitro* antikoagülant etkiye malik olmayan Dicuman ve Tromexan, kas üzerine de kontraksiyonu azaltma bakımından bayda değer etki yapmadılar ve hafif konsantrasyonlarda vitamin K gibi bazen kasılmayı hafif artırdılar.

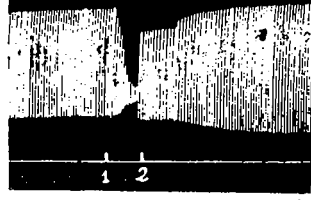
Heparin'in Kas Üzerine Etkisi: Tabii olarak özviyette bulunan ve antikoagülant olarak en çok kullanılan heparin'in sıvı halindeki preparatı bu araş-

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS

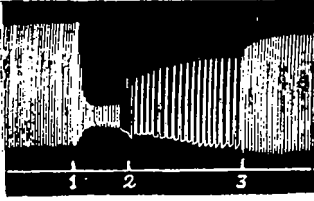
tırmada kullanıldı. ŞEKİL 59, 60, 61 ve 62'de kalp kası üzerine etkileri görülüyor.



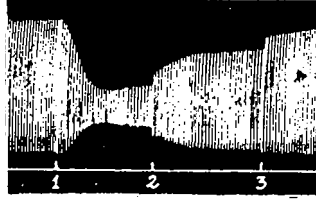
ŞEKİL 59. Heparin'in kalp kasına etkisi.
1 = 625 ü/2 cc., 2 = Ringer, 3 = Ringer.



ŞEKİL 60. Heparin'in kalp kasına etkisi.
1 = 625 ü/4 cc., 2 = Ringer.



ŞEKİL 61. Heparin'in kalp kasına etkisi.
625 ü/10 cc., 2 = Ringer, 3 = Ringer.

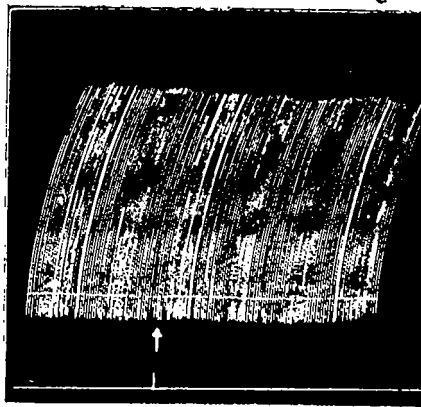


ŞEKİL 62. Heparin'in kalp kasına etkisi.
1 = 625 ü/20 cc., 2 = Ringer, 3 = Ringer.

Heparin kas kontraksiyonunu şiddetle azalttı ve Ringer ile kolayca normale dönmediği, ancak Ringer'in ikinci defa değiştirilmesi ile normal kasılmanın restore edildiği her trasede görülmektedir.

Kalp kasında kasılmayı derhal durduran miktarın dört misli gibi çok konsantre heparin iskelet kasına etki göstermedi (ŞEKİL 63).

Tartışma: Heparin esas itibarıyla thromboplastin yapılımasını önler (13); fakat pıhtılaşma faktörlerinden birçoğuna etki yaptığı da bildirilmektedir (60). Canlı hücre-



ŞEKİL 63. Heparin'in iskelet kasına etkisi. 2500 ü/2 cc.

nin bir çok biyolojik fonksiyonları vardır ki bunlar protoplasmanın, daha doğrusu bunun proteinlerinin *sol* halinden *gel* haline geçmesi ile başlarlar. Heparin hücrenin bu çeşit fonksiyonlarını önler. Örneğin, üst yüzey presipitasyonu, yumurta hücresinin çoğalması, kas hücresinin kasılması bu çeşit reaksiyonlardır ve heparin bütün bu reaksiyonları önler (45).

Heparin düz kasların kasılmasını da şiddetle azaltır ve etkisi kalp kasından daha çabuk ve daha az konsantrasyonda kendini gösterir. Nitekim evvelki bir araştırmamızda (82) lenf yumrusunun düz kasları kasılmalarına devam ederlerken hafif konsantrasyonda heparin ilâve edilince bu düz kaslar derhal gevşemiş ve kasılma kaybolmuştu.

Heparin yüksek molekül ağırlığa malik bir madde olduğundan hücreye güçlükle girer (47). Bu sebeple, yüksek konsantrasyonda kullanılmasına rağmen iskelet kası hücrelerine girememiş ve etki gösterememiştir (ŞEKİL 63).

ÖZET

1) Yirmidört çeşit koagülant ve antikoagülant maddelerin çizgili kas kontraksiyonu üzerine etkileri denendi. Bundan maksat, kan pıhtılaşması ile kas kontraksiyonu olayları arasındaki benzerlikleri geniş çapta ortaya koymaktı.

2) Kan pıhtılaşması ve kas kontraksiyonu olayları yeni literatüre dayanarak izah edildi.

3) İzole kurbaga kalbi perfüzyonu için çok pratik bir perfüzyon kanülü tarif edildi ve ölçüleri verildi.

4) Bütün *in vitro* koagükant etkili maddeler (Manetol müstesna) kas kontraksiyonunu artırdılar.

5) Hemen bütün koagülant maddeler belirli bir konsantrasyonda kasılma amplitudunu artırmalarına mukabil, bundan daha konsantre eriyikleri kasılma amplitudunu azalttılar. Bu sebeple, koagülant bir maddenin kas üzerine etkisi hakkında karar verebilmek için çeşitli konsantrasyonların denenmesine lüzüm olduğu görüldü.

6) kan pıhtılaşması üzerine *in vitro* spesifik etkisi olduğu bilinen anti-koagülant maddelerin kas kontraksiyonu amplitudunu azalttıkları müşahede edildi.

7) kan pıhtılaşmasına sadece *in vivo* etkisi olan maddeler kas kontraksiyonunu kayda değer şekilde değiştirmediler.

8) Na - taurocholate'ın antikoagülant bir madde olmasına ve kas kasılmasını da küçültmesine rağmen, hafif konsantrasyonlarda bazan kasılma amplitudunu şiddetle artırdığı müşahede edildi. Bunun sebebi tartışıldı.

9) Dicoumarol'un kimyasal yapısı vitamin K'ya benzer. Araştırmalarımızda dicoumarol'u kas üzerine olan etkisinin vitamin K'nın etkisine benzediği görüldü.

SUMMARY

THE EFFECTS OF COAGULANT AND ANTICOAGULANT SUBSTANCES ON THE CONTRACTION OF STRIATED MUSCLE (FROG'S HEART AND GASTROCNEMIUS MUSCLE)

1) The effects of twenty - four different coagulant and anticoagulant substances on frog's heart and *gastrocnemius* muscle were investigated. The aim of this work was to demonstrate the similarities between blood coagulation and muscle contraction phenomena on a larger scale.

2) The phenomena of blood coagulation and muscle contraction are briefly reviewed.

3) A practical perfusion cannula for the isolated frog's heart is described and the dimensions of it are given.

4) All substances (except Maëretol) which are known to have coagulant effect *in vitro*, increased the amplitude of contraction of striated muscle.

5) The increase of amplitude of muscle contraction under the influence of coagulant substances occurred at a definite concentration level. However, more concentrated solutions usually decreased the amplitude of contraction. Therefore, it seems necessary to try the effects of different concentrations of a coagulant substance to reach to a correct decision as to its action on striated muscle.

6) It was observed that the substances, which are known to have specific anticoagulant effect *in vitro*, decreased the amplitude of muscle contraction.

7) The substances which effect blood coagulation only *in vivo*, did not alter the muscle contraction decisively.

8) Although Na - taurocholate has an anticoagulant effect and it decreased the muscle contraction, it was also seen that in a dilute concentration it can sometimes increase the amplitude of contraction. The cause of this phenomena was discussed.

9) There is a similarity between the chemical structures of vitamin K and dicoumarol. It was seen, in this investigation, that the effects of both compounds on the contraction of striated muscle were similar.

Referensler

- 1 — Alkjaersig, N. ; Deutsch, E., and Seegers, W. H: Am. J. Physiol., 180: 367 (1955).
- 2 — Alkjaersig, N., and Seegers, W. H. : Am. J. Physiol. 182: 347 (1955).
- 3 — Bacq, Z. M. : Compt. rend. Soc. de biol., 141: 536 (1947).
- 4 — Bacq, Z. M. : Pharmacol. Rev., 1: 1 (1949).
- 5 — Bachmann, F.; Duckert, F.; Flückiger, P., and Hitzig, W. H. : Schweiz. med Wochenschr., 87: 1221 (1957).
- 6 — Bendall, J. R. : J. Physiology, 121: 232 (1953).
- 7 — Bendall, J. R. : Proc. Roy. Soc., London, s. B. 142: 409 (1954).
- 8 — Bergsagel, D. E. : Brit J. Haemat., 1: 199 (1955).
- 9 — Best, C. H., and Taylor, N. B. : The Physiological basis of medical practice. 5. Edition Williams and Wilkins Co., Baltimore (1950).
- 10 — Beyer, R. E: Biochim. et Biophys. Acta, 28: 663 (1958). Berich. gesamt. Physiol. exper. Pharmacol., 205: 277 (1959).
- 11 — Biggs, R. ; Douglas, S. A., and Macfarlane, R. G. : J. Physiol., 119: 89 (1953).
- 12 — Biggs, R., Douglas, A. S., and Macfarlane, R. G. : J. Physiol., 122: 538 (1953).
- 13 — Biggs, R. ; Douglas, A. S., and Macfarlane, R. G. : J. Physiol., 122: 554 (1953).
- 14 — Biggs, R. ; Sharp, A. A. ; Margolis, J. ; Hardisty, R. M. ; Stewart, J. ; and Davidson, W. M. : Brit. J. Haemat., 4: 177 (1958).
- 15 — Bozler, E. : J. Gen. Physiol. 38: 149 (1954). Berich. gesamt- Physiol. exper. Pharmacol., 174: 115 (1955).
- 16 — Brinkhous, K. M. : Ann. Rev. Physiol., 21: 371 (1959).
- 17 — Cannon, W. B., and Mendenhall, W. L. : Am. J. Physiol., 34: 248 (1914);, Seegers (1951) den site edildi.
- 18 — Carter, J. R., and Warner, E. D. : Am. J. Physiol., 173: 109 (1953).
- 19 — Carter, J. R., and Warner, E. D. : Am. J. Physiol., 179: 549 (1954).
- 20 — Carter, J. R. : Arch. Internal Med., 101: 1178 (1958). Brinkhous (1959) den site edildi.
- 21 — Chmielewska, I., und Cieslak, J. : IV International Congress of Biochemistry. Wien 1 — 6 septem. 1958. A Supplement to International Abstracts of Biological Sciences.
- 22 — Cohn, E. J. ; Oncley, J. L. ; Strong, L. E. ; Hughes, W. L., and Armstrong, S. H. : J. Clin. Invest., 23: 417 (1944).
- 23 — Dallam, R. D., and Anderson, W. W. : Biochim. et Biophys. Acta, 25: 439 (1957). Berich. gesamt. Physiol. exper. Pharmacol., 195: 58 (1958).
- 24 — Del Castillo, J., and Stark, L. : J. Physiol., 116: 507 (1952).
- 25 — Delezenne, —. : Compt. rend. soc. biol., 59: 476, 478, 523, 614 (1905). Heilbrunn (1952) den site edildi.
- 26 — Derouax, G. : Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap., 69: 142 (1943). Seegers (1951) den site edildi.
- 27 — Douglas, A. S. : Blood, 11: 423 (1956).

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS ...

- 28 — Drummond, G. I, and Black, E. C. : Ann. Rev. Physiol., 22: 169 (1960).
- 29 — Duboisson, M., et Mathieu, L. : Experientia, 6: 103 (1950).
- 30 — Ellis, S. : Pharmacol. Rev. 8: 485 (1956).
- 31 — Everett, M. R. : Medical biochemistry. 2. Edition. Paul B. Hoeber, Inc., New York - London (1946).
- 32 — Fischer, P., and de Landtsheer, L. : Experientia, 6 : 305 (1950).
- 33 — Flute, P. T., and Howard, A. N. : Brit. J. Haemat. 5: 421 — 430 (1959).
- 34 — Fruton, J. S., and Simmonds, S. : General biochemistry, 2. Edition. John Wiley and Sons, Inc., New York (1958).
- 35 — Gersch, M., und Deuse, R. : Pflügers Archiv, 265: 11 (1957).
- 36 — Gersch, M.; Franks, H, und Deuse, R. : Pr0toplasma, Gersch ve Deuse (1957) den site edildi.
- 37 — Goodman. and Gilman. : Pharmacological basis of therapeutics. The Macmillan Co., New York (1948).
- 38 — Graham, J. B., Penick, G. D., and Brinkhous, K. B. : Am. J. Physiol. 164: 710 (1951).
- 39 — Grob, — : J. Gen. Physiol., 29: 219 (1946). Heilbrunn (1952) den site edildi.
- 40 — Grollman, A. : Phormacology and therapeutics. 3. Edition. Lea and Febiger, Philadelphia (1958).
- 42 — Hanson, J., and Huxley, E. E. : Nature, 172: 530 (1953).
- 43 — Heilbrunn, L. V. : Physiol. Zool., 13: 83 (1940). Heilbrunn (1952) den site edildi.
- 44 — Heilbrunn, L. V., and Wiercienski, F. J. : J. Cell. and Comp. Physiol., 29: 15 (1947). Berich. gesamt. Physiol. exper. Pharmacol., 135: 120 (1949).
- 45 — Heilbrunn, L. V., and Wilson, W. L., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 70: 179 (1949). Berich. gesamt Physiol. Exper. Pharmacol., 150: 27 (1952).
- 46 — Heilbrunn, L. V., and Wilson, W. L. : Protoplasma, 39: 389 (1950). Heilbrunn (1952) den site edildi.
- 47 — Heilbrunn, L. V. : An outline of general physiology. 3. edition. W. B. Saunders Co., philadelphia - London, (1952).
- 48 — Henry, E. I.; Rosenthal, R. L., and Hoffmæn, I. : J. Am. Med. Assoc., 162. 727 (1956).
- 49 — Heuking, Szent - Györgyi. : Ach. F. d. ges. Physiol., 197: 516 (7923). Heilbrunn (1952) den site edildi.
- 50 — Hougie, C.; Barrow, E. M., and Graham, J. B. : J. Clin. Invest., 36: 485 (1957)
- 51 — Humphrey, J. H., and Jaques, R. : J. Physiol., 119: 43 P (1953).
- 52 — Humphrey, J. H., and Jaques, R. : J. Physiol., 124: 305 (1954).
- 53 — Huxley, H. E., and Hanson, J. : Nature, 173: 973 (1954).
- 54 — Huxley, A. F., and Taylor, R. E. : Nature, 176: 1068 (1955).
- 55 — Johnson, S. A., and Seegers, W. H. : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 92: 597 (1956).
- 56 — Koppel, J. L.; Mueller, D., and Olvin, J. H. : Am. J. Physiol., 187: 113 (1956).
- 57 — Kraus, F., und Fuchs, H. J. : Z. exper. Med., 68: 245 (1929). Gersch ve Deuse (1957) den site edildi.

- 58 — Lasch, H. G. ; Mechelke, K. , und Nusser, E. : Deutch. Arch. Klin. Med., 204 : 1 (1957).
- 59 — Lasch, H. G. ; Pfisterer, I, and Schimpf, K. : Acta Haemat. (Basel), 17 : 280 (1957). Internat. Abst. Biol. Sci., 8 : 133 (1957 - 58).
- 60 — Lenggenhager, K. : Weitere Fortschritte in der Blutgerinnungslehre. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1949).
- 61 — Leuthardt, F. : Lehrbuch der physiologischen Chemie. 13. Auflage. Walter de Gruyter u. Co., Berlin (1957).
- 62 — Loewi, O. : On the mechanism of drug action. Modern trends in Physiology and Biochemistry. Edited by Barron, E.S.G Academic Press Inc , New York (1952).
- 63 — Lorand, L. : Physiol. Rev., 34 : 742 (1954).
- 64 — Macfarlane, R. G.: Physiol. Rev., 36 : 479 - 502 (1956).
- 65 — Maeye, R. L. : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 91 : 101 (1956).
- 66 — Maeye, R. L. : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 94 : 623 (1957).
- 67 — Margolis, J. : Nature, 180 : 1464 (1957).
- 68 — Margolis, J. : J. Physiol., 137 : 95 (1957).
- 69 — Marsh, B. B. : Nature (London), 167 : 1065 (1951).
- 70 — Martius, C. : Biochem. Zschr., 326 : 26 (1954).
- 71 — Martius, C., und Strufe, R. : Biochem. Zschr., 326 : 24 (1954).
- 72 — Masselbach, W.; and Weber, A. : Pharmacol. Rev. 7 : 97 (1955).
- 73 — Mazia, D. : J. Cell. and Comp. physiol., 10 : 291 (1937). Bericht. gesamt. Physiol. exper. Pharmacol., 105 : 389 (1938),
- 74 — McElfresh, A. E., and Özge, A. J. : J. Lab. and Clin. Med., 49 : 753 (1957).
- 75 — Mc Lean, F. C., and Hastings, A. B. : J. Biol. Chem., 107 : 337 (1934) Bericht. gesamt. Physiol. exper. Pharmacol., 85 : 358 (1935).
- 76 — Mommaerts, W. F. H. M., : J. Biol. Chem., 198 : 469 (1952).
- 77 — Mommaerts, W. F. H. M. : Studies on the contractile protein system of muscle. Modern trends in physiology and biochemistry. Edited by Barron, E.S.G. Academic Press Inc., New York (1952).
- 78 — Naeye, R.L.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 94: 623 (1957).
- 79 — Neuroth - Schmitt: Pflüg. Arch. für die gesamte Physiol., 272: 10 (1960).
- 80 — Noda, L.; Kuby, S. A., and Lardy, H. A.: J. Biol. Chem., 210: 83 (1954).
- 81 — Nomenclature of blood clotting factors. Brit. Med. J., 1: 278 (1957).
- 82 — Noyan, A.: A. Ü. Veteriner Fakültesi, Dergisi, 7: 94 (1960).
- 83 — Paul, D. H.: J. Physiol. 151: 566 (1960).
- 84 — Perry, S. V.: Biochem. J., 48: 257 (1951).
- 85 — Perry, S. V.: Biochem. J., 55: 114 (1953).
- 86 — Perry, S. V.: Physiol. Rev., 36: 1 (1956).
- 87 — peters, R. A.: Nature, 165: 506 (1950).
- 88 — Rieben, W. K.: Beitrage zur Kenntnis der Blutgerinnung. Benno Schwabe und Co. Verlag, Basel (1947).
- 89 — Rose, J. C., and Broida, H. P.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 86: 348 (1956).
- 90 — Sawyer, P. N., and Pate, J. W.: Am. J. Physiol., 175: 103 (1953).

KOAGÜLANT VE ANTİKOAGÜLANT MADDELERİN ÇİZGİLİ KAS....

- 91 — Sawyer, P. N., and Pate, J. W.: *Am. J. Physiol.*, 175: 113 (1953).
- 92 — Sawyer, P. N., and Deutch, B.: *Am. J. Physiol.*, 187: 473 (1956).
- 93 — Seegers, W. H.: *Pharmacol Rev.*, 3: 278 (1951).
- 94 — Sherry, S.; Troll, W., and Glueck, H.: *Physiol. Rev.*, 34: 736 (1954)
- 95 — Shulman, S.: *Nature*, 171: 606 (1953).
- 96 — Sise, H. S.; Adamis, D., and Kimball, D.: *J. Lab. and Clin. Med.*, 49: 69 (1957).
- 97 — Sise, H. S.; Lavelle, S. M., and Becker, R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 96: 662 (1957).
- 98 — Sobotka, H., and Adelman, N.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 75: 789 (1950).
- 99 — Therriault, D. G.; Gray, J. L., and Jensen, H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 95: 207 (1957).
- 100 — Turpini, R.: *Experientia*, 12: 220 (1956).
- 101 — Vosburgh, C. H., and Richards, A. N.: *Am. J. Physiol.*, 9: 35 (1903). Ellis (1956) dan site edildi.
- 102 — Wakim, K.G.; Fink, R. D., and Chen, K. K.: *Am. J. Physiol.*, 145: 452 (1946). Ellis (1956) dan site edildi.
- 103 — Weber, H. H., and Portzehl, H.: *Advances in protein Chemistry*, 7: 161 (1952). Perry (1956) dan site edildi.
- 104 — Wiercinski, F. J., and Cookson, B. A.: *Fed. Proc.*, 8: 165 (1949). Gersch] ve Deuse (1957) den site edildi.
- 105 — Woodward, A. A.: *J. Cell. and Comp. physiol.*, 31: 359 (1948). Heilbrunn] (1952) den site edildi.
- 106 — Wright, I. S.: *Am. J. Med. Assoc.*, 163: 358 (1957).