2260

T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# HÜCRE DIŞI $Na^+$ İYONU KONSANTRASYONUNDAKİ DEĞİŞİMİN GASTROCNEMİUS KASININ YORULMA DURUMU ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

( Yüksek Lisans Tezi )

**Sabiha AKSAY**

TEZ YÖNETİCİSİ
**Yrd. Doç. Dr. Hamza ESEN**

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Eskişehir, 1987

T E Ş E K K Ü R

Yüksek lisans tezimin oluşmasında yardımlarından dolayı rahmetli hocam Sayın Doç.Dr.Halit YILDIRIM'a saygılarımı sunarım.

Bu çalışmayı, bana en büyük desteği sağlayan değerli hocam ve tezimin yürütücüsü Sayın Yrd.Doç.Dr.Hamza ESEN'e borçluyum. Kendisine en derin şükranlarımı sunarım. Tezimin yazılması sırasında yönelttiğim istatistik sorularını büyük bir ilgi ile cevaplandırarak, yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Kazım ÖZDAMAR'a ve Arş.Gör.Setenay DİNÇER'e özellikle teşekkür etmek isterim.

Çalışmalarım sırasında her konuda büyük yardımlarını gördüğüm Arş.Gör.Kubilay UZUNER'e, Arş.Gör.Sevilhan ARTAN'a, çalışma arkadaşlarıma ve eşim Dr.Cüneyt AKSAY'a teşekkürü bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R


| | Sayfa No |
|---|---|
| GİRİŞ VE AMAÇ . . . . . | 1-3 |
| GENEL BİLGİLER . . . . . | 4-17 |
| YÖNTEM VE GEREÇLER . . . . . | 18-22 |
| BULGULAR . . . . . | 23-47 |
| TARTIŞMA . . . . . | 48-50 |
| ÖZET . . . . . | 51-52 |
| SUMMARY . . . . . | 53-54 |
| KAYNAKLAR . . . . . | 55-57 |

# G İ R İ Ş  V E  A M A Ç

İnsan ve diğer memeli canlıların iskelet kaslarındaki yoğun mekanik aktivite bu kasların kuvvet oluşturma yeteneklerinin azalması şeklinde görülen yorulma ile sonuçlanır.Bu yoğun aktivite sırasında hücrede ortaya çıkan değişimler çok iyi anlaşılamamıştır ve birçok deneysel kanıt yorulmanın bir tek nedene bağlanamıyacağını göstermektedir(1).

Kasın aktivitesi sırasında gerekli enerji başlıca oksidasyon ve glikoliz süreçlerinden sağlanır.Bu her iki sürecinde son ürünleri asitlerdir.Oksidasyon zayıf asitlerin, $CO_2$ (pK 6.1) , üretimi ile son bulurken glikolizde laktik asit gibi oldukça kuvvetli (pK 3.7) asitler üretilir.Bu nedenlede çalışan kaslarda zorunlu bir $H^+$ üretimi vardır(2).Üretilen $H^+$ nin kasta birikip birikmediği bu ürünlerin ortadan kaldırılma hızının üretim hızını ne oranda karşıladığına bağlıdır. Bu ürünlerin ortadan kaldırılmasında ise birbirini izleyen iki süreç etkindir.Bunlardan biri asitin (veya bazın) zardan geçişi diğeri ise hücre dışı bölgedeki kapiller kan akımı ile asitin yok edilmesi (veya bazın sağlanması) dir.Yoğun iş fakat sınırlı kan akımında olduğu gibi büyük ölçüde proton birikimide kas yorulması ile ilgili koşulları ortaya çıkarır (2).Bununla birlikte , asidozisin yorulma sırasında ortaya çıkmış olması onun yorulmanın temel nedeni olduğunu kanıtlamıyacağı gibi yorulma olayına katkıda bulunan temel bileşen olduğunuda göstermez.

Kasta oluşturulan gerilmenin yorulma sonucu zayıflamasının , kasılabilen sistemin yetersiz aktivasyonu ile ilişkili olduğu kadar çapraz bağların kırılmasının engellenmesini (aktivasyondan bağımsız) de içerdiği ileri sürülmektedir. Yetersiz aktivasyon ,aksiyon potansiyelinin tamamen yayılması , aktive edici kalsiyumun gereğinden az salınması veya kasılabilen proteinlerin kalsiyuma duyarlılığının azlığı gibi birçok nedenle ortaya çıkabilmektedir(1).

Omurgalıların iskelet kası sarkolemması boyunca $Ca^{++}$

iyonu taşınım mekanizması konusunda bildiklerimiz oldukça sınırlıdır.Bununla birlikte, normal fizyolojik koşullar altında , dinlenim durumundaki iskelet kasında içeri doğru $Ca^{++}$ iyonu sızıntısı olduğu ve bu girişin kas aktivitesi ile birlikte birkaç katına çıktığı bilinmektedir.Bu yüzden kararlı durumun sağlanabilmesi için $Ca^{++}$ nın kastan dışarı (elektrokimyasal gradyente karşı) atılması gerekir.Hesaplamalar dinlenim durumundaki kasın , enerjisinin % 1 ini sarkolemma boyuncaki $Ca^{++}$ gradyentini korumak üzere kullandığını göstermektedir(3).

Memelilerin sarkolemmasında $Ca^{++}$ taşınımında etkin rol üstlenen iki mekanizmadan biri ATP ile sürülen pompa diğeri ise $Na^{+}$- $Ca^{++}$ değişim sistemidir.Her iki taşınım sisteminde son yıllarda kalp kaslarından izole edilen ve zar yapısı gösteren veziküllerde saptandığı belirtilmektedir.Bir bütün halindeki kas hücrelerinde yapılan fizyolojik çalışmalar $Ca^{++}$ iyonunun zardaki hareketinin buna karşılık $Na^{+}$ iyonik hareketi ile doğrudan bağlantılı olduğunu ve $Na^{+}$- $Ca^{++}$ değişiminin varlığını göstermiştir(3).

İskelet kası üzerinde yapılan çalışmalarda sarkolemma veziküllerinden içeri veya dışarı $Ca^{++}$ iyonik akılarının $Na^{+}$ iyonik gradyentine bağlı olduğu gösterilmiştir.Bu çalışmaların sonuçları $Ca^{++}$ iyonik hareketinin yüksek $Na^{+}$ iyonu konsantrasyonu yönünde arttığını göstermektedir.Vezikül içi ve dışı konsantrasyonların yüksek olması durumunda ise $Na^{+}$- $Na^{+}$ değişimi baskın hale gelirken $Na^{+}$- $Ca^{++}$ değişimi azalmakta veya tamamen ortadan kalkmaktadır(3).

Kurbağa iskelet kasında yapılan çalışmalarda ise düşük çevre $Na^{+}$ iyonu konsantrasyonunun dışarı $Ca^{++}$ iyonik akısını azaltma nedeni Na-Ca değişim mekanizmasının inhibisyonuna bağlanmıştır(4).Örneğin çevre sodyum iyonu konsantrasyonundaki azalmanın kalsiyum iyonlarının içeri akışını artırarak bir çeşit midye (cirripedia) kas liflerinde spazm

oluşturduğu bilinmektedir.Aynı koşullar altında , tahminen myoplazmik serbest kalsiyum konsantrasyonu nedeni ile , kurbağa kalp kasının aktivitesinin arttığı bulunmuştur.Sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu tamponlama sığasının büyük olması sonucu , benzer sonuçların kurbağa iskelet kasında gözlenip gözlenemiyeceğinin ise çok açık olmadığı ifade edilmektedir(4).Buradaki ilginç bir nokta $Na^{+}$- $Ca^{++}$ değişim mekanızmasının düzenli işleyişinin kurbağa kas liflerinin kasılma aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığıdır.Bu nedenle bu çalışmada çevresel sodyum iyonu konsantrasyonu azaltılarak $Na^{+}$- $Ca^{++}$ değişim mekanizması inhibe edilmiş ve bu mekanizmanın kasılma aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığının açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

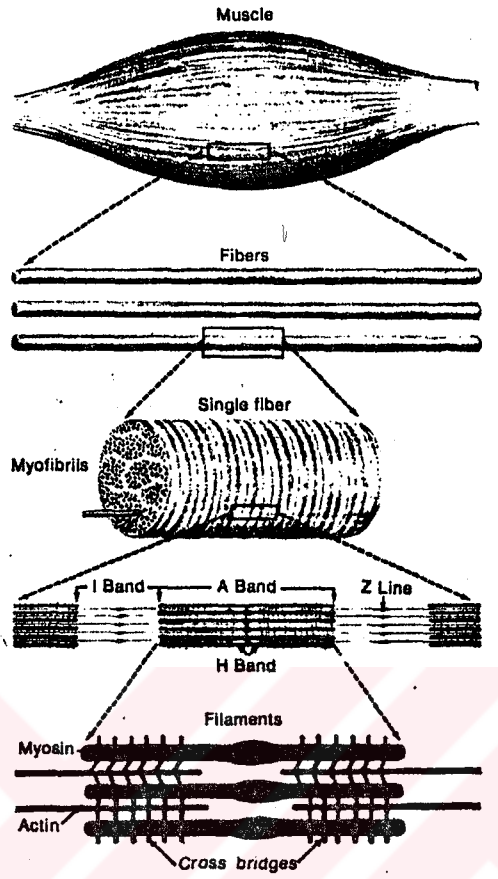
# G E N E L  B İ L G İ L E R

## İSKELET KASINDA KASILMA MEKANİZMASI:

İskelet kasları pek çok sayıda liflerden meydana gelmekte, bu liflerin çapı 10 μ (mikron) ile 80 μ arasında değişmektedir.

Sarkolemma, kas lifinin hücre zarını teşkil etmektedir. Kas lifinin uçlarında sarkolemmanın yüzeyel tabakaları tendon lifleri ile kaynaşır. Bunlar demetler halinde kas tendonunu oluşturur. Her kas lifinde yüzlerce veya binlerce myofibril bulunur. Her myofibril içinde de yanyana sıralanmış 1500 kadar "myozin" ve bunun iki katı "aktin" filamentleri vardır. Bu myofilamentler, büyük, polimerize protein molekülleri olup, kas kasılmasında başlıca rol oynarlar(5, 6).

Şekil 1'de görüldüğü ( 7) gibi açık şeritler aktinden yapılmış olup 'I' bandı adını alır. Koyu şeritler myozin filamentlerini içerir. Myozin filamentlerinde yanlara doğru çıkıntılar farkedilir. Bunlara "Cross-bridges" (çapraz köprü) adı verilir. Bu yan çıkıntılar ile aktin filamentleri arasında meydana gelen etkileşme kas kasılmasını ortaya çıkarır. Aktin filamentleri "Z membranı" denilen kısımda birbirine bağlıdırlar. Z membranı aktin ve myozin filamentlerini birbirine bağlar. Myofibril veya tüm kas lifi yapısında birbirine komşu iki Z zarının arasındaki bölüme "sarkomer" adı verilir. Myofibriller kas lifi içinde ve "sarkoplazma" denilen bir matrikste asılı durumdadır. Sarkoplazma, hücre içi maddelerden yapılmış olup potasyum, magnezyum, fosfat iyonları ve protein enzimlerini içermektedir(5,8, 9 ).




Şekil 1. İskelet kasının çeşitli mikroskopi teknikleri altında görülen yapısı (Textbook of physiology)

Sarkoplazma içinde dikkati çeken bir özellikte son derece zengin bir "Endoplazmik Retikulum" ağının var olmasıdır. Bu ağa "Sarkoplazmik Retikulum" adı verilir. Bu ağsal yapının, kas kasılması fonksiyonunda çok önemli olan özel bir organizasyonu vardır. Kas lifi içinde sarkoplazmik retikulumdan başka tübüller şebekesi vardır. "Transvers Tübüller" veya "T borucukları" adı verilen bu şebeke son derece zengindir. T borucukları sisteminin özelliği şudur; bu borucuklar kas lifinin bir yanından diğerine kadar bütün lifi enine olarak geçerler ve lif zarının dışına açı-

lırlar. Böylece içleri ekstrasellüler sıvı ile dolar ve ekstrasellüler sıvının hücre içindeki devamını oluştururlar. Kas lifi zarında bir aksiyon potansiyeli yayıldığı zaman, elektrik akımları aksiyon potansiyeli biçiminde bu T borucukları sistemi yolu ile kas lifi içine iletilir ve bu akımlar kasın kasılmasına neden olurlar. Kasılma durumunda, aktin filamentleri içe doğru yani myozin filamentleri arasına doğru çekildiklerinden dolayı birbirini örtmüş duruma geçerler. Aynı zamanda Z membranıda aktin filamentlerine bağlı olarak çekilmiş ve myozin filamentlerinin uçlarına değecek kadar yaklaşmış olurlar. Çok şiddetli bir kasılma esnasında aktin filamentleri birbirine doğru o kadar çok çekilirler ki, bu durumda Z membranı da, değen myozin filamentlerinin uçlarıda biraz kıvrılmış görünür. İşte kas kasılması bu şekilde bir "kayan filamentler mekanizması" na dayanmaktadır([10], [11,12]).

Kasta dört çeşit protein vardır. Myozin, aktin, tropomyozin ve troponin. Bu dört protein kasta multimoleküler topluluk kurmuşlardır. Kasın kasılmasında bu dört protein ve ATP den başka $Ca^{++}$ iyonlarına da ihtiyaç vardır. Kalsiyum iyonlarının kas kasılması mekanizmasında rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu rolü saptama amacı ile yapılan araştırmalar sonucunda, çizgili kasta kasılma mekanizmasının şöyle olduğu sanılmaktadır: Aksiyon potansiyeli kasta kasılmayı başlatan olaydır. Sanıldığına göre, aksiyon potansiyeli lifin iç kısmına geçtikten sonra sarkoplazmik retikulumun matriksine bağlı halde bulunan kalsiyumun ayrılmasına sebep olur. Açığa çıkan kalsiyum iyonları myofibrilleri saran sarkoplazmaya boşalırlar. Böylece ortama bol miktarda çıkan kalsiyum iyonları myozin ve aktin filamentleri arasında bir kimyasal reaksiyon başlatır ve ka-

sılma meydana gelir(13,14).

Kas kasılması esnasında kimyasal enerji, mekanik enerjiye ve ısıya dönüşür. Kasılmadan önce ve kasılmadan sonra kasın içindeki ve etrafındaki maddelerin analizi yapılırsa CP (kreatin fosfat) ve ATP'nin kasılma esnasında kullandığı $CO_2$, laktik asit ve inorganik fosfatın oluştuğu görülür. Kasılma esnasında oksijen kullanılması, kasılma enerjisinin oksidasyon ile sağlandığını gösterir. ATP, kasılma ve genleşme için gerekli enerjiyi sağlar. $Ca^{++}$ iyonları vasıtasıyla ATP-az enziminin aktivasyonu veya inhibisyonu ATP'nin varlığında kasılabilen proteinlerin ya kasılmasını ya da genleşmesini sağlar. Kasılmaya ait enerji ATP'nin ADP ve bir fosfat grubuna hidrolizinden yani ATP'nin yüksek enerjili bir fosfat bağının kırılmasından sağlanır. Kasılmanın anaerobik fazı, birbirini izleyen reaksiyonlarla tanımlanır(13,15,16,17).

$$\text{ADP} + \text{CP} \rightleftharpoons \text{Kreatin} + \text{ATP} + \text{Enerji}$$

$$\text{Glikojen} \rightleftharpoons \text{Laktik asit} + \text{Enerji}$$

Aerobik fazda, laktik asidin oksidasyonunun son ürünü olarak $CO_2$ ve $H_2O$ oluşur.

$$\text{Laktik asit} + O_2 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O + \text{Enerji}$$

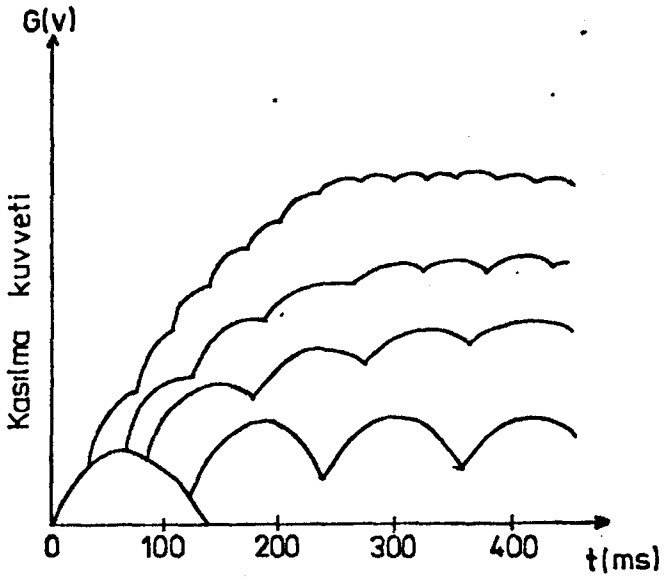
KASILMA OLAYINDA TEMEL KAVRAMLAR:

Kasılma, uyarma zamanında mevcut fiziksel ve kimyasal koşullara bağlıdır. Kaslar kasıldıkları zaman, iş yaparlar ve gerilme oluştururlar. Kas kasılır, boyunu küçültür ve bir ağırlığı hareket ettirirse, mekanik bir iş yapmış olur. Bu tür kasılmaya "İzotonik kasılma" denir. Kas her iki ucundan tesbit edilirse kasılma kasın boyunda kısalma olmaksızın oluşabilir. Bu tür kasılmaya "İzometrik kasılma" adı verilir(15, 1819).

Bir kas eşik potansiyel değerinden biraz büyük bir elektriksel uyarının etkisinde kısa bir süre kaldığında, kasın kasılma biçimine verdiği cevaba "seyirme" denir. Seyirmenin genliği, uyarının genliğiyle orantılıdır. Bu durum, uyaran voltajı artarken kasılabilen motor birim sayısındaki artış kas liflerinin tümünün uyarılması ile açıklanmaktadır. Uyarıcı pulsun uygulanması ile kasılmanın başlaması arasında geçen zaman "latent dönem" olarak adlandırılır. Bir kas maksimum gerilme esnasında ikinci bir uyaran etkisi altında kalırsa, gerilmede bir artma görülür ve genlik bir tek kasılmanın iki katından büyük olabilir. Bu etkiye kasılmanın "summasyonu" (birikimi) denir. Genellikle summasyon iki şekilde kendini göstermektedir(5, 15, 18.

1- Aynı anda kasılmaya giren motor birimlerin sayısı artabilir. Buna "çok birimli birikim" adı verilir.

2- Her bir motor birimi kasılmasını çabuklaştırır. Bu da dalga birikimini meydana getirmektedir.



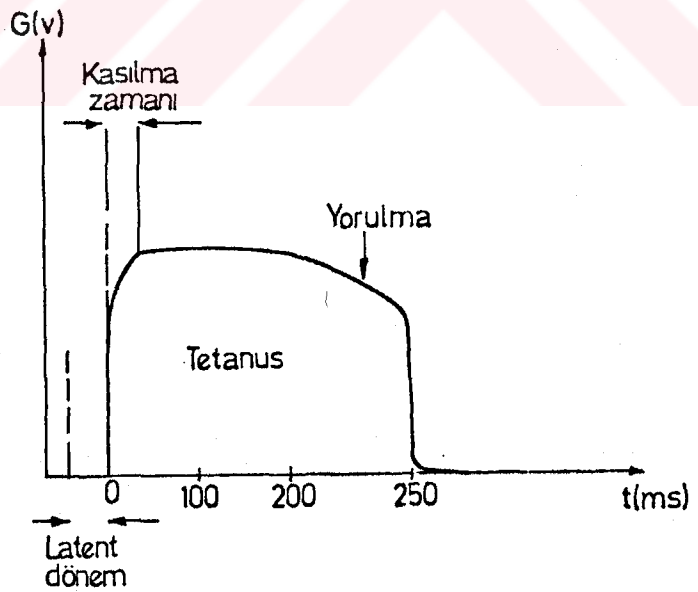

Şekil 2. Kas kasılmasında dalga birikimi

Bir kas uzun bir süre dinlenim halinde kaldıktan sonra, kasılmalara başlayınca, ilk kasılmada kuvvet az olur. İlk kasılmada beliren kas kuvveti, arka arkaya yapacağı sonraki kasılmaların 30 uncusunda 50 ncisinde gösterebileceği kuvvetin yaklaşık yarısı kadar olur. Kasın kasılmaları her kasılmada biraz daha artarak bir merdiven çıkar gibi, bir üst düzeye bir "plato" ya ulaşır. Buna "merdiven etkisi" (merdiven olayı) adı verilir. Merdiven etkisi nedenleri bugün tümüyle bilinmemekte, başlıca nedenlerin kasta bir dizi kasılma olurken kendini gösteren iyon değişikliklerini bağlanabileceği kabul edilmektedir(20, 21).

Arka arkaya gelen kasılmalar yüksek bir frekansla uygulanırken, nihayet öyle bir sıklığa varılır ki o zaman kasılmalar birbirleriyle kaynaşır ve artık tek tek kasılmaları birbirinden ayırt etmek imkanı kalmaz. Bu duruma "tetanizasyon" (kasta tetanus) adı

verilir. Tetanusu meydana getiren en düşük uyaran frekansına "kritik frekans" denir. Kasta tetanus oluşu, bir azı ile kasılma sürecinin kendi özelliğine bağlı bir azı ile de, kasın viskozite özelliklerinden ileri gelmektedir. Kas lifleri, visköz bir sıvı olan sarkoplazma ile doludur. Aynı zamanda bu lifleri sarmış bulunan kılıflar ve fasiyada liflerin boyunu değiştiren etkilere karşı yine viskozite niteliğinde bir direnç gösterirler. Bu viskozite faktörleri, arka arkaya gelen kasılmaların birbiri ile kaynaşmasına neden olurlar(5,6,22).

Vücuttan izole edilen bir kası her seferinde kasılıp gevşemesine fırsat verecek tarzda, arka arkaya uyaranlarla uyaracak olursak, ilk birkaç kasılmada eğrilerin amplitüdlerinin arttığı, daha sonra gittikçe azaldığı görülür. Bu olay kasta "yorgunluk" diye tanımlanır(23,24).




Şekil 3. İzotonik koşullarda kısa süreli bir elektriksel uyarana karşılık bir kasın cevabının zamanla değişim grafiği

KAS YORGUNLUĞU:

Kasın kuvvetli ve uzun süreli kasılması sonucu "kas yorgunluğu" denilen belirli bir durum ortaya çıkar. Bu durum, kastaki kontraktil ve metabolik süreçlerin artık aynı işin yapılması için gerekli ihtiyaçları yeter derecede karşılayamaz hale gelmelerinin sonucudur. Kasılma kuvveti, yorgunluğun artması derecesinde giderek azalmaktadır. Kasılmalar her seferinde daha zayıf meydana gelmektedir.

Kas yorgunluğunun periferal orijinli olduğu ve yorulmada aşağıdaki faktörlerin bir veya daha fazlasının etkili olabileceği ifade edilmektedir(25). Bunlar;

1. Nöromüsküler transmisyondaki yetmezlik,
2. Kan akımındaki tıkanıklık,
3. Düzeni bozulmuş membran permeabilitesi,
4. Yüksek enerji maddelerinin yeniden sentezinin olamayışı,
5. İntramüsküler kasıcı elementlerdeki yetmezlik,
6. Elektrik ve kas sistemleri arasındaki iletişim bozukluğu.

İzole gastrocnemius kas preparatı üzerinde yapılan deneylerde yorgunluğun oluşmasındaki en önemli faktörün laktik asit gibi metabolitlerin birikimi ve bunun sonucunda kasın uyarılabilme özelliğini azaltan pH değişikliğinin olduğu ifade edilmekte ve bunlara oksijen yetmezliği, beslenmenin azalması gibi diğer faktörlerde eklenmektedir(22.

Teofilin ve kafein in Rana temporaria nın semitendinosus kasından izole edilen yorgun kas liflerinin mekanik performansı üzerine

etkisindeki araştırmalarda, lif 10 dk. aralarla 1 s. tam tetani ve 2 s.- 10 s. kısmi tam tetani oluşturmak için supramaksimal olarak uygulanmış, kasılma araları 15 s. - 30 s.'ye düşürüldüğünde kasta yorulma görülmüş, bu durum tam tetanus sırasında maksimum gerilmede %15-20 azalmaya, kısmi tam tetanus sırasında %40-50 azalma meydana getirmiştir. Teofilin ve kafein (0.1-0.5 mM) tam tetani sırasında yorgun lifte maksimum gerilmede değişiklik yapmamış, her iki ilaç ancak kısmi tam tetanus sırasında yorgun kas lifinin gerilme çıkışında belirgin bir artışa neden olmuştur. Teofilin ve kafein, yorulma ile oluşmuş metabolik değişiklikleri geri çeviremediği gibi, yine yorgun kas lifindeki tam tetanik kuvveti arttıramadığı gözlenmiştir. Yorulma, kas lifindeki kısmi tam tetanik gerilmedeki artma, muhtemelen uyarıya cevap olarak sarkoplazmik retikulumdan aktivatör kalsiyumun açığa çıkmasına sebep olduğu ile sürülmüştür. İnsan ve hayvan iskelet kaslarında sürekli mekanik iç aktivite, kasların yoruldukça güç üretme ve aktarma kabiliyetini düşürdüğünü, iç hareketler esnasında meydana gelen intraselüler değişmelerin, kesin olarak anlaşılamadığı belirtilmektedir. Çeşitli olay dizilerinde elde edilen sonuçlar yorulma olayının çok basit bir olay olmadığı görüşünü kabul ettirmektedir(1).

Yorulmanın yada yavaşlamanın laktat toplanmasından çok ATP hidrolizi ile ilişkili olduğu, ATP ve PC (fosfo-kreatin) düştüğünde ve laktat toplandığında anaerobik koşullar altında uzatılan tetani boyunca yorulma görülmüştür. Yorgun tetanusu takiben anaerobik periyod boyunca gevşeme, kasta laktat toplanması olduğu zaman daha hızlı meydana gelmektedir. Yorulmada yavaşlamış gevşemenin laktat toplanmasının bir sonucu olmadığı ve uzatılmış stimülasyon

tarafından yorgun kaslardaki ATP içeriği ve gevşeme oranı arasındaki ilişkinin olduğu sonucuna varmışlardır. Kastaki gevşemenin yavaşlaması uzun zamandan beri iskelet kasındaki yorulmanın bir özelliği olarak ifade edilmektedir(26).

Kurbağa dil kasında kastaki yorulmayı analiz eden çalışmada, kas demeti 0,5 ms. sürelerle kısa, tek uyarı ile düzgün bir şekilde uyarıldığında, uyarı frekansına göre çeşitli gerilim seviyeleri elde edilmiş, 1/300 Hz.'in altında (uyarı aralığı 5 dk. olarak seçilmiş) gerilimi yaklaşık sabit tutarak, 1/300 Hz.den, 0.1 Hz.' e kadar arttırıldığı zaman belirgin bir merdiven olayı gözlemişlerdir. Memeli iskelet kasında post-tetanik potansiyel, potansiyel etkilerinin toplamı olarak kabul edilirken, potansiyel ve yorgunluk parametrelerinin etkili olduğu ortaya çıkarılmış, aynı zamanda tekrarlanan uyarının durmasından sonra tekrar hızlıca ortaya çıkan negatif bir ek etkinin olduğu vurgulanmış ve transvers tübüller sisteminde uyarının yayılmasının kısmi zayıflama olasılığı olduğunu ileri sürmüşlerdir(27).

Kurbağa iskelet kasında kas kasılmasının düşük Na etkisi uzerinde yapılan araştırmada, tetanik gerilim stimülasyon frekansı 100 Hz. ve seyirme için 1 Hz. seçilmiş, her 5 dk. da 400 ms. için 100 Hz. tetatik puls ile sürekli uyarılmıştır. Seyirme pulsu 1 Hz. iki tetani arasına interpose edilip Na konsantrasyonu yerine choline chloride koyarak % 50 azaltıldığında normal Ringer'de olan duruma göre, uyarı süresince her seyirmenin pozitif bir merdiven şeklinde arttığı görülmüştür. Düşük Na solüsyonunda seyirme sırasında sarkoplazmik retikulumdan $Ca^{++}$ iyonlarının açığa çıkması ak-

siyon potansiyelinin amplitüdünün dereceli olarak azaldığı, her 5 dk. da uygulanan aralıklı kasılma testi üzerindeki gözlemlerin normal Ringer'de tetanus kasılmaları sonucuna varmışlardır(4').

Kurbağa semitendinosus kasında yapılan çalışmada, choline chloride ile sodyumun değiştirilmesinin membran potansiyeli ile kasılma gerilimi arasındaki yaklaşık 5 mV.luk bir değişimi oluşturulduğunda, % 50 Na Ringer'de TTX (tetrodotoxin) muameleli lifler normal Ringer'deki TTX-Muameleli liflerdeki eşit değerin 200 ms. hem de 3 ms. depolarize edici pulslara çok benzer olduğu ve choline nin hiç bir etkisi olmadığını göstermişlerdir(28).

Asit-baz dengesinin iskelet kasının yorulması üzerindeki etkisi, izole kurbağa kaslarının proton yükü oluşturmak üzere uyarıldığında, aynı zamanda maksimum izometrik kuvvet % 70-80 ile baskılandığında, proton kaybı external pH düşük tutulduğunda azalmaktadır denilmiştir. Bu kontraktil gerilimin yavaş iyileşmesi ile paralel gittiğini ve supresyonun intrasellüler asidozisten kaynaklandığı düşüncesini destekler. Yorgun olmayan kaslarda, yüksek $CO_2$ seviyelerinde benzer intrasellüler proton yüklerine maruz kaldıklarında, yaklaşık % 30 oranında maksimal gerilim supresyonu gösterirler. Bu uyarma sırasında supresyonun bir kısmı normal olarak intrasellüler asidozisin direkt etkisine bağlılığını, diğer kısmı yorgunluğun intrasellüler asidozise bağlı olmadığını ifade etmişlerdir. Sonuçlar; bazı kas preparasyonlarının (fare diaframı) çok az laktat toplanmasını ve çok düşük proton yükleri ile yorulabilmesini ispat etmişlerdir. Bu şartlar altında, düşük external pH (6.2) gerilim gelişmesinde normal pH (7.4) ile karşılaştırıldı-

ğında on defa daha yavaş iyileşmenin olduğu kanıtlanmıştır. Yorgunluğun iki komponente bağlı olduğu düşünülmekte birincisi; intrasellüler asidozisin direkt etkisi; bu da myofibriller üzerine direkt etki etmek, kontraktil kuvvetin supresyonunun bir kısmından sorumlu olması, ikincisi; birçok olayda esas nedeni teşkil etmekte ana komponent olarak kabul edilmektedir. İntrasellüler asidozise dayanmadığı, uyarının bir veya daha fazla adımında değişikliğe neden olduğunu göstermişlerdir. Kasılma olayında bu durumun değişmesi external pH'a duyarlılığı, komponentin hücre dışından etkilenmesi görüşünü savunmaktadır. pH'nın indirekt etkisinin mekanizması kas performansının regülasyonunda büyük ölçüde varolduğu önemi söylenir. Asidozis, yalnız başına yorgunluk süresince kontraktil süpresyonun çoğundan sorumlu görülmemektedir. Kas kasılması üzerine direkt ve indirekt olarak büyük ölçüde önemli olduğunu ifade etmektedirler(2 ).

Tavşan iskelet kasında yapılan araştırmada, sarkolemma veziküllerinin $Na^{+}$- $Ca^{++}$ iyon yer değiştirme kabiliyeti $Ca^{++}$ iyonunun sarkolemmal veziküllerden giriş ve çıkışının $Na^{+}$ iyon gradientinin varlığı ve yokluğunda, yapılan ölçümlerde $Ca^{++}$ iyonunun, yüksek $Na^{+}$ iyon konsantrasyonunda artmakta olduğu, vezikül içi ve vezikül dışında, $Na^{+}$ iyon konsantrasyonunda yüksek çıkması halinde $Na^{+}$- $Na^{+}$ iyon değişikliği baskın bir şekilde olurken, $Na^{+}$- $Ca^{++}$ iyon değişimi çok az olmakta veya hiç olmamaktadır. $Ca^{++}$ iyonunun bulunması halinde $Ca^{++}$ iyonunda süratli kaçış gözlenmekte, $Ca^{++}$ iyonunun çıkışı gözlenirken $Na^{+}$ iyonunda yer değiştirmenin olduğunu tesbit etmişlerdir( 3 ).

Kas yorgunluğunun fizyolojik sebeplerinin henüz anlaşılamadığı, sinir hücrelerinin nöromüsküler kavşakların ve kasın kendisinin fonksiyonel özelliklerindeki değişiklikler, kas yorgunluğunun nedenleri olarak açıklanmaktadır. Bazı araştırıcılar, yorgunluğun santral sinir sisteminde olabileceğini ileri sürmüşler, kas aktivitesinin güç ve sınırlarını azaltan genel yorgunluğun santral sinir sisteminin olduğu düşünülmüştür. Diğer araştırmacılar bu fikre katılmamışlar, yorgunluğun kasın kendisinde olduğunu ifade etmişlerdir. Yorgun kasın dolaşımı önlendiğinde kas kuvvetinin görülmediği, eğer yorgunluk santral nöromüsküler sisteminin bir fenomeni olsa idi kan akımı durdurulmasına rağmen kas hareketi görülebilir, fakat sürekli uyarılarla spinal refleksin azaldığını göstermişlerdir. Refleks cevabının azalması sinaptik transmitterlerin azalmasına bağlı olduğu veya sinapsta blok oluşturabilecek madde birikimine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Özet olarak, yorgunluk kasın uyarılabilmesindeki değişikliklere, anoksi ve matabolitlerin birikiminden ileri geldiği söylenmektedir(22)

İnsan gastrocnemius ve soleus kaslarının elektromiyografileri otopsi ve biyopsi örneklerinden elde edilen sonuçlara göre, soleus kası % 70 yavaş seyirme oksidasyon tip liflerden, % 30 hızlı seyirme glikolitik liflerden oluşurken gastrocnemius kası, % 50 oksidasyon, % 50 glikolitik liflerden oluştuğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, yorulma oluşmasında ağırlıklı liflerden oluşan kaslarda EMG deki değişiklikler olup olamayacağını belirtmek için yapılmıştır. Topuk planter fleksiyon kuvveti oluştuğunda EMG deki sinyalin amplitüdünün düştüğünü gastrocnemius kasının amplitüdünde

düşme görülmediğini ve her iki kasın yorulma özelliklerinin sabit olduğunu ileri sürmüşlerdir. Histokimyasal tekniklerle gastrocnemius kasının çok daha yorulabilir özelliğe sahip olduğunu ortaya çıkarmışlardır(29).

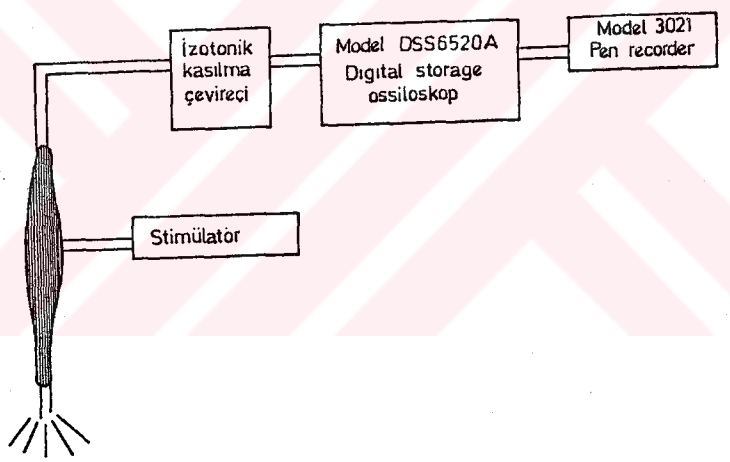
YÖNTEM VE GEREÇLER:

Bu çalışmada Meşelik ve Mihallıcık dere sularından elde edilen 17 kurbağa deney, 9 kurbağa kontrol grubu olarak seçilip, kurbağanın gastrocnemius kası üzerinde çalışılmıştır. Puls süresi 14 ms., puls frekansı $10^3/34$ Hz.(29.411 Hz.), puls periyodu 34 ms. olarak uygulanıp her 30 dk. da bir uyarı yapılmıştır. Soğuk kanlılar için Ringer solüsyonu kullanılıp solüsyon terkibi g/lt. cinsinden, normal Ringer (kontrol grubu için) NaCl 6.5, KCL 0.14, $NaH_2PO_4$ 0.01, Glikoz 2, $CaCl_2$ 0.12, $NaHCO_3$ 0.2 gr.dır. Na-Choline chloride li Ringer (deney grubu için) solüsyonu; NaCl 3.25, choline chloride 3.88, KCl 0.14, $NaH_2PO_4$ 0.01, Glikoz 2, $CaCl_2$ 0.12. $NaHCO_3$ 0.2 gr. dır. Deney grubunda altı farklı konsantrasyonlu Ringer solüsyonu kullanılıp, Na maksimumdan minimuma doğru azalırken, choline chloride minimumdan maksimuma doğru artmaktadır. Değişim yalnız Na-choline arasında olup, Na'u % 50 azaltıp yerine % 50 choline chloride koyarak, solüsyonun günlük olarak kullanılmasına dikkat edilmiş, deneye başlamadan önce oksijenlendirilmiştir.

Altı farklı konsantrasyonlu Na-choline chloride li Ringer solüsyonu (g/lt)

| | NaCl | Choline Chloride | % $\frac{\text{Choline}}{\text{NaCl}}$ |
|---|---|---|---|
| 1. Kons. | 6.5 | 0.776 | 11 |
| 2. Kons. | 3.248 | 0.84 | 21 |
| 3. Kons. | 2.6 | 0.96 | 27 |
| 4. Kons. | 1.624 | 1.08 | 40 |
| 5. Kons. | 1.34 | 1.28 | 49 |
| 6. Kons. | 1.08 | 1.52 | 59 |

Kurbağa dissekte edildikten sonra her iki bacaktan gastrocnemius kas preparatı çıkarılmış, kas pararilm kağıdı üzerine konularak tartılmıştır(30,31). Kas ağırlıkları 1.5-4.5 gr. arasında değişmektedir. Gastrocnemius kası iki ucundan tesbit edilerek alt ucu (tendonu) cam kancaya, üst ucu (kemikli kısım) izotonik kasılma çevirecine gergin bir şekilde baglanır(32,33). Stimülatörden gelen iğne elektrotlar kasın orta kısmına batırılır. İğne elektrodun kasa batırılması ile sistem deneye hazır duruma gelmiş demektir. Kasın kurumasını önlemek için belirli aralıklarla kasa Ringer solüsyonu enjekte edilip, kasın nemli kalması sağlanır. Deneyde kullanılan sistem aşagıda gösterilmiştir(34,35,36).




Şekil 4. Deneyde kullandığımız sistemin şematik gösterimi

STIMULATÖRÜN ÖZELLİKLERİ:

Çıkış voltajı 3V ile 25V aralığında ve puls uygulama ile susma süreleri ise birbirinden bagımsız olarak 1 s. ile 10 µs aralı-

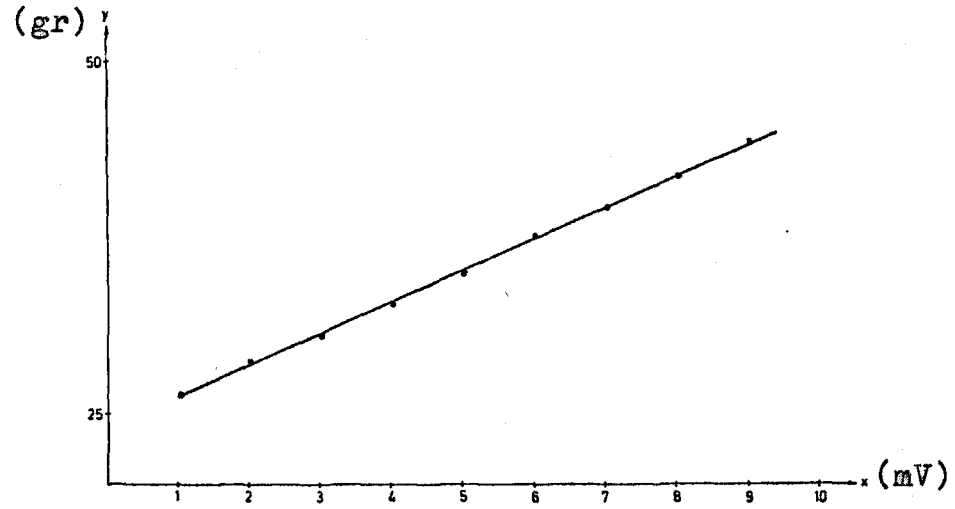
ğında değiştirilebilen bir sistemdir. Sistemden, uyarı amacı ile, tek puls veya arka arkaya pulslar (puls treni) almak olanaklıdır.

DIGITAL STORAGE OSSILOSKOP VE RECORDER ÖZELLİKLERİ:

Genel ossiloskop özelliklerinin yanı sıra gözlenen bilgiyi depolama ve bir başka grafik çizdirici (Recorder) sisteme aktarabilme özelliklerine sahiptir. Sistemin düşey eksen duyarlığı 5 mV-10 V/bölme yatay tarama zaman aralığı ise 5 s/bölme ile 50 µs/bölme aralığında değiştirilebilmektedir. Ekranda kayıtlanan bilgi 512 veya 1024 noktada hafızaya aktarıldıktan sonra kağıda kaydedilmek üzere bir grafik çiziciye uygulanmıştır. Kayıtlayıcı sistem otomatik kayıtçı (pen recorder) olarak adlandırılan sistemlerin genel özelliklerine sahiptir. İki kanallı olan bu sistemin her iki kanalın duyarlığı 10 mV - 50 V aralığında, kağıt hareket hızı ise 20cm/dk - 60cm/dk (veya 2 cm/saat - 60 cm/saat) aralığında değiştirilebilmektedir.

ÇEVİREÇ ÖZELLİKLERİ:

Kasılmaları kayıtlamada kuvvet çevirici kullanılmakta, kasılma sırasında kasta oluşan gerilme kuvveti ölçülebilmektedir. Çevireç giriş (etki), çıkış (yanıt) karakteristiği veya kalibrasyon eğrisi aşağıda şekilde verilmiştir. Çevireç çıkışından ölçülen potansiyel farkı veya potansiyelin zamanla değişimi kasta oluşan gerilme ile orantılıdır ve ossiloskopta kaydedilebilmektedir.




Şekil 5. Kalibrasyon eğrisi. Değişim denklemi
y=2,3x+23,24 dir.

Grafikten de açıkça görülebileceği gibi çevireç çıkışından ölçülen potansiyelin zamanla değişimi kasın kasılma karakteristiklerinin zamanla değişimi bilgisini taşır. Deneylerde, bu bilgi bir kağıda aktarılmak üzere öncelikle hafızalı bir ossiloskopa kaydedilmiştir.

Kurbağadan elde ettigimiz iki gastrocnemius kas preparatının biri normal Ringer'e diğeri choline chloride li (1.konsantrasyonlu) Ringer'e konarak 30 dk. bekletilip kas-sarsı eğrisi çizdirilir. Normal Ringer'deki gastrocnemius kas preparatı kontrol grubu olarak seçilip, 180 ci dakikaya kadar solüsyonu değiştirilmemiştir. Fakat her 30 dk. sonunda deney grubunu takiben arka arkaya kas-sarsı eğrisi çizdirilmiştir. Deney grubunda her 30 dk. da solüsyon farklı tutulup 180 ci dakikaya kadar (6.konsantrasyona

kadar) gidilip kas-sarsı eğrisi çizdirilmiştir.

Araştırmamızda hücre dışı $Na^+$ iyonu konsantrasyonundaki değişimin gastrocnemius kasının yorulma durumu üzerindeki etkilerinden elde edilen sonuçlar "çoklu eğim analizi" ile test edilmiştir(37).

# B U L G U L A R

Araştırmamızda 17 kurbağa kullanılmış bunlardan 9 tanesinde yürütülen çalışmada aynı kurbağaya ait iki gastrocnemius kasının biri kontrol diğeri ise deney grubu olarak işleme tabii tutulmuştur.

Deney grubu olarak seçilen kasların daldırıldığı banyonun $Na^+$ iyonu içeriği , bu iyonun yerine choline chloride konularak değiştirilirken kontrol grubu normal Ringer banyosu içinde tutulmuştur.Aynı kas için farklı Na konsantrasyonlarında ve kasta dinlenim oluşmasına yetecek zaman aralıklarında elde edilen deneysel sonuçlar şekil(6b) de verilmiştir.Bu kasın eşi olan ve normal Ringer çözeltisinde tutulan diğer kastan elde edilen deneysel sonuçlar ise şeklin (a) bölümünde görülmektedir.

Kas-sarsı eğrilerinin zamana bağlı değişim grafiklerinde kasta oluşan gerilmenin en büyük değeri 1 birim kabul edilmiş ve herhangi bir t anındaki gerilme değeri buna göre ifade edilerek tablolar oluşturulmuştur.Bu tablolarda , kontrol ve deney gruplarında aynı anda elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak verilmiştir.Veriler 9 kurbağadan elde edilen ortalama sonuçlardır.

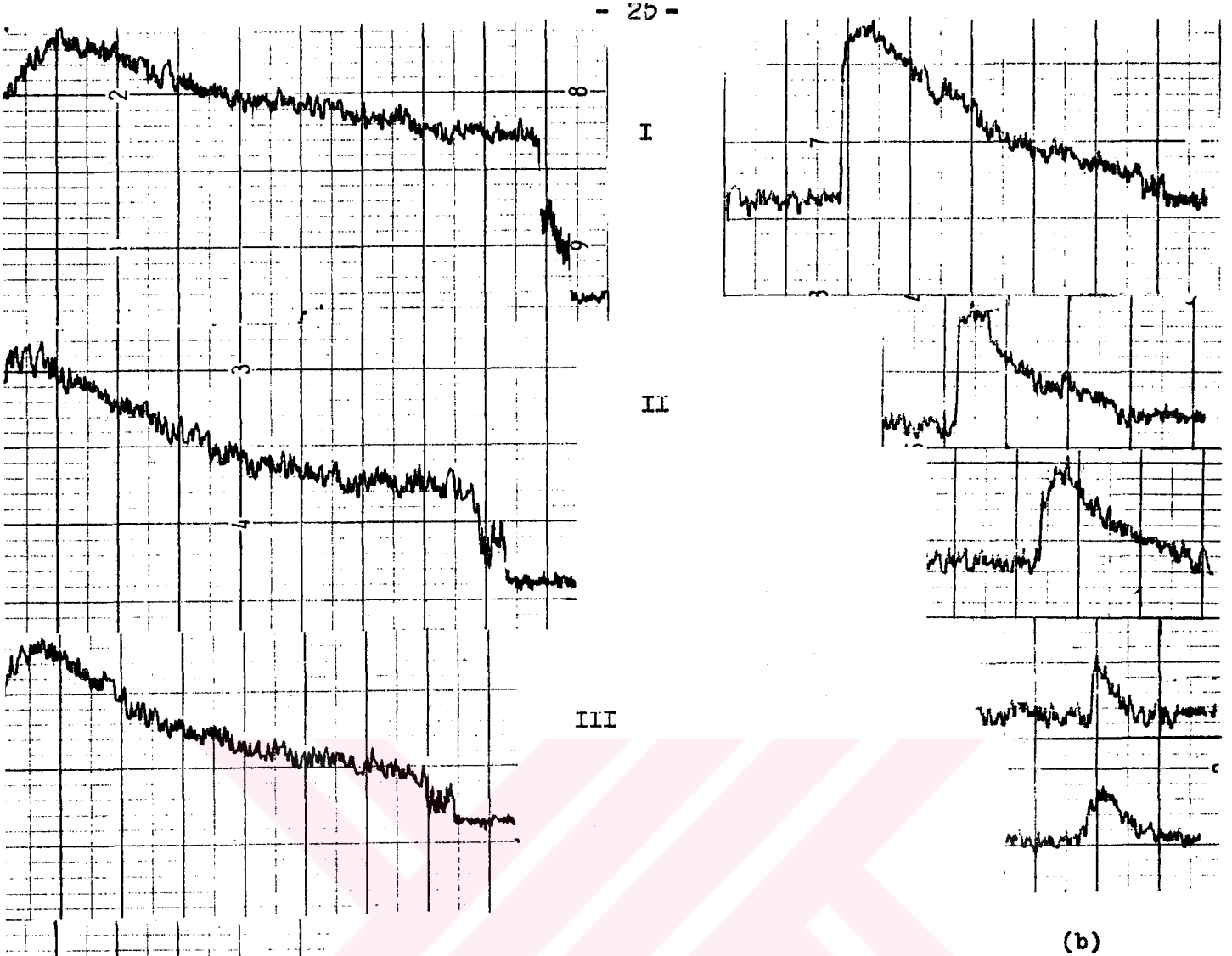
Tablolarda kasta oluşan gerilme değeri Y , zaman ise X sembolü ile gösterilmiştir.Çalışmamızda gerilmenin yorulma sırasında zamanla değişimin herhangi bir matematik fonksiyonla ifade edilip edilmeyeceği araştırılmıştır.Bu amaçla, zaman değişim eğrilerinin (şek.6) gidişinden değişimin eksponansiyel bir fonksiyonla ifade edilebileceği tahmin edilerek bu tahminin doğruluğu sınanmıştır.Değişimin eksponansiyel olması durumunda $LnY=f(x)$ fonksiyonunun doğrusal olması gerektiği bilinmektedir.Bu nedenle $LnY=f(x)$ değişiminin doğrusal olup olmadığı doğrusal regresyon analizi ile sınanmış ve eğimler arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı varyans analizi ile araştırılmıştır.Tablo 1 , Tablo 2 ,

Tablo 3 , Tablo 4 , Tablo 5'de verilen sonuçlardan da görülebileceği gibi ilişki katsayısı daima 0.9 dan büyüktür ve LnY=f(x) değişimi doğrusaldır.Bu sonuç kasta oluşan gerilmenin zamana bağımlılığının $Y=Y_o \exp(-kx)$ formunda bir denklemle ifade edilebileceğini gösterir. Burada k büyüklüğü doğruların eğimidir ve aynı zamanda eksponansiyel fonksiyonun değerinin küçülmesindeki çabukluğun (yorulmanın çabukluğunun )ölçüsü olarak alınabilir.

Tablolar ile ilgili grafiklerdeki sürekli eğriler istatistik analiz sonuçlarını , çeşitli semboller ile verilen noktalar ise deneysel sonuçları göstermektedir (şek.7 , şek.8 ,şek.9 , şek.10 ,şek.11 ).Kontrol ve deney grupları ile ilgili toplu sonuçlar ise şek.12 , şek.13 , şek.19 ve şek.20 de görülmektedir.

Yukarda ifade edilen istatistiksel analiz sonuçları Tablo 6 ,Tablo 7 ,Tablo 8 ,Tablo 9 da toplu olarak verilmiştir.Tablo 10 da ise , kontrol ve deney grupları için istatistiksel olarak bulunan sonuçların birbirinden farklılığının anlamlılık düzeyi verilmiştir.Bu tablodaki P değerleri incelendiğinde , 1.grup dışındaki bütün gruplarda eğimler arasındaki farklılığın önemli ($P<0.001$) olduğu görülür.Deney grubundaki eğim değrlerinin daha büyük olması nedeniyle , eksponansiyel değişimin karekteristiğinin bir sonucu olarak , bu grupta yorulmanın daha çabuk gerçekleşeceğini söyleyebiliriz.Gerçektende birbirleriyle karşılaştırmalı olarak verilen deney ve kontrol gruplarından deney grubundaki düşüş daima daha hızlıdır(şek.15 , şek.16 ,şek.17 ,şek.18).

Tablo 11 de ise deney grubunun kendi içinde karşılaştırılması verilmiştir.Bu karşılaştırma alt grupların birbirinden farklılığının(diğer bir deyişle çevre sodyum iyonu konsantrasyonundaki değişimin yorulma karekteristiğinde oluşturduğu farklılığın)başlangıçta anlamlı fakat bir değerden sonra (4.ve 5.grupta Choline/Sodyum=%40)anlamlı olmadığını göstermektedir.




Şekil 6. (a) Şeklin b bölümündeki kasın normal Ringer solüsyonunda tutulan eşinin 30'ar dk. aralıklarla elde edilen kas-sarsı eğrileri.

(b) Çevre $Na^+$ iyonlarının choline Chloride ile değiştirildiği ve bu iyonların normal Ringer solüsyonunda I) %11, II) %21, III) % 27, IV) %40, V) %49 olduğu durumda 30'ar dakika aralıklarla elde edilen kas-sarsı eğrileri.

Tablo 1. İlk 30 ncu dakika için kasta oluşan gerilmenin zamana bağlı değişimi. Çevre $Na^+$ iyonlarının %11'i choline chloride ile değiştirilmiştir.

| KONTROL GRUBU | | | DENEY GRUBU | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Y | LnY | X | Y | LnY | X |
| 1 | 0 | 0.31 | 1 | 0 | 0.28 |
| 0.916 | -0.087 | 0.51 | 0.903 | -0.102 | 0.48 |
| 0.894 | -0.112 | 0.81 | 0.888 | -0.118 | 0.73 |
| 0.89 | -0.116 | 1.08 | 0.844 | -0.169 | 0.96 |
| 0.836 | -0.179 | 1.36 | 0.798 | -0.225 | 1.24 |
| 0.817 | -0.202 | 1.69 | 0.798 | -0.225 | 1.53 |
| 0.794 | -0.230 | 1.94 | 0.757 | -0.278 | 1.77 |
| 0.754 | -0.282 | 2.27 | 0.739 | -0.302 | 2.02 |
| 0.76 | -0.274 | 2.56 | 0.694 | -0.365 | 2.27 |
| 0.704 | -0.350 | 2.86 | 0.687 | -0.375 | 2.51 |
| 0.724 | -0.322 | 3.16 | 0.62 | -0.478 | 2.76 |
| 0.688 | -0.373 | 3.48 | 0.621 | -0.476 | 3 |
| 0.658 | -0.418 | 3.74 | 0.556 | -0.586 | 3.32 |
| 0.656 | -0.421 | 4.02 | 0.554 | -0.590 | 3.66 |
| 0.668 | -0.403 | 4.31 | 0.532 | -0.631 | 3.97 |
| 0.643 | -0.441 | 4.68 | | | |
| 0.622 | -0.474 | 4.97 | | | |
| 0.618 | -0.481 | 5.27 | | | |
| 0.594 | -0.520 | 5.66 | | | |
| 0.564 | -0.572 | 6.01 | | | |

$LnY(1) = -0.089x - 0.044$ $\quad$ $LnY(1) = -0.162x + 0.005$

İlişki kats.=-0.988 $\quad$ İlişki kats.=-0.988

$Y = 0.957\ e^{-0.089x}$ $\quad$ $Y = 1.005\ e^{-0.162x}$

Tablo 2. 60 ncı dakikada gerilmenin zamana bağlı değişimi. Çevre $Na^+$ iyonlarının % 21'i choline chloride ile değiştirilmiştir.

| KONTROL GRUBU | | | DENEY GRUBU | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Y | LnY | X | Y | LnY | X |
| 1 | 0 | 0.28 | 1 | 0 | 0.21 |
| 0.903 | -0.102 | 0.46 | 0.883 | -0.124 | 0.39 |
| 0.889 | -0.117 | 0.7 | 0.843 | -0.170 | 0.62 |
| 0.878 | -0.130 | 0.98 | 0.829 | -0.187 | 0.8 |
| 0.844 | -0.169 | 1.22 | 0.79 | -0.235 | 1.02 |
| 0.814 | -0.205 | 1.5 | 0.696 | -0.362 | 1.3 |
| 0.74 | -0.301 | 1.74 | 0.684 | -0.379 | 1.57 |
| 0.727 | -0.318 | 1.98 | 0.658 | -0.418 | 1.81 |
| 0.721 | -0.327 | 2.19 | 0.619 | -0.479 | 2.01 |
| 0.671 | -0.398 | 2.44 | 0.533 | -0.629 | 2.24 |
| 0.659 | -0.417 | 2.76 | | | |
| 0.638 | -0.449 | 3.01 | | | |
| 0.632 | -0.458 | 3.24 | | | |
| 0.588 | -0.531 | 3.59 | | | |
| 0.588 | -0.531 | 3.87 | | | |
| 0.563 | -0.574 | 4.14 | | | |
| 0.529 | -0.636 | 4.44 | | | |
| 0.539 | -0.618 | 4.77 | | | |
| 0.491 | -0.711 | 5.1 | | | |
| | | | | | |

$LnY(2) = -0.136x - 0.021$ $LnY(2) = -0.264x + 0.017$

İlişki kats.=-0.991 İlişki kats.=-0.982

$Y = 0.979\ e^{-0.136x}$ $Y = 1.017\ e^{-0.264x}$

Tablo 3. 90 ncı dakikada gerilmenin zamana bağlı değişimi. Çevre $Na^+$ iyonlarının % 27'si choline chloride ile değiştirilmiştir.

| KONTROL GRUBU | | | DENEY GRUBU | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Y | LnY | X | Y | LnY | X |
| 1 | 0 | 0.33 | 1 | 0 | 0.27 |
| 0.871 | -0.138 | 0.39 | 0.882 | -0.125 | 0.38 |
| 0.855 | -0.156 | 0.61 | 0.837 | -0.177 | 0.63 |
| 0.804 | -0.218 | 0.81 | 0.768 | -0.263 | 0.92 |
| 0.78 | -0.248 | 1.04 | 0.718 | -0.331 | 1.15 |
| 0.743 | -0.297 | 1.23 | 0.685 | -0.378 | 1.38 |
| 0.696 | -0.362 | 1.51 | 0.588 | -0.531 | 1.68 |
| 0.658 | -0.418 | 1.76 | 0.603 | -0.505 | 1.8 |
| 0.674 | -0.394 | 1.99 | 0.533 | -0.629 | 2.03 |
| 0.634 | -0.455 | 2.22 | 0.513 | -0.667 | 2.25 |
| 0.603 | -0.505 | 2.24 | 0.433 | -0.837 | 2.45 |
| 0.571 | -0.560 | 2.74 | | | |
| 0.598 | -0.514 | 3.01 | | | |
| 0.533 | -0.629 | 3.31 | | | |
| 0.501 | -0.691 | 3.63 | | | |
| 0.473 | -0.748 | 3.87 | | | |
| 0.504 | -0.685 | 4.18 | | | |
| 0.51 | -0.673 | 4.44 | | | |
| 0.433 | -0.837 | 4.71 | | | |
| | | | | | |

$LnY(3) = -0.159x - 0.081$
İlişki kats.$= -0.971$
$Y = 0.922\ e^{-0.159x}$

$LnY(3) = -0.336 + 0.052$
İlişki kats.$= -0.989$
$Y = 1.053\ e^{-0.336x}$

Tablo 4. 120 nci dakikada gerilmenin zamana bağlı değişimi. Çevre $Na^+$ iyonlarının % 40'ı choline chloride ile değiştirilmiştir.

| KONTROL GRUBU | | | DENEY GRUBU | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Y | LnY | X | Y | LnY | X |
| 1 | 0 | 0.28 | 1 | 0 | 0.18 |
| 0.851 | -0.161 | 0.4 | 0.833 | -0.182 | 0.33 |
| 0.884 | -0.123 | 0.63 | 0.77 | -0.261 | 0.6 |
| 0.819 | -0.199 | 0.87 | 0.692 | -0.368 | 0.78 |
| 0.68 | -0.385 | 1.1 | 0.575 | -0.553 | 1.05 |
| 0.696 | -0.362 | 1.34 | | | |
| 0.717 | -0.332 | 1.57 | | | |
| 0.716 | -0.334 | 1.83 | | | |
| 0.641 | -0.444 | 2.01 | | | |
| 0.647 | -0.435 | 2.27 | | | |
| 0.637 | -0.450 | 2.54 | | | |
| 0.606 | -0.500 | 2.77 | | | |
| 0.597 | -0.515 | 3.03 | | | |
| 0.556 | -0.586 | 3.31 | | | |

LnY(4)=-0.158x-0.074
İlişki kats.=-0.932
$Y=0.929\ e^{-0.158x}$

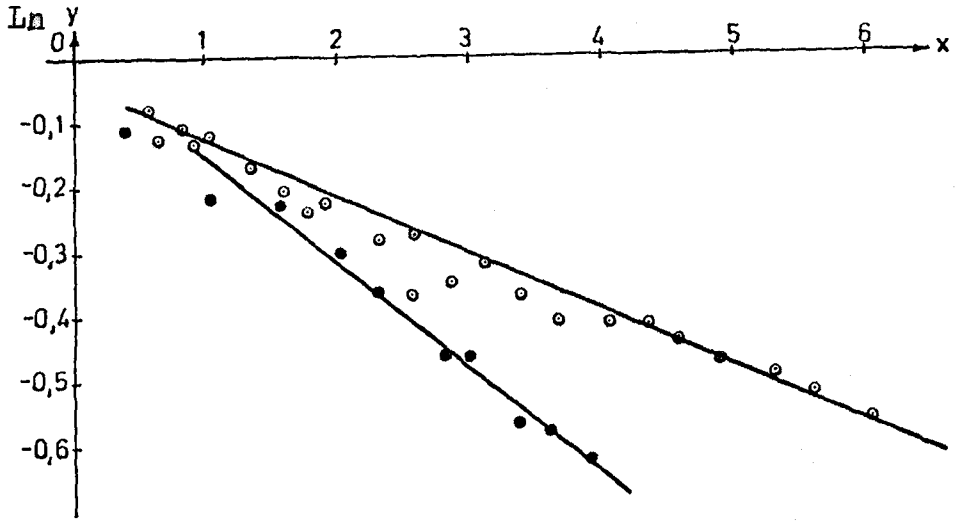
LnY(4)=-0.584x+0.070
İlişki kats.=-0.983
$Y=1.072\ e^{-0.584x}$

Tablo 5. 150 nci dakikada gerilmenin zamana bağlı değişimi. Çevre $Na^+$ iyonlarının % 49'u choline chloride ile değiştirilmiştir.

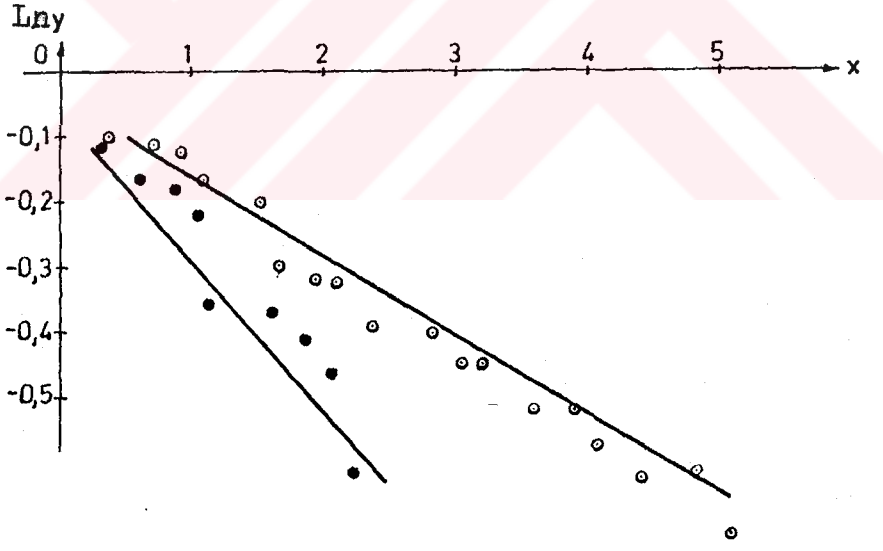
| KONTROL GRUBU | | | DENEY GRUBU | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Y | LnY | X | Y | LnY | X |
| 1 | 0 | 0.19 | 1 | 0 | 0.2 |
| 0.844 | -0.169 | 0.39 | 0.81 | -0.210 | 0.43 |
| 0.856 | -0.155 | 0.64 | 0.724 | -0.322 | 0.6 |
| 0.717 | -0.332 | 0.9 | 0.71 | -0.342 | 0.8 |
| 0.78 | -0.248 | 1.11 | 0.593 | -0.522 | 0.97 |
| 0.699 | -0.358 | 1.36 | 0.6 | -0.510 | 1.17 |
| 0.703 | -0.352 | 1.61 | 0.44 | -0.820 | 1.37 |
| 0.646 | -0.436 | 1.83 | 0.473 | -0.748 | 1.53 |
| 0.679 | -0.387 | 2.06 | 0.387 | -0.949 | 1.73 |

$LnY(5) = -0.195x - 0.052$
İlişki kats.=-0.904
$Y = 0.949\ e^{-0.195x}$

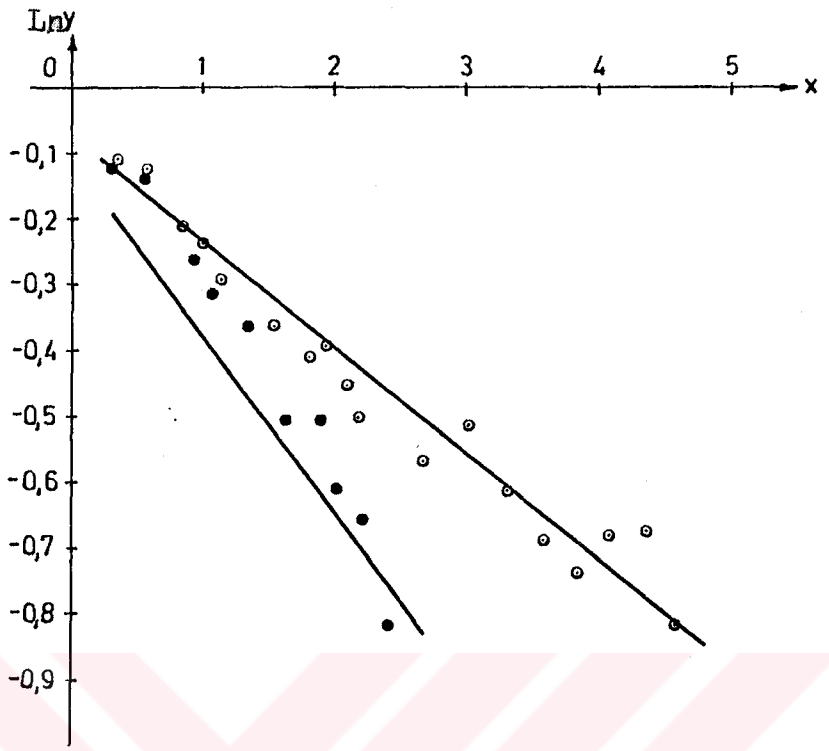
$LnY(5) = -0.582x + 0.078$
İlişki kats.=-0.979
$Y = 1.081\ e^{-0.582x}$



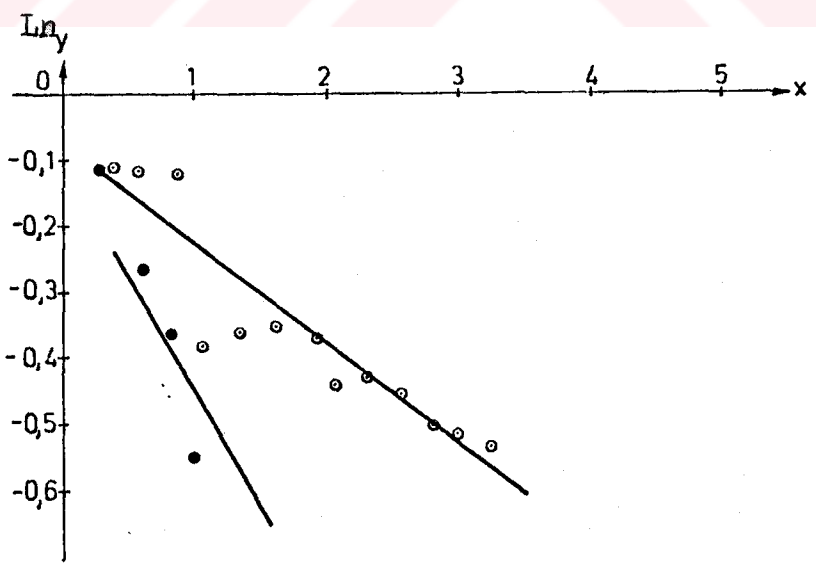

Şekil 7. Tablo 1'in verilerine göre kontrol (⊙) ve deney (●) gruplarında LnY'nin x'e bağlı değişimi



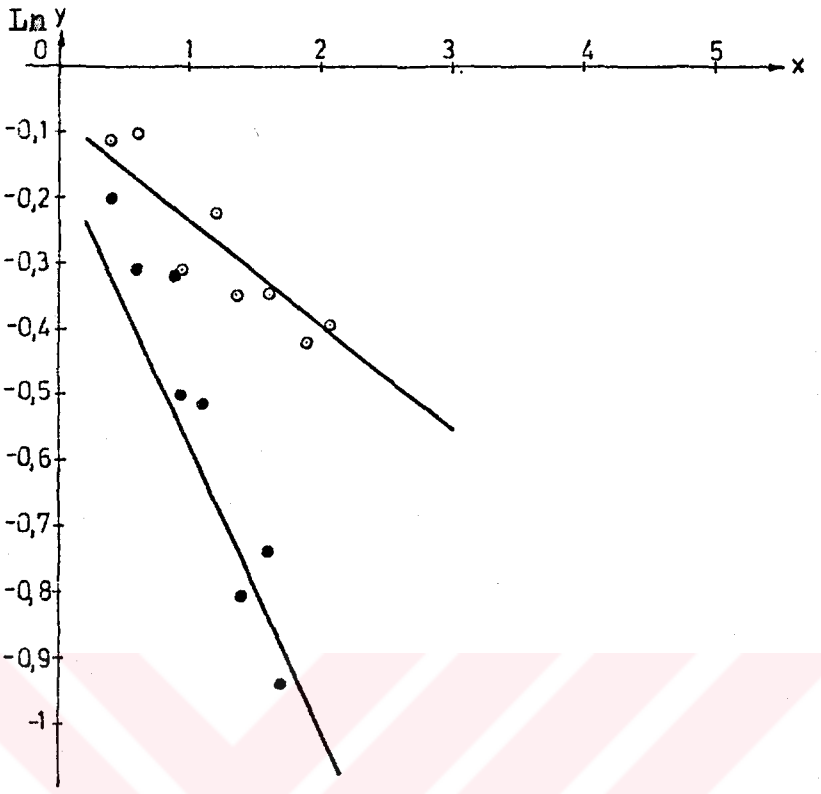

Şekil 8. Tablo 2'nin verilerine göre kontrol (⊙) ve deney (●) gruplarında LnY'nin x'e bağlı değişimi



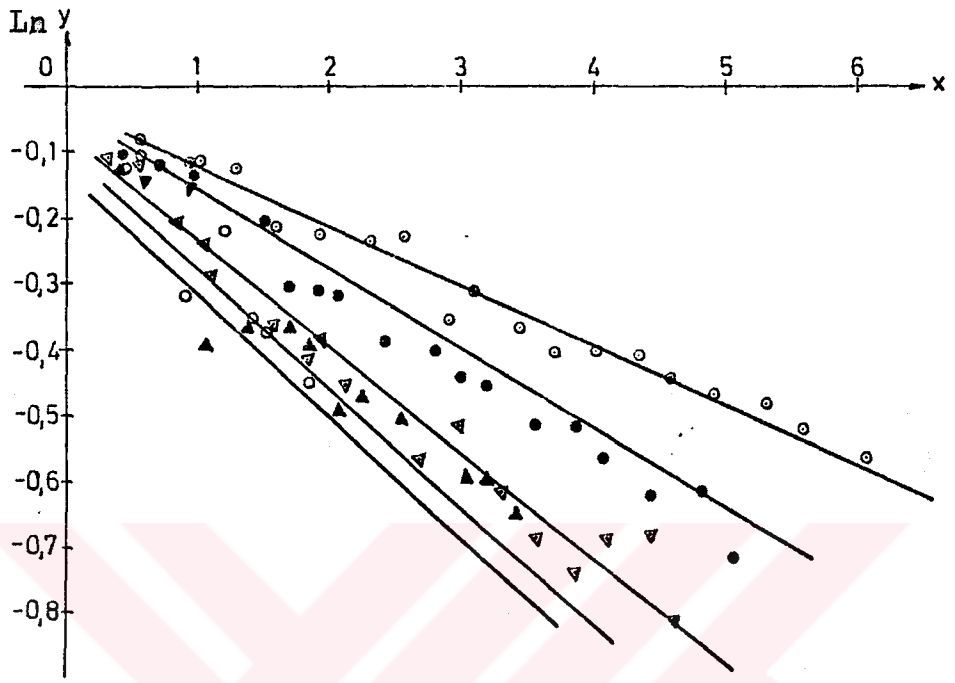

Şekil 9. Tablo 3'ün verilerine göre kontrol (⊙) ve deney (●) gruplarında LnY'nin x'e bağlı değişimi



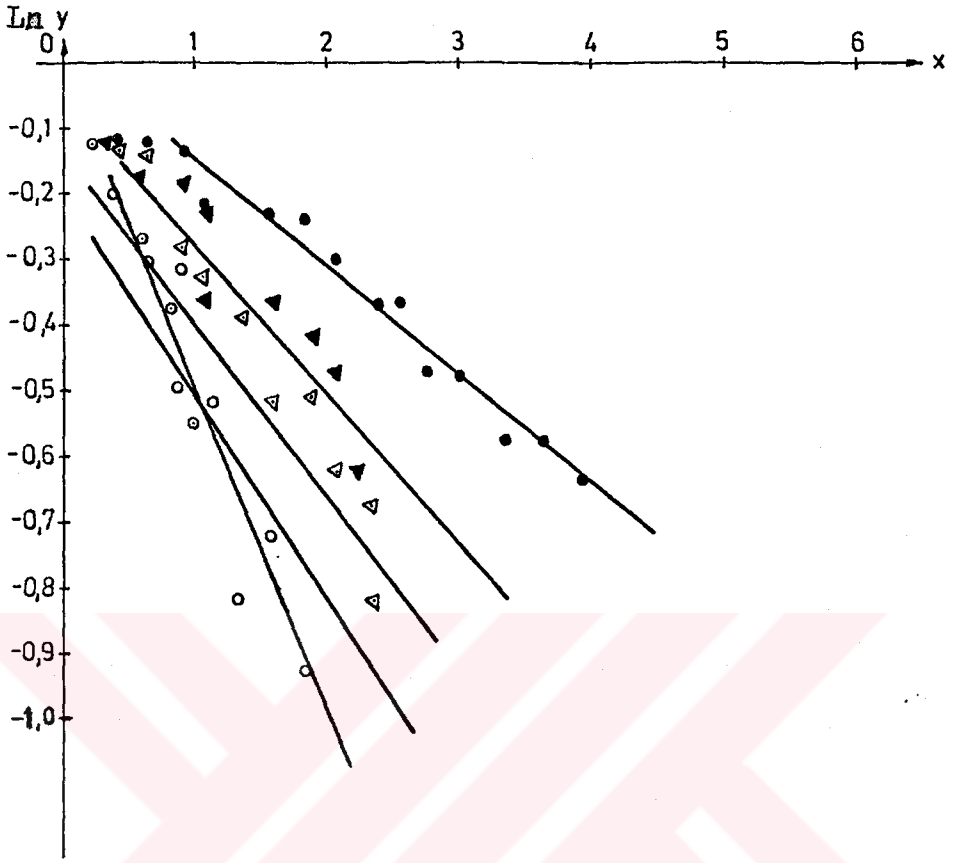

Şekil 10. Tablo 4'ün verilerine göre kontrol (⊙) ve deney (●) gruplarında LnY'nin x'e bağlı değişimi




Şekil 11. Tablo 5'in verilerine göre kontrol (⊙) ve deney (●) gruplarında LnY'nin x'e bağlı değişimi




Şekil 12. Tablo 1,2,3,4,5'in kontrol gruplarının verilerine göre LnY'nin x'e bağlı değişiminin bir arada gösterilişi ⊙:30.dk. ●: 60.dk., ▽: 90.dk., ▲: 120.dk., O: 150.dk.




Şekil 13. Tablo 1,2,3,4,5'in deney gruplarının verilerine göre LnY'nin x'e bağlı değişiminin bir arada gösterilişi. ●: 30.dk., ▲: 60.dk., ◬: 90.dk., ⊙: 120.dk., ○: 150.dk.

Kontrol gruplarının doğrusal regresyon analizindeki altı grubun denklemleri ve genel regresyon denklemi.

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 1 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 1 )= -0.089 X -0.044

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 2 . GRUBUN DENKLEMI

Y(-2 )= --0.136 X -0.021

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 3 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 3 )= -0.159 X -0.081

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 4 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 4 )= -0.158 X -0.074

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 5 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 5 )= -0.195 X -0.052

**********
GENEL REGRESYON DENKLEMI

Y = -0.129 X -0.514
**********

Tablo 6. Kontrol grubunun garklı konsantrasyonlarda doğrusal regresyon katsayılarının çoklu karşılaştırılması (çoklu eğim analizi)

| GRUP | KTy | KTx | CTxy | EGIM | A SABITI | ILISKI KS. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.485 | 59.722 | -5.296 | -0.089 | -0.044 | -0.984 |
| 2 | 0.766 | 40.489 | -5.518 | -0.136 | -0.021 | -0.991 |
| 3 | 0.969 | 36.233 | -5.757 | -0.159 | -0.081 | -0.971 |
| 4 | 0.367 | 12.694 | -2.011 | -0.158 | -0.074 | -0.932 |
| 5 | 0.157 | 3.362 | -0.656 | -0.195 | -0.052 | -0.904 |
| GENEL | 3.060 | 158.950 | -20.581 | -0.129 | -0.514 | -0.933 |

Tablo 7. Kontrol gruplarında regresyon eğimlerinin karşılaştırılmalı varyans analizi tablosu

| DK | SD | KT | KO | F |
|---|---|---|---|---|
| ORTAK EGIM | 1 | 2.665 | 2.665 | 1332.50*** |
| EGIMLER ARAS. | 5 | 0.198 | 0.040 | 16.070 |
| HATA | 80 | 0.197 | 0.002 | |

Deney gruplarının doğrusal regresyon analizindeki beş grubun denklemleri ve genel regresyon denklemi.

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 1 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 1 )= -0.162 X +0.005

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 2 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 2 )= -0.264 X +0.017

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 3 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 3 )= -0.336 X +0.052

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 4 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 4 )= -0.584 X +0.070

DOGRUSAL REGRESYON ANALIZINDE 5 . GRUBUN DENKLEMI

Y( 5 )= -0.582 X +0.078

**********
GENEL REGRESYON DENKLEMI

Y = -0.242 X +0.054
**********

Tablo 8. Deney grubunun farklı konsantrasyonlarda doğrusal regresyon katsayılarının çoklu karşılaştırılması (çoklu eğim analizi).

| GRUP | KTy | KTx | CTxy | EGIM | A SABITI | ILISKI KS. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.516 | 19.088 | -3.101 | -0.162 | 0.005 | -0.988 |
| 2 | 0.319 | 4.422 | -1.167 | -0.264 | 0.017 | -0.982 |
| 3 | 0.652 | 5.645 | -1.897 | -0.336 | 0.052 | -0.989 |
| 4 | 0.170 | 0.483 | -0.282 | -0.584 | 0.070 | -0.983 |
| 5 | 0.758 | 2.141 | -1.247 | -0.582 | 0.078 | -0.979 |
| GENEL | 2.415 | 31.779 | -7.694 | -0.242 | 0.054 | -0.878 |

Tablo 9. Deney gruplarında regresyon eğimlerini karşılaştırılmalı varyans analizi tablosu.

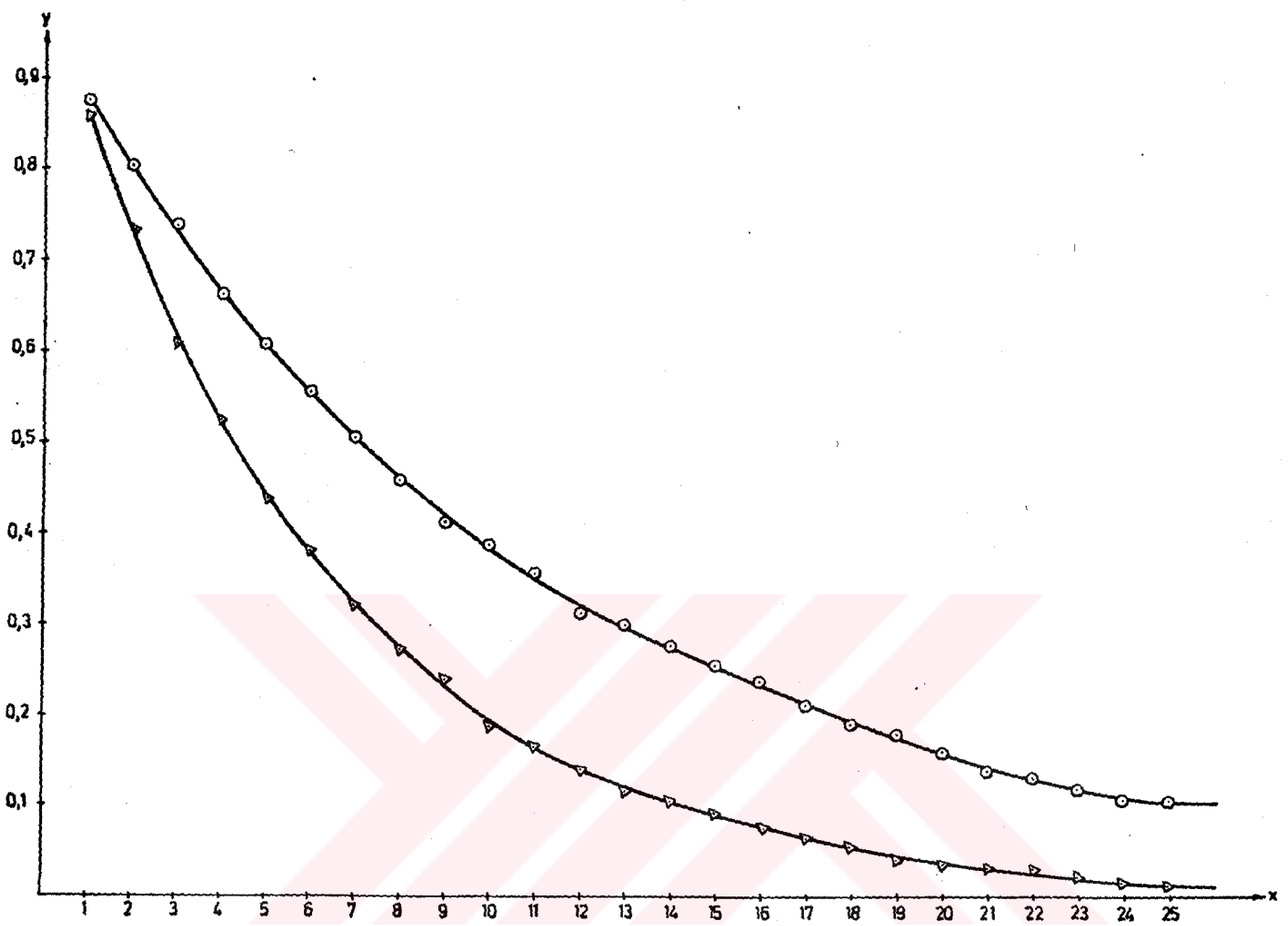
| DK | SD | KT | KO | F |
|---|---|---|---|---|
| ORTAK EGIM | 1 | 1.863 | 1.863 | 931.5*** |
| EGIMLER ARAS. | 4 | 0.478 | 0.119 | 63.940 |
| HATA | 40 | 0.075 | 0.002 | |

Tablo 10. Kontrol ve deney grubunun her konsantrasyon için karşılaştırılması.

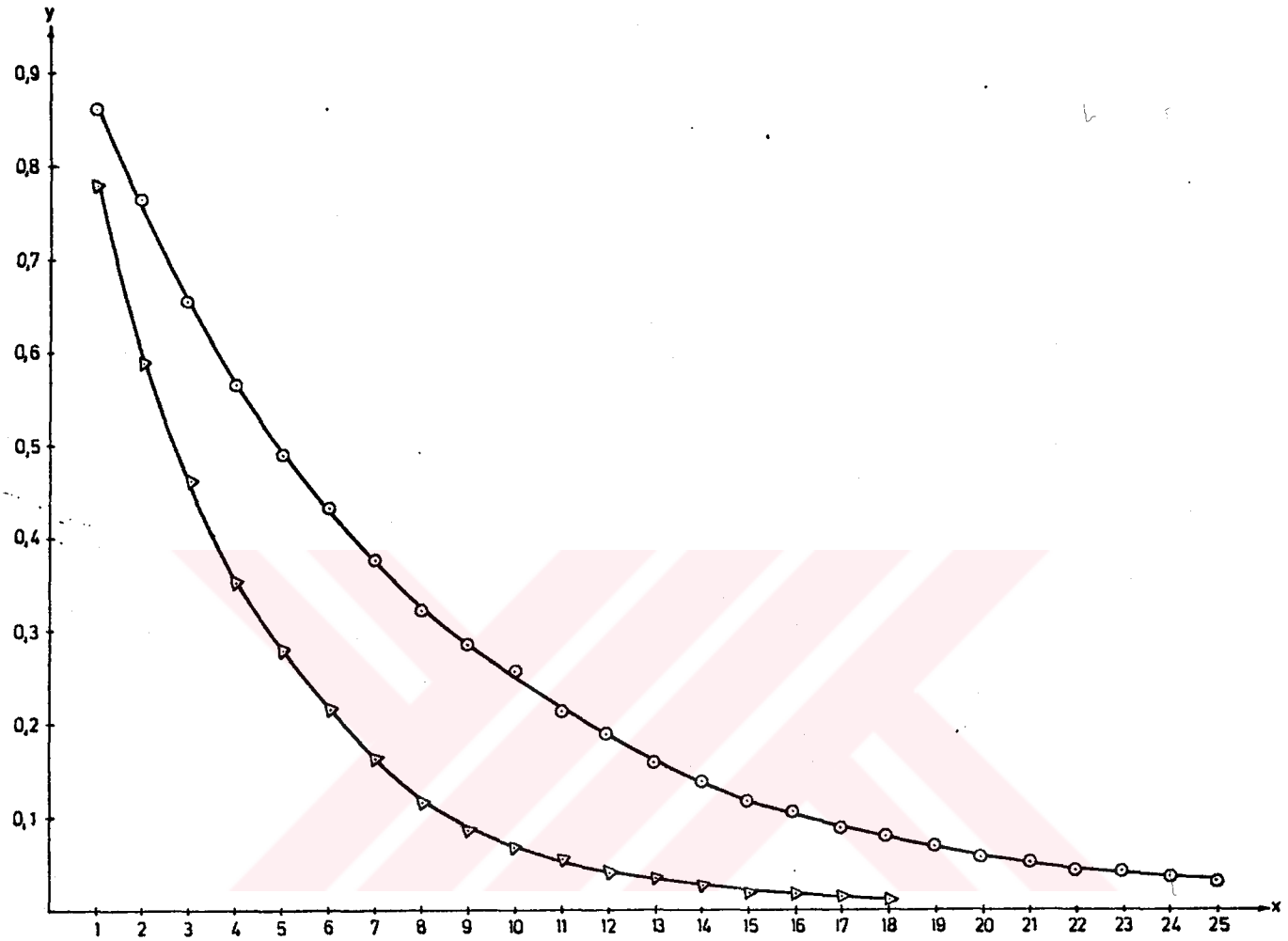
| Grup | Deney Grubu Eğim | Kontrol Grubu Eğim | t=? SD=? ?<P<? |
|---|---|---|---|
| 1 | n=15 -0.162 | n=20 -0.089 | t=1.317 SD=31 P > 0.05 |
| 2 | n=10 -0.264 | n=19 -0.136 | t=3.22 SD=25 P < 0.001*** |
| 3 | n=11 -0.336 | n=19 -0.159 | t=5.49 SD=26 P < 0.001*** |
| 4 | n=5 -0.584 | n=14 -0.158 | t=8.8 SD=15 P < 0.001*** |
| 5 | n=9 -0.582 | n=9 -0.195 | t=6.59 SD=14 P < 0.001*** |

Tablo 11. Deney grubunun kendi içinde karşılaştırılması.

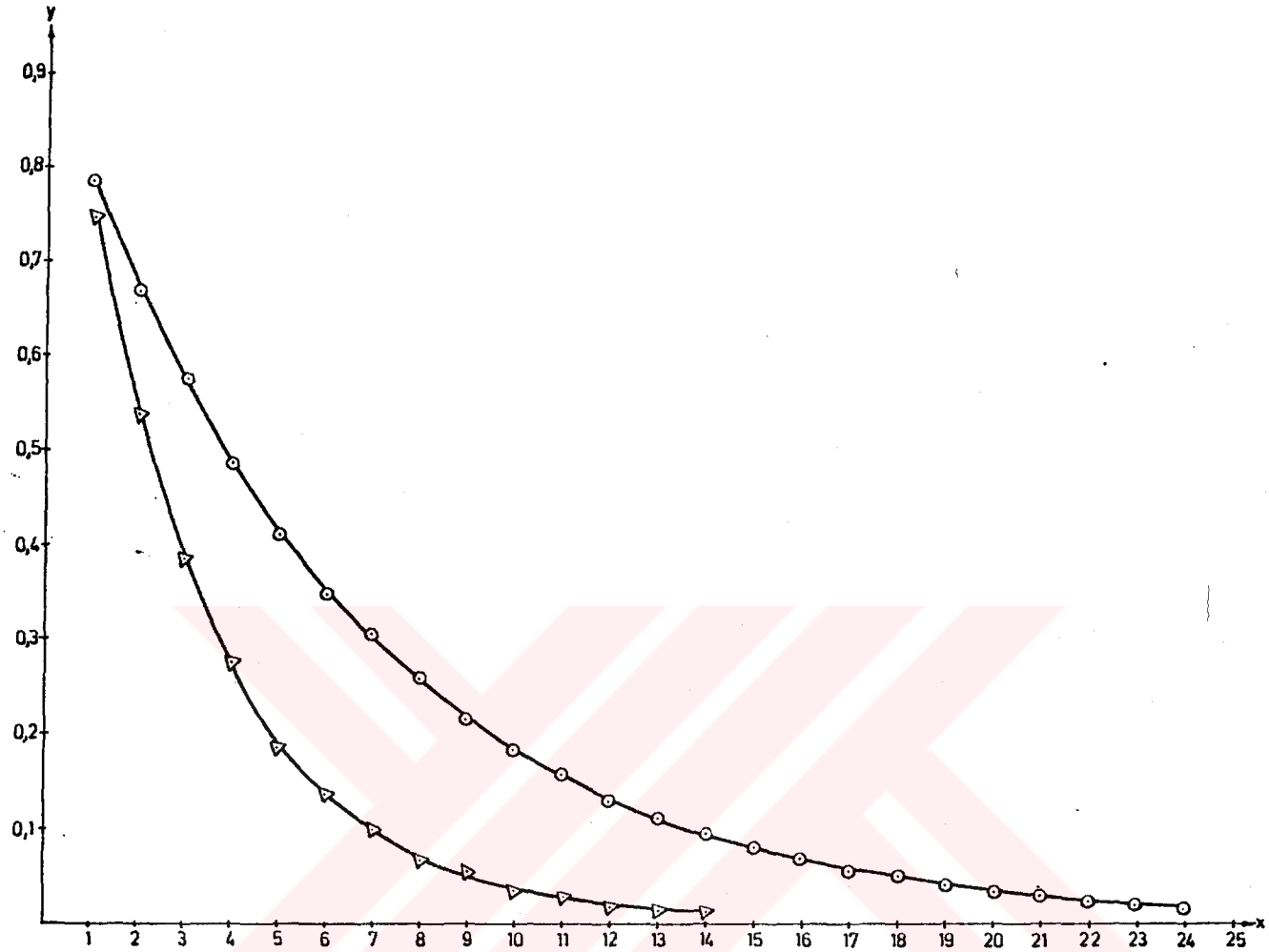
| Grup | Eğim | Önemlilik |
|---|---|---|
| 1 | -0.162 | A |
| 2 | -0.264 | B |
| 3 | -0.336 | C |
| 4 | -0.584 | D |
| 5 | -0.582 | D |



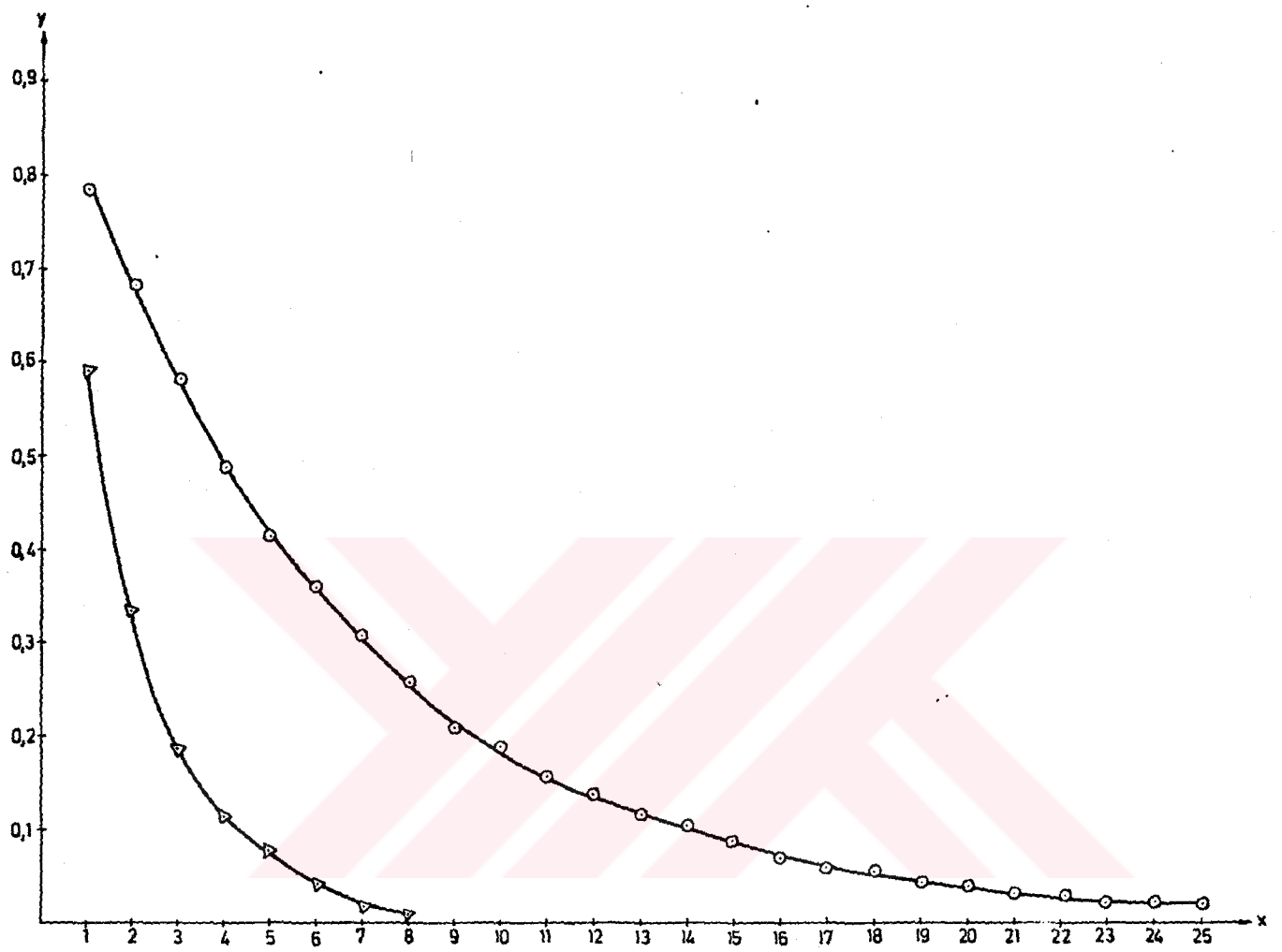

Şekil 14. ⊙: Kontrol ▲: Choline/NaCl = % 11'i olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişimi. Değişim Şekil 7 de verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir. Değişim denklemi $y_{⊙} = 0{,}957.\ e^{-0{,}089x}$ , $y_{▲} = 1{,}005.\ e^{-0{,}162x}$ dir.



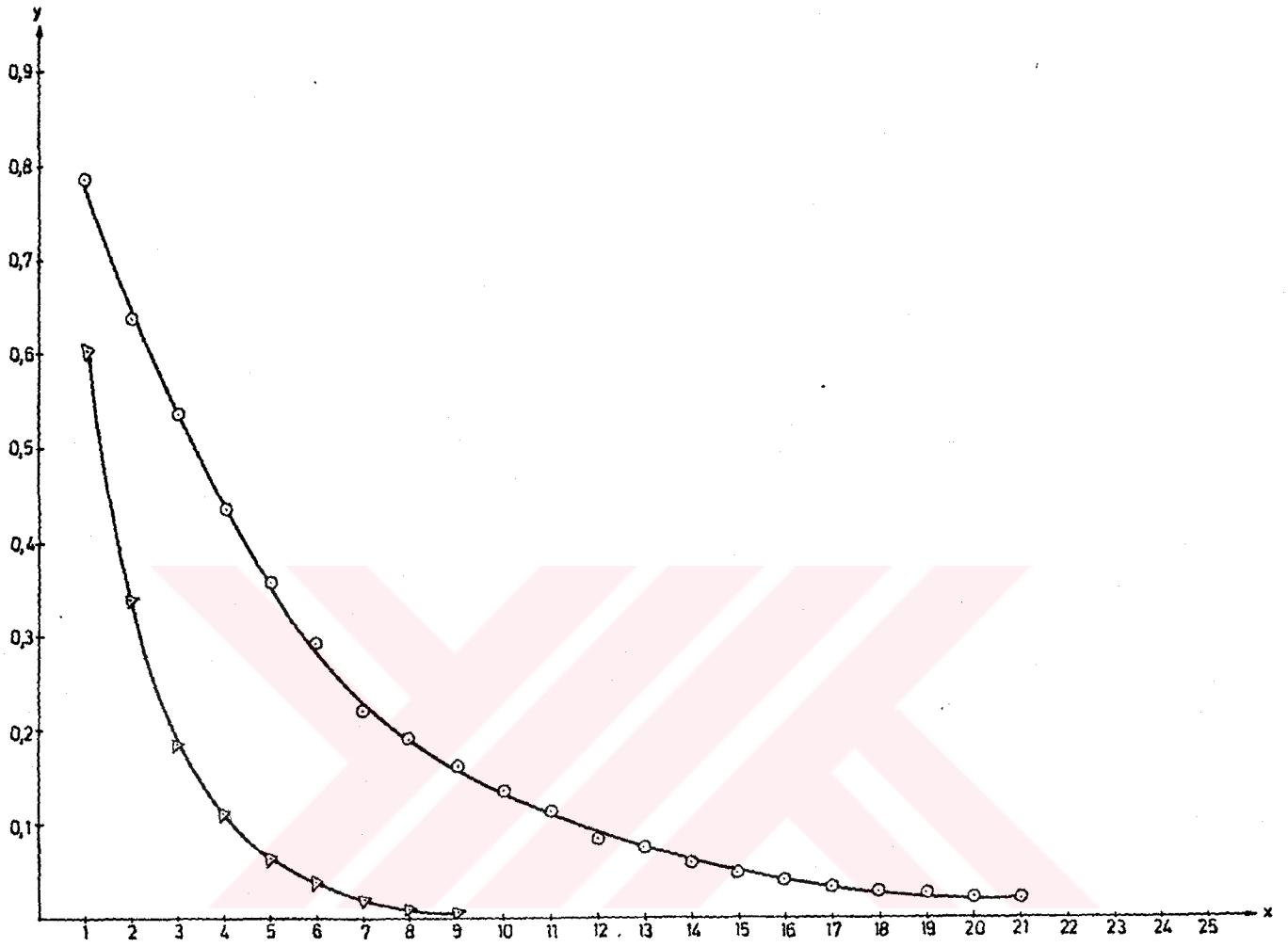

Şekil 15. ⊙: kontrol △: Choline/NaCl= %21 olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişimi. Değişim Şekil 8'de verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir. Değişim denklemi $y_{⊙} = 0,979.e^{-0.136x}$, $y_{△} = 1,017.e^{-0,264x}$ dir.



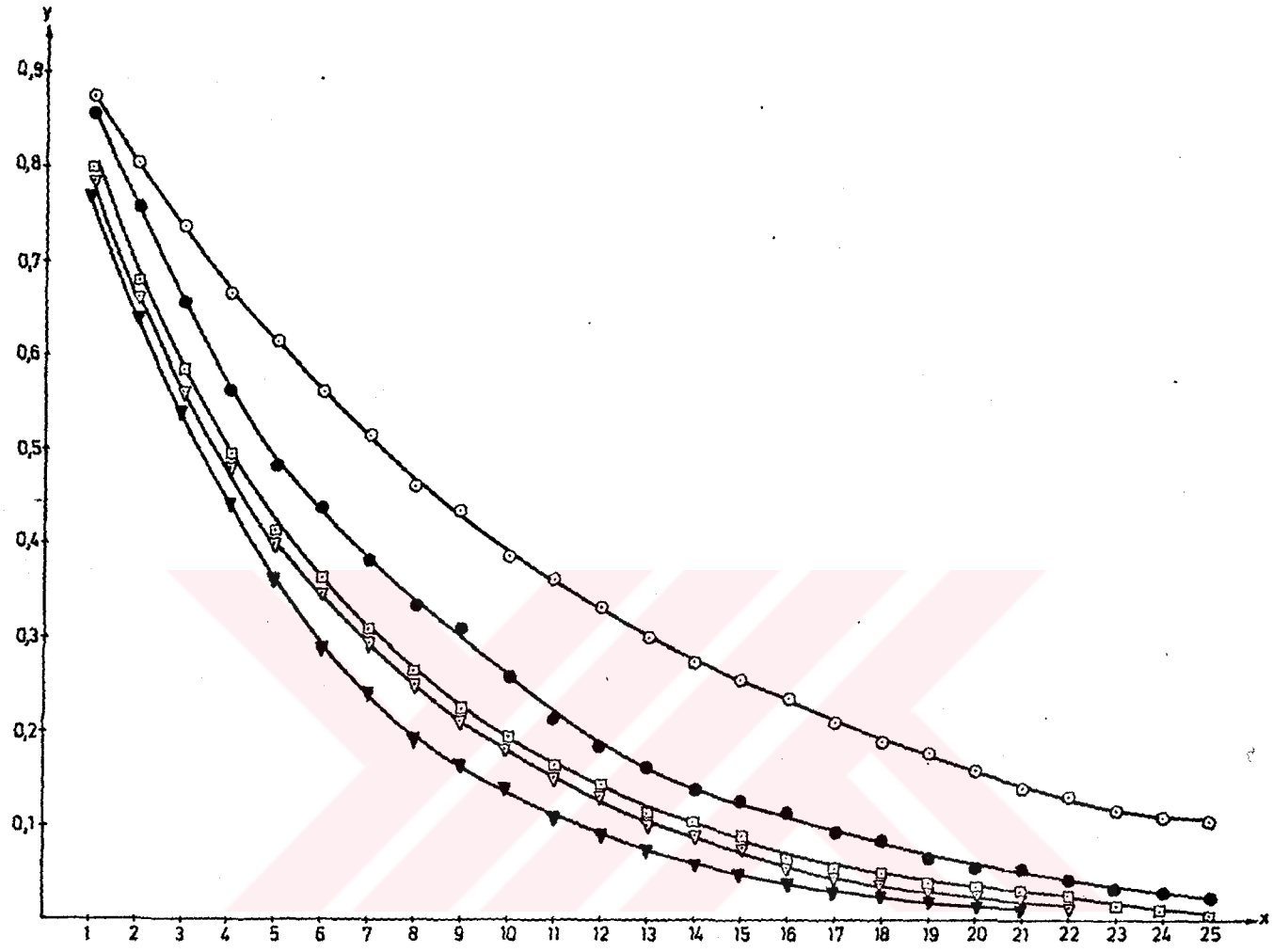

Şekil 16. ⊙ : kontrol ▲ : Choline/NaCl=%27'si olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişimi. Değişim Şekil 9'da verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir. Değişim denklemi $y_{⊙} = 0,922.e^{-0,159x}$, $y_{▲} = 1,053.e^{-0,336x}$ dir.



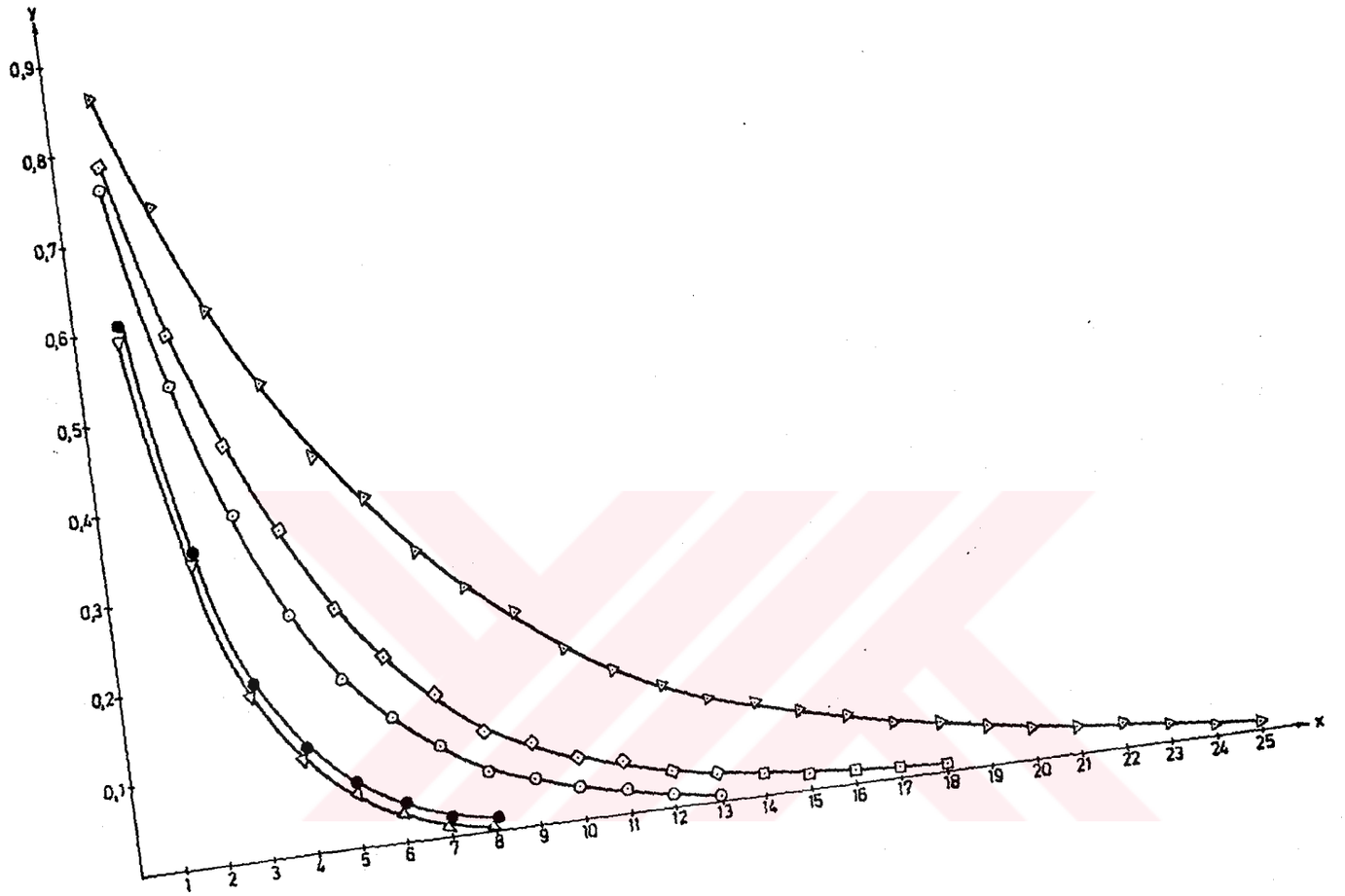

Şekil 17. ⊙: kontrol ▲: Choline/NaCl= 40 olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişimi. Değişim Şekil 10'da verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir. Degişim denklemi $y_{⊙} = 0,929.e^{-0,158x}$, $y_{▲} = 1,072.e^{-0,584x}$ dir.




Şekil 18. ⊙: kontrol △: Choline/NaCl=%49'u olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişimi. Değişim Şekil 11'de verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir. Değişim denklemi $y_{⊙} = 0,949.e^{-0,195x}$, $y_{△} = 1,081.e^{-0,582x}$ dir.




Şekil 19. Kontrol grubunun normal Ringer solusyonunda olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişiminin bir arada gösterilişi. Değişim Şekil 12'de verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir. ⊙: 30.dk. ●: 60.dk. ⊡ :90.dk. ▽: 120.dk. ▼: 150.dk.




Şekil 20. Deney grubunun △:%11, ⊡:%21, ⊙:%27, ●:%40, ▲:%49 olduğu durumda kasta oluşan gerilmenin zamanla değişiminin bir arada gösterilişi. Değişim Şekil 13 de verilen sonuçların analizinden elde edilmiştir.

## T A R T I Ş M A

Kas yorgunluğunun; nöromüsküler transmisyondaki yetmezlik, kan akımındaki tıkanıklık, düzeni bozulmuş membran permeabilitesi, yüksek enerji maddelerinin yeniden sentezinin olamayışı, intramüsküler kasıcı elementlerdeki yetmezlik, elektrik ve kas sistemleri arasındaki iletişim bozukluğu sonucu ortaya çıktığı ifade edilmektedir(25). Kastaki yorulmanın oluşmasındaki en önemli faktörler laktik asit birikimi, pH değişikliği, oksijen yetmezliği, beslenmenin azalması gibi faktörlerin olduğu tesbit edilmiştir(22. Sarkoplazmik retikulumdan aktivatör $Ca^{++}$ iyonunun açığa çıkarılması, kastaki yorgunluğa eklenmektedir(1). Yorulmanın laktat toplanmasından çok, ATP hidroliziyle ilişkili olduğu, ATP ve PC(fosfokreatin) düştüğünde ve laktat toplandığında anaerobik koşullarda kasta yorgunluk görülmüştür(26). Transvers tübüller sisteminde kısmi zayıflama olasılığı kastaki yorgunluğun analizinde ortaya çıkarılmıştır(27). Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun açığa çıkması, aksiyon potansiyeli amplitüdünün dereceli olarak azaldığı ifade edilmiştir(4). Yapılan çalışmada choline chloride ile sodyumun değiştirilmesinin membran potansiyeli ile kasılma gerilimine, choline'nin hiç bir etkisi olmadığı kanıtlanmıştır(28). Kastaki yorgunluğun intrasellüler asidozise bağlı olmadığı, bazı kas preparasyonlarının çok az laktat toplanması ve çok küçük proton yükleri ile yorulabilmesi, düşük pH (6,2) gerilim gelişmesinde normal pH (7,4) değerinin karşılaştırılmasında iyileşmenin çok daha yavaş meydana geldiği bulunmuştur(2). Sarkolemma veziküllerinin kalsiyumun, yüksek sodyum konsantrasyonunda arttığı, vezikül içi ve

vezikül dışında Na konsantrasyonunun yüksek çıkması halinde, $Na^+$- $Na^+$ iyon değişikliği baskın bir şekilde meydana gelirken $Na^+$- $Ca^{++}$ iyon değişimi çok az olmakta veya hiç olmamakta, kalsiyumun çıkışı gözlenirken sodyumda değişme olduğunu bildirmişlerdir(3 ). Kastaki yorgunluğun fizyolojik sebaplerinin kesin olarak açıklanamadığı, yorulmanın kasın uyarılabilmesi, anoksi veya metabolitlerin birikiminden ileri geleceği belirtilmektedir(22). Gastrocnemius kasının histokimyasal olarak daha yorulabilir özelliğe sahip olduğu bilgisi kesinleşmiştir(29).

Araştırmamızda aynı kurbağadan çıkarılan gastrocnemius kas preparatlarından birini, normal Ringer'e (kontrol grubu için), diğerini ise $Na^+$ iyonlarının çeşitli oranlarda choline ile değiştirilmesi sonucu hazırlanan Ringer'e (deney grubu için) koyarak kas-sarsı eğrileri elde edilmiştir. Deneysel sonuçlar, çevre $Na^+$ iyonlarının choline chloride ile değiştirilmesi halinde kasta oluşan gerilmenin daha hızlı düştüğünü göstermektedir. İstatistiksel olarak kas-sarsı eğrilerinden elde ettiğimiz sonuçlara göre; kontrol ile deney grubunun karşılaştırılmasında: kontrol 1- deney 1. konsantrasyonlar (30 dk.) arasındaki farklılığın önemsiz, kontrol 2- deney 2. konsantrasyonun (60 dk.) önemli, kontrol 3- deney 3. konsantrasyonun (90 dk.) önemli, kontrol 4- deney 4. konsantrasyonun önemli, kontrol 5- deney 5. konsantrasyonlarının önemli olduğu bulunmuştur. Deney grubu, 1. konsantrasyondan 5. konsantrasyona kadar kendi içinde önemli düzeyde farklılık göstermekte, deney 1- deney 2. konsantrasyonlarının ilişkisinin önemli; deney 2- deney 3. konsantrasyonlarının önemli, deney 3- deney 4. konsantras-

yonlarının önemli, deney 4- deney 5. konsantrasyonların önemsiz olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Deney grubunun çok daha çabuk yorulabileceğini ve 5. konsantrasyondan (150. dk.da) sonra kasta kasılma görülmediği, bunun yanısıra kontrol grubunda 180 dk. ya (6.konsantrasyonda) kadar kasılma meydana geldiği tesbit edilmiştir.

Deney grubunda Na-Choline değişikliğinden dolayı eğrilerden elde edilen sonuçlara göre; grafiklerde kontrol grubuna kıyasla deney gruplarında kas-sarsı eğrilerindeki düşüş daha hızlı olmakta; ( 3 ) ün bulguları bizim bulgularımıza benzerlik göstermektedir. İskelet kasının yorulma karakteristikleri üzerine çevre $Na^+$ iyonu konsantrasyonunun etkisi çok iyi bilinmemekte, diğer araştırmacılarında belirttiği gibi yorulma durumu üzerinde birden çok faktör önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle deneysel sonuçlarımızda, zaman ilerledikçe gözlenen erken yorulmanın bir tek faktöre bağlanabilmesi söz konusu değildir. Bununla birlikte aynı koşullar altında deney ve kontrol gruplarından elde edilen sonuçlar, çevre sodyum iyonundaki azalmanın yorulmayı çabuklaştırıcı etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

# Ö Z E T

Bu çalışmada 17 kurbağa deney, 9 kurbağa kontrol grubu olarak kullanılıp, hücre dışı $Na^+$ iyonu konsantrasyonundaki değişimin gastrocnemius kasının yorulma durumu üzerindeki etkileri araştırıldı.

1. Kontrol ile deney grubunun her konsantrasyon için karşılaştırılmasında eğimler arasında kontrol 1- deney 1. konsantrasyonlarda (30.dk.da) farklılığın önemsiz, kontrol 2- deney 2. konsantrasyonlarda (60.dk.da) farklılığın önemli, kontrol 3- deney 3. konsantrasyonlarda (90.dk.da) farklılığın önemli, kontrol 4- deney 4. konsantrasyonlarda (120.dk.da) farklılığın önemli, kontrol 5- deney 5. konsantrasyonlarda (150.dk.da) farklılığın önemli olduğu bulunmuştur.

2. Deney grupları kendi içinde önemli düzeyde farklılık göstermekte, eğimler arasında deney 1- deney 2. konsantrasyonlarda farklılığın önemli, deney 3- deney 4. konsantrasyonlarda farklılığın önemli, deney 4- deney 5. konsantrasyonlarda farklılığın önemsiz olduğu görüldü.

3. Deney gruplarında çevre $Na^+$ iyonlarının choline chloride ile değiştirilmesi halinde kasta oluşan gerilmede daha hızlı düşüş meydana gelmektedir.

4. Kastaki yorgunluğun fizyolojik sebeplerinin kesin olarak açıklanamadığı, yorulmanın;

a. pH değişikliğinden,

b. Laktik asit birikiminden,

c. Oksijen yetmezliği, beslenmenin azalmasından,

ç. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun açığa çıkmasından,

d. ATP hidrolizinden,

e. Kasın uyarılabilmesindeki değişiklikten,

f. Anoksi ve metabolitlerin birikiminden,

g. Nöromüsküler transmisyondaki yetmezlikten,

h. Kan akımındaki tıkanıklıktan,

ı. Düzeni bozulmuş membran permeabilitesinden,

i. Yüksek enerji maddelerinin yeniden sentezinin olamayışından,

j. İntramüsküler kasıcı elementlerdeki yetmezlikten,

k. Elektrik ve kas sistemleri arasındaki iletişim bozukluğundan,

olabileceği ifade edilmektedir. Deneysel sonuçlarımızda zaman ilerledikçe gözlenen erken yorulmanın bir tek faktöre bağlanabilmesi söz konusu değildir. Bununla birlikte aynı şartlar altında kontrol ve deney gruplarından elde edilen sonuçlar, çevre $Na^+$ iyonundaki azalmanın yorulmayı çabuklaştırıcı etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

S U M M A R Y

In this study the effect of changing extracellular $Na^+$ concentration on the fatigue of frog gastrocnemius muscle is investigated. Total 26 frogs are is used in the study and one of the gastrocnemius muscles of each frog is chosen as a control. Normal ringer solution was prepared by replacing the NaCl with an equivalent amount of choline chloride. In order to compare the experimental results one gastrocnemius muscle was placed in normal ringer while the other pair was placed in choline replaced solution. Experiments were performed under isotonic conditions and changing the isotonic tension with time was recorded with a digital storage oscilloscope. After that stored data plotted by a pen recorder for examination. Experiments were repeated on the same muscle preparetion lowering extracellular $Na^+$ concentration in every 30 min. Although the relaxation time was changed with time for same preparation (both control and choline replaced) it was statistically different for control as compared with that of choline replaced ringer. Although the basic mechanisms in muscle fatigue are not well known. Some of the factors that play important role in this phenemenon is summarized as follows

- pH change
- ATP of hidrolization
- Lactic acit accumulation
- Efflux of calcium from the sarcoplazmic reticulum
- Oxygenisation deficiency

- Nöromuscular transmission blockage

In conclusion, although the much is unknown about the muscle fatigue, our experimental results shows that the lower the extracellular $Na^+$ concentration the quicker the muscle fatigue.

# K A Y N A K L A R


1- KHAN,A.R.,BENGTSSON,B.:Fatigue in frog skeletal muscle fibres and effects of methylxanthine derivatives.Acta physiol.Scand,124:35-41, 1985

2-MAİNWOOD,G.W.,RENAUD,J.M.:The effect of acid-base balance on fatigue of skeletal muscle.Can J. Physiol.Pharmacol.Vol:63,403-416,1985

3- GİLBERT,J.R.,MEİSSNER,G.:Sodium-calcium ion exchange in skeletal muscle sarkolemmal vesicles. J.Membrane Biol.,69:77-84,1982

4- HATAE,J.,KAWATA,H.:Effects of low Na on the tetanic contractility of frog skeletal muscle. J.Journal of Physiol.34:629-639,1984

5- GUYTON,A.C.:(5.Baskıdan çeviri).,Fizyoloji,cilt I, Güven kitabevi yay.,Ankara,1977,s.217-240

6- RUCH-PATTON:Physiology and Biophysics,Saunders company, Philadelphia and London,1966,pp.114-133

7- SCHOTTELİUS,B.A.,SCHOTTELİUS,D.D.:Textbook of physiology, The C.V.Mosby company,Saint Louis,1978, pp.79-110

8- NOYAN,A. :Fizyoloji,Anadolu Üniversitesi yay.,Ankara 1980,s.229-242

9- BAŞARAN,A.:Tıbbi Biyoloji,Anadolu Üniv.Basımevi, Eskişehir,1985,s.214-219

10-ERTEKİN,C.:Klinik elektromiyografi.Ege Üniv.Matbaa,İzmir, 1977,s.11-15

11- GANONG,W.F.:(9th Edition).Review of medical physioloy, Lange medical Publications,San Francisco, 1979,pp.36-45

12- KIMBALL,J.W.:(4th Edition).Biology, Addison Wesley Publishing company,Canada, 1977,pp.505-518

13- NOVİHOFF,A.B.,HOLTZMAN,E.:Cells and Organelles, Holt Rinehard and Winston,New York,1970, pp.171-177

14- BABSKY,E.B.,KHODOROV,B.I.,KOSİTSKY,G.I.,et al.:Human physiology, Vol.II,Mir Publishers,Moskow, 1975,pp.44-68

15- YILDIRIM,H.:Biyofizik,Anadolu Üniversitesi Basımevi Eskişehir,1985,s.164-177

16- HOPPE,W.,LOHMANN,W.,MARKL,H.,et al.:Biophysics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York,Tokyo, 1983, pp.566-578

17- TERZİOĞLU ,M.:(2.Baskı).Fizyoloji ,İst.Üniv.Cerrahpaşa Tıp Fak.yay.,İstanbul ,1980 ,s.61-85

18- VOLKENSTEİN ,M.V.:General Biophysics ,Vol.I ,Academic Press ,New York London ,1983

19- VOLKENSTEİN ,M.V.:General Biophysics ,Vol.II,Academic Press,New York London,1983

20- HORROBİN,D.F.:Medical physiology and Biochemistry, Edward Arnold(Publishers)Ltd.,London, 1968 ,pp.136-144

21- FUNG,Y.C.: Biomechanics, Springer-Verlag.New York Heidelberg Berlin , 1984 , pp.302-312

22- ANAND,B.K. ,MANCHANDA,S.K.:Textbook of Physiology, Vol.I ,Tata McGraw-Hill Publishing company Ltd.,New Delhi,1976,pp.55-81

23- HOYLE,G.:Muscles and their neural control.A wiley-interscience publication ,New York,1982

24- HILL ,T.L. :Free Energy Transduction in Biology, Academic Press ,New York ,1977,pp.103-128

25- MAGORA,F.,EIMERL,D.,MAGORA,A.,et al.:Effect of curare on electrophysiological muscular fatigue during isometric contraction.Electromyogr.Clin.Neurophysiol.,17:469-482,1977

26- EDWARDS,R.H.T.,HILL,D.K.,JONES,D.A.:Metabolic changes associated with the slowing of relavation in fatigued mouse muscle.J.Physiol, 251:287-301,1975

27- KAWATA,H. :Effect of twich train on the tetanic contractility of the frog skeletal muscle. Japanese J. of physiol. 33:429-448,1983

28- COSTANTİN,L.L. :The role of sodium current in the radial spread of contraction in frog muscle fibers.The journal of general physiol.Vol.55,703-715,1970

29- OCHS,R.M.,SMİTH,J.L.,EDGERTON,V.K.:Fatigue characteristics of human gastrocnemius and soleus muscle.Electromyogr.Clin.Neurophysiol., 17:297-306 ,1977

30- TERZİOĞLU,M.,ÇAKAR,L.,YİĞİT,G. :Fizyoloji Pratik kitabı,İst.Üniv.Cerahpaşa Tıp Fak.yay., İstanbul,1982,s.62-70

31- GÖKHAN,N.,EMİROĞLU,F.:(3.Baskı).Fizyoloji uygulamalı çalışma kitabı,İst.Üniv.Tıp Fak.yay., İstanbul,1979,s.161-166

32- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi,Nuriş basım ve ciltevi,cilt42,sayı 2 ,s.257-268 , Ankara , 1985

33- SILVERNALE ,M.N. :Zoology Laboratory manual,Colluer-Macmillan Lmt.,New York ,1965,pp.144-173

34- AKÇAY,M. :(2.Baskı).Deneysel Fizyoloji ,Ankara Üniv. Tıp Fak.yay.,Yargıçoğlu Matbaası,Ankara, 1977 ,s.62-65

35- WHİTEHOUSE,R.H.,GROVE,A.J. :The dissection of the frog, University tutorial press,London,1967

36- SCHMİDT,R.F. :Fundamentals of neurophysiology, Springer-Verlag New York ,1978,pp.129-157

37- ARMİTAGE,P. :Statistical methodsin medical research , Blackwel Scientific,New York,1983 , pp.279-320

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi