

Kurşunun Kobay İnce Bağırsak Tonusu Üzerine Etkileri

Mehmet İRİADAM

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa - TÜRKİYE

Vedat SAĞMANLIĞİL

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.02.2001

Özet: Araştırmada, ergin 300-450 g ağırlığındaki 18 adet kobay üç eşit gruba bölündü ve ince bağırsakları alınarak başlıca kurşun ve asetilkolin tarafından oluşturulacak cevapları kaydetmek için izole organ banyosuna yerleştirildi. Birinci gruptaki dokulara, kurşunun 3×10^{-8} M'dan 3×10^{-5} M'a kadar olan konsantrasyonları yalnız, verapamilin (3×10^{-5} M) varlığında ve Ca^{++} suz çözeltide uygulanarak kümülatif olmayan konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi ve karşılaştırıldı. İkinci grupta, kurşunun aynı konsantrasyonları asetilkolin (3×10^{-5} M) varlığında, üçüncü grupta ise asetilkolinin 3×10^{-5} M konsantrasyonda yalnız ve kurşunun aynı konsantrasyonlarının varlığında oluşturduğu cevaplar tespit edildi ve üç grup arasında karşılaştırma yapıldı.

Kümülatif olmayan konsantrasyon-cevap eğrileri, kurşunun kobay proksimal ve distal ileumunda boyutsal olarak farklı olmasına karşın 3×10^{-8} M'dan 1×10^{-5} M'a kadar olan konsantrasyonlarda kasılma, 3×10^{-5} M'lık konsantrasyonda ise gevsemeye neden olduğunu gösterdi. Her iki dokuda da maksimum kasılmanın aynı konsantrasyonda (3×10^{-7} M) olduğu ve kobayların ince bağırsağında kurşun tarafından oluşturulan bu cevaplarda Ca^{++} 'un büyük bir rol oynadığı saptandı. Proksimal ileumda, kurşunun asetilkolin varlığında oluşturduğu cevaplarda kurşunun yalnız kullanımına göre artma eğilimi vardı fakat istatistiksel yönden farklılık yalnızca ilk konsantrasyonda (3×10^{-8} M) gözlemlendi ($p < 0,05$). Bunun yanında, asetilkolinin kurşunun varlığındaki cevaplarının, kurşunun yalnız kullanımı ile elde edilenlerden (asetilkolin varlığında olanlardan değil) büyük ($p < 0,05$) olduğu tespit edildi. Proksimal ileumun tersine distal ileumda, kurşunun asetilkolin varlığında oluşturduğu cevaplarda kurşunun yalnız kullanımına göre azalma eğilimi vardı. Hatta 3×10^{-8} , 3×10^{-7} ve 3×10^{-5} M konsantrasyonlarda istatistiksel olarak da cevapların azaldığı ($p < 0,05$) saptandı. Yine kurşunun varlığında asetilkolin ile elde edilen kasılmalar, kurşunun yalnız oluşturduklarından küçük olmasına karşın, önem ifade eden farklılık ($p < 0,05$) yalnızca kurşunun ilk konsantrasyonunda (3×10^{-8} M) gözlemlendi. Öte yandan, asetilkolinin 3×10^{-5} M'da yalnız neden olduğu kasılım boyutlarının proksimal ve distal ileumda benzer olduğu ve her iki dokuda da asetilkolinin kurşunun maksimum kasılım ve gevşeme yaratan konsantrasyonlarının (3×10^{-7} M ve 3×10^{-5} M) varlığında oluşturduğu cevaplardan istatistiksel yönden büyük olduğu ($p < 0,05$) tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Kurşun, kobay, ince bağırsak, motilite.

The Effects of Lead on the Small Intestinal Motility of Guinea Pigs

Abstract: In this study, 18 adult guinea pigs, weighing 300-450 g, were divided into three equal groups, and their small intestinal segments (proximal and distal ileum) were removed and kept *in vitro* in an isolated organ bath in order to record the responses mainly produced by lead and acetylcholine. For the tissues of the first group, the noncumulative concentration-response curves of lead obtained were compared by applications at concentrations ranging from 3×10^{-8} M to 3×10^{-5} M alone, in the presence of verapamil (3×10^{-5} M) and in Ca^{++} free solution. In the second group, the responses to lead at the same concentrations in the presence of acetylcholine (3×10^{-5} M), and in the third group, the responses to acetylcholine at the concentration of 3×10^{-5} M alone and in the presence of lead at the same concentrations were obtained, and comparisons were made among these three groups.

The noncumulative concentration-response curves showed that in both the proximal and distal ileum of guinea pigs, lead created contractions at doses ranging from 3×10^{-8} M to 1×10^{-5} M, and relaxation at a concentration of 3×10^{-5} M, although the amplitudes of both contractions and relaxation were different for the two tissues. Maximum contractions were seen at a concentration of 3×10^{-7} M, and Ca^{++} played an important role in these responses induced by lead in both tissues. In the proximal ileum, there were increasing trends at all concentrations of lead-induced responses in the presence of acetylcholine; however, the only significant difference ($p < 0,05$) was seen at the first concentration (3×10^{-8} M). Acetylcholine-caused responses in the presence of lead were significantly greater than those produced by lead alone, but not in the presence of acetylcholine. In the distal ileum, opposite to the proximal ileum, there were decreasing trends in the responses caused by lead at all concentrations in the presence of acetylcholine, and some of them (3×10^{-8} , 3×10^{-7} and 3×10^{-5} M) were significantly smaller ($p < 0,05$). Acetylcholine-caused contractions in the presence of lead also seemed smaller than lead-induced contractions, although the only significant difference was at the first concentration of lead (3×10^{-8} M). In both the proximal and distal ileum, the amplitudes of acetylcholine-induced contractions at a concentration of 3×10^{-5} M were similar and significantly greater ($p < 0,05$ and $p < 0,001$ respectively) than those produced by acetylcholine in the presence of lead at 3×10^{-7} M and 3×10^{-5} M concentrations, which caused the maximum contraction and relaxation respectively.

Key Words: Lead, guinea pig, small intestine, motility

Giriş

Çağımızda ortaya çıkan hızlı endüstriyel gelişmeler ve tarımsal verimin artırılması amacıyla yapılan çalışmalar, doğada kimyasal madde artıklarının birikimiyle oluşan çevre kirlenmesi sorununun doğmasına yol açmıştır. Hızla artan dünya nüfusunun beslenmesi, gelişen endüstrilerin ve daha uygar yaşam düzeyi sağlama amacıyla sürdürülen çok yönlü çabaların istenilmeyen bir sonucu olarak ortaya çıkan bu sorunun, günümüzde de gittikçe büyüyen boyutlarda önemini koruduğuna tanık olmaktadır (1).

Kurşun, çevremizde genellikle petrol ve petrol ürünlerinde bulunmakta, ayrıca sanayide akü ve boya üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Ağır kurşun zehirlenmesinin, alyuvarlarda bulunan hem ve globinin sentezi ile alyuvarların şekil ve işlevleri üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (3). Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* yapılan çalışmalarda kurşunun, bütün nörotransmitter maddeler üzerine ve çeşitli dokularda, özellikle de gastrointestinal sistemde etkili olduğu dolayısıyla iştahsızlık, kabızlık, düşük düzeyde ishal ve kurşun sancısı (saturnizm) adı verilen şiddetli bir abdominal sancıya yol açtığı bilinmektedir (4). Gastrointestinal sistemde kurşunla yapılan çalışmalar, radyolojik olanlarla birlikte sürdürülmüş (5,6) ve bu amaçla çeşitli deney hayvanları yanında, kuşlara da yemlerle birlikte bu madde verilerek etkileri izlenmeye çalışılmıştır (7). Wapnir ve ark. (8) yayınlarında, kurşunun ince bağırsaklarda sodyum kanallarını kullanarak hücre içerisine girip sodyum ve glukoz bağlanımını muhtemelen taşıyıcı proteini bozarak engellediğini ve dolayısıyla emilimin bozukluklarına yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca kurşunla yapılan *in vitro* çalışmalarda (9,10), rat ince bağırsağında çeşitli agonistlerin etkisiyle oluşturulan kasılımların yerini kurşunla oluşan gevşemelerin aldığı gösterilmekte ve muhtemelen bu olayın, ağır metallerin hücre içerisindeki yapılara zarar vermeksizin kalsiyum iyonlarının hücre içine geçişinin engellenmesi ve potasyum iyonlarının etkinleştirilmesi ile olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

Kurşun zehirlenmesine bağlı olarak bağırsakta yaygın olarak gözlemlenen (11,12) ishal ve kabızlık gibi birbirine zıt iki olayının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bazı farklı ihtimaller düşünülebilir. Bunlardan birisi, kurşunun tuzlu bir sürgüt olan magnezyum sülfat gibi bağırsaktan az emilmesine bağlı olarak ozmotik bir etki göstermesi (13) sonucunda; bir diğeri ise kurşunun bağırsak hücresinde

sodyum ve glukoz emilimini bozması ile (8) gerçekleşebileceğidir. Bunların dışında şu an için tanımlayamadığımız bir reseptör grubuna bağlanarak salgı miktarı ile motiliteyi etkileyebileceği ve yüksek konsantrasyonlarda *in vitro* olarak asetilkolin ile elde edilen kasılımları bozduğu şeklindeki açıklama (14) ile normal spontan kasılımları da bozabileceği düşüncesi en kuvvetli ihtimallerden olacaktır.

Bu çalışmada, sindirim sisteminin işlev bozukluklarından biri olarak kabul edilen ishalin şekillenmesinde kurşunun etki mekanizmasının ortaya konulması yanında, ince bağırsakta kurşuna verilen cevaplar açısından bir farklılık olup olmadığının gözlemlenmesi sonucu, ishalin tedavisine yardımcı olabilmek düşüncesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada ergin 300-450 g ağırlığında 18 adet kobay üç eşit gruba ayrılarak kullanıldı. Deney süresince hayvanlara eşit bakım ve besleme şartları uygulanıp, yem ve suları *ad libitum* verildi. Kobaylar, 0,2 cc ketalar ile sakınleştirildikten sonra boyun eklemleri kırılarak öldürüldü. Daha sonra karın bölgeleri makasla kesilerek açıldı ve ince bağırsakların istenilen bölümlerinden ikişer santimetre alınarak bir petri kutusundaki Tyrode çözeltisi (NaCl 8 g; KCl 0,2 g; CaCl₂ 0,2 g; MgCl₂ 0,1 g; NaHCO₃ 1 g; NaH₂PO₄ 0,05 g; C₆H₁₂O₆ 1 g ve 1 litre distile su) içerisine konuldu. Bunlar sekum ile ileumun birleşme yerinin 60 cm yukarisından alınan proksimal ileum ve yine bu birleşme yerinin hemen yukarisından alınan distal ileum olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Bu dokular çevrelerindeki mezenterik yapıdan pens ve makas yardımıyla özenle arındırıldı ve sahip oldukları spontan peristaltizmi ortadan kaldırmak amacıyla Tyrode çözeltisi içinde buzdolabında 4 saat bekletildi (15). Bu sürenin sonunda bağırsak parçalarının her iki ucu makara ipliği ile kapatılarak alt ucu izole organ banyosunda (C.F.Palmer, 416/610) bulunan cam tüp içindeki havalandırma borusunun çengelene, üst ucu ise kastaki izotonik kasılımları algılayıp poligrafa aktarabilme özelliğinde olan transdüserin (Nihon Kohden SB-IT) çengelene bağlandı. Bağırsak parçaları çalışmada kullanılacak maddelerin (Ach, Pb ve verapamil) uygulanması öncesinde 37°C' lik ısıda sabit tutulan ve %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı ile havalandırılan Tyrode çözeltisi içinde ortama ve ısıya uyumları açısından 30 dak. bekletildi ve bu süre zarfında Tyrode çözeltisi iki kere değiştirildi.

Birinci gruptan alınan proksimal ve distal ileuma kurşunun yedi değişik konsantrasyonu (3×10^{-8} M, 1×10^{-7} M, 3×10^{-7} M, 1×10^{-6} M, 3×10^{-6} M, 1×10^{-5} M, 3×10^{-5} M) önce normal Tyrode çözeltisinde yalnız, verapamilin etkili olduğu 3×10^{-5} M'lık konsantrasyondan (16) sonra ve Ca^{++} 'un bulunmadığı Tyrode çözeltisinde uygulandı. İkinci gruptan alınan dokulara kurşunun aynı konsantrasyonları asetilkolinin kobay ileumunda maksimum cevabın alınabildiği (17) konsantrasyonunun (3×10^{-5} M) varlığında, üçüncü gruptan alınan bağırsak parçalarına ise bu kez asetilkolin (3×10^{-5} M) yalnız ve kurşunun aynı konsantrasyonlarının varlığında nonkümülatif şekilde verilerek elde edilen cevaplar (kasılım veya gevşeme) milimetre cinsinden değerlendirildi. Birbirini takip eden denemeler arasında cevabın alınmasını takiben kalıntıları temizlemek amacıyla iki kez cam tüp içindeki Tyrode çözeltisi boşaltılarak, $37^{\circ}C$ 'ye kadar ısıtılmış ve havalandırılmış yeni çözelti dolduruldu. Bu şekilde preparat temizlenerek bir önceki doz uygulaması ile ilgili olumsuz etkilerin ortamdaki uzaklaştırılması sağlandı.

Gruplar arasındaki farklılığın önemini istatistiksel yönden belirlemek amacıyla yapılan karşılaştırmada tek yönlü "varyans analizi" ve "Duncan testi" uygulanarak $p < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar önemli kabul edildi. Asetilkolin ile yalnız ve kurşunun kasılım ve gevşeme yaratan konsantrasyonlarının varlığında elde edilen değerlerin ikili karşılaştırmalarında ise "Student-t test" yapılarak farklılıkların önem dereceleri belirlendi.

Bulgular

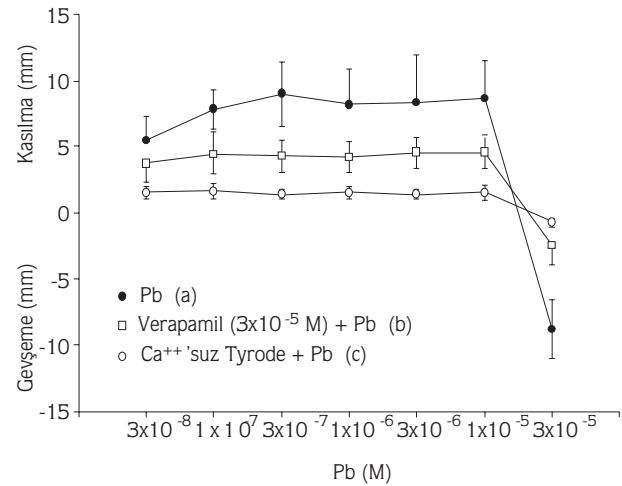
Proksimal ileum: Proksimal ileumda kurşunun değişik konsantrasyonlarının uygulanmasıyla belirlenen motilite değişikliklerinden yararlanılarak oluşan grafikteki konsantrasyon-cevap eğrisine bakıldığında (Şekil 1), çalışmada kullanılan 3×10^{-5} M düzeyindeki en yüksek kurşun konsantrasyonunun gevşemeye neden olduğu, diğer konsantrasyonlar ile, özellikle 3×10^{-7} M'lık düzeyin ise en yüksek kasılımları doğurduğu gözlenmektedir. Aynı kasılımların verapamilin (3×10^{-5} M) varlığında istatistiksel bir farklılık görülmemekle birlikte azaldığı, Ca^{++} 'suz ortamda gözlenen azalmaların ise önemli olduğu ($p < 0,05$) belirlendi.

Kurşunun proksimal ileum üzerine olan etkisinde muskarinik etkinin katkısını ortaya koymak amacıyla, asetilkolinin 3×10^{-5} M'lık konsantrasyonunun varlığında kurşunun aynı konsantrasyonlarının tekrarlanması (Tablo

1), genel olarak alınan cevapların artışı ile sonuçlanmasına karşın istatistiksel yönden ilk konsantrasyon (3×10^{-8} M) dışında önem ifade eden bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bunun yanında, kurşunun farklı konsantrasyonlarının varlığında asetilkolinin 3×10^{-5} M'lık konsantrasyonunun denenmesinde, kurşunun yalnız kullanımına göre artış ($p < 0,05$) elde edilmiştir. Ancak bu artışlar ile bir önceki denemede asetilkolinin varlığında kurşun ile elde edilen cevaplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanamamıştır.

Öte yandan asetilkolinin 3×10^{-5} M'lık konsantrasyonu yalnız verildiğinde altı hayvandan elde edilen kasılma cevaplarının ortalamasının ($28,2 \pm 1,4$ mm), kurşunun kasılma yaratan konsantrasyonunun (3×10^{-7} M) varlığında elde edilen cevapla ($18,7 \pm 2,1$ mm) $p < 0,05$ önem düzeyinde, gevşeme yaratan konsantrasyonunun (3×10^{-5} M) varlığında elde edilenle ($-18,8 \pm 1,9$ mm) ise $p < 0,001$ önem düzeyinde farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Distal ileum: Distal ileumda kurşunun değişik konsantrasyonları ile elde edilen motilite değişiklikleri ile oluşturulan grafikteki konsantrasyon-cevap eğrisine bakıldığında (Şekil 2), proksimal ileumda elde edilen cevaplardan boyut olarak daha büyük fakat etkili konsantrasyonlar açısından benzer olan cevaplar elde edilmiştir. Yani kurşunun çalışmada kullanılan en yüksek



$p < 0,05$: a-c (Bütün konsantrasyonlarda)

Şekil 1. Kobay proksimal ileumunda, kurşunun (Pb) değişik konsantrasyonlarında yalnız (a), verapamilin (3×10^{-5} M) varlığında (b) ve Ca^{++} 'suz ortamda (c) nonkümülatif şekilde verilmesiyle elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri. Değerler aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiş olup, $n=6$ 'dır.

Tablo 1. Kobaylarda proksimal ileuma kurşunun (Pb) değişik konsantrasyonlarının yalnız, asetilkolinin (Ach, $3 \times 10^{-5} M$) varlığında ve ayrıca asetilkolinin kurşunun değişik konsantrasyonlarının varlığında nonkümülatif şekilde verilmesiyle elde edilen amplitüt değerleri. Her grup için altı hayvan kullanılmış olup değerler mm cinsinden ve aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir.

Pb (M)	Amplitüt (mm)		
	Pb	Ach ($3 \times 10^{-5} M$)+Pb	Pb+Ach ($3 \times 10^{-5} M$)
3×10^{-8}	$5,5 \pm 1,8^a$	$14,2 \pm 2,8^b$	$15,2 \pm 2,4^c$
1×10^{-7}	$7,8 \pm 1,5^d$	$10,5 \pm 3,0$	$15,5 \pm 2,0^e$
3×10^{-7}	$9,0 \pm 2,4^f$	$11,8 \pm 1,5$	$18,7 \pm 2,1^g$
1×10^{-6}	$8,2 \pm 2,7^h$	$11,7 \pm 0,8$	$18,0 \pm 2,0^i$
3×10^{-6}	$8,3 \pm 3,7^j$	$14,8 \pm 2,0$	$21,4 \pm 2,8^k$
1×10^{-5}	$8,7 \pm 2,8^l$	$14,3 \pm 2,3$	$22,3 \pm 3,9^m$
3×10^{-5}	$-8,8 \pm 2,2^n$	$-10,8 \pm 2,6$	$-18,8 \pm 1,9^o$

P<0,05: a-b, a-c, d-e, f-g, h-i, j-k, l-m, n-o

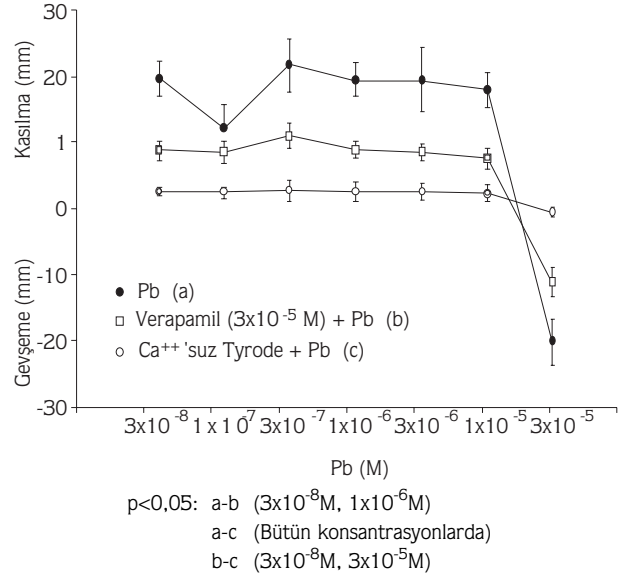
Tablo 2. Kobaylarda proksimal ileuma asetilkolinin (Ach, $3 \times 10^{-5} M$) yalnız, kurşunun kasılma ($3 \times 10^{-7} M$) ve gevşeme ($3 \times 10^{-5} M$) yaratan konsantrasyonlarının varlığında verilmesiyle elde edilen amplitüt değerleri. Her grup için altı hayvan kullanılmış olup değerler mm cinsinden ve aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir.

Ach ($3 \times 10^{-5} M$)	Amplitüt (mm)	
	Pb ($3 \times 10^{-7} M$) + Ach	Pb ($3 \times 10^{-5} M$) + Ach
$28,2 \pm 1,4$	$18,7 \pm 2,1^*$	$-18,8 \pm 1,9^{**}$

*: p<0,05 ; **: p<0,001

konsantrasyonu olan $3 \times 10^{-5} M$ ile yine gevşemeye neden olduğu, diğer konsantrasyonlarda ise $3 \times 10^{-7} M$ ile en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilen kasılmalar doğrudan gözlenmektedir. Aynı konsantrasyonlar verapamilin ($3 \times 10^{-5} M$) varlığında ve Ca^{++} 'un olmadığı çözeltide tekrarlandığında cevapların küçüldüğü (p<0,05) saptanmış ve bu değişim Şekil 2'de bulunan grafikte üç farklı ortamda elde edilen eğriler ve bunların istatistiksel yönden farklılığı da gösterilerek sunulmuştur.

Kurşunun distal ileum üzerine olan etkisinde muskarinik etkinin katkısını ortaya koymak amacıyla, asetilkolinin $3 \times 10^{-5} M$ 'lik konsantrasyonunun varlığında kurşunun aynı konsantrasyonlarının tekrarlanması (Tablo 3), genel olarak alınan cevapların azalması ile sonuçlanmış



Şekil 2. Kobay proksimal ileumunda, kurşunun (Pb) değişik konsantrasyonlarında yalnız (a), verapamilin ($3 \times 10^{-5} M$) varlığında (b) ve Ca^{++} 'suz ortamda (c) nonkümülatif şekilde verilmesiyle elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri. Değerler aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiş olup, n=6'dır.

ve kurşunun 3×10^{-8} , 3×10^{-7} ve $3 \times 10^{-5} M$ konsantrasyonlarının varlığında elde edilenler arasında istatistiksel yönden önem (p<0,05) tespit edilmiştir. Bunun yanında kurşunun aynı konsantrasyonlarının varlığında bu kez asetilkolinin $3 \times 10^{-5} M$ 'lik konsantrasyonu denenmiş ve kurşunun farklı konsantrasyonlarda yalnız kullanımına göre aynı konsantrasyonlarının varlığında asetilkolin ile elde edilen cevapların daha düşük ve ilk konsantrasyondakinin istatistiksel olarak önemli (p<0,05) olduğu, ancak bu azalmaların bir önceki denemede asetilkolinin varlığında kurşun ile elde edilen cevaplara benzediği ve aralarında istatistiksel yönden bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Öte yandan proksimal ileumda olduğu gibi distal ileumda da, asetilkolinin $3 \times 10^{-5} M$ 'lik konsantrasyonu yalnız verildiğinde altı hayvandan elde edilen kasılma cevaplarının ortalamasının ($26,8 \pm 1,2$ mm), istatistiksel yönden kurşunun kasılma yaratan konsantrasyonunun ($3 \times 10^{-7} M$) varlığında elde edilen cevapla ($14,5 \pm 1,3$ mm) p<0,05 önem düzeyinde, gevşeme yaratan konsantrasyonunun ($3 \times 10^{-5} M$) varlığında elde edilen cevapla ($-18,2 \pm 2,1$ mm) ise p<0,001 önem düzeyinde farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. Kobaylarda distal ileuma kurşunun (Pb) değişik konsantrasyonlarının yalnız, asetilkolinin (Ach, 3×10^{-5} M) varlığında ve ayrıca asetilkolinin kurşunun değişik konsantrasyonlarının varlığında nonkümülatif şekilde verilmesiyle elde edilen amplitüt değerleri. Her grup için altı hayvan kullanılmış olup değerler mm cinsinden ve aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir.

Pb (M)	Amplitüt (mm)		
	Pb	Ach (3×10^{-5} M)+Pb	Pb+Ach (3×10^{-5} M)
3×10^{-8}	$19,7 \pm 2,7^a$	$10,0 \pm 2,3^b$	$10,5 \pm 0,5^c$
1×10^{-7}	$12,0 \pm 3,6$	$10,7 \pm 2,3$	$12,2 \pm 0,6$
3×10^{-7}	$21,8 \pm 4,1^d$	$11,3 \pm 2,0^e$	$14,5 \pm 1,3$
1×10^{-6}	$19,5 \pm 2,5$	$11,7 \pm 3,6$	$13,3 \pm 1,2$
3×10^{-6}	$19,5 \pm 5,1$	$9,8 \pm 2,9$	$17,7 \pm 2,7$
1×10^{-5}	$17,8 \pm 2,7$	$10,7 \pm 3,4$	$15,3 \pm 2,4$
3×10^{-5}	$-21,2 \pm 3,6^f$	$-12,7 \pm 1,4^g$	$-17,2 \pm 2,1$

P<0,05: a-b, a-c, d-e, f-g

Tablo 4. Kobaylarda distal ileuma asetilkolinin (Ach, 3×10^{-5} M) yalnız, kurşunun kasılım (3×10^{-7} M) ve gevşeme (3×10^{-5} M) yaratan konsantrasyonlarının varlığında verilmesiyle elde edilen amplitüt değerleri. Her grup için altı hayvan kullanılmış olup değerler mm cinsinden ve aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir.

Ach (3×10^{-5} M)	Amplitüt (mm)	
	Pb (3×10^{-7} M) + Ach	Pb (3×10^{-5} M) + Ach
$26,8 \pm 1,2$	$14,5 \pm 1,3^*$	$-18,2 \pm 2,1^{**}$

*: p<0,05 ; **: p<0,001

Tartışma

Kurşunun düz kas motilitesi üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalara göre değişik görüşler oluşmuştur. Bunlardan Nasu ve ark.'ın (18) yaptığı çalışma, kobay ileumunda kurşunun 0,01-0,3 M'lık yüksek konsantrasyonlarının KCl (2 M) ile oluşturulan kasılımların gevşemesine neden olduğunu göstermiştir. Kurşunun parenteral uygulanması veya çevresel olarak alınması durumunda arteriyel kan basıncı ile ilişkili etkileri de olduğu (19) bilinmektedir. Bu konuda deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda (20,21), düşük düzeydeki kurşunun hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. Tomera ve Harakal (22), kurşunun doğrudan kas banyosu içerisine ilavesinin tavşan aortunda

kasılımlara yol açtığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, kobay ileumunda kurşunun düşük konsantrasyonlarda oluşturduğu kasılımlara karşı yüksek konsantrasyonda gevşemeye yol açmasının yukarıda bildirilen çalışma sonuçları ile desteklendiği görülmektedir. Buna karşı kurşunun etki bakımından iki farklı dokuda ve farklı boyutta cevaplar oluşturması konusunda şu an için çok fazla yorum yapılamayacağı düşünülmektedir.

Sindirim sistemi düz kasının çalışmasında diğer düz kaslar, kalp ve iskelet kasına ait hücrelerde olduğu gibi serbest kalsiyumun sarkolemma boyunca taşınmasının etkili olduğu ve bu etkinin verapamil ile antagonize edildiği bilinmektedir (16). Gerek verapamil uygulamasının ve gerekse de kalsiyumun bulunmadığı çözeltili ortamlarında kurşun ile elde edilen cevaplardaki azalmalar kurşunun ileum düz kası üzerine olan etkisinde Ca^{++} 'un rol oynadığını göstermektedir. Nitekim yukarıda kurşunla ilgili olduğu belirtilen çalışmalar da (18,22) bu sonucu desteklemekte, kurşuna bağlı oluşan hipertansiyon olayında damardaki değişikliğin kurşunun hücresel düzeyde kalsiyum metabolizmasını değiştirme yeteneğinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır. Bununla beraber, kurşunun damar üzerinde oluşturduğu değişikliklerin "calcium-messenger" sisteminin protein kinaz C kolu üzerine olan etkisinden dolayı gerçekleştiği (19) şeklinde bir görüş de vardır (19). Nasu ve ark. (18), kobay bağırsağında kurşunla elde edilen cevaplardaki Ca^{++} 'un etkisini, bu iyonun geçişinin bloke edilmesinden çok hücre içerisindeki salınımının engellenmesi ile olduğunu belirtmişlerdir. Bu yorum, bu çalışmada Ca^{++} 'un serbest olduğu ortamda elde edilen cevapların, verapamil varlığında elde edilenlerden daha düşük olmasını açıklamaktadır. Tomera ve Harakal'ın yaptığı çalışmada da (22) kurşunla tavşanların aort düz kasında elde edilen kasılımların, kalsiyumun olmadığı ortamda zayıfladığı ve ağır metallerin düz kasa olan etkilerinde kalsiyumun aktivatör olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca sıçanların kuyruk arterinde yapılan bir diğer çalışmada (23) ise sonuç olarak düşük dozda kurşun verilen hayvanlarda oluşan hipertansif durumda, metaksamin ile elde edilen kasılmaların devamında Ca^{++} havuzunun rolü olduğu ve bunun Ca^{++} kanallarının bloke edilmesi durumunda da değişmediği belirtilmiştir.

Çalışmanın ikinci ve üçüncü grubunda denenen asetilkolin, bağırsaktaki muskarinik reseptörler üzerine güçlü bir uyarıcı etkiye sahip olup, *in vitro* koşullarda izole organ düzeneğinde bağırsak motilitesini değiştirerek

kasımlar doğurmakta (17), ayrıca bağırsakta emilimi azaltıp salgıyı artırmaktadır (24). Asetilkolin ile kurşunun etkileşimini ortaya koyan sonuçlar proksimal ve distal kolon açısından benzerlik göstermektedir. Her iki bağırsak parçasında da gözlemlenen, asetilkolin ile alınan cevapların kurşunun kasılım ve gevşemeye neden olan konsantrasyonlarının varlığında önem ifade edecek şekilde azalmasıdır. Bu azalışın kurşunun gevşemeye neden olan konsantrasyonunun varlığında çok büyük olup gevşemeyi gösteren bir negatiflikte olması kurşunla olan etkileşimi açısından ilginç bulunmuştur. Bu konuda elde edilen literatür bilgileri ile bu olayı yorumlamak kolay olmamaktadır. Ancak bir çalışmada (14), kurşunun yüksek konsantrasyonlarının *in vitro* koşullarda asetilkolinle kas hücresinde elde edilen kasılımı inhibe ettiği bildirilmektedir. Yine bu konuya ilişkin yapılan bir yorum da (19), akut kurşun zehirlenmelerinde otonom sinir sisteminin sempatik gangliyonlarının presinaptik uçlarından asetilkolin salınımının bozulduğu şeklindedir. Asetilkolinin hem emilimi azaltıp salgıyı artırması (24) ve hem de bağırsak tonusunu değiştirmesi (17) göz önüne alındığında, muskarinik reseptörler aracılığıyla etkisini gösteren bu transmitter maddenin kurşunla olan

etkileşiminin, ya kurşunun bu reseptörleri işgal etmesi ya da asetilkolinin kasılım yaratmasında önemli bir yeri olan kalsiyumun mekanizmasını bozmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bu mekanizmayı bozma şekillerinden birisi kurşunun, özellikle yüksek konsantrasyonlarda kalsiyumun bağlandığı yerleri inhibe etmesidir. Ayrıca sodyumun serbest olarak bulunduğu bir ortamda hücre zarında sodyum ve potasyumun yer değiştirmesini önleyerek kasılım için engelleyici bir etki yapabilmesi ve hücrede artan potasyumun kalsiyumun yer değiştirmesindeki dolaylı etki bu mekanizmanın diğer bir bozulmuş nedeni olabilecektir (25).

Sonuç olarak, kurşun düşük konsantrasyonlarda kobay distal ileumunda proksimal ileuma göre daha yüksek düzeyde kasılımlara, yüksek konsantrasyonda ise yine boyutu distal ileumda fazla olmak üzere gevşemelere neden olmuştur. Kurşunun bu etkileri asetilkolin varlığında distal ileumda azalış gösterirken proksimal ileumda ise önem ifade etmeyen artışlar tespit edilmiştir. Akut veya kronik kurşun zehirlenmelerinde görülen ishal, alınıp dozuna göre bağırsakta şekillenen tonus değişikliğinden kaynaklanabilecektir.

Kaynaklar

1. Rustam, H., Hamdi, D.: Methyl Mercury Poisoning in Iraq. *Brain*. 1974; 97: 499-510.
2. Kempinas, W.G., Pereira, C.M., Melo, W.R., Carvalho, L.: Pharmacological Reactivity of Rat Vas Deferens in Chronic and Subacute Lead Intoxication. *Clinic. Exp. Pharm. Physiol.* 1991; 33 (5): 461-463.
3. Robert, F.L.: Lead Poisoning Mechanisms. *Clin. Chem.* 1990; 36(11): 1870.
4. Herberg, S.: Biochemical, Subclinical and Chemical Responses to Lead and their Relation to Different Exposure Levels, as Indicated by Contraction of Lead in Blood. In: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals*. Ed. Nedberg, G.G. Elsevier, Nevyer/Amsterdam. 1976; 404-441.
5. Lerza, P., Ferro, D.: Contribution to the X-Ray Study of the Gastrointestinal Tract During Lead Poisoning. *Med. Lavaro.* 1958; 787-810.
6. Mungo, A., Sessa, G.: Radiological Picture of the Digestive Apparatus in Occupational Lead Poisoning. *Minerva Gastroenterol.* 1960; 6: 163-171.
7. Cory, S., Garman, R., Serdman, D.: Lead-Induced Crop Dysfunction in the Pigeon. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980; 52: 462-467.
8. Wapnir, R., Exeni, R.A., Mc Vicor, Liftshitz, I.: Experimental Lead Poisoning and Intestinal Transport of Glucose, Aminoacids and Sodium. *Pediatr. Res.* 1977; 11: 153-157.
9. Walsh, C.T., Harnet, K.M.: Inhibitory Effect of Lead Acetate and Contractility of Longitudinal Smooth Muscle from Rat Ileum. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986; 83: 62-68.
10. Karmakar, N., Anand, S.: Study of the Inhibitory Effect of Lead Acetate on Duodenal Contractility of Rat. *Clinic. Exp. Pharm. Physiol.* 1989; 16: 745-750.
11. Baker, E., Landrigan, P.J., Barbour, A.G., Cox, D.H.: Occupational Lead Poisoning in U.S: Clinical and Biochemical Findings Related to Blood Lead Levels. 1979; *Brit. J. Ind. Med.* 36: 314-322.
12. Beritic, T.: Lead Concentration Found in Human Blood in Association with Lead Colic. *Arch. Environ. Health.* 1971; 23: 289-291.
13. Sağmanlıgil, V.: İshalin Fizyopatolojisi: Bağırsakta Tonus ve İyon Transport Değişimleri. *Ankara.Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1995; 42(4): 419-425.
14. Kostail, K., Landeka, M.: The Action of Mercury Ions on the Release of Acetylcholine from Presynaptic Nerve Endings. *Experientia.* 1975; 31(7):19-20.

15. Üstünes, L.: İzole Organ Preparatları: I. Düz Kas Preparatları. Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları Dizisi II. 1993; 65-116.
16. Wrobel, J., Michalska, L.: The Effects of Verapamil on Intestinal Calcium Transport. *Eur. J. Pharm.* 1977; 45, 385-387.
17. Sağmanlıgil, V., İriadam, M., Şireli, M., Emre, B.: Asetilkolin ve PGF_{2α}'nın Kobay İnce Bağırsak Tonusu Üzerine Etkileri. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1995; 42 (4); 519-526.
18. Nasu, T., Suzuki, J., Shibata, H.: Tension Inhibitory Effects of Lead Ions and Lead Uptake in Ileal Longitudinal Muscle of the Guinea Pig. *Com. Biochem. Physiol.* 1993; 104(1); 91-95.
19. Chai, S., Webb, R.C.: Effect of Lead on Vascular Reactivity. *Environ. Health. Perspect.* 1988; 78; 85-89.
20. Sharp, D.S., Becker, C.E., Smith, A.H.: Chronic Low-Level Lead Exposure. Its Role in the Pathogenesis of Hypertension. *Med. Toxicol.* 1987; 2; 210-232.
21. Kopp, S.J., Perry, H.M., Glonek, T., Erlanger, M., Perry, E.F., Barany, M., D'Agrosa, L.S.: Cardiac Physiologic-Metabolic Changes after Chronic Low-Level Heavy Metal Feeding. *Am. J. Physiol.* 1980; 239; H22-H30.
22. Tomera, J.F., Harakal, C.: Mercury and Lead-Induced Contraction of Aortic Smooth Muscle *in vitro*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1986; 283; 295-302.
23. Webb, R.C., Winquist, R.J., Victory, W., Vander, A.J.: *In vivo* and *in vitro* Effects of Lead on Vascular Reactivity in Rats. *Am. J. Physiol.* 1981; 214; H211-216.
24. Young, A., Levin, R.J.: Diarrhoea, Famine and Malnutrition: Investigations Using a Rat Model: I. Ileal Hypersecretion Induced by Starvation. *Gut.* 1990; 31; 162-169.
25. Goodman, J., Hiat, R.B.: Chemical Factors Affecting Spontaneous Motility of the Small Intestine in the Rat. I. Sulphydryl Reactants. *Biochem. Pharmacol.* 1964; 13; 871-879.