

Adenozin ve solunumsal etkileri

Günfer Turgut

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Amaç: Bu makalede adenozin ve solunumun ayarlanmasında bir aracı olarak adenozinin muhtemel rolü kısaca özetlenmiştir. **Ana bulgular:** Normalde beyinde düşük konsantrasyonda bulunan bir pürin nükleoziti olan adenozin, nörotransmitterlerin salgılanmasını inhibe ederek sedasyon, lokomotor aktivitede azalma, antikonvulsan ve anksiyolitik etkiler gösterir. **Sonuç:** Hipoksi sonucunda adenozinin beyindeki konsantrasyonu artar ve bunun sonucu olarak adenozin solunumu azaltır.

Anahtar kelimeler: Adenozin, solunum, hipoksi

Adenosine and its respiratory effects

Objective: In this review adenosine and possible role of it as a mediator of the respiratory modulation are briefly summarized. **Major findings:** Adenosine, a purine nucleoside which is normally present in the brain in low concentration was shown to act predominantly by inhibiting neurotransmitter release and to produce sedation, decreased locomotor activity, anticonvulsant and anxiolytic effects. **Conclusion:** The concentration of adenosine within the brain increases as a result of hypoxia and consequently ventilation is decreased.

Key words: Adenosine, respiration, hypoxia

Genel Tıp Derg 1997;7(3):157-60.

Bir pürin nükleozidi olan adenozin, çeşitli dokularda ATP'nin enzimatik yıkımı sonucu endojen olarak teşekkül eden biyoaktif bir üründür, beyinde düşük konsantrasyonlarda bulunur (1). Adenozin beyinde etkisini esas olarak nörotransmitterlerin salgılanmasını inhibe ederek gösterir. Bu sayede sedasyon, lokomotor aktivitede azalma, antikonvulsan ve anksiyolitik etkiler meydana gelir (2). Ayrıca adenozin analoglarının presinaptik reseptörleri stimüle ederek adrenerjik ve kolinerjik iletiyi azalttıkları bulunmuştur (3).

Adenozin birçok dokuda ve organda oluşur, fakat hızlı transport ve metabolize olduğu için plazma konsantrasyonu düşüktür (4). Adenozin etkilerini primer olarak hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bu yüzden ekstraselüler konsantrasyonu etkilerinin büyüklüğü ile direkt ilişkilidir ve (birçok yollar vasıtasıyla) adenozin üretimi ve yıkımına bağlıdır (4). Adenozin devamlı olarak eritrositler, karaciğer, kalp, iskelet kasları ve endotel hücreleri

tarafından oluşturulur ve salgılanır (4).

Adenozin Reseptörleri

Adenilat siklaz üzerine etkilerine göre önceleri adenozin reseptörleri ikiye ayrılmıştır. Yüksek afiniteli ekstraselüler A_1 reseptörleri ile adenilat siklaz inhibe, düşük afiniteli ekstraselüler A_2 reseptörleriyle ise stimüle olmaktadır (5). Daha sonraları ekstraselüler adenozin A_2 reseptörleri de afinitelerine göre A_{2a} ve A_{2b} olarak ikiye ayrılmıştır. A_{2a} yüksek afiniteli, A_{2b} ise düşük afinitelidir (6). Ayrıca son yıllarda ksantine duyarlı adenozin A_3 reseptörlerinin varlığı da bildirilmiştir (7). Kalp dokusunda ve sinir sonlanmalarında bulunan A_3 adenozin reseptörlerinin adenilat siklazı bağlamadığı tespit edilmiştir (8). A_3 reseptörlerinin etkisine kalsiyum kanallarının aracılık ettiği de sanılmaktadır (8). En yeni adenozin reseptör sınıflandırması adenozin reseptör agonistlerinin etkisine ve adenozin antagonistlerinin affinitesine göre sırasıyla A_1 , A_{2a} , A_{2b} , ve A_3 reseptörleri şeklindedir (9). Ayrıca bu sınıflandırma dışında kalan, intraselüler P reseptörleri diye adlandırılan bir adenozin tanıma bölgesi daha vardır ve etkisi adenilat siklazı inhibe etme yönündedir (10). Bunlar P_1 pürinerjik reseptörlerinin tipleridir (P_2

Yazışma adresi: Öğr.Gör.Dr.Günfer Turgut, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 20200 Kınıklı/Denizli

pürinerjik reseptörler adenozeine değil, ATP'ye duyarlıdır) ve fosfodiesteraz inhibitörü olarak işlev gören presinaptik reseptörlerdir (11).

Adenozinin Etkileri

Adenozin presinaptik ve postsinaptik etkilere sahiptir. Presinaptik etkileri diğer nörotransmitterlerin açığa çıkışı ile ilgilidir. Bu modülatör etkisi ile adenozin, noradrenalin, asetilkolin, dopamin, serotonin, gama amino bütirik asit (GABA), aspartat ve glutamat salınımını inhibe eder (12). Bu etki metil ksantinler tarafından antagonize edilir (13). Postsinaptik etkileri ise hücre uyarılması üzerinedir (12). Presinaptik etkinlik, postsinaptik etkinlikten fazladır ve adenozinin depresör etkilerinden sorumludur (14).

Adenozin ve analogları ilk kez mikroiyofores ile sıçan beyin korteksine verildiğinde inhibisyon gözlenmiştir (15). Direkt beyin içine veya periferden verildiğinde ise spontan motor aktiviteyi azalttığı, güçlü sedatif etki yaptığı bildirilmiştir (14). Elektrofizyolojik çalışmalar adenozinin periferik ve santral sinir sisteminde daha çok presinaptik salınım üzerine etkili olduğunu ortaya koymuştur (16).

Adenozin beyinde arteriyel dilatasyon yapar (17). Beyin iskemisi sırasında bu maddenin hızla arttığı tespit edilmiştir (18). Aynı şekilde uzun süreli hipotansiyonda ve hipoksik solunum sırasında beyin adenozin konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (19,20).

Adenozinin inhibitör bir nörotransmitter olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (21). Adenozinin asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterlerin salgılanmasını inhibe etmeye (21) ilave olarak, postsinaptik membranın eksitatör nöromediyatörlere duyarlılığını azaltıcı etki de gösterdiği bildirilmiştir (11). Adenozinin bu duyarlılık azaltıcı etkisini postsinaptik membranın potasyum konduktansını artırarak meydana getirdiği saptanmıştır (11).

Adenozin ve türevlerinin uygulanmasının, genel olarak kafein ve teofilinin etkilerine zıt bir etki meydana getirdiği ve bu etkilerin nöronların spontan elektriksel aktivitesinin depresyonu, sinaptik iletinin ve nörotransmitter salınımının inhibisyonu şeklinde olduğu bildirilmiştir (22). Ayrıca adenozin türevlerinin lokomotor aktivitede doza bağlı bir azalma oluşturduğu, kafein ve teofilinin düşük dozlarının bu durumu ortadan kaldırdığı bulunmuştur (23). Çeşitli ksantin bileşiklerinin lokomotor aktiviteyi stimüle etmedeki gücü bir dereceye kadar bu maddelerin adenozin reseptörlerine olan afiniteleriyle ilgilidir (22).

Konjestif kalp yetmezliğinde de adenozinin yükselmiş serum düzeyleri ile nörohormonal değişiklikler meydana geldiği, bunun sonucu olarak noradrenalin ve ATP'nin artmış serbestleşmesi ile periferik sempatik sinir aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (24).

Adenozinin inaktivasyonu

Ekstraselüler sahaya salgılanan adenozinin fizyolojik ve farmakolojik etkileri kısa zamanda ortadan kalkar (25). Adenozin inaktivasyonundan sorumlu enzimler hücre içinde bulunduğu için, bu bileşiğin hücre içine taşınması gerekir ve bunun için de hücre membranında etkin bir taşıyıcı sistem fonksiyon görür. Deneysel bulgular, değişik dokularda adenozin uptakeinin kolaylaştırılmış difüzyon modeline uyduğunu göstermektedir (25).

Ekstraselüler mesafeden hücre içine geçen veya hücre içinde sentez edilen adenozin, hücre membranı ve sitoplazmada yer alan çeşitli enzimlerin ortak faaliyeti sonucunda süratle inaktif bir metabolit olan inozine yıkılmakta veya hücre dışına salgılanmaktadır (26). İnozin daha sonra hipoksantin ve ürik aside metabolize olur (4). Üretim ve yıkım arasındaki denge lokal seviyede düzenlenir (4).

Adenozin, metilksantinler tarafından yarışmalı olarak antagonize edilir (27). Teofilin, adenozin A₁ ve A₂ reseptörlerini nonselektif bir şekilde bloke eder (11).

Adenozinin solunuma etkisi

Hipoksik ortamda solunum ile adenozin konsantrasyonu arasında ilişki tespit edilmiştir (20). Arteriyel pO₂ 50 mmHg olacak şekilde hipoksik ortamda solutulan ratlarda beyin adenozin konsantrasyonu 2 kat, arteriyel pO₂ 30 mmHg olacak şekilde hipoksik ortamda solutulan ratlarda 7 kat artmaktadır (20). Adenozinin solunumun santral nöral kontrolünde rol oynayan asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterleri baskılayarak solunumda hipoksik baskılanma olarak adlandırılan bir azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (28). Ayrıca adenozinin metabolizmayı ve oksijen tüketimini de azaltarak, indirekt yolla solunum dakika ventilasyonunu azalttığı saptanmıştır (29). Dışarıdan ekstra olarak adenozin verilmesiyle gerek erişkin hayvanlarda gerekse yeni doğan hayvanlarda solunumsal azalma meydana getirilmiştir (30-33). Biz de araştırmamızda (34) intraserebroventriküler yoldan egzojen olarak sol lateral ventriküle adenozin uyguladığımızda hem kemoreseptörleri ve vagusları intakt hem de kemodenerve ve vagotomize erişkin kedilerde solunumda azalma meydana geldiğini saptadık. Bulgularımız solunumdaki bu azalmanın solunum

frekansında değişiklik olmaksızın solunum hacmindeki azalma sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Diğer bir araştırmada (10) benzer sonuçlar saptanmıştır. Yeni doğmuş ratlarda yapılan bir araştırmada (30) da adenozin analogu bir maddenin doza bağımlı olarak solunumda baskılanma oluşturduğu bildirilmiştir. Fetal hayvanlarda adenozinin solunumda azalma meydana getirdiği saptanmıştır (35,36).

Yaptığımız bir araştırmada (34) sol lateral ventriküle adenozin uygulandığında büyük ölçüde solunum hacmindeki azalmaya bağlı olarak solunum dakika hacminde azalma, aynı yere adenozin antagonisti teofilin uygulandığında ise solunum hacmindeki artışa bağlı olarak solunum dakika hacminde artma saptadık. Bu da bize adenozin uygulayarak saptadığımız solunumdaki azalmanın adenozine bağlı olduğunu bir kez daha gösterdi.

Adenozin sadece solunum dakika hacmini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda sedasyon, hipotoni ve uykuya yol ağar (37). Adenozin beyine değil de, intravenöz olarak periferik dolaşıma verildiğinde ise periferik kemoreseptörlerin stimölasyonuna yol ağarak solunumu artırır (38,39) ve taşıkardiye sebep olur (40). Oysa santral sinir sisteminin içine adenozin uygulandığında bradikardi gözlenir (41). Bu fark intravenöz uygulanan adenozinin santral sinir sistemine geçmemesi nedeniyledir (42).

Kaynaklar

1. Phillis JW, Wu PH. The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission. *Progr Neurobiol* 1981;16:187-239.
2. White PJ, Rose-Meyer RB, Hope W. Functional characterization of adenosine receptors in the nucleus tractus solitarius mediating hypotensive responses in the rat. *British J Pharm* 1996;117:305-8.
3. Londos C, Wolff T. Two distinct adenosine-sensitive sites on adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74:5482-6.
4. Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL. Clinical pharmacy and therapeutics, 5th edition. Maryland: Williams-Wilkins;1992.
5. Van Calcar D, Muller M, Hamprecht B. Adenosine regulates two different types of receptors, the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells. *J Neurochem* 1979;33:999-1005.
6. Daly JW, Buttslamb P, Padgett W. Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol Neurobiol* 1983;3:69-80.
7. Zhou QY, Li C, Olah ME, Johnson RA, Stiles GL, Civelli O. Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor: The adenosine A3 receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:7432.
8. Riberio JA, Sebastio AM. Adenosine receptors and calcium: Basis for proposing a third (A3) adenosine receptor. *Prog Neurobiol* 1986;26:179-209.
9. Collis MG, Hourani SMO. Adenosine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci Rev* 1993;14:360-6.

10. Eldridge FL, Millhorn DE, Kiley JP. Antagonism by theophylline of respiratory inhibition induced by adenosine. *J Appl Physiol* 1985;59:1428-33.
11. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 2. Cilt, 7. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1995.
12. Dunwiddie TV. The physiological roles of adenosine in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol* 1985;27:63-139.
13. Marangoz C. Merkez ve otonom sinir sisteminde pürinerjik ileti. *Doğa Bilim Derg* 1982;3:95-108.
14. Williams M. Purine receptors in mammalian tissues: Pharmacology and functional significance. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1987;27:315-45.
15. Phillis JW, Kostopoulos GK, Limacher JJ. Depression of corticospinal cells by various purines and pyrimidines. *Can J Physiol Pharmacol* 1974;52:1226-9.
16. Dunwiddie TV, Fredholm BB. Adenosine receptors mediating inhibitory electrophysiological responses in rat hippocampus are different from receptors mediating cAMP formation. *Naugny Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984;326:294-301.
17. Wahl M, Kushinsky W. The dilatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. *Pflugers Arch* 1976;362:55-9.
18. Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine production in the rat during 60 seconds of its chemia. *Circ Res* 1979;45:486-92.
19. Winn HR, Welsh JE, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. *Am J Physiol* 1980;239:636-41.
20. Winn HR, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol* 1981;241:235-42.
21. Eldridge FL, Millhorn DE, Kiley JP. Respiratory effect of a long-acting analog of adenosine. *Brain Res* 1984;301:273-80.
22. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system. Mechanism of action biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 1992;17:139-70.
23. Drury AN, Szent GA. The physiological activity of adenine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol* 1929;68:213-37.
24. Zhao XI, Sun XY, Edvinsson L, Hedner T, Erlinge D. Pre and postsynaptic changes for adenosine and purino receptors in congestive heart failure rats. In: Society for Neuroscience. 27th annual meeting. New Orleans;1997. p.25-30.
25. Küçükhüseyin C. The mode of the electrophysiological actions of adenosine in mammalian cardiac muscle and its interaction with theophylline and external calcium. *ÇÜ Tıp Fak Derg* 1979;4:127-36.
26. Schwabe U, Ebert R, Erbler HC. Adenosine release from isolated fat cells and its significance for the effects of hormones on cAMP levels and lipolysis. *Naugny Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1973;276:133.
27. Daly JW, Bruns RF, Snyder SH. Adenosine receptors in the central nervous system: Relationship to the central actions of methylxanthines. *Life Sci* 1981;28:2083-97.
28. Eldridge FL, Millhorn DE. Central regulation of respiration by endogenous neurotransmitters and neuromodulators. *Annu Rev Physiol* 1981;43:121-35.
29. Lagarranz H, Runold M, Yamamoto Y, Fredholm B. Adenosine: A putative mediator of the hypoxic ventilatory

- response of the neonate. In: Von Euler C, Lagererantz H, editors. Neurobiology of the control of breathing. New York: Raven press;1986. p.133-9.
30. Dong XW, Feldman JL. Modulation of inspiratory drive to phrenic motoneurons by presynaptic adenosine A1 receptors. *J Neurosci* 1995;15:3458-67.
 31. Koos BJ, Chao A, Doaney W. Adenosine stimulates breathing in fetal sheep with brain stem section. *J Appl Physiol* 1992;72:94-9.
 32. Koos BJ, Doaney W. Role of plasma adenosine in breathing responses to hypoxia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1991;16:81-5.
 33. Schmidt C, Bellingman MC, Richter DW. Adenosinergic modulation of respiratory neurones and hypoxic responses in the anaesthetized cat. *J Physiol* 1995;483:769-81.
 34. Turgut G. Solunumun adenosin ile inhibisyonunda hipoksi ve hiperkapniye solunumsal cevaplar (Doktora tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1997.
 35. Mentzer RM, Ely SW, Lashley RD, Mainwaring RD, Wright EM, Berne RM. Hormonal role of adenosine in maintaining patency of the ductus arteriosus in fetal lambs. *Ann Surg* 1985;202:223-30.
 36. Yoneyama Y, Power GG. Plasma adenosine and cardiovascular responses to dipyridamole in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1992;18:203-9.
 37. Runold M, Lagererantz H, Fredholm B B. Ventilatory effect of an adenosine analogue in unanaesthetized rabbit pups during development. *J Appl Physiol* 1986;61:1428-33.
 38. Biaggioni I, Olafsson B, Robertson RM, Hollister AS, Robertson D. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man: Evidence for chemoreceptor activation. *Circ Res* 1987;61:779-86.
 39. Watt AH, Reid PG, Stephens MR, Routledge PA. Adenosine-induced respiratory stimulation in man depends on site of infusion: Evidence for an action on the carotid body? *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:486-90.
 40. Biaggioni I, Onrot J, Hollister A, Robertson D. Cardiovascular effects of adenosine infusion in man and their modification by dipyridamole. *Life Sci* 1986;39:2229-36.
 41. Tseng CJ, Appalsamy M, Biaggioni I, Robertson D. Adenosine causes hypotension and bradycardia following injection into the rat. *Abstract Clin Res* 1987;35:382.
 42. Berne RM, Rubio R, Curnish RR. Release of adenosine from ischemic brain: Effect of cerebral vascular resistance and incorporation into cerebral adenosine nucleotides. *Circ Res* 1974;35:262-71.