

Kedide Adenozin ve Kafein'in Spinal Reflekslere Olan Etkileri

Dr. Mehmet BOŞNAK, Dr. Osman GENÇ,
Dr. Niyazi TAŞÇI

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

✓ Anestezili ve spinal kedilerde (n=10) purinerjik maddelerden adenozin ve metilksantinlerden purinerjik antagonist kafeinin, omurilik reflekslerine olan etkileri araştırıldı. Adenozin 1,2,3 mM/ml lokal, 0.75, 1.5, 2.25 mg/kg i.v. ve kafein 0.3, 1,2,3 mM/ml lokal 30,40,60,75 mg/kg i.v. olarak verildi. Sol arka ekstremitenin sinirleri elektriksel uyarılarla uyarıldı. Omuriliğin L5,6,7 ile S1,2 ön ve arka köklerinden kayıtlar alındı. Adenozinin lokal ve sistemik olarak uygulanmasında düşük dozlar (1 mM/ml; 0.75 mg/kg) monosinaptik refleksi etkilemedi, yüksek dozlar (3 mM/ml; 2.25 mg/kg) ise monosinaptik reflekslerde inhibisyona sebep oldu. Adenozinin sistemik dozları lokal dozlarından daha etkiliydi. Kafeinin düşük dozunun (30,40 mg/kg) çok az etkili olduğu, orta dozunun (60mg/kg) monosinaptik refleksi artırdığı gözlemlendi. Yüksek dozdaki kafein (75 mg/kg) ise denekte konvülsiyona neden oldu. Bu sonuçlar bize omurilikte P1-purinoseptörlerin olabileceğini ve refleks cevabın düzenlenmesinde purinerjik sistemin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kedi, Omurilik refleksleri, Monosinaptik refleks, Adenozin, Kafein.

Effects of Adenosine and Caffeine on Spinal Reflex in the Cat

✓ Effects of adenosine and caffeine, which is antagonist of purinergic substances were investigated in anaesthetized spinal cats (n=10), Adenosine 1,2,3 mM/ml local, 0.75, 1.5, 2.25 mg/kg i.v.; and caffeine 0.3,1,2,3 mM/ml local, 30,40,60,75 mg/kg i.v. were administered. Nerves of left hind limb were stimulated electrically. Recordings were made from dorsal and ventral roots of the L5,6,7 and S1,2. Local and systemic administration of low dosage adenosine (1 mM/ml; 0.75 mg/kg) did not affect monosynaptic reflex. However, high dosage of adenosine (3 mM/ml; 2.25 mg/kg) caused inhibition on monosynaptic reflex. Systemic dosages of adenosine were much more effective than local dosages. Low dosage of caffeine (30,40 mg/kg) had little effect on monosynaptic reflex, medium dosage of caffeine (60 mg/kg) increased the monosynaptic reflex. High dosage of caffeine (75 mg/kg) caused convulsion on the object. These results show the presence of P1-purinoseptors in the spinal cord and it may indicate that purinergic system may play a important role to regulate reflex respond.

Key words: Cat, Spinal cord reflexes, Monosynaptic reflex, Adenosine, Caffeine.

Spinal reflekslerin fizyolojisi ve farmakolojisini açıklamak için günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır (1,2,3,8). Monosinaptik refleks yayı; duyarları alan bir afferent nöronun doğrudan doğruya bir efferent nöron ile sinaps yapmasından meydana gelmiştir. Polisinaptik reflekslerde ise refleks yayında birden fazla ara nöron ve sinaps bulunmaktadır(4,5,6).

Purinerjik reseptörler P1 ve P2 olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır(2). Adenozin ve adenozin türevlerinin lokomotor aktivitede doza bağlı olarak bir azalma oluş-

turduğu, kafeinin düşük dozlarının da bu durumu ortadan kaldırdığı bulunmuştur(7).

Adenozin ve analogları ilk kez Phillis ve arkadaşları (1974) tarafından mikroyontofrez ile sıçan beyin korteksine verildiğinde inhibisyon gözlenmiştir. Purinerjik maddelerin beyindeki bu etkisine karşılık omurilik reflekslerine nasıl bir etki gösterebilir?

İşte sunulan bu çalışma purinerjik maddelerin omurilik refleksleri üzerine olan etkilerini araştırmak için gerçekleştirildi.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada her iki cinsten (1-3 kg, n=10) yetişkin melez kediler kullanıldı. Ketamin anestezisi (30 mg/kg, i.m.) altındaki deneğe trakeotomi yapıldı. Denek solunum pompasına bağlandı. Solunumun normal şekilde devam etmesi için solunum kasları pankuronyum bromür (0.08 mg/kg, i.m) verilerek devre dışı bırakıldı.

Kan basıncını kontrol etmek amacıyla karotis arterine tansiyon aletinin kanülü yerleştirildi. Ayrıca karotis venlerinden birisi de kimyasal madde vermek veya kan basıncına müdahale etmek için kanüle edildi.

Deneğin sol arka uyluk bölgesi açılarak N.tibialis'in gastroknemius ve soleus kasına giden dalları ile N.peroneus communis izole edildi. Deneğe L1-S2 arasında laminektomi yapıldı ve T1-T2 seviyesinde spinalize edildi.

L5,6,7 ile S1, 2 ön ve arka kökler distalden kesilerek uyarıcı ve kaydedici elektrodlarla osiloskoptan kayıtlar alındı.

İstatistiksel hesaplamalar Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi ile yapıldı.

BULGULAR

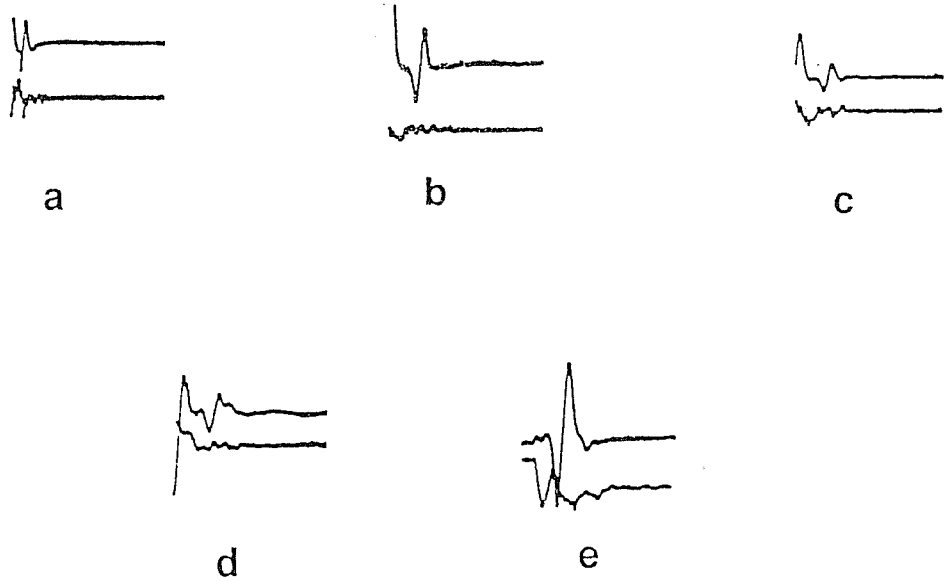
Adenozin ile kafeinin lokal ve sistemik etkileşimleri, istatistik bulguları aşağıdaki şekil ve tablolarda görülmektedir. Şekil 1a kontrol; b'de 40 mg/kg kafein ile refleks cevabın arttığı; c'de 0.75 mg/kg ve d'de 2.25 mg/kg adenozin ile refleks cevabın inhibe edildiği; e'de ise 75 mg/kg kafein ile refleks cevabın daha da arttığı görülmektedir.

Şekil 2a'da adenozinin artan dozları refleksleri inhibe etmektedir. Latenslerde bir miktar uzama görülmektedir; b'de ise kafeinin artan dozu refleksleri artırmış ve latensleri de kısaltmıştır.

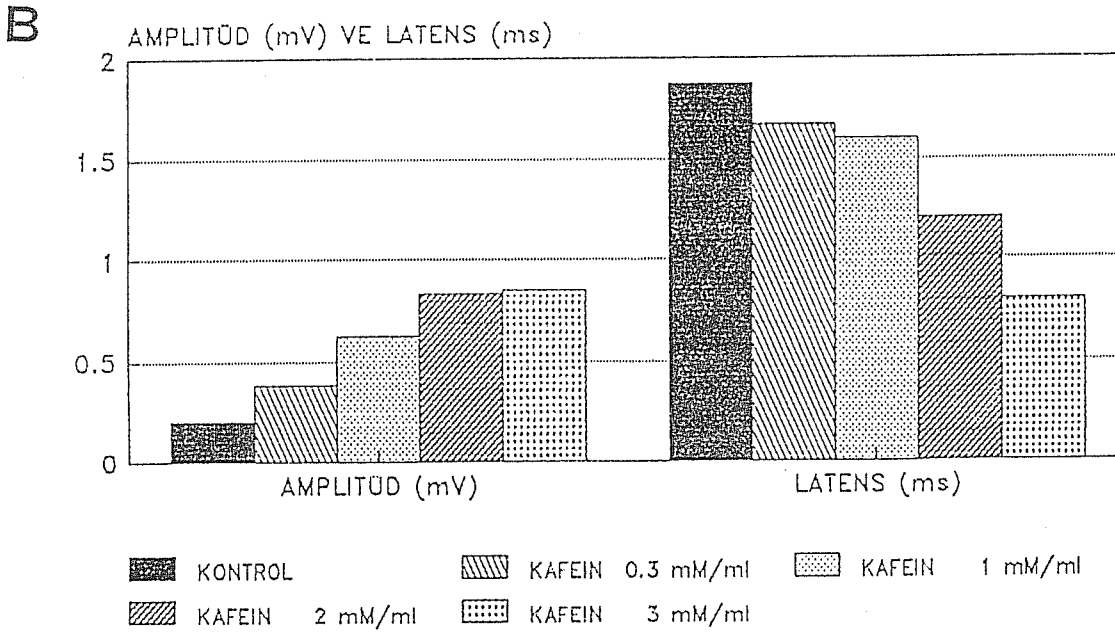
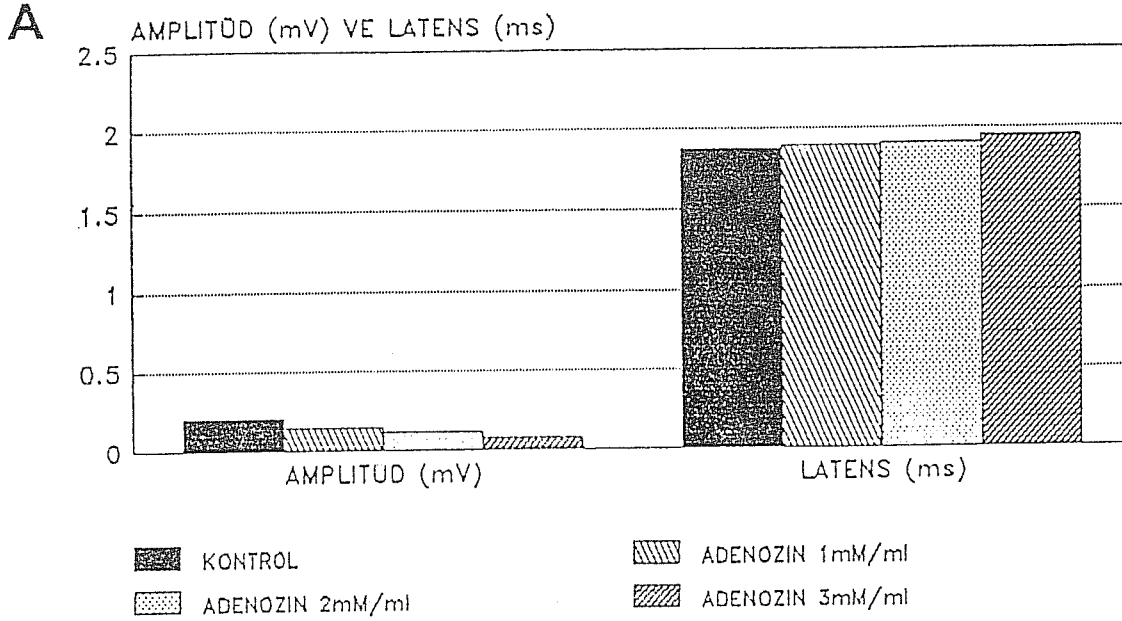
Şekil 3a'da adenozinin sistemik dozlarının lokal dozlara göre amplitüdüleri daha çok düşürdüğü, latens sürelerini ise uzattığı görülmektedir; b'de kafeinin artan dozlarına bağlı olarak amplitüdüleri artmış, latensler ise kısaltmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

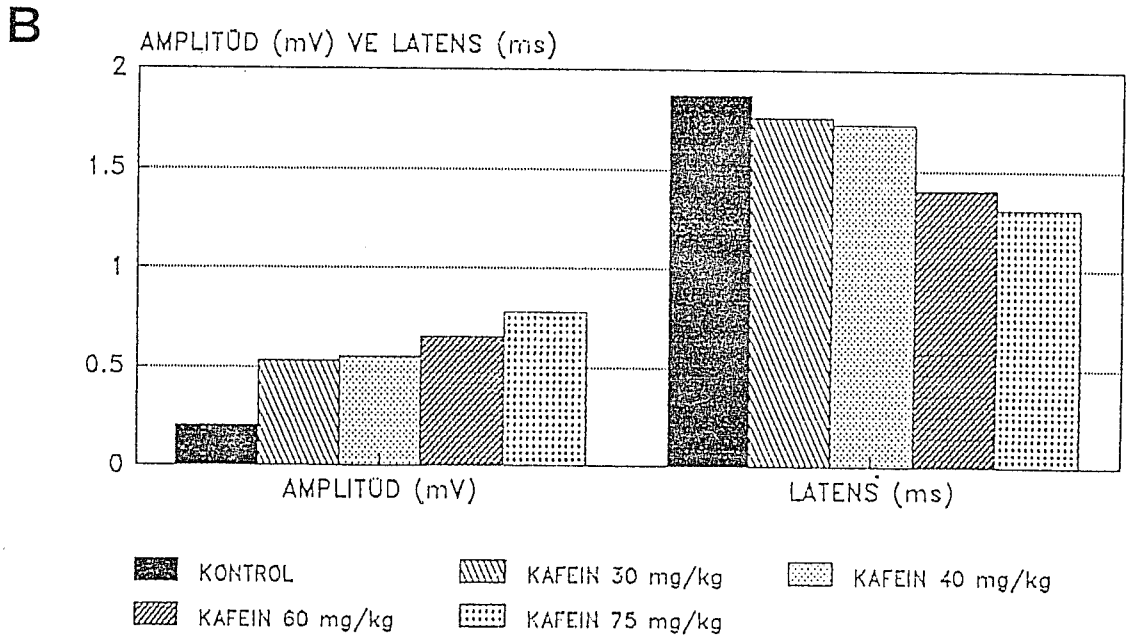
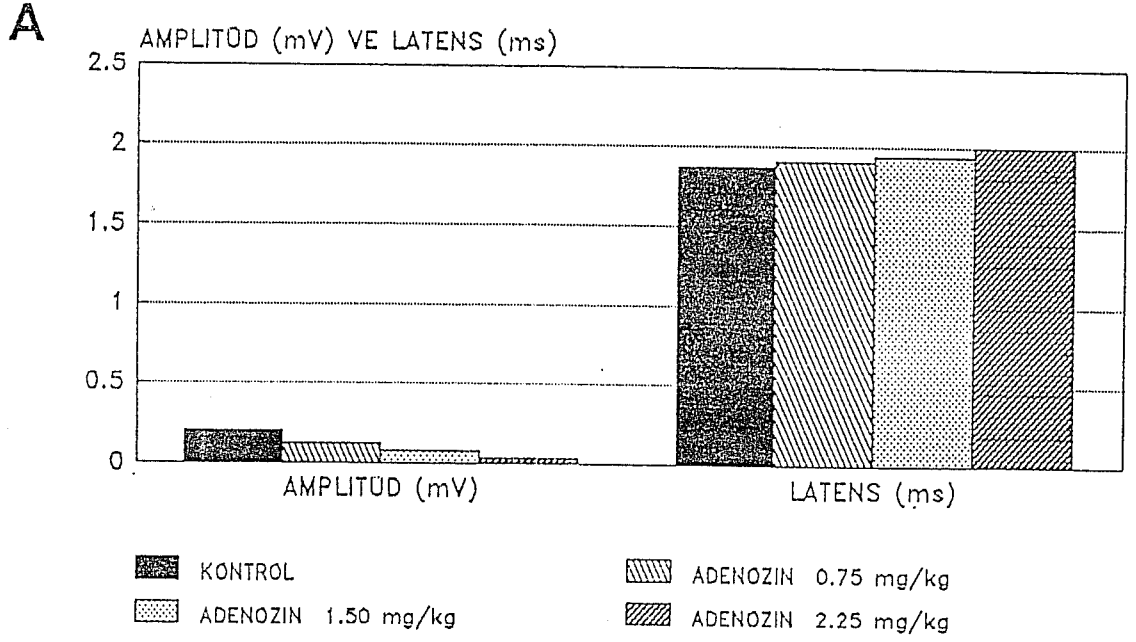
Yaptığımız deneylerin sonucunda Philis ve arkadaşlarının⁽⁹⁾ beyin korteksinde elde ettikleri sonuca uygun olarak adenozinin omurilik reflekslerini inhibe ettiğini gördük (Şekil 1,2,3).



Şekil-1 : L7 ön kökten maksimal uyarılarla alınan kayıtlar (A,B,C,D,E) görülmektedir. Üst trase refleks cevabı, alt trase ise nöron arka kök potansiyelini göstermektedir. a: Kontrol.; b: 40 mg/kg kafein; c: 0.75 mg/kg adenozin; d: 2.25 mg/kg adenozin; e: 75 mg/kg kafein.



Şekil-2 : A ve B. Lokal olarak uygulanan adenozinin (A) ve kafeinin (B) refleks cevap amplitüdünü ile latense olan etkileri.



Şekil-3 : A ve B. Sistemik olarak uygulanan adenosin (A) ve kafeinin (B) refleks cevap amplitüdünü ile latense olan etkileri.

Tablo-I : Lokal Adenozin Dozlarına Bağlı Olarak Elde Edilen Amplitüd ve Latens Değerleri

	<u>Amplitüd (mV)</u>	<u>Latens (ms)</u>
Kontrol	0.26 ± 0.04 *	1.69 ± 0.6 *
1 mM/ml	0.14 ± 0.06 *	1.89 ± 0.45 *
2 mM/ml	0.11 ± 0.085 *	1.92 ± 0.26 *
3 mM/ml	0.07 ± 0.006 *	1.95 ± 0.36 *

* p>0.05 Ort.±SEM

Tablo-II : Lokal Kafein Dozlarına Bağlı Olarak Elde Edilen Amplitüd ve Latens Değerleri

	<u>Amplitüd (mV)</u>	<u>Latens (ms)</u>
Kontrol	0.076 ± 0.0071 *	2.00 ± 0.00 *
0.3 mM/ml	0.40 ± 0.05 *	1.67 ± 0.00 *
1.0 mM/ml	0.62 ± 0.04 *	1.6 ± 0.5 *
2.0 mM/ml	0.83 ± 0.03 *	1.2 ± 0.00 *
3.0 mM/ml	0.85 ± 0.06 *	1.83 ± 0.26 *

* p<0.05 Ort.±SEM

Tablo-III : Sistemik Adenozin Dozlarına Bağlı Olarak Elde Edilen Amplitüd ve Latens Değerleri

	<u>Amplitüd (mV)</u>	<u>Latens (ms)</u>
Kontrol	0.40 ± 0.032 *	2.10 ± 0.45 **
0.75 mg/kg	0.12 ± 0.06 *	1.99 ± 0.56 **
1.50 mg/kg	0.80 ± 0.055 *	1.94 ± 0.3 **
2.25 mg/kg	0.03 ± 0.01 *	2.00 ± 0.00 **

* p<0.05 **p>0.05 Ort.±SEM

Tablo-IV : Sistemik Kafein Dozlarına Bağlı Olarak Elde Edilen Amplitüd ve Latens Değerleri

	<u>Amplitüd (mV)</u>	<u>Latens (ms)</u>
Kontrol	0.25 ± 0.021 *	1.71 ± 0.4 **
30 mg/kg	0.53 ± 0.05 *	1.76 ± 0.2 **
40 mg/kg	0.55 ± 0.03 *	1.73 ± 0.15 **
60 mg/kg	0.65 ± 0.04 *	1.40 ± 0.3 **
75 mg/kg	0.78 ± 0.02 *	1.30 ± 0.2 **

* p<0.05 **p>0.05 Ort.±SEM

Adenozinin refleks amplitüdlerini azaltıcı yöndeki etkisi Londos ve arkadaşlarının⁽⁷⁾ görüşü ile uygunluk göstermektedir. Bu durum bize adenozinin omurilikte de fonksiyonel bir nöromodülatör olarak görev yaptığını düşündürmektedir.

Uyguladığımız metilksantinlerden kafeinin; omurilik reflekslerine etkisi de, bu maddelerin beyin korteksine olan etkilerine benzemektedir. Metilksantinlerin bu genel özelliğine paralel olarak uygulanan kafeinin monosinaptik refleksleri ve bununla birlikte polisınaptik refleksleri de artırdığı; bu artışta kafeinin orta (60 mg/kg) ve yüksek (75 mg/kg) dozunun daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Lokal ve sistemik adenozin-kafein grupları ile kontrol grubunun, amplitüd ve latens yönünden karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistikî sonuçlar da bu durumu desteklemektedir (Tablo 1,2,3,4).

Genel bir değerlendirme yaptığımızda gerek kafeinin gerekse adenozinin düşük dozlarının refleks cevap üzerinde çok az etkili olduğu, yüksek dozlarının ise uyarı eşiklerini etkilediği görülmüştür. Latensler adenozin tarafından uzatılmış, kafein tarafından ise kısaltılmıştır.

Bu bilgiler ve sonuçlar omurilik reflekslerini inhibe eden adenozinin bu etkisini purinoseptörlerin P1 grubunun A1 alt sınıfı üzerinden gerçekleştirdiğini gösteriyorsa da; ileride yapılacak çalışmaların diğer elektrofizyolojik metodlarla desteklenmesi gerekir.

Geliş Tarihi: 31.12.1993

Yayına Kabul Tarihi: 14.02.1994

KAYNAKLAR

1. Barbeau, H, Rossignal S., Recovery of locomotion after chronic spinalisation in the adult cat. Brain Research 1987; 412:84-95.

2. Burnstock, G., A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In Straub RW, Bolis L (eds). InCell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach. New York, Raven Press, 1978; 107-118.

3. Chen, DF, Bianchetti, M., Wiesendanger, M., The adrenergic agonist tizanidine has differential effects on flexor reflexes of intact and spinalized rat. Neuroscience 1987; 23:641-647.

4. Dunwiddie, TV., The physiological role of adenosine in the central nervous system. International Review of Neurobiology 1985; 27:63-139.

5. Ganong, WF, Review of Medical Physiology. Fifteenth ed. New Jersey, Appleton and Lange, 1991; 100-107.

6. Gordon, J., Ghez, C., Muscle Receptors and Spinal Reflexes The Stretch Reflex: Muscle spindles are sensitive to muscle stretch. In: Kandel, E.R., Schwatz, J.H., Jessell, T.M. (Eds.). Principles of Neural Science. New York, Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1991; 564-580.

7. Londos, C., Cooper, DMF, Wolff, J., Two distinct adenosine-sensitive sites on adenylate cyclase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980; 77:2551-2554.

8. Maitra, KK, Seth, P., Ross, HG, Thewissen, M., Ganguly, DK, Presynaptic dopaminergic inhibition of the spinal reflex in rats. Brain Research Bulletin. 1992; 28:817-819.

9. Phillis, JW, Kostopoulos, GK, Limacher, JJ, Depression of corticospinal cells by various purines and pyrimidines. Can.J.Physiol.Pharmacol. 1974; 52:1226-1229.