






Şizofreni ve Adenozin Reseptörleri

Schizophrenia and Adenosine Receptors

Kübra Akıllıoğlu¹ , Zehra Çiçek¹ , Meltem Dönmez¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic neuropsychiatric disease, with a prevalence of about 1% in the population has no definite treatment. The pathophysiology of schizophrenia, which causes deterioration in the cognitive and emotional functions that adversely affect the daily life of person, has not yet been elucidated. Adenosine acts as an endogenous neuromodulator that affects many functions in the central nervous system. In recent years it has been suggested that adenosine and its receptors, which function as neuromodulators in the central nervous system, may play a role in the pathophysiology of schizophrenia. In our review, we examined the neuromodulator function of adenosine and its receptors in schizophrenia in the light of recent literature.

Keywords: Adenosine, NMDA, schizophrenia

ÖZET

Şizofreni hastalığı toplumda yaklaşık %1 oranında görülmekle birlikte kesin tedavisi olmayan, kronik nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Kişinin günlük yaşamını olumsuz etkileyen bilişsel ve duygusal işlevlerde bozulmaya neden olan şizofreninin fizyopatolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Adenozin, merkezi sinir sisteminde birçok fonksiyonu etkileyen endojen bir nöromodülatör olarak rol oynamaktadır. Son yıllarda ise merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak işlev gören adenozin ve reseptörlerinin şizofreni fizyopatolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Biz de derlememizde şizofrenide adenozin ve reseptörlerinin nöromodülatör işlevini son literatür bilgileri ışığında inceledik.

Anahtar Kelimeler: Adenozin, NMDA, şizofreni

Giriş

Şizofreni hastalığı toplumda yaklaşık %1 oranında görülmekle birlikte kesin tedavisi olmayan kronik nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Kişinin günlük yaşamını olumsuz etkileyen bilişsel ve duygusal işlevlerde bozulmaya neden olan şizofreninin fizyopatolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Şizofreni günümüzde genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan nörogelişimsel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Şizofreni fizyopatolojisinde bazı hipotezler öne sürülmekle birlikte hiçbirisi şizofrenide ortaya çıkan negatif ve pozitif semptomları tam olarak açıklayamamaktadır.

Şizofrenide 1950'li yıllarda ilk olarak ortaya atılan dopaminerjik sistem hipotezinin ardından, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör hipofonksiyon hipotezi, serotonerjik sistem hipotezi gibi bazı görüşler ortaya atılmıştır. Şizofreni tedavisinde dopamin reseptör antagonistlerinin kullanımı ile şizofrenideki pozitif semptomlar azaltılırken negatif semptomlar değişmemektedir. NMDA reseptör hipofonksiyon hipotezi için ise güncel tedavi edici bir ajan henüz bulunmamaktadır. NMDA reseptör agonistleri olası eksitotoksiste etkileri nedeniyle direkt olarak kullanılamamaktadır. Glutamaterjik iletimi artırabilmek için allosterik ya da diğer nöromodülatörler üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır. Bunlardan biriside glisin geri alımını inhibe etmek için glisin taşıyıcıları (glisin transporter-1, GlyT1) üzerinde yapılan araştırmalardır¹. Bütün bu çalışmalar devam ederken dopaminerjik sistem ve glutamaterjik sistemin her ikisini de düzenleyecek ve bu iki sistemin arasında dengenin sağlanmasına yardım edecek bir nöromodülatör olarak adenozin üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Son yıllarda ise merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak işlev gören adenozin ve reseptörlerinin şizofreni fizyopatolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir². Merkezi sinir sisteminde klasik bir nörotransmitter olarak tanımlanmayan fakat nörotransmitter sistemleri üzerinde



düzenleyici işleve sahip olan adenozinin dört tip reseptörü bulunmaktadır. Adenozin, G protein eşlenik olan A₁, A_{2A}, A_{2B} ve A₃ reseptörleri aracılığı ile fizyolojik işlevlerini ve bazı patolojik durumlarda ortaya çıkan etkilerini göstermektedir. Adenozinin şizofreni fizyopatolojisindeki yeri ilk olarak A_{2A} reseptör agonistlerinin tedavi amacıyla kullanımını sırasında antidopaminerjik etkilerinin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır³.

Biz de derlememizde şizofreni fizyopatolojisine kısaca değindikten sonra, adenozin ve reseptörlerinin nöromodülatör işlevi ve olası şizofreni fizyopatolojisindeki önemine dair son literatür araştırmalarını inceledik.

Şizofreni

Şizofrenide uzun yıllardır bilinen dopaminerjik sistem hipotezinde, mezolimbik yolakta dopaminerjik aktivite artışı bulunurken mezokortikal yolakta dopaminerjik aktivitede azalma görülmektedir. Bu hipotezde dopaminin neden bir yolakta fazla diğerinde daha az olduğu konusunda çeşitli tartışmalar sürerken 1995 yılında Olney ve Farber'in normal sağlıklı kişilerde ketamin ve fensiklidin gibi yarışmasız N-metil-D-aspartat (NMDA) blokörlerinin psikomimetik etkilere neden olduğunu göstermeleri ile NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezi ortaya çıkmıştır⁴. Son 20 yıldır yapılan çalışmalarda da beyinde eksitator nörotransmitter olarak işlev gören glutamatın NMDA reseptörlerinin azalmış fonksiyonunun şizofreninin gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir⁵. Bu hipoteze göre, kortikal NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu, ventral tegmental alana projekte olan glutamaterjik nöronlarda sinaps yapan inhibitör gama-amino-bütirik asit (GABA)erjik ara nöronların inhibisyonunu azaltmaktadır. Sonuçta ventral tegmental alandan limbik sisteme projekte olan mezolimbik dopaminerjik nöronlar üzerindeki disinhibisyon N. akkumbensteki dopaminerjik sistem aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca, disinhibisyon ile aşırı glutamat salınımına neden olan bu yolak ventral tegmental alanda bulunan GABAerjik ara nöronlarda sinaps yapar ve bu ara nöronlar ise dorsolateral ve ventromediyal prefrontal kortekse projekte olan mezokortikal dopaminerjik nöronlardaki aktivitenin azalmasına neden olur⁶.

Şizofreni hastalarında NMDA hipofonksiyon hipotezi ile uyumlu olarak postmortem yapılan araştırmalarda NMDA reseptörlerinin alt grup ekspresyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir⁷. Kortikal GABA ara nöronlarındaki NMDA reseptörlerinin fonksiyonunda azalma, kortikal ağ sinyallerinde değişikliğe neden olarak bilişsel işlevleri bozmaktadır^{8,9}. Serotonerjik sistem hipotezi ise dorsal rafe nükleusunda aşırı serotonin aktivitesinin kortikal nöronlarda fonksiyonları bozduğu ile ilgilidir¹⁰. Prefrontal korteks piramidal nöronlarındaki serotonerjik nöronlar ve NMDA reseptörleri arasında karşılıklı fonksiyonel bir ilişkinin bulunduğu ve bu ilişkide meydana gelen bir bozukluğun şizofreni gelişimi için alternatif bir yol olduğu bildirilmektedir¹¹. Son yıllarda ise merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak işlev gören adenozin ve reseptörlerinin şizofreni fizyopatolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir².

Adenozin ve Reseptörleri

Adenozin, yeterli düzeyde adenozin monofosfat (AMP) varlığında AMP selektif 5'nükleotidaz enzimi tarafından oluşmakta ve bu durum başlıca yeterli düzeyde AMP varlığı ile kontrol edilmektedir. Bu nedenle adenozin trifosfat (ATP) sentez ve yıkımı arasındaki oran adenozin oluşumunu etkileyen önemli bir faktördür. Yani hücrede metabolize edilebilen substrat miktarı ve enerji kullanımı arasındaki denge ile adenozin oluşumu belirlenmektedir. Hücre içinde sitoplazmik 5'nükleotidaz enzimi ya da S-adenozil homosisteinin hidrolizi ile adenozin sentezlenmektedir¹². Hücre içi adenozin, adenozin kinaz tarafından AMP'ye ya da adenozin deaminaz tarafından inozine dönüştürülmektedir. Adenozin kinazın hücre içindeki düzeyi hücre içi adenozin seviyesinin düşük tutulmasını sağlayacak kadar yüksektir¹³. Bu nedenle normal şartlar altında adenozin hücre dışından Na⁺ bağımlı taşıyıcılar ile hücre içine taşınır. İskemi, hipoksi, uzamış elektriksel uyarı gibi durumlar enerji gereksinimi ve ATP hidrolizini artırır. Hücre içinde adenozin seviyesinin artması ile taşıyıcılar hücre dışına nükleozidin taşınması sağlar. Normal şartlarda ise hücre içi ve dışı adenozin düzeyi taşıyıcılar ile dengede tutulmaktadır. Hücre dışındaki adenozin genel olarak ATP gibi adenozin nükleotidlerinin ekto-nükleotidaz enzimi ile defosforilasyon sonucu oluşturulmaktadır. Hücre dışında ATP'nin adenozin ve diğer metabolitlere dönüşümü oldukça hızlıdır. Bir nöronun transmitter ya da hücreler arası bir sinyali olarak ATP salındığında hücre dışı adenozin için kaynak oluşturabilmektedir¹⁴. Hücre dışında AMP hidrolizinin çeşitli ajanlarla engellenmesine rağmen adenozin salınım oranının

değişmemesi hücre dışı adenozin kaynağından ziyade hücre içi adenozin oluşumunun daha önemli olduğunu göstermektedir¹⁵. Ancak hücre dışı adenozin kaynağının bazı durumlarda ve lokalizasyonlarda önemli olduğu ileri sürülmektedir.

Adenozin, merkezi sinir sisteminde birçok fonksiyonu etkileyen endojen bir nöromodülatör olarak rol oynamaktadır. Sinaptik veziküllerde depolanmadığı, aksiyon potansiyeline cevap olarak veziküllerden salınmadığı ve sinapslarda tek yönlü iletiye katılmadığı için beyinde klasik bir nörotransmitter olarak kabul edilmemektedir. Artan iş yükü, stres gibi enerji kullanımının arttığı durumlar ile adenozin üretimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır¹⁶. Enerji tüketimi ve üretimi arasındaki dengenin bozulması durumunda adenozin düzeyi artabilir. Adenozin reseptörleri sinaptik plastisite, bilişsel fonksiyonlar, uyku ve motor fonksiyonların nöromodülasyonu ve homeostazisine kadar geniş bir yelpazede beyin fonksiyonlarına katkıda bulunmaktadır¹⁷. Özellikle glutamat, GABA, dopamin ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını düzenlemektedir¹⁸. Adenozin reseptörlerinin beyinde fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesi yanında nörodejeneratif hastalıklar, iskemireperfüzyon, nöroinflamasyon gibi patolojik olaylarda da rol oynadığı bilinmektedir^{19,20}. Beyinde endojen adenozin düzeyi fizyolojik koşullarda tahmini 20-200 nM düzeyinde bulunmuştur²¹. Adenozinin etkisi, belirli bir hücre tipi veya beynin belirli bir bölgesindeki adenozin reseptör alt tiplerinin ekspresyon düzeyinin yanı sıra adenozin seviyesine de bağlıdır. Hücre dışındaki adenozin fizyolojik ve patolojik etkilerini şimdiye kadar tanımlanmış A_1 , A_{2A} , A_{2B} ve A_3 olmak üzere dört tip reseptörü aracılığı ile göstermektedir²². Adenozin reseptörlerinin alt tipleri farklı dokularda dağılım göstermekle birlikte farmakolojik özellikleri, bağlandıkları G proteinleri ve aktive ettikleri sinyal yolları birbirinden farklıdır²³. A_1 ve A_3 reseptörleri G proteinlerinin G_i ailesine eşleniktirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarından iyon akımını azaltıp, K^+ kanallarından geçişi artırmakta ve cAMP oluşumunu inhibe etmektedir. A_{2A} reseptörleri G_s ailesine (striatumdaki nöronlarda G_{olif}) eşlenik iken, A_{2B} reseptörleri G_s , G_q ve G_{12} gibi farklı birçok G proteinle eşlenik olabilir. Adenozin reseptör alt tiplerinin farklı G proteinlerle eşlenik olması bu reseptörlerin fizyolojik ve patolojik etkilerindeki çeşitliliği açıklayabilmektedir.

A_1 reseptörleri beyinde yaygın olarak dağılmakla birlikte yoğun olarak hipokampus, serebral korteks, serebellar korteks ve talamusta bazı çekirdeklerde (kaudat-putamen ve N. akkumbens) bulunmaktadır²⁴. Beyinde presinaptik ve postsinaptik olarak A_1 reseptörleri yerleşmektedir²⁵. Neredeyse tüm nöron tiplerinde A_1 reseptörlerinin transmitter salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir²⁶. Multipl skleroz (MS) hastalarında periferik kanda mononükleer hücrelerde ve beyinde CD45 pozitif glial hücrelerde A_1 reseptör ekspresyonunun azaldığı bildirilmektedir²⁷.

A_{2A} reseptörleri olfaktor tüberkülün yanı sıra dorsal ve ventral striatumda yüksek oranda eksprese edilmiştir^{28,29}. Striatopallidal GABAerjik nöronlarda sinaptik ve ekstrasinaptik olarak yaygın dağılımı bulunmaktadır³⁰. Striatum dışında ise daha düşük düzeyde hipokampus ve serebral kortekste gösterilmiştir³¹. Striatumda özellikle postsinaptik nöronlarda lokalize iken hipokampusta ve kortikostriatal nöronlarda ise presinaptik olarak lokalize olmaktadır³². A_1 reseptörleri ile birlikte presinaptik olarak striatumda glutamaterjik nöronlarda yerleşimi gösterilmektedir³³. İmmün sistem hücreleri ve glial hücrelerde A_{2A} reseptörlerinin beyin hasarlanmaları ve inflamatuvar sinyaller ile uyarılması, lokal IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve adenozin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu durum ise beyinde nöroinflamatuvar cevabın lokal kontrolü olarak düşünülmekte ve ileri beslemeli mekanizmanın önemli bir parçası olduğu bildirilmektedir.

Beyinde A_{2B} ve A_3 reseptörleri düşük oranda eksprese edilmiştir ve bu konuda da çok az bilgi bulunmaktadır³⁴. A_3 reseptörleri ve A_{2B} reseptörlerinin adenozone affinitesi çok düşüktür. Yani normal koşullar altında kafein bu reseptörlerin blokajı ile etkisini göstermemektedir. Oysa normal koşullarda A_1 ve A_{2A} reseptörleri kafeine yüksek affinite ile bağlanmakta nanomolar düzeyde de adenozin etkisini göstermektedir^{13,35}. Bu nedenle normal koşullarda kafenin etkisini A_1 ve A_{2A} reseptörleri aracılığı ile gösterdiği ileri sürülmektedir³⁶. A_{2B} reseptörlerinin G proteinleri ile fosofolipaz C'nin aktivasyonuna neden olarak hücre içi Ca^{2+} düzeyini artırdığı gösterilmiştir³⁷. Bu reseptör alt tipi adenozinin mikromolar düzeylerinde aktive olabilmektedir ki bu durum ise ancak patolojik koşullarda ortaya çıkmaktadır³⁸. Son yapılan bir çalışmada A_{2A} ve A_{2B} reseptörlerinin heteroreseptör kompleksi oluşturduğu bildirilmiştir³⁹. A_{2B}

reseptör protomerinin A_{2A} reseptör protomerinin işlevini yapısal olarak inhibe ettiği ileri sürülmüştür. Bu durumun yeni tedavi seçenekleri açısından göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

A_3 reseptörleri hipokampal nöronlarda eksprese edilmiştir⁴⁰. Bu reseptörler G_i ile eşlenik oldukları için adenil siklaz aktivitesini inhibe ederken fosfolipaz C'yi aktive etmektedirler²³. Hipokampustaki A_3 reseptör aktivasyonunun iskemi ve epilepsi de nöroprotektif özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir^{41,42}. Ayrıca bu reseptör aktivasyonunun analjezik etkilerinin gösterilmesi bu reseptörlere olan ilginin artmasına neden olmaktadır⁴³.

Adenozin ve nörotransmitter sistemleri arasındaki ilişki

I. Adenozin ve Glutamat

Adenozin, glutamaterjik sistemde özel bir düzenlemeye sahiptir. Özellikle hipokampusta eksitator iletimin presinaptik olarak adenozin tarafından inhibe edildiği yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir⁴⁴. Sinapslarda özellikle glutamaterjik sinapslarda A_1 ve A_{2A} reseptörleri yaygın olarak bulunmaktadır³². Kortikal ve striatal bölgelerdeki glutamaterjik sistemde A_1 ve A_{2A} reseptörleri birbirine zıt etki göstermektedir⁴⁵. A_1 reseptörleri bu bölgelerdeki glutamat salınımını inhibe ederken A_{2A} reseptörleri uyarmaktadır. Bu iki reseptörün birlikte çalışması kortikal ağda bilginin kodlanmasını düzenlemektedir. Glutamaterjik sistemin düzenlenmesi haricinde adenozin reseptörleri sinaptotoksositeye karşı koruyucu olarak görev yapmaktadır⁴⁶. Diğer taraftan A_{2A} reseptörleri sinaptik hasarlanma ile yakından ilişkilidir³². Beyin hasarlanmalarında A_{2A} reseptörlerinin upregülasyonu olmakta ve A_{2A} reseptörlerinin blokajı ile sinaptik hasarlanma önlenebilmektedir⁴⁷. Bu durum şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklara ve farklı nörodejeneratif hastalıklara karşı A_{2A} reseptör antagonistlerini potansiyel nöroprotektif hale getirmektedir^{48,49}.

Hipokampusta A_{2A} ve mGluR5 reseptörleri arasında fonksiyonel bir ilişki olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle bu iki reseptörün birlikte lokalize olduğu ve NMDA aracılı sinyal iletimini sinerjik olarak düzenledikleri ileri sürülmektedir^{32,50}. Elektrofizyolojik çalışmalarda mGluR5 reseptörlerinin hipokampusta NMDA reseptörlerinin uzun süreli potansiyasyonunda (LTP) iyon akışını ve NMDA reseptör sayısını artırdığı gösterilmiştir⁵¹. Hipokampusta adenozin reseptörlerinin, mGluR5 reseptörlerinin NMDA reseptör subüniti olan NR2B'nin fosforilasyonuna izin verdiği ileri sürülmektedir. Fosforile olan NR2B subüniti sayesinde postsinaptik membran yüzeyinde bulunan ve NR2B subüniti içeren NMDA reseptörlerinin internalizasyonu engellenmekte ve NMDA reseptörleri aracılığı ile gerçekleşen iyon akımı artmaktadır⁵².

II. Adenozin ve Dopamin

Dopaminden zengin beyin bölgeleri olarak bilinen bazal gangliyonlarda A_{2A} reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu gösterilmesi duygu durum bozukluklarında adenozinin düzenleyici rolüne dikkati çekmiştir⁵³. Çalışmaların bir kısmında adenozin reseptörlerinin dopamin salınımını kontrol ettiği ileri sürülmekle beraber çalışmaların birçoğu dopaminerjik sistem ve adenozin sistemi arasında reseptör-reseptör etkileşimi üzerinde odaklanmaktadır^{54,55}. Direkt reseptör-reseptör etkileşimi önerisinde membran düzeyinde reseptörlerin etkileştiği ve hücre içi sinyal yollarının etkileşimine neden olduğu ileri sürülmüştür⁵⁶. Davranış çalışmalarında beyinde bu reseptör-reseptör etkileşiminin antagonistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir^{57,58}. Bir çalışmada striatal membranda A_{2A} reseptör agonisti CGS21680'nin dopamin 2 (D2) reseptör agonistinin reseptöre afinitesini azalttığı bildirilmiştir⁵⁹. Başka bir çalışmada A_{2A} reseptör yokluğunda D2 reseptörlerinde desensitizasyonun arttığı rapor edilmiştir⁶⁰. Çalışmaların çoğu A_{2A} reseptörleri ve D2 reseptörleri arasında çift yönlü bir etkileşim olduğunu göstermektedir. A_{2A} reseptörleri ve D2 reseptörlerinin oluşturduğu bu kompleks sinaptik Ca^{2+} akımının düzenlenmesi, N. akkümbeşte NMDA reseptör aracılı iletimin düzenlenmesi ve β -arrestin2 aracılığı ile reseptör internalizasyonunun düzenlenmesi gibi nöronal cevapları kontrol etmektedir⁶¹⁻⁶³. Bu görüşe göre dopaminerjik aktivitenin arttığı şizofreni hastalarında A_{2A} reseptörleri ve D2 reseptörlerinin oluşturduğu kompleksin tedavide etkili olması gerekmektedir³. Klinikte bu amaçla adenozin reseptör antagonisti dipiridamol D2 reseptör antagonisti haloperidolün yanında adjuvan olarak kullanıldığında pozitif semptomları azaltıp negatif semptomlarda azalma eğilimine neden olmaktadır^{64,65}.

III. Adenozin ve Asetilkolin

Kolinerjik sistemin hipokampusta öğrenme, bellek ve dikkat gibi işlevlerde önemli rolünün olması nedeniyle nöropsikiyatrik, nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için bu sistem hedef olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kolinerjik sistemin hipokampusta sinaptik plastisitenin kontrolünde önemli rolü bulunmaktadır⁶⁶. Adenozin ve kolinerjik sistem üzerinde yapılan ilk çalışmalarda adenozinin kolinerjik sistemde sinaptik aktiviteyi inhibe ettiği yönde bulgular ortaya koyulmuştur⁶⁷. Daha sonra hipokampusta A₁ reseptör aktivasyonunun sinaptik aktiviteyi inhibe ettiği gösterilmiş ve striatum, nöromusküler kavşak ve hipokampusta A_{2A} reseptör aktivasyonunun ise asetilkolin salınımını artırdığı bildirilmiştir⁶⁸⁻⁷¹.

IV. Adenozin ve GABA

Beyinde temel inhibtör etkiye sahip olan GABAerjik nöronlar ve adenozin reseptörleri arasındaki ilişki adenozin reseptör alt tipine göre değişiklik göstermektedir. Hipokampusta piramidal hücre dendritlerindeki glutamaterjik sinapsların yanında CA1 piramidal hücre somatik membranında ve GABAerjik ara nöronlarda A₁ reseptörleri bulunmaktadır^{72,73}.

Presinaptik nörondan GABA salınımına bağlı sinaptik iletimin inhibisyonunun A₁ reseptör aktivasyonundan etkilenmediği bildirilmektedir. Fakat hipokampusta ekstrasinaptik yerleşmiş GABA_A reseptörlerinin tonik inhibisyonu A₁ reseptörleri tarafından düzenlenmektedir. Bu etki ayrıca hipokampus CA1 piramidal nöronlarında ve CA1 GABAerjik inhibitör ara nöronlarda da gösterilmiştir⁷⁴.

A_{2A} reseptörleri hipokampal nöron sonlanmalarında GABA salınımını artırmaktadır. CA1 bölgesindeki ara nöronlar arasındaki GABAerjik iletim buradaki ara nöronlarda bulunan A_{2A} reseptörleri tarafından artırılmakta ve piramidal hücrelerde disinhibisyona neden olmaktadır. A_{2A} reseptörleri CA1 piramidal hücrelere sinaps yapan eksitator glutamaterjik schaffer kollaterallerinde fasilitasyona neden olurken buradaki GABAerjik inhibitör ara nöronları etkilememektedir. Ayrıca eksitator nöronlarda sonlanan GABAerjik nöronlarda A_{2A} reseptör aktivasyonundan etkilenmemektedir. Hipokampusta bu oldukça seçici sinaps ve hücre tipindeki A_{2A} reseptörleri aşırı uyarılma durumlarında piramidal hücrelerin senkronize ateşlemesini desteklemektedir⁷⁵. Ön beyinde de A_{2A} reseptörlerinin sinaptik GABA düzeylerini kontrol ettiği ileri sürülmektedir⁷⁶.

V. Adenozin ve sinaptik plastisite

Yaklaşık 30 yıl önce iki farklı grup tarafından hipokampusta CA1 bölgesinde sinaptik plastisitenin hücrel mekanizmasından olan LTP'nin A₁ reseptörleri tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir^{77,78}. Bu çalışmalarda hem LTP oluşmadan hem de LTP'nin ilk oluştuğu dakikalarda A₁ reseptör agonisti uygulanması ile LTP oluşumunun engellendiği bildirilmiştir. Striatum A_{2A} reseptörlerinin sinaptik plastisiteyi ve davranışları kontrol etmede glutamaterjik ve dopaminerjik sistem entegrasyonunda çok önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu reseptörler özellikle kortikostriatal sinapslarda ve striatopallidal glutamaterjik sinapslarda LTP'nin düzenlenmesinde görev almaktadırlar^{79,80}. Sinaptik plastisitenin hücre düzeyindeki mekanizmalarından biri de uzun süreli depresyondur (Long-term depression, LTD). Adenozin reseptörleri ve LTD arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. LTD çalışmaları genellikle LTP çalışmaları ile paralel yürütülmektedir. LTD'nin iki farklı formundan birincisi olan LTP'nin oluşumundan sonraki erken depotansiasyonun olduğu dönemde (<3 dakikadan kısa sürede) endojen adenozin tarafından aktive edilen A₁ reseptörlerinin rolü olduğu bildirilmektedir⁸¹. A₂ reseptörleri ise LTP'nin depotansiasyonun erken formunda A₁ reseptör aktivasyonuna zıt etki göstermektedir⁸². Depotansiasyonun diğer formu ise LTP tamamlandıktan sonra gerçekleşmektedir (>20-10 dakikadan daha uzun). Bu depotansiasyon şekli NMDA reseptör bağımdır ve protein fosfataz-1'in aktivasyonunu gerektirmektedir. Endojen adenozin ile A₁ reseptör aktivasyonunun bu depotansiasyon şeklini zayıflattığı bildirilmektedir⁸³. A₃ reseptörlerinin ise LTP'yi artırdığı ve LTD'yi zayıflattığı gösterilmiştir⁸⁴.

Adenozin reseptörlerinin seçici olmayan reseptör antagonisti kafeinin, hipokampus kesitlerinde CA1 piramidal nöron apikal dendritlerinde LTP'nin frekansını seçici A_{2A} reseptör antagonistlerine benzer etki ile azalttığı bildirilmektedir⁸⁵. Yaşlanmaya bağlı olarak adenozin reseptör ekspresyonunda farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Özellikle A_{2A} reseptör ekspresyonunda artış olurken A₁ reseptör ekspresyonu azalmaktadır⁸⁶.

Kafeinin A_{2A} reseptörler üzerine düşük konsantrasyonlarda antagonist etkisinin yaşanmaya bağlı sinaptik plastisitede gerçekleşen olumsuz değişikliklere karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir⁸⁷. *In vivo* stres modellerinde stresin oluşturduğu öğrenme bellek gibi bilişsel işlevlerde bozulmanın, dendritik atrofinin ve sinaptik plastisitedeki değişikliklerin A_{2A} reseptör antagonistinin kullanılmasıyla düzeltildiği ileri sürülmektedir⁸⁷.

Şizofrenide adenozinin rolü

Adenozinin şizofreni fizyopatolojisindeki yeri ilk olarak A_{2A} reseptör agonistlerinin tedavi amacıyla kullanımı sırasında antidopaminerjik etkilerinin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır³. Şizofrenide pürinerjik hipotez ise Lara ve arkadaşları tarafından 2006 yılında ileri sürülmüştür². Günümüzde dopaminerjik ve glutamaterjik hipotezlere yönelik tedavi seçeneklerinin hiç birisinin tek başına etkili şekilde şizofreninin pozitif ve negatif semptomları üzerine etkili olmaması nedeniyle araştırmacılar bu iki sistemin dengede tutulmasını sağlayacak ve bunları düzenleyecek bir sistemin tedavide daha etkili olacağını ileri sürmektedirler. Lara ve arkadaşları pürinerjik sistemde meydana gelen bir bozulmanın dopaminerjik ve glutamaterjik sistem arasındaki dengeyi bozduğunu ve şizofreninin karakteristik özelliklerinin ortaya çıktığını bildirmektedir⁸⁸. Bu hipotez özellikle ksantin oksidaz inhibitörü allopürinolün şizofreni hastalarında yararlı etkilerinin olduğu, agresif davranışlarda da kısmen etkili olduğunu gösteren verilere dayandırılmaktadır⁸⁹. Ayrıca klinik çalışmalarda adenozin sistemi ve şizofreni arasında ilişki olduğunu gösteren bir kısım verilerde bulunmaktadır. Kurumaji ve arkadaşları şizofreni hastalarında postmortem yaptıkları çalışmada striatumda A_{2A} reseptör yoğunluğunda artış olduğunu göstermişlerdir⁹⁰. Striatumda A_{2A} reseptör yoğunluğunda artışın ise adenozin aktivitenin azalmasına karşı kompensasyon mekanizması olarak gerçekleştiği ve bununda dopaminerjik sistemde aktivite artışına neden olduğu ileri sürülmektedir². Daniel Rial ve arkadaşları ise, A_1 ve A_{2A} reseptör aktivitesinin dengede olması gerektiğini savunmaktadır. Bu hipoteze göre adenozin düzeyinde azalmaya neden olan adenozin kinaz aktivitesinin artışı, A_1 reseptör yoğunluğunun azalması ve A_{2A} reseptör düzenlenmesindeki bozulmanın (nöronlardaki A_{2A} reseptör yoğunluğunda artış ve astrositlerdeki A_{2A} reseptör yoğunluğundaki azalma) birlikte şizofreni gelişiminde rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler⁹¹.

Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda ise, özellikle A_{2A} reseptör blokajının işletim belleğindeki bozulmayı azalttığı, fakat adenozin reseptörlerinin seçici olmayan antagonisti kafeinin insanda böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir^{92,93}. Yapılan başka bir çalışmada da posteriyor singulat girusa A_{2A} reseptör agonisti CGS21680'nin infüzyonu ile amnezi olduğu A_{2A} reseptör antagonisti ile bu etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir⁹⁴. A_{2A} reseptörden yoksun farelerde de bellek performansında artış olduğu ileri sürülmüştür⁹⁵. Bu veriler A_{2A} reseptörünün bilişsel fonksiyonlarda önemli olduğunu göstermektedir ki şizofrenide de sıklıkla bilişsel işlevlerde bozulma görülmektedir. Ayrıca şizofrenide lokomotor aktivitede de bozulma meydana gelmektedir. Adenozin nöronal aktivitede genel inhibitör etkili olarak kabul edilmekte ve normal fizyolojik koşullarda da kafein beyinde adenozin reseptörlerini inhibe ederek etkisini göstermektedir¹⁴. Kafeinin adenozin reseptörlerine olan afinitesi ve tonik adenozin iletimini inhibe etmesiyle uyumlu olarak deney hayvanlarında lokomotor aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir⁹⁶. Aslında kafeinin lokomotor aktivitede bifazik etkisi olduğu gösterilmiştir. Farelerde düşük doz kafein ile lokomotor aktivitenin arttığı, yüksek doz kafein ile azaldığı bildirilmiştir⁹⁷. Bu bifazik etkinin kortikostriatal nöronlardaki presinaptik ve postsinaptik A_{2A} reseptörleri aracılığıyla meydana geldiği, özellikle endojen adenozinin presinaptik A_{2A} reseptörlerini baskın olarak etkilediği ileri sürülmektedir⁹⁸.

Sonuç

Günümüzde ilerleyen teknoloji ve moleküler çalışmalar, birçok hastalığın fizyopatolojisinin aydınlatılmasına önemli katkılar sunmaktadır. Toplumda kişinin sosyal yaşamını önemli ölçüde etkileyen nöropsikiyatrik hastalıklardan biri olan şizofreni için yürütülen klinik ve deneysel çalışmalar henüz bu hastalığın kesin tedavisi için çözüm üretememiştir. Fakat şizofreni için özellikle son yıllarda kabul edilen erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajı ile oluşturulan nörogelişimsel hayvan modeli, araştırmacılara bu hastalığın tedavisinde yeni çözüm yollarının bulunması için yol gösterici olmaktadır. Bununla birlikte merkezi sinir sisteminde nöromodülatör işlevi bulunan adenozinin birçok nörotransmitter sistemi üzerindeki düzenleyici rolü bu molekül şizofreni araştırmalarında ilgi odağı haline dönüştürmektedir. Özellikle günlük yaşamda

sıkça tüketilen kafein gibi metilksantinlerin adenosin reseptörleri üzerinden etki göstermesi araştırmacıları bu konu üzerinde daha fazla araştırma yapmaya yöneltmektedir.

Kaynaklar

1. Black MD, Varty GB, Arad M, et al: Procognitive and antipsychotic efficacy of glycine transport 1 inhibitors (GlyT1) in acute and neurodevelopmental models of schizophrenia: latent inhibition studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202:385-96.
2. Lara DR, Dall'Igna OP, Ghisolfi ES, et al: Involvement of adenosine in the neurobiology of schizophrenia and its therapeutic implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:617-29.
3. Ferre S, O'Connor WT, Snaprud P, et al: Antagonistic interaction between adenosine A2A receptors and dopamine D2 receptors in the ventral striopallidal system. Implications for the treatment of schizophrenia. *Neuroscience*. 1994;63:765-73.
4. Olney JW, Farber NB: Glutamate Receptor Dysfunction and Schizophrenia.
5. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52:998-1007.
6. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al: Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:199-214.
7. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM: Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*. 3, 2012
8. Catts VS, Lai YL, Weickert CS, et al: A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-D-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biol Psychol*. 2016;116:57-67.
9. Jada MP, Behrens MM, Sejnowski TJ: Abnormal Gamma Oscillations in NMethyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction Models of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2016;79:716-26.
10. Ellaithy A, Younkin J, Gonzalez-Maeso J, et al: Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. *Trends in Neurosciences*. 2015;38:506-516.
11. Eggers AE: Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A(2) in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT(2A/2C) receptors in response to stress. *Medical Hypotheses*. 2012;79:740-3.
12. Yuen EY, Jiang Q, Chen P, et al: Activation of 5-HT2A/C receptors counteracts 5-HT1A regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channels in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283:17194-17204.
13. Schubert P, Komp W, Kreuzberg GW: Correlation of 5'-nucleotidase activity and selective transneuronal transfer of adenosine in the hippocampus. *Brain Res*. 1979;168:419-24.
14. Dunwiddie TV, Diao L: Extracellular adenosine concentrations in hippocampal brain slices and the tonic inhibitory modulation of evoked excitatory responses. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268:537-45.
15. Fredholm BB, Battig K, Holmen J et al: Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. 1999;51:83-133.
16. Lloyd HG, Lindstrom K, Fredholm BB: Intracellular formation and release of adenosine from rat hippocampal slices evoked by electrical stimulation or energy depletion. *Neurochem Int*. 1993;23:173-85.
17. Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, et al: Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol*. 2005;63:191-270.
18. Chen JF, Lee CF, Chern YJ: Adenosine. Receptor Neurobiology: Overview. *Adenosine Receptors in Neurology and Psychiatry*. 2014;119:1-49.
19. Sebastiao AM, Ribeiro JA: Adenosine receptors and the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol*: 2009;471-534.
20. Eltzhig HK, Eckle T: Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nature Medicine*. 2011;17:1391-1401.
21. Hasko G, Linden J, Cronstein B, et al: Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7:759-770.
22. Fredholm BB, AP IJ, Jacobson KA et al: International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev*. 2001;53:527-52.
23. Fredholm BB, Arslan G, Halldner L et al: Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2000;362:364-74.
24. Fredholm BB, AP IJ, Jacobson KA et al: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors--an update. *Pharmacol Rev*. 2011;63:1-34.
25. Goodman RR, Snyder SH: Autoradiographic Localization of Adenosine Receptors in Rat-Brain Using [H-3] Cyclohexyladenosine. *Journal of Neuroscience*. 1982;2:12301241.
26. Rebola N, Pinheiro PC, Oliveira CR et al: Subcellular localization of adenosine A(1) receptors in nerve terminals and synapses of the rat hippocampus. *Brain Res*. 2003;987:49-58.
27. Fredholm BB, Dunwiddie TV: How Does Adenosine Inhibit Transmitter Release. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1988;9:130-134.
28. Johnston JB, Silva C, Gonzalez G et al: Diminished adenosine A1 receptor expression on macrophages in brain and blood of patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001;49:650-658.2001
29. Rosin DL, Robeva A, Woodard RL et al: Immunohistochemical localization of adenosine A2A receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1998;401:163-86.
30. Rosin DL, Hettlinger BD, Lee A et al: Anatomy of adenosine A2A receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology*. 2003;61:12-8.
31. Navarro G, Borroto-Escuela DO, Fuxe K et al: Purinergic signaling in Parkinson's disease. Relevance for treatment. *Neuropharmacology*. 2016;104:161-168.

32. Svenningsson P, Hall H, Sedvall G et al: Distribution of adenosine receptors in the postmortem human brain: an extended autoradiographic study. *Synapse*. 1997;27:322-35.
33. Rebola N, Canas PM, Oliveira CR et al: Different synaptic and subsynaptic localization of adenosine A2A receptors in the hippocampus and striatum of the rat. *Neuroscience*. 2005;132:893-903.
34. Ciruela F, Gomez-Soler M, Guidolin D et al: Adenosine receptor containing oligomers: their role in the control of dopamine and glutamate neurotransmission in the brain. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808:1245-55.
35. Fredholm BB, Arslan G, Halldner L et al: Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2000;362:364-374.
36. Ballarín M, Fredholm BB, Ambrosio S et al: Extracellular Levels of Adenosine and Its Metabolites in the Striatum of Awake Rats - Inhibition of Uptake and Metabolism. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1991;142:97-103.
37. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A: Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004;61:857-872.
38. Goncalves FQ, Pires J, Pliassova A et al: Adenosine A2b receptors control A1 receptor-mediated inhibition of synaptic transmission in the mouse hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2015;41:878-88.
39. Muller CE, Stein B: Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic applications. *Current Pharmaceutical Design*. 1996;2:501-530.
40. Hinz S, Navarro G, Borroto-Escuela D et al: Adenosine A2A receptor ligand recognition and signaling is blocked by A2B receptors. *Oncotarget*. 2018;9:13593-13611.
41. Lopes LV, Rebola N, Pinheiro PC et al: Adenosine A3 receptors are located in neurons of the rat hippocampus. *Neuroreport*. 2003;14:1645-8.
42. Fishman P, Bar-Yehuda S, Liang BT et al: Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug Discov Today*. 2012;17:359-66.
43. Boison D: Adenosine dysfunction and adenosine kinase in epileptogenesis. *Open Neurosci J*. 2010;4:93-101.
44. Little JW, Ford A, Symons-Liguori AM et al: Endogenous adenosine A3 receptor activation selectively alleviates persistent pain states. *Brain*. 2015;138:28-35.
45. Dunwiddie TV, Fredholm BB: Adenosine Receptors Mediating Inhibitory Electrophysiological Responses in Rat Hippocampus Are Different from Receptors Mediating Cyclic-Amp Accumulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1984;326:294-301.
46. Ciruela F, Casado V, Rodrigues RJ et al: Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers. *Journal of Neurochemistry*. 2007;102:97-97.
47. Yin DM, Chen YJ, Sathyamurthy A et al: Synaptic dysfunction in schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*. 2012;970:493-516.
48. Canas PM, Porciuncula LO, Cunha GM et al: Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci*. 2009;29:14741-51.
49. Gomes CV, Kaster MP, Tome AR et al: Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808:1380-99.
50. Abbracchio MP, Cattabeni F: Brain adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in neurodegenerative diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;890:79-92.
51. Tebano MT, Martire A, Pepponi R et al: Is the functional interaction between adenosine A(2A) receptors and metabotropic glutamate 5 receptors a general mechanism in the brain? Differences and similarities between the striatum and the hippocampus. *Purinergic Signal*. 2006;2:619-25.
52. Chen HH, Liao PF, Chan MH: mGluR5 positive modulators both potentiate activation and restore inhibition in NMDA receptors by PKC dependent pathway. *Journal of Biomedical Science* 18, 2011.
53. Sarantis K, Tsiamaki E, Kouvaros S, et al: Adenosine A(2)A receptors permit mGluR5-evoked tyrosine phosphorylation of NR2B (Tyr1472) in rat hippocampus: a possible key mechanism in NMDA receptor modulation. *J Neurochem*. 2015;135:714-26.
54. Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R et al: Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Prog Neurobiol*. 2007;83:277-92.
55. Borycz J, Pereira MF, Melani A et al: Differential glutamate-dependent and glutamate-independent adenosine A1 receptor-mediated modulation of dopamine release in different striatal compartments. *J Neurochem*. 2007;101:355-63.
56. Fuxe K, Stromberg I, Popoli P et al: Adenosine receptors and Parkinson's disease. Relevance of antagonistic adenosine and dopamine receptor interactions in the striatum. *Adv Neurol*. 2001;86:345-53.
57. Agnati LF, Fuxe K, Zini I, et al: Aspects on receptor regulation and isoreceptor identification. *Med Biol*. 1980;58:182-7.
58. Fuxe K, Ferre S, Zoli M, et al: Integrated events in central dopamine transmission as analyzed at multiple levels. Evidence for intramembrane adenosine A(2A) dopamine D-2 and adenosine A(1) dopamine D-1 receptor interactions in the basal ganglia. *Brain Research Reviews*. 1998;26:258-273.
59. Fuxe K, Ferre S, Genedani S et al: Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol Behav*. 2007;92:2107.
60. Ferre S, Voneuler G, Johansson B et al: Stimulation of High-Affinity Adenosine-A2 Receptors Decreases the Affinity of Dopamine D2 Receptors in Rat Striatal Membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88:7238-7241.
61. Al-Hasani R, Foster JD, Metaxas A et al: Increased desensitization of dopamine D(2) receptor-mediated response in the ventral tegmental area in the absence of adenosine A(2A) receptors. *Neuroscience*. 2011;190:103-11.

62. Higley MJ, Sabatini BL: Competitive regulation of synaptic Ca²⁺ influx by D2 dopamine and A2A adenosine receptors. *Nat Neurosci.* 2010;13:958-66.
63. Azdad K, Gall D, Woods AS et al: Dopamine D2 and adenosine A2A receptors regulate NMDA-mediated excitation in accumbens neurons through A2A-D2 receptor heteromerization. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:972-86.
64. Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Tarakanov AO, et al: On the existence of a possible A2A-D2-beta-Arrestin2 complex: A2A agonist modulation of D2 agonist-induced beta-arrestin2 recruitment. *J Mol Biol.* 2011;406:687-99.
65. Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H et al: Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine receptor interactions. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25:131-7.
66. Wonodi I, Gopinath HV, Liu J et al: Dipyridamole monotherapy in schizophrenia: pilot of a novel treatment approach by modulation of purinergic signaling. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;218:341-5.
67. Sebastiao AM, Ribeiro JA: Neuromodulation and metamodulation by adenosine: Impact and subtleties upon synaptic plasticity regulation. *Brain Research.* 2015;1621:102-113.
68. Ginsborg BL, Hirst GD: The effect of adenosine on the release of the transmitter from the phrenic nerve of the rat. *J Physiol.* 1972;224:629-45.
69. Jackisch R, Strittmatter H, Kasakov L, et al: Endogenous Adenosine as a Modulator of Hippocampal Acetylcholine-Release. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology.* 1984;327:319-325.
70. Brown SJ, James S, Reddington M, et al: Both A1 and A2a Purine Receptors Regulate Striatal Acetylcholine-Release. *Journal of Neurochemistry.* 1990;55:31-8.
71. Correiaadesa P, Sebastiao AM, Ribeiro JA: Inhibitory and Excitatory Effects of Adenosine Receptor Agonists on Evoked Transmitter Release from Phrenic-Nerve Endings of the Rat. *British Journal of Pharmacology.* 1991;103:1614-1620.
72. Cunha RA, Johansson B, van der Ploeg I. et al: Evidence for functionally important adenosine A2a receptors in the rat hippocampus. *Brain Res.* 1994;649:208-16.
73. Kamiya H: Some Pharmacological Differences between Hippocampal Excitatory and Inhibitory Synapses in Transmitter Release - an Invitro Study. *Synapse.* 1991;8:229235.
74. Ochiishi T, Chen L, Yukawa A et al: Cellular localization of adenosine A1 receptors in rat forebrain: Immunohistochemical analysis using adenosine A1 receptorspecific monoclonal antibody. *Journal of Comparative Neurology.* 1999;411:301-316.
75. Rombo DM, Dias RB, Duarte ST, et al: Adenosine A1 Receptor Suppresses Tonic GABAA Receptor Currents in Hippocampal Pyramidal Cells and in a Defined Subpopulation of Interneurons. *Cereb Cortex.* 2016;26:1081-95.
76. Rombo DM, Newton K, Nissen W, et al: Synaptic mechanisms of adenosine A2A receptor-mediated hyperexcitability in the hippocampus. *Hippocampus.* 2015;25:566-80.
77. Cristovao-Ferreira S, Vaz SH, Ribeiro JA et al: Adenosine A2A receptors enhance GABA transport into nerve terminals by restraining PKC inhibition of GAT-1. *Journal of Neurochemistry.* 2009;109:336-347.
78. Arai A, Kessler M, Lynch G: The Effects of Adenosine on the Development of Long-Term Potentiation. *Neuroscience Letters.* 1990;119:41-44.
79. Demendonca A, Ribeiro JA: 2-Chloroadenosine Decreases Long-Term Potentiation in the Hippocampal Ca1 Area of the Rat. *Neuroscience Letters.* 1990;118:107-111.
80. Flajolet M, Wang ZF, Futter M et al: FGF acts as a co-transmitter through adenosine A(2A) receptor to regulate synaptic plasticity. *Nature Neuroscience.* 2008;11:1402-9.
81. Shen HY, Coelho JE, Ohtsuka N et al: A critical role of the adenosine A(2A) receptor in extrastriatal neurons in modulating psychomotor activity as revealed by opposite phenotypes of striatum and forebrain A2A receptor knock-outs. *Journal of Neuroscience.* 2008;28:2970-2975.
82. Liang YC, Huang CC, Hsu KS: A role of p38 mitogen-activated protein kinase in adenosine A(1) receptor-mediated synaptic depotentiation in area CA1 of the rat hippocampus. *Molecular Brain* 1, 2008
83. Huang CC, Liang YC, Hsu KS: A role for extracellular adenosine in timedependent reversal of long-term potentiation by low-frequency stimulation at hippocampal CA1 synapses. *Journal of Neuroscience.* 1999;19:9728-38.
84. Huang CC, Liang YC, Hsu KS: Characterization of the mechanism underlying the reversal of long term potentiation by low frequency stimulation at hippocampal CA1 synapses. *Journal of Biological Chemistry.* 2001;276:48108-117.
85. Costenla AR, Lopes LV, de Mendonca A et al: A functional role for adenosine A3 receptors: modulation of synaptic plasticity in the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 2001;302:537.
86. Costenla AR, Diogenes MJ, Canas PM et al: Enhanced role of adenosine A(2A) receptors in the modulation of LTP in the rat hippocampus upon ageing. *European Journal of Neuroscience.* 2011;34:12-21.
87. Lopes LV, Cunha RA, Ribeiro JA: Increase in the number, G protein coupling, and efficiency of facilitatory adenosine A2A receptors in the limbic cortex, but not striatum, of aged rats. *J Neurochem.* 1999;73:1733-8.
88. Batalha VL, Pego JM, Fontinha BM et al: Adenosine A(2A) receptor blockade reverts hippocampal stress-induced deficits and restores corticosterone circadian oscillation. *Molecular Psychiatry.* 2013;18:320-331.
89. Lara DR, Souza DO: Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses.* 2000;54:157-66.
90. Akhondzadeh S, Safarcherati A, Amini H: Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double blind, randomized and placebo controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2005;29:253-9.
91. Kurumaji A, Toru M: An increase in [3H] CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Res.* 1998;808:320-3.
92. Rial D, Lara DR, Cunha RA: The Adenosine Neuromodulation System in Schizophrenia. *Adenosine Receptors in Neurology and Psychiatry.* 2014;119:395-449.

93. Ning YL, Yang N, Chen X, et al: Adenosine A2A receptor deficiency alleviates blast-induced cognitive dysfunction. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013;33:1789-98.
94. Haller S, Rodríguez C, Moser D et al: Acute Caffeine Administration Impact on Working Memory-Related Brain Activation and Functional Connectivity in the Elderly: A Bold and Perfusion Mri Study. *Neuroscience*. 2013;250:364-71.
95. Pereira GS, Rossato JI, Sarkis JF et al: Activation of adenosine receptors in the posterior cingulate cortex impairs memory retrieval in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2005;83:217-223.
96. Augusto E, Matos M, Seigny J et al: Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated formation of adenosine is critical for the striatal adenosine A2A receptor functions. *J Neurosci*. 2013;33:11390-9.
97. Waldeck B: Effect of caffeine on locomotor activity and central catecholamine mechanisms: a study with special reference to drug interaction. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1975;36:1-23.
98. El Yacoubi M, Ledent C, Menard JF et al: The stimulant effects of caffeine on locomotor behaviour in mice are mediated through its blockade of adenosine A(2A) receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2000;129:1465-73.
99. Shen HY, Canas PM, Garcia-Sanz P et al: Adenosine A(2)A receptors in striatal glutamatergic terminals and GABAergic neurons oppositely modulate psychostimulant action and DARPP-32 phosphorylation. *PLoS One* 8:e80902, 2013.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Kübra Akıllıoğlu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: kakillioglu@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 28.08.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 05.02.2019