

Enterik Sinir Sistemi ve Hastalıklardaki Rolü

THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM AND ITS ROLE IN RELATED DISEASES

Yavuz BAYKAL*, Gülsüm ÖZET**, Çağlayan ÖZDEMİR***

* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

** Dr.,Ankara Numune Hastanesi,

*** Prof.Dr.,GATA Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları BD, Başk., ANKARA

Özet

Enterik sinir sistemi (ESS) bağırsakların yönetim merkezini oluşturan gastrointestinal sistemdeki nöronlar topluluğu olup, merkezi sinir sistemin (MSS)'den bağımsız olarak fonksiyon görür. Bu sistem; motiliteyi, ekzokrin, endokrin sekresyonları ve gastrointestinal sistemin (GİS) mikrodolaşımını kontrol ederken, aynı zamanda immün düzenleyici inflamatuvar olayların kontrolünde de önemli rol oynar. Geçen on yıl içerisinde ESS'in anlaşılmasındaki büyük ilerlemeler; bunun klinik tıpta büyük bir öneme sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Enterik sinir sistemi, Hastalıklar

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:40-47

Summary

The enteric nervous system is a collection of neurons in the gastrointestinal tract that constitutes the "brain of the gut" and can function independently from the central nervous system. This system controls the motility, exocrine and endocrine secretions and microcirculations of the gastrointestinal tract; it is also involved in regulating immune and inflammatory processes. In the past decade, major advances in the understanding of the enteric nervous system have led to a greater appreciation of its importance in clinical medicine.

Key Words: Enteric nervous system, Diseases

T Klin J Med Sci 1999, 19:40-47

Enterik sinir sistemi (ESS) bağırsağın proksimal bölümüne göç eden nöral krestin vagal segmentinden kaynaklanır ve daha sonra gastrointestinal sistemin tamamına distal yönde dağılır. Hindgut gangliyonu nöral krestin sakral segmentinden de katkı alır. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren reseptörler bağırsaklardaki nöroblastların migrasyon ve gelişiminde önemli rol oynar. Bu reseptörlerden biri olan Ret; vagal nöral krest hücrelerden kaynaklanan enterik ganglionların gelişiminde önemli rol oynar.

Farelerde Ret geninde bir bozukluk enterik gangliyon eksikliğine ve renal agenezise neden olurken, Ret genindeki mutasyonlar insanlarda megakolona neden olmaktadır (1). C-ret genindeki germline mutasyonlar kalıtsal kanser sendromları,

MEN IIa ve IIb, ailevi medüller tiroid kanseri ve Hirschsprung hastalığının gelişiminde rol oynayabilir. Kit, tirozin kinaz aktivitesi gösteren diğer bir reseptör olup Cajal intersitisyel hücrelerinin gelişimini de sağlar. Cajal hücreleri pacemaker olarak görev yapan nöral olmayan hücrelerdir ve yavaş dalgalar olarak belirtilen GIS düz kas hücrelerinin spontan, ritmik, elektriksel uyarıcı aktivitelerinden sorumludur. Bu hücreler aynı zamanda sinir ve kas arasındaki iletişimin ayarlanmasında önemli rol oynar. Kit geninde mutasyon olan farelerde intersitisyel hücreler azalır, ciltte pigment değişikliği görülür ve anormal intestinal motilite görülür (2). RET/protein kinaz C, sinir büyüme faktör (NGF) reseptörleri ile hücre içi sinyalin dağılımında önemli rol oynar (3). ESS'nin gelişiminde önemli rol oynayan nörotrofin-3 enterik krestten kaynaklanan nöronların farklılaşmasını sağlar (4).

Endotelin-3 ve Endotelin B reseptörleri, nöral krestteki melanositlerin gelişimine ilave olarak ESS'in migrasyonunda ve gelişmesinde de rol oynar. Farelerde hem endotelin-3 genindeki defekt

Geliş Tarihi: 15.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hastalıkları BD
Etlik, ANKARA

hem de bu genin tabii mutasyonları aganglionik megakolona ve deride lokal renk değişikliğine neden olur (5). Benzer bir fenotip Endotelin-B reseptör genlerinin mutasyonları nedeniyle de meydana gelir. Bu gendeki mutasyonlar Hirschsprung hastalıklı kişilerde de gösterilmiştir. ESS, belki de merkezi sinir sisteminin değişmiş bir parçası olarak düşünülebilir. Bu sistem sempatik ve parasempatik afferent ve efferent nöronlar vasıtasıyla olan haberleşmeyi sağlar. Merkezi sinir sisteminin enterik nöronlarla ilişkili bölgesi hali hazırda merkezi otonomik nöral şebeke olarak bilinir.

ESS'de sinir hücre gövdeleri, myenterik (Auerbach) pleksus (MP) ve submukozal (Meisner) pleksusu (SP) olarak adlandırılan iki major pleksusun oluşturduğu sinir dalları ile ilişkilidir. MP, longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında uzanarak bütün bağırsağa yayılır ve esas olarak bu iki kas tabakasına motor ve mukozaya sekretomotor innervasyon sağlar. MP'dan safra kesesi, pankreasın submukoza ganglionları ve enterik gangliyonlarına da yayılmalar olmaktadır. Ayrıca, myenterik nöronlardan sempatik gangliyonlara birçok önemli kollateraller gider. MP özofagusun çizgili kas kısmında da bulunur ve buradaki motor uçları inhibitör etkili NO ihtiva eder. Bu innervasyon sadece özofagusta bulunmuştur (6). Periferin, 57 KD ağırlığında tip III intermediet filament olup, enterik ganglion hücreleri gibi periferik nöronların spesifik bir belirteçidir. Dolayısıyla, periferine karşı antikorlar ESS'in anormalliklerini göstermede kullanılabilir. Periferin, nöron spesifik enolaz, nörofilamentler, S-100 ve sinoptofisin ESS'in konjenital malformasyonlarının tanısında kullanılırsa da, bunlar arasında en önemlisi periferindir.

En iyi olarak ince bağırsakta gelişmiş olan SP, submukozada sirküler kas tabakası ile muskularis mukoza arasında lokalize olup buranın sekretuar kontrolünde önemli bir rol oynar. SP nöronlar glandüler epitelin innervasyonuna ilave olarak, muskularis mukoza, intestinal endokrin hücreler ve submukozal kan damarlarını da innerve eder. SP'e benzeyen pleksus safra kesesi, sistik kanal, koledok ve pankreasta da gösterilmiştir.

Ganglionlar, sıkı bir ilişki gösteren sinir hücreleri, sinir liflerinin oluşturduğu terminal dallar ve glial hücrelerden meydana gelir. Glial hücre-

ler, ESS'nin integral bir komponenti olup MSS'nin astrositlerine benzerler. Enteromakrofin hücreler, interlökinleri meydana getirirler ve sitokinlerle meydana gelen cevapta MHC-II antijenlerini eksprese ederler ki, bu durum bağırsaklarda inflamatuvar cevabın ayarlanmasında enterik glia hücrelerinin rolü olduğunu gösterir (7). ESS'de Tip I nöronlar, çomak şekiller gösteren uzun silindirik bir yapıya sahip iken, Tip-II nöronlar multipolardır ve birçok uzun düz oluşumlardan meydana gelmektedir.

Nöronların kimyasal yapısı: ESS'nin kimyasal mediatörlerinin ilk zamanlarda asetilkolin, serotonin gibi nörotransmitterlerle sınırlı olduğu düşünülmekteydi. Daha sonraki araştırmalarda ATP, gama amino butirik asit (GABA) gibi aminoasitler ve vazoaktif intestinal polipeptid gibi peptidler de listeye ilave olmuştur. Son zamanlarda nitrik oksit MSS'de olduğu gibi, ESS'de de bir nörotransmitter olarak ortaya çıkmıştır. Hali hazırda 20'den fazla nörotransmitter enterik nöronlarda tanımlanmıştır (Tablo 1) ve birçok nöronlar bunların birkaçını ihtiva eder. Nöronların yerleri ile ilişkili olarak mediatörlerin farklı şekillerde kolokalizasyonu farklı fonksiyonların oluşmasına neden olur (8). Nörotransmitterlerin fonksiyonları bu maddelerin sadece birkaçı için tanımlanmış olup bunlar, asetilkolin, substans P, VIP ve nitrik oksittir. Farklı fonksiyonlar yapan nöronların büyük bir kısmı aynı nörotransmitterleri kullanabilir. NO ve VIP kotransmitter olup enterik inhibitör sinirlerden aynı anda salınırlar. ESS'i oluşturan nöronlar intrinsek afferent nöronlar, enteronöronlar, motornöronlar olarak sınıflandırılır. Bütün intrinsek motor ve sekretomotor reflekslerin sensorial biçimlerini oluşturan intrinsek afferent nöronlar Tip-II nöronlardır ve hem myenterik, hem de submukoz pleksusta lokalizedirler.

Nörotransmitterler myenterik ve submuköz pleksusların etrafında çevresel olarak yayılmışlardır. Elektrofizyolojik olarak sensorial nöronlar ard hiperpolarizasyonla (AH) karakterize olup, AH nöronlar olarak adlandırılırlar. Ard hiperpolarizasyon fazla uyarıyı inhibe eder. Kolinerjik özellik gösteren AH nöronlar hızlı uyarıcı sinaptik girişi azaltırlar ve nöronların uyarılabilirliğini ayarlarlar. İnternöronlar, hem primer afferent nöronlar, hem de sekretomotor ve motor nöronlar arasında yer alırlar. Motor refleksleri ihtiva eden internöronlar proksi-

Tablo 1. ESS’de bulunan başlıca nörotransmitterler

*Aminler	*Peptidler
-Asetilkolin	-Kalsitonin gen related peptid (CGRP)
-Noradrenalin	-Galamin
-Serotonin	-Gastrin salgılatıcı peptid
*Aminoasitler	-Nöromedin Y.
-GABA	-Nöropeptid Y
*Pürinler	-Nörotensin
-ATP	-Dinorfın
*Gazlar	*Opiadlar
-NO	-Enkefalin
-CO ₂	-Endorfın
	*Peptid YY
	*Hipofiz adenil siklaz aktive eden peptid
	*Somatostatin
	*Substans P
	*TH, TRH
	*Vazoaktif intestinal kontraktör (endotelin)
	*VIP

mal ve distal yönde uzanırlar. İnternöronlar peristaltik dalgaların yayılmasını sağlar ve ince bağırsak boyunca genişlemeyi kontrol eden multisinaptik yolu oluştururlar.

Motor nöronlar Tip-I morfolojik özelliğe sahip olup sirküler kaslarda hem uyarıcı hem de inhibitör etki gösterirler. Eksitator motor nöronlar lokal ve proksimal olarak sirküler kaslara yayılırlar ve bunların esas nörotransmitterleri asetilkolin ve substans P’dir. Sirküler kaslardaki inhibitör motor nöronlar distal yönde yayılırlar, VIP ve NO ihtiva ederler. ESS, intestinal aktivitenin yayılımı için motor hareketleri oluşturan kumanda nöronlarını da ihtiva edebilirler. Substans P’ye bağlı intestinal iyon sekresyonunun regülasyonunda mast hücreleri ve enterik nöronlar önemli rol oynar (9).

MSS ve ESS Arasındaki İlişkiler

Enterik sinir sistemi, MSS’den bağımsız fonksiyon görmesine rağmen, MSS, ESS’nin çeşitli fonksiyonlarının koordinasyonunda önemli bir role sahiptir. ESS sempatik ve parasempatik sinir sisteminin hem motor hem de duyusal yolları vasıtasıyla MSS’de merkezi otomatik nöral şebekeyle iyi ilişki içerisinde.

Parasempatik motor yol, üst GIS’in motor ve sekretomotor fonksiyonlarını ayarlayan, sakral sinirleri kontrol eden vagus sinirlerinden oluşur. Parasempatik preganglionik nöronların hepsi kolinerjik olup nikotinik ve bazı bölgelerde muskarinik

reseptörler vasıtasıyla enterik nöronlar üzerinde ek-sitator etki yapar. Bu nöronlar üst GIS, distal kolon ve anorektumda myenterik pleksuslarla zengin bir ilişki içerisinde. Bununla beraber ince bağırsaklarda da vagal preganglionik nöronlar belirli myenterik nöronların küçük bir topluluğunu in-nerve ederler ki bunlar kumanda nöronları gibi görev yapabilirler (10). Parasempatik preganglionik lifler vasıtasıyla innervasyon yoğunluğundaki bu farklılıklar GIS’in proksimal ve distal kısımlarının direkt olarak kontrolünde MSS’in etkili olduğunu gösterir. MSS daha az olarak ince bağırsak ve proksimal kolonun fonksiyonları üzerinde de etkili olur. MSS’de kimyasal mediatörler vasıtasıyla parasempatik efektör yolun aktivasyonu strese, yemeğe ve davranışlara karşı gastrointestinal cevapların oluşmasında önemli rol oynar. Atropinin antisekretuar etkisinin motilinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum basınca duyarlı intramural sekretuar yolun aktivasyonunun azalması veya kolinerjik nöronların blokajı ile olmaktadır (11).

Bağırsağa giren sempatik lifler prevertebral ganglionlardaki postganglionik adrenerjik sekretomotor nöronlar, presinaptik kolinerjik sinir sonlanmaları, submukozal kan damarları ve GIS sfinkterleri üzerindedir. Adrenerjik sinir hücreleri enterik pleksusta bulunmamıştır.

Merkezi sinir sistemine sensorial bilgi taşıyan nöronlar afferent nöronlarda sonlanırlar. Vagal

trunkustaki liflerinin %80'inin afferent sinir olduğu tahmin edilmektedir. Düz kas tabakalarındaki primer vagal efferent nöronlar bağırsağın mekanik genişlemesine duyarlıdır ve bunlar çok düşük eşiğe sahip olup bağırsakta fizyolojik motor aktiviteler hakkındaki bilgiyi taşırlar (12). Mukozadaki bazı vagal primer afferent nöronlar bağırsak lümenindeki glukoz, aminoasit veya uzun zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonlarına duyarlı iken, diğerleri kimyasal ve mekanik uyarılara cevap verir (13). Mukozal endokrin hücreler vasıtasıyla salınan kimyasal transmitterler vagal afferent nöronlar üzerinde bazı uyarıların iletiminde rol oynar. Mesela kemoterapinin bazı şekilleriyle ilişkili ağır kusmalar, mukozal enterokromafin hücrelerinin hasarı sonucu fazla miktarda serotonin salınımına bağlıdır (14). 5-HT'in plazmada artması vagal afferent nöronlarını aktive ederek beyin stem nöronları ile ilişkili olarak kusma reflekslerini başlatır. 5-HT reseptör antagonisti olan ondansetron, vagal afferent nöronların aktivitesini suprese ettiğinden antiemetik ajan olarak kemoterapiye bağlı kusmalarda kullanılmıştır.

Dorsal kök gangliyonlarına sahip splenik afferent nöronlar (SAN) bağırsak duvarında sonlanırlar. Bu afferent nöronlar nosiseptör etkiye sahip olup GIS'de ağrıya duyarlıdır ve dokuda hasar yapan yüksek yoğunluktaki mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap verirler. Bu afferent nöronların çoğu "calsitonin gen related peptid" (CGRP) ihtiva ederken bazıları da substans P ihtiva ederler. Bu nörotransmitterler visseral nosisepsiyonda, nonkardiyak göğüs ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, intestinal iske mi, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda nosiseptik afferent nöronların aktivasyonunda önemli olabilirler.

Splenik efferent nöronlar (SEN) sadece intestinal dalgalanmayı iletmezler, aynı zamanda bazı durumlarda efektör sistemler üzerine de etki ederler. Aksonlardan birinin aktivasyonu kollateral kısımlara uyarının yayılmasına neden olur ve daha sonra bunlardan CGRP ve substans P gibi nörotransmitterler salınarak innerve ettiği hücreler üzerine etkili olurlar. Akson refleksi submukozal vazodilatasyon, HCO₃'ün duodenal sekresyonu ve mast hücre degranülasyonunda önemli rol oynar (15). Mukozal mast hücrelerinden salınan histamin parakrin etki

ile antijenik tehlikelere karşı kolonik defansla ilgili sinyal iletiminde önemli rol oynar (16).

Enterik nöronların hedefleri: Bağırsağın enterik sinirlerinin 5 esas hedefi; gastrointestinal motiliteden sorumlu düz kas hücreleri, mukozal sekretuar hücreler, GIS endokrin hücreleri, intestinal sekresyon süresince mukozal kan akımını sürdüren GIS mikrodolaşımı ve bağırsağın mukozal immünolojik, allerjik ve inflamatuvar cevaplarını oluşturan immünomodülatör ve inflamatuvar hücreleridir. Tablo 2'de enterik nöronların rolleri ve bunların bazılarının aktiviteleri özetlenmiştir.

Enterik Sinir Sistemi Hastalıkları

Enterik sinir sisteminin hastalıkları bağırsağın motor, sekretuar, inflamatuvar ve immünolojik disfonksiyonuna bağlıdır. Dejeneratif veya enterik nöronlarının yetmezliği ile ilişkili hastalıklar, gastrointestinal transit veya fonksiyonel tıkanıklıklardaki bozukluklarla karakterizedir. İntestinal sekretuar cevaplar suprese edilebilirse de sekretuar yetmezlikleri klinik olarak tanımlamak mümkün olmayabilir. Diğer taraftan toksinler ve inflamatuvar maddeler vasıtasıyla motor ve sekretomotor enterik reflekslerin patolojik uyarılmasıyla ilişkili hastalıklar genellikle ESS'in morfolojik anormallikleriyle ilişkili değildir, fakat klinikte sekretuar diyare şeklinde görülebilir. İntestinal SAN'a ait akson refleksinin aktivasyonu immünolojik ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında önemlidir.

Motilite Bozuklukları

Bağırsak hareketleri, ESS'e atfedilen ilk fonksiyondur. İntestinal propulsiyon bolus halindeki bir besinin distalinde gevşeme, proksimalinde kasılma meydana getiren refleks bir dalga hareketidir. Bu refleksin yayılımı afferent nöronların sırayla aktivasyonu sonucu meydana gelir ve bolusun bağırsağın aşağı kısmına hareketine bağlı olarak genişlemesiyle tetiklenir (17). Yetmezlikli veya defektli enterik nöronlar fonksiyon bozukluğuna ve intestinal propulsiyonun yetmezliğine sebep olur. ESS klinik hastalıklar ve bunları etkileyen Gİ traktusunun spesifik segmentlerine göre sınıflandırılabilir de, bu hastalıkların çoğu jeneralizedir ve birden fazla segmenti tutar. Eritromisin enterik nöronlar ve intestinal düz kas hücreleri üze-

Tablo 2. GIS'in fizyolojik aktivitelerinde enterik sinir sisteminin rolü

Aktivite	ESS'nin rolü
<i>*Motilite</i>	
Tonik inhibisyon	VIP ve NO ihtiva eden nöronlar vasıtasıyla spontan myojenik kontraksiyonlarının inhibisyonu
Segmental kasılma	Önce bağırsak muhtevasının luminal karıştırılması. Bağırsakta lokalize bölgelerde inhibitör nöronlarının geçici supresyonu
<i>*İleri yayılan kontraksiyon</i>	
Yer değiştiren motor kompleks	İntersitsiyel hücreler vasıtasıyla meydana getirilen elektriksel yavaş dalgalar ile oluşturulan siklik kasılmalar, yiyecekler arasında intestinal bekçi olarak görev yapar. Motilin, somotostatin, prokinetik ajanlar ve opiadlar ile başlatılır.
Primer özofagus peristaltizmi	Merkezi olarak özofagus kasılmaları ile ilişkili myenterik pleksusların eksitatör ve inhibitör sinirleriyle koordine edilir ve yutma ile aktive edilir.
Lokal refleks peristaltizm	Motor dışı luminal uyarılar yukarıda kasılma, aşağıda gevşeme oluşturur. Peristaltizm uyarının devamlı aboral hareketi vasıtasıyla başarılı ve 5HT ihtiva eden intrinsek afferent nöronlar ile aktive edilir.
Dev peristaltik kasılma	Uzun süreli, yüksek amplitüdü kasılma gösteren arttırıcı bir peristaltik refleks. Kolera toksiniyle uyarılır ve IBS'lu hastalarda bulunur.
Geri yayılan kasılma	Kusmada olduğu gibi geriye yayılmayı sağlar. Nöral akım bulunmaz.
Sfinkter fonksiyonu	Sfinkterler myojenik orijinde intrinsek bir tonusa sahiptir. Gevşeme VIP ve NO ihtiva eden nöronlar vasıtasıyla, kasılma kolinerjik nöronlar vasıtasıyla olur.
<i>*Sekresyon</i>	
Gastrik asit sekresyonu	Histamin veya gastrin ihtiva eden hücreler ve parietal hücrelerinin vagal aktivasyonu ile uyarılır. Somatostatin ihtiva eden hücreler ve vagal aktivasyonla inhibe edilir.
Pankreatik enzim sekresyonu	Primer vagal afferent nöronların kolesistokine bağımlı aktivasyonu ile uyarılır.
İntestinal sekresyon	Peristaltizm, yer değiştiren motor kompleksler ve dev peristaltik kasılmalarla aktive edilir.
<i>*Mikrosirkülasyon</i>	
İmmünolojik ve inflamatuvar cevap	SAN'ler ATP'ye bağımlı vasokonstriksiyon yapar. İntinsek submukozal sekretomotor nöronlar ve akson refleksi vazodilatasyona neden olur.
	Primer splenik afferent nöronlar inflamatuvar mediatörlerinin salınımına ve degranülasyonunu sağlayan mukozal mast hücrelerini innerve eder.

rindeki motilin reseptörlerine etki ederek motilite bozuklukların tedavisinde yararlı olabilir (18).

Akalazya

Akalazya relaksasyon bozukluğu gösteren alt özofagus sfinkterinin tonik kontraksiyonu ile karakterizedir ve özofagusun fonksiyonel obstrüksiyonuna neden olur. Özofagusun 2/3 alt kısmı düz kastan oluşur. Akalazya, bütün myenterik nöronların nonselektif veya selektif kaybı, özofagusun myenterik pleksusunda VIP ve NO ihtiva eden inhibitör nöronların disfonksiyonu ile oluşur. Alt özofagus sfinkterinin kolinerjik innervasyonunun relatif korunması hastalığın karakteristik yüksek sfinkter basıncından sorumlu olabilir. Botulismus toksininin lokal injeksiyonu bu kolinerjik aktiviteyi bloke eder ve akalazyalı hastaların tedavisinde yararlı olabilir (19). Paraneoplastik sendromlar,

Chagas hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi, enteral nöral disfonksiyona sebep olan bazı hastalıklar, akalazyanın sekonder şekilleriyle ilişkili olabilir. Herpesvirüs selektif olarak özofagusta skuamöz epiteli enfekte eden nörotrofik bir virüsdür ve akalazyalı hastaların myenterik pleksuslarında artan sıklıklarla rapor edilmektedir (20).

Konjenital Pilor Darlığı

Konjenital hipertrofik pilor stenoza, fonksiyonel olarak gastrik çıkış obstrüksiyonu ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Myenterik nöronlar mevcut olmasına rağmen pilor sfinkterinin sirküler kas tabakasını innerve eden nöronlarda nitrik oksit sentetaz yoktur. Deney farelerinde nitrik oksit sentetazın nöronal formunu kodlayan genin harabiyeti fonksiyonel gastrik çıkış obstrüksiyonu ve gastrik dilatasyona neden olur. Gastrik staz ve dilatasyon

cerrahi vagotomiden sonra, diabetik nöropatide, antitokolinergik ilaç ve opiatların kullanılması ve sempatik sinir hiperaktivitesi ile birlikte ortaya çıkabilir (21).

Akut İntestinal İleus ve Kronik İntestinal Psödoobstrüksiyon

Akut intestinal ileus bağırsaklardaki motor aktivitenin yokluğu ile karakterizedir. İntestinal aktivite sempatik sinirler veya intrinsek inhibitör nöral hiperaktivite yoluyla uyarıcı motor reflekslerin selektif supresyonu sonucu inhibe edilebilir. Nöronal olmayan yolla uyarılabilen nitrik oksit sentetazın supresyonu sonucu inhibe edilebilir. Nöronal olmayan yolla uyarılabilen nitrik oksit sentetazın aktivasyonuna bağlı olarak nitrik oksit üretiminin artması da akut intestinal ileusa yol açabilir. Parkinsonlu hastalarda ESS'deki dopaminerjik nöronlardaki defekt kronik kabızlığa neden olabilir (22). Bütün sinirsel iletimi bloke eden tetradotoksin tonik nörojenik inhibisyonu ortadan kaldırır ve ileustan ziyade kontraktıl aktivite artışına yol açar. Artmış kontraktıl aktivite koordinasyonsuzdur ve bu sebeple fonksiyonel bağırsak obstrüksiyonuna yol açan tarzda non-propulsiftir. Enterik nöronların dejenerasyonu ve kronik disfonksiyonu, kronik intestinal psödoobstrüksiyona yol açabilmektedir (23). Akut ileus ve kronik intestinal psödoobstrüksiyon genellikle bütün gastrointestinal sistemi etkileyen motilite bozukluklarının bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Tetradotoksin; betanekol, izoproterenol, CGRP ve bombesine bağlı polipeptid YY sekresyonu etkilemez. Kolonik L hücreleri yüzeyindeki reseptörlerin meşguliyetine bağlı polipeptid YY'nin salınımı, gastrointestinal polipeptid (GİP) ve diğer bazı nörotransmitterlerle düzenlenir (24).

Megakolon

Hirschsprung hastalığı distal kolon ve rektumda enterik nöronların yokluğu ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Aganglionik segment tonik sinirsel inhibisyonunu kaybeder, kasılı durumda kalır ve yiyecek artıklarının pasajını önler. Nitrik oksit ve VIP içeren inhibitör nöronların yokluğunun relaksasyon bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (25). Bu hastalığı hastalığın gelişiminde rol oynayan 3 gen tanımlanmış olup,

bunlar; ret proto-onkogeni, endotelin B ve endotelin 3 genidir. Hirschsprung hastalığı, nöral-krest hücrelerinin distal bağırsaklardaki enterik sinir sistemine migrasyonu ve gelişmesi ile ilgili problemlere yol açan heterojen bir bozukluktur. Hastalığın otozomal dominant formunda bazı hastalarda Ret geninde mutasyonlar mevcuttur. Santos sendromuna (26) sahip hastalarda Hirschsprung ile birlikte renal agenezis ve diğer anomaliler, Waardenburg sendromunda (27) ise pigment bozuklukları görülür. Tirozin kinaz reseptörlerinin Trk ailesi ile nörotrofinler arasındaki etkileşimler gelişim sırasında sinir sistemi hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını artırır. Nörotrofik sinyaldeki bozukluklar Hirschsprung hastalığında olduğu gibi fonksiyonel veya aganglionik durumların ortaya çıkmasında etkili olabilir.

Yaygın Motilite Bozuklukları

Enterik sinir sisteminde yaygın motilite bozukluğu bulunan hastalarda GIS'in birden fazla segmenti tutulmuştur. Bu bozukluklar hiperganglionozis ve hipoganglionozis olarak iki gruba ayrılır. Hiperganglionozis aynı zamanda nöronal displazi veya ganglionöromatozis olarak da bilinir. MEN IIB sendromunda GIS sendromları sık görülür, bu durum akalazy ve psödoobstrüksiyona yol açan GIS ganglionöromalarına bağlıdır (28). MEN IIB'li bazı hastalarda Ret geninde mutasyonlar tesbit edilmiştir. Aynı gendeki mutasyonların bir taraftan hiperganglionozise, diğer taraftan hipoganglionozis'e yol açabilmesi değişik mutasyonlar sonucu Ret genindeki kayıp miktarı ile açıklanabilir. Hipoganglionozis ile ilişkili bozuklukların çoğu Chagas hastalığı ve paraneoplastik sendromlarda olduğu gibi enterik nöronlarda yıkım veya dejenerasyona yol açan sonradan ortaya çıkan hastalıklar ile ilişkilidir. Enterik ganglion yetersizliği, kısa ince bağırsak, malrotasyon ve pilor hipertrofinde olduğu gibi konjenital generalize sendromlarda gözlemlenmektedir. İnterstiyel hücreler gibi enterik sinir sisteminin diğer elemanlarının gelişimsel anormallikleri sonucunda gastrointestinal motilite bozuklukları ortaya çıkabilir. Hipopigmentasyon bozukluğu ile karakterize piebaldizimli hastalarda, Kit genindeki mutasyonlara bağlı interstiyel hücrelerdeki defektler, bazı hastalardaki fonksi-

yonel bağırsak bozukluklarının nedenini açıklayabilir.

Noninvaziv Sekretakolara Bağlı Diare

Etanol, safra tuzları (deoksikolik asit), E. coli'nin ısıya dayanıklı toksinleri ve kolera toksini gibi birçok lümeneye ait kimyasal ve noninvaziv sekretokog toksinler lümendeki maddelerle temas eden mukozal reseptörleri uyararak intestinal sekretomotor refleksi aktive ederler. İn vitro olarak kolera toksini enterositlerin fırçamsı kenar reseptörlerine bağlanarak adenil siklazı aktive etmektedir. Sonuçta intrasellüler cAMP konsantrasyonları artmakta ve kripi hücrelerinden klorür ve su salgılanmasına sebep olmaktadır. İn vivo olarak sıçan ileumu mukozal yüzeyine kolera toksininin etkisi ile oluşan sıvı sekresyonu lidokain veya tetradotoksin gibi nöral blokerler ile veya hekzometonium gibi nikotinik reseptör blokerleri ile azaltılabilir (29). Bu cevap 5-HT₂ ve 5HT₂ reseptör antagonistlerinin kombinasyonu ile de azaltılabilirse de ekstresek denervasyon veya substans P içeren primer splanknik afferent sinirleri parçalayan kapsaisin ile azaltılamamaktadır (30). Bu sebeple kolera toksinine sekretuar cevap intrinsek bir sekretomotor refleksi kapsıyor gibi görünmektedir. Dahası, submukozal pleksustan ziyade myenterik pleksustaki internöronlar veya sekretomotor nöronlar ile ilişkili olabilir. Myenterik pleksusu harap eden benzil amonyum kloridinin lokal uygulanması ile cevap azaltılabilmektedir. Jejunuma verilen kolera toksininin sekretuar etkisi sadece lokal olarak değil aynı zamanda distal kolonda da belirgindir. Kolonik etki humoral mediatörler veya ekstresek sinirlerle ilişkili gibi gözükmektedir. Bu sebeple, in vivo olarak kolera toksininin sekretuar etkisinde enterik sinir sisteminin büyük rolü vardır. İntestinal hipersekresyona yol açan ajanlar aynı zamanda diare ile ilgili motor bozuklukları aktive etmektedir. Toksik E. coli, kolera toksini ve risinoteik asit toksini uygulandığı segmentin distalindeki intestinal kas tabakasında dev peristaltik kasılmalara neden olur (31).

İnflamatuar ve İmmünolojik Kökenli Bağırsak Hastalıkları

Clostridium difficile toksin A'nın, nötrofil infiltrasyonu ve bağırsakta sıvı sekresyonunda artış ile seyreden bir nekroinflamatuvar etkiye yol açtığı

bilinmektedir. Kolera toksininde olduğu gibi bu toksinin inflamatuvar ve sekretuar etkileri intrinsek nöral yollarla oluşmakta ise de değişik yollar da söz konusu olabilir (32).

Cl. difficile toksin A mast hücre degranülasyonuna, prostaglandin, histamin ve serotonin gibi multipl inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açmaktadır. Bu mediatörler submukozal vazodilatasyona neden olan sekretomotor refleksi stimule edebilir (33). Submukozal arteriollerini innerve eden primer afferent nöronların CGRP salınımı da vazodilatasyona neden olur. Cl. difficile toksin A'nın etkilerinin substans P içeren primer afferent nöronları tahrip eden kapsaisin ile tedavisi, toksinin etkisinin substans P içeren primer splanknik afferent liflerle iletildiğini düşündürmektedir. Cl. difficile toksini sekretuar etkilere ilave olarak, tekrarlayan aksiyon potansiyel peakleri ile karakterize bir intestinal motiliteye neden olur (34).

Çeşitli bulgular enterik sinir sisteminin inflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde muhtemel bir rolü olduğunu desteklemektedir. Psikolojik stres inflamatuvar bağırsak hastalığını alevlendirebilir ve bu da beyin, enterik sinir sistemi ve gastrointestinal sistem arasında önemli etkileşimler olduğunu düşündürmektedir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin her ikisinde de substans P'nin immünoreaktivitesi artmış ve substans P reseptörü için bağlanma bölgeleri daha fazla ekspresye olmuştur. Substans P muhtemelen bağırsakta proinflamatuvar etkilere sahiptir. Sıçanlarda trinitrobenzensulfonik asit ile oluşturulan kolit tablosunda substans P reseptör antagonistleri granüositlerin infiltrasyonunu azaltmaktadır (36). Yine lidokainin topikal ve subkutan uygulaması böyle bir kolitin şiddetini azaltmaktadır. Kontrolsüz bir çalışmaya göre ülseratif proktosigmoiditli hastaların tedavisinde lidokain lavmanlarının etkili bulunması lidokainin bağırsak inflamasyonunda rol alan enterik nöral yolları bloke etmesiyle açıklanabilir.

Enterik sinir sisteminin, gastrointestinal sistemin fizyolojik ve patofizyolojik özelliklerinde önemli bir rol oynadığı giderek daha çok anlaşılmaktadır. Son gelişmelere rağmen, nöral yollar ve nörotransmitterler hakkında çok az şey bilinmektedir. Enterik sinir sistemi hakkındaki bilgilerimizin gelişmesi bağırsak hastalıklarının tedavisinde ilerlemelere yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gershon MD. Genes and lineages in the formation of the ENS. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7(1):101-9.
2. Marcos CV, Wilson SW, Holder N. The ret receptor and its pattern of expression during embryogenesis. *Oncogene* 1997; 14(8):879-89.
3. Puijtenbroek AA, Weerning DH, Brink JE et al. Cell scattering of SK-N-MC neuroepithelioma cells in response to ret and FGF receptor tyrosine kinase activations is correlated with sustained ERK2 activation. *Oncogene* 1997; 14(10):1147-57.
4. Chalazonitis A, Rothman TP, Cihon J. Neurotrophin-3 induces crest-derived. *J Neurosci* 1994; 14(11):6571-84.
5. Puffenberger EG, Hosada K, Washington SS et al. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multi-genic Hirschsprung's disease. *Cell* 1994; 79:1257-66.
6. Szabolcs MJ, Visser J, Shelanski ML et al. Peripherin: a novel for the immunohistochemical study of malformations of the ENS. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16(1):51-70.
7. Rühl A, Collins SM. Enteroglial cells (EGC) are an integral part of the neuroimmune axis in the enteric nervous system. *Gastroenterology* 1995; 108 Suppl:680.
8. Costa M, Brookes SJ. The enteric nervous system. *An J Gastroenterol* 1994; 89:129-37.
9. Wang L, Stanisz AM, Wershil B, Galli SJ. Substance P induces ion secretion. *Am J Physiol* 1995; 269(1):85-92.
10. Kirchgessner AL, Gershon MD. Identification of vagal efferent fibers and putative target neurons in the enteric nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 1989; 285:38-53.
11. Mellenden A, Abrahamson H, Sjolow H. The migrating motor complex - the motor component of a cholinergic enteric secretomotor programme. *Acta Physiol Scand* 1995; 154(3):329-34.
12. Sengupta JN, Gebhart GF. Gastrointestinal afferent fibers and sensation. In: Johnson LR ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*, 3rd ed. New York: Raven Press, 1994; 483-520.
13. Mei N. Intestinal chemosensitivity. *Physiol Rev* 1985; 65:211-37.
14. Cabeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT. Effect of ondansetron and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990; 322:810-6.
15. Cooke HJ. Neuroimmune signaling in regulation of intestinal ion transport. *Am J Physiol* 1994; 266:167-78.
16. Friell T, Cooke HJ, Wood JD. Neuroimmune communication. *Am J Physiol* 1994; 267(6):168-78.
17. Furness JB, Bornstein JC. The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Yamada T ed. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 2-24.
18. Tack J. Motilin and the ENS in the control of interdigestive and postprandial gastric motility. *Gastroenterol* 1995; 58(1):21-30.
19. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR et al. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995; 332:774-8.
20. Robertsen CS, Martin BA, Atkinson M. Varicella-Zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993; 34:299-302.
21. Vandervinden JM, Liu H, Menu R et al. The pathology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg* 1996; 31(11):1530-34.
22. Singaram C, Ashraf W, Gaunlits EA, Torbey C. Dopaminergic defects on ENS in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 346(8979):861-4.
23. Wood JD. Excitation of intestinal muscle by atropine and xylocaine. *Am J Physiol* 1972; 222:118-25.
24. Plaisancie P, Bernard C, Cuser JC. Release of peptid YY by neurotransmitters and gut hormones. *Scan J Gastroenterol* 1995; 30(6):568-74.
25. Pingault V, Puliti A, Prehu MO. Human homology and candidate genes for the dominant megacolon locus. *Genomics* 1997; 39(1):86-9.
26. Santor H, Mateus J, Leal MJ. Hirschsprung disease associated with polydactyly, unilateral renal agenesis, hypertelorism and congenital deafness: a new autosomal recessive syndrome. *J Med Genet* 1988; 25:204-5.
27. Shah KN, Dalal SJ, Desai MP, Sheth NC, Ambani LM. White forelock, pigmentary disorder of irides and long segment Hirschsprung disease: Possible variant of Waardenburg syndrome. *J Pediatr* 1981; 99:432-5.
28. Khan AH, Desjardins JG, Youssef S et al. Gastrointestinal manifestations of sipple syndrome in children. *J Pediatr Surg* 1987; 22:719-23.
29. Lundgren O, Svanvik J, Jivegard L. Enteric nervous system Physiology and pathophysiology of the intestinal tract. *Dig Dis Sci* 1989; 34:264-83.
30. Beubler E, Horina G. 5-HT₂ and 5HT₂ receptor subtypes mediate cholera toxin-induced intestinal fluid secretions in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99:83-9.
31. Atehison WD, Steward JJ, Bass J. A unique distribution oxidative-induced spike potentials from the small intestine of the dog. *Am J Dig Dis* 1978; 23:513-20.
32. Vanner S, Jiang MM, Surprenant A. Mucosal stimulation evokes vasodilation in submucosal arterioles by neuronal and nonneuronal mechanisms. *Am J Physiol* 1993; 264:202-12.
33. Castagliuolo I, LaMont JT, Letourneau R. Neuronal involvement in the intestinal effects of clostridium difficile toxin A and vibria colerae enterotoxin in rat ileum. *Gastroenterology* 1994; 107:657-65.
34. Pothoulakis C, Castagliuolo I, LaMont JT et al. CP-96 a substance P antagonist, inhibits rat intestinal responses to clostridium difficile toxin a but not cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 107:657-65.
35. Mazumdar S, Das KM. Immunocytochemical localization of VIP and substance P in the colon from normal subjects and patients with IBD. *Gastroenterol* 1992; 87:176-81.
36. McCafferty DM, Sharkey KA, Wallace JL. Beneficial effects of local or systemic lidocaine in experimental colitis. *Am J Physiol* 1994; 266:560-7.