

Enterik Sinir Sistemi

Yrd.Doç. Dr. Mustafa DENİZ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı- Şanlıurfa

Sindirim fonksiyonunun kontrolünü sağlayan sinir ağları, merkezi sinir sistemi, medulla spinalis, prevertebral sempatik ganglionlar ve sindirim sistemini oluşturan organların duvarında yerleşmiştir. ESS, özefagustan rektuma kadar uzanan gastrointestinal kanal duvarına lokalize olmuş, gastrointestinal kanal, pankreas ve vesika biliaris'in innervasyonu ile ilgili bir sistemdir. Bu sistem gastrointestinal kanalın motilitesini, ekzokrin, endokrin sekresyonu ve mikro sirkülasyonu kontrol eder (1-4). Aynı zamanda immün ve inflamasyon işlevlerini düzenler (5). ESS, esasen otonom sinir sisteminin bir parçasıdır. Ancak gerekli durumlarda merkezi sinir sisteminden bağımsız bir şekilde refleks olarak çalışarak fonksiyon yapabilmektedir. Bu nedenle "Barsak beyni" olarak nitelendirilen ESS, sempatik ve parasempatik sinir sisteminden ayrı bir sistem olarak değerlendirilmektedir (6).

Son on yılda ESS'nin yapısı, fonksiyonu, patofizyolojisi ve farmakolojisi konusunda büyük gelişmeler kaydedilmiştir.

Bu gelişmeler gastrointestinal bozuklukların etiolojisi, teşhisi ve tedavisinde ilerlemelere yol açacaktır.

ENTERİK SINIR SİSTEMİNİN GELİŞİMİ

Enterik sinir sistemi, temel olarak krista nöralis'in vagal segment hücrelerinden gelişir. Gastrointestinal kanalın son kısmındaki ganglionlara aynı zamanda krista nöralis'in sakral segmentinden de katılım olmaktadır (7-9). Krista nöralis'in vagal segment hücreleri, arka beynin kaudal kısmı ile nöral tüpün rostral trunkusundan köken alarak gastrointestinal kanalda rostrokaudal yönde göçederler (10-12). Krista nöralisin sakral segment hücreleri ise nöral tüpün kaudal kısmından köken alır ve rektum ile kolona kauderostral yönde ilerlerler (11-14). Bağırsıklara göç, yaklaşık olarak gebeliğin 8. haftasında mideden başlar ve 13. haftada

rektumda tamamlanır. Enterik sinirler ile effektör organlar arasındaki kontak gebeliğin 26. haftasında gelişir. İlk motilité sinyalleri gebeliğin 25. haftasında belirlenmiştir. Serotonin, glukagon, insülin, peptid YY, gastrin ve somatostatin gibi nörohumoral maddeler gebeliğin 8. haftasında belirlenebilmiştir. Gebeliğin 24. haftasında ise bilinen birçok gastrointestinal nörohumoral madde belirlenebilmiştir. Enterik sinir hücreleri, bir yaşına kadar farklılaşır ve gelişim gösterirler (15-17).

Tyrosin kinaz aktivitesine sahip bir çok reseptör nöroblastların gelişim ve göçlerinde önemli rol oynar. Bu reseptörlerden biri olan RET; enterik ganglionların krista nöralis'in vagal segment hücrelerinden gelişmesini sağlar. Farelerde, RET genindeki bozukluk enterik ganglion eksikliğine ve renal agenesise yol açmaktadır (18). İnsanlarda RET genindeki mutasyon megakolona nedendir (19, 20). Tyrosin kinaz aktivitesine sahip bir diğer reseptör olan KIT; Cajal'ın intersitisyal hücrelerinin gelişmesine aracılık eder (21). Cajal'ın intersitisyal hücreleri mezodermal mezenşim hücrelerinden gelişirler (22). Farelerde KIT genindeki mutasyon anormal intestina motiliteye, deri pigmentinde değişiklik ve intersitisyal hücre azlığına neden olmaktadır (23).

Endotelin-3 ve Endotelin-B reseptörleri de ESS'nin gelişmesinde önemli rol oynarlar. Aynı zamanda bu reseptörler melanositlerin nöral plaktan gelişmesine de aracılık ederler (24, 25). Farelerde hem Endotelin-3 genindeki bozukluk hem de doğal olarak oluşan mutasyon aganglionik megakolon'a neden olmuştur. Benzer fenotipler Endotelin-B reseptöründeki bozukluk ve doğal mutasyon sonucu olarak farelerde gözlenmiştir. Bu gendeki mutasyon Hirschsprung hastalığında bildirilmiştir (24-26).

ENTERİK SINİR SİSTEMİNİN YAPISI

ESS, ganglion hücrelerinden, primer interganglionik liflerlerden, efektör organlara uzanan sekonder ve tersiyer sinir liflerinden oluşmuştur. Enterik nöronlar, yapısal ve nörokimyasal yapı bakımından merkezi sinir sistemine benzerlik göstermektedir. ESS'de 100 milyon kadar nöron bulunur ve bu sayı yaklaşık medulla spinaliste bulunan nöron sayısı kadardır. ESS, glial hücre morfolojisi bakımından da merkezi sinir sistemine, diğer periferik sinir elemanlarından daha fazla benzerlik göstermektedirler. Glia hücreleri, enterik sinir sisteminin destekleyici oluşumları olup, sayıca enterik nöronlardan fazladırlar (6, 27). Enterik glia hücreleri, merkezi sinir sistemindeki astrositlere benzerlik gösterirler. ESS'de bulunan bir diğer hücre tipi de Cajal'ın intersitisyal hücreleridir. Cajal'ın intersitisyal hücreleri, nöral veya glial hücreler olmayıp, bir pacemaker olarak hizmet ederek düz kasların spontan, ritmik ve elektriksel aktivitesinden sorumludurlar. Bu hücreler aynı zamanda kas ile sinir hücreleri arasında iletişimini sağlayan önemli noktalardır (21). ESS, pleksus myentericus (Auerbach's) ve pleksus submukozus (Meissner's) olmak üzere ganglionlu iki büyük sinir pleksusundan oluşmuştur. Nöron yoğunluğu myenterik plesusta submukozal pleksustan daha fazladır (28). Sensorik, motor ve internöronların yaklaşık oranları 2:1:1 şeklindedir. Bu nöronlar, çeşitli refleksler esnasında, değişik oranlarda aktive edilmektedirler (29-30).

Plexus myentericus (Auerbach):

Özefagustan rektuma kadar uzanan sindirim kanalının, sirküler ve longitudinal düz kas tabakaları arasına lokalize olmuş ganglionlu bir sinir pleksusudur. Sinir lifleri myenterik nöronlardan düz kaslara, submukozaya ve mukozaya dağılmıştır. Genellikle düz kas aktivitesi plexus myentericus'taki nöronlar tarafından kontrol edilmektedir (27). Myenterik pleksus'tan submukozal ganglionlara, safra kesesi enterik ganglionlarına ve pankreasa da bir çok birleştirici dal gider (31). Aynı zamanda

myenterik pleksus'tan sempatik ganglionlara önemli sayıda birleştirici dal gider (32). Plexus myentericus gastrointestinal kanal fonksiyonlarının kontrolünde önemli bir rol oynar. Özofagusun çizgili kas kısmında da bulunur ve buradaki motor innervasyon inhibitör etkili nörotransmitter olarak nitrik oksit bulunur (33). Bu innervasyon sadece özofagusta bulunur. Myenterik pleksus'taki bir çok bozukluk akalazya, Hirschsprung hastlığı, kronik idiopatik intestinal pseudo obstruksiyon ve idiopatik konstipasyon gibi klinik bozukluklar şeklinde kendini gösterir.

Plexus submucosus (Meissner):

Submukozal bölgeye lokalize olmuş ganglionlu bir sinir pleksusudur. Bu pleksus ince barsaklarda daha iyi gelişmiştir. Sinir lifleri submukozal nöronlardan plexus myentericus'a, diğer submukozal ganglionlara ve mukozaya dağılmıştır (34). Plexus submucozus'taki ganglionlarda bulunan nöronlar gastrointestinal kanalın absorbsiyon ve sekresyon aktivitesinden sorumludurlar. Pleksus submukozusa benzer ganglionlu bir pleksus, safra kesesinde, ductus sistikusta ve pankreasta rastlanmıştır (31).

ENTERİK SINİR SİSTEMİNDEKİ NÖRONLARIN

SİNİFLANDIRILMASI

ESS'deki nöronlar; morfolojik, nörokimyasal ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Bu özellikler, ışık mikroskopu, elektron mikroskopu, immunohistokimyasal boyamalar, elektifiziyojik analizler ve nöron uzantılarının retrograd işaretlenmesi metotları ile belirlenmiştir. İnce bağırsaklarda on yedi farklı nöron tipi belirlenmiş olup, bunlardan sadece on dört tanesi fonksiyonel olarak önemlidir (35).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE NÖRONLAR

ESS'de, Dogiel Tip I-VII ve dev nöronlar olmak üzere sekiz morfolojik nöron tipi belirlenmesine karşın nöronların çoğu Tip I, II ve III tür (35). Dogiel Tip I nöronlar çomak şekilli, unipolar ve ince yapıya sahiptirler.

Dogiel Tip II nöronlar ise multipolar olup, yuvarlak şekillidirler.

Fonksiyonel Özelliklerine Göre Nöronlar

Fonksiyonlarına göre ESS'deki nöronlar; intrinsik afferent (sensorik) nöronlar, internöronlar ve motor nöronlar olarak sınıflandırılabilir.

İntrinsik afferent (sensorik) nöronlar: Plexus myentericus ve submukozada yer alan Dogiel Tip II morfolojik karaktere sahip nöronlar olup, mukoza ve kaslardaki sensorik reseptörlerden bilgi alırlar. Mukozada, mekanik, termal, ozmotik ve kimyasal uyarılarla ilgili sensorik reseptörler belirlenmiştir. Kemoreseptörler, asit, glikoz ve aminoasitlere duyarlıdır.

Mekanoreseptörler, gerilme ve tonik kontraksiyonlar tarafından aktive edilmektedirler. Eğer gerilme devam ederse, peristaltik aktivite başlatarak buna cevap verirler. Sensorik nöronlar topluca barsak içeriği ve duvarının durumu ile ilgili bilgileri toplarlar (35, 36).

Internöronlar: Internöronlar genellikle Dogiel Tip II morfolojik karaktere sahip nöronlardır. Internöronlar orale veya anale doğru inen veya çıkan motor reflekslerin düzenlenmesi ile ilgilidirler. Afferent nöronlar ile motor nöronlar arasına dağılmışlardır. Internöronlar peristaltik dalgaların yayılmasını sağlar ve ince bağırsak boyunca genişlemeyi kontrol eden multisinaptik yolu oluştururlar. En az bir tip çıkan (ascending) ve üç tip inen (descending) internöron belirlenmiştir. Internöronların çoğu inen tiptir. Çıkan internöronlar temel olarak kolinergiciktirler. Oysa inen tip internöronlar, asetilkolin, nitrik oksid, vasoaktiv intestinal polipeptid, 5-HT ve somatostatin gibi birçok nörotransmitter içermektedirler (35).

Motor nöronlar: Dogiel Tip I morfolojik karaktere sahip nöronlar olup, gastrointestinal kanalın motilitesini, sekresyonunu ve absorbsyonunu kontrol ederler. Motor nöronlar; düz kas hücreleri, sekretuar hücreler ve gastrointestinal endokrin hücreleri gibi bir çok hücreye direk etki ederek fonksiyonlarını

yaparlar. Düz kas tabakasında ya eksitatör yada inhibitör etki yaparlar. Eksitatör motor nöronlar lokal veya orale doğru projekte olmuş ve temel nörotransmitterleri asetilkolin ve substans P'dir. İnhibitör nöronlar ise distale doğru projekte olmuş, Vasoaktif İntestinal Polipeptit (VIP), nitrik oksit, ATP, gamma aminobutrik asit (GABA), neuropeptid Y ve Karbon monoksit içerirler. Muskularis mukozadaki motor nöronlarda hem eksitatör hem de inhibitör nöronlar içerirler, fakat ayrıntısı tam olarak bilinmemektedir (35). İnhibitör motor nöron kaybı veya bozukluğu, kronik idiopatik konstipasyon ve özefagal sfinkter akalazyası gibi bir çok bozukluğun temelini oluşturmaktadır (28, 37).

Sekresyon ve kan sirkülasyonu, sekretomotor ve vazomotor nöronlar tarafından kontrol edilmektedir. Sekretomotor nöronların hücre gövdeleri, mukoza epitel altı uzanan ince sinir liflerine sahip bir sinir ağı olan mukozal pleksusta bulunurlar. Bu nöronlardan bazıları submukozal, myenterik pleksuslar ile muskularis mukozaya projekte olmuşlardır. Vazomotor (dilatatör) nöronların hücre gövdeleri ise submukozada bulunurlar (35). Intrinsik primer afferent nöronlar, sekretomotor ve vazomotor nöronları, asetilkolin and vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salarak direk kontrol ederler (37). Kolinergic ve nonkolinergic olmak üzere iki temel sekretomotor nöron tipi vardır. Asetilkolin kolinergic nöronlar tarafından salınır ve muskarinik reseptörler vasıtıyla mukoza epiteline etki ederler. Nonkolinergic nöronlar, lokal reflekslerin düzenlenmesinden sorumludurlar ve transmisor olarak VIP içerirler (35).

ENTERİK SİNİR SİSTEMİNİN NÖROKİMYASAL YAPISI

Genel olarak enterik nöronlarda 30'den fazla nörotransmitter belirlenmiş ve bir çok nöronun bunlardan birkaç tanesini içerdığı saptanmıştır (35, 38).

Enterik nörotransmitterler küçük moleküllü (norepinefrin ve serotonin), büyük moleküllü (peptidler) yada gaz şekildedirler (nitrik oksit ve karbon monoksit) (Tablo 1). Kimyasal yapı nöron tipine, türe ve bağırsak segmentine göre

değişmektedir. Farklı fonksiyonları yapan nöronların büyük bir kısmı aynı nörotransmiterleri kullanabilir. ESS'nin kimyasal mediatörleri başlıca asetilkolin ve serotonin gibi nörotransmitterlerle sınırlı olduğu düşünülüyordu. Son araştırmalarla bunlara ATP, aminoasit ve VIP gibi nörotransmiterler eklenmiştir. Çok yakın zamanda enterik sinir sisteminde nitrik oksit bir nörotransmiter olarak ortaya çıkmıştır.

Nörotransmiterlerin fonksiyonları asetilkolin, substans P, VIP ve nitrik oksit gibi birkaç tanesi için açık olarak belirlenebilmiştir. Orale doğru çıkan nöronlar, anale doğru giden nöronlardan farklı nörotransmiterlere sahiptirler. Orale doğru çıkan kollerjik internöronlar ince bağırsaklarda yukarıya doğru çıkan eksitator reflekslerin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (39).

ENTERİK SİNİR SİSTEMİ İLE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ARASINDAKİ BAĞLANTILAR

ESS, merkezi sinir sisteminden bağımsız fonksiyon yapabilmesine rağmen, otonom sinir sistemi bu fonksiyonların koordinasyonunda önemli rol oynar. Parasempatik motor yollar, gastrointestinal kanalın üst kısımlarının motor ve sekretomotor fonksiyonlarını kontrol eden n.vagus ile distal kolon ve rektumun fonksiyonlarını düzenleyen sakral parasempatiklerden (nn.splanchnici pelvici) oluşmuştur. Parasempatik preganglionik nöronların hepsi kollerjiktir, bazı yerlerde nikotinik bazı yerlerde de muskarinik reseptörler vasıtıyla enterik nöronlar üzerine eksitator etki yaparlar. Bu nöronlar gastrointestinal kanalın üst kısımlarında ve distal kolon ile rektumda myenterik nöronlar ile çok yoğun bir şekilde birleşmişlerdir. Bununla birlikte vagal preganglionik nöronlar ince bağırsakta sadece küçük demetlerle myenterik nöronlara bağlanmıştır. Parasempatik preganglionik lifler tarafından sağlanan innervasyonun yoğunluğunundaki bu

farklılık merkezi sinir sisteminin daha çok gastrointestinal kanalın üst kısımları (özofagus, mide) ve distal kısımlarını (kolon sigmoideum, rektum) innerve ettiği, ince barsak ile proksimal kolonun fonksiyonlarının kontrolünde ise daha az rol oynadığı anlaşılmaktadır (34, 40).

Sempatik lifler adrenerjiktirler ve hücre gövdeleri prevertebral ganglionlarda bulunur. Enterik pleksuslarda adrenerjik sinir hücre gövdelerine rastlanmamıştır.

Duysal bilgileri merkezi sinir sistemine taşıyan nöronlar afferent nöronlardır. Bunlar n.vagus ve nn.splanchnici ile taşırırlar. N.vagus'taki liflerin yaklaşık %80'i afferent liflerdir. Düz kas tabakasındaki vagal afferent nöronlar bağırsaktaki mekanik gerilmelere duyarlıdır. Bu nöronlar çok düşük uyarıma eşiğine sahiptirler ve bağırsaktaki fizyolojik motor aktiviteler halindeki bilgileri naklederler (41). Mukozadaki birçok vagal afferent nöron lümendeki glikoz, aminoasit uzun zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonuna duyarlıdır (42). Mukozadaki endokrin hücrelerin vasıtıyla salınan bazı transmiterler vagal afferent nöronlar üzerine bazı uyarılarda iletiminde rol oynarlar. Kemo veya radio terapinin bazı şekilleri ile ilgili olarak ortaya çıkan ağır kusmalar, mukoza enterokromofin hücrelerinin hasarı sonucu fazla miktarda serotonin salınımına bağlıdır (43). 5-TH3'ün plazmada artması vagal afferent nöronları aktive ederek beyin sapındaki nöronlarla ilişkili olarak kusma refleksini başlatır. 5-TH3 reseptör antagonisti olan ondansetron, vagal afferent nöronlarının aktivitesini baskıladığından antiemetik ajan olarak kemo veya radio terapiye bağlı kusmalarda kullanılmıştır.

Barsak duvarındaki splanknik afferent liflerin hücre gövdeleri spinal ganglionlardadır. Bu afferent nöronlar nosiseptör olup, gastrointestinal kanaldaki ağrı duyusunu taşırlar. Yüksek yoğunluktaki mekanik etkiler, ısı ve kimyasal uyarılara cevap verirler.

Tablo 1. Enterik Nöronlarda Bulunan Bazı Nörotransmitterler

Aminler: Asetilkolin Norepinefrin Serotonin (5-hydroxytryptamin)	Peptidler: kalsitonin gen-salgılatıcı peptit Kolesistikninin Galanin Gastrin-salgılayıcı peptit Nöromedin U Nöropeptit Y Nörotensin Opioidler Dynorfin Enkefalinler Endorfinler Peptid YY Pituitar adenil siklaz aktive edici peptit Somatostatin Substans P Thyrotropin-releasing hormon Vasoaktif intestinal kontraktör (endotelin) Vasoaktif intestinal polipeptit (VIP)
Amino asitler: γ -Aminobutrik asit	
Purinler: ATP	
Gazlar: Nitrik oksit Karbon monoksit	

ENTERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

ESS hastalıkları gastrointestinal kanalın motor, inflamatuar veimmünolojik fonksiyon bozuklukları şeklindedir. Enterik nöronların azlığı veya yokluğu ile ilişkili hastalıklar gastrointestinal transit veya fonksiyonel tikanıklıklar ile karakterizedir.

Motilite Bozuklukları: ESS'de yaygın motilite bozukluğu bulunan hastalarda gastrointestinal kanalın birden fazla segmenti tutulmuştur. Bu bozukluklar hiperganglionozis ve hipoganglionozis olarak iki gruba ayrılr. hiperganglionozis aynı zamanda nöronal displazi veya ganglionöromatozis olarak da bilinir. Enterik ganglion yetersizliği, malrotasyon ve pilor hipertrofisinde olduğu gibi konjenital generalize sendromlarda gözlemlenebilmektedir.

Akalazya: Akalazya özofagusun alt sfinkterinin tonik kasılması ile karakterize olup, özofagusun fonksiyonel tikanıklığına neden olur. Akalazya, özofagusun alt

kısındaki myenterik nöronların nonselektif veya selektif kaybı sonucu myenterik pleksustaki VIP ve NO iktiva eden inhibitör nöronların disfonksiyonu ile oluşur (44).

Hirschsprung hastalığı (aganglionik megakolon): Hirschsprung hastalığı, krista nöralis hücrelerinin gastrointestinal kanalın distal kısmına doğru göçü ve gelişmesi ile ilgili problemlere yol açan heterojen bir bozukluktur. Hirschsprung hastalığı, canlı doğan çocukların 1/5000'inde görülen distal kolon ve rektumda enterik nöronların yokluğu ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Nöroblastların krista nöralisten gelişimini ve barsaklara göçündeki bir bozukluktan kaynaklanmaktadır. Aganglionik segment tonik sinirsel inhibisyonunu kaybeder, kasılı durumda kalır ve barsak içeriğinin pasajını örler. Nitrik oksit ve VIP içeren inhibitör nöronların yokluğunun relaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalık gelişiminde rol oynayan 3 gen tanımlanmış olup, bunlar; RET, endotelin-3 ve endotelin-B genleridir (19, 26, 45). Hastalıkın otozomal dominant formunda bazı

hastalarda RET geninde mutasyonlar mevcuttur. Santos sendromuna sahip hastalarda Hirschsprung ile birlikte renal agenesis ve diğer anomaliler, Shah-Waardenburg sendromunda ise deri ve kilda pigment bozuklukları görülür (46, 47). Benailly ve arkadaşları PMX2B genin de Hirschsprung hastlığında rol oynadığını ileri sürmektedirler (48).

Konjenital Pilor Stenozu: Konjenital hipertrofik pilor stenozu, fonksiyonel olarak gastrik çıkış tikanıklığı ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Myenterik nöronlar mevcut olmasına rağmen pilor sfinkterinin sirküler kas tabakasını innerve eden nöronlarda nitrik oksit sentetaz yoktur (49). Deney farelerinde nitrik oksit sentetazın nöronal formunu kodlayan genin harabiyeti fonksiyonel gastrik çıkış tikanıklığı ve gastrik dilatasyona neden olur (50).

Akut Intestinal Ileus ve Kronik Intestinal psödoobstrüksiyon: Akut intestinal ileus bağırsaklardaki motor aktivitenin yokluğu ile karakterizedir. Intestinal aktivite sempatik sinirler veya inhibitör nöral aktivite ile uyarıcı motor reflekslerin selektif supresyonu sonucu inhibe edilebilir. Nöronal olmayan yolla uyarılabilen nitrik oksit sentetazın aktivasyonuna bağlı olarak nitrik oksit üretiminin artırılması da akut intestinal ileusa yol açabilir.

ESS'ının, 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. ESS hakkındaki bilgilerimizin gelişmesi barsak hastalıklarının etiolojisi, teşhisi ve tedavisinde ilerlemelere yol açacaktır.

KAYNAKLAR

- Costa M, Brookes SJ. The enteric nervous system. Am J Gastroenterol 1994;89:Suppl:S129-S137.
- Cooke, H. J: Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000, 915, 77-80.
- Surprenant A. Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. Annu Rev Physiol 1994;56:117-40.
- Hansen, M. B., L. S. Dresner., R. B. Wait: Profile of neurohumoral agents on mesenteric and intestinal blood flow in health and disease. Physiol. Res. 1998, 47, 307-327.
- Lundgren O, Svanvik J, Jivegard L. Enteric nervous system. I. Physiology and pathophysiology of the intestinal tract. Dig Dis Sci 1989;34:264-83.
- Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994:381-422.
- Le Douarin NM, Dupin E, Ziller C. Genetic and epigenetic control in neural crest development. Curr Opin Genet Dev 1994;4:685-95.
- Taraviras S, Pachnis V. Development of the mammalian enteric nervous system. Curr Opin Genet Dev 1999; 9: 321-327.
- Young, H.M., Newgreen, D. Enteric neural crest-derived cells: origin, identification, migration, and differentiation. Anat. Rec. 2001;262: 1-15
- Kapur, R.P., Yost, C., Palmiter, R.D. A transgenic model for studying development of the enteric nervous system in normal and aganglionic mice. Development 1992; 116: 167-175.
- Burns, A.J., Champeval, D., LeDouarin, N.M. Sacral neural crest cells colonize aganglionic hindgut in vivo but fail to compensate for lack of enteric ganglia. Dev Biol 2000; 219: 30-43.
- Burns, A.J., LeDouarin, N.M. Enteric nervous system development: analysis of the elective developmental potentialities of vagal and sacral neural crest cells using quail-chick chimeras. Anat Rec 2001;262: 16-28.
- Pomeranz, H.D., Rothman, T.P., Gershon, M.D. Colonization of the post-umbilical bowel by cells derived from the sacral neural crest: direct tracing of cell migration using an intercalating probe and a replication-deficient retrovirus. Development 1991;111: 647-655.
- Serbedzija, G.N., Burgan, S., Fraser, S.E., et al. Vital dye labeling demonstrates a sacral neural crest contribution to the enteric nervous system of chick and mouse embryos. Development 1991;111: 857-866.
- Gershon, M. D. V. Genes, lineages, and tissue interactions in the development of the enteric nervous system. Am J Physiol 1998; 275: G869-G873.
- Camilleri, M. Enteric nervous system disorders: genetic and molecular insights for the neurogastroenterologist. Neurogastroenterol Motil 2001; 13: 277-295.

- 17.Newgreen, D., H. M. Young: Enteric nervous system: development and developmental disturbances. Part 1 and 2. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5 (4): 224–247.
- 18.Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et al. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994;367:380-3.
- 19.Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994;367:377-8.
- 20.Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
- 21.Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995;373:347-9.
- 22.Young, H.M., Ciampoli, D., Southwell, B.R., et al. Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Dev. Biol.* 1996, 180: 97–107.
- 23.Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, et al. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992;116:369- 75.
- 24.Baynash AG, Hosoda K, Giard A, et al. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 1994;79:1277-85.
- 25.Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA, et al. Targeted and natural (piebald- lethal) mutation of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice. *Cell* 1994;79:1267-76.
- 26.Puffenberger EG, Hosoda K, Washington SS, et al. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell* 1994;79:1257-66.
- 27.Furness JB, Costa M. The enteric nervous system. New York: Churchill Livingstone, 1987.
- 28.Wood JD., Alpers PL. A: Fundamentals of neurogastroenterology *Gut* 1999, 45 Suppl 2, II6-II16.
- 29.Kunze WA. and J. B. Furness: The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu. Rev. Physiol* 1999, 61, 117–142.
- 30.Costa M., S. J. Brookes G. Hennig. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut* 2000, 47 (Suppl 4), iv15–iv19.
- 31.Kirchgessner AL, Gershon MD. Innervation of the pancreas by neurons in the gut. *J Neurosci* 1990;10:1626-42.
- 32.Szurszewski JH, Miller SM. Physiology of prevertebral ganglia. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994:795-878.
- 33.Worl J, Mayer B, Neuhuber WL. Nitrogenic innervation of the rat esophagus: focus on motor endplates. *J Auton Nerv Syst* 1994;49:227-33.
- 34.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.
- 35.Furness, J. B.: Types of neurons in the enteric nervous system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000, 81, 87–96.
- 36.Kirkup, A. J., A. M. Brunsden & D. Grundy: Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I. Receptors on visceral afferents. *Amer. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 280, G787-G794.
- 37.Hansen, M. B.: Small intestinal manometry. *Physiol. Res.* 2002, 51, 541–556.
- 38.Galligan, J. J.: Mechanisms of excitatory synaptic transmission in the enteric nervous system. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1998, 23, 129–136.
- 39.Brookes SJ, Meedeniya AC, Jobling P, Costa M. Orally projecting interneurones in the guinea-pig small intestine. *J Physiol.* 1997;505 :473-91.
- 40.Tache Y, Monnikes H. CRF in the central nervous system mediates stress induced stimulation of colonic motor function: relevance to the pathophysiology of IBS. In: Mayer EA, Raybould HE, eds. *Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain*. Amsterdam: Elsevier, 1993:141-51. 24.
- 41.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.
- 42.Meir N. Intestinal chemosensitivity. *Physiol Rev* 1985;65:211-37.
- 43.Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990;322:810-6.
- 44.Mearin F, Mourelle M, Guarner F, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:724-8.
- 45.Edery P, Attie T, Amiel J et al. Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996; 12: 442–444.
- 46.Shah KN, Dalal SJ, Desai MP, et al. White forelock, pigmentary disorder of irides, and long segment Hirschsprung disease: possible variant of Waardenburg syndrome. *J Pediatr* 1981;99:432-5.
- 47.Santos 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.
- 48.Benailly HK, Lapierre JM, Laudier B, et al. PMX2B, a new candidate gene for Hirschsprung's disease. *Clin Genet* 2003; 64: 204–209.

49. Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen J-J, De Laet M-H. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992;327:511-5.
50. Huang PL, Dawson TM, Bredt DS, Snyder SH, Fishman MC. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 1993;75:1273-86.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç. Dr. Mustafa DENİZ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anatomı Anabilim Dalı,

63300, SANLIURFA

Tlf: 0 (414) 312 8456-59 / Dahili: 2474

Fax: 0 (414) 313 9615

Email: denizm@harran.edu.tr