

## Enterik Sinir Sisteminde GABA

Dr. S. Murat KESİM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓  $\gamma$ -Aminobutirik asid (GABA) memeli santral sinir sisteminde iyi bilinen bir inhibitör nörotransmitter'dir. GABA reseptörlerinin gastrointestinal sistemde varlığının gösterilmesi GABA'nın omurgalı periferik sinir sisteminde bir nörotransmitter olabileceğinin kanıtıdır. GABA ve onun metabolik enzimleri [GAD (Glutamik asid dekarboksilaz) ve GABA-T (GABA transaminaz)] enterik sinir sisteminin miyenterik pleksusunda bulunmuştur. Pleksustaki yüksek afiniteli GABA uptake'i işaretli GABAerjik nöronlarda otoradyografik ve saliverilme çalışmaları ile gösterilmiştir. Pleksus nöronlarında hem GABA<sub>A</sub> hem de GABA<sub>B</sub> reseptör bölgeleri farmakolojik olarak tanımlanmıştır. GABA, bikukuline duyarlı GABA<sub>A</sub> reseptörlerini stimüle ederek asetilkolin saliverilmesine neden olurken, bikukuline duyarlı olmayan GABA<sub>B</sub> reseptörlerini uyararak asetilkolin saliverilmesini inhibe ederek intirinsik kolinerjik nöronlardan asetilkolin saliverilmesini değiştirmek suretiyle barsak preparatlarının motilitesini etkilemektedir. Bu sonuçlar enterik sinir sisteminde intrinsik GABAerjik nöronların önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** GABA, enterik sinir sistemi, nörotransmitter

### ✓ GABA in Enteric Nervous System

$\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) is a well known inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. GABA may be a neurotransmitter in the vertebrate peripheral nervous system, evidence has accumulated demonstrating the presence of GABA receptors in the gastrointestinal tract. GABA and its metabolic enzymes (GAD and GABA-T) are present in the myenteric plexus of the enteric nervous system. High affinity GABA uptake in the plexus has been shown by release studies and autoradiography of labelled GABAergic neurons. Both GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor sites on plexus neurons have been established pharmacologically. GABA affects the motility of intestinal preparations mainly by altering the release of acetylcholine from intrinsic cholinergic neurons; stimulation of bicuculline sensitive GABA<sub>A</sub> receptors may increase acetylcholine output whereas bicuculline insensitive GABA<sub>B</sub> receptor stimulation may inhibit acetylcholine release.

This results are consistent with a significant role played by on intrinsic GABAergic neurons in the enteric nervous system.

**Key words:** GABA, enteric nervous system, neurotransmitter

Gastrointestinal kanal enterik sinir sistemi denilen sinir sistemine sahiptir Bu sistem tamamen organ duvarında yer alır. Özofagustan başlar ve anüse kadar devam eder. Enterik sistem içindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyon olup bu rakam tüm medulla spinalistaki nöron sayısına hemen hemen eşittir. Bu durum gastro-

intestinal fonksiyonun kontrolünde enterik sistemin önemini göstermektedir<sup>(1)</sup>.

Enterik sinir sistemi **ekstrinsik (dışardan gelen)** ve **intirinsik (çeper içinde yerleşmiş veya intraperitoneal)** sınırlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

**1) Ekstrinsik sınırlar:** Ekstrinsik sınırlar dört çeşittir.

a) Vagus ve pelvik sinirler içinden gelen preganglionik parasempatik sinirler

b) Prevertebral ganglionlardan arterler çevresinden gelen postganglionik sempatik sinirler

c) Nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler,

d) Arterler çevresinde veya vagus yada pelvik sinirler içinde mide-barsak kanalından otonomik ganglionlara ve santral sinir sistemine (SSS) doğru seyreden aferent (duyusal) sinirler

Ekstrinsik sinirler kesildiğinde mide-barsak kanalı motor etkinliğini (örneğin: barsak peristaltizmi) nispeten düzenli bir şekilde sürdürür.

**2) İntrinsik sinirler:** Bunlar nöron gövdeleri dahil tümüyle mide-barsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşurlar.

Barsak kası intrinsik nöronlarının iki tipi bulunmaktadır.

a) Enterik eksitator nöronlar

b) Enterik inhibitör nöronlar

Enterik sinir sistemindeki nöronlardan birtakım nöromediyatörler salgınlmaktadır. Bunlara örnek olarak amin yapılı nöromediyatörler (asetilkolin, norepinefrin, serotonin), aminoasit yapılı nöromediyatörler (GABA) ve peptid yapılı nöromediyatörler (VIP) ve son zamanlarda keşfedilen nitrik oksid (NO) verilebilir<sup>(2-4)</sup>. GABA intrinsik enterik nöronlarda lokalize olarak bulunmuştur<sup>(5)</sup>.

Gastrointestinal kanal boyunca sirküler kas enterik inhibitör nöronlar ile innerve edilir. Enterik inhibitör nöronlardan salıverildiği düşünülen nörotransmitterler ATP ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP)'tir. Son zamanlarda "NO"nun da enterik inhibitör bir transmitter olduğu görüşü yaygındır<sup>(2,6)</sup>.

Tüm eksitator motor nöronlarda asetilkolin ve P maddesi bulunmaktadır. Bunun dışında taşıkininler, nörokinin-A, nöropeptid  $\gamma$  ve nöropeptid-K'da mevcuttur. Bunların her

biri kasta direkt etkilidir<sup>(2)</sup>.

Enterik sistem temel olarak iki pleksustan ibarettir.

1) Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan Myenterik veya Auerbach pleksusu denilen dış pleksus

2) Submukozada yer alan submukozal veya meissner pleksusu denilen iç pleksus

Myenterik pleksus temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, submukozal pleksus başlıca gastrointestinal sekresyon ve lokal kan akımını kontrol eder<sup>(1)</sup>.

Enterik sinir sistemi her ne kadar kendi kendine fonksiyon görse de parasempatik ve sempatik sinirlerin uyarılması ile de gastrointestinal fonksiyonlarda aktivasyon veya inhibisyon yaratılabilir. Ayrıca gastrointestinal epitel veya barsak duvarından köken alan duyusal sinir uçları da vardır. Bunlar daha sonra enterik sistemin her iki pleksusuna ve sempatik sinir sisteminin prevertebral ganglionlarına aferent lifler gönderirler. Bunlardan bazıları sempatik sinirlerle beraber ilerleyerek medulla spinalise ulaşırken diğerleri de vagus sinirleri içinde beyin sapına kadar ilerlerler<sup>(4)</sup>.

GABA'nın gastrointestinal sistemde nörotransmitter olabileceğine dair görüşler, enterik sinir sisteminde GABA'nın immunohistokimyasal metodlarla gösterilmesi ile kanıtlanmıştır<sup>(5,7-9)</sup>. GABA ve onun metabolik enzimleri (GAD, GABA-T) gabaerjik nöronlar ve barsak miyenterik pleksusunda bulunmuştur<sup>(10-12)</sup>. GABAerjik nöronların otoradyografik ve salıverilme çalışmaları ile myenterik pleksusta yüksek afiniteli GABA uptake'i gösterilmiştir<sup>(13,14)</sup>.

Spesifik GABA reseptör aracılı cevaplar düz kaslı dokularda (barsak, tuba uterina, mesane, safra kesesi, vas deferens, kan damarları, anokoksigeus kası) ve endokrin organlarda (pankreas, adrenaller ve midenin antral mukozası) gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. GABA'nın

hem santral hem de periferik sinir sistemindeki etkisine GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği bildirilmiştir<sup>(16,17)</sup>. GABA'nın genellikle enterik sinir pleksusunun inhibitör ve eksitator nöronlarının her ikisini de etkilediği tanımlanmıştır<sup>(18)</sup>. Pleksus nöronlarında farmakolojik olarak GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptör bölgeleri tanımlanmıştır. GABA<sub>A</sub> reseptörünün neden olduğu kasılmalar klorür bağımlı ve bikukuline duyarlıdır. GABA<sub>B</sub> aracılıklı gevşemeler ise klorür'den bağımsız ve GABA saliverilmesinin depresyonuna bağlıdır<sup>(19,20)</sup>. Fakat GABA<sub>B</sub> agonistleri ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Örneğin GABA<sub>B</sub> agonistleri kobay ileumu ve kolonda<sup>(20,21)</sup> gevşemeye neden olmakta, sıçanda ise gastrik motiliteyi stimüle etmektedir<sup>(22)</sup>.

İntestinal seviyelerde GABA'nın oluşturduğu kasılma ve gevşeme ilk kez 1958'de Hobbiger tarafından kobayda tanımlanmıştır<sup>(23)</sup>. GABA'nın yapılan deneyler sonucu intestinal motilite üzerine üç etkisi bulunmuştur. Birincisi kolinerjik nöronların eksitasyonu sonucu indirekt olarak düz kasta stimülasyon, ikincisi enterik inhibitör nöronların stimülasyonu sonucu gevşeme, sonuncusu ise enterik kolinerjik stimülasyon sonucu kasılmanın depresyonudur<sup>(24,25)</sup>. Bu çalışmalar göstermiştir ki GABA reseptörlerinin farklı alttiplerinin aktivasyonu intestinal motilite üzerine zıt etkiler oluşturmaktadır.

GABA barsakta kolinerjik postganglionik nöronlarda modulator bir rol oynamaktadır. GABA bikukuline duyarlı reseptörlerle (GABA<sub>A</sub>) klorür membran permeabilitesini artırarak kolinerjik nöronları uyarmakta, kolinerjik sinirlerde lokalize bikukuline duyarlı, klorürden bağımsız diğer bir reseptör olan GABA<sub>B</sub> reseptörleri aracılığıyla da inhibisyon oluşturmaktadır<sup>(20)</sup>.

GABA'nın barsağın motilitesinin stimülasyonu ve spontan hareketi üzerine olan etkisi intrinsik kolinerjik nöronlardan asetilkolin saliverilmesinin dual etkisi sonucudur. Bikukuline duyarlı GABA<sub>A</sub> reseptör aracılığı ile asetilkolin outputunda artış olmakta, GABA<sub>B</sub> reseptör aracılığı ile de asetilkolin saliverilmesini azalmaktadır<sup>(20)</sup>. Keza yapılan bir başka çalışmadaki veriler<sup>(25)</sup> göstermektedir ki GABA, presinaptik GABA<sub>B</sub> reseptörlerini etkileyerek enterik nöronlardan asetilkolin saliverilmesini inhibe etmekte ve spontan kasılmaları azaltmaktadır. Eksitator ve inhibitör nöronlardaki GABA<sub>A</sub> reseptörleri ise kasılma ve gevşemeden sorumlu tutulmuşlardır<sup>(25,26)</sup>.

Sonuç olarak GABA'nın enterik sinir sisteminde GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörleri aracılığıyla etki gösterdiği söylenebilir.

Geliş tarihi : 13.05.1998

Yayına kabul tarihi : 29.07.1998

Yazışma adresi:

Dr. Gülseren KESİM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Guyton. Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 795-797.
2. Furness JB, Bornstein JC, Murphy R, et al. Role of peptides in transmission in the enteric nervous system. TINS 1992; 15(2): 66-71.
3. Taylor GS, Bywater RAR. Novel autonomic neurotransmitter and intestinal function. Pharmac Ther 1989; 40: 401-438.
4. Goyal R.K and Hirano I. The enteric nervous system. The New England Journal of Medicine. 1996; 25: 1106-1125.
5. Baetge G, Gershon DM. GABA in the PNS: Demonstration in enteric neurons. Brain Research Bulletin 1986; 16: 421-424
6. Kaputlu, İ. Gastrointestinal sistemde non-adrenerjik

- non-kolinergic nörotransmisyonunda nitrik oksit'in mediatör rolü. *T Klin Tıp Bilimleri* 1996; 16: 338-342.
7. Jessen KR, Hills JM, Saffery MJ. İmmuno-histochemical demonstration of GABAergic neurons in the enteric nervous system. *J Neurosci* 1986; 6: 1628-1634.
  8. Saito N, Tanaka C. İmmunohistochemical demonstration of GABA containing neurons in the guinea pig ileum using purified GABA antiserum. *Brain Res* 1986; 78-84
  9. Davanger S, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Immunocytochemical localization of GABA in cat myenteric plexus. *Neurosci Lett* 1987; 73: 27-32.
  10. Miki Y, Taniyama K, Tanaka C, et al. GABA, glutamic acid decarboxylase and GABA transaminase levels in the myenteric plexus in the intestine of humans and other mammals. *J Neurochem* 1983; 40:861-865.
  11. Taniyama K, Miki Y, Tanaka C. Presence of  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamic acid decarboxylase in Aurbach's plexus of cat colon. *Neurosci Lett* 1982; 29: 53-56
  12. Krantis A, Harding RK. The distribution of GABA-transaminase dehydrogenase activity in the myenteric plexus of rat small intestine. *Neurosci Lett* 1986; 64: 85.
  13. Taniyama K, Kusunoki M, Saito N, et al. Release of  $\gamma$ -aminobutyric acid from cat colon. *Science* 1982; 217: 1038.
  14. Krantis A, Kerr DIB, Dennis BJ. Autoradiographic study of distribution of [ $^3$ H]- $\gamma$ -aminobutyrate-accumulating neural elements in guinea-pig intestine:evidence for a transmitter function of  $\gamma$ -aminobutyrate. *Neuroscience* 1986; 17: 1243-1256.
  15. Sandor LE. Peripheral GABAergic mechanisms. *TIPS*. 1985; 205-208.
  16. Bowery NG, Doble A, Hill DR, et al. Bicuculine insensitive GABA receptors on peripheral autonomic nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 1981; 71:53.
  17. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL. Characteristics of GABAB receptors binding sites on rat whole brain synaptic membranes. *Br.J.Pharmacol.* 1983;78.
  18. Krantis A, Costa M, Furness JB, et al. Gamma-aminobutyric acid stimulates intrinsic inhibitory and excitatory nerves in the guinea-pig intestine. *Eur J Pharmacol* 1980; 67(4): 461-468.
  19. Kerr DIB, Ong J. Evidence that ethylendiamine acts in the isolated ileum of guinea-pig by relasing endogenous GABA. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 169-177.
  20. Giotti A, Luzzi S, Spagnesi S, et al. GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor mediated effects in guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1983; 78: 469-478.
  21. Giotti A, Luzzi S, Maggi CA, et al. Modulatory activity of GABA<sub>B</sub> receptors on cholinergic tone in guinea-pig distal colon. *Br J Pharmacol* 1985; 84: 883-895.
  22. Andrews PLR, Wood KL. Systemic baclofen stimulates gastric motility and secretion via a central action in the rat. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 461.  $\gamma$ -aminobutyric acid on the isolated mammalian ileum. *J Physiol* 1958; 142: 147-164.
  24. Okamoto T, Kurahoshi K, Fujiwara M, et al. GABA<sub>A</sub> receptor mediated inhibition of delayed increase in intragastric pressure to stimulation of vagal efferent fibres in cats. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 163-168.
  25. Minocha A, Galligan JJ. Excitatory and inhibitory responses mediated by GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors in guinea-pig distal colon. *Eur J Pharmacol* 1993; 20: 187-193.
  26. Maggi CA, Manzini S, Meli A. Evidence that GABA<sub>A</sub> receptors mediate relaxation of rat duodenum by activating intramural nonadrenergic-noncholinergic neurons. *J Auton Pharmac* 1984; 4: 77-85.

