

Kolesistokinin Etkisinde Yenilikler

Dr.Ahmet BEKTAŞ*
Yard.Doç.Dr.A.Reşit BEYLER*
Doç. Dr.Ali GÖREN*

Gastrointestinal Sistem (GİS) vücutta bilinen en büyük endokrin organdır (1). İlk tesbit edilen hormonlar GİS'e aittir. GİS hormonlarının mide ve ince barsak mukozasından salgılanmasında en önemli etkenler nöral aktivite, distansiyon ve yemek yenmesiyle oluşan kimyasal uyarılardır. Bu hormonların enzim salgısı, motilite, absorpsiyon, sekresyon, sıvı-elektrolit dengesi ve trofik etkileri bilinmektedir.

GİS'de hormon olduğu bilinen 4 peptid: Gastrin, sekretin, kolesistokinin (CCK) ve GIP'dir. Muhtemel hormonlar arasında da pankreatik polipeptid, motilin, nörotensin ve P maddesi sayılabilir. GİS mukozasında ayrıca glukagon ve somatostatin de gösterilmiştir (1).

TARİHÇE

1928'de Ivy ve Oldberg barsakta yağ varlığında safra kesesi kontraksiyonunu stimüle eden humoral bir maddeyi açıkladılar. Buna CCK dendi. 1943 yılında Harper ve Raper ince barsaktan salgılanıp, pankreas enzim sekresyonunu uyan bir hormon bildirdiler ve buna "pancreozymin" dediler. 1988'de Jorpes ve Mutt bu iki maddeyi puritiye edince aynı peptid olduğunu gördüler. İlk belirtilen etkisi safra kesesi üzerine olduğundan bu hormona CCK denildi (1,2).

YAPISI

GİS hormon ve peptidlerinin yapısı homolog iki aileden oluşur. İlk grup gastrin ve CCK, ikinci grup sekretin, VIP, GIP ve glukagondur (1).

Gastrin ve CCK'in karboksi terminalindeki 5 aminoasit (aa) aynıdır (-GlyTrpMet-Asp-Phe-NH₂). Biyolojik aktif kısım karboksi terminali olduğu için gastrin de CCK benzeri etki gösterir, bu etki CCK'e göre daha zayıftır (1).

Karboksi terminalindeki 7. aminoasit olan tirozinin dosülfasyonu veya 3. aminoasit metioninin oksidasyonu ile CCK biyolojik aktivitesi azalır. CCK aktivitesini gösteren en küçük parça C-terminalinden itibaren 7 aa (heptapeptid)'dir (1,2).

DAĞILIM-SALGILANMA

Gastrointestinal hormonlar mideden kolona kadar mukozada dağılık olarak bulunan endokrin hücrelerden salgılanır. Bir arada bulunmadıkları için pratikte belli bir hormonu yapan hücreyi cerrahi olarak çıkarıp, bu hormonun yokluğunda olacak etkileri incelemek şimdilik mümkün değildir. Barsak endokrin hücreleri, "APUD" hücrelerin üyesi olup, embryonik endoblasttan gelişen nöroendokrin hücrelerdir (1).

CCK normalde ince barsak endokrin hücreleri, Gİ sinir lifleri ve SSS'de bulunur, immünohistokimyasal yöntemler ve ultrastrüktürel çalışmalarla daha çok proksimal ince barsak I hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. CCK içeren hücreler duodenumda en fazla olup ileuma doğru gidildikçe azalmaktadır (1,2,3). CCK'in aynı zamanda beyin korteksi, bulbus olfaktorius, hipotalamus ve orta beyinde de yoğun olarak bulunduğu anlaşılmıştır (4).

Ultrastrüktürel olarak Gİ endokrin hücreler kapillerlerle komşu bazal kısmında hormon bulunan konsantr granulier içerirler (1). CCK salgılanmasında orta ve uzun zincirli yağ asitleri (lauric, palmitic ve oleic) veya bunların gliseridleri en etkin stimülandır. Köpeklerde Phenilalanin ve Tryptophan potent CCK salgılatır. Alanin, LeusIn, Valin ise daha az etkilidir. İnsanda Phenilalanin, Metionin, Valin potent salgılatıcı olup glisilfenilalanin, glisiltryptofan, gibi dipeptidler yanında 4 aa'li bazı peptidler de CCK salgılatır. Sindirilmemiş peptid CCK salgılatmaz (1,2). Karbonhidratların CCK salgılanmasına etkisi yok denecek kadar azdır (1).

CCK ÖLÇÜMÜ

Temelde CCK ölçümü için 2 metod bildirilmiştir: 1- CCK'in sıçan pankreas asinüslerinden enzim salgılama aktivitesine dayanan bioassay yöntemi, 2 CCK spesifik RIA (5).

İzole sıçan pankreas hücresinden amilaz, lipaz gibi enzim salgılama gücüne bağlı bir CCK düzeyi tespit

etme yöntemi, bioassay'ler, geliştirilmiştir. Bunların hem yapılması zor hem de intraassay varyasyonu yüksektir. Ayrıca CCK biyoaktivitesini artıran VIP, sekretin ve gutkagonda bioassayı etkileyebilir (2,4).

C-terminaline yönelen antikolarla yapılan RIA'ler gastrinle cross reaksiyon verir. N-terminal antikoları tüm CCK moleküllerini ölçmez. CCK'in pM konsantrasyonunda bulunması da ölçümü zorlaştırır (4).

CCK ETKİ VE ETKİLEŞİMLERİ

CCK etkisini reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. En az 2 tip CCK reseptörü vardır. CCK-A (alimentary) reseptörü sindirim sisteminde bulunur. Sülfatlı CCK'e yüksek affinite gösterir. Bilinen CCK-A reseptör antagonistleri arasında şunlar vardır: L364, 718 (Devazepide, MK-329), CR.1409 (Proglumide), Loxiglumide, Lorglumide. CCK-B (brain) reseptörü sinir sisteminde bulunur. Sülfatlı CCK'e sülfatsız form ve gastrinden daha fazla affinite gösterir. Bilinen spesifik antagonisti L-365,260'dır. Hem CCK-A, hem de CCK-B reseptörü antagonisti olarak JMV-180 ve JMV-170 olarak bilinen 2 ajan daha mevcuttur (6,7).

Tablo 1. CCK'in bilinen etkileri

1. Safra kesesi kontraksiyonu,
2. Oddi sfinkterinin gevşemesi,
3. Pankreas ekzokrin sekresyonu,
4. Gastrik boşalmanın gecikmesi,
5. intestinal motilitateye etkisi (motilitenin stimülasyonu),
6. insülin sekresyonunun stimülasyonu,
7. Tokluk hissinin uyarılması, yiyecek alımının azalması.

Safra Kesesi Kontraksiyonu: 1984'e kadar safra kesesi kontraksiyonu yapan CCK'in fizyolojik konsantrasyonu bilinmiyordu. Bioassay geliştirildikten sonra baza! CCK düzeyi 1.0 ± 0.2 pM bulunmuş, cinsler arasında fark gözlenmemiştir. 400 ml sıvı diyet (%40 karbonhidrat, %40 protein, %20 yağ) ile 10-30 dakika içinde CCK 4-10 pM'a yükselmektedir. 2 saat süreyle 2-4 pM düzeyinde devam ettikten sonra 2-5 saat arasında normal düzeyine inmektedir. CCK salgılanmasında yağ ve proteinler potent, karbonhidratlar ise zayıf stimülandır.

Yemek yeme veya CCK-8 infüzyonu ile yapılan deneylerde ultrasonografik olarak safra kesesi hacmi 30 dakika sonra %50'ye inmiştir (2). Safra kesesi denervasyonunda bile CCK safra kesesini kasabilir. Gastrin de fizyolojik seviyelerinin üzerinde safra kesesini kasar, ancak bu etki CCK'den en az 100 kez daha azdır (1).

Safranin keseden ana safra kanalı ve duodenuma akması safra kanalı kası, Oddi sfinkter ve duodenum tarafından etkilenir. CCK Oddi sfinkterini gevşetir, safranin duodenuma geçmesini sağlar.

Pankreas Ekzokrin Sekresyonu: Pankreas ekzokrin sekresyonu günlük ortalama 1200 ml kadardır. Hormonal ve sinirsel kontrol altında ise de hormonal regülasyon daha önemlidir.

CCK'in primer etkisi pankreas enzim sekresyonunu artırmaktır. Ayrıca sekretinin pankreastan sıvı ve bikarbonat salgılatıcı etkisini potansiyalize eder (1). CCK ve sekretin ekzokrin pankreas büyümesini stimüle eder. Burada CCK'in etkisi daha fazladır (1,8). Duodenum pH 5'ten büyük ise pankreasta CCK ve asetilkolin cevabı gözlenir (enzimce zengin, küçük hacimli salgı). Asetilkolin CCK ve sekretinin etkisini potansiyalize eder.

Sıçanlardan yapılan bir deneyde pankreatobilier diversiyon sonrası pankreas hipertrofisi ve asiner hücre hiperplazisi saptanmış, CCK antagonisti CR-1409 ile bu büyüme önlenmiştir (8). Yine sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada karbakol verilmiş ve ödematöz pankreatit oluşturulmuştur. Karbakol burada aşırı kolinerjik stimulusla ödematöz pankreatit oluşturmaktadır. Pankreas ağırlığı %19, serum amilazı 4 kat, lipaz 14 kat, artmış, CCK düzeyinde değişiklik olmamıştır. CCK reseptör antagonisti devazepide ve karbakol beraber verildiğinde amilazdaki artış 2 kat, lipazdaki artış 4 kat bulunmuş, pankreas ağırlık artışında azalma saptanmıştır (9).

CCK hiperstimülasyonu sonucu olmayan hemorajik pankreatitte CCK reseptör bloku ile faydalı etki deneysel olarak görülmüştür (10). Safra tuzu veya travma sonucu oluşan pankreatiti CCK'in artırdığı gösterilmiş, CCK reseptör blokörü devazepide ile biyokimyasal, morfolojik ve survival indekste düzelleme saptanmıştır (11).

Gastrik Boşalmaya Etkisi: Mide boşalmasını kontrol eden fizyolojik mekanizmalar kompleks olup ilişkileri tam anlaşılamamıştır.

Gastrik boşalma kısmen mide-duodenum basıncı gradienti ile regüle edilmektedir. CCK midede orad bölgeyi gevşetir, pyloru kasar (1,2,17). intragastrik basıncı düşürür. Böylece midenin boşalması gecikmektedir. CCK'in sağlıklı kişilerde fazık ve tonik pylor motilitesini uyardığı gösterilmiştir (12).

CCK insan ve deney hayvanlarında mide boşalmasını inhibe eder. Yağ ve protein su veya tuzlu sudan daha yavaş boşalır, çünkü yağ ve proteinen **potent** CCK salgı stimülatörüdürler.

CCK mide boşalmasını regüle etmesiyle bir nevi kendi salgılanmasını da feedback sistemle kontrol etmektedir. CCK antagonistleri mide boşalmasını hızlandırır (3). Ancak safra kesesi üzerine inhibitör etkileyle safra taşı oluşumuna yol açarlar.

İntestinal Motilitateye Etkisi: CCK intestinal motilitateyi etkileyen tek ajan değildir. Mide boşalmasını geciktirir. Orad bölge kontraksiyonunu azaltır (1).

İnce Barsak: Irregüler kontraksiyon fazı 40-50 dakika sürer. Buna "migrating motor complex" denir. Yemekten sonra birkaç saat süreyle devamlı irregüler kontraksiyon olur. Bu süre yemek miktarıyla orantılıdır. CCK-8 infüzyonu ile ince barsakta kontrast madde ilerlemesi bir çalışmada artmış, loxiglumide infüzyonu bu süreyi değiştirmemiştir (3).

Kolon: CCK hem kolon düz kasını uyarır, hem de myoelektrik aktiviteyi artırır. Benzodiazepin reseptör agonistleri CCK'e bağlı limbik nöron eksitasyonu ve GİS etkilerini antagonize edebilir. CCK reseptör antagonistlerinin anksiyete halinde ve irritable barsak sendromunda kullanılmasıyla CCK'in rolü daha iyi anlaşılabilir (13).

CCK'in İnsülin Sekresyonuna Etkisi

Kan glukoz düzeyini etkileyen iki majör faktör:

1. Mideden duodenuma glukoz ve karbohidratın geçiş hızı,
2. Emilen glukozun insülin salgılatma kabiliyeti.

Her ikisi de yiyeceğin içeriği, barsak hormonları ve nörotransmitterlerle regüle edilir. CCK mide içeriğinin boşalmasını geciktirerek ve insülin sekresyonunu potansiyalize ederek glukoz metabolizmasını etkiler (14).

Pankreas beta hücresinden insülin salgılanması metabolik maddeler, nörotransmitter, parakrin ajan ve hormonlarca regüle edilir. Beta ve diğer adacık hücreleri üzerinde yapılan incelemelerde CCK gösterilmiştir. Daha çok beta hücrelerinde toplanır. Bu ekzokrin asiner hücrelerde benzer miktarlarda CCK bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada 24 pmol/kg/saat CCK infüzyonu ile plazma insülini glukagon veya glukoz düzeyinde değişme olmamıştır. Daha sonra arginine veya CCK+arginine verilmiş, insülin artışı CCK+arginine'de daha fazla olmuştur (15). Arginine ve CCK infüzyonuyla plazma glukagon düzeyinde de artış gözlenmiştir. CCK aminoasitle indüklenmiş insülin salgılanmasını insanda potansiyalize etmektedir. Glukoz, protein ve yağdan oluşan karışık diyet alanlarda kan glukozu ılımlı derecede artar. Glukoz tek başına verince hiperglisemi oluşur. Burada CCK ve beraberindeki karbohidrat dışı elementler postprandial hiperglisemiyi önler.

CCK'in Beslenmeye Olan Etkisi: Hayvan deneylerinde ekzojen olarak verilen CCK'in yiyecek alımını azalttığı gösterilmiştir. CCK reseptör antagonisti verilen hayvanlarda besin alımı artmıştır. İnsanlarda da intravenöz CCK infüzyonu ile besin alımının azaldığı gösterilmiştir (16,17).

Açlık ve tokluk hissi hipotalamusta bulunan merkezler tarafından kontrol edilir. LaJeiâ hipotalamusta bulunan iştah merkezinin uyarılması sonucu iştah açılır, vücutta anabolik fonksiyonlar hızlanır insülin salgısı ve karaciğerde glikojen sentezi artar. Bu merkezin destrük-

siyonu sonucunda ise beslenme davranışı inhibe olur (4).

Tokluk merkezi ventromedial hipotalamustadır. Bunun CCK tarafından uyarılması sonucu besin alınması inhibe olur, katabolik fonksiyonlar (glikojenoliz, glukagon salgısı) artar. Bu bölgenin destrüksiyonunda ise hiperfaji ve obezite olur. Input'lar lokal nörotransmitter yanında diğer alanlardan ve periferik sinirlerden de gelir.

CCK besin alımının periferai kontrolü üzerine negatif etkiye sahiptir. Sıçan, maymun ve insanlarda CCK'nın periferai etkileri sonucu tokluk uyarılır.

Pylor'da CCK reseptörü gösterilmiştir. Bunun uyarılmasıyla pylor kontraksiyonu, gastrik distansiyon sonucu afferent vagus aktivasyonu olur. Pylor CCK reseptörlerinin tokluk hissinde rolü olabilir, ancak pylorotomi sonucu tokluk hissinin bozulmadığı ileri sürülmektedir. CCK tokluk reseptörleri muhtemel diğer bir lokasyonu gastrik afferent vagustur, burada CCK reseptörü gösterilmiştir.

Pylor sfinkteri veya afferent vagus inputları nucleus solitarius veya area postromaya ulaşır. Medullada vagusun selektif kesilmesiyle CCK'in tokluk oluşturma hissi bozulur. Periferai CCK verilmesiyle vagal afferent sinirler stimüle olur. Peptid içeren küçük çaplı nöronları harap eden Capsaicin sistemik veya 4. ventriküle verilince intraperitoneal CCK'in tokluk hissi azalır.

Area postrema da CCK reseptörü bulunur. Area postrema ve nucleus solitarius lezyonları CCK'in tokluk etkisini bloke eder. Nucleus solitarius'dan paraventriküller ve ventromedial hipotalamusa olan uzantılar devreyi tamamlar. Periferai CCK santral beslenme merkezlerini etkiler. Nucleus solitarius ve paraventriküller nükleus lezyonları CCK tokluk etkisini bozar.

Bulîmla Nervosa: Kontrol edilemeyen yeme epizodları ve sonrasında obeziteyi önlemek için kusma ataklarıyla seyreden bir bozukluktur. Test yemeğiyle Bulimia nervosada CCK piki ve düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Trisiklik anti-depresan tedavisi ile 8 hatta sonra bulimia semptomlarında azalma görülmüştür (bulimia nervosalı 14 kadın ve 10 kontrolden oluşan bir çalışmada). CCK seviyesinde de normale dönüş gözlenmiştir. Ancak CCK'in bulimia nervosa patogenezi içinde rolü olup olmadığına veya CCK'in bunu düzeltip düzeltmeyeceğine karar vermek, çalışmalar henüz yetersiz olduğundan zordur (4).

Obezite: CCK peptid olduğundan oral kullanılamaz. CCK'in obezite tedavisinde yeri parenteral kullanma zorunluluğundan dolayı zayıftır. Nazal inhalasyon veya sublingual kullanımı düşünülmüş isede henüz bu konuda yapılan çalışmalar ve uygulamalar yaygınlık kazanmamıştır.

Proteaz inhibitörü II kısa süreli besin alınmasını azaltmıştır. CCK'in enjeksiyonu veya oral proteaz inhi-

bitörütiün kısa süreli besin alımını azalttığı gösterilmiş ancak uzun sürede kilo kaybına yol açıp açmayacağı henüz bilinmemektedir. Düşük kalorili diyet, egzersiz ve davranış modifikasyonu ile beraber CCK verilmesi etkili olabilir.

CCK kronik kullanımı ile reseptör down regülasyonu ile taşiflaksi gelişebilir. Kompensasyon ve taşiflaksi antiobezite ajanı olarak CCK kullanımını sınırlandırabilir.

Anorexia: Anoreksiada CCK aşırı yapımı veya oversensitivitesini gösteren bir çalışma yoktur. CCK reseptör antagonistleri hayvanlarda besin alımını artırmaktadır. Bu konuda insanlarda yapılmakta olan çalışmalar yeni olup henüz kesin sonuçlara ulaşılmamıştır.

CCK ve Kansere: CCK enjeksiyonu hayvan çalışmalarında pankreasta hipertrofi ve hiperplaziye neden olmaktadır. Kokarsinojen olduğunu düşündüren yayınlar mevcuttur. Hayvanlarda pankreas tümörü oluşumuna yol açtığı gösterilen nitrozaminler ile CCK beraber verildiğinde tümörün daha kısa bir sürede or-

taya çıktığı gösterilmiştir. CCK reseptör antagonisti CR-1409 ile CCK'in bu etkisinin önlenildiği gösterilmiştir (18,19).

İnsan pankreas kanserinde, iyi dileransiye kolon kanser hücrelerinde CCK reseptörü saptanmıştır. Feokromositoma, akciğer küçük hücreli kanseri, medüller tiroid karsinoması ve gastrointestinal nöroendokrin tümörler gibi bazı kanserlerde CCK salgılandığı bildirilmiştir (20). CCK'in trofik etkileri bu kanserlerde büyümeye yol açabilir. Gelecekteki, CCK-reseptör antagonistleri kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olabilir.

SONUÇ

CCK, uzun süreden beri bilinen bir hormon olmasına rağmen, henüz etkileri ve etki mekanizmaları tam bilinmemektedir. GIS mukozasında dağınık olarak bulunması, araştırmaları zorlaştırmaktadır. CCK reseptör antagonistleri ile bu konuda büyük ilerlemeler sağlanabilir. CCK reseptör antagonistleri pankreatit, mide motilite bozukluğu ve bazı psikiyatrik hastalıklarda tedavi ajanı olarak kullanıma girebilir.

KAYNAKLAR

- Johnson LR. Peptides of the gastrointestinal tract. In: Johnson LR, ed. *Gastrointestinal physiology* 4th edition. Missouri: Mosby Year Book, 1991:1-15.
- Liddle RA. Integrated actions of CCK on the gastrointestinal tract: use of CCK bioassay. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18(4):735-55.
- Kamm MA, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal transit pathophysiology and pharmacology. *Wrightson Biomedical Publishing Ltd* 1991; 7,8,39-41.
- Steven R. Peibin. Role of CCK in the control of food intake. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18(4):757-75.
- Höcker M, Schmidt WE, Wilms HM, et al. Measurement of tissue CCK concentrations by bioassay and specific radioimmunoassay: characterization of the bioactivity of CCK-58 before and after tryptic cleavage. *Eur J Clin Invest* 1990; 20 (Suppl 1):545-50.
- Kachur JF, Wang SX, Gullikson GW, et al. CCK-mediated ileal electrolyte transport in the guinea pig. *Gastroenterology* 1991; 101:1428-31.
- Botella A, Delvauxm, Berry P, et al. CCK and gastrin induce cell contraction in pig ileum by interacting with different receptor subtypes. *Gastroenterology* 1992; 102:779-786.
- Watanapa P, Eta EF, Beardshall K, et al. Inhibitory effect of a CCK antagonist on the proliferative response to pancreaticobiliary diversion. *Gut* 1991; 32:1049-54.
- Bilchik AJ, Zucker KA, Adrian TE, et al. Amelioration of cholinergic-induced pancreatitis with a selective cholecystokinin receptor antagonist. *Arch Surg* 1990; 125(12): 1546-49.
- Niederer C, Ferrell LD, Grendell JH. Onset, course regression of caerulein-induced necrotizing pancreatitis in mice. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 962.
- Modlin IM, Bilchik AJ, Zucker KA, et al. CCK augmentation of surgical pancreatitis: benefits of receptor blockade. *Arch Surg* 1989; 124:574-8.
- Fraser R, Fore D, Horowitz M, et al. Cholecystokinin octapeptide stimulates phasic and tonic pyloric motility in healthy controls. *Gut* 1993; 34(1):33-7.
- Bradwejn J, Koszycki D, Payeur R. Role of CCK in irritable bowel syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 1991; 148(2):277.
- Karlsson S, Ahren B. CCK and the regulation of insulin secretion. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:161-5.
- Rushakoff RJ, Goidfine ID, Carter JD, et al. Physiological concentrations of CCK stimulate amino acid-induced insulin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:195-401.
- Moran TH, Mc Hugh PR. CCK suppresses food intake by inhibiting gastric emptying. *Am J Physiol* 1982; 242:R491.
- Smith GP, Gibbs J. The satiety effect of CCK. *Recent progress and current problems. Ann NY Acad Sci* 1985; 448:417.
- Howatson AG, Carter DC. Pancreatic carcinogenesis-enhancement by cholecystokinin in the hamster-nitrosamine model. *Br J Cancer* 1985; 51:107-14.
- Douglas BR, Woutersen RA, Jansen JB, et al. Influence of CCK antagonist on the effects of CCK and bombesin on azaserine-induced lesions in rat pancreas. *Gastroenterology* 1989; 96:462-9.
- Axelsson J, Ihse I, Hakanson R. Pancreatic cancer: The role of cholecystokinin. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:993-8.