

Gastrointestinal Hormonlar (GIH)

Temel Silgiler ve Klinikteki Yeri

*Ahmet BİLGE**

TEMEL BİLGİLER

İlk barsak hormonu sekretin Bayliss ve Starling tarafından 1902'de (4), gastrin ise Edkinns (27) tarafından 1905'de bulundu. Bundan sonra "Endokrinoloji" tıp biliminde ayrı bir disiplin olarak gelişmeye başladı. Gastrointestinal sistemde fonksiyonları düzenleyen "Hormonal mekanizma" fikri ortaya atıldı (34, 45,63).

Sekretin ve gastrinden sonra kolesistokinin (37), glukagon (49),substans P (28) listeye eklendi. Yakınlarda vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) (43), gastrik inhibitör polipeptid (GİP) (17),motilin (16), nörotensin (19) gibi hormonların varlığı ortaya atıldı. Bugün daha henüz tam görevi ve yapısı tanımlanmamış hormon ve hormon olduğu söylenen pek çok polipeptid vardır ve halen yenileri eklenmektedir. Son zamanlarda bombesin (3) ve somatostatın'ın (42) sindirim sisteminde bulunan endokrin hücrelerden salgılandığı bildirilmektedir. Lozan sınıflamasına göre kabul edilen ve insanlarda bulunan GIH'lar tablo i'de gösterilmiştir (58, 59). Bu yazıda GIHlar hakkında genel bilgi verilerek klinikte bugünkü yerleri belirlenmeye çalışılmıştır.

GIH'lar sindirim sistemi mukozasında yaygın olarak bulunan endokrin hücrelerden salgılanan aminoasit zincirleri veya protein türevleridir. Aminoasit sayısına, pozisyonuna ve salgılandığı hücreye göre sınıflara ayrılır ve fonksiyonları değişir (13, 34, 59, 63). Kimyasal yapılarındaki benzerliğe göre GIH'lar gastrin - kolesistokinin ve sekretin - glukagon grubu olarak başlıca iki gruba ayrılırlar (58, 59). Ana hormonlar gastrin, sekretin, kolesistokinin' in hedef organda bir reseptöre etkide buldukları ancak iki ana gruptan gastrin - kolesistokinin grubunun reseptörün ayrı bir yerine, sekretin - glukagon grubunun ayrı bir yerine etkidikleri öne sürülmektedir (62). Aynı grup hormonlar yarış halinde birbirlerinin etkisini arttırır ve azaltırken, karşı gruba ait hormonlar bu karşılıklı etkileşimde bir yarış göstermezler (62). Hormonların hedef dokuda hücrelerde cAMP üretimini arttırarak etkilerini gösterdikleri söy-

lenmektedir (36). Yani kendileri birinci haberci olarak ikinci haberciyi harekete geçirirler (34).

Gastrointestinal endokrinoloji alanında ilerleme, bu hormonların saflaştırılmasındaki güçlükler ve başarısızlıklar nedeni ile yavaş olmuştur. Bunun bir çok nedeni vardır, En başta barsak mukozasında hormon üreten hücreler geniş alanda yaygın olarak bulunur, yani "Diffüz endokrin sistem" i oluştururlar. Bu bakımdan diğer endokrin bezlerin incelenmesindeki klasik yöntemler burada kullanılamazlar (13, 38). Diffüz endokrin sistem olması bu hormonların deneysel olarak fizyolojik görevlerini incelemeyi de zorlaştırır. Bundan başka çeşitli tipte hormon üreten endokrin hücreler mukoza içinde üst üste yığılmış olarak bulunur ve mukoza ekstreleri farklı etkileri olan çeşitli hormonları içerirler (13, 30, 38, 63).

Bunun için bir GIH'nun fizyolojisinin incelenmesinde veya varlığının araştırılmasında bir seri işlem yapılır. Klasik olarak önce barsağın bir bölümüne uygulanan fizyolojik uyarının diğer bölümde yaptığı değişiklikler gözlenir. Bu değişikliklerin iki bölüm arasındaki sınırların kesilmesi ile devam edip etmediği kontrol edilir. Bundan sonra uyarıcı uygulanan bölgeden humoral maddenin izolasyonu, kimyasal yapısının açıklanması veya sentez edilmesi ile bir hormon varlığı kanıtlanır (38). Bundan başka radyoimmunoassay ile hormon miktarının kanda ölçülmesi, organizmada etki süresinin ve yıkımının incelenmesi (41) ve elektron mikroskopu ile her hormon için özel olan endokrin hücrelerin tanımlanması gibi daha bir çok çalışma yapılır (13).

Sindirim sisteminde endokrin hücreler kardiadan rektuma kadar mukoza hücreleri arasına yayılmış olarak bulunurlar (53). Nöral tomurcuktan menşee aldığı kabul edilen bu hücreler normal boyama metodları ile görülemezler. Gümüş boyası ile diğer hücreler arasında tanınabilirler (30, 43). Pearse, hormon salgılayan bu hücreleri amin ürettikleri için "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation" kelimelelerinin baş harfleri ile kısaca APUD hücreler olarak isimlendirdi (50). Bu hücreler organizmada yaygın

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim Üyesi

olarak bulunurlar. Gastrointestinal sistem epitelinin endokrin ve enterokromafin hücreleri ile beraber pankreas adacık, adrenal medulla, troid C, karotis cismi tip I ve bazı ön hipofiz hücreleri APUD seriyeye dahil olduğu gibi diğer nadir yerleşim yerlerinde de bu hücelere rastlanmaktadır (30).

Klasik bez yapısındaki endokrin sistemde cevap tek arter veya sinir yolu ile verildiği halde, diffüz endokrin sistemde, gıda kitlesine pH değişikliklerine ve distansiyon gibi uyarılara hep birlikte cevap verilir (13, 34, 40, 63). APUD hücrelerinin ürünü olan polipeptidler çıkış şekli ve etki yerlerine göre üç değişik biçimde barsak fonksiyonlarını düzenlerler (18, 59). Gastrin ve sekretin gibi bazı polipeptidler dolaşım içine salgılanır ve etkisini kan yolu ile gösterir (Endokrin sistem). Bazıları ise çevre doku içine salgılanır ve komşu hücelere yerel olarak etki yaptıkları düşünülür (Parakrin sistem). Üçüncü üp polipeptidler ise sinir uçlarından salgılanır ve nörotransmitter olarak görev yaparlar. Enkefalin ve VIP gibi polipeptid salgılayan bu hücreler "Nörokrin" sistem adı ile anılırlar (13, 18).

Ayrıca anatomik salgı şekline göre APUD hücreler açık ve kapalı hücreler diye ikiye ayrılır. Açık hücreler salgılarını lümeneye boşalttığı halde kapalı hücreler salgılarını kana veya çevreye boşaltırlar (13, 58, 59).

Elektron mikroskop ile incelemede APUD sistem hücrelerinin stoplazmik yapılarının farklı olduğu görülmüş ve içerdikleri granüllerin yapı ve şekillerine göre harflerle isimlendirilmişlerdir. Her hücre ayrı hormon veya polineotid salgılamaktadır (Tablo 1)(13,58).

GİHT. ARIN SALGILANMASININ KONTROLÜ

1. Nöral kontrol :

Vagus aracılığı ile işleyen sefalik mekanizma antrum mukozasındaki "G" hücrelerinden gastrinin çıkışını uyarır (34). Barsağın endokrin hücrelerinin doğrudan doğruya kolinerjik veya muhtemelen adrenerjik kontrol altında olabileceği ileri sürülmektedir

Tablo - 1
Lozan sınıflandırmasına göre insanlarda bulunan GIH'lar (5S)

Bölge	Hücre Tipi	ürün	Etkileri
Pankreas	D,	VİP ?	Vazoaklif
	PP (D,)	Pankreatik Polipeptid	Pankreas inhibitör
	D	Somatostatin	Genel inhibitör
	B	Insulin	Glikoiz
	A	Glukagon	Insulin antagonist!
Mide	P	Bombesin ?	Hormon salgılatın
	EC, EC EC?	5 HT, Substans P, Motilin	Hipotansif, motüite
	i)	Somatostatin	
	G	Gastrin	Asit salgılatıcı
	X	?	
	ECE	?	
Jejunum, <u>İletim</u>	P	Bombesin	
	EC, EC,, EC,	5 HI, Substans P, Motilin	
	D,	VİP	
	I)	Somatostatin	
	S	Sekretin	Pankreas salgısı
	I	Kolesistokinin	Pankreas, safra
	K	GJP	Insulin salgılatıcı
	L	Enteroglukagon	Trofik
	N	Neurotensin	Hipotansif
	<u>Kolon</u>	EC, EC,, F.Co	5 HT, Substans P, Motilin
D,		VİP?	
L		Enteroglukagon	

(32). Nöral ve humoral düzenleyici mekanizma sindirim sisteminde ayrı değil, aksine çok sıkı bir ilişki içinde hareket ederler (45). örneğin pankreastan pankreatik polipeptid salgılayan fundus ve antrum distansiyonunun bu etkisinin vagotomiden sonra görülmemesi (56), diğer yandan vagotomiden sonra yemeğe ve bombesine gastrin cevabının yüksek oluşu (54) hormonların salgılanmasında vagusun yakın ilişkisini gösterir.

2. Lümen içi kontrol (Yerel kontrol):

Gastrointestinal sistemde hormonlar, ozmotik, mekanik ve kimyasal uyarılarla mukozadaki reseptörlerin uyarılması ile harekete geçen kolinerjik yerel refleks arkı ile salgılanırlar (34). GİH'ların salgılanan miktarı, uyarılan mukoza yüzeyine ve uyarının şiddetine bağlıdır. Uyarının şiddeti ile salgılanan hormon miktarı arasında bir ilgi kurulabilmektedir (43). Yerel kontrol mekanizmasında rol oynayan uyarılar üç grup altında toplanır. Bunlar: Lümen distansiyonu (mekanik) lümen içi pH değişiklikleri (iyon mekanizması) lümeninde gıdaların bulunuşu (kimyasal) dır (40).

a) Lümen distansiyonu : Pundusun distansiyonu kısa intramural veya uzun vagovagal yollarda oxyntoxyntic kolinerjik refleks uyarılmaktadır (31). Midenin distansiyonu oxynto - Pyloric reseptörleri veya bir ihtimal pepsin ve asit salgısını uyararak vagovagal refleks harekete geçirir (26). Antrum distansiyonu pentagastrin ile uyarılan asit salgısını düşürdüğü halde (55), fundusun hafif distansiyonu arttırmaktadır (33). Pankreastan pankreatik polipeptid salgılayan fundus ve antrum distansiyonu vagotomiden sonra bu etkiyi göstermemektedir (56). Jejunum distansiyonu mide ve pankreas salgısını arttırmaktadır. Bu etkinin sekretin aracılığı ile olduğu öne sürülmektedir (21). Sonuç olarak, ne şekilde işlediği tam bilinmemekle beraber hormonların salgılanmasında mekanik olayların işe karıştığı bir gerçektir,

b) Lümen içi pH değişiklikleri : Sindirim sisteminde fonksiyonların düzenlenmesinde lümen pH'nın önemi büyüktür. Nötr veya hafifçe asit pH'lı gıda süspansiyonları antrumdan gastrin çıkışında etkili olduğu halde kuvvetli asit süspansiyonlar etkisizdir (64). Mide pH'sı 3'ün altında olduğu zaman asit salgısı durduğu gibi antrum pH'sı 5,5 - 6,5 arasında olduğu zaman mide sekresyonunun antral fazı en aktif çalışır (2). Bundan başka antrum cebinin asitleştirilmesi distansiyona cevabı ortadan kaldırdığı halde (52), bikarbonatla antrum distansiyonu gastrin salgılanmasını uyarılmaktadır (25). Duodenumun asit ile perfüzyonu sekretin salgılatıcı bir uyarıdır (47); ve bu salgı için pH eşiği 3'ün altındadır (47). Antrumun safra veya alkali ile uyarılması gastrin salgılatmaktadır (5, 7). Buna karşılık antrum asitleştirilmesi elek-

trik uyarısına gastrin cevabını ortadan kaldırmaktadır (6). Bundan başka motilin salgılanmasının da duodenumun pH'sı ile yakından ilgili olduğu bildirilmektedir (11).

c) Lümeninde sindirilmiş gıdalar : Sindirim sistemi lümenindeki çeşitli besleyiciler değişik neptidlerin salgılanmasına neden olabilir. Sindirilmiş proteinler ve aminoasitlerin doğrudan antrumdaki G hücreleri üzerine etki ile veya yerel refleks başlatan kemoreseptörlerin aktivasyonu ile veya her iki yol ile gastrin salgılanmasını yaptıkları öne sürülmektedir (26). Yine vagotomiden sonra gıdaların gastrin çıkışını arttırdığı bildirilmiştir (23). Vagotomiden sonra yalanc beslemenin gastrin akışını arttırması vagustan başka bir mekanizmanın varlığını düşündürmektedir (29). Keza aminoasitler sekretin ve kolesistokinin (47), yağlı veya yüksek asitli kimus enterogastrom (51) salgılatırlar. Uzun zincirli yağ asitleri kolesistokinin ve GİP salgılanmasından sorumludurlar (43). Ayrıca sindirim sistemi lümeni içindeki kalsiyum iyonu genel bir gastrointestinal hormon salgılatıcısı olarak bilinmektedir (20).

3) Hormonal kontrol :

Sindirim sisteminde endokrin hücrelerin üst üste karışık bulunması nedeniyle bir uyarana aynı anda aynı doku üzerine zıt etki yapan bir çok peptidin salgılanmasına sebep olur. Duodenumun asitleşmesi ile çıkan bulbogastromün gastrin salgılanmasını inhibe edebileceği öne sürülmektedir (39), Gastrin salgılanmasını sekretin baskıladığı halde, bombesin uyarılmaktadır (48). Gastrin, sekretin, kolesistokinin ve GİP insülin salgılanmasını uyarılmaktadır (63). Bundan başka somatostatin diğer GİH'ların salgılanmasını inhibe edici olarak bilinir (58). Bundan ayrı endojen gastrinin somatostatin salgılatıcı faktörlerinden biri olduğuna inanılmaktadır (35).

KLİNİKTEKİ YERİ

GİH'lar hakkında bilgilerin artmasına paralel olarak, sindirim sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde bir çok hormonun rol oynadığı ortaya çıkmakta ve bilinenlerin çok yetersiz ve yüzeysel olduğu anlaşılmaktadır. Buna en güzel örnek mide asiti salgılanmasının bir çok faktörlerce kontrol edilmesidir. Esas olarak midenin asit salgısı gastrin ve vagus etkisi ile düzenlenmektedir. Bunların yanında besinler, lümenin pH'sı ve boşalma hızı gibi lümenine ait faktörler de mide asitinin salgılanmasına etkili ederler. Bunlardan başka asit salgılanmasını arttırıcı olarak bombesin, nörotensin, histamin, 5 HT, nrostaglandinler, kolesistokinin!; asit salgılanmasını baskılayıcı olarak VİP, somatostatin, substans p, prostaglandinler, GİP, sekretin'i sayabiliriz (38, 63). Bunlardan başka GİH'lar üzerine yapılan geniş araştırmalarda

peptidlerin fizyolojik, farmakolojik etkileri ve hastalıklardaki rolleri nek çok defa çalışılmıştır. Bilinen hormonların hemen hemen fizyolojik etkileri hakkında az çok bilgiler elde edilmiştir. Fakat hormonların hastalıklarla ilişkileri hakkında bilinenler azdır veya patolojik durumlarla hormonlar arasında ilişki kurulamamıştır. Şimdiye kadar klinik durumlar ile hormonlar arasında kurulan ilişkilerden burada sadece cerrahiye ilgilendirenler konu edilmiştir.

GİH'LAR VE ALT ÖZEFAGEAL SFİNKTER

Fonksiyonel hastalıkları nedeniyle, alt özefageal sfinkterin hormonlarla ilişkisi en çok araştırılan konulardan biri olmuştur. Alt özefageal sfinkter ile ilişkisi çalışılan hormonlardan gastrin, bombesin, motilin, sfinkter basıncını artırır yönde, sekretin, kolesistokinin, glukagon, VİP basıncı düşürür yönde etki göstermektedir (10, 12, 59). Fakat fizyolojik olan bu etkileşimler; özefagusun patolojik durumlarında aynı değerde bulunmamıştır. Patolojik durumlardan sadece Zollinger - Ellison sendromunda alt özefageal basınç yüksekçe, pernisiöz anemide düşükçe bulunmuştur. Bu her iki halde de binergastrinemi olduğuna göre bu bulguların asitin lokal etkisi ile olabileceği aklı gelmektedir. Nitekim asitin bu etkisi pilor üzerinde de aynı şekilde görülmektedir.

GİH'LAR VE DUODENUM ÜLSERİ

Duodenum ülkesi ile GİH'larm ilişkisi şüphesiz en çok işlenen ve çalışılan konulardan birisidir. Gastrin'in asit salgılatıcı etkisine rağmen basit duodenum ülserlilerle, normal kişiler arasında gastrin salgılanma miktarında bir fark bulunmamıştır (12, 13). Buna karşılık vagotomiden sonra, böbrek yetmezliğinde, yerinde bırakılmış antrum, geniş barsak rezeksiyonları gibi durumlarda gastrin seviyesi yüksektir ve bunlarda ülser görülmesi veya nüks'ü fazladır (13). Bununla beraber ülserin sık görüldüğü stres şartlarında ülser ile gastrin seviyesi arasında ilişki yoktur (13). Duodenum ülserlilerle, normal şahıslar arasında 'G' hücresi sayısında ve işlevinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen, "Hipersekresyon ve 'G' hücresi hiperplazisi sendromu" denilen bir tablo vardır (12, 13). Hakiki Zollinger - Ellison Sendromu (ZES) olmayan bu hastalarda sadece yoğun 'G' hücresi bulunan antrumu çıkarmak tedavi açısından yeterlidir.

Midenin asit salgısını arttırıcı diğer bir hormonda kolesistokinindir. Fizyolojik olarak bu hormon sindirim enzimlerinin salgılanmasını, safra kesesinin boşalmasını ve gastrointestinal motiliteyi düzenler (12, 13, 38, 57, 63). Midenin asit salgılatıcı etkisine karşılık duodenum ülserinde rol oynadığı tespit edilememiştir (10, 38).

Kuvvetli asit salgılatıcı bir hormonda yeni keşfedilmiş olan bombesindir. Bombesin gastroin-

testinal yolda, beyin ve akciğerlerde bulunan 'P' hücrelerinden salgılanır (57, 63). Gastrin salgılanmasını stimüle eder ve bu stimülasyon lümenin pH sına bağlı olmaksızın devam eder (3, 13). Dolayısıyla tümendeki asit miktarına bakmaksızın bombesin gastrin salgılatır. Güçlü gastrin salgılatıcı bu hormonun duodenum ülseri ile ilişkisi olabilir. Bu konuda araştırmalar yapılmaktadır.

Bunlara karşılık sekretin, glukagon, vazoaaktif intestinal polipeptid (VİP), gastrik inhibitör polipeptid (GİP) ve somatostatin de farmakolojik dozlarda mide salgısını azaltırlar (12, 38, 57, 63). Bu ilişkiler fizyolojik olarak gösterilememiştir. Bununla beraber duodenum ülseri ile sekretin yetersizliği ilişkisi ancak kronik, penetre ülserli hastalarda gösterilmiştir. Fakat taze ülserlerde böyle bir ilişki yoktur (12, 13). Genel inhibitör hormon olarak bilinen somatostatin ise hiDotalamus ve gastrointestinal sistemdeki 'D' hücrelerinden salgılanır. Parakrin etkili bu hormon gastrin ve asit salınımını inhibe eder (57). Duodenum ülserinde gastrin inhibitörü bu hormonun defekti söz konusudur (13).

Mide fizyolojisi ile yakından ilgili olan hormonlardan GİP asit salgısını inhibe edicidir (10). Motilin ise midenin boşalması üzerine etkilidir (12). Bununla beraber bu iki hormonun duodenum ülseri etyolojisinde rolleri olduğu gösterilememiştir.

Bu yoğun araştırmalara karşılık, basit duodenum ülseri etyolojisi aydınlatılmamıştır. Tabii olarak mide fizyolojisinde rol oynayan bir çok faktörler ülser patolojisinde müşterek rol oynamaktadırlar.

GİH'LAR VE DUMPİNG SENDROMU

Mide cerrahisinin önemli komplikasyonlarından biri olan dumping sendromunun oldukça zengin semptomu vardır. Fizyopatolojisini açıklamak için bir çok fikirler ileri sürülmüştür. Hinerosmolar solüsyonun ince harsaklara verilmesi dumoing semptomlarını ortaya çıkarmaktadır. Diğer yandan GİH'lann çoğu dumping sendromunda görülen abdominal ve kardiovasküler semptomlara benzer etkilere sahiptir (57, 59, 63). Bu noktadan hareketle dumping sendromunda GİH'lann rolleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda serotonin (63), enteroglukagon (15), GİP (46), neurotensin (9) in dumping sendromunda fazla salındığı gösterilmiştir. Bunlar netice midir yoksa sebep midir bilinmemekle beraber, gerçek olan şudur ki; dumping sendromundaki bütün semptomlar tek bir sebep ile oluşmamaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar ile zamanla GİH'lar ile dumping sendromu ilişkisindeki gerçek durum açıklık kazanacaktır.

GASTROİNTESTİNAL ENDOKRİN TÜMÖR SENDROMLARI

Gastroentero - pankreatik endokrin tümörlerin sıklığı hakkında kesin bir bilgi yoktur. Son yirmi yıl-

dır bu konuda yayınların çokluğu bu konuda bilgilerin arttığını göstermektedir. Yoğun çalışmalarla bu tümörlerin tanımı için yeni metodlar geliştirilmiştir. Buna karşılık gastrointestinal endokrin tümör sendromları listesi kesinlik kazanmamıştır. Her şeyden önce barsak endokrin hücrelerinin çoğunun ürünleri bilinmemektedir. Semptom yaratan hormon miktarı kesin olarak tesbit edilememiştir. Diğer yandan, tümör listesi tam olmadığı gibi, ayırıcı tanıya yardım eden bulgular da sınırlıdır. Aynı semptomları veren bir çok tümör vardır.

İsmlendirme yapılırken, ilk önceleri APUD hücrelerden menşe aldığı için bu tümörlere APUDOMA adı verilmiştir. Bu gün bu tümörler onların ürünlerine göre adlandırılmaktadır. Gastrinoma, insulinozoma, vipoma, somatostatinoma başlıcalarıdır (12, 63). Fakat endokrin tümörler copu zaman miksttir. Bu nedenle doğru ve kesin isimlendirmeler ve sınıflandırmalar yapmak zordur. Yine endokrin hücreler ve onların ürünleri, keşfedildikçe organizmada bulunma yerleri genişletildikçe bu karmaşa daha da artmaktadır. Bazı konulara da açıklık getirilmiştir. Meselâ bu gün endokrin tümörlerde "ektopik" terimi terk edilmiştir. Çünkü endokrin hücreler organizmada yaygın olarak bulunurlar (12, 57, 63). Bu hücreler multipotent oldukları için zamanla başka tiplere dönüşürler. Tümör zamanla karakter değiştirdiği gibi ayrı karekterde metastazlarda ortaya çıkabilir (1 2,13,63).

ZOLLINGER - ELLİSON SENDROMU

Hioergastrinemi, hioersekresyon ve yaygın peptik ülserler ile karakterize bir tablodur. Bu patolojik tablonun sorumlusu pankreas endokrin tümörü olan "gastrinoma"dır. Gastrinoma 'G' hücresi adı verilen endokrin hücrelerden menşe almaktadır. Esas olarak antrumda bulunan bu hücreler yetişkin pankreasında bulunmadığı halde fetal pankreasta bulunmaktadır (12, 63).

Bu gün gastrinomanın teşhisi radyoimmunoassay tekniği ile kolayca yapılmaktadır. Kan gastrin seviyesi 50 Pmol/litre kadar normaldir. Hormon seviyesinin 100 Pmol/litre üzerinde olması gastrinomanın varlığını gösterir. Kan seviyesi 50 - 100 Pmol/litre arasında ise klinik durumlara göre tanıya gidilir (13). Tümör olmaksızın ZES tablosuna benzer klinik durum olabilir. Buna 'G' hücresi hiperplazisi adı verilir (12). Bu ikisi 'sekretin testi' ile aydedilir. Sekretin verildikten sonra kan gastrin seviyesi düşmez ve % 50 kadar yükselirse bir gastrinomanın varlığı söz konusudur (13). Duodenum ülseri olmaksızın hipergastrinemi varsa bu durumda hipoklorhidri veya aklorhidri olabilir.

ZES'da tedavi cerrahidir. Cimetidin hastaları bir iki yıl koruyabilmektedir (13). Cerrahi olarak total

gastrektomi şarttır. Sadece tümörün çıkarılması halinde nüksler sık görülmektedir (13, 63).

VERNER - MORRISON SENDROMU

WDHA (Watery Diarrhoea Hypokalemia Achlorhydria), Pankreatik Kolera gibi isimlerle de anılan bu sendromu Verner ve Morrison tanımlamışlardır (60, 61). Diare, hipokalemi, aklorhidri, yüzde kızarma, diabetik glukoz tolerans testi, hinerkalsemi, tetani, saafra yolları bozukluğu gibi semptom ve bulgular ile karakterizedir (12, 22).

Bu bulgular pankreastaki bir tümör nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Fakat semptomlara yol açan peptid bazen belirsizdir. Araştırmaların çoğunda gösterilmiştir ki bu sendromda sorumlu peptid VIP'tir (12, 13, 14, 22). Bunu kanıtlayan deneysel çalışmalar vardır. Deneysel olarak domuzlarda VIP infuzyonu ile diare yaratılmıştır (12). Diğer bir çalışmada VIP'in sıçanlarda jejunumdan glukoz ve iyon emilimini inhibe ettiği gösterilmiştir (1, 8). Bununla beraber her tümör vakasında kandayüksek seviyede VIP bulunmamaktadır (12, 13). Böyle hastalarda kanda VIP konsantrasyonu 50 Pmol/litre olması tümör olduğunu kuvvetle vurgular (24). Selektif venöz kateterizasyon ile elde edilen plazma örneğindeki VIP seviyesine göre tümörün lokalizasyonu yanılır. Tedavi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Metastaz veya inopartabl tümörler streptozotocin ile başanlı tedavi edilmektedir. (13)

INSULINOMA

Cok nadir görülen bu tümörlerde organik hiperinsulinizm söz konusudur. Kanda proinsulin yüksekliği insulinozoma varlığını kuvvetle vurgular. Tümör genellikle benigndir. Medikal tedavi olarak Diazoxid hinerinsulinizmi kontrol ederse de esas tedavi pankreas rezeksiyonudur (12, 44).

GLUKAGONOMA VE GLUKAGONOMA SENDROMU

Glukagon insanlarda pankreastan salgılanan bir hormondur. Mide ve pankreas salgısını inhibe eder, intestinde motiliteyi azaltır. Bu özelliği nedeniyle endoskoniler sırasında kullanılarak bu etkisinden faydalanılır.

Pankreasta glukagon üreten tümör varlığında bir grup semptom beraber görülür. Diabet dışında diğer semptomların glukagon ile ilgili anlaşılammıştır. Bunlar arasında gezici eritemli deri döküntüleri, atrofik glossit, stomatit, anemi, kilo kaybı, venöz trombozlar başlıca semptomlarıdır (13). Bu klinik özelliklerin varlığında kanda glukagon tayini tanıyı koydurur. Glukapomalarda, kaşeksi ve stres gibi

glukapon yükselten hallerdeki seviyeden çok yüksek seviyede glukapon bulunur (13).

Tedavi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. İlerlemiş vakalarda streptozotocin ve 5 - fluorouracil kullanılır,

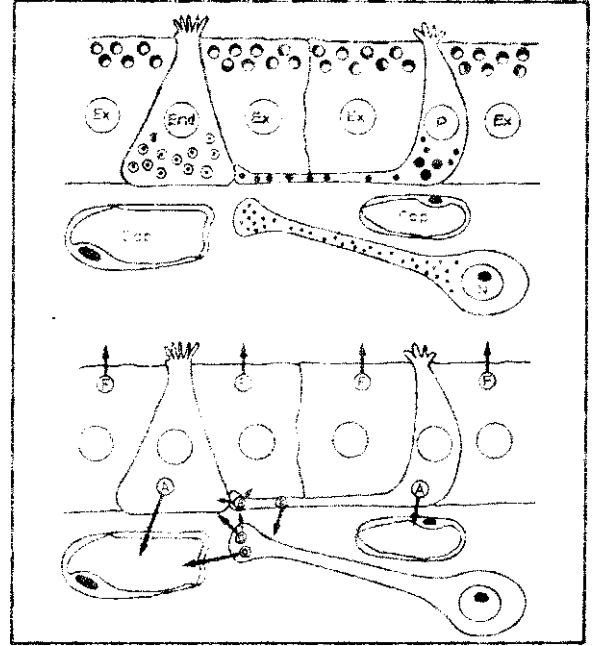
SOMATOSTATIN OM A

Pankreas 'D' hücrelerinden menşe almış "Somatostatinoma" bildirilmiştir. Somatostatin diğer hormonların etkisini baskılayan genel inhibitör etkili olduğu için klinik semptomlar da bu özelliğine uygun olarak ortaya çıkar. Tümörün klinik özellikleri hipoklorhidri, steatore, diabetik glukoz tolerans testidir (13). Bundan başka 'D' hücresi ve 'D' hücresi beraber bulunan pankreas tümörü vakaları bildirilmiştir (12), Ayrıca gastrinoma, glukagonoma gibi diğer pankreas tümörleri somatostatin içermektedirler (12).

SONUÇ

Son yıllarda GİH konusunda kazanılan bilgilerin artmasına rağmen halen bir çok konu kesin değildir. Hatta bilinenlerin artması yeni kavram kargaşasına yol açmıştır. Bu arada GİH lar konusunda yeni kazanılan bilgiler bir çok hastalıkların etyolojisine ışık tutmuştur. Her ne kadar etyolojiler tam anlaşılammışa da sindirim sisteminde her organın ve kesimin fizyolojik olarak önemi olduğu anlaşılmıştır. Mide ve barsakların sadece gıdaları sindiren ve emen içi boş organlar olmayın hormon yönünden de önemleri açıklanmıştır.

Gastrointestinal sistem içinde hormonal düzen kendi anatomi ve fizyolojik bütünlüğü içinde çalışır. Bu normal dizilişin bozulması hormonal dengenin bozulmasına yol açmaktadır. Bu açıdan en çok gastrointestinal cerrahi uygulanan bölgenin GİH yönünde zenginliği dikkate alınarak bu düzeni daha az bozucu cerrahi yöntemlere yer verilmelidir.



Şekil - I : Şekilde ekzokrin hücreler (Ex), endokrin hücreler (End), parakrin hücreler (P), nöronlar (N) ve kapillerler (Cap) arasındaki olası ilişkiler görülmektedir. A - endokrin sekresyonu, B - parakrin sekresyonu, C - komşu nöronlar üzerindeki parakrin etkiler, D - sinirlerin endokrin ve parakrin hücreler üzerindeki etkileri (nörotransmitter benzeri etkiler), E - olası nöroendokrin sekresyon ve F - ekzokrin sekresyonu göstermektedir.

Bunlardan başka hormonlar hakkında bilgilerin artması, tıpta bölümler arasında da ilişkilerin artmasına neden olmuştur. Dahiliyeci, cerrah, biyokimyager, radyolog, nöroşirürjiyen, nörolog, dermatolog özellikle gastrointestinal hormon patolojisi yönünden semptomları beraber inceleyecekler ve tedavide de ortak hareket edeceklerdir. Bu işbirliği ile bu konuda hızla bilgi artımı olacaktır. Bu ilerlemeler sayesinde ki günümüzde pankreatitin önlenmesinde somatostatin klinikte kullanılmaktadır. Pek yakında bu sayede duodenum ülserinin dışarıdan hormon verilerek tedavi edildiğini görürsek şaşmamalıyız.

KAYNAKLAR

1. Andrews, N.J., Barmada, S.R., Burdett, K., Elder, J.B. : The effect of porcine Gastric Fundic Factor (GFF), Bombesin, Neurotensine, Glucagon, and VIP on jejunal glucose absorption. GUT 22: A438, 1981.
2. Antinone, R.L., Bluvus, R., Magee, D.E. : Antral acidity and gastric secretion. Ann Surg 166: 990 - 994, 1967.
3. Basso, N., Giri, S., Lsoche, E. : Effect of secretin, glucagon, and duodenal acidification on bombesin hypergastrinemia in man. Am J Gast 66: 448 - 451, 1976.
4. Bayliss, W.M., Starling, E.H. : Mechanism of pancreatic secretion, J Physiol (London), 28: 325, 1902.
5. Becker, H.D., Reeder, D.D., Clark, C.S., Thomson, J.C. : Effect of variations in antral pH on gastrin release. The Physiologist 15: 82, 1972.
6. Becker, H.D., Reeder, D.D., Thomson, J.C. : Direct measurement of vagal release of gastrin. Surg 75: 101 - 106, 1974.
7. Bedi, R.S., Debas, H.T., Gillespie, I.E. : Effect of bile salts on antral gastrin release. Gast 60 : 256, 1971.

8. Bilge, A.: Jejunum ve ileum emiliminde Lümen pH değişikliklerinin, distansiyonun (endojen) ve Ekzojen hormonların rolü (Sıçanlar üzerinde deneysel çalışma) Doçentlik Tezi, Kavseri, 1981.
9. Blackburn, A. M., Christofides, N. D., Ghatei, A., Sarson, D. L., Ebeid, F. H., Bloom, S. R. : Elevation of plasma neurotensin in the dumping syndrome, Clin Sci 59 : 237 - 243, 1980.
10. Bloom, S. R. : Gastrointestinal hormones. International review of physiology, Gastrointestinal physiology II volume 12. Ed: Crane, R. K., Univ Pank Press Baltimore, p 72 - 103, 1977.
11. Bloom, S. R., Mitchell, S. J., Greenberg, G. R., Christofides, N., Domschke, W., Domschke, S., Mitznegg, P., Demling, L.: Release of VIP, Secretin and Motilin after duodenal acidification in man. Acta Hepato-Gastroenterol 25: 365 - 368, 1978.
12. Bloom, S. R., Polak, J. M. : The new peptide hormones of the gut and their clinical significance. Acta Gastro - Enterol Belg 41 (7 - 8): 371 - 393, 1978.
13. Bloom, S. R., Poiak, J. M. : Alimentary Endocrin System. Scientific foundation of gastroenterology. Ed: Sircus, W., Smith, A. W., William Heinemann Medical Books Ltd. London, 1980.
14. Bloom, S. R., Polak, J. M., Pearse, A. G. : Vasoactive Intestinal Peptide and Watery diarrhoea syndrome. Lancet 2: 14-16, 1973.
15. Bloom, S. R., Royston, C. M. S., Thomson, J. P. S. : Enteroglucagon release in dumping syndrome. Lancet II : 789 - 91, 1972.
16. Brown, J. C., Cooke, M. A., Duryburg, J. R. : Motilin a gastric motor activity - stimulating polypeptide : Final purification, aminoacid composition and C terminal residue. Cast 62: 401, 1972.
17. Brown, J. C., Dryburg, J. R. : A gastric inhibitory polypeptide 2. The complete aminoacid sequence. Canad J Biochem 49 : 867 - 872, 1971.
18. Buchanan, K. D.: Gastrointestinal hormones : General concepts. Clin Endoc Metab 8 : 249 - 263, 1979.
19. Carraway, R., Leeman, S. E. : The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalamus. J Biol Chem 248: 6854 - 61, 1973.
20. Case, R. M. : Calcium and gastrointestinal secretion. Digestion 8 : 269 - 288, 1973.
21. Chung, R. S. K., Fromm, B. S. D., Trencis, L., Silen, W.: Gastric and pancreatic responses to jejunal distension. Gast 59 : 387 - 395, 1970.
22. Cooperman, A. M., Desantis, D., Winkelman, E., Farmer, R., Eversman, J., Said, S. : Watery diarrhoea syndrome. Two unusual cases and further evidence that VIP is a humoral mediator. Ann Surg 187 (3): 325 - 328, 1978.
23. Debas, H. T. : Regulation of gastric acid secretion. Fed Proc 36: 1933 - 1937, 1977.
24. Debas, H. T., Walsh, J. H., Grossman, M. I. : After vagotomy atropine suppresses gastrin by food. Gast 70 : 1082 - 1083, 1976.
25. Debas, H. T., Grossman, M. I. : Chemicals bathing the oxyntic gland area stimulate acid secretion in dog, Gast 69 : 654 - 659, 1975.
26. Debas, H. T., Walsh, J. H., Grossman, M. I. : After vagotomy atropine suppresses gastrin by food. Gast 70: 1082 - 1084, 1976.
27. Edkins, J. S. : Chemical mechanism of gastric secretion. Proc Roy Sod Med 76 : 376, 1905.
28. Euler, U. S., Von Gaddum, J. H. : An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. J Physiol (London) 192: 74, 1931.
29. Feldman, M., Richardson, C. T., Waish, J. H., Hosp, V. A.: Gastrin response to shara feeding after truncal vagotomy. Regulatory Peptides suppl S35, 1980.
30. Gould, V. E., Memoli, V., Chcfec, G., Johannessen, J. V.: The APUD cell system and its neoplasms. Observations on the significance and limitations of the concept Surg Clin North Am 59: 93 - 108, 1979.
31. Grossman, M. I. : Stimulation of secretion of acid by distention of denervated fundic pouches in dogs. Gast 41: 385 - 390, 1961.
32. Grossman, M. I. : Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. Handbook of physiology, section 6 Alimentary canal V: 2 secretion, Ed: Code, C. F., Washington, D. C. Am Physiological Society, 1976.
33. GrStzinger, U., Bergegardh, S., Olbe, L. : Effects of fundic distention of pentagastrin - stimulated gastric-acid secretion in man. Gast 73 : 447 - 452, 1977.
34. Guyton, A. C. : Textbook of medical physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Fifth Editon, 1976.
35. Guzman, S., Chayvialle, J. A., Banks, W. A., Rayford, P. L., Thompson, J. C. : Effect of vagal stimulation on pancreatic secretion and on blood levels of gastrin, cholecystokin, secretin, vasoactive intestinal peptide and somatostatin. Surg 86 : 329 - 336, 1979.
36. Hendrix, T. R., Paulk, H. T. : intestinal secretion. Int Rev physiol 12: 257 - 284, 1977.
37. Ivy, A. C; Oldberg, E.: A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. Am J Physiol 86: 599 - 613, 1928 (Kaynak 141 'den almmijtir).
38. Johnson, L. R. : Gastrointestinal hormones and their functions Ann Rev Physiol 39 : 135 - 158, 1977.
39. Johnson, L. R., Grossman, M. I. : Characteristics of inhibition of gastric secretion by Secretin Am J Physiol 217: 1401 - 1404, 1969.
40. Kobayashi, S., Sasagawa, T.: Morphological aspects of the Secretion of gastro - enteric hormones. Endocrine gut and pancreas Ed: Fujita, T, pp. 255 - 271, Elsevier scientific publishing Co. Amsterdam, 1976.

41. Kunturck, S.J., Domschke, S., Domschke, W.: Comparison of pancreatic responses to portal and systemic secretin and VIP in cats. *Am J Physiol* 232: e156 - e158, 1977.
42. Luft, R., Efendic, S., Hokfeldt, T.: Immunohistochemical evidence for the localisation of somatostatin - like immunoreactivity in a cell population of the pancreatic islets. *Med Biol* 52:428, 1974.
43. Makhlof, G.M. : The neuroendocrine design of the gut *Gast* 67 : 159 - 184, 1974.
44. Marks, V. : Diagnosis of Insulinoma. *Gut* 12: 835, 1971.
45. Matsuo, Y., Seki, A.: The coordination of gastrointestinal hormones and the autonomic nerves. *Am J Gast* 69:21 - 50, 1978.
46. McLoughlin, J.C., Buchanan, K.D., Alam, M.J. : A glycoside - hydrolase inhibitor in treatment of dumping syndrome. *Lancet* II: 603 - 5, 1979.
47. Mayer, J.H., Grossman, M.I. : Pancreatic bicarbonate response to various acids in duodenum of the dog. *Am. J. Physiol* 219:964-970, 1970.
48. Miyata, M., Rayford, P.L., Thompson, J.C. : Hormonal (Gastrin, Secretin, Cholecystokinin) and secretory effects of Bombesin and duodenal acidification in dogs. *Surg* 87 :209 - 215,1980.
49. Murlin, J.R., Clough, H.D., Gibbs, C.B.F., Stokes, A.M. : Aqueous extracts of the pancreas, *J Biol Chem* 56: 253, 1923 (Kaynak 141'den almıştır).
50. Pearse, A.G.E. : The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Ann* 9: 27, 1974.
51. Pederson, R.A., Brown, J.C. : Inhibition of histamine - Pentagastrin - and insulin - stimulated canine gastric secretion by pure "Gastric Inhibitory Polypeptide". *Gast* 61:393 -400, 1972.
52. Preshaw, R.M.: Influence of the antrum on the acid response to distention of the body of the stomach in the dogs. *Can J Physiol and Pharmacol* 48 : 661 - 669, 1970.
53. Rehfeld, J.F.: Gastrointestinal hormones. International review of physiology, *Gastrointestinal physiology* III 19: 292 - 321, Ed: Ed: Crane, R.K. University park press Baltimore, 1979.
54. Said, S.I., Mutt, V.: Isolation from porcine intestinal wall of a vasoactive octapeptide related to secretin and to glucagon. *Eur J Biochem* 28 : 199, 1972.
55. Schöön, L.M., Bergegardh, S., Gröttinger, U., Olbe, L.: Evidence for a defective inhibition of pentagastrin stimulated gastric acid secretion by antral distention in the duodenal ulcer patient. *Gast* 75: 363 - 367, 1978.
56. Schwartz, T.W., Gröttinger, U., Schöön, I., Ulbe, L.: Vagovagal stimulation of Pancreatic - Polypeptide secretion by graded distention of the gastric fundus and antrum in man. *Digestion* 19: 307 - 314, 1979.
57. Solcia, E., Polak, J.M., Pearse, A.G.E. et al: Lausanne 1977 classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. *Gut hormones*, Ed: Bloom, S.R., Churchill, Livingstone, London, 1978.
58. Solcia, E., Polak, J.M., Pearse, A.G.E. et. al. : Lausanne 1977 classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. *Gut hormones*, Ed: Bloom, S.R., Churchill, Livingstone, London, 1978.
59. Thulin, L., Johansson, C. : Gastrointestinal hormones. *Acta Chir Scand Suppl* 482: 69 - 72, 1978.
60. Verner, J.V., Morrison, A.B. : Islet Cell Tumor and a Syndrome of Refractory Watery Diarrhoea and Hypokalemia *Am J Med* 25: 374, 1958.
61. Verner, J.V., Morrison, A.B. : Endocrine Pancreas Islet Disease with Diarrhoea. Report of a case due to Diffuse Hyperplasia of Non-beta Islet Tissue with a review of 54 additional cases. *Arch Intern Med* 133: 492, 1974.
62. Weiss, R.B. : Gastrointestinal Hormones. *W VA Med J* 70:88 -93, 1974.
63. Welbourn, R.B., Barros D'sa, A.A.J.: Alimentary Hormones. *Textbook of Surgery*, Ed: Hardy, J.D., J.B. Lippincott Co, Toronto, 5th edition, 1977.
64. Woodward, E.R., Yyon, S.E. Landor, J., Dragstedt, L.R.: Physiology of gastric antrum; experimental studies on isolated antrum pouches in dogs. *Gast* 27: 766 - 785, 1954.
65. Zeitlin, I.J., Smith, A.N.: 5-hydroxyindoles and kinins in the carcinoid and dumping syndromes. *Lancet* II: 968 -91, 1966.