

ENTEROENDOKRİN HÜCRELERİN FİZYOLOJİK ÖNEMLERİ

M. Fahri Bölükbaşı*

Physiological importance of enteroendocrine cells

Summary: *The mucosa of the gastrointestinal tract can be considered as the largest endocrine organ in the body. Several different types of enteroendocrine cells are found in the stomach mucosa, and in the epithelia of small and large intestine. These cells are thought to be a part of APUD cells (amine precursor uptake and decarboxylation), which are found in many areas in the body. All the APUD cells are concerned in the production and release of some polypeptides or amines with hormonal activities. The hormones and related peptides secreted by enteroendocrine cells mainly affect the motility and secretory functions of digestive tract, including the related activities, such as bile formation, contraction of gallbladder, and pancreatic secretion.*

It is believed that most of the enteroendocrinal secretion products are carried to the target organs by blood. Some others act primarily on local cells in their immediate environment. Whether a few are secreted into the lumen of gastrointestinal canal remain unsolved.

Among these hormones gastrin, secretin and cholecystokinin-pancreozymin are well identified and obtained in pure forms. Some others, such as motilin, gastric inhibitory polypeptide, vasoactive intestinal peptide and chymodinin have been chemically clarified. Enteroglucagon and somatostatin are thought to function physiologically as hormones. Whether many others reported in the literature, act physiologically as gastrointestinal hormones remains to be determined.

In this paper, the gastrointestinal hormones and related peptides, which are generally taken into consideration in the literature, have been outlined concerning their physiological activities.

Özet: *Mide-bağırsak kanalı vücudun en büyük endokrin organı olarak kabul edilebilir. Mide mukozasında, ince ve kalın bağırsak epitelinde değişik tipte birçok enteroendokrin hücre bulunmaktadır. Bu hücrelerin, vücutta birçok yerlerde bulunan APUD hücrelerin bir bölümü olduğu kabul edilmektedir.*

* Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Bilim Dalı, Ankara.

APUD hücreler, hormonal nitelikli bazı polipeptit yada aminlerin yapım ve bırakılması ile ilgilidirler. Enteroendokrin hücrelerce salgılanan hormon ve ilgili peptitler sarfa yapımı, safra kesesi kontraksiyonu ve pankreas salgısı gibi aktiviteleri de içerecek biçimde, öncelikle sindirim kanalının hareket ve salgılama fonksiyonlarını etkilerler.

Enteroendokrin salgılama ürünlerinin çoğunun hedef organlara kan ile taşındığına inanılır. Bazıları, öncelikle hemen yakınlarındaki lokal hücreleri etkilerler. Az da olsa bir kısmının mide-bağırsak lumenine bırakılıp bırakılmadığı konusu çözümlenmeye muhtaçtır.

Bu hormonlar arasında gastrin, sekretin ve kolesistokinin-pankreoazimin iyi tanımlanmış olup, saf olarak elde edilebilmiştir. Motilin, gastrik inhibitör polipeptit, vazoaaktif intestinal peptit ve kimodenin gibi bazıları kimyasal olarak açıklanmıştır. Enteroglukagon ve somatostatinin fizyolojik olarak hormonlar gibi görev yaptıkları düşünülmektedir. Ancak literatürde bildirilen birçoğunun, fizyolojik olarak mide-bağırsak hormonları gibi etki yapabildikleri konusu açıklanmayı beklemektedir.

Bu yazıda, literatürde dikkate alınan mide-bağırsak hormonları ve ilgili peptitler, fizyolojik aktivitelerine göre ana hatlarıyla belirtilmektedir.

Giriş

Hayvanlar aleminin en gelişmiş organizmaları sayılan insan ve evcil hayvanlarda, vücudun bir bütün olarak uyumlu çalışmasını sağlamak amacıyla özelleşmiş kontrol sistemleri bulunur. Bunlardan biri sinir sistemi, diğeri ise endokrin sistemdir.

Sinir sistemi etkinliğini, sinirsel sonlanmalardan salınan transmitter maddeler aracılığıyla gösterir. Bu kimyasal maddeler membran reseptörlerine bağlanarak postsinaptik oluşumda bir etki meydana getirirler (19, 22, 29, 30).

Endokrin sistemde ise etkinlik, hormon denilen maddeler aracılığıyla sürdürülür. Hormon deyimi genel anlamda, fizyolojik koşullar altında bir hücre ya da hücreler grubunca kan veya lenf dolaşımına salgılanıp kanla taşınarak, vücudun diğer bir hücre grubunda özel bir cevap oluşturan kimyasal bir madde anlamındadır (29). Hormonlar, hedef hücrelerde etkilerini hücre membranının geçirgenliğini, enzimlerin sentez ya da katalitik aktivitelerini değiştirerek oluştururlar (34). Efektör hücrelerde hormonlara özel reseptör molekülleri bulunur. Bir hormonun belirli bir hücreyi etkilemesi, o hücrede o hormona özgül reseptörün bulunmasına bağlıdır (29,

34). Hipofiz, tiroid, paratiroid v.b. iç salgı bezleri, bir arada bulunan endokrin hücre topluluğu olarak tanımlanabilir (29).

Endokrin dokularda sürdürülen araştırmalara göre hormon salgılayan farklı grup hücreler genelde belirli ultrastrüktürel özellikler gösterirler. Bu hücrelerin bir çoğunda hormon sentezi yönünden benzer metabolik olaylar gözlenmektedir (32, 49). Nitekim amin ön maddeleri alımı yüksektir ve dekarboksilasyon niteliği vardır. Bu hücreler için bu nedenle, *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation* kelimelerinin baş harflerinden oluşmuş APUD hücre terimi kullanılmaktadır. Böbreküstü bezi medullası kromaffin hücreleri, tiroid C hücreleri, pankreastaki tüm endokrin hücreler, enterokromaffin hücreler dahil gastrointestinal kanalın hormon ya da hormon etkili peptidler salan hücreleri, hipofizin ACTH ve MSH hücreleri, glomus karotikum'un kemoresptörleri ve mast hücreleri APUD hücreler grubundan sayılmaktadırlar (27, 32, 39, 49).

Bilinen endokrin bezler dışında iç organlar boyunca dağılmış çeşitli hücre ya da hücre grupları bulunur (33). Peptid ya da amin yapısındaki bu doku hormonlarının (27, 49) bazıları kan ile hedef olan yapılara taşınırken (*endokrin*), diğerleri hemen yakın çevreyi etkilerler (19, 32). *Parakrin* sekresyon denilen ikinci örnekte lokal hücreyi etkileyen maddeye parahormon adı verilir (29).

Sindirim kanalı hormonları

Sindirim olaylarında fiziksel ve kimyasal faktörlerin düzenli sürdürülmesinde motorik aktivitede (hareket) sinirsel kontrolün, sekresyon olaylarında ise hormonal kontrolün daha etkin bulunduğunu söylemek mümkündür (27, 47). Sekresyon olaylarının bazı bölümleri ekstrinsik sinirler ve intramural reflekslerle düzenlenmektedir (27). Örneğin tükürük bezleri sinirsel, mide bezleri sinirsel ve hormonal, pankreas, safra ve bağırsak salgıları ise çoğunlukla hormonal kontrol altında bulunurlar (47). Absorpsiyon olayında ana düzenlemenin lumendeki emilebilir maddelere bağlı bulunduğu genel bir kanıdır.

Mide-bağırsak kanalının epitel örtüsü içinde endokrin aktiviteli, çok sayıda ve değişik şekilli hücreler bulunmuştur (30, 32, 40, 44, 47). Gastrointestinal mukozada hormon salgılayabilecek nitelikte farklılaşmış endokrin bezler ya da belirli bir hormona özgü hücre toplulukları görülmemiştir (30, 47). Mideden kolona kadar ve dağılık biçimde yani tek tek yer alan ve 10-12 kadar türü bildirilen

(29) bu enteroendokrin hücre sisteminde, hormonlar yanında hormon nitelikli peptidler ve aminler de yapılır (19, 27). Bunların çoğunun ince bağırsaklardan ve özellikle duodenumdan salındığı görülmüyor. Bu nedenle insan ve evcil hayvanlarda mide-bağırsak mukozası en büyük endokrin sistem olarak bilinmekte (27, 32) ve duodenuma sindirim kanalının hipofiz bezi gözüyle bakılmaktadır (47).

Oldukça kısa zincirli polipeptidler (30-40 amino aside kadar) olan bu hormonların etkinlikleri kısa sürelidir (19). Birçoğu etkisini yapıldığı bölge yanında (parakrin) gösterdiği halde bazıları kan yoluyla taşınarak (endokrin) daha uzak yerlerde etkirler (19, 29, 32, 44). Glandulae intestinales çukurcuklarında görülen endokrin hücrelerin orijinleri anlaşılamamıştır (29).

Sindirim kanalı hormonları genelde mide-bağırsak hareketlerini, midenin boşalmasını, mide-bağırsak ve pankreasın sekretorik aktivitelerini, safra yapımını ve bağırsağa bırakılmasını kontrolde önemli görevlerle yükümlüdürler (29, 33, 47). Sindirim enzimlerinin, intrinsik faktörün yapımı ve absorpsiyon olayları için mukoza hücrelerinin sağlıklı olma gereği de (trofik etki) bunların görevidir (27, 29). Bazıları, diğer hormonların bırakılmasına neden olmakta, kimi enteroendokrin hücrelerin birkaç hormonu birden salgılayabildikleri sanılmaktadır (29).

Son zamanlarda, enteroendokrin hücreleri de kapsayan APUD hücre grubunun embriyoda sinir dokudan kaynaklandığı görüşü ağırlık kazanmakta (26, 27, 39, 49) ve *paraneuron* terimi önerilmektedir (49). Nitekim adrenalin, noradrenalin, asetilkolin, prostaglandin gibi nörohormonlarla (30) histamin, kallikrein ve bradikinin, adenzin polifosfat ve serotonin gibi damarları etkileyicileri doku hormonları arasında sayanlar da vardır (30, 32, 33).

Memelilerde, enteroendokrin hücrelerin oluşturduğu peptidlere ya da benzerlerine diğer dokularda da rastlanmaktadır. Bunlar arasında pankreas, hipofiz, sentral ya da periferik sinirler sayılabilir (20, 21). Örneğin, bağırsak hormonu olan kolesistokininin beyinden izole edildiği (21), serotonin (22), P maddesi (20, 22) ve nöyrotensinin (20) her iki organda da bulunduğu bildirimleri vardır. Dockray (20) ayrıca, enteroendokrin ürünler olan vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve gastrin beyin ve hipofizde raslanıldığını, kurbağa derisindeki bombesinin memeli beyninde ve bağırsağında bulunduğunu, tirotropin serbestleştirici faktör (TRF), somatostatin, ACTH gibi ürünlerin beyin ya da hipofiz yanında bağırsakta da görüldüğünü

nü kaydetmektedir. İkili fonksiyona sahip bu peptidlerdeki amino asit sırasında gözlenen benzerlikler ile APUD hücre grubunun sinirsel orijinli oldukları (27, 39, 49) görüşü beraberce değerlendirildiğinde, genel bir evolüsyoner gelişim kavramı (20) akla gelmektedir. Böyle bir yaklaşım, hem endokrin hücrelerde hem de sinirlerde aynı peptidlerin görev almalarını ve yapımlarını yöneten mekanizmaların açıklanmasına da yardımcı olacaktır (20).

Sindirim kanalında hormon ya da hormon nitelikli peptid ya da amin olarak pekçok madde yapılmaktadır. Bunların bazılarının eş anlamlı isimler olması mümkündür. Bugün floresan antikor tekniği, radioimmunesey ve immun sitokimyasal yöntemlerle hormonların yapım yerleri ve bunu izleyen amino asit analizleriyle de özellikleri saptanmaya çalışılmaktadır (47).

Son yıllarda gastrointestinal peptidlerin birçoğunun hormon nitelikli oldukları kanıtlanmakta ve mide-bağırsak hormonlarının sayısı gittikçe artmaktadır (27). Bu hormonlardan gastrin (25), sekretin ve kolesistokininin 1960'lı yıllarda kimyasal yapıları anlaşılmış ve saf olarak elde edilebilmiştir (6, 27). Motilin (14), gastrik inhibitör polipeptid (GIP) (11), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) (42) ve kimodenin (2) kimyasal olarak tayin edilebilmiştir. Bunlardan başka bağırsak mukozasından immunolojik yöntemlerle anlaşılan enteroglukagon ve somatostatin (4) gibi hormonlar da vardır. Henüz açıklanamamış olan bu konularda pekçok karanlık noktalar bulunmaktadır (27). Bunlardan başka kimyasal kanıtları olmamakla beraber, fizyolojik verilerine bakarak var oldukları öne sürülen başka peptidler ve aminler de bulunmaktadır.

Bu derlemenin amacı, enteroendokrin hücrelerden salınan bu hormon ya da hormon nitelikli peptidlerin önemli sayılanlarını topluca belirterek, sindirim olayları üzerindeki etkinlikleri konusundaki dağınık bilgileri özetleyebilmektir.

Gastrin: Midenin pilorus mukozası epitelinde ve duodenumda iri ve piramit benzeri G hücreleri bulunur (6, 19, 40). Değişik büyüklükte ve çok sayıda yuvarlak granüller içerirler ve apeksleri mikrovilluslarla donatılmıştır (6). Bu hücrelerde gastrin (25) denilen bir hormon yapılmakta ve duodenumda yapılanı intestinal gastrin ya da duodenum gastrini diye adlandırılmaktadır (9, 30, 44). Kedide intestinal gastrinin miktarı, midede yapılanın onda biri kadar olduğu halde, insan ve sıçanda duodenum gastrini aktivitesi, midedekine eşit bildiriliyor (9).

G hücrelerinde granüller bazalde yer aldığından hormonun, glandüler mide lumenine değil, lamina propriyanın kan damarları yönüne bırakıldığı kabul edilmektedir (29, 40, 44). Gastrinin pankreasta (19) ve domuz midesinin kardiya bölgesinde (47) varlığından söz edilmektedir. Sığır, koyun ve domuzda pilorik antrumdan saf olarak izole edilebilmiş ve 17 amino asitten kurulu bir polipeptid olduğu anlaşılmış olan bu hormon (25, 27, 30, 44), kan yoluyla fundus bezlerine gelerek tuz asidinden zengin bir mide salgısına neden olur (30, 38, 40, 44, 46, 47). İntrinsik faktör salgılanımını uyardığı (47) ve fundustaki prinsipal hücrelerden pepsinojen sekresyonunu arttırdığı (30, 40, 44) bilinmektedir.

Gastrin, mide ve bağırsak mukozası üzerinde trofik bir etki de gösterir. Kardiya sfinkterinin tonusunu arttırmakta, ince bağırsak sonundakinin tonusunu ise azaltmaktadır. Bu arada kalın bağırsak kasının kontraksiyonunu uyardığı bildirimi de vardır (47). Bu bulguların fizyolojik önemi tartışmalı bulunmaktadır (26, 27).

Gastrinin pankreastan da salgılandığı insanda Zollinger-Ellison sendromunun incelenmesinden anlaşılmıştır. Bu sendromda pankreasta gastrin salgılayan neoplazmlar oluşur. Tümörden gelen gastrin, midenin parietal hücrelerini uyararak hiperplazi ve hipersekresyonlarına neden olur (19, 47).

Mide ülserlerinin neden olduğu ve G hücrelerinin artmasıyla karakterize mide tümörlerinde de gastrin sekresyonu artmaktadır (6). Gastrinin pankreastan enzim ve bikarbonat salınımını (9), insülini (15, 17, 46), safra yapım ve salgılanımını, bağırsak hareketlerini (22) ve Brünner bezleri salgısını (26) arttırdığı bildirimlerine de rastlanmaktadır.

Tuz asidi yapımı, gastrin bırakılmımını azaltır. Gastrik hipoklorhidride, G hücreleri büyür ve gastrin bırakılmımını sürdürülür. Ancak artık tuz asidi oluşamaz (19).

Secretin: Bayliss ve Starling (1902), sinirleri kesilmiş bağırsak parçasına asit konulduğunda pankreas salgısının arttığını görerek, asit etkisiyle bağırsak duvarında bir madde oluştuğunu ilk kez öne sürmüşlerdir (30, 47). Secretin denilen bu hormonun, bağırsak duvarındaki iri, oval yapılı S hücrelerinde (6, 40), inaktif prosekretin halinde bulunduğu ve mideden gelen asit kimus ile etkinleştiği anlaşılmıştır (30, 44, 47). Kan yoluyla pankreasa gelen 27 aminoasitten kurulu bu polipeptid, su ve elektrolitçe zengin bir pankreas salgısına

neden olmaktadır (6, 30, 40, 44, 47). Nitekim pankreasın bir kısmı, boyun bölgesine transplante edildiğinde bu parçada bile salgının arttığı bildirilmektedir (47).

Sekretin ençok duodenumda görülür ve ileuma doğru ince bağırsak boyunca azalan miktarlarda yapılmaktadır (44). Kimyaca glukagon ile homolog, yapıcı büyüme hormonuna benzer olduğu (47) ve enterogastron ile benzer bulunduğu (44) bildirilen bu hormonun Brünner bezleri salgısını arttırdığı (26) kaydedilmektedir.

Sekretinin pankreas üzerine olan etkisi kısa sürelidir. Çünkü sekretinase enzimiyle inaktive edilmektedir (44). Sekretinin mide hareketlerini (19), midede gastrin yapımını (40) ve böylece tuz asidi sekresyonunu (6, 19, 40, 47) kısıtladığı anlaşılmıştır. Hormon, safra yapımını artırıcı bir özellik de gösterir (6, 30, 44).

S hücrelerinin sadece ince bağırsakta bulunduğunu bildirenler yanında (40) sekretinin, pH 5 dolayında olduğunda midenin antrum yöresinden de bırakıldığını kaydedenler (9) vardır.

Cholecystokinin-Pankreozimin: Harper ve Raper (1943), bağırsak mukoza ekstrellerinde pankreası etkileyici nitelikte bir hormondan söz etmişler ve *pankreozimin* denilen bu hormonun pankreas-tan enzim kesimi bol bir salığıya neden olduğunu belirtmişlerdir. N. vagusun uyarılmasında da benzer etki görülür. Ancak pankreozimin etkisi atropinle engellenemez (47). Daha sonraları bu hormonun, safra kesesi kontraksiyonlarını arttırarak safranın keseden boşalmasını sağlayan *cholecystokinin* ile aynı olduğu anlaşılmış ve ikisine birden kolcistokinin-pankreozimin (CCK-PZ) denilmiştir (30, 44, 47).

CCK-PZ, 33 aminoasit içeren bir polipeptittir (47) ve sadece kolcistokinin deneyler de (27) vardır. Deney hayvanlarına enjekte edildiğinde sinirleri kesilerek başka bir yere transplante edilmiş safra kesesinde kontraksiyon, pankreas parçasında ise enzimce zengin bir salgı oluşturmaktadır. Nitekim kanda varlığı saptanabilmiştir (22, 47).

Yağ ve proteinden zengin asit kimusun duodenuma gelmesiyle yapımı da artan bu hormon az miktarda, mide mukozasından da elde edilebilmiştir (9, 44, 47). İleum ve kalın bağırsak mukozasında raslanmamıştır. İnsan, sığır, koyun ve köpekte ençok duodenum mukozasında görülen bu hormonun, safra kesesi bulunmayan atın duodenum mukozasında bulunamaması ilginçtir (44). Duodenumda yağın varlığı CCK-PZ bırakılımlını arttırmakta ve böylece mide

sekresyon ve hareketleri kısıtlanarak midenin boşalımı gecikmektedir (18, 47). Hormonun Brünner salgısını arttırdığı da bildirilmektedir (26).

Motilin: Köpeklerde, duodenum alkalileştirilince sinirlerinden ayrılarak başka yöreye transplante edilmiş mide corpus bölgesi keseleri motorik aktivitesinde bir artış gözlenmektedir (13). Motilin denilen ve duodenumda yapılan bu humoral maddenin miktarı duodenum pH'sına bağlı bulunmakta ve pH arttıkça miktar da çoğalmaktadır (10). Motilin intravenöz verildiğinde midenin fundus, corpus ve antrum keselerinde motor aktivite arttığı halde, asit sekresyonda bir değişim görülmemektedir (26).

Kimyasal olarak tayini yapılabilen bu hormon (14) bırakılımasının bağırsak hareketleri sırasında arttığı görülmektedir (19). Motilin yapım ve bırakılımı somatostatinle kısıtlanmakta, enteroglukagon ise motilinle oluşan, içeriğin ilerleme hareketini yavaşlatmaktadır (19).

Gastric inhibitory polypeptide (GIP): Amino asit yapısı bakımından glukagon ve sekretin polipeptidine benzerlik gösteren bu hormon (12), 43 aminoasitten kurulu olup, molekül ağırlığı 5105'tir (11). İlk kez kolesistokinin-pankroozimin'in saflaştırılması sırasında bir yan ürün olarak ortaya çıkan GIP, intravenöz verildiğinde üç yönlü bir etki göstermektedir. (a) enterogastron etkisi: Mide salgı ve hareketinin inhibisyonu, (b) incretin etkisi: Insulin bırakılımasının artması ve (c) enterocinin etkisi: Bağırsak sekresyonunun uyandırılması (5, 11, 12, 19, 26).

Vasoactive intestinal peptide (VIP): İlk kez 1970 yılında domuz ince bağırsağından izole edilen (42) bu peptidin, insanlarda bazı patolojik hallerde varlığı belirtilmiş olsa bile (7) hormon olarak rolü aydınlatılmaya muhtaçtır (26). Genel olarak kuvvetli vazodilatör ve kan basıncını düşürücü özellikleriyle mide-bağırsak kanalına gelen kan miktarını arttırdığı (19) görülen bu peptidin mide-de histaminle uyarılmış asit sekresyonu inhibe ettiği (43, 45), pankreastan elektrolitçe zengin sulu bir salgya neden olduğu (43), köpekte karaciğer safraasının safra kecsine gelişini kolaylaştırdığı, safra kecsesini gevşettiği ve bu yönüyle kolesistokininin kontraktil etkisini engel olduğu (41), köpekte ince bağırsakta sekretin yapımını uyardığı (5), glukagon gibi lipolizi ve glikojenolizi uyardığı, cAMP yapımını stimüle ettiği (41), akciğer damarlarını genişlettiği ve solunumu kolaylaştırdığı (42) bildirimleri de vardır.

Chymodenin: Domuz duodenumundan elde edilen ve pankreasa doğrudan etki yapan bu hormonun, burada kemotripsinojen salınımını arttırdığı, ancak sentezini etkilemediği bildirimleri vardır (1, 2). Hormonal etkinliği, bağırsak duvarından nasıl bırakıldığı, amino asit sırasının nasıl olduğu konuları henüz tam aydınlatılmamıştır (26).

Enteroglucagon: Bilindiği gibi glukagon, pankreasın A hücrelerinden salınan ve glikojenoliz yanında insülin sekresyonunu da uyaran bir hormondur. Benzer bir hormonun duodenum duvarından da izole edilebildiği bildirilmektedir (30, 47). Bu granüllü ve oval biçimli A hücrelerinin benzerleri ince bağırsaklar yanında midenin fundus bölgesinde ve kolonun asendens kesiminde de bulunmuştur (6, 49). Pankreas glukagonu ile aynı olmayan ve insülin sekresyonunu da uyaran ve genellikle enteroglucagon adı verilen bu hormona *Glukagon Benzeri Immunoreaktif Faktör (GLI)* deyenler de vardır (8, 22). Bu hormonun sekretine benzediği ve sekretin reseptörlerine etki yapabildiği bildiriliyor (22).

Duodenumda yağ ve glikoz fazla olduğunda kana bırakılan enteroglukagon, besinlerin mideden duodenuma geçişini ve ince bağırsaklarda ilerleyişini yavaşlatarak, sindirim ve emilime olanak sağlamaktadır. Bağırsak hareketleri sırasında oluşan motilin'in etkisini kısıtladığından, içeriğin bağırsakta ilerlemesini yavaşlatma görevini bu yolla sağladığına inanılmaktadır (19). Enteroglukagonun Brünner bezleri salgısını arttırdığı (24) bildirimleri de vardır.

Somatostatin: Sindirim kanalında, öncelikle midede, pankreasın D hücrelerine benzer hücreler bulunmuştur. Bunların bir polipeptid olan somatostatin meydana getirerek, komşu endokrin hücreler üzerinde sekresyonu önleyici bir etki yaptığı sanılmaktadır (6, 32, 40). Varlığı immunolojik yöntemlerle anlaşılan bu hormonun (4), örneğin motilin bırakılımlarını inhibe ederek mide hareketlerini ve asit sekresyonunu bir dereceye kadar önleyebildiği bildirilmektedir (19).

Enterocrinin: Bağırsak salgısının humoral kontrol altında da bulunduğunu belirtmek amacıyla sinirleri kesilmiş jejunum segmentinin omentumu korunarak iki ucu karın duvarına dikilmiş (Thiry-Vella yöntemi) ve köpeğe besin verildiğinde sinirlerinden ve özgül kan damarlarından yoksun bu transplante parçada enzimce zengin bir salgı oluştuğu gözlenmiştir (37). Jejunum mukozasından bırakılan bu hormonun ileumdan da salgiya neden olduğu kaydedilmektedir (44, 47). Mide, karaciğer, pankreas, kör bağırsak, böbrek ve

iskelet kaslarında raslanamayan (37) bu hormonun varlığı yine de tartışmalıdır (5).

Duokrinin: Sinirleri kesilmiş duodenumda kimusun mukozaya teması yoluyla bağırsak mukozasında yapıldığı bildirilen bu hormonun, Brünner bezleri salgısını uyardığı (44) ve bağırsak salgısını alkali ve müsin bakımından arttırdığı (31) bildiriliyor. Duokrinin teriminin daha çok Brünner salgısının artışı ve bu fizyolojik etkiyi tanımlamak amacıyla kullanıldığı anlaşılıyor (9). Nitkim bugün gastrin, sekretin, CCK-PZ ve glukagonun da (24) duodenum bezleri salgısını arttırdığı anlaşılmıştır (26, 44).

Villikinin: Çeşitli hayvan türlerinde sadece bağırsak mukozasında rastlanılmaktadır. Ençok duodenumda yapılan bu hormon, köpek fötüsü bağırsağı mukozasında da bulunmuştur (44). Tuz asidi ile aktive edilen ve kimyasal özellikleri pek belirgin olmayan bu hormon fizyolojik etkisini villus hareketlerini uyarmak (22, 26, 30, 31, 44) ve böylece lenf sıvısının lenf yollarına geçmesine yardım etmek (47) şeklinde göstermektedir.

Gastrozimin: Domuz duodenumunda ince bağırsak mukozasına gastrin benzeri etki yapan bir madde bulunmuştur. Gastrozimin denilen bu polipeptid, gastrin ve histaminden farklıdır ancak yapısı tam açıklanamamıştır (44). Gastroziminin midedeki sindirim sırasında ve özellikle protein parçalanma ürünlerinin etkisiyle midenin antrum yöresi mukozasından kana bırakıldığı ve enzimlerce zengin bir mide salgısına neden olduğu (31, 38) bildiri de vardır.

Entero-oxytin: Sinirleri kesilmiş ince bağırsağın gerilmesi ya da mukozasının bazı kimyasal eriyikler içine konulması, midede asit sekresyon meydana getirmektedir (26, 46). Bu hormonun gastrinden farkı, karaciğerde inaktive edilebilmesidir (40).

Incretin: Bağırsak mukozasının insülin benzeri bir hormonu olarak tanımlanan inkretinin varlığı tartışmalıdır. Pankreas sekresyonunu etkilemeden kan şekerini azaltabildiğini bildirenler (44) yanında, pankreastan insülin salgılatan hormonları tanımlamada kullanılan genel bir terim olduğunu öne sürenler de (15, 17) vardır. İkinci görüşte olanlara göre, inkretin nitelikli hormonlar arasında gastrin, sekretin, CCK-PZ, GIP ve VIP sayılmaktadır (27, 43).

Enterogastrone: Bütün ince bağırsak boyunca yapıldığı, fakat ençok duodenum (47) ve jejunum (9) duvarında oluşturulduğu sanılan bu hormon, mide salgı ve hareketlerini kısıtlamakta, kont-

raksiyonların frekansından çok şiddetini azaltmaktadır (9, 30). Enterogastron terimini duodenumda yağ, asit ya da hiperozmotik eriyiklerin varlığında mide salgı ve hareketlerini kısıtlayan humoral maddelerin fizyolojik etkilerini tanımlama anlamında kullananlar vardır (26, 28). Bağırsak mukozasından izole edilip kimyasal olarak tanımlanan bu inhibitör polipeptidler arasında sekretin, GIP, VIP ve CCK-PZ sayılabilir. CCK-PZ ve sekretin sadece gastrinle uyurulmuş sekresyonu kısıtladıkları halde, GIP ve VIP hem gastrin hem de histaminle artan asit sekresyonu inhibe edebilmektedirler (28).

Bazı Peptid ve Aminler: Literatürde gastrointestinal kanalda daha birçok hormon ya da hormon nitelikli polipeptidlerden söz edilmektedir. Bu humoral maddelerin bazılarının yukarıda sıralanan hormon ya da hormon nitelikli maddelerle eş anlamlı sözcükler olması mümkündür. Nitekim insanda ve at, sığır, köpek gibi hayvanlarda idrarda bulunan ve güçlü bir mide asit sekresyon inhibitörü olan *urogastrone*, idrarla atılan enterogastron olabilir (44).

Midede asit sekresyonu kısıtladığı kaydedilen *gastrone*, saf olarak elde edilememiş ve amino asit yapısı henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle fizyolojik ve patolojik önemi bilinmemektedir (23). Literatürde gastronun mideden asit sekresyon yanında beden ısısını ve lökosit sayısını da etkilediği bildirimleri (16) vardır.

Duodenum içeriğinin asitleşmesi sonucu duodenum duvarında yapılan ve *bulbogastrone* denilen bir maddenin kan yoluyla mideye gelerek asit sekresyonu inhibe ettiği (3) bildiriliyor. Sekretin ve CCK-PZ'den farklı olan bulbogastronun fizyolojik öneminin kesin anlaşılamadığı kaydediliyor (26).

Heidenhain kesesi (44, 47) yapılmış köpeklerde, nervus vagusun aktifleştirilmesiyle, gastrine karşıt etkili bir maddenin bırakıldığı ve *vagogastrone* denilen (26) bu maddeyle midenin asit sekresyonunun kısıtlandığı (48) ifade ediliyor. Kaynağı bilinmeyen bu humoral madde histaminle artan asit sekresyonu etkilememektedir (26, 48).

Lin ve arkadaşları (35), sığırlardan elde ettikleri ve *bovine pancreatic polypeptide* (BPP) adını verdikleri bir polipeptidin, midede asit salgıyı uyardığını, köpeklere verildiğinde pankreas üzerinde hem kısıtlayıcı hem de uyarıcı etki gösterdiğini bildirmekteydiler. Fizyolojik önemi henüz pek bilinmeyen BPP'nin pilorusu, buradaki ve ilcum sonundaki sfinkterleri, duodenumu, safra kesesini ve kolon

desendensi gevşetici, koledok kanalı tonusunu uyarıcı etkilerinden söz edilmektedir. Benzer polipeptidin kanatlılarda da varlığı (*Avian pancreatic polypeptide-APP*) bildirilmektedir (36).

Literatürde, karnivorların mide mukozasında bulunan ve serotonin benzer kabul edilen *enteramin*'den, ince bağırsak mukozasında yapılan ve idrarda görülebilen *anthon*'dan da söz edilmektedir (44). Serotonin'in yapıldığı enterokromaffin hücreleri de enteroendokrin sistemden sayanlar vardır (40). Bilindiği gibi serotonin mide salgısını inhibe etmekte ve düz kasları uyarak mide-bağırsak hareketlerini başlatmaktadır (40, 44, 47). Antelonun mide hareketlerini azalttığı, mide-bağırsak kanalının vazkularizasyonu ve epitelizeasyonu özelliğini de taşıdığı ve bağdoku yapımını kolaylaştırdığı bildirimleri vardır (44).

Sonuç

Literatürde görülen enteroendokrin nitelikli pek çok polipeptidin etki alanı kesin verilerle sınırlanabilmiş değildir. Belirli bir etkiyi gösterebilen, ancak etki dereceleri farklılaşabilen pek çok hormondan söz edilebilir. Bunları sadece sindirimsel düzenleyiciler diye tanımlamak da doğru değildir. Nitekim bazı enteroendokrin hücrelerin diğer hormonların bırakılmasına neden oldukları ve birçoğunun mide-bağırsak epitelinin sağlıklı kılınması ve yenilenmesi gibi besinsel (trofik) görevlerle yükümlü bulunduğu görülmektedir. Sonuç olarak, enteroendokrin hücreler ve salgıları, bunların sinir sistemiyle ilişkileri gibi konularda açıklanmayı bekleyen pek çok sorunun var olduğunu ifade edebiliriz.

Kaynaklar

1. **Adelson, J.W. and Rothman, S.S.** (1973). *Selective enzyme secretion elicited in situ by a newly purified duodenal peptide (abstr.)*. Fed. Proc., 32: 409.
2. **Adelson, J.W. and Rothman, S.S.** (1974). *Selective pancreatic enzyme secretion due to a new peptide called chymodenin*. Science, 183: 1087-1089.
3. **Andersson, S. and Uvnas, B.** (1961). *Inhibition of postprandial gastric secretion in Pavlov pouches by instillation of hydrochloric acid into duodenal bulb*. Gastroenterol., 41: 486-490.
4. **Arimura, A., Sato, H., Dupont, A., Nishi, N. and Schally, A.V.** (1975). *Abundance of immunoreactive GII-release inhibiting hormone in the stomach and pancreas of the rat*. Fed. Proc., 34: 273.
5. **Barbezat, G.D. and Grossman, M.I.** (1971). *Intestinal secretion: Stimulation by peptides*. Science, 174: 422-424.

6. **Bargmann, W.** (1977). *Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
7. **Bloom, S.R., Polak, J.M. and Pearse, A.G.E.** (1973). *Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhoea syndrome*. *Lancet*, 2: 14-16.
8. **Bottger, I., Faloone, G.R., Unger, R.H. et al.** (1972). *The effect of calcium and other salts upon the release of glucagon-like immunoreactivity from the gut*. *J. Clin. Invest.*, 51: 831-836.
9. **Breazile, J.E.** (1971). *Textbook of Veterinary Physiology*. Lea and Febiger, Philadelphia.
10. **Brown, J.C.** (1967). *Presence of a gastric motor stimulatory property in duodenal extracts*. *Gastroenterol.*, 52: 225-229.
11. **Brown, J.C.** (1971). *A gastric inhibitory polypeptide. I. The amino acid composition and tryptic peptides*. *Can. J. Biochem.*, 49: 255-261.
12. **Brown, J.C. and Dryburgh, J.R.** (1971). *A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence*. *Can. J. Biochem.*, 49: 867-872.
13. **Brown, J.C., Johnson, L.P. and Magee, D.F.** (1966). *Effect of duodenal alkalization on gastric motility*. *Gastroenterol.*, 50: 333-339.
14. **Brown, J.C., Mutt, V. and Dryburgh, J.R.** (1971). *The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from mucosa of the small intestine of hogs*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 29: 339-405.
15. **Boynes, D.R., Jarret, R.J. and Keen, H.** (1966). *Intestinal hormones and plasma Atrialin*. *Lancet*, 1: 409-410.
16. **Cowley, D.J.** (1973). *Effect of partly purified gastrone on acid secretion, body temperature and leukocyte count in the dog*. *Gastroenterol.*, 65: 43-53.
17. **Creutzfeldt, M.** (1974). *Incretin*. *Gastroenterol.*, 67: 748-750.
18. **Debas, H.T., Farooq, H. and Grossman, M.I.** (1975). *Inhibition of gastric emptying is a physiological action of cholecystokinin*. *Gastroenterol.*, 68: 1211-1217.
19. **Despopoulos, A. and Silbernagl, S.** (1981). *Color Atlas of Physiology*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
20. **Dockray, G.J.** (1979). *Evolutionary relationships of the gut hormones*. *Fed. Proc.*, 38: 2295-2301.
21. **Dockray, G.J., Gregory, R.A., Hutchison, J.B., Harris, J.I. and Runswick, M.** (1978). *Isolation, structure and biological activity of two cholecystokinin octapeptides from sheep brain*. *Nature (Lond.)*, 273: 711.
22. **Ganong, W.F.** (1977). *Review of Medical Physiology*. 8th ed. Lange Medical Publication, Los Altos, California.
23. **Glass, G.B.J.** (1974). *Is the inhibitory effect of gastrone on gastric acid secretion due to contamination with pyrogen (endotoxin?)*. *Gastroenterol.*, 66: 1099-1103.
24. **Goldman, R.B., Kim, Y.S., Jones, R.S. et al.** (1971). *The effect of glucagon on enterokinase secretion from Brünner's gland pouches in dogs*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138: 562-565.

25. **Gregory, R.A. and Tracy, H.J.** (1964). *The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa.* Gut, 5: 103-117.
26. **Grossman, M.I., Adelson, J.W., Rothman, S.S et al.** (1974). *Candidate hormone of the gut.* Gastroenterol., 67: 730-755.
27. **Johnson, L.R.** (1977). *Gastrointestinal hormones and their functions.* Annu. Rev. Physiol., 39: 135-158.
28. **Johnson, L.R. and Grossman, M.J.** (1971). *Intestinal hormones as inhibitors of gastric secretion.* Gastroenterol., 60: 120-144.
29. **Kelly, D.E., Wood, R.L. and Enders, A.C.** (1984). *Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy.* 18th ed., Waverly Press, Inc., Williams and Wilkins, Baltimore and London.
30. **Kolb, E.** (1974). *Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.* Teil I. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
31. **Landois-Rosemann.** (1960). *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.* Verlag von Urban und Schwarzenberg, München-Berlin.
32. **Leeson, C.L., Leeson, T.S. and Paparo, A.A.** (1985). *Textbook of Histology.* 5th ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London.
33. **Leonhardt, H.** (1977). *Human Histology, Cytology and Microanatomy.* Georg Thieme Publishers, Stuttgart.
34. **Levey, S.G. and Robison, G.A.** (1982). *Introduction to the general principles of hormone-receptor interactions.* Metabolism, 31(7): 639-645.
35. **Lin, T.M., Evans, D.C. and Chance, R.E.** (1974). *Action of a bovine pancreatic polypeptide (BPP) on pancreatic secretion in dogs (abstr.).* Gastroenterol., 66: 852.
36. **Lin, T.M. and Chance, R.E.** (1974). *Bovine pancreatic polypeptide (BPP) and avian pancreatic polypeptide (APP).* Gastroenterol., 67: 737-738.
37. **Nasset, E.S.** (1974). *Enterocrinin.* Gastroenterol., 66: 744-745.
38. **Noyan, A.** (1980). *Fizyoloji Ders Kitabı.* İkinci Baskı. Anadolu Üniversitesi Yayınları, No: 2. Meteksan Ltd. Şti., Ankara.
39. **Pearse, A.G.E. and Polak, J.M.** (1971). *Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas.* Gut, 12: 783-788.
40. **Rohen, J.W. and Lütjen-Drecoll, E.** (1982). *Funktionelle Histologie.* F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
41. **Said, S.I.** (1974). *Vasoactive intestinal peptide (VIP).* Gastroenterol., 67: 735-737.
42. **Said, S.I., Mutt, V.** (1970). *Polypeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine.* Science, 169: 1217-1218.
43. **Schebalim, R., Said, S.I. and Makhlof, G.M.** (1974). *Inhibition of gastric secretion by synthetic vasoactive intestinal peptide (VIP).* Clin. Res., 22: 23a.
44. **Scheunert, A. und Trautmann, A.** (1976). *Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.* Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
45. **Schoor, B.A., Said, S.I. and Makhlof, G.M.** (1974). *Inhibition of gastric secretion by synthetic vasoactive intestinal polypeptide (VIP).* Clin. Res., 22: 22a.

46. **Stening, G.F. and Grossman, M.I.** (1969). *Gastrin-related peptides as stimulants of pancreatic and gastric secretion*. *Am. J. Physiol.*, 217: 262-266.
47. **Swenson, M.J.** (1977). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 9th ed., Cornell University Press. Ithaca and London.
48. **Walsh, J.H., Csendes, A. and Grossman, M.I.** (1972). *Effect of truncal vagotomy on gastrin release and Heidenhain pouch acid secretion in response to feeding in dogs*. *Gastroenterol.*, 63: 593-600.
49. **Wheater, P.R., Burkitt, H.G. and Daniels, V.G.** (1979). *Functional Histology*. Churchill Livingstone Co., Edinburgh-London, New York.