

GASTRİN HORMONU, SALINIMI ve METABOLİZMASI

Dr. Ahmet YILDIZ (x)

ÖZET: Yazımızda, bulunduğumuz asrın ilk yıllarında varlığı saptanan gastrin hormonunun yapısı, türleri, kana sekresyon şekli, kaynağı metabolizması ve organizmadan eliminasyonu hakkında bilgi verilmeğe çalışıldı.

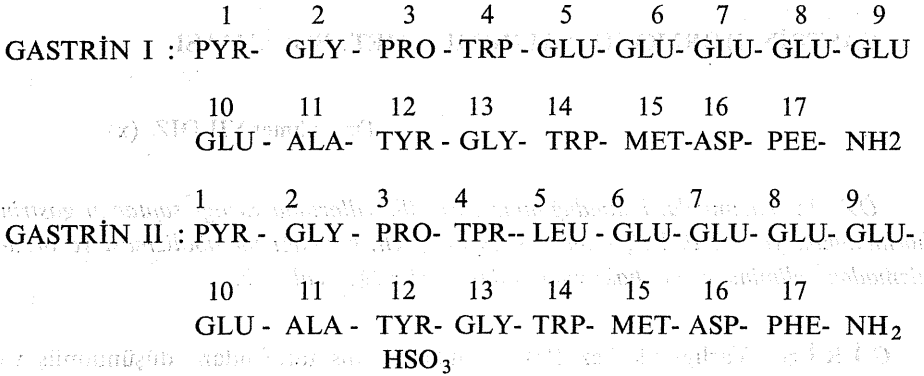
GİRİŞ : Varlığı ilk kez 1905 yılında Edkins tarafından düşünülmüş ve bu hormon için "Gastrin" adını kullanmıştır. Aynı araştırmacı kediler üzerinde yaptığı çalışmalarla hormonun gastrik antral mukozadan nasıl sekret olduğunu göstermiştir (1,2). Bir yıl sonra Gross Pavlov, hormonun antral mukoza tarafından sekrete edildiğini ikinci kez göstermiştir (3). Daha sonra 1925 de Lvy ve Farrell (4), 1938 de Komarov(5). 1947 de de, Grossman ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla bunun protein yapısında bir polipeptid hormon olduğunu saptamışlardır (6). Konu ile ilgili sürdürülen diğer çalışmalarla bu hormonun yalnız mide antrumundan değil, diğer bazı gastrointestinal organlar tarafından da değişik ölçüde kana verildiği belirlenmiştir (7).

Komarov(8) ve Uvnas (9) yayınlarında, gastrinin histaminden apayrı bir hormon olduğunu ilk kez vurgulamışlardır. 1963 ve 1964 yıllarında Gregory ve Taracy, tarafından yapılan deneysel çalışmalarda, yetişkin domuz antral mukozasından saf gastrinin izolasyonu başarılarak, bu hormonun gastrik sekresyonu yönünden bir kaçkez daha güçlü olduğu gösterilmiştir (10,11). Radioimmunoassay tanı yöntemi geliştirilinceye dek, kan gastrin konsantrasyonları, test hayvanlarında uygulanan bazı cerrahi yöntemlerle indirekt olarak değerlendirmeye çalışılıyordu (1). Radioimmunassay yönteminin geliştirilmesi ile birlikte, gastrin hormonunun yapısı, türü, metabolizması ve etkinliği konularında geniş bilgiler elde etme olanağı sağlanmıştır.

YAPISI ve TÜRLERİ: Gregory ve Tracy'nın sürekli çalışmaları ile yetişkin domuz antrumunda moleküler ağırlıkları yaklaşık 2100 olan ve her biri 17 amino asit içeren iki tür heptadekapeptid gastrin elde etmeyi başarmışlardır (10,11).

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğ. Üy. Doç. Dr.

Bunlar gastrin I ve II diye adlandırılmışlardır. Gastrin II, onikinci tyrozininde bir sulfat kökü taşıması ile gastrin I den ayrıcalık gösterir (3), (12,13) (Şekil :1) Bu güne dek gastrin heptadekapeptidlerinin insan, koyun, inek, köpek ve kedi gibi bir çok canlının mide antral bölgesinden elde edilmesi başarılmıştır (14).



Şekil : 1- İnsan Gastrin I ve Gastrin II'deki Amino Asit Dizilişi

Gastrin hormonunun kimyasında en önemli gelişim, Yalow ve Berson tarafından radioimmunoassay yöntemle yapılan çalışmalarda, kan ve doku gastrinin elde edilmesi ile olmuştur (15). Bu yöntem aracılığıyla gastrinin kimyasal yapısı ve özellikleri belirlenebilmiştir. Bu araştırmacılar, sürdürdükleri çalışmalarla molekül ağırlığı yaklaşık 7000 olan ve 34 aminoasit içeren daha büyük gastrin türünü saptayarak, buna "Big Gastrin veya kısaca G-34 adını vermişlerdir (12,16). Zollinger Ellison sendromlu hastalar üzerinde aynı yönde sürdürülen çalışmalarda, bu hastaların kanlarında %2 düzeylerinde ve yaklaşık 21.000 molekül ağırlıklı çok daha büyük gastrin türü saptanmıştır. Bu gastrin türünde "Big Big Gastrin" veya kısaca "BBG" diye adlandırılmıştır (17,18). Konu ile ilgili diğer bir çalışmada da, Repfeld'in "Component I" adını verdiği daha da büyük molekül yapılı gastrin türü saptanmıştır (19).

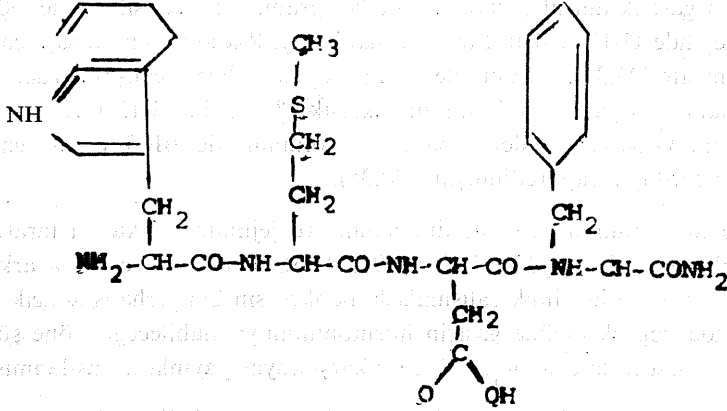
Büyük moleküler yapılı bu gastrin türlerinin dışında, 13 amino asit içeren kısaca G-13 diye gösterilen ve "Mini gastrin" adı verilen küçük gastrin türü de belirlenmiştir (14,44).

Lianos ve çalışma arkadaşları (20), 1976'da yayınladıkları yazılarda, her birinin etkinliği, etki süresi ve moleküler ağırlığı farklı olan en az 5 gastrin formunun mevcut olduğunu ve bunların kendi nomenklatürlerine göre;

- Mini gastrin (Mini Gastrin) kısaca G-14
- Küçük gastrin (Little Gastrin) kısaca G-17
- Büyük gastrin (Big gastrin) kısaca G-34
- Daha büyük gastrin (Big Big Gastrin) kısaca BBG

—komponent I (Rehfeld's Component I) kısaca G-I diye adlandırılacaklerini belirtmişlerdir. Yayınlarında da G-14 diye gösterilen gastrin türünün diğer bir çok yazılarda 13 amine asitli G-13 diye isimlendirildiği görülmüştür (3,17,21).

Gastrinin fizyolojik olarak esas aktif olan yerinin terminal kök bölümü olduğu çalışmalar sonucu belirlenmiştir (3,22).



Şekil: 2- Gastrinin Fizyolojik olarak Aktif Olan Terminal Bölümü (TRY-MET-ASP-PHE-HN2)

Yapısal formları ve moleküler ağırlıkları farklı olan bu gastrin türlerinin, radioimmunoassay yöntemle yapılan çalışmalarda, vücutta yarılanma sürelerinin de farklı olduğu saptanmıştır. Bu süre; G-13 ve G-17 için 3, G-34 için 9 ve BBG için de 90 dakika olduğu belirlenmiştir (3,13,23). Walsh ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada, G-34'un yarılanma sürüsünün 15-16 dakika olduğunu belirtmişlerdir (21).

GASTRİN SALINIMI: Gastrinin, esas olarak gastrik antrum ve daha az olarak ta proksimal duodenumdaki ovaloid G hücreleri tarafından sekrete edildiği yapılan birçok çalışmalarla belirlenmiştir (3,16,17,24). Gastrin sekrete eden bu hücreler ilk kez 1968 yılında Mc Guigan tarafından immunohistolojik yöntemle belirlenmiştir. (25,26). Bu hücreler dar boyunlu, geniş tabanlı ve koyu dansitede granüller içermeleri ile karakterizedirler (13.). Elektron mikroskopik incelemelerle, çaplarının 29 mikrondan küçük olduğu, değişik sayıda granül içerdikleri, glandin lümenine doğru villuslarının olduğu saptanmıştır (13,27). Sahip oldukları mikro villusların, hücrenin fonksiyonunda uyarıcı receptör görevi gördükleri belirtilmiştir (27,28,29). Antihuman gastrin aracılığı ile yapılan immuno kimyasal çalışmalarda, bu hücreler içindeki mikro granullerin gastrin içerttikleri saptanmıştır (24,30).

Gastrin hücrelerinin, gastrik dağılımları ile ilgili histopatolojik ilk çalışmalar 1975 de fare ve kediler üzerinde yapılmıştır (28). Daha sonra aynı yöndeki ça-

İşmalar insanlar üzerinde sürdürülmüştür (31). Bu çalışmalarda antral alandan korpuse doğru gidildikçe gastrin hücre kitlesinde azalma olduğu, antral alan ön ve arka duvarında ise bu hücrelerin homogen bir dağılım gösterdiği saptanmıştır.

İnsan kan gastrininin büyük çoğunluğu, mide antrum mukozası tarafından oluşturulmaktadır (16,32). Bu alandan kaynaklanan gastrinin de yaklaşık % 90'ını G-17 Gastrin türünün oluşturduğu bazı kaynaklarda belirtilmiştir (3,33). Normal şahsın gastrik antral mukozasının her gramında yaklaşık 5 ile 50 mikrogram düzeyinde G-17 gastrin türünün olabileceği Radioimmunoassay çalışmalarla saptanmıştır (23,34). Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, antrumdan kaynaklanan gastrin mikranının yaklaşık: % 20'sini G-13-14, % 62'sini G-17, % 10'unu G-34 ve % 5 den daha az bir bölümün de BBG ve C-I gastrin türünün oluşturduğu raporedilmiştir (20,35).

Mide antrumunun dışında, duodenum ve jejunum mukozası tarafından da gastrin salınımı olduğu gösterilmiştir (21,22,36). Lomsky ve çalışma arkadaşları, yaptıkları İmmünoite şimik çalışmalarla pankreasın Langerhans adacık hücreleri tarafında değişik ölçüde gastrin hormonunun yapılabileceğini öne sürmüşlerdir (1,37), Fakat azda olsa bu düşünceye karşı koyan yayınlara rastlanmıştır (38).

Gastrin hormonu konusundaki son çalışmalar; düşük moleküler ağırlıktaki gastrin formlarının öncelikle mide antrumundan, yüksek moleküler ağırlıktaki gastrin formlarının ise, daha çok duodenum ve proksimal jejunum bölgesinden sekrete edildiğini göstermiştir (13,39,40).

Gastrin hormonunun sekresyonunda ana fizyolojik uyarı, oral yolla alınan gıdadır. Bu üç esas mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi, alınan gıdanın kimyasal özelliğiyle G hücrelerine olan direkt etkisidir (13). İkincisi ağız yoluyla alınan yüksek proteinli gıdaların, amino asitlerin ve glycin'in sağlıklı şahıslarda yüksek gastrin sekresyonuna neden oldukları çalışmalarla saptanmıştır (24,41,42).

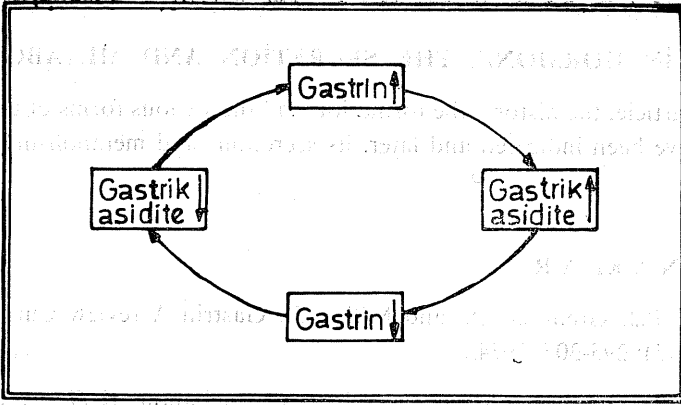
Üçüncü ve son mekanizma ise, alınan gıdanın oluşturduğu vagal uyarı aracılığıyla olmaktadır (36,41).

Dolaşımdaki kan gastrin düzeyinin şekil 3'de görüldüğü gibi bir feedback inhibisyon mekanizması ile düzenlenmekte olduğu belirtilmiştir (44).

Bu belirtilenlerin dışında, antral gastrin salınımında en güçlü uyarının, antral mukozal alkalinizasyonun olduğu çalışmalarla saptanmıştır (3,13,41).

Feokromasitoma, Zollinger-Ellison ve mide karsinoması gibi bazı hastalıkların seyri de kan gastrin düzeylerinde değişik ölçüde yükselme olabileceği bildirilmiştir (12,41,45,46).

Gastrin sekresyonunda kandaki ana gastrin uyarıcılarının ise, kalsiyum ve epinefrinin olduğu bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (1,3,47,48,49,50).



Şekil : 3- Mide içi PH'i ile mide duvarı gastrin salınımı arasındaki inhibisyon Mekanizması

Oral yolla verilen kalsiyumun, damar yoluyla verilenlerden daha etkili olduğu öne sürülmüştür (51).

Son yıllarda bazı anti-enflamatuvar ilaçların da gastrin salınımında etkili olabilecekleri bildirilmiştir (52,53,54).

Bu sözü edilen gastrin sekresyonunu uyaran faktörler yanında, gastrin sekresyonunu azaltan bazı faktör de vardır. Bunların başında, gastrik antral alanın asidifikasyonu gelmektedir (41,55). Gastrin salınımını arttıran tüm stimülantların antral asidifikasyonla inhibe edilebilecekleri çalışmalarla belirlenmiştir (3). Mide suyu PH'i 1'e düşürüldüğünde gastrin sekresyonu hemen hemen duracak ölçüde azaldığı gözlenmiştir (13,18,36).

Wilson ve çalışma arkadaşları, aynı konuda köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, yağlı gıdaların da kan gastrin konsantrasyonunu azalttığını saptamışlardır (56).

Son yıllarda Sulpiride ve Lithum Gitrat (Litaray) gibi bazı maddelerin gastrin salınımını azalttıkları belirtilmiştir (57,58). Tiroid medullar karsinomalarında, kanda artan tirokalsitonin, in de kan gastrin düzeylerinde anlamlı ölçüde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (1,4).

Son yıllarda aynı konuda sunulan bazı kaynaklarda, gastrin sekresyonunu ve kandaki etkisini azaltan en az dört peptid enzimin varlığı bildirilmiştir (13,17,21). Dolaşımdaki bu gastrin inhibitörlerin; sekretin, Glucagon, Vazoaktif intestinal Peptid (VIP) ve gastrik inhibitör Peptid (GIP) oldukları belirtilmiştir (3,59). Diğer bir çalışmada, beşinci inhibitör olarak kalsitoninden söz edilmektedir (13). Caldora ve çalışma arkadaşlarının 1978'de sundukları başka bir çalışmada, Dopaminin de gastrin salınımını belirgin ölçüde azaltabileceğini belirtmişlerdir (60).

S U M M A R Y

GASTRIN HORMONE, THE SECRETION AND METABOLISM

In this article, the history, the formation and the various forms of the Gastrin hormone have been indicated and later, its secretions and metabolism have been studied.

K A Y N A K L A R

1. Rooney, P.J. Grennan, D., and Millar, J.: Gastrin A review *Curr Med. Res Opin*, 2 (5): 295-305, 1974,.
2. Hayes, J.R., Ardill, J., Kennedy, T.L., and Buchanon, K.D.: A Duo denal role in gastrin release. *Gut*. 15 (8): 626-9, 1974.
3. Walsh, J.H. , and Grosman, M.I.: Gastrin (First of two parts) *N. Engl. J. Med.* 292 (25): 1324-34, 1975.
4. Ivy, A.C., and Farrell, J.I.: Contribution to the physiology of gastric secretion, VIII. the Proof of a humoral mechanism A new procedure for the study of gastric physiology. *Amer*
5. Komarov, S.A.: Gastrin, *Proc. Soc exp. Biol.* 38: 514, 1938.
6. Grossman, M.I., Robertson, C.R. and Ivy, A.L: Proof of a hormonal mechanism for gastric secretion-the humoral transmission of the distention stimulus. *Amer J. Physiol.* 153: 2, 1948.
7. Lin, T.M.: Possible relation of gastrin and histamine receptors in gastric hydrochloric acid secretion. *Med. Clin N. Amer* 58: 6, 1247-69, 1974.
8. Komarov, S.A.: Studies in Gastrin, II Physiological properties of the specific gastric secretagogue of the pyloric mucous membrane. *Rev. Can. Biol.* 2: 377, 1942.
9. Uvnas, B.: The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. *Asta. Physiol. Scandy* 4: 31, 1942.
10. Gregory, R.A., and Tracy, H.J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa, *Gut*, 5: 103, 1964.
11. Gregory, H., Hardy, P.M., Jones, D.S.: Structure of gastrin. *Nature* 204: 931-33, 1964.
12. Mc Guigan J.E.: Role of gastrin in hypersecretory disorders in man *Ann. Rew Med.* 25: 233-49, 1974.
13. Ebeid, A.M., and Fischer, J.E.: Gastrin and ulcer Disease. What is known., *Surg. Clin. N. Amer.* 1249-60, 1976.

14. Stave, R. Braiddzaog, HP.: Immunohistochemical investigation of gastrin producing cells. The distribution of G cells in resected human stomach. *Scand. J. Gastroenterology*, II: 705-12, 1976.
15. Yalow, R.S., Berson, S.A.: Size and charge distinctions between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrins. *Gastroenterology*. 58: 609-615, 1970.
16. Ketterer, H.: Gastrin. *Med. Clin.* 68. 1669-72, 1973.
17. Chapman, M.L.: Gastrin, *Med. Clin N. Am.* 62: 1, 42-45, 1978.
18. McGuigan, J.E.: The radioimmunoassay of gastrin Clinical considerations, *JXA* 235: 405-6, 1966.
19. Yalow R.S., Berson, ZS.A.: Further studies on the nature of immunoreactive gastrin in human plasma. *Gastroenterology*, 60: 203-214, 1971.
20. Lianes, O.L., Villar, NH.V., Rayford, P.I., Thompson, J.C.: Patterns of molecular forms of gastrin in antral mucosa and antral serum. *Surg. Forum* 27: 409-11, 1976.
21. Walsh, J.H.: Circulating gastrin. *Annu. Rev Physiol.* 37: 81-104, 1975.
22. Gregory, R.A.: Heterogeneity of the gastrins in blood and tissue, *Ciba Found Symp.* 41: 251-65, 1976.
23. Straus, E., Yalow, R.S.: Studies on the distribution and degradation heptadecapeptide, big and big-big gastrins, *Gastroenterology*, 66: 936-43, 1974.
24. Laurence, D.J.R., Stevens, U., Pettelherm, R., Rarcy, D., et al.: Gastrin and Gastrointestinal Disease *Br. Med. J.* 3: 604, 1972.
25. McGuigan, J.E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology*, 54:1005-11, 1948,
26. Voillemot, N., Potet, F., Mary, J.Y., and Yewin, M.I.M.: Gastrin cell distribution in normal human stomach: and in patients With Zollinger-Ellison Syndrome, *Gastroenterology*, 75: 61-65, 1976.
27. Creutzfeldt, W., Creutzfeldt, R., and Arnold, R.: Gastrin-producing cells. In Choy.W.Y. and Brooks F.F(eds): *Endocrinology of the Gut*. New Jersey, Charles, B. Inc. Po: 35, 1974.
28. Solcia, E., Vessallo, G., Sompietro, R.: Endocrine cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Z. Zellforsch Mikrosk Anat.*, 51: 474-86, 1967.
29. Rubin, W.: A Fine structural characterization of the proliferated cells in atrophic gastric mucosa. *Amer. J. Path.* 70: 109, 1973.

30. McGuigan, J.E., and Greider, M.H.: *Gastroenterology*, 60:223, 1971.
31. Creutzfeldt, W., Arnold, R., Creutzfeldt, C.: Mucosal gastrin concentration molecular forms of gastrin, number and ultrastructure of G-Cells in Patients with duodenal ulcer. *Gut*. 17: 745-64, 1976.
32. Aderson, J.C. Barton, M.A., Gregory, R.A., et al.: Synthesis of gastrin. *Nature* 204: 933-34, 1964.
33. Greutzfeldt, W.) Arnold, R., Creutzfeldt, R. : Ggastrin and G Cells in the the antral mucosa of patients with pernicious anemia acromegaly and hyperparathyroidism and in a Zollinger Ellison tumor of the pancreus *Eur. J. Clin. Invest.*, 1: 461, 1971.
34. Zelenkova, J. Gregor, O.: Development of gastrin activity. *Scand. J. Gastroentrol*, 6; 653-56, 1971..
35. Thompson, J.C., Rayford, P.L., Ramus, N.I.: Patterns of release and uptake of heterogeneous forms of gastrin, *Gastrointestinal Hormones*. A stin University of Texas Press, P: 125-51, 1975.
36. Hansk, J.: AClincial aspeets of gastrin physioigy. *Med. Clin. N. Amer*, 58: 6, 1217-28, 1974.
37. Welbourn, M.A.: The apud celis of the alimentary tract in health and disease. *Med. Cilin. N. Amer*. 58, 1359-75, 1974.
38. Kaess, H.: Progress in gastrin research. *Leber Magen Darm.t*: 115-8, 1972.
39. Berson, S.A., Yaow, R.S.: Uature of immunoreactive gastrin extracted from (issues of gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 60: 215-22, 1971.
40. Wheeler, M.H., Ehattacharjee, S., Pisila, J.V. et al. : Studies on the release of extra-antraj gastrin evidence of vagal inhibition in the dog. *World j. Surg*. 1: 639-146, 1977.
41. McGuigan, J.E.: Disordens of gastrin secretion *Adv. Intern. Med*. 19: 175-93, 1977.
42. Singh, M., Webster, P.D., et al.: Neurohormonal control of f pancreatic secretion. *Gastroenterology*, 74: 294-309, 1978.
43. Debas, H.T., Konturek, S.J., Walsh, J.H.: Proff of phloro oxyhtic reflex stimulation of asid secretion. *Gastroenterology* 66: 526-1974.
44. Straus, E.: The explosion of gastrointestinal hormonos. *Med. Clin. N. Amer*. 62: 1, 2u1-36, 1978.
45. Mcloughin, J.C., Hayes, J.R., Buchanan, K.D., and Kelly, J.G.: Role of neural influences in the relense of gastrin, glucagon and secretin during hypoglycaemia in man. *Gut*, 19: 632-39, 1978.

46. Hayes, J.R., Ardill, J. Shanks, R.G., and Buchana, K.D.: Effect of catacholamines on gastrin release. *Metabolism*. 27: 16-91, 1978.
47. Brandsborg, O., hhristensen, N., Tovgreen, A.N., Brandsborg, M. , and Rehfeld, J.F.: Increased sensitivity of gastrin release to adrenaline in duodenal ulcer. *Gut*, 19, 202-6, 1978.
48. Jaffe, B.M., Peskin, G.W., and Kaplan, E.L.: Relationship of serum gastrin to parathyroid hormone secretion in sheep, *Metabolism*, 23: 307-10, u74.
49. Oktay, E., Barlas, O., Dinç, İ.: İntravenöz kalsiyum infüzyonu ile husule getirilen hiperkalseminin midenin asit sekresyonu üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi*. Cilt: 8, Sayı: 4, S: 169-75, 1977.
50. Harty, R.F., and McGuigan, J.E.: The role of calcium in antral gastrin release: studies with dibutryl cyclic AMP and Inophore A 23187. *Gastroenteroigy*, 74: 5, 1045, 1978.
51. Behar, J., Mitchings, M., and Smyth, R.D.: Calcium stimulation of gastrin and gastric acid secretion. Effect of
52. Cartarelli, G., Caldere, R., and Bierti, L.: Effect of anti-inflammatory agents on sesum gastrin concentrations. *Ann. Rheum Dis*. 360: 97, 1977.
53. Raptis, S., sBerger, L., Dollinger, H.C., Fazekas, A.T., and pfeiffer, E.F.: Hypergastrinemia induced by glucocorticoid and corticottropin treatment in m.n. *Amer. J. Digest. DiI* 21: 376-80, 1976.
54. Seino, S., Seino, Y., Matsukura, S., Kurachachi, H., Ikeda, M. Yawata, M., and Immura, H.: Effect of Clucocorticords on gastrin secretion in man. *Gut*, 19, 10-13, 1978.
55. Pizskiewicz, D.P.: PH-dependent conformational change of gastrin, *Nature*, 248: 241-2, 1974.
56. Wilson, S.D.Go, V.L.W.: Enterogastrone revisited: İnhibition of gastrin release and İnhbition of gastric acid secretion. *Surg. Forum*, 27: 419-21, 1976.
57. Caldara, R., Romussi, M., and Ferrari, C.: İnhibition of gastrin secretion by sulpiride treatment in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*, 74: 74: 221-23, 1978.
58. Lauritsen, K.B. Heltberg, 1J., Hornum, I., and Rehfeld, J.F.: Lithium inhibits basal and food-stimulated gastrin secretion. *Gastroenterology*, 75: 59-60, 1978.
59. Barbezat, G.O., Daniol, M., Bank, S., Grant, B., Vnik, A.: Effect of histamine H-receptor blockade on fasting serum gastrin and fasting gastric acid secretion in the dogs. *Nature*. 249: 666-8, 1974.
60. Caldara, R. Ferarı, C., Romussi, M., Biertti, L., Gandini, İ, and Curtarelli, G.: Effect of dopamino infusion gastric and panc reatic secretion and on gastrin release in man. *Gut* 19, 724-28, 1978.