



## SOMATOSTATİN, RESEPTÖRLERİ, ANALOGLARI VE ETKİ MEKANİZMALARI

Burak ÇİMEN<sup>1</sup>, Uğur ATİK<sup>1</sup>

### SOMATOSTATIN, ITS RECEPTORS, ANALOGUES AND ACTION MECHANISMS

**Summary:** Somatostatin (S) which is named GHRH was first discovered by Krulich et al in 1968. S is secreted in two different active forms; a 14 amino acid peptide and a 28 amino acid peptide. In mammals, these products are generated by endoproteolytic processing of prosomatostatin at two distinct regions at the C terminal region. Serine proteases have an important role in these process. Six members of these family have been identified in mammals: Furin, PC1-6. Furin has a mediated role in monobasic processing which is named S-28 convertase. Both PC1 and PC2 have a role in dibasic processing of prosomatostatin. PC1 is named S-14 convertase. Five different S receptor (SR) genes have been described. SR can be divided into two different groups. The SR-I group (which consists SR2,3,5) can be differentiated from SR-II group (which consists SR1,4). Moreover SR2 subgroup has two variants named SR2A and SR2B. The physiological action of SR is mediated by adenyl cyclase throughout specific membran bound G protein coupled receptors, phospholipase C, calcium and potassium channels, protein tyrosine phosphatase, phospholipase A2. S inhibits release of insulin, glucagon, gastrin, colesystochinine, secretin, VIP, gastric inhibitory peptide, motilin, enteroglucagon, neurotensin and substans-P in gastrointestinal tract besides inhibition of GH and TSH in endocrine system. The use of natural S is not practical, because of the necessity of iv. use, short effect period and hipersecretion after the infusion. In Rhesus monkeys, octreotid inhibits GH (45 folds), glucagon (11 folds) and insulin (1,3 folds) more than S and octreotid has not hipersecretion side effect.

There are different analogues of S (vapeotide, lantreotide) in clinical practice. The therapeutical use of S analogues is approved in carcinoid syndrome, pancreatic endocrine tumours and acromegalia in USA and European countries

**Key Words:** Somatostatin, Somatostatin Receptors, Somatostatin Analogues.

**Özet:** Somatostatin (S) varlığı ilk olarak 1968 yılında Krulich ve ark. tarafından GHRH adıyla keşfedilmiştir. S, 14 aminoasitlik peptid ve 28 aminoasitlik peptid olarak iki formda sekrete edilir. Memelilerde bu ürünler Prosomatostatin molekülünün C terminalinde 2 farklı bölgenin endoproteolitik ayrılmasıyla oluşur. S oluşumunda serin proteazların önemli rolleri vardır ve memelilerde subtilisin- ilişkili serin konvertaz ailesinin Furin, PC1-6 olmak üzere 6 üyesi belirlenmiştir. Veriler furinin monobazik ayrılmaya aracılık ettiğini göstermektedir ve S-28 konvertaz olarak adlandırılır. PC1 ve PC2 ise dibazik prosesi gerçekleştirir ve PC1; S-14 konvertaz olarak adlandırılır. S, etkilerini SR-I (SR2,3,5) ve II (SR1,4) olarak iki alt gruba ayrılan 5 spesifik reseptör alt grubuna bağlanarak gösterir. Ayrıca SR2 için SR2A ve SR2B adı verilen varyantlar araştırılmıştır. S'in fizyolojik etkileri G proteinleriyle eşleşen adenilat siklaz, fosfolipaz C, kalsiyum kanalları, potasyum kanalları, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiştiriciler, protein tirozin fosfatazlar, fosfolipaz A2, mitojenlerle aktive edilen protein kinaz ve P53 gibi çeşitli sinyal transdüksiyon yollarıyla yanıt hücrelerinin yüzeyindeki yüksek affiniteli reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Endokrin sistemde GH, TSH gibi pitüiter hormonlara ek olarak insülin, glukagon, gastrin, kolesistokinin, sekretin, vazoaaktif intestinal peptid, gastrik inhibitör peptid, motilin, enteroglukagon, nörotensin ve substans P gibi GIS hormonların sekresyonunun inhibisyonu gibi fonksiyonları olduğu gösterilmiştir.

Doğal S kullanımı; iv kullanım gerekliliği, kısa etki süresi ve infüzyon sonrası hipersekresyon gibi nedenlerle pratik değildir. Rhesus maymunlarında Oktreotid GH (45 kat), Glukagon (11 kat) ve insülini (1,3 kat) S'den daha fazla inhibe eder ve hipersekresyon etkisi gözlenmez. Vapeotide ve Lantreotide gibi farklı analoglar klinik kullanımda mevcuttur. S analoglarının

hipersekrezyon etkisi gözlenmez. *Vapreotid* ve *Lantreotid* gibi farklı analoglar klinik kullanımda mevcuttur. S analoglarının ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde karsinoid sendrom, pankreatik endokrin tümörler ve akromegali gibi ektopik hormon salınımı durumlarında tedavi amaçlı kullanımı onaylanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Somatostatin, Somatostatin Reseptörleri, Somatostatin Analogları

## GİRİŞ

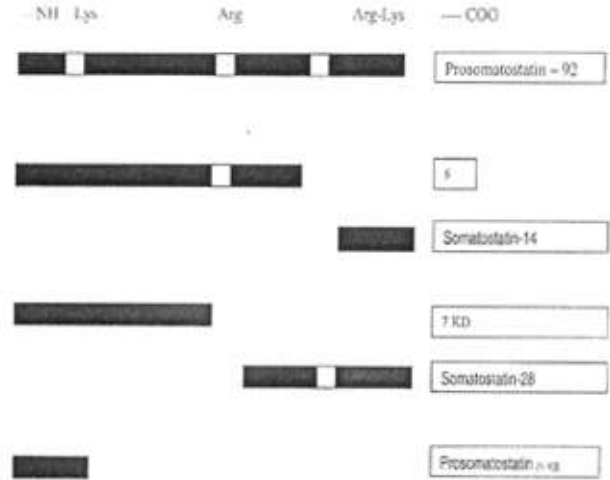
Somatostatin (S) varlığı ilk olarak 1968 yılında Krulich ve ark. (1) tarafından rat hipotalamik ekstraktlarında GH salınım aktivitesi ile ilgili çalışmalar sırasında GHRH adıyla keşfedilmiştir. Krulich'in görüşleri başlangıçta tam olarak kabul ve ilgi görmemiştir. 1969 yılında Hellman ve Lernmark (2) pankreatik eksraklarda lokal olarak insülin sekresyonunu inhibe eden bir bileşiğin varlığını belirlemişlerdir. Ancak Roger Guillemin Laboratuvarında hipotalamik ekstraktlarda yapılan GH aktivitesiyle ilgili araştırmalar sırasında GHRIF'ün kimyasal yapısının belirlenmesiyle Krulich'in görüşü daha fazla ilgi görmüştür. Yıllar sonra Gullemin yayınladığı S makalesinde Krulich'den hiç bahsetmemiştir (3). Varlığı şüpheyle karşılanan S yapısı keşfinden sonra kısa sürede aydınlatılabilmektedir.

S etki mekanizmasına ilişkin fizyolojik çalışmalar 1980'li yıllarda başlamış ve çeşitli dokularda SR varlığı gösterilmiştir (4). 1982-83 Çeşitli türlerde prohormon dizilimi belirlendi. 1984 İnsan S geni bulundu. 1987-90 S analoglarının varlığı ve farmakolojik özelliklerine yönelik çalışmalar (5)

S (C76H104N18O19S2), 117 aminoasit içeren molekül ağırlığı 11500 KD olan Preprosomatostatin prekürsör proteininden oluşan ve vücutta geniş dağılıma sahip peptid yapıda bir hormondur.. S, 14 aminoasit peptid (S-14) ve 28 aminoasit peptid (S-28) olarak 2 aktif formda sekrete edilir. Her iki formda reseptör subtiplerine yüksek affinite ile bağlanır. Memelilerde bu ürün 92 aminoasitlik Prosomatostatin molekülünün C terminalinde 2 farklı bölgenin endoproteolitik ayrılmasıyla oluşur (6).

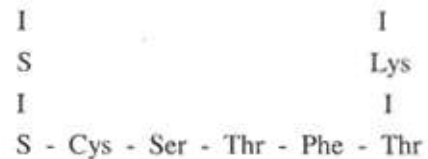
Dibazik Arg- Lys bölgesinde ayrılmayla 8 KD bir peptid ve S-14 peptidi oluştururken, monobazik Arg

deki ayrılma ile 7KD'luk bir peptid ve S-28 salınır. Ayrıca N-terminal segmentte monobazik Lys bölgesinde ayrılma dekaeptid antrin veya Prosomatostatin (1-10) oluşturur ve biyolojik aktivitesi bilinmemektedir (6).



S-14'ün aminoasit dizilimi aşağıdaki gibidir.

Ala - Gly - Cys - Lys - Asl - Phe - Phe - Trp



Memelilerde doku spesifik olarak S-14 ve S-28 oluşturmak üzere farklılaşma geçiren tek bir Prosomatostatin molekülü mevcuttur. Hipotalamus ve serebral kortekste S-14/S-28 oranı 4/1 iken, mide, pankreas adacıkları, enterik nöronlar ve retina hemen tamamen S-14 üretir. Mide mukoza hücreleri S-28 sentezler. S-14 ve S-28 etkileri örtüşmesine rağmen farklar mevcuttur. Örneğin S-28 pitüiter GH ve adacık hücre insülin sekresyonunu daha fazla inhibe ederken S-14 a hücrelerinde glukagon salınımını daha fazla inhibe eder (6).



S oluşumunda serin proteazların önemli rolleri vardır. Serin proteazların primer yapıları %40 oranında benzerdir. X-Ray kristalografisiyle tersiyer yapıları da çok benzerdir ve benzer mekanizmalarla optimum pH:8 de etki ederler. Memeli serin proteazları arasında Kimotripsin, Tripsin ve Elastaz sayılabilir (7).

Bakteriyel serin proteazlar (Basilluslardan > Subtilisin) memeli serin proteazlarından çok farklı primer ve sekonder yapıya sahiptir. Bununla birlikte aktif bölge yapısı ve etki mekanizmaları hemen hemen benzerdir (7).

Memelilerde subtilisin- ilişkili serin konvertaz ailesinin 6 üyesi belirlenmiştir. Furin (PACE), PC1-6. Furin; birçok hücre ve dokuda ekspresse edilen membran bağlı bir enzimdir. Golgi kompartımanına yerleşmiştir ve proteinlerin ve membran glikoproteinlerinin sekresyonuna aracılık eder (6). Elde edilen veriler furinin monobazik ayrılmaya aracılık ettiğini göstermektedir. Sonuçta Prosomatostatin(1-10) ve S-28 ortaya çıkar, bu sebeple S-28 Konvertaz olarak da adlandırılır. S-28 Konvertaz 1161 aminoasit uzunluğundadır. N terminalinde 19-21 adet sinyal peptidine sahiptir ve 6 glikozilasyon bölgesi içerir. %80 Glu ve Asp oluşan 71 aminoasitlik bir dizi ve çinko bağlı bölge içeren bir metalloenzimdir. ANP gibi birkaç peptidi daha dibazik N terminal bölgelerinden ayıracaktır.

Furin Prosomatostatin(1-10) dönüşümünü artırır, N terminal monobazik prosomatostatin prosesi için arjininden ziyade I. pozisyonundaki lizini tercih eden başka bir endoproteaz sorumlu olabilir (6).

Aksine PC1 ve PC2 membran bağlı değildir ve sekretuar veziküllerde gösterilmiştir. Prohormon prekürsörleri ve nöropeptidlerin maturasyonunda anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarla PC1 ve PC2'nin S üreten farklı hücrelerde farklı doku spesifik lokalizasyonlarının varlığı gösterilmiştir ve prosomatostatin prosesinde her iki enzimde rol aldığı belirlenmiştir.

PC1 ve PC2 prosomatostatinin dibazik prosesini gerçekleştirir ve PC1; S-14 Dönüştürücü Enzim olarak adlandırılır. PC1 yapısal ve sekretuar hücrelerde aktiftir, oldukça geniş spesifitesi vardır ve PC2 den daha potanttır. PC1 ve PC2 mRNA'ların in-vitro hibridizasyon ile santral sinir sisteminde geniş dağılımı olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik periventriküler nöronlar PC1 içerirken, adacık delta hücrelerinde yalnızca PC2 bulunduğu gösterilmiştir (6).

PC4 sadece testis germ hücrelerinden, PC5 ve PC6 pek çok dokuda ekspresse edilir. Bunların pro-hormon prosesinde rolleri tam olarak anlaşılamamıştır (6).

S'in pankreas adacıklarındaki D hücrelerinden alındığı bilinmektedir. Kemik iliğinde S gibi pek çok nöropeptidleri içeren sinir sonlanmaları yer alır ve S üreten hücreler damarlarla yakın ilişkide bulunan kemik iliği ve kemik ara yüzeyinde bulunur (8). Rat retinasında immünoaktif ve biyolojik olarak aktif S varlığı 1970'li yılların sonlarında gösterilmiştir. PreproS'in çalışılan tüm türlerin retinalarında üretildiği ancak S-14 ve S-28 ekspresyonunun farklı olduğu belirlenmiştir. S üretiminin retinanın iç nükleer tabakanın proksimal sınırına lokalize amakrin hücre alt gruplarına lokalizedir (9).

Yapılan çalışmalarda kan S düzeylerinin 80 pg/ml altında olduğu gösterilmiştir. Doğal S'in yarı ömrü 3 dakikadan daha kısadır. Bu üretimi gerçekleştiren hücrelerin, hedef hücrelere çok yakın olmasını gerektirir ve S-28 daha uzun yarı ömre sahiptir. Lokal regülasyonda etkisi ve nörotransmitter rolü olması dolayısıyla salgılandığı yerin yakınında metabolize olduğu görüşü ağır basmaktadır (10).

### SOMATOSTATİN RESEPTÖRLERİ

S, etkilerini SR-I ve II olarak iki alt gruba ayrılan 5 spesifik reseptör alt grubuna bağlanarak gösterir. İnsanlarda intron içermeyen bu reseptör genleri 1992-93 yıllarında klonlanmıştır (11). SR-I grubu (SR2,3,5) temel aminoasit homolojisi ve sentetik S analoglarına bağlanma affinitelerine göre SR-II (S1,4)

grubundan ayrılır (12). SR1 ve SR4 oktapeptid S analoglarına (oktreotid, lanreotid ve vapreotid) bağlanmazken, SR2A yüksek, SR3 düşük ve SR5 orta derece affinite ile bağlanırlar. Ayrıca SR2 için SR2A adı verilen unspliced ve SR2B adı verilen spliced mRNA varyantları ayırtılmıştır (11).

Genler yüksek düzeyde sekans homolojisine rağmen, ekspresyonlarında doku spesifik düzenleme mevcuttur ve farklı organlarda reseptör alt gruplarının çeşitli fonksiyonları bildirilmektedir (13). 364-418 kadar değişebilen aminoasit sayısına sahip SR' i N ve C terminal bölgeleri fazlaca farklı olmalarına rağmen, yaklaşık %46-61 oranında benzer aminoasit dizilimine sahiptirler ve 7 a.heliks transmembran bölgesinin dizilimi çok benzerdir.

Aminoasit sayısı	Kromozomal Lokasyon	
SR1	391	14q13
SR2A	369	17q24
SR2B	346	17q24
SR3	418	22q13,1
SR4	388	20p11,2
SR5	364	16p13,3

N ve C terminal bölgeler liganda bağlanma ve G proteinleriyle eşleşmede kritik rol oynarlar. Spesifik SR pekçok hücre tipinde karakterize edilmiştir ve S fizyolojik etkileri G proteinleriyle eşleşen adenilat siklaz, fosfolipaz C, kalsiyum kanalları, potasyum kanalları, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiştiriciler, protein tirozin fosfatazlar, fosfolipaz A2, mitojenlerle aktive edilen protein kinaz ve P53 gibi çeşitli sinyal transdüksiyon yollarıyla yanıt hücrelerinin yüzeyindeki yüksek affiniteli reseptörler aracılığıyla gerçekleşir (14,15,16,17). SR2,3 ve 5'in G proteinleriyle ilişkisi ve S ile cAMP oluşumunun inhibisyonunda aracı rolleri açıkça gösterilmiştir (18).

Bu reseptörler adenilat siklaz yanı sıra diğer hücrel efektörlerle de etkileşebilirler. SR2 nin voltaj bağımlı Ca ve K kanallarıyla eşleşebildiği gösterilmiştir. Gia1 Adenilat siklaz reseptörüne bağlarken, Gia3 K kanallarıyla reseptörü eşleştirir ve Goa Ca ka-

nallarıyla reseptörü eşleştirir. SR2 Gia1, Gia3 ve Goa ile eşleşebilme yeteneğindedir. SR3 Gia1'in C terminalinde bulunan birkaç aminoasit ile adenil siklazla eşleşir SR2 sinir hücrelerinin glutamata cevabını azaltırken, SR1 cevabın artışına yol açar (19).

Ligand kompozisyonu ve reseptör alt grubunun S ve analoglarının hücre içinde birikim ve parçalanmasında kritik faktörler olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. SR 1-3, S14 ve S28 herhangi birine bağlandıktan sonra S-SR kompleksinin endositozunu uyarma yeteneğine sahiptir. S-SR kompleksinin reseptör aracılı endositozla hücreye internalize olduğu gösterilmiştir. SR4 her iki ligand varlığında hücre yüzeyinde kalırken, SR5 sadece oktapeptidlere bağlandıktan sonra hücrelere girer (20).

Reubi ve ark (21) barsak lenf dokuları, timüs, dalak ve lenf nodlarını içeren normal dokularda SR'nin varlığını göstermişlerdir. SR varlığı lenfoid doku, timüs, dalak kırmızı pulpası, lenf nodları, ve periferik mononükleer hücrelerde gösterilmiştir. Radioizotop işaretli S analogları kullanılarak lenfosit ve monosit zengin hücre popülasyonlarında birkaç yüz bağlanma bölgesinin varlığı gösterilmiştir. İnsan timositlerinde SR2 ve SR3 transkriptlerinin ekspresyonu saptanırken, periferik T ve B lenfositlerinde SR3 ekspresyonu gözlenir ve mitojenik aktiviteden sonra ek olarak SR5 ekspresse ederler (11,13).

SR2'leri yoğun olarak kemik iliğinde ve lipopolisakkaridlerle aktive monositler tarafından da ekspresse edilir. SR2, CD34 kemik iliği hücrelerinde ekspresse edilir. CxCR4 ve IL-8 reseptörü gibi Gia1 ile birleşen reseptörler hücre migrasyonunun kontrolünde önemlidir. Oktreotid kemik iliği CD34 hücreler için kemoatraktan olarak rol oynar (8).

Kanda mononükleer hücrelerden ayırtılan T lenfositleri sadece SR3 ekspresse ederken, non-Hodking lenfoma ve Hodking hastalığı gibi malign lenfomalar, tüberküloz, Wegener granülomatosisi ve sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklar ve romatoid artrit gibi pekçok immün sistem hastalığında yüksek



yoğunlukta SR varlığı gösterilmiştir (22,23,24). Monosit kökenli hücrelerde SR2A ekspresyonu inflamasyonda önemli rol oynar. Otoradyografik çalışmalarda bir veya daha fazla lezyonu bulunan non-Hodking lenfomalı birçok hastada SR (+) olmasına rağmen önemli bir kısmında SR (-) lezyonlar ortaya çıkar. Bu yüzden non-Hodking lenfoma da SR'nin tanınasal değeri sınırlıdır (25).

Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında, [125I-Tyr3]- Oktreotid yüksek bağlanma afinitesi gösterir. Makrofaj alt gruplarında reseptör antikoları ile SR2 alt grubunun boyanması gözlenmiştir. Ağrı ve şişlik derecesi (+) sintigrafik bulgularla uyumludur (25).

SR2 ve SR4 sırasıyla rat iris silier cismi ve retina da ekspresye edilen subtiplerdir. SR1-3-5 tercihen retinayı da içeren gözün posteriorunda ekspresye edilirken, retinal ganglion hücrelerinde SR1 ekspresyonu iç nükleer tabaka ve retinal pigment epitelinde, SR2A ekspresyonu ise iç ve dış pleksiform ve nükleer tabakalarla retina pigment epitel tabakasında bulunmuştur (9,19).

SR'leri beyin, hipofiz ve pankreas adacık hücrelerinde de gösterilmiştir. Bu reseptörler nöroendokrin tümörler ve immün kökenli hastalıklarda zarar gören bölgelerde ekspresye edilebilir. GH sekrete eden pitüiter adenomalar, pankreas adacık tümörleri ve karsinoidler gibi pekçok hormon salgılayan tümör S hedef dokularından orijin alır. Bu tür tümörü olan pek çok hastada hormonal hipersekresyon ciddi semptomlara neden olur. Bu bilimsel temel S analoglarının bu tümörlerde etkisinin araştırılmasına vesile olmuştur (25,26).

### SOMATOSTATİNİN ETKİLERİ

Nöropeptid bir hormon olan S ilk olarak GHRH adıyla keşfedilmiştir. Daha sonra endokrin sistemde GH, TSH gibi pitüiter hormonlara ek olarak insülin, glukagon, gastrin, kolesistokinin, sekretin, vazoaaktif intestinal peptid, gastrik inhibitör peptid, motilin, enteroglukagon, nörotensin ve substans P gibi GIS hor-

monların sekresyonunun inhibisyonu gibi fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (27,28,29). Ayrıca sinir sisteminde genellikle inhibitör etkilere sahip nörotransmitter olarak rol oynar.

S kontrolü altındaki hipotalamik GH, PRL, IGF-1 gibi hormonlar timik epitel hücre proliferasyonunu artırır (13). Timüsün yaşa bağlı involüsyonu ve timik tümörlerle ilişkili otoimmün hastalıkların görülmesinde S ve SR'lerinin de işe karışabileceği konusundaki görüşler mevcuttur (30).

Pankreas tümör hücrelerinde S analogları EGF ve FGF gibi tirozin kinaz etki gösteren growth faktörleri antagonize ederler. Ayrıca S'in büyüme inhibisyonu üzerine etkisinin, protein tirozin fosfataz (PTP) enzim alt gruplarının aktivasyonu aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (8). PTP'lar proteinlerin tirozin rezidülerinde defosforilasyonu katalizleyen enzim ailesini oluşturur. Günümüzde düzenlenmeleri, fonksiyonları ve yapıları belirlenmiş yaklaşık 40 PTP gösterilmiştir. PTPlar diferansiyasyon, transformasyon ve büyüme gibi hücresel proseslerde rol alan growth faktörler ve onkogenlerle tetiklenen sinyal transdüksiyon mekanizmalarını kontrol eder. Önceleri hematopoetik hücre fosfatazı olarak bildirilen ve Src homoloji bölgesi içeren protein tirozin fosfataz-I, SR aracılı büyüme sinyal inhibisyonundan sorumlu PTPaz olarak kabul edilmiştir (8).

Substans-P ve S'in, T hücrelerinden IFN-g salgısının düzenlenmesine katkıda buldukları belirlenmiştir. S özellikle T hücreleri aşırı antijen uyarısına maruz kaldığında IFN-g üretim oranını düzenler ve salgınımı SR2 aracılığıyla azaltırken, substans-P aracılığıyla artırdığı gösterilmiştir (31). Hücreler fizyolojik konsantrasyonlarda substans-P'ye maruz kalarak S'in IFN-g üretimine inhibitör etkilerini nötralize edebilirler. Benzer olarak SR2'yi spesifik olarak bloke eden bir antikör bu regülasyonu inhibe eder (31). IgG2a ekspresyonu IFN-g stimülasyonu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, IgG2a üretimini düzenledikleri için S ve substans-P'nin IFN-g sekresyonuna etkileri önemlidir (31). SR agonisti oktreotid, in-vivo

farelere verildiğinde IgG2a sekresyonunu tamamen inhibe eder (31). Hücrelerde sitokin üretimiyle ilgili etkileri hakkında çeşitli araştırmalar mevcuttur. S tarafından NK hücre aktivitesi de inhibe edilirken, IL-2 sekresyonu uyarılır (11). S ve oktreatidin in-vitro antiproliferatif etkisi pek çok hücre tipinde gösterilmiştir (8,13).

Atopik kişilerin B lenfositlerinden IgE üretimi S ile inhibe edilirken, T lenfositleri ve monositlerle kültüre edilen B lenfositlerinde bu etki gözlenmemiştir. Oktreatid plazma hücrelerinin B lenfositlerine farklılaşmasını inhibe eder (11).

Peluso ve ark. (32) IL-6, TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salınımının inhibe edildiğini gösterirken, Komorowski ve ark. (33) lipopolisakkaridlerle aktive edilen monositlerden IL-6 salınımının S tarafından uyarıldığını bildirmişlerdir. Sintigrafide radyoaktif oktreatid alımı ve inflamasyon arasında erken ilişkinin yanı sıra, S'in romatoid artritli hastalarda sinoviyal hücre proliferasyonu ve IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. S analoglarıyla IGF-I aracılı etkinin inhibisyonu inflamatuvar proses ve onun zararlı sonuçlarının kontrolünde önemli olabilir (34). Tiroidle ilişkili aktif oftalmopatisi olan hastalar, orbital fibroblast ve lenfosit hücreleri IGF-I reseptör ekspresyonuna ek olarak glikozaminoglikan üretimiyle kollojen sekresyonunu uyararak IGF-I üretirler. Ayrıca IGF-I orbital fibroblastları CD44 hyaluronat reseptörlerinin regülasyonunu uyardıkları öne sürülmektedir. Bu düzenleme işlemi de orbital lenfositlerin yerleşim ve birikimine yol açarak ve orbital matris düzenlenmesinin potent inhibitörü doku inhibitörü metalloproteinaz-I üretimine aracılık ederler.

Grant ve ark. (35) koroner arter düz kaslarında in-vitro fibroblast büyüme faktörü gibi IGF-I aracılı proliferasyonun somatulin ve sandostatin ile inhibe edildiğini belirlemişlerdir.

Son çalışmalar bir S analogu olan anjiopeptinin intimal hiperplazi ve restenozun inhibisyonunda etkili olduğunu göstermektedir (36). Anjiopeptin infüzyonu IGF-I ve Fibroblast Growth Faktör gibi büyüme fak-

törlerinin salınımının inhibisyonuyla düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu düzenler. Bu bulgular S'in intimal hiperplazi, damar remodelingi ve restenozun kompleks mekanizmalarında önemli doğal inhibitör olabileceğini desteklemektedir (36). Düz kas proliferasyonunun inhibisyonu anjiyoplasti sonrası restenozun önlenmesinde faydalı olabilir. Oktreatid ve anjiopeptin gibi analoglar intimal hiperplazinin inhibisyonunda SR2 aracılığıyla rol oynar (37). Sandostatin gibi antiproliferatif ajanlar Graft Versus Host ve anjiyoplasti sonrası restenozun önlenmesi veya azaltılabilmesi için potansiyel ilaç adaylarıdır.

S hipotalamus, serebral korteks, striatum ve hipokampus gibi serebral bölgelerde geniş dağılım gösterir. İn-vivo erişkin ratlarda S uygulamalarıyla nöropeptidin motor kontrol ve kognitif proseslerde nörotransmitter veya nöromodülatör olarak rol oynayabileceği düşünülmüştür. Daha da önemlisi serebral kortekste S azalması Alzheimer hastalarında demans tablosunun ciddiyetiyle ilişkilidir(38).

Çeşitli çalışmalarla endojen veya sentetik birkaç bileşimin sistemik veya SSS'ne uygulanması neticesinde uyku durumunu etkilediği gözlenmiştir. Bu maddelerin uykuyu düzenleyici mekanizmaları, beyin merkezlerinin direk etkilenmesi şeklinde olabildiği gibi termoregülasyon, immün sistem veya metabolizmanın etkilenmesi aracılığıyla da oluşabilir. REM uyku yoksunluğu ile hipotalamusta GHRH mRNA azalırken, S mRNA artmaktadır. Total uyku yoksunluğunda ise her ikisi de artış göstermektedir (38).

Otoimmün üveitis, diyabetik retinopati, retinal venöz oklüzyon gibi durumlarla birlikte olabilen kistoid maküler ödem ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi göz hastalıkları son yıllarda oktreatid ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte ve görme keskinlikleri anlamlı şekilde artmaktadır. Retinal pigment epiteli tarafından S üretimi ve SR ekspresyonunun gerçekleştirilebildiği belirlenmiştir. Bu etkiler;

- 1- Retinal pigment epitelinin apikal membranında yer alan iyon / su transport sistemlerinin düzenlenmesi



- 2- S ve analogları immünsüpressif etkileri otoimmün üveit şiddetinin azalması ile maküler ödemi azaltabilir.
- 3- S direk olarak retinal epitelde antiproliferatif etki yaparak kan-retina bariyerini düzenler. Oktreotidin bu etkisi direk veya IGF-I konsantrasyonunun azaltılması aracılığıyla indirekt olabilir.
- 4- Nöroretinal fonksiyonları düzenleyerek görme keskinliğini artırır (9).

Doğal S kullanımı; iv kullanım gerekliliği, kısa etki süresi (dolaşımda yarı ömrü 3 dakikadan az) ve infüzyon sonrası hipersekresyon gibi çeşitli nedenlerle pratik değildir. Rhesus maymunlarında Oktreotid GH (45 kat), Glukagon (11 kat) ve insülin (1,3 kat) daha fazla inhibe eder ve hipersekresyon etkisi gözlenmez. RC160 (Vapreotid) ve BIM 23014 (Lantreotid) gibi farklı aktivitelere sahip analoglar klinik kullanımda mevcuttur (26).

Sentetik S analogları oktreatid ve lantreotidin ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde karsinoid sendrom, pankreatik endokrin tümörler ve akromegali gibi aşırı ektopik hormon salınımı durumlarında tedavi amaçlı kullanımı onaylanmıştır. Çalışmalar radyoaktif işaretli oktreatidin hızla hücreye internalize olduğunu, uzun süre hücrede kalarak nükleusta translokasyona uğrayabildiğini göstermiştir. Oktreatid ve lantreotid tedavi öncesi ilerlemiş nöroendokrin tümörlerde büyümenin önlenmesini sağlayan potent tümörüstetik etkiye sahiptir ve bu etki nöroendokrin tümörlü hastaların %50-80'inde tümör stabilizasyonu ile sonuçlanır (39).

Çalışmalar S hedef dokularından kaynaklanan pek çok insan tümöründe SR aşırı ekspresyonunun korunduğunu göstermiştir. SR artmış yoğunluğu santral sinir sistemi (menengioma, astrositoma, glioma), lenfoid tümörler (HD, NHL) ve prostat, meme, böbrek, over, karaciğer ve akciğer karsinomlarının bir bölümünde belirlenmiştir (39).

Akromegali; GH ve IGF-I seviyelerinde artışla kendini gösteren bir hastalıktır. 20 yıl önce bromok-

riptin tedavisinin başlaması ile yüksek GH seviyeleri sadece %10 oranında düşürülebiliyordu. Oktreatid ve Lantreotid ise %70'den daha fazla oranda GH salınımını azaltır. Bu analoglar depo injeksiyon şeklinde 2-4 haftada bir 10-30 mg dozunda uygulanır. Oldukça pahalı olması yanında kayda değer oranda etkilidir (40,41).

Radyoaktif işaretli S analogu oktreatid [<sup>111</sup>In-DTPA-Oktreatid] injekte edilirse, 24 saat interval sonunda primer olarak idrarda ve çok küçük miktarda hepatobiliyer ekskresyonu görülür. Lambert ve arkadaşları (42) endokrin tümör hücrelerinde SR konsantrasyonunun normal hücrelerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle son zamanlarda proteaza dirençli radyoaktif işaretli S analogları bu tümörlerin izlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Oktreatidin enzimatik ataklara karşı stabilizasyonu daha sağlamdır ve etkili bir biyolojik yapıya sahiptir. Tedavi esnasında yüksek veya düşük glukoz seviyelerine neden olabilir. Radiofarmasötik metabolizmaya bağlı olarak karaciğer, böbrek ve mesanede görüntülenirken, reseptör bağlanmasına bağlı normal sintigrafik görüntüler hipofiz dalak ve tiroide gözlenir.

#### KAYNAKLAR

1. Krulich L, Dhariwal APS, McCann SM. (1968) Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology*. 83, 783-90.
2. Hellman B, Lernmark A. (1969) Inhibition of the in vitro secretion of insulin by an extract of pancreatic a-1 cells. *Endocrinology*. 84,1484-7.
3. Guillemin R. (1992) Somatostatin: the early days. *Metabolism (suppl 2)* 41,2-4.
4. Patel YC. (1992) General aspects of the biology and function of somatostatin. *Basic and clinical aspects of neuroscience (Derleyen:Thorner MO, Muller EE.)*, s.1-16, Springer-Verlag, Berlin.
5. Reichlin S. (1995) Introduction. Somatostatin and its receptors (Derleyen: Chadwick DJ, Cardew G.), s. 1-6, Wiley & Sons Ltd, London.
6. Patel YC, Galanopoulou A. (1995) Processing and intracellular targeting of prosomatostatin-derived peptides:the role of mamalian endoproteases. Somatostatin and its receptors (Derleyen: Chadwick DJ, Cardew G.), s. 26-50, Wiley & Sons Ltd, London.

7. Stryer L. (1988) Mechanisms of the enzymes action. Biochemistry. s.201-32, Freeman & Company, New York.
8. Oomen S, Hofland L, van Hagen PM, Lamberts SWJ, Touw I. (2000) Somatostatin receptors in the haematopoietic system. Eur. J Endocrinol. 143, 9-14.
9. Van Hagen PM, Baarsma GS, Mooy CM, Ercoskan EM, Averst E, Hoffland LJ, Lamberts SWJ. (2000) Somatostatin and somatostatin receptors in retinal disease. Eur. J Endocrinol. 143, 43-51.
10. Kutlu M. (1998) Pankreasın insülin dışı salgı yapan tümörleri. Endokrinoloji ve metabolizma hastalıklarında temel tedavi. (Derleyen: Aral Y), s. 340, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
11. Lichtenauer-Kaligis EGR, van Hagen PM, Lamberts SJW, Hofland LJ. (2000) Somatostatin receptors subtypes in human immune cells. Eur. J Endocrinol. 143, 21-25.
12. Bruns C, Shi V, Hoyer D, Schuurman H, Weckbecker G. (2000) Somatostatin receptors and the potential use of Sandostatin to interfere with vascular remodeling. Eur. J Endocrinol. 143, 3-7.
13. Fereno D, van Hagen PM, Pivenello R, Colao A, Lamberts SWJ, Hofland LJ. (2000) Physiological and pathophysiological role of somatostatin receptors in human thymus. Eur. J Endocrinol. 143, 27-34.
14. Patel YC. (1997) Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. J Endocrinol. Invest. 20, 348-67.
15. Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshyn L, Schultz G, Wittig B. (1995) The somatostatin receptor family. Life Sci. 57, 1249-65.
16. Bell GI, Yasuda K, Kong H, Law SF, Raynor K, Reisine T. (1995) Molecular biology of somatostatin receptors. Somatostatin and its receptors (Derleyen: Chadwick DJ, Cardew G.), s. 65-88, Wiley & Sons Ltd, London.
17. Alderton F, Fan TD, Humphrey PPA. (2001) Somatostatin receptor mediated arachidonic acid mobilization: evidence for partial agonism of synthetic peptides. Br J Pharmacol. 132,760-6.
18. Tuncel P. (1996) Metabolizmanın temel kavramları. Biyokimya. (Derleyen: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E), s. 75-86, Nobel Tıp Kitabevi, Bursa.
19. Cristiani R, Fontanesi G, Casini G, Petrucci C, Bagnoli P. (2000) Expression of somatostatin subtypes I receptor in rabbit retina. Invest. Opth. Visuel Sci 41,3191-8.
20. Hornick CA, Anthony CT, Hughey S, Gebhardt BM, Espenan GD, Voltering EA. (2000) Progressive nuclear translocation of somatostatin analogs. J Nucl. Med. 41, 1256-63.
21. Reubi JC, Waser B, Horisberger U, Krenning E, Lamberts SW, Gebbers JO. (1993) In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human tissue. Blood. 82, 2143-51.
22. Van den Anker-Lugtenburg PJ, Krenning EP, Oei HY, van Hagen MP, Gerrits cJ, Reubi JC, Lamberts SW. (1996) Somatostatin receptor scintigraphy in the initial staging of Hodking's disease. Br. J Haematology. 93, 96-9.
23. Van Hagen PM, Krenning EP, Reubi JC, Mulder AH, Bakker WH, Oei HY. (1993) Somatostatine analogue scintigraphy of malignant lymphomas. Br. J Haematology. 83, 75-9.
24. Van Hagen PM, Markusse HM, Lamberts SW, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Krenning EP. (1994) Somatostatine receptor imaging. The precense of somatostatine receptors in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum. 37, 1521-7.
25. Kwekkeboom DJ, van Hagen PM, Krenning EP. (2000) Refractory-immune mediated and haematological disease: candidates for peptide receptor radiotherapy? Eur. J Endocrinol. 143, 53-5.
26. Lamberts SWJ, de Herder WW, van Koetsfeld PM, Koper JW, Van Der Lely AJ, Visser-Wisselaar HA, Hofland LJ. Somatostatin receptors: clinical implications for endocrinology and oncology. Somatostatin and its receptors (Derleyen: Chadwick DJ, Cardew G.), s. 222-39, Wiley & Sons Ltd, London.
27. Henderson AR, Rinker AD. (1999) Gastric, pancreatic and intestinal function. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. (Derleyen: Burtis CA, Ashwood ER), s:1271-1327, Saunders Company, Philadelphia.
28. Park S, Kamegai J, Johnson TA, Frohman LA, Kineman RD. (2000) Modulation of pituitary somatostatin receptor subtype (sst1-5) messenger RNA levels by changes in the growth hormone axis. Endocrinology 141, 3556-62.
29. Slootewr GD, Mearadji A, Breeman AP, Marquet RL, Jong M, Krenning EP, Van Eijck CHA. (2001) Somatostatin nreceptor imaging, therapy and new strategies in patient with neuroendocrine tumors. Br. J. Surgery. 88, 31-40.
30. Fereno D, van Hagen PM, Kwekkeboom DJ, Van Koetsfeld PM, Mooy DM, Colao A, Lamberts WJ, Hofland LJ. (1999) Somatostatin receptor subtypes in human thymoma and inhibition of cell proliferation by octreotide in vitro. J Clin. Endocrin. Metab. 4, 1719-26.





31. Weinstock JV, Elliot D. (2000) The somatostatin immunoregulatory circuit present at sites of chronic inflammation. *Eur. J Endocrinol.* 143, 15-9.
32. Peluso G, Petillo O, Melone MA, Mazzarella G, Tajana GE. (1996) Modulation of cytokine production in activated human monocytes by somatostatin. *Neuropeptides.* 30, 443-51.
33. Komorowski J, Stepien H. (1995) Somatostatin stimulates the release of IL-6 from human peripheral blood monocytes in vitro. *Neuropeptides.* 29, 77-81.
34. Colao A, Pivonello R, Lastoria S, Faggiano A, Ferone D, Lombardi G. (2000) Clinical implications of somatostatin-receptor scintigraphy in ophthalmic Graves' disease. *Eur. J Endocrinol.* 143, 35-42.
35. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Mnasour M, Pepine CJ. (1994) Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human smooth muscle cells. A potential treatment for restenosis. *Circulation.* 89, 1511-7.
36. Curtis SB, Chen JC, Winkelaar G, turnbull RG, Hewitt J, Buchan AMJ, Hsiang YN. (2000) Effects of endothelial and adventitial injury on somatostatin receptor expression. *Surgery.* 127, 577-83.
37. Alderton F, Fan TD, Humphrey PPA. (2001) Somatostatin receptor mediated arachidonic acid mobilisation: evidence for partial agonism of synthetic peptides. *Br. J Pharmacol.* 132, 760-6.
38. Chesselet MF, Soghomonian JJ, Salin P. Anatomical localization and regulation of somatostatin gene expression in the basal ganglia and its clinical implications. *Somatostatin and its receptors* (Derleyen: Chadwick DJ, Cardew G.), s. 51-64, Wiley & Sons Ltd, London.
39. Jensen TR. (2000) Editorial: somatostatin receptor-based scintigraphy and antitumor treatment – an expanding vista. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 85, 3507-8.
40. Van Der Lely AJ, Muller AF, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, Lamberts SW. (2000) Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotid and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 86, 478-81.
41. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, Culler MD, Moreau JP, Jaquet P. (2000) BIM- 23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5- selective analog with enhanced efficacy in suppressing GH from octreotid-resistant human GH-secreting adenomas. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 86, 140-5.
42. Lamberts SW, Krenning EP, Klijn JG, Reubi JC. (1990) The clinical use of somatostatin analogs in the treatment of cancer. *Clin. Endocrinol. Metabol.* 4, 29-49.