

Barrett Özofagus Patogenezinde İnflamasyon

Esin KORKUT¹, Ali ÖZDEN²

Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

²Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

Barrett özofagus (BÖ) edinsel metaplazi olup distal özofagusta normal stratifiye skuamoz epitelin komp-let epitel ile yer değiştirmesidir (1). Barrett özofagus özofagus adenokarsinomanın tanımlanmış prekürsörü olması nedeni ile önemli klinik antitedir.

Batı ülkelerinde BÖ prevalansının %1.6-6.8 olduğu tahmin edilmekle birlikte hastaların çoğunun asemptomatik olması doğru sıklığın tahminini zorlaştırmaktadır (2).

Özofagus mukozasının asid reflü ile mukozal zedelenmesi Barrett özofagus gelişiminde ön koşul olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu doğru olsa idi reflü hastalığı olan hastaların çoğu intestinal metaplazi geliştirmeli idi. Asid reflü yanında farklı faktörlerde intestinal metaplazi gelişiminde sorumlu görülmektedir (3, 4).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) toplumun yaklaşık %20'sini etkiler. GÖRH olan hastaların %6-12'si Barrett özofagus geliştirir (5).

Barrett özofagus gelişimi olasılıkla iki basamak halinde ilerlemektedir. Birinci basamak normal skuamoz epitelin kardiyak mukoza olarak adlandırılan basit kolumnar epitele dönüşümüdür. Bu dönüşüm gastrik sıvının skuamoz epitele tekrarlayan reflü epizotları ile oluşan kronik zedelenmesi ile olur. Skuamoz epitelin kardiyak epitele dönüşümü birkaç yıl gibi rölatif hızlı olur iken, ikinci basamak goblet hücreleri içeren intestinal metaplazi olasılıkla 5-10 yıl gibi daha uzun sürede gelişir.

Barrett metaplazisinin uzun süreli asid ve safra reflüsü ilişkili inflamasyonun prove ettiği komplikasyon olduğu bilinmektedir (6). Ancak özofageal inflamasyona yol açan moleküler mekanizma tam anlaşılamamıştır. Son yayınlar inflamatuvar mediatörlere işaret etmektedir. İnflamasyon, metaplazi ve kanser arası ilişkinin açığa kavuşturulması potansiyel terapötik hedefleri gösterecektir.

Birçok dokuda epitelyal metaplazinin patogenezinde inflamasyon sık mekanizmadır (7). Özofajit ve Barrett özofagus inflamatuvar profilini değerlendirmek moleküler mekanizmaya ışık tutacaktır.

Özofajitte proinflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)-1b, IL-8 ve interferon- γ artmıştır (8).

Barrett özofagus metaplazinin proksimal alanlarında IL-1b ve IL-8 önemli derecede artmıştır, IL-10 ise distalde artmış olan anti-inflamatuvar sitokindir (8). IL-4, IL-1b ve IL-8 ise Barrett metaplazi (BM) segmenti boyunca artmıştır. IL-10 seviyeleri özofajitte benzer şekilde yüksektir, ancak IL-4 sadece BM'de yükselmiştir (8).

Barrett metaplazi geliştiğinde inflamatuvar yanıt özofajitte görülen Th1'den Th2'ye baskın şekilde dönüşür (9). Diğer bir Th2 sitokin IL-6 BM'de normal skuamoz özofagus ve intestine göre artmıştır (10). IL-6'nın anti-apoptotik rolü mevcuttur. BM'de sitokin profilinin normal intestinal epitelden farklı olması bu mukozadaki malign potansiyeli açıklayabilir.

Özofageal inflamasyon ve kanser arası ilişki zaman zaman gündeme gelmiş, ancak son deliller inflamatuvar kaskadda santral rol oynayan transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapp B (NFkB) yi işaret etmektedir (11). NFkB CDX 1 ve 2 (caudal type homeobox transcription factors) için integral regülasyon olup BM gelişiminde erken basamaklardır (12).

Siklooksijenaz-2 (COX-2)

İki farklı siklooksijenaz (COX) izoformu mevcuttur: COX-1 ve COX-2. COX-1 birçok dokuda exprese edilirken COX-2 inflamasyona yanıt olarak indüklenir (13). COX-2 asid reflü derecesi ile koreledir (14). COX-2 normal (noninflame) gastrointestinal epitelde salınmaz iken özofajitte, BÖ ve özofagus adenokarsinomada tespit edilir (15). Son deliller spesifik tek nükleotip polimorfizmlerine (single nucleotide polymorphisms-SNP) işaret etmektedir, COX-2 genin regülatuvar bölgelerinde özofagus kanseri için artmış riski ile ilişkili olup, COX-2'nin kansere progresyonuna işaret eder (16,17).

Özofageal inflamasyon ve proneoplastik stimülasyonu azaltmak amacı ile non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımına ilgi duyulmuştur (18). Bu tip ajanların metaplazi gelişimi, metaplazinin displazi ve kansere ilerlemesini önlediğine dair iddialar mevcuttur. İrlanda'dan vaka kontrollü bir çalışmada Aspirin veya NSAİ ilaç al-

mı bildiren vakalarda BÖ gelişimi daha az saptanmıştır (19). Bu sonuçlar hayvan çalışması ile desteklenmiş olup COX-2 inhibitörü ile tedavi edilmiş asid reflülü fare modellerinde özofageal kolumnar epitel riski azaldığı gösterilmiştir (20). Yine vaka kontrollü çalışma ve prospektif kohort çalışmaları da aspirin ve diğer NSAİ ilaçların kullanımı özofageal kanser gelişim riskini azaltmaktadır (21).

Çalışmalar BÖ gelişimi ve displazi ve/veya karsinomaya ilerlemede NSAİ ilaçların koruyucu etkinliklerini desteklemektedir.

SONUÇ

İnflamasyon ve GÖRH'nın, BÖ ve özofageal adenokarsinoma gelişimi arasındaki ilişkisi iyi dökümente edilmiştir. Üretilen inflamatuvar sitokinler normal özofagus, özofajit, BÖ'den adenokarsinomaya kadarki aşamalarda farklı seviyelerdedir. İnflamasyonun anahtar mediatörleri NFkB, CDX geni indüksiyonu ile ilişkilidir. Bu gen BM başlatmada önemli rol oynayabilir. Aynı zamanda epidemiolojik veriler COX-2 inhibitörleri gibi antiinflamatuvar ilaçların özofagus kanseri riskini azalttığına işaret etmektedir. İnflamasyon ve metaplazi arasındaki ilişkinin anlaşılması BÖ terapötik müdahalesi için fırsat sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*140): 2011.
2. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agreus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 129:1825-31, 2005.
3. Eisen, G. M., Sandler, R. S., Murray, S. & Gottfried, M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 92, 27-31 (1997).
4. Chiu, P. W. et al. Esophageal pH exposure and epithelial cell differentiation. *Dis. Esophagus* 22, 596-599 (2009).
5. Falk GW: Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002, 122:1569-1591.
6. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999, 340:825-831.
7. Slack JM: Stem cells in epithelial tissues. *Science (New York, NY)* 2000, 287:1431-1433.
8. Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliott M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ: Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut* 2002, 50:451-459.
9. Moons LM, Kusters JG, Bultman E, Kuipers EJ, van Dekken H, Tra WM, Kleinjan A, Kwekkeboom J, van Vliet AH, Siersema PD: Barrett's esophagus is characterized by a predominantly humoral inflammatory response. *J Pathol* 2005, 207:269-276.
10. Dvorakova K, Payne CM, Ramsey L, Holubec H, Sampliner R, Dominguez J, Dvorak B, Bernstein H, Bernstein C, Prasad A et al.: Increased expression and secretion of interleukin-6 in patients with Barrett's esophagus. *Clin Cancer Res* 2004, 10:2020-28.
11. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan IJ, Kagnoff MF, Karin M: IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004, 118:285-96.
12. Souza RF, Krishnan K, Spechler SJ: Acid, bile, and CDX: the ABCs of making Barrett's metaplasia. *Am J Physiol* 2008, 295:211-18.

13. Dannenberg, A.J. et al. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol.* 2001, 544–551
14. Hamoui N, Peters JH, Schneider S, Uchida K, Yang D, Vallbo¨hmer D, Hagen JA, DeMeester SR, DeMeester TR, Danenberg K et al.: Increased acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease influences cyclooxygenase-2 gene expression in the squamous epithelium of the lower esophagus. *Arch Surg* 2004, 139:712-16.
15. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE: Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia- dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:990-96.
16. Ferguson HR, Wild CP, Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Murray LJ, Watson RG, McGuigan J, Reynolds JV, Hardie LJ: Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17:727-31.
17. Zhang X, Miao X, Tan W, Ning B, Liu Z, Hong Y, Song W, Guo Y, Zhang X, Shen Y et al.: Identification of functional genetic variants in cyclooxygenase-2 and their association with risk of esophageal cancer. *Gastroenterology* 2005, 129:565-76.
18. Kaur BS, Khamnehei N, Iravani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G. 2002. *Gastroenterology*, 2002, 123:60–7.
19. Anderson LA, Johnston BT, Watson RG, et al. *Cancer Res*, 2006;66:4975–82.
20. Oyama K, Fujimura T, Ninomiya I, Miyashita T, Kinami S, Fushida S, Ohta T, Koichi M. *Carcinogenesis*, 2005, 26:565–70.
21. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD, Chow WH, Dubrow R, Ahsan H, Mayne ST, Schoenberg JB, West AB, Rotterdam H, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7:97–102.



**EBU ALİ EL-HÜSEYİN İBN ABDULLAL İBN EL-HASAN İBN ALİ İBN-İ SİNA
(980-1037)**

Ruhsal bir hayal gücü vardır. Bu güç, hastalıkları oluşturabileceği gibi,
var olan rahatsızlıkları da ortadan kaldırabilir.

Beden, ruhsal hayal gücünün emirlerine itaat etmektedir.