

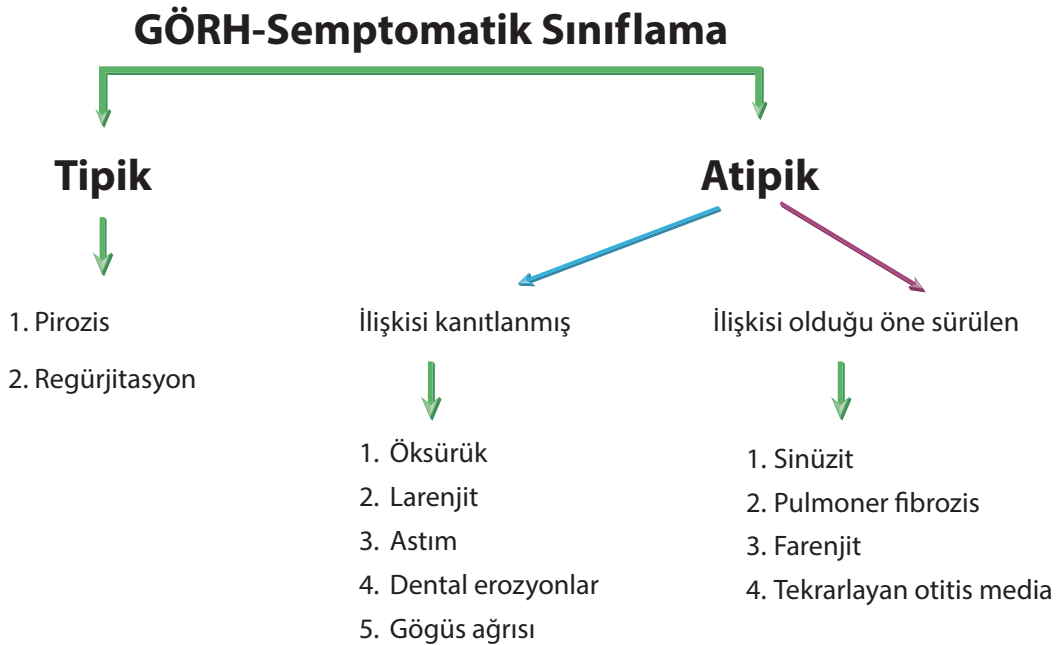
Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Özofageal Permeabilite

Arif Mansur COŞAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

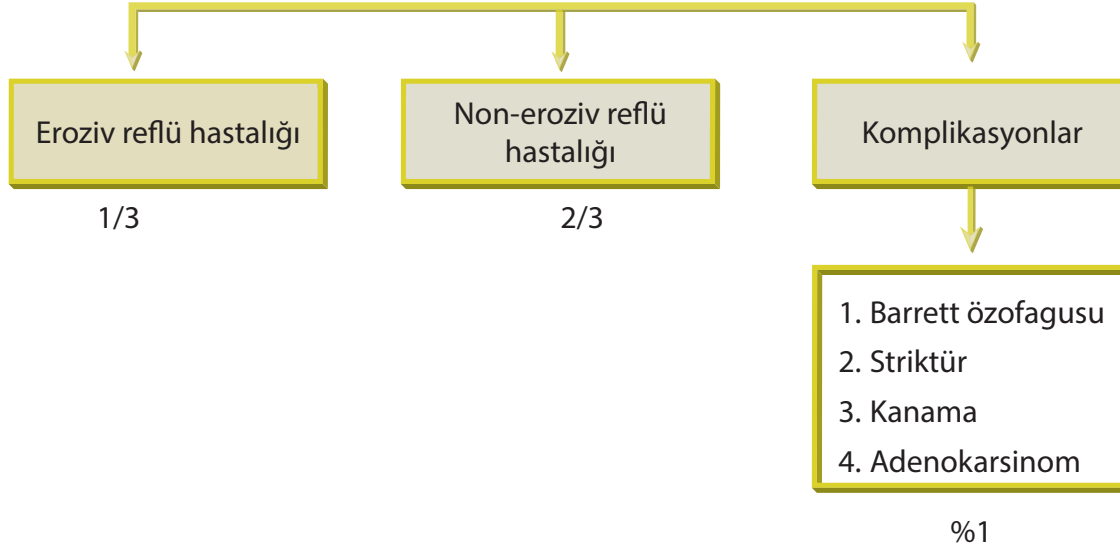
Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH); mide içeriğinin özofagusa geçişi ile oluşan, hastanın yaşam kalitesini bozabilen semptomlar veya bulgular ile karakterize bir hastalıktır. Aynı zamanda özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada giderek daha sık gündeme gelen önemli bir sağlık sorunudur. Tipik (pirozis-regürjitasyon) ve/veya atipik (faringolaringeal, pulmoner, göğüs ağrısı gibi) bulgularla ortaya çıkar (Şekil 1) (Türkiye GÖRH Uzlaşma Toplantısı). GÖRH endoskopik değerlendirmede özofageal erozyonların

(özofajit) varlığı ve yokluğuna göre eroziv veya non-eroziv GÖRH (ERH veya NERH) olarak da sınıflandırılmaktadır. GÖRH vakalarının önemli bir kısmını (2/3) NERH oluşturur (Şekil 2). GÖRH ile ilgili olarak tanı ve tedavi adına pek çok gelişme olmasına rağmen cevap bekleyen sorular hala önemini korumaktadır. NERH'in yaklaşık yarısı proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt vermemektedir. (1) Endoskopik görünür lezyon olmamasına rağmen NERH'in semptomatik olmasının mekanizması da ayrı bir ilgi konusu olmuştur.



Şekil 1. GÖRH semptoma dayalı sınıflama (Türkiye GÖRH Uzlaşma Toplantısı).

GÖRH-Endoskopik Sınıflama



Şekil 2. Endoskopik bulgulara göre GÖRH sınıflaması ve komplikasyonlar (Türkiye GÖRH Uzlaşa Toplantısı).

Özofagus permeabilitesi ile GÖRH arasındaki etiyopatogenez ilişkisi son yıllarda oldukça popüler bir konu olmuştur. Permeabilite; Latince: per (arasından) ve meare (geçirmek), kelimelerinden köken alan ve geçirgenlik anlamında kullanılan bir terimdir. Bir zar/membran ya da katmanın belli maddeleri geçirebilme yeteneği olarak da tanımlanır. Permeabilite kavramı; hücresel, kapiller, intestinal, alveoler, glomerüler ve benzeri düzeydeki pek çok patolojik ve fizyolojik durumda yapı-fonksiyon ilişkisi içinde hayati önem taşır. Glomerüler permeabilitenin artışı da azalması da patolojik bir sonuç doğurur. Aynı şey gastrointestinal kanal için de geçerlidir ve absorpsiyon-sekresyon sürecinin en yoğun olduğu intestinal ve kolonik mukoza epiteli ve devamını oluşturan yapılar bu açıdan özelleşmiştir. Bu absorpsiyon-sekresyon fonksiyonuna ek olarak mukozal bütünlük de bariyer oluşturarak permeabilite dengesine katkı sağlar. “Mukozal bariyer” terimi, 2004 yılında Cummings tarafından iç ortamı luminal çevreden ayıran kompleks yapıyı tanımlamak için önerilmiştir (2). Fiziksel bariyer; vasküler endotel, epitelyal hücre dizisinden oluşan hücresel bileşenler ve mukus tabakasını içerir. Fiziksel bariyerin yanında kimyasal maddeler de bariyer işlevinde yer alır (3).

Gastrointestinal kanalın proksimal kısmını oluşturan özofagusun temel işlevi besinlerin ağızdan mideye iletilmesidir.

Anatomik ve histolojik yapısı da bu fonksiyona uygun olarak düzenlenmiştir. Lüminal ve ekstralüminal olumsuzluklara yönelik savunma mekanizmaları da mevcuttur (Tablo 1) (4,5).

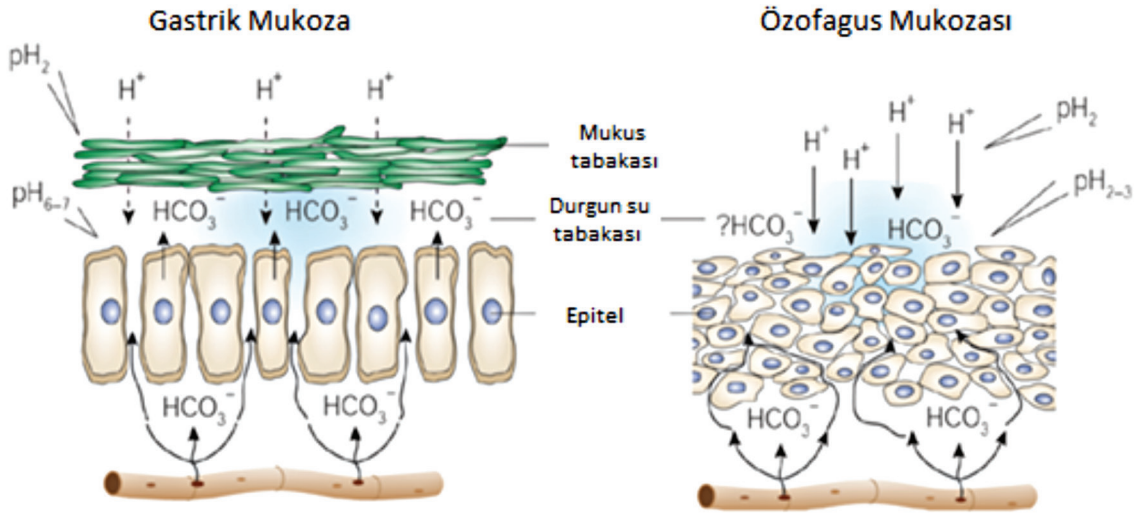
Lüminal olumsuzluklara karşı çok katlı yassı epitel tabakası önemli bir bariyer fonksiyonu görür. Özofagus lümenine yönelik en önemli ve görece sık karşılaşılan olumsuzluk; oral yolla alınan gıda ve benzeri maddelerdeki potansiyel zararlı, kostik maddeler dışında gastrik asit ve pepsin ile safra maruziyetidir.

Gastrik mukoza; epitelyal hücre rejenerasyon kapasitesi, mukus tabakası ve zengin kapiller ağ yapısından sağlanan HCO_3^- gibi koruyucu/savunma mekanizmaları sayesinde gastrik aside karşı dayanıklıdır. Bu yapılar sırası ile epitelyal, preepitelyal ve postepitelyal savunma mekanizmaları olarak da adlandırılmaktadır. Quigley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda gastrik mukozada mukus tabakası altındaki epitel üzerinde pH 6-7 iken; mukus tabakası üzerinde pH 2 olarak ölçülmüştür (Şekil 3) (6-8).

Gastrik ve duodenal epitelde, hidrojen iyonlarının (H^+), epitelin yüzeyi ile temas etmeden önce “mukus-durgun su tabakası-bikarbonat” bariyerini geçmesi gerekir. Pepsinin difüzyonu mukus tarafından engellenirken H^+ difüzyonu engellenemez. Bununla birlikte, H^+ , durgun su tabakasında bulunan bikarbonat iyonları (HCO_3^-) ile nötrale edilebilir.

Tablo 1. Özofagus epiteli savunma mekanizmaları

1) Preepitelyal savunma mekanizmaları <ul style="list-style-type: none">• Mukus tabakası• Durgun su tabakası• Yüzeysel HCO_3^- konsantrasyonu	3) Postepitelyal savunma mekanizmaları <ul style="list-style-type: none">• Kan akımı<ul style="list-style-type: none">o Koruyucu maddelerin taşınması<ul style="list-style-type: none">- O^2- Metabolik besleyici maddeler- HCO_3^-o Zararlı maddelerin uzaklaştırılması<ul style="list-style-type: none">- CO_2- H^+- Metabolik son ürünler- Hücresel debris
2) Epitelyal savunma mekanizmaları <ul style="list-style-type: none">• Fiziksel bariyerler<ul style="list-style-type: none">o Hücre membranıo Hücreler arası bağlantı yapıları<ul style="list-style-type: none">- Sıkı bileşkeler- Hücreler arası lipit veya mürin• Fonksiyonel komponentler<ul style="list-style-type: none">o Asidifikasyona karşı hücresel yanıt<ul style="list-style-type: none">- Hücre içi tampon mekanizmalarıTemel yapı proteinleriHCO_3^-- Epitelyal transport mekanizmaları (Na⁺/H⁺ değiştirici gibi)o Epitelyal rejenerasyon mekanizmaları<ul style="list-style-type: none">o Epitelyal resitütüsyono Hücre replikasyonu	



Şekil 3. Mikroelektrot kullanılarak gastrik ve özofageal mukozada pH ölçümü.

(<http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo15.html>.'den değiştirilerek alınmıştır)

Gastrik ve duodenal epitelin tersine, özofagustaki preepitelyal savunma mekanizmaları zayıf olup mideden reflü yolu ile gelen ve diffüze olan H⁺ iyonlarını tamponlamak için sınırlı bir mukus-HCO₃⁻-bariyerine sahiptir. Yukarıda bahsedilen Quigley ve arkadaşları tarafından mikroelektrot kullanılarak yapılan çalışmada özofagus lümeninde pH 2 ve epitel düzeyinde de pH 2-3 olarak ölçülmüştür (Şekil 3) (7).

Gastrik epitelin aksine özofagus epitelinde (çok katlı non-keratinize yassı epitel) rejenerasyon kapasitesi sadece bazal tabakadaki hücrelerde bulunur. Nitekim GÖRH'in en önemli histopatolojik bulgusu; yüzeysel epitel hasarına cevaben oluşan bazal hücre hiperplazisidir. Yüzeysel epiteldeki harabiyet ancak bazal tabakadaki rejenerasyon hücrelerinin yüzeye ulaşması ile telafi edilebilir ki bu da günler - haftalar ölçeğinde uzun

zaman alır (4). Gastrointestinal epitelin rejenerasyon kabiliyeti ise 24 saat gibi çok daha kısa sürede epitelyal hasarın tamirine imkân verir. Bazal tabakadan rejenerasyonun yüzeye göçünün yetersizliği, etkin mukus tabakasının yokluğu ve HCO₃⁻ tamponlama yeteneğindeki yetersizlikler GÖRH tedavisinde daha uzun süre ve yüksek doz PPI ile gastrik asit sekresyonunun baskılanma gereğini açıklar (4).

Asit dışında gaz ve safra gibi diğer toksik maddeler de basınç etkisi ve kimyasal yolla epitelde hasara ve hücreler arası sıkı bağlantı bileşiklerinin zedelenmesi ve hücreler arası boşluğun dilate olmasına (dilation of the intercellular spaces: DIS/ dilate hücreler arası boşluk: DHB), böylece permeabilitenin artmasına, sonuçta irritant etkinin epitelin iç tabakalarına ve o düzeyde bulunan sinir uçlarına ulaşmasına yol açar. Zayıf asit - safra içeren solüsyonlara maruz kalmış kişilerde artmış özofageal DHB varlığının heartburna neden olduğu gösterilmiştir (9).

İnvitro çalışmalarda, özofagus epitelinin asit maruziyeti sonucu; ışık mikroskopisi ile tespit edilemeyen ancak elektron mikroskopisi ile gözlenebilen DHB oluştuğu ve GÖRH tedavisi için kullanılan PPI'leri ile genellikle kaybolduğu gösterilmiştir (1).

Yine NERH'ında görülen substernal yanma şikayetinde, DHB'lerin duyuusal sinir sonlanmalarının reflü olan asit ve safraya duyarlılığını arttırmasının rolü olduğu gösterilmiştir. (1, 10) Yapılan çalışmalarda akut stres durumlarında da özofagus mukozasındaki hücrelerarası boşluğun genişlediği ve permeabilitesinin arttığı gösterilmiş olup bu mekanizmanın stres anında hissedilen substernal yanma semptomunu açıklayabileceği belirtilmiştir (1,11).

Özellikle NERH olanlarda, PPI'lerine cevapsızlık ve patogeneze özofageal mukozanın bütünlüğünün bozulması (*permeabilite artışı, mukozal rezistansın bozulması ve DHB varlığı*) ile zararlı uyarılara karşı özofagus hassasiyetinin daha da arttığı gösterilmesi potansiyel tedavi hedeflerini ortaya çıkarmıştır.

Cerrahi ve endoskopik teknikler dışında; özofagus aşırı duyarlılığının modülasyonu bu alanda çalışılan potansiyel tedavi hedefidir. Trisiklik antidepressanlar, trazodon ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri halen bu amaçla kullanılmaktadır. Özofagus aşırı duyarlılığında DHB gelişiminin de önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Epitel hücreleri ve duyu sinirleri tarafından eksprese edilen seçici olmayan bir katyon

kanalı olan *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1), sağlıklı özofagus mukozasında bulunur; ancak ERH ve NERH olanlarda upregülasyonu söz konusudur (12). TRPV-1 gibi asit-algılayan iyon kanallarının sinir liflerinde upregülasyonunun gösterilmesi; yakın zamanda bildirilen kavramsal çalışmaların kanıtı olarak AZD1386 gibi TRPV-1 reseptör antagonistlerinin geliştirilmesini sağladı (13). Sağlıklı insanlarda AZD1386 özofagus ve ciltte sıcaklık ve ağrı hissi eşiklerini artırdı ve iyi tolere edildi (14).

Özofageal mukozada DHB varlığı, mukozal hasar markırı olarak kabul edilmektedir. NERH olanlarda anormal özofageal asit maruziyeti olsun ya da olmasın DHB tespit edilmiştir. Bu durum heartburn hissine yol açabilen kemosenitiv no-siseptörlerin aktiveleştirilebileceği hücrelerarası boşluk kısmına reflü materyalinin difüzyonunu mümkün kılmaktadır (10,15,16). PPI ile başarılı NERH tedavisi genellikle DHB rezolüsyonu ile sonuçlanır. Tersine PPI tedavisine rağmen semptomatik kalan hastalarda ise DHB sebat eder bulunmuştur (17,18). Bu nedenle her ne kadar yeterli veri olmasa da özofageal mukozal permeabilitenin azaltılması tedavi hedefi olarak görülebilir. Henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı olmasa da gastrik epitel bariyerini artıran ve bir aminoasit derivativesi olan Rebamipide'in PPI (lansoprazole) ile kombinasyonunun, GÖRH olanlarda semptom rekürrensini önlemede tek başına PPI'dan daha üstün olduğu az sayıda hasta içeren bir çalışmada gösterilmiştir (19,20).

Bir başka çalışmada da daha önce irritabl barsak sendromu (İBS) tedavisinde de kullanılan Tageserod etken maddesinin domuz özofagusundaki submukozal bezlerde HCO₃⁻ sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (21). Bu etken maddenin insanlarda, tükürükteki pek çok koruyucu faktörün [özofageal epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi] sekresyonunu anlamlı olarak artırdığı da gösterilmiştir (22).

Sonuç olarak; özellikle NERH olanlarda önemli oranlarda görülen PPI tedavisine cevapsızlık durumu GÖRH için yeni tedavi alternatiflerini zorunlu kılmaktadır. Bu konuda alternatif tedavi hedefleri içinde özofagus permeabilitesi üzerine yapılacak çalışmalar ümit vericidir. Özofagus permeabilitesindeki artış, bunun sonucu olarak DHB gelişimi ve semptomlar ile hastalık progresyonu arasındaki ilişki GÖRH patogenezi konusunda; DHB rezolüsyonu ve permeabilitenin restorasyonu ile semptomların düzelmesi ise tedavi konusunda hedefe yaklaşmayı sağlayacak gelişmeler olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Eminler AT, Savaş AY, Usulan Mİ, Koksak AŞ, Parlak P. Gastroözofageal Reflü Hastalığı Patogenezinde Özofageal Mukozal Bütünlük ve Dilate Hücrelerarası Boşluklar. *Güncel Gastroenteroloji* 19/1: 2015 :21-25.
2. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, Gibson GR, Guarner F, Isolauri E, Pannemans D, Shortt C, Tuijtelaars S, Watzl B: PASSCLAIM—gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2004;43(Suppl 2):II/118–173.
3. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability—A new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;18:14:189
4. Bor S. Gastroözofageal reflü sendromu etyopatogenezinde özofagus epitel direncinin önemi. *Güncel Gastroenteroloji* 1/2 1997, 171-83.
5. Tobey NA. How does the esophageal epithelium maintain its integrity. *Digestion.* 1995;56 Suppl 1:45-50.
6. <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo15.html>.
7. Quigley EMM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining the human gastric and duodenal mucosa in vivo—studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1987; 92:1876.
8. Orlando RC. Esophageal epithelial defense against acid injury. *J Clin Gastroenterol* 1991;13 (Suppl 2):S1-5,
9. Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner PB Jr. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005;50:81-85.
10. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in non erosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543–8.
11. Farre R, De Vos R, Geboes K, Verbeke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, Blondeau K, Tack J, Sifrim D. Critical role of stress in increased esophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.* 2007; 56(9):1191-7.
12. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut.* 2008;57(5):674-83
13. Krarup AL, Ny L, Astrand M, Bajor A, Hvid-Jensen F, Hansen MB, Simrén M, Funch-Jensen P, Drewes AM. Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain.. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1113-22
14. Zerbib F, Simon M. Novel Therapeutics for Gastro–Esophageal Reflux Symptoms. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012 ;5(5):533-41
15. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology.* 2005; 128(3), 771–778.
16. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(4), 1021–1028.
17. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100 (3), 537–542.
18. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(5), 844–850.
19. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 18(Suppl. 1), 55–62.
20. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(12), 3393–3398.
21. Abdounour-Nakhoul S, Tobey NA, Nakhoul NL, Wheeler SA, Vanegas X, Orlando RC. The effect of tegaserod on esophageal submucosal glands bicarbonate and mucin secretion. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(9), 2366–2372.
22. Majewski M, Jaworski T, Sarosiek I et al. Significant enhancement of esophageal pre-epithelial defense by tegaserod: implications for an esophagoprotective effect. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5(4), 430–438.



MARTIN LUTHER KING
(1929-1968)

Zaman, doğru olanı yapmak için daima doğrudur.