

Üst GIS'de Metaplazi-Displazi-Neoplazi Kavramı

Pelin TANIR YAYLA, Berna SAVAŞ, Arzu ENSARI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

METAPLAZİ

Geri dönüşümlü bir adaptasyon mekanizması olan metaplazi, bir hücre tipinin yerini başka bir hücre tipinin alması şeklinde tanımlanabilir. Hücrelerde meydana gelen hasar sonucunda salgılanan çeşitli faktörler (sitokinler, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks komponentleri gibi) kök hücre diferansiyasyonunu uyararak kök hücrelerinin yeniden programlanıp bu hasarlı hücrenin yerini almasına neden olurlar. Gastrointestinal sistemde metaplazi en sık özofagus, mide ve duodenumda görülmektedir (1).

DİSPLAZİ

Displazi (intraepitelial neoplazi=İEN) hücrenin üniformitesinde, hücre gruplarının arkitektürel oryantasyonunda bozulma ve lamina propria içine invazyon yapmadan epitelde ortaya çıkan preneoplazik değişiklik olarak tanımlanmaktadır (2). Bir başka deyişle gastrointestinal sistemde displazi ya da İEN, adenokarsinom prekürsörü olduğu düşünülen, bazal membran invazyonu olmaksızın glandüler epitelde görülen neoplastik değişikliklerle karakterli premalign lezyonları tanımlamak için kullanılan morfolojik terimlerdir.

ÖZOFAGUS

Kronik gastroözofajial reflü (GER) sonucunda reflü içeriğindeki agresif faktörler ile özofagusun defansif faktörleri arasında dengesizlik özofajit gelişimi ile sonuçlanmaktadır (3). Reflünün devam etmesi

metaplazi, displazi ve hatta invaziv karsinoma kadar neden olabilecek mekanizmaları tetikleyebilmektedir. GER'e bağlı olarak oluşan kronik irritasyon sonucunda çok katlı yassı epitel ile döşeli özofagus mukozasının yerini goblet hücresi bulandıran, asite karşı daha dirençli ve daha hızlı rejenerasyon yeteneği olan kolumnar mukoza almaktadır. Daha sonra ayrıntılanarak anlatılacak olan özofagusda gelişen bu metaplazi "Barrett Özofagusu" adlandırılmaktadır.

Özofagusda Metaplazi Gelişiminde Önemli Rolü Bulunan Defansif ve Agresif Faktörler:

1. Defansif Faktörler: İlk bariyer özofagus mukozasının epitel hücreleri ve bunlar arasındaki intersellüler bağlantılardır. Özofagus alt sfinkter (LES) fonksiyonunun tam olması ve özofajial klirensin, yani asidin özofagusdan temizlenmesi, asidin özofagus lümeninde kalma zamanını azaltmaktadır. Mukus-bikarbonat tabakası preepitelyal bir diğer defansif faktördür. Tükürük bezlerinden ve özofajial bezlerden salgılanan mukus, PGE2 sekresyonu ile artmaktadır. Kan akımı ise postepitelyal defansif faktör olarak bilinmektedir (3).

2. Agresif Faktörler:

a. Asid Etkisi: Özofagus lümenindeki asit miktarı artınca (pH>2) intersellüler bağlantılarda hasar oluşur ve bunun sonucunda H⁺ iyonları hücreye girer. H⁺ iyonlarının hücre içine girişinin Na⁺'dan bağımsız olarak Cl⁻/HCO₃ pompası ile gerçekleştiği düşünülmektedir. H⁺ iyonu hücre hacim

regülasyonunu etkileyerek hücrenin ölümüne, nekroza neden olur. Hücre ölümünün geniş alanlarda gerçekleşmesi ülserasyon ile sonuçlanır. H⁺ iyonunun ayrıca, K kanalları ve Na/K ATPaz pompasını inhibe ederek hücre hacmini ve membran elektrik potansiyelini bozarak da hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (4).

b. Pepsin Etkisi: Pepsin, asidik pH'da (0.6-2.5) etkili olan güçlü bir sindirim enzimidir. Özofageal mukozaya ile temas sonucunda intersellüler bağlantıları etkiler, hücreyi H⁺ iyonlarına geçirgen hale getirir ve yüzey epitelinin dökülmesine neden olur (5).

c. Pankreatik Enzimlerin Etkisi: Tripsin normalde gastrik sıvıdaki düşük pH'da etkili olmayan bir pankreatik enzimdir, ancak alkalik pH'da intersellüler aralıkları etkileyerek yüzey epitelinin dökülmesine neden olur ve sonuçta özofageal mukozaya hasarlanır (6).

Lizolesitin ise safradaki lesitin pankreatik fosfolipaz A ile hidrolizi sonucu oluşur. Asidik pH'da, çok net olmasa da, yüzey epitelinin dökülmesine neden olarak özofageal mukozaya hasar verir (6).

d. Safra Tuzlarının Etkisi: Asidik pH'da konjuge safra tuzları ile asit sinerjistik etki yapar. pH 7'de konjuge safra tuzları minimal hasar yaparken, unkonjuge safra tuzları ile tripsin sinerjistik etki gösterir (7). Safra tuzları özofageal mukozaya ile temas edince hücrelerin H⁺ iyonlarına geçirgenliğini ve deterjan etkisi ile lipid membranların çözünürlüğünü artırır. Bunların sonucunda membran yapısı, sellüler fonksiyonlar bozulur ve hücre hasar oluşur (3).

Son zamanlarda safra asitlerinin, nükleer reseptörlerden olan transkripsiyonel faktörler için fizyolojik ligandları olduğu gösterilmiştir. FXR (farnesoid X receptor) ve SXR/PXR (steroid and xenobiotic receptor/pregnen X receptor) gibi transkripsiyonel faktörler safra asitleri ile uyanıldığında gen ekspresyon aktivasyonu olur ve özofageal hücre fenotip modifikasyonu gerçekleşir (8). Diğer bazı çalışmalar ile safra asitlerinin, GPCR (G protein-coupled receptor)'nın membran tipine bağlanarak intrasellüler fosforilasyon kaskadını başlattığı gösterilmiştir (8).

Barrett Özofagusu

Histolojik olarak çok katlı yassı epitel ile döşeli özofagus mukozasının yerini, goblet hücresi bulunduran metaplazik kolumnar epitelin alması Barrett Özofagusu (BE) tanımlanmaktadır. Bu metaplastik epitelde genellikle DNA'da hasar da bulunmaktadır (3).

Kronik GER sonucunda ortaya çıkan metaplazinin gelişimine reflü içeriğindeki hangi maddenin neden olduğu tam olarak bilinmemekte (1), asit reflüsü önlenmesi durumunda BE'nin gerilediği ve skuamöz epitelin yenilenebildiği bilinmektedir (1).

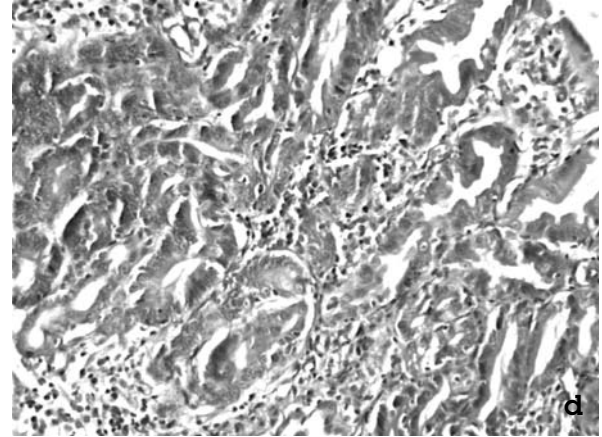
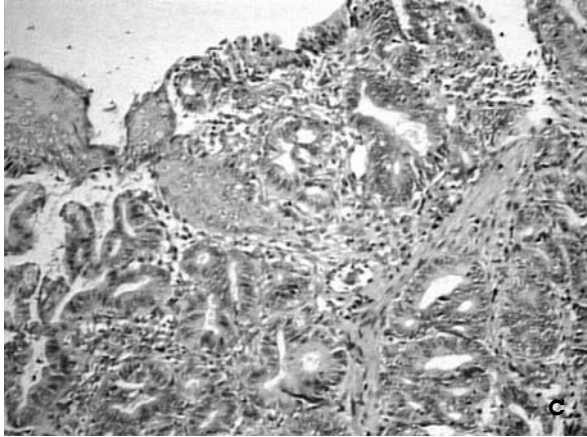
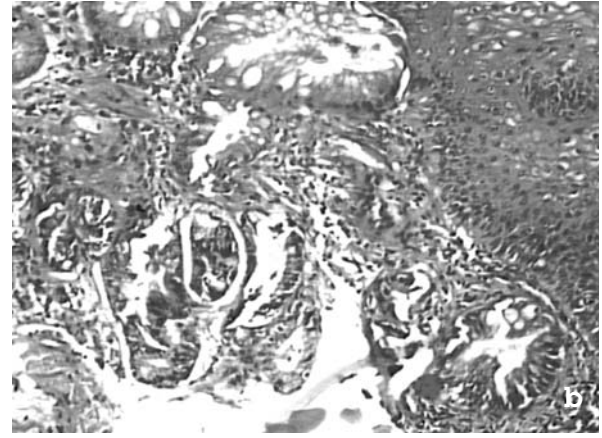
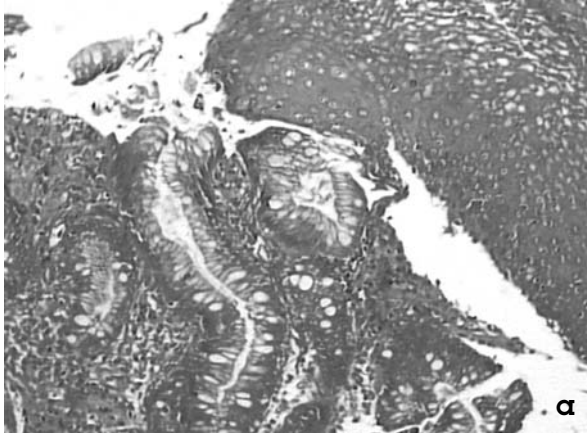
BE hastalarında bozulmuş EGF sekresyonu, artmış TGF α ya da EGF/TGF α reseptör ekspresyonu ve artmış TGF β 1 ekspresyonunun olduğu bilinmektedir. Büyüme faktörlerindeki artış hücre proliferasyonuna neden olmakta, bu da metaplazi gelişimini tetiklemektedir (9).

Histolojik olarak BE tanısı için mutlaka intestinal metaplazi, yani goblet hücresi bulunduran kolumnar mukozaya görülmelidir. Ancak BE tanısının verilebilmesi için endoskopik özellikler, biyopsinin özofagusdan alındığı yerin mutlaka bilinmesi gereklidir. Anatomik olarak mide ve özofagus gastroözofageal bileşke (GEJ) ile müküler seviyede birleşmektedir. Mukozal bileşke ise GEJ'den farklı olan skuamokolumnar bileşkedir (SCJ- Z line). Normalde GEJ ve SCJ aynı seviyede bulunabilmekle birlikte, bireyler arasında görülen farklılıklar göz önüne alındığında SCJ'nın 2 cm. ye kadar GEJ'nin üzerinde olması normal kabul edilmektedir. SCJ'nın GEJ'nin 3 cm. ve üzerinde bir mesafede bulunması endoskopik olarak BE olarak kabul edilememektedir. BE tanısı için endoskopik olarak lezyon lokalizasyonunun belirlenmesi, heterojen özellikte bir lezyon olması nedeniyle yeterli sayıda biyopsi örneğinin alınması ve mutlaka klinikopatolojik korelasyonun olması gerekmektedir.

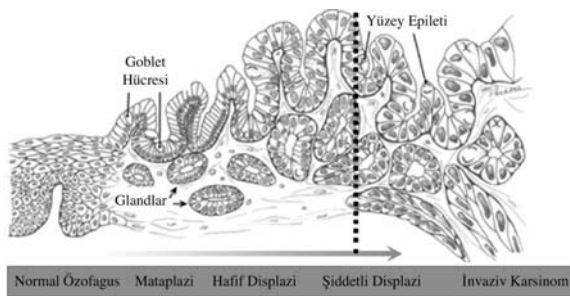
Son yıllarda BE zeminde adenokarsinom gelişme insidansında dikkat çekici bir artış bildirilmektedir. BE zemininde adenokarsinom multipl basamaklardan geçerek gelişmektedir (Şekil 1). Metaplaziden adenokarsinoma geçişte ara basamak displazidir (Şekil 2). BE tanısı olan hastaların karsinom gelişme riski açısından takibi ve artan displazi derecelerine göre uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi gerekmektedir.

MİDE

Midede mukozal defansif faktörler ile agresif faktörler arasındaki dengesizlik sonucunda kronik gastrit gelişir. Kronik gastrite neden olan etkenler devamlılık gösterirse metaplazi, displazi ve sonunda kanser gelişimi olabilir (1). Midede en sık görülen metaplazi tipi intestinal metaplazidir. Bunun dışında nadir olarak pilorik, pankreatik ve 'ciliated' metaplazi gelişebilir.



Şekil 1. **a.** İntestinal metaplazi gösteren skuamokolumnar mukozası, BE (H&E, X200), **b.** Hafif şiddette displazi bulgularını içeren Barrett mukozası (H&E, X200), **c.** Barrett mukozasında şiddetli displazi (H&E, X200), **d.** BE zemininde gelişmiş erken adenokarsinom (H&E, X200)



Şekil 2. BE'da metaplazi, displazi, karsinom sekansı

İntestinal metaplazi, foveolar ya da glandular epitelin yerini intestinal epitelin almasıdır. Komplet tip ya da ince barsak tipi metaplazide, normal ince barsak mukozasına benzer, enterosit ve goblet hücreleri içeren mikrovilluslu fırçamsı kenar bulunur. İnkomplet tip ya da kolonik tip metaplazide,

kalın barsak epiteline benzer, mukus damlacıkları içeren kolumnar epitel, enterositlerin yerini almıştır. İyi gelişmiş fırçamsı kenar bulunmaz (10).

a. Defansif Faktörler: Midede ilk bariyer mukus tabakasıdır. İyon difüzyonuna karşı mukozal bariyer ve bikarbonat ile fosfolipidler de defansif faktörlerdir. PG'ler mukus sekresyonunda artış sağlayarak ve EGF hücre yenilenmesinde etkili olarak koruma sağlar. Gastrik sekresyonu inhibe eden intrinsik mekanizmalar ve lokal mukozal kan akımı da defansif faktörlerdendir.

b. Agresif Faktörler: Pepsin, NSAİİ'ler, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ve serbest radikaller kronik gastrit oluşumunda etkilidir.

H. pylori İnfeksiyonu: *H. pylori* gastrik epitel hücrelerine tutunmuş olarak ya da mukus tabakasının kenarında görülür. Epitel hücrelerine tutunarak

lipaz ve proteaz gibi bakteriel enzimler ile mukus tabakasını parçalar. Ayrıca üreaz enzimi ile amonyak ortaya çıkararak epitel hücrelerini etkiler. Vakulize edici toksini (Vac A) ve Cag A (cytotoxin-associated gene) toksik proteini ile gastrik mukus hücrelerinde mukus sekresyonunu azaltarak ve gastrik epitel üreye geçirgen hale getirerek epitel hücrelerini etkiler (11).

H. pylori, epitel hücrelerindeki normal apoptotik patemi bozabilir. Epitel hücrelerinin oksidatif hasara daha duyarlı hale gelmesine neden olabilir ve oksijen radikallerini temizleyen enzimleri azaltabilir (12).

H. pylori'nin gastrik epitel hücrelerine tutunması ile inflamatuvar cevap mediatörlerinin upregülasyonu (IL8 gibi), sitoskeletal yeniden yapılanma, konak proteinlerinin tirozin fosforilasyonu, NF-kappa β aktivasyonu ve MAP kinaz ailesi üyelerinin fosforilasyonu gerçekleşir (13, 14).

Gastrik epitel hücreleri *H. pylori* ile hasarlandığında aktive hale gelir, sitokinler salgılanır (TNF α , İnterferon γ , IL 1, 6, 8). Bu sitokinler inflamatuvar ve immün prosesi aktive eder ve akut inflamatuvar infiltrasyon (nötrofilik PMNL) meydana gelir (13).

H. pylori'nin yağ asidi (cis 9, 10-methylene-octadecanoic acid) parietal hücre membranı apikal yüzünün bütünlüğünü bozarak sitoskeletal hasar gelişimine neden olur. Bu da sekretuar kanaldan asidin tekrar parietal hücre içine difüzyonuna ve dolayısıyla asit sekresyonunun gerçekleşmemesine neden olur. Bunun sonucunda da apikal hücre membranında mikrolezyonlar oluşur.

H. pylori MAP kinaz ailesinin aktivasyonuna da neden olmaktadır. 'Extracellular signal-regulated kinases (ERK)', 'c-Jun N-terminal kinases (JNK)' ve 'P38 MAP kinases' hücre sinyal proteinleri olan MAP kinaz ailesinin 3 ana grubu olarak bilinmektedir. Bu proteinler ekstrasellüler stimuluslarla aktive olurlar ve sinyalleri hücre yüzeyinden nükleusa taşıyarak gen ekspresyonunu regüle ederler (14, 15).

CagA+ *H. pylori*, gastrik epitel hücrelerine tutununca CagA proteini salgılar. Bu protein fosforile olunca aktif hale gelir ve konak hücrede büyüme faktörü benzeri cevap oluşturur (14, 16).

H. pylori aynı zamanda ERK yolunu da aktive eder. Fosforile olan CagA proteini ERK'ı fosforile ederek bu proteinin aktive olmasını sağlar. ERK, bir transkripsiyon faktörü olan ELK-1'i fosforile ederek aktif hale getirir. Fosfatlanmış ELK-1, c-fos

transkripsiyonunu indükler ve c-fos, c-jun ile birleşerek AP-1 kompleksini aktif hale getirir. Bu kompleks siklin D1 proteinini artırarak gastrik hücrelerde hiperproliferasyon oluşmasına neden olur (17).

H. pylori'nin bir diğer proteini olan HspB ile CagA proteini gastrik hücrede koeksprese olduklarında, hücre siklusunda S/G2-M fazını artırır. Aynı zamanda Siklin D3'ü ve Retinoblastom gen ürünlerini de artırarak, E2F1 transkripsiyon faktörünün serbestleşmesini sağlar ve hücre siklusunda G1/S fazı için gerekli genlerin transkripsiyonu sağlanmış olur. Tüm bunların sonucunda hücre siklus proliferasyonu indüklenir.

Makrofağlardan ortaya çıkan nitrik oksit (NO) antimikrobiyaldir ve doğal immünitenin önemli bir parçasıdır. Ancak epitelyal hücrelerden açığa çıkan NO karsinojendir. *H. pylori* gastritinde, konak mikroorganizmayı eradike etmek için NO'li inflamatuvar cevap oluşturur, ancak bu cevap persistan olup kronikleşirse displazinin ortaya çıkmasına ve hatta karsinom gelişimine yol açabilir. *H. pylori* enfeksiyonunda monosit ve nötrofillerden salgılanan NO, DNA deaminasyonuna, yani gastrik kök hücre mutasyonuna yol açar. Bu mutasyon sonucu intestinal metaplazi gelişir.

Gastrik karsinomada artmış 8-hidroksideoksiguanosin (8-OHdG) seviyeleri gösterilmiştir. *H. pylori* enfeksiyonu oksidatif DNA hasarına yol açan en önemli faktördür. Bu da 8-OHdG seviyeleri ile ilişkilidir. Bu hasar, özellikle atrofi ve yaygın intestinal metaplazi ile birlikte olunca, prekanseröz mukozal değişikliklerin nedeni olabileceği düşünülmektedir (17, 18).

Bunların sonucunda *H. pylori*, gastrik epitel hücrelerinde mitojenik sinyalleri ve protoonkogen ekspresyonunu indükler. Persistan gastritten başlayarak, gastrik atrofiye, intestinal metaplaziye ve neoplaziye kadar uzanan patolojilere neden olabilir.

DUODENUM

Gastrik asit ve pepsin gibi agresif faktörler ile, mukus ve duodenal bikarbonat gibi defansif faktörler arasındaki dengesizlik sonucu duodenum hasarı gelişir.

Mukozal asidifikasyon, PGE2, CO2 basıncında artış ($H + HCO_3 \rightarrow pCO_2$), plazma motilin seviyesinde artış, kolinerjik aktivasyon, beslenme ve anti-ülser ajanlar ile mukozal-protektif ajanlar duodenum bikarbonat sekresyonunu arttıran etkenler olarak kabul edilmektedir (19).

Mukoza defansının ilk basamağını glikoproteinlerden oluşan mukus tabakasıdır. Araşidonat, mukus tabakasının koruyucu özelliğini arttıran fosfolipidden zengin mukus glikoproteini oluşmasını sağlar (19). Duodenum lümenindeki H⁺ iyon miktarı arttığında, buna cevap olarak kapsaisin duyarlı sinir lifleri uyarılır, CGRP artar, NO, PG ve pCO₂ artışı olur. Bunların sonucunda da mukus-bikarbonat sekresyonu artar (19).

Sonuç olarak *H. pylori* ve asit gibi agresif faktörler ile duodenum mukozasında gerçekleşen kronik inflamasyon, gastrik metaplazi oluşmasına neden olur. *H. pylori* eradikasyonu yapılsa alkali sekres-

yon artar, mukoza yenilenir ve gastrik metaplazi geriler.

YORUM

GIS'de özofagustan başlayarak mide ve duodenumu da içine alan metaplazi-displazi-neoplazi kavramı değerlendirilirken etyopatogenetik faktörlerin bilinmesi bu sürecin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Bir hücre adaptasyon yanıtı olan metaplazi ile başlayan süreç, etyopatogenetik faktörler nedeniyle tümüyle organizma aleyhine işleyen neoplastik sürece dönüşebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fenoglio-Preiser CM. Gastrointestinal pathology. An atlas and text. In Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO, Editors. 2nd Ed. Philadelphia. Lippincott-Raven 1998; 50-5, 194-6, 334-8.
2. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of digestive system. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000.
3. Guillem PG. How to make a Barrett Esophagus: Pathophysiology of Columnar Metaplasia of the Esophagus. Digestive Diseases and Sciences 2005; 50: 415-24.
4. Khalbuss WE, Marousis CG, Subramanyam M, Orlando RC: Effect of HCL on transmembrane potentials and intracellular pH in rabbit esophageal epithelium. Gastroenterology 1995; 108: 662-72.
5. Safaie-Shirazi S: Effect of pepsin on ionic permeability of canine esophageal mucosa. J Surg Res 22: 5-8, 1977.
6. Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. Surgery 1980; 87: 280-5.
7. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW: Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. Surgery 92: 276-84, 1982.
8. Goodwin B, Gauthier KC, Umetani M, et al. Identification of bile acid precursors as endogenous ligands for the nuclear xenobiotic pregnane X receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 223-8.
9. Filipe MI, Jankowski J: Growth factors and oncogenes in Barrett's oesophagus and gastric metaplasia. Endoscopy 1993; 25: 637-41.
10. Smith VC, Genta RM: Role of *Helicobacter pylori* Gastritis in Gastric Atrophy, İntestinal Metaplasia, and Gastric Neoplasia. Microsc. Res. Tech. 2000; 48: 313-20.
11. Blaser MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(Suppl 1): 73-7.
12. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. Gut 1996; 38: 498-501.
13. Crabtree J.E., Wyatt J.I., Trejdosiewicz L.K., et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. J. Clin. Pathol. 1994; 47: 61-6.
14. Keates S, Keates A.C., Warny M., et al. Differential Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases in AGS Gastric Epithelial Cells by *cag+* and *cag-* *Helicobacter pylori*. J. Immunol. 1999; 163: 5552-9.
15. J. Han, J.D. Lee, L. Bibbs, et al. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. Science 1994; 265: 808-11.
16. De Luca A., Baldi A., Russo P., et al. Co-expression of *Helicobacter pylori*'s proteins CagA and HspB induces cell proliferation in AGS gastric epithelial cells, independently from the bacterial infection. Cancer Res. 2003; 63: 6350-6.
17. De Luca A, Iaquinto G: *Helicobacter pylori* and gastric diseases: a dangerous association. Cancer Lett. 2004; 213: 1-10.
18. M. Jaiswal, N.F. LaRusso, G.J. Gores, Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 281: G626-G634.
19. Konturek P.C., Konturek S.J., Hahn E.G., Duodenal alkaline secretion: its mechanisms and role in mucosal protection against gastric acid. Digestive and Disease 2004; 36: 505-12.