

Gastroözofageal Reflü Hastalığı Patogenezinde Özofageal Mukozal Bütünlük ve Dilate Hücrelerarası Boşluklar

Ahmet Tarık EMİNLER¹, Ayla Yıldız SAVAŞ², Mustafa İhsan USLAN¹, Aydın Şeref KÖKSAL¹, Erkan PARLAK¹

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

Balıkesir Devlet Hastanesi ²Gastroenteroloji Bölümü, Balıkesir

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), tüm dünya nüfusunu ilgilendiren ve hayat kalitesi üzerine direkt negatif etkili hastalıklardan birisidir. Özellikle proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinin yaygınlaşması sonucunda tedavisi ile ilgili önemli başarılar gelişmeler olmasına rağmen hastalık prevalansı artış göstermektedir. GÖRH üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen teknolojik gelişmeler sonucunda artık “hiatal herni” ve “özofajit” gibi klasik ve şüphesiz bazen yanlış terminolojiler yerini daha detaylı sınıflamalara bırakmaktadır. Aynı zamanda bu gelişmeler ışığında tedaviye dirençli hastalardaki problem daha anlaşılabilir hale gelmiştir. Özellikle non-eroziv reflü hastalarında (NERH) görülebilen tedaviye yanıtızlık ve direnç GÖRH'nin %20-30'luk kısmını oluşturmaktadır. Uzun süreli PPI kullanımı ihtiyacı olan bu hastalardaki olası ilaç yan etkilerinin farkındalığındaki artış ve olası Barrett özofagus ve özofagus adenokanser riski nedeniyle bu hastalığın patofizyolojisini anlama konusunda yapılan çalışmalar son dönemde daha çok ilgi çekmeye başlamıştır (1).

Özofagus Epitel Yapısı

Özofagus epiteli başta asit ve pepsin olmak üzere birkaç adet zararlı madde ile sürekli temas halindedir. Normal şartlarda özofagus defans mekanizmaları özofagus epitelini bu zararlı maddelerin ciddi hasarından korumaktadır. Bu defans mekanizmaları;

- Lümen içi asit klerensi
- Mukus tabakası
- Çok katlı skuamöz epitel
- Asit transport mekanizmaları
- Sürekli kan akımı
- Çeşitli sitokin-iletili rejenerasyon süreçleri olarak sayılabilir.

Bu faktörler içerisinde en önemlisi olarak düzgün non-keratize çok katlı skuamöz yassı özofagus epitel üzerinde durulmaktadır. Bu çok katlı yassı epitelin üç katmanı mevcuttur;

1. Stratum corneum: En üstte yer alır. 5-10 katlı düz hücrelerden oluşmakta olup, hücrelerin bir kısmı ölü hücrelerdir.

2. Stratum spinosum: Orta tabakada yer alır. 5-12 katlı olup, aktif taşıyıcı hücrelerden oluşur.

3. Stratum basalis (Germinativum): En alt tabakadadır. Aktif proliferasyon yeteneğine sahip hücrelerden oluşur (2).

En yüzeyel katmanda yer alan stratum corneum tabakalarında yer alan hücreler, ilk defans mekanizması olarak görev yapan permeabilite bariyerini oluştururlar (3). Bu permeabilite bariyeri apikal hücre membranları ve apikal bileşke komplekslerinden oluşmakta olup, bu bariyer luminal asidin direkt olarak hücreler içine veya hücreler arası boşluğa diffüzyonunu engellemektedir (4).

Apikal Bileşke Kompleksleri

Hücre membranları hidrofobiktir ve intakt bir membrandan, sodyum kanallarının da katkısı ile, asidik materyal diffüze olamaz. Özofagus epitelini diğer gastrointestinal epitelden ayıran en önemli özelliklerinden olan “sıkı” epitelde yer alan hücreler arasında oluşan apikal bileşke kompleksleri ise lümendeki iyon ve moleküllerin dokuya geçişlerini engelleyecek şekilde sağlam ve kuvvetli bir bağ oluştururlar. Bu kompleksler; sıkı bileşkeler, bağlı bileşkeler ve hücreler arasındaki bu bileşkelere doğru iyon diffüzyon hızını sınırlayan hücre içi ve dışı alanlardaki desmozomal cadherinlerden oluşan desmozomlardan oluşur (5). Sıkı bileşkeler okludin ve kludinler (özellikle claudin1 ve claudin4); bağlı bileşkeler ise büyük oranda E-cadherin proteinlerinden oluşur. Bu kompleksler hücrelerarası boşlukları kapatarak hücreleri birbirine bağlarlar. Desmozomlar ise bu görevleri yanında hücrelerarası boşlukta hücre sel, protein veya iyon transportunda görev almaktadır (6).

Hücreler arasındaki bu adezyon proteinleri özofagus epitelinin bütünlüğünün korunmasında görev almaktadırlar. Bu proteinlerin dağılımı ve özofagustaki çok katlı yassı epitelin varlığı; diğer basit epitel ile karşılaştırıldığında özofagus mukozasındaki yüksek transepitelyal direnci açıklamaktadır (özofagusta $> 200 \Omega \text{ cm}^2$, duodenumda $< 30 \Omega \text{ cm}^2$).

Özofageal Mukozal Bütünlük ve Dilate Hücrelerarası Boşluklar

Özofageal mukoza bütünlüğü aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

1. Fonksiyonel bütünlük:

Permeabilite ile gösterilen bariyer fonksiyonunun bütünlüğü (örn; iyonlar ya da küçük moleküllere karşı)

2. Morfolojik bütünlük

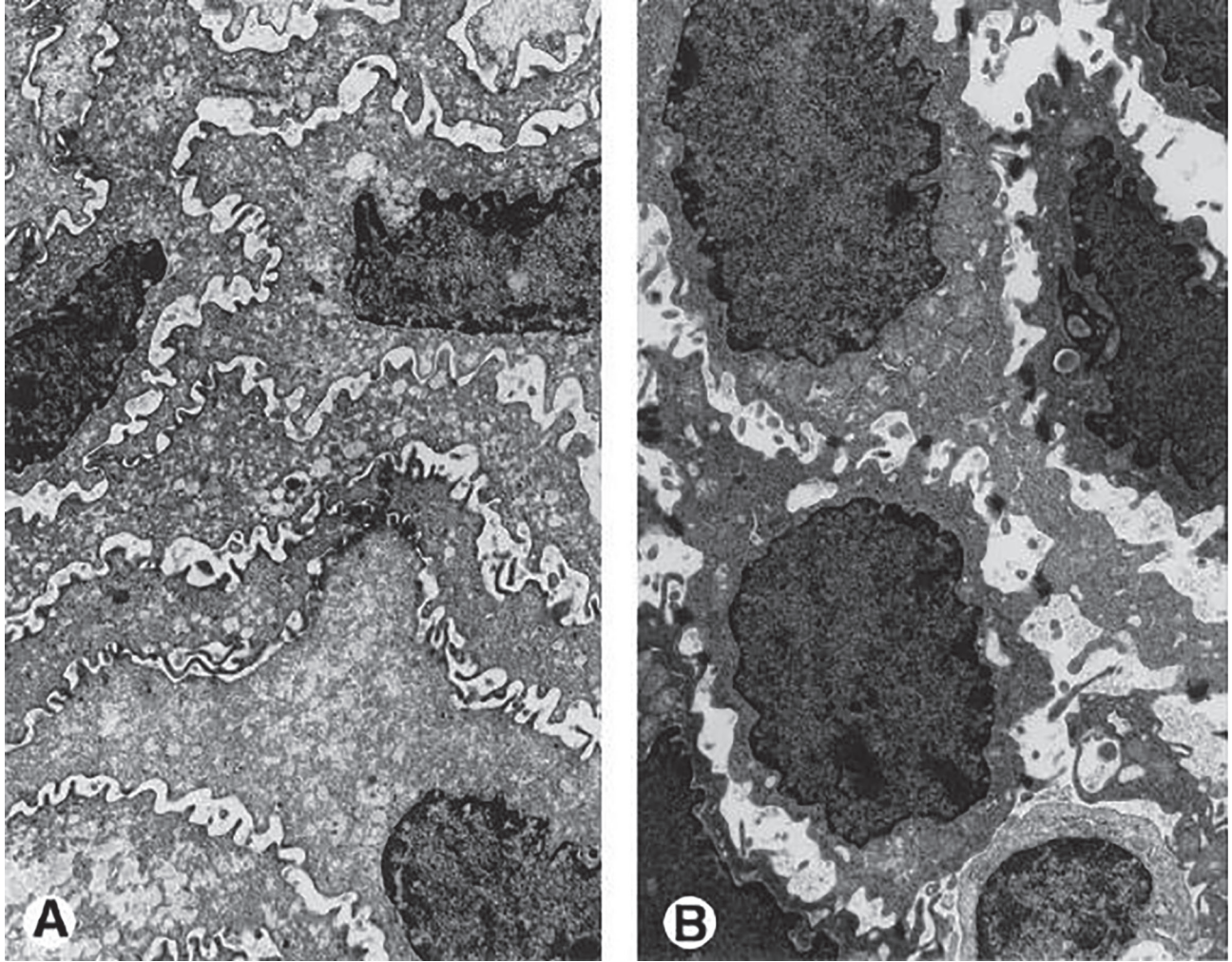
Makroskopik (özofageal erozyonlar)

Mikroskopik (ışık veya elektron mikroskopide gösterilen epitelial değişiklikler)

Epitel bütünlüğünün fonksiyonel olarak ölçümünde altın teknik Ussing tankıdır. 1950’lerde geliştirilen bu invitro teknik başlangıçta kısa devre akımı ölçümü ile epitelial transport çalışmalarında kullanılmıştır. Yaklaşık 10 yıl sonra ise transepitelyal direnç (yani epitelial bütünlük) ölçümü yapılması mümkün hale gelmiştir.

Çeşitli fizik kanunlarına dayanarak yapılan ölçümler sonucunda eroziv özofajitli hastalarda mukozal bütünlüğün bozulmuş olduğu hususunda yeterli kanıtlar elde edilmiştir. Bununla beraber asıl ilgi çekici olan, 1970’li yılların sonunda Hopwood ilk olarak özofajitli hastalarda erode olmayan bölgelerde mukozal bütünlük bozulmasının mikroskopik bulgusu olarak dilate hücrelerarası boşlukları (DHB) tanımlamıştır (7). Yaklaşık 15 yıl sonra bu bulgu doğrulanmış ve NERH ile yapılan daha geniş çalışmalarda da gösterilmiştir (8). Yapılan hayvan çalışmalarında non-eroziv asit hasarlı özofagus epitelinde DHB, azalmış transepitelyal direnç ve artmış şant geçirgenliği ile ilişkili ve hatta bir belirteç olarak belirtilmiştir (9). Günümüzde DHB varlığı, pediatrik popülasyon dahil olmak üzere eroziv özofajitli hastaların erozyon görülmeyen bölgelerinde ve NERH’ında hastalık patogenezi için kabul edilen bir bulgudur (Şekil 1) (10).

Bilindiği gibi substernal yanma hissi, ağza acı su gelmesi şikayetiyle birlikte GÖRH’nda görülen klasik semptomlardan biridir. Endoskopik incelemelerde substernal yanma şikayeti olan GÖRH’larının sadece 1/3’ünde erozyonlar tespit edilmektedir. Erozyon tespit edilmeyen NERH’nın yaklaşık yarısı proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt vermemektedir. GÖRH hastalarında bozulmuş mukozal bütünlük varlığı NERH’nda substernal yanma ile ilişkilidir. PPI tedavisine yanıt veren NERH’ları ve eroziv özofajiti olan hastalardan alınan biyopsilerde DHB ortak bulgu olarak göze çarpmaktadır (11). İnvitro çalışmalarda DHB’nin, özofagus epitelinin asid maruziyeti sonucu oluştuğu ve GÖRH’nda PPI tedavisi ile genellikle kaybolduğu gösterilmiştir (12). Yine NERH’nda görülen substernal yanma şikayetinde, DHB’lerin duyuşal sinir sonlanmalarının reflü olan asit ve safraya duyarlılığını arttırmasının rolü olduğu gösterilmiştir (13). Yapılan çalışmalarda akut

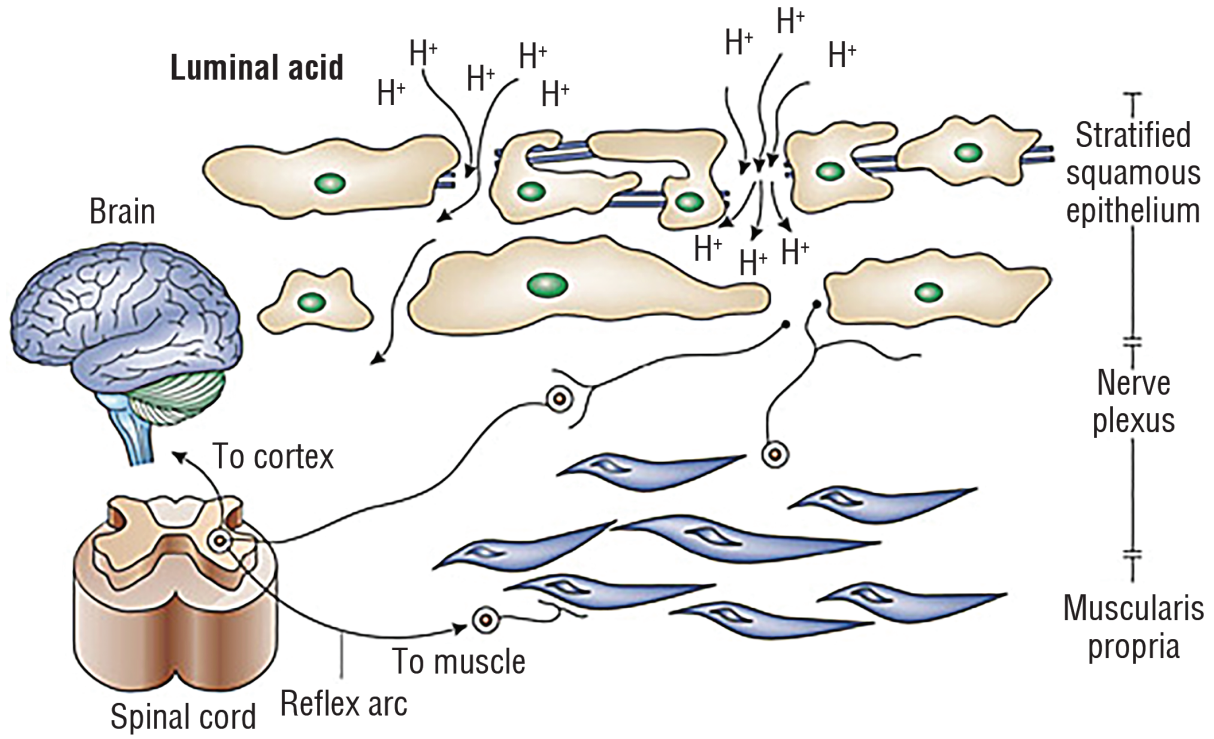


Şekil 1. Normal (A) ve non-eroziv asit hasarlı (B) özofagus epitelindeki hücrelerarası boşluklar arasındaki boyut farkının gösterildiği elektron mikroskopi görüntüleri (9.000x magnifiye edilmiş) (10 no'lu kaynaktan adapte edilmiştir).

stres durumlarında da özofagus mukozasındaki hücrelerarası boşluğun genişlediği ve permeabilitesinin arttığı gösterilmiş olup bu mekanizmanın stres anında hissedilen substernal yanma semptomunu açıklayabileceği belirtilmiştir (14). Erozyonlardan bağımsız olarak GÖRH'nda artmış asit duyarlılığı patogenezi olarak bozulmuş özofageal bütünlüğün olduğu gösterilen bir diğer çalışmada ise özofageal mukozal bütünlüğün, epidermal homeostaz düzenlenmesinde rol alan, filaggrinlerin ekspresyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (15). GÖRH'ndaki en önemli ekstraözofageal bulgulardan olan kronik öksürük şikayetiyle ilgili de aynı patogenezin söz konusu olabileceği düşünülmüştür (16).

Özetle, bilindiği gibi substernal yanma hissi GÖRH'nın en sık ve karakteristik semptomudur. Özofagus mukoza bariyerini

kırabilen yeterli miktardaki gastrik asit reflüsü bu semptomun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bariyerdeki kırılma fonksiyonel olarak parasellüler permeabilitede artışa neden olmakta ve bu da yapısal olarak DHB şeklinde görülmektedir. Parasellüler permeabilitedeki bu artış lümendeki asidin özofageal mukoza içerisine difüze olmasına yol açmakta olup bu durum hücrelerarası boşluğu asidifiye hale getirmektedir. Bu asidifikasyonun substernal yanma için gerekli olan duyu-sal nosiseptörleri uyardığı düşünülmektedir (Şekil 2) (10). Hücrel asidifikasyon ayrıca hücre hasarı ve nekrozuna yol açmaktadır. Bu hasar ve nekroz durumu doku inflamasyonunun bir parçası olan hücre tamir mekanizmasının aktivasyonuna neden olmaktadır. Fakat buradaki inflamasyon, düzelmeden çok ilave hasarlanma ile sonuçlanmakta olup bu da



Şekil 2. Anormal doku bütünlüğü ve direncinin varlığını gösteren özofagus epitelindeki hücrelerarası bileşke komplekslerindeki defekt sonucunda reflü materyali (gastrik asit H^+) hücrelerarası boşluğa diffüze olmaktadır. Bu boşluk içerisinde H^+ iyonları kemosenzitif nosiseptörler ile karşılaşır ve onları aktive eder. Nosiseptörlerden gelen sinyaller beyinde substernal yanma algısını aktive etmek üzere spinal kord boyunca iletilir (10 no'lu kaynaktan adapte edilmiştir).

özofageal motor fonksiyonda bozulma ve sonucunda da daha fazla reflü materyal maruziyeti ve gecikmiş asit klerensine neden olmaktadır (4).

SONUÇ

Sonuç olarak GÖRH'nın üç formu olan NERH, eroziv özofajit ve Barrett özofagus hastalığında DHB, özofageal (skumöz)

epitelde görülen ortak histopatolojik özellik olarak göze çarpmaktadır. Özofagus mukozasındaki bariyer fonksiyonunda kırılmayı yansıtan DHB'nın görülmesi GÖRH'nın üç formunda da ortak bir patogenezin olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle GÖRH'nın tedavisinde daha efektif bir sonuç elde edebilmek için bu patogeneze üzerinde yapılacak çalışmalar değerli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Woodland P, Sifrim D. Esophageal mucosal integrity in non erosive reflux disease. J Clin Gastroenterol. 2014 Jan; 48(1): 6-12.
2. Bor S. Gastroözofageal reflü sendromu etyopatogenezinde özofagus epitel direncinin önemi. Güncel Gastroenteroloji 1997 Temmuz 1(2);171-83
3. Orlando RC, Lacy ER, Tobey NA, Cowart K. Barriers to paracellular permeability in rabbit esophageal epithelium. Gastroenterology 1992 Mar;102(3):910-23.
4. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Dec;24(6):873-82
5. Orlando RC. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 584-588.
6. Günther C, Neumann H, Vieth M. Esophageal epithelial resistance. Dig Dis. 2014;32(1-2):6-10
7. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. J Pathol 1979; 129: 161-7.
8. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. Gastroenterology 1996; 111: 1200-5.

9. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in non erosive acid-damaged esophageal epithelium. Am J Gastroenterol. 2004 Jan;99(1):13-22.
10. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. Gastroenterology. 2005 Mar;128(3):771-8.
11. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. Curr Gastroenterol Rep. 2009 Jun;11(3):190-4
12. Ravelli A, Villanacci V, Cadei M, Fuoti M, Gennati G, Salemm M. Dilated intercellular spaces in eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol-Nutr. 2014 Nov;59(5):589-93
13. 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.
14. Farré 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 oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. Gut. 2007 Sep;56(9):1191-7.
15. Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, vanVeen HA, Verheij J, de Jonge WJ, Bredenoord AJ. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014 Aug 1;307(3):323-9
16. Orlando RC. Dilated intercellular spaces and chronic cough as an extra-oesophageal manifestation of gastro oesophageal reflux disease. Pulm Pharmacol Ther. 2011 Jun; 24(3): 272-5



CONFUCIUS
(MÖ 551-MÖ 479)

Düşünmeden öğrenmek faydasız, Öğrenmeden düşünmek tehlikelidir.