

Duodenal Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Barrett İlişkisi

Esin KORKUT¹, Ali ÖZDEN²

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), Ankara

Kronik gastroözofageal reflünün (GÖR) bir komplikasyonu olan Barrett özofagusu ilk defa 1957 yılında tanımlanmıştır.

Başlangıçta konjenital olduğu düşünülen Barrett özofagusu çok katlı yassı epitelin yerini endoskopik olarak saptanabilen herhangi bir uzunluktaki kolumnar epitelin alması ve histolojik olarak goblet hücresi ile intestinal metaplazinin varlığının gösterilmesi şeklinde tanımlanan akkiz bir durumdur (1).

Altta yatan esas mekanizma açık değildir. Asid reflü ile özofagus mukozasının zedelenmesi Barrett özofagus gelişiminde ön koşul olduğu düşünülmektedir (2).

Artmış özofageal asid maruziyeti primer olarak alt özofageal sfinkterde (AÖS) mekanik bir defekte bağlıdır (3). Bu hastalarda alt özofagus kontraksiyon amplitüdlerinde azalma ve anormal dalga sayısında artış saptanmıştır (4). Sıklıkla bu hastalar Barrett'siz reflü hastalığı olan hastalardan daha uzun süreli reflü semptomları tanımlarlar (2). Yimidört saat pH monitörizasyonu ile yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm Barrett özofagusu olan hastalarda distal özofagusa asid reflüsü gösterilmiştir (5). Bozuk olan motilite neticesinde reflü olan materyalin yeterince temizlenemediği söylenmektedir.

Bununla birlikte esas bu olsaydı reflü hastalığı olan birçok hasta intestinal metaplazi geliştirmeliydi. Kronik reflüsü olan hastalardan sadece %5-10'unda Barrett özofagus gelişmesi Barrett özofagus gelişiminde asid reflüye eşlik eden farklı faktörlerin

de rol oynadığını göstermektedir. Cinsiyet, etnik köken, sosyoekonomik durum, adipozite, fizik aktivite, alkol gibi.

Reflü olan gastrik sıvının miktarı, temas süresi, reflü materyalinin içeriği de Barrett özofagus patogenezinde katkıda bulunur. Barrett özofagusunun total gastrektomi sonrasında da görülebildiği gözlemleri asid gastrik sıvının bu hastalıktan sorumlu tek faktör olmadığı sonucunu destekler (6).

Son yayınlar intestinal metaplazi gelişiminde reflü olan duodenal sekresyonlar üzerine odaklanmaya başlamıştır. Hem gastrik hem de duodenal sıvı reflüsü olan hastalarda sadece gastrik reflüsü olan hastalara göre özefajit ve Barrett özofagus prevalansı daha yüksektir (7).

Barrett özofagusu olan hastalar sadece özofajit olan hastalar ile karşılaştırıldığında da özofagus bilirubin temasının Barrett özofagusu olan hastalarda anlamlı derecede daha sık ve süreli olduğu gösterilmiştir (3).

Gastroözofageal reflüsü olan hastaların %60'ında özofagusa hem gastrik hem de duodenal sıvı reflüsü mevcuttur (8). Mukozal zedelenme hem gastrik hem de duodenal sıvı reflüsü olan hastalarda sadece gastrik reflüsü olanlara göre daha fazladır. Mukozal zedelenmeye neden olan duodenal sıvının içeriği çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte net değildir. Hem klinik hem de deneysel çalışmalar göstermektedir ki safra asidi özofagus mukozasına zararlıdır (9).

Fizyolojik konsantrasyonlarda asid konsantrasyonu özofagus mukozası için rölatif zararsızdır. Pepsin ve tripsin uygun pH da intercellüler mesafeyi etkiler ve epitelyal dökülmeye neden olur. Safra asidleri primer olarak hücre membranı ve intrasellüler organelleri etkiler. Genel olarak kabul edilen asid pepsinojen gibi zarar verici ajanları aktive etmek için ya da safra asidleri mukoza penetrasyonu için asid gereklidir (10).

Reflü olan duodenal sıvıda ki zararlı komponent safra tuzudur. Dekonjuge safra tuzları pH bağımlı hasara neden olurlar ve asil zararlı etkileri solubl ve iyonize olmayan formları ile olur. pH<2 olduğunda irreversibl olarak presipite olurlar, pH 7'de ise %90'dan fazlası solubl ve iyonizedir. Fizyolojik gastrik ortamda safra asidleri presipitasyonu önemsizdir. Asid süprese eden ilaçlarla oluşturulan alkalin gastrik çevrede safra tuzları parsiyel dissosiyedir. Solubl ve iyonize olmayan formda safra tuzları mukozal hücre membranlarını hızla geçerek hücre içinde iyonize forma dönerler ve mitokondri için toksik olurlar (11).

Gastroözofageal reflü içeriğinde farklı safra asidleri tanımlanmıştır; glikolik asid, taurokolik asid, glikodeoksikolik asid, glikokenodeoksikolik asid. Safra asidleri özofagus epitelinde zedelenme ve metaplazi gelişimine mitokondrial değişim, oksidatif stres veya DNA zedelenmesi ile neden olabilir (12-14).

Yaygın mukozal zedelenme olan hastaların safra asidlerinin önemli bir kısmı dehidroksile taurodeoksikolik asid ve ankonjuge kolik ve deoksikolik asidlerdir (15).

İftikhar ve ark. Barrett metaplazisi olan hastalarda safra asid konsantrasyonunu normal vakalara oranla belirgin yüksek saptamışlardır. Majör safra asidleri glikolik asid ve taurokolik asid olmakla birlikte taurokenodeoksikolik asidin de önemli miktarlarda tespit edildiği bildirilmiştir. Safra reflüsünün Barrett gelişiminde rol oynadığını bildirmişlerdir (16).

Safra asidleri özofajit ve Barrett özofagusu olan hastalarda postprandial periodda yüksektir (15).

Uzatılmış özofageal aspirasyon çalışmalarında safra asidi konsantrasyonu >200 $\mu\text{mol/l}$ olan > %50 hastada şiddetli özofajit ve Barrett mevcuttur. Bu değerlerdeki safra asid konsantrasyonu özofagus epitelinde asidik pH da zedelenme yapmaktadır (15).

Duodenoözofageal reflünün özofagus mukozasında kalınlaşmaya neden olduğu, konjuge ve ankonjuge safra asidlerinin COX-2 ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (17). Siklooksijenaz-2 (COX-2) kronik inflamasyon ve epitelyal hücre büyümesi ile alakalıdır ve çeşitli gastrointestinal malignensilerde artmış olduğu bilinir (18). Barrett özofaguslu hastalarda artmış COX-2 ekspresyonu, proliferasyonu arttırarak ve apoptozisi inhibe ederek adenokarsinomun metastatik potansiyelini arttırabilir (19). İlaveten hayvan çalışmalarında GÖRH'de oksidatif stresin arttığı ve bu durumun da Barrett özofagus gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (20).

Son zamanlarda ursodeoksikolik asidin (UDCA) gastrointestinal hastalıklar üzerinde yararlı etkileri çalışılmaya başlanmıştır. UDCA nitrik oksid ve reaktif oksijen ürünleri üretimini azaltmaktadır (21) Reaktif oksijen ürünleri Barrett özofagus ve Barrett karsinogenezis oluşumunda önemli role sahiptirler (22). UDCA Barrett özofagus karsinogenezisinde koruyucu rol oynayabilir.

Stefaniwsky ve ark. UDCA'nın erozif özofajit semptom düzelmesindeki klinik kullanım etkilerini rapor etmişlerdir (23). Uzun süreli UDCA kullanımı hidrofobik safra asidleri ileal absorpsiyonunu azaltarak, hidrofobik/hidrofilik safra asidi oranının azalmasına neden olur (24). UDCA'nın safra asidleri üzerindeki bu etkisi Barrett hastaları tedavi yönetiminde değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Sampliner RE. Practice parameters of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis surveillance, and therapy of Barret's esophagus. Am J Gastroenterol 1998;93:1028-32.
2. Eisen, GM, Sandler RS, Murray S, Gottfried, M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barret's esophagus. Am J Gastroenterol 1997;92:27-31.
3. Oberg S, Clark G, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. Hepato- Gastroenterology 1998;45:1348-56.
4. Singh P, Taylor RH. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barret's metaplasia is present. Am J Gastroenterol 1994;89:349-56.
5. Parrilla P, Ortiz A. Evaluation of the magnitude of gastroesophageal reflux in Barret's esophagus. Gut 1990;31:964-7.
6. Fein M, Ireland AP, Ritter MP, et al. Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. J Gastrointest Surg 1997;1:27-33.

7. Clark GW, Ireland AP, DeMeester TR. Dysplasia in Barrett's esophagus: diagnosis, surveillance and treatment. *Dig Dis* 1996;14:213-27.
8. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, et al. Mix med reflux of gastric juice is more harmful to the esophagus than gastric juice alone: the need for surgical therapy reemphasized. *Ann Surg* 1995;222:525-33.
9. Cross FS, Wangenstein OH. Role of bile and pancreatic juice in the production of oesophageal erosions and anaemia. *Proc Sot Exp Biol Med* 1951;77:862-6.
10. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, et al. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1997;122:874-81.
11. Steven R. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000;231:303-21.
12. Payne CM, Crowley-Weber CL, Dvorak K, et al. Mitochondrial perturbation attenuates bile acid-induced cytotoxicity. *Cell Biol Toxicol* 2005;21:215-31.
13. Bernstein H, Bernstein C, Payne C, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005;589:47-65.
14. Bernstein H, Payne CM, Bernstein C, et al. Activation of the promoters of genes associated with DNA damage, oxidative stress, ER stress and protein malfolding by the bile salt, deoxycholate. *Toxicol Lett* 1999;108:37-46.
15. Nehra D, Howell P, Williams CP, et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999;44:598-602.
16. Iftikhar S, Ledingham S, Steele RJC, et al. Bile reflux in columnar-lined Barrett's oesophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:411-6.
17. Dent J, Bremner CG, Collen MJ, et al. Working party report to the World Congresses of Gastroenterology, Sidney, 1990: Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:1-22.
18. Cameron AJ, Zinsmeister AR. Prevalence of columnar-lined esophagus. *Gastroenterology* 1990;99:918-22.
19. Triadafilopulos G. Acid and bile reflux in Barret's esophagus: a tale of two evils. *Gastroenterology* 2001;121:1502-5.
20. Farhadi A, Field J, Banan A, et al. Reactive oxygen speci-es: are they involved in patogenesis of GERD, Barret's esop-hagus and the latter's progression toward esophageal cancer? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 22-6.
21. Invernizzi P, Salzman AL, Szabó C, et al. Ursodeoxycholate inhibits induction of NOS in human intestinal epithelial cells and in vivo. *Am J Physiol* 1997;273:131-8.
22. Song S, Guha S, Liu K, et al. COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signaling pathways in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2007;56:1512-21.
23. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985;89:1000-4.
24. Marteau P, Chazouillères O, Myara A, et al. Effect of chronic administration of ursodeoxycholic acid on the ileal absorption of endogenous bile acids in man. *Hepatology* 1990;12:1206-8.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Düşünmek kolaydır. Davranmak zordur. Düşündüğün gibi davranmak en zordur.