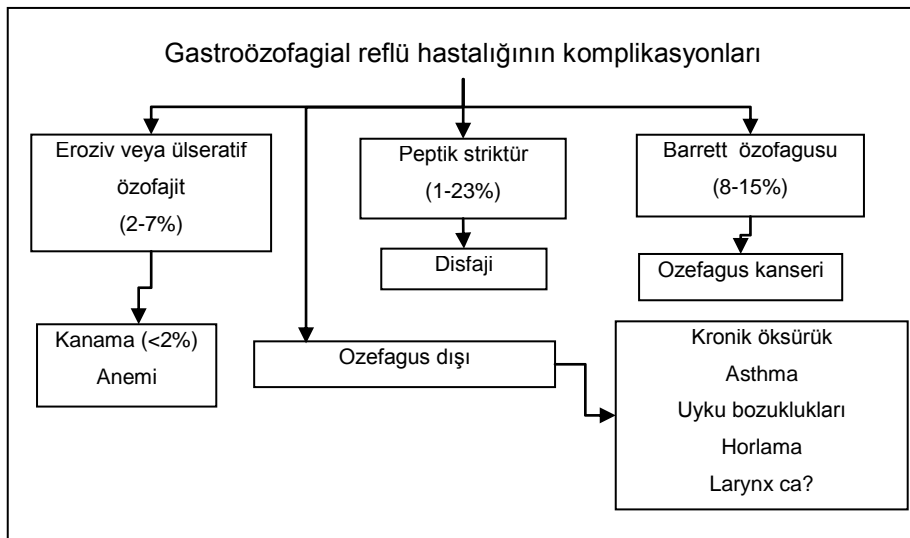


BARRETT ÖZEFAGUSU

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

Gastroözofajial reflü hastalığının (GÖRH) ciddi ve sessiz bir komplikasyonu özefagusun prekanseröz bir hastalığı olan Barrett metaplazisinin gelişmesidir (Tablo-1). Distal özefagustaki çok katlı yassı epitelin (strafiyte skuamöz epiteli) yerini endoskopik olarak görünür metaplazik kolumnar epitelin alması Barrett özefagusu olarak adlandırılır ve genellikle uzun süren GÖRH sonucunda ortaya çıkar (M-GERD, metaplastic gastroesophageal reflux disease). (Resim-1). Distal özefagus mukozasının uzun süre aside maruz kalması sonrasında kolumnar epitel metaplazisinin gelişmesi aslında özefagus epitelin zararlı etkenden (asit, safra vb.) korunmasına yönelik bir adaptasyon mekanizması gibi görünmektedir. Bu metaplazik hücrelerin nereden geldiği sorusu halen cevaplanmış olmamakla birlikte mukozada bulunabilecek kök hücrelerden (puluripotent stem cell) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Genel olarak endoskopi yapılanlarda Barrett metaplazisine rastlanma sıklığı %0.5-1, GÖRH nedeniyle endoskopi yapılanlarda rastlanma sıklığı ise %5-15 (ortalama %11) dir. Özefagusta peptik striktür varlığında bu oran %50 ye kadar çıkabilmektedir (1,2,3,4). Bir çalışmada kolonoskopi için başvuran ve GÖRH düşündürülen bir yakınması olmayan 556 hastaya aynı zamanda gastroskopi de yapılması sonucunda vakaların %0.36 sında uzun segment, %5 inde de kısa segmet Barrett metpalazisi bulunduğu görülmüştür (5).

Özefagusa asit reflüsü ile birlikte safra reflüsü varlığında, GÖRH'nın diğer komplikasyonlarında olduğu gibi Barrett metaplazisi daha sık görülmektedir (double reflux-double trouble). Barrett özefagusu her yaşta görülebilmesine rağmen 40 yaş sonrasında görülme sıklığı artar. Barrett metaplazisi olan hastaların klinik olarak Barrett metaplazisi olmayan hastalardan ayrılması güç olmakla birlikte reflü semptomları erken yaşlarda başlayan, nokturnal reflüsü belirgin olan, ülserasyon ve darlık gibi komplikasyonlar gelişmiş olan hastalarda Barrett metaplazisinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Aynı risk faktörlerinin özefagus adenokarsinomunda da görülmesi ilgi çekicidir (4,6,7).



Tablo-1: Gastroözofajial reflü hastalığının komplikasyonları



Resim-1 : Özefagusta normal ve metaplazik mukozanın histolojik görünümü. Barrett özefagusundaki metaplazik kolumnar epitelin üç tipi tanımlanmıştır;1-Kavşak tipi (junctional) olarak adlandırılan ve kardial benzeri hücreler (Kardia tipi),2- Mide fundusu epitelini benzeri hücreler (Fundik tipi),3- Paneth ve goblet hücreleri varlığı gösteren barsak tipi epitel (İntestinal tipi) (3).

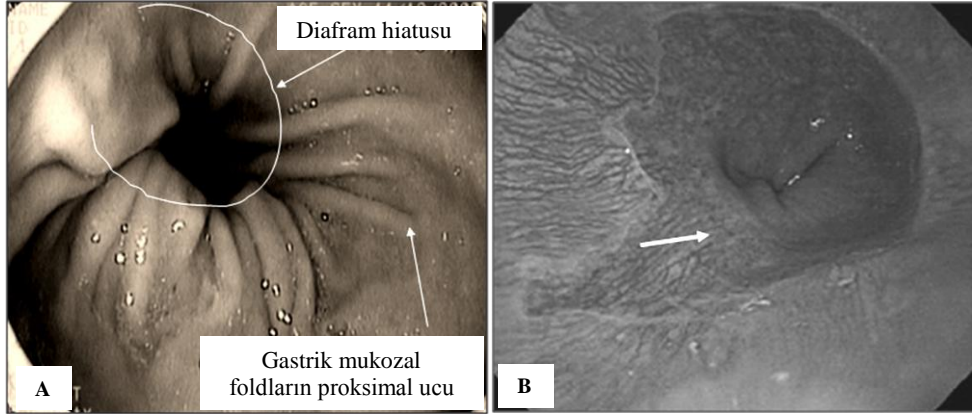
Barrett özefagusunda endoskopik değerlendirme

Bazı hallerde gastroözofagial bileşkenin lokalizasyonu güç olduğundan endoskopi sırasında Barrett metaplazisinin varlığı veya yokluğu konusunda karar vermek zor olabilir. Düzensiz bir Z çizgisi kısa segment Barrett metaplazisi görünümü verebilir. Pratikte seyrek olmayarak görüldüğü şekilde normal gastroözofagial bileşkeden biyopsi alınması halinde histopatolojik incelemede metaplazi saptanabilir ve bu durum kardianın intestinal metaplazisi olarak adlandırılır. Rutin histopatolojik tekniklerle mideden kaynaklanan gastrik (kardia) intestinal metaplazinin gerçek Barrett metaplazisinden ayırt edilmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle endoskopi sırasında gastroözofagial ve skuamokolumnar epitel bileşkelerinin belirlenmesi Barrett metaplazisinin varlığına karar verilmesinde önemlidir. Endoskopi sırasında bazı kriterlere dikkat edilerek yapılacak iyi bir gözlem gastroözofagial bileşkenin saptanmasında yardımcı olacaktır. Bunlar arasında en sık kullanılan yöntem gastroözofagial bileşkede sonlanan gastrik mukozal kıvrımların izlenmesidir. Gastrik mukozal kıvrımların proksimal uçları gastroözofagial bileşkede sonlanırlar ve bu bölge anatomik olarak gastroözofagial bileşke seviyesini belirtir. (Resim-2A). Endoskopi sırasında lümenin fazla hava ile şişirilmemesi mukozal kıvrımların daha iyi görülmesini ve bu ayrımın daha kolay yapılmasını sağlar. Bu yöntem pratikte endoskopi sırasında gastroözofagial bileşkenin saptanmasında en sık başvurulan yöntemdir (8).

Gastroözofagial bileşkenin saptanmasında yardımcı olabilecek yöntemlerden biri de distal özefagus mukozasındaki yüzeyel vasküler yapılarıdır (palisade vessels). Palisade damarlar distal özefagusta kardiyoözofagial bileşkede sonlanırlar. Bu ince vasküler yapıların endoskopi sırasında, özellikle inflamasyon varlığında, görülmesi zor olduğundan pratikte sıkça başvurulan bir yöntem değildir, (Resim-2B).

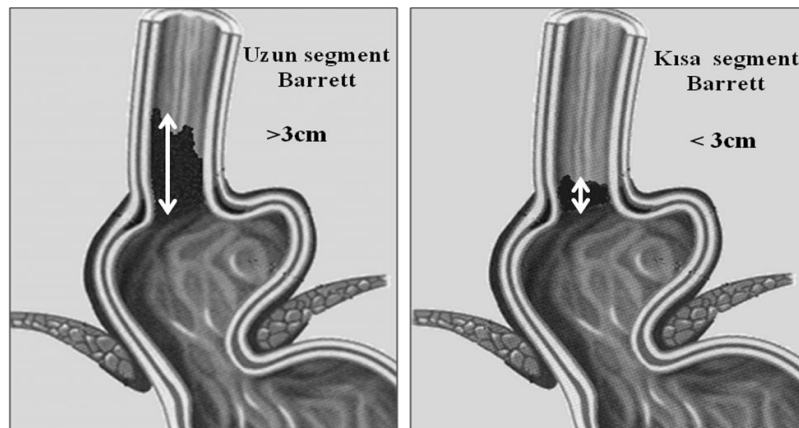
Barrett metaplazisi varlığında, özellikle kısa segment metaplazi söz konusu olduğunda hedeflenen doğru alandan biyopsi alınmasında kromoendoskopi yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu amaçla %2 lik lugol veya %0.5 lik metilen mavisi solüsyonları ucuz olmaları, kolay temin edilmeleri ve uygulama kolaylığı bakımından tavsiye edilebilir.

Lugol skuamöz epiteli, metilen mavisi ise metaplazik epitel boyayarak Barrett metaplazisinin sınırlarının daha belirgin hale gelmesini sağlar (9).



Resim-2: Gastroözofagial bileşkenin saptanmasında gastrik mukozal foldlar (A) ve palisade damarların (B) kullanılması (4).

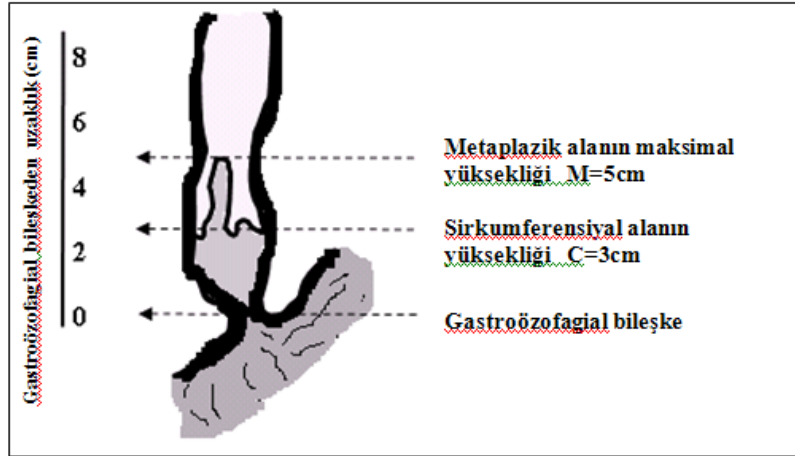
Özefagustaki metaplazik epitel 3 cm den kısa bir segmenti tuttuğunda kısa segment Barrett (short segment Barrett), 3cm den uzun bir segmenti tuttuğunda ise uzun segment Barrett metaplazisinden (long segment Barrett) bahsedilir (Resim-3). Kısa segment Barrett metaplazisi genel olarak endoskopi yapılan insanların %5-15 kadarında görülebildiğinden GÖRH ile ilişkisi tartışmalıdır. Bazı hastalarda metaplazik segmentin uzunluğu yılda 0.5-1 cm kadar uzama gösterebilir. Barrett meplazisinde metaplazik alanının tarifinde standart bir uygulama sağlanması amacıyla uygulanmaya başlanan daha yeni bir sınıflama sistemi reflü çalışma gurubu tarafından geliştirilmiş olan C&M Prag sınıflama sistemidir. (WGCO, Working Group for the Classification of Reflux Eesophagitis C&M Prague criterias) (5). Bu sistemde, kolumnar epitelin distal özefagustaki maksimal (M, maximal lenght) ve sirküler tutulum gösteren bölgedeki yükseklikleri (C, circumferential lenght) ölçülerek Barrett metaplazisi sınıflandırılır. Bu sistemde adacık halindeki metaplazik alanlar ayrıca belirtilir (1,2,10),(Resim-4).



Resim-3: Uzun ve kısa segment Barrett metaplazisi

Barrett özefagusunda takip

Endoskopide Barrett özefagusu saptanan hastalarda yıllık adenokarsinom gelişme prevalansı %0,5 civarındadır ki bu oran bu hastalarda adenokarsinom gelişme riskinin genel popülasyona göre 30 ila 125 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Kanser gelişimi özellikle intestinal tipte metaplazide belirgindir. Uzun segment Barrett tutulumu olan, alkol ve sigara kullanan, yaşlı ve erkek hastalarda adenokarsinom gelişme riski artmıştır. Barrett epitelinden adenokanser gelişimi intestinal metaplazi-displazi ve insitu kanser evrelerini takiben gelişir. Displazi, şiddetine göre düşük veya yüksek dereceli displazi (low grade dysplasia-LGD , high grade dysplasia-HGD) ve kesinlik kazanmayan displazi (indefinite dysplasia) olmak üzere üç guruba ayrılır. Barrett metaplazisi olan hastaların yaklaşık 1/3 inde LGD, %5 inde de HGD ye rastlanır. Yapılan iki çalışmada 2 ve 5 yıl süre ile izlenen LGD li hastaların (n=25 ve n=48) %10-28 inde HGD ye dönüşüm görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde (n=25) displazi tanısı üç ayrı patoloğun görüşü alınarak koyulmuş, sadece 1 patoloğ tarafından LGD tanısı koyulan hastaların hiçbirinde HGD ye dönüşüm görülmezken 2 patoloğ tarafından LGD tanısı koyulan hastaların %41 inde, 3 patoloğ tarafından tanı koyulan hastaların ise %80 inde HGD ye dönüşüm gerçekleştiği belirtilmiştir (4,7,11,12). LGD nin gerileyebildiğine dair bazı veriler olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir ve biyopsi alınma tekniği veya patolojik değerlendirmeden kaynaklanan sorunlar böyle bir sonuç alınmış olmasına yol açmış olabilir. ACG (American College of Gastroenterology) LGD li hastaların bir yıl ara ile endoskopi yapılarak takip edilmesini önermektedir.

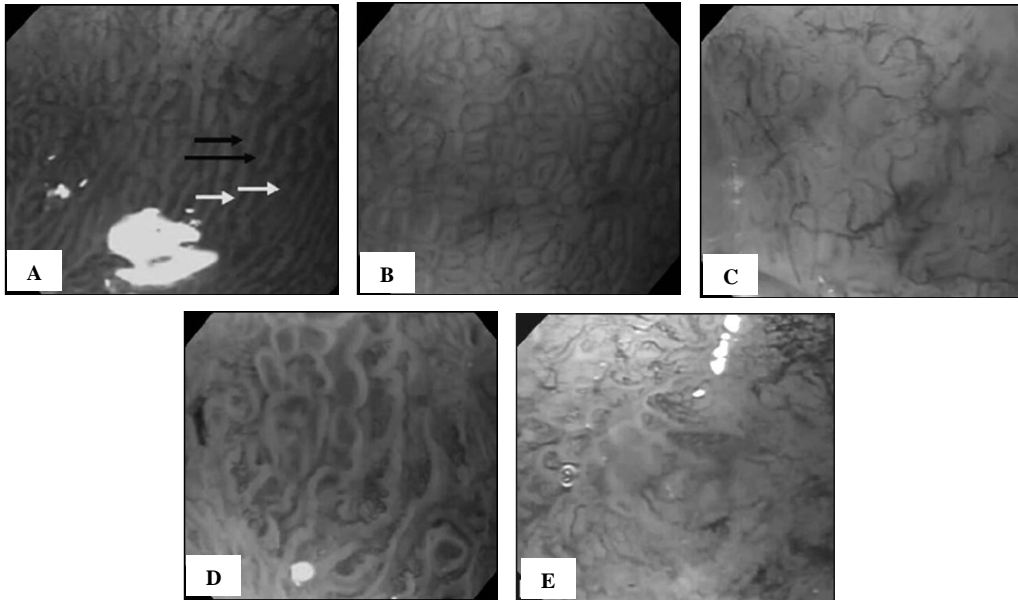


Resim-4: Barrett metaplazisinde C&M Prague sınıflama sistemi. Örnekte metaplazik epitelin gastroözofajial bileşkedeki maksimum uzunluğu 5cm, sirkumferensiyal metaplazik alanın uzunluğu ise 3cm olarak verilmiştir. Örnekte görülen Barrett metaplazisi bu sınıflama sistemine göre 'Prague C3M5' şeklinde ifade edilir (9,10).

HGD de kansere dönüşüm oranları değişik çalışmalarda farklı değerlerde bildirilmektedir ve yıllık kansere dönüşüm sıklığı %4-6 civarındadır(13). 76 ve 75 vakalık iki ayrı seride 5 ve 7 yıllık takip sonrasında hastaların %24 ve %16 sında kanser geliştiği bildirilmiştir. Mayo klinik verilerinde fokal HGD de %7 oranında kansere dönüşüm görülürken diffüz HGD de bu oran %36 ya çıkmaktadır. Yine bu verilere göre HGD li metaplazik mukoza düzgün yapıda olduğunda %13 oranında kansere dönüşüm görülürken metaplazik mukoza nodüler yapıda olduğunda bu oran %63'e yükselmektedir. Bu sonuçlar metaplazik mukozanın nodüler yapıda olmasının ve diffüz HGD bulunmasının kansere dönüşüm riskini artırdığını göstermektedir. Düzgün yapıda mukozada HGD varlığında bir yıl sonunda ilerleme görülmediği takdirde izlemenin bir yıllık aralıklarla sürdürülebileceğini

tavsiye eden yayınlar bulunmakla birlikte (11,12). HGD nedeniyle rezeksiyon yapılan hastaların önemli bir bölümünde (%30-70) patolojik inceleme sırasında kanser saptanması nedeniyle günümüzde HGD saptanan hastaların endoskopik veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği görüşü hakimdir. Ağır displazinin PPI tedavisi sonrasında nadiren gerileyebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur ancak sonuçlar çelişkilidir ve LGD olduğu gibi biyopsi alınma tekniği veya patolojik değerlendirmeden kaynaklanan sorunlar böyle bir sonuç alınmış olmasına yol açmış olabilir.

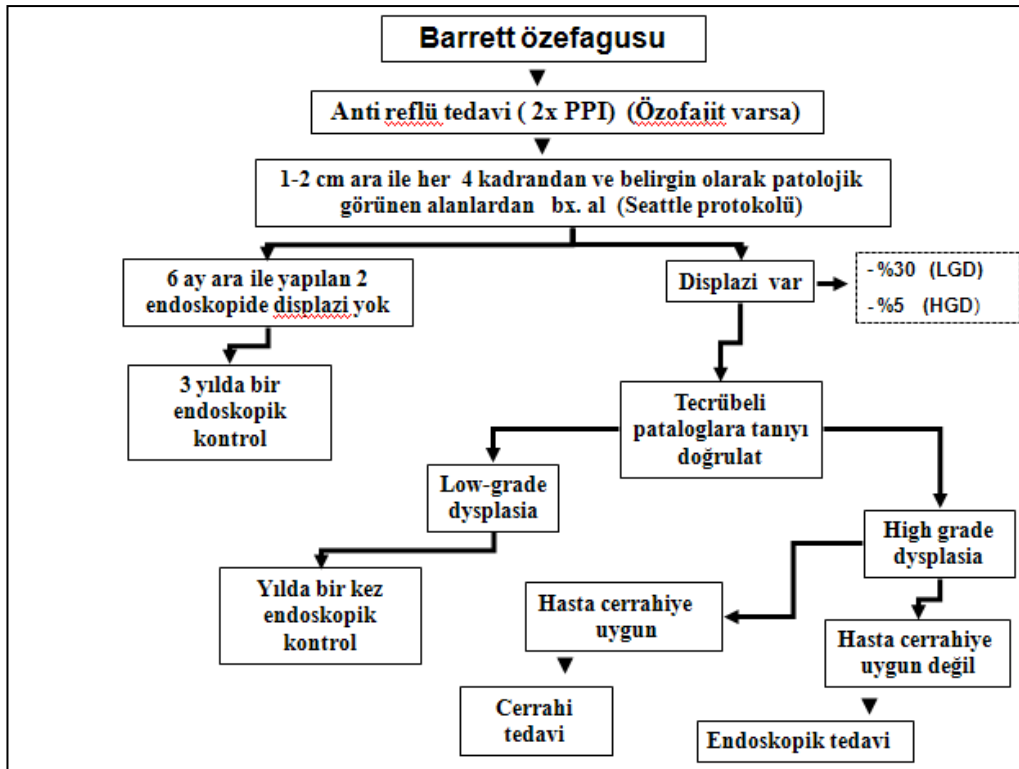
Barrett özefagusunda endoskopik takibin amacı kansere dönüşüm bulgularının ve gelişebilecek bir adenokanserin erken ve rezektabl dönemde yakalanabilmesidir. Belirgin endoskopik magnifikasyon sağlayan yeni endoskopik teknikler (NBI-narrow band imaging, high definition endoscopy, confocal endoscopy vb.) metaplazik alandaki şüpheli alanlardan yüksek doğrulukla biyopsi alınmasını sağlayabilmeleri bakımından giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle mukozadaki villüslerde düzensiz yapı ve anormal vaskülarite görülmesi HGD varlığını %95 in üzerinde doğrulukla gösterebilmektedir (Spesifite %95, sensisitivite %100) (14,15),(Resim-5).



Resim-5: Narrow band imaging (NBI) de Barrett mukozasının görünümü. A: Düzenli çizgiler halinde villöz yapı (Ridge/villous pattern)(Siyah ve beyaz oklar), B: Düzenli sirküler yapı (Circular patern), C: Düzenli ve ince kalibrasyonda vasküler yapı, D: Displazik epitelde anormal görünümde düzensiz ve kıvrımlı villöz yapı, E: Displazik epitelde düzensiz, kıvrımlı yapıda ve değişik kalibrasyonda vasküler yapılar (13,14).

Barrett epitelinde kansere dönüşümün erken dönemde tesbit edilmesine yönelik bazı yöntemler kullanılmaktaysa da bu yöntemler henüz rutin uygulama alanına geçmemiştir. 17. kromozomun kısa kolunda bulunan (17p) p53 geni mutasyonu ve sitometrik yöntemlerle saptanan anöploidi bu amaçla kullanılan yöntemler arasında sayılabilir. Bu değişiklikler displazinin histolojik bulgularından önce ortaya çıkarlar ve kanser gelişiminin erken dönemde saptanmasında yardımcı olurlar. Dokuda ornitin dekarboksilaz aktivitesi, CEA, mukus yapısındaki anormallikler, c-Ha-ras, c-erb-B gibi onkogenlerin aktivasyonu, hücre büyümesini, bölünmesini ve apoptozu düzenleyen proteinlerdeki değişiklikler (EGF, TGF-alfa, COX-2 vb.) kansere dönüşümün erken dönemde gösterilmesinde kullanılabilen diğer yöntemlerdir (11,16).

Aralıklı olarak asit pH ya meruz kalma ($pH < 4$) Barrett epitelinde hücre proliferasyonunu belirgin ölçüde uyardığından asit sekresyonunun etkin bir şekilde baskılanması Barrett özefagusu tedavisinde önemlidir. Barrett özefagusu olan hastalarda metaplazik epitelden alınan biyopsilerin sonucuna göre bir takip ve tedavi şekli uygulanır. Metaplazik epitelden 2 cm ara ile ve her dört kadrandan olmak üzere toplam 8 adet biyopsi alınmalıdır (Seattle protokolü). İnflamasyon ve özofajit bulguları olan hastalarda yüksek doz PPI tedavisiyle düzelleme sağlandıktan sonra biyopsi alınmalıdır. Aktif inflamasyon bulguları varlığında displazinin değerlendirilmesi doğru değildir ve yanlış sonuçlara yol açabilir. Histopatolojik incelemede displazi yoksa hastanın PPI tedavisi ile 3 yılda bir endoskopik kontrolü yeterlidir. Hafif derecede displazi saptanan hastalarda PPI tedavisi altındayken ikinci endoskopi ilk yıl 6 ay ara ile tekrarlanmalı ve yine hafif displazi saptanması halinde hasta 1 yıl ara ile endoskopik kontrollere çağırılmalıdır. İki yıl üst üste displazi saptanmayan vakalarda izleme aralığı 3 yıla çıkarılabilir. Ağır derecede displazi saptanan hastalarda yoğun medikal tedavi sonrasındaki 3. ayda endoskopi tekrarlanmalı ve patolojik tanı başka bir patolog tarafından da doğrulandıktan sonra endoskopik veya cerrahi rezeksiyon yöntemlerinden biri uygulanmalıdır (11),(Tablo-2). Seçilecek yöntem metaplazik alanın genişliğine, yapısına (nodülerite vb.), hastanın yaşına, genel durumuna, komorbid hastalıkların varlığına, yöntemin uygulanabilirliğine ve hastanın seçimine göre belirlenmelidir. En iyi merkezlerde bile cerrahi rezeksiyonun mortalitesi %4-10, morbiditesi ise %35 civarındadır ve bu oranlar sıradan merkezlerde daha yüksek seviyelerdedir. Cerrahiye kontrendikasyon teşkil eden durumların varlığında veya endoskopik tedavi için uygun olan vakalarda endoskopik mukozektomi, termal enerji (Lazer, elektrokoagülasyon, argon plazma koagülasyon ve radyofrekans enerji – HALO) ve fotodinamik tedavi yöntemleri denenebilir. Bu yazının konusu Barrett metaplazisinin tedavisi olmadığından burada tedaviye daha fazla değinilmeyecektir.



Tablo-2: Barrett özefagusunda takip algoritmi

KAYNAKLAR

- 1- Heading RC, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: The Esophagus. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4th edition, 2004, pp: 381-388.
- 2- Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1569-1591.
- 3- Orlando RC, Dobrucali A. Gastroesophageal reflux disease. In: Atlas of Esophageal Disease. Eds: Feldman M, Orlando RC. Current Medicine Inc. Philadelphia, 2nd edition, 2002, pp: 91-116.
- 4- Acid Peptic Disease of the Esophagus. In: DDSEP IV Syllabus. Ed: Chang EB. Kendall publishing company, USA, 2004, pp: 1-23.
- 5- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670-1677.
- 6- Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95
- 7- Sharma P, McQuaid K, Dent J. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago work-shop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
- 8- Amano Y, Ishimura N, Furuta K, et al. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;64:2:206-211.
- 9- Dobrucali A. Clinical and endoscopic assessment of GERD. EAGE Postgraduate Course 2007, May, 28-33
- 10- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
- 11- Spechler SJ. Screening and surveillance for Barrett's esophagus- an unresolved dilemma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:470-471.
- 12- Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;132:1226-1233.
- 13- Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus. Limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:927.
- 14- Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc* 2006;64(2):167-175.
- 15- Sharma P, Bansal A. Toward better imaging of Barrett's esophagus--see more, biopsy less! *Gastrointest Endosc*. 2006 Aug;64(2):188-92.
- 16- Keswani RN, Noffsinger A, Waxman I, Bissonnette M. Clinical use of P53 in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jul;15(7):1243-9.