

Barrett özofagus

Dr. Bülent ÖDEMiŞ, Dr. Osman YÜKSEL, Dr. Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

1957'de Dr. N Barrett squamöz epitelin distalinde normal özofageal kas yapısına sahip ama mukozası mideye benzeyen fakat oxyntic hücrelerin olmadığı anatomik bölgeye "Columnar-lined Lower Esophagus" adını vermiştir.

Dr. Barrett başlangıçta konjenital orijini düşünürken daha sonra kardianın yetersizliği durumunda alt özofagusun gastrik sıvıyla sürekli yıkanmasının da alt özofagusta kolumnar mukoza oluşturabileceğini düşündü (1). Bu durum daha sonra Dr. Barrett'in adıyla özdeşleşti.

Geleneksel Barrett Özofagus (BE); Anatomik gastroözofageal junction (GEJ) ile squamo-columnar junction (SCJ) arasında en az 3 cm'lik kolumnar mukoza alanı bulunması ve bu bölgeden alınan biyopsilerde intestinal metaplazi saptanmasıdır (2).

Short-Segment Barrett Özofagus (SSBE); Anatomik GEJ ile SCJ arasındaki uzunluğun 3 cm'den küçük olması ve bu bölgede intestinal metaplazi saptanmasıdır (3).

Bugün kabul edilen BE tanısı ise uzunluk belirtmeksizin özofagusta intestinal metaplazinin saptanmasıdır (2).

ETYOPATOGENEZ

Barrett özofagusu (BE) gastroözofageal reflü hastalığı (GERH) sonucu görülen akkiz bir durumdur. Artmış özofageal asit maruziyeti primer olarak alt özofageal sfinkterde (AÖS) mekanik bir defekte bağlıdır (4). Bu hastalarda alt özofagus kontraksi-

yon amplitüdlerinde azalma ve anormal dalga sayısında artış saptanmıştır (5). Sıklıkla bu hastalar Barrett'siz reflü hastalığı olan hastalardan daha uzun süreli reflü semptomları tanınırlar (6). Yimidört saat pH monitorizasyonu ile yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm BE'ü olan hastalarda distal özofagusa aşın asit reflüsü gösterilmiştir (7). Bozuk olan motilite neticesinde reflü olan materyalin yeterince temizlenemediği söylenmektedir.

Reflü olan sıvının kompozisyonu da muhtemelen BE'ü patogeneze katkıda bulunur. BE'nun total gastrektomi sonrasında da görülebildiği gözlemleri sonucunda asit gastrik sıvının bu hastalıktan sorumlu tek faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (8). Hem gastrik hem de duodenal sıvı reflüsü olan hastalarda BE'ü ve özofajit sadece gastrik sıvı reflüsü olan hastalardan daha yüksek oranda gösterilmiştir (9). BE'ü olan hastalar sadece özofajit olan hastalar ile karşılaştırıldığında özofageal bilirubin maruziyetinin anlamlı şekilde daha yüksek prevalansına sahip olduğu gösterilmiştir (4). Dekonjuge safra tuzları pH bağımlı hasara neden olurlar ve asıl zararlı etkileri solubl ve iyonize olmayan formları ile olur. $\text{pH} < 2$ olduğunda irreversible olarak presipite olurlar, $\text{pH} \geq 7$ ise %90'dan fazlası solubl ve iyonizedir. pH 3-6 arası ise kritik pH olup safra tuzları solubl ve iyonize olmayan formda olurlar. Solubl ve iyonize olmayan formda iken hücre membranını geçerek hücre içinde iyonize olup, mitokondriye toksik etkililer (1).

Asit-gastrik reflü kolumnar epitel gelişmesine yol açmakta ve duodenal reflü ise intestinal metaplazi ve malign dejenerasyonla ilişkili gibi görünmektedir. Gastroduodenal reflünün, squamöz

epitelin stratum germinativum tabakasına etki ederek bu hücrelerin farklılaşmasında değişikliğe yol açtığına inanılmaktadır.

Siklooksijenaz-2 (COX-2) kronik inflamasyon ve epitelial hücre büyümesi ile alakalıdır ve çeşitli gastrointestinal malignansilerde artmış olduğu bilinir (16). COX-2 ekspresyonunun BE'dan adenokarsinomaya kadar progressif bir artışa sahip olduğu gösterilmiştir (10).

Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonu BE'da kontrol popülasyondan ne daha fazla ne de daha azdır (11). Buna rağmen birkaç çalışma CagA+ HP ile enfeksiyonun BE ve onun displazi ve adenokarsinoma komplikasyonlarının gelişmesine karşı koruyucu olabildiğini öne sürmüştür (12).

Distal squamöz mukozanın önce kolumnar mukoza, ardından intestinal metaplazi geliştirip geliştirmedeği, yoksa doğrudan doğruya intestinal metaplazi mi geliştirdiği konusu tartışmalıdır. İntestinalizasyonun özofagusta tedrici bir şekilde daha uzun bir alana yayılması veya hızla nihai derecesine ulaşmış sonra küçük değişiklikler göstermesi konusu da tartışmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Erişkinlerin yaklaşık %7'si her gün, yaklaşık %20'si hiç olmazsa hafta da bir retrosternal yanma tarifler (13, 14). Daha eski retrospektif bildirilerde reflü için endoskopi yapılan hastaların %8-20'sinde long-segment BE (LSBE) bildirilirken, daha yeni prospektif çalışmalarda bu oranın %3-5 arasında değiştiği saptanmıştır (13).

Genel olarak LSBE tüm klinik endikasyonlar için endoskopi yapılan hastaların yaklaşık %1'inde mevcuttur (13, 15).

Short segment BE'un endoskopi yapılan hastalar-daki prevalansı ise %8-12 arasında bildirilmektedir (3).

Popülasyon temelli bir çalışma klinik olarak tanı konulan BE'nun prevalansının 100.000'de 22.6 olduğunu, fakat otopsi serilerinde bu oranın yaklaşık 21 kat artış ile 100.000'de 376'ya yükseldiğini bildirmiştir (16). Bu durumda BE olan çoğu hastaya klinik olarak tanı konulamadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle erken kanser saptama ve tedavi açısından BE'nun bilinen vakalarının takibi adenokarsinomadan ölüm hızı üstünde minimal bir etkiye sahiptir.

BE'u erkeklerde kadınlardan yaklaşık 2 kat fazla

görülmektedir ve prevalansı çocukluktan yaşlılığa gittikçe artarak 60 yaşından sonra pik yapmaktadır. Barrett özofagusu tanısında ortalama yaş 63 olarak bildirilmiştir (17).

Barrett özofaguslu hastaların genel olarak yıllık adenokanser geliştirme riski %0.5'tir ve özofagus adenokanser riskinin genel popülasyondan 40 kat fazla olduğunu bildirdirilmiştir (13). Özofagus adenokanseri ABD'de yıllık insidans artışı en fazla olan kanserdir.

Adenokarsinomunun artmış riskine rağmen BE'u olan bir çok hasta başka nedenlerden dolayı ölür.

KLİNİK

Gastroözofageal reflü semptomları BE'lu hastaların semptomlarını oluşturur. Hastaların %25'inde gastroözofageal reflü semptomları görülmez ve bu hastalar herhangi bir endikasyon için endoskopi yapılan hastalarda tesadüfen saptanır. Yaşam kalitesindeki bozulma gastroözofageal reflü hastalığından (GERH) farklı değildir (18).

TANI

Endoskopik Tanı:

Uzun süreli reflü semptomları olan hastalar endoskopi esnasında BE yönünden özellikle değerlendirilmelidir. LSBE tanısı için endoskopi esnasında EGJ ve SCJ'nın saptanması ve aralarındaki uzunluğun doğru ölçümü gerekir. Gastrik katlantıların proksimal sınırları EGJ'a tekabül eder. Erozyon ve eritema gibi lezyonların BE mukozası ile karıştırılmaması gerekir. (2, 4).

LSBE tanısında SCJ'dan proksimale doğru kolumnar mukoza uzaması çepeçevre dairesel şekilde, dil gibi uzantılar şeklinde veya kolumnar mukoza adacıkları şeklinde olabilir ve mukozanın kadifemsi sarımsı pembe rengi izlenir.

Çeşitli endoskopik boyama teknikleri BE'nun tanınmasını arttırmak için kullanılmıştır. Kullanılan vital boyalar logol iodine, toluidine mavisi, indigo carmine ve metilen mavisini içerir. Boyama işlem süresini uzatır ve boyamanın BE tanısını artırdığı konusu tartışmalı olmakla beraber son yıllarda metilen mavisini kullanarak yapılan kromoen-doskopinin BE tanısını artırdığı gösterilmiştir (2, 19).

Patolojik Tanı

Barrett özofagusundan endoskopik olarak şüphelenilen bir hastada biyopsiler kolumnar mukozanın SCJ'na komşu en proksimal kısmından

Tablo 1. Barrett özofagusunda endoskopik takip süreleri

Displazi Negatif	2-3 yılda bir
Low Grade Displazi	İlk yıl 6 ayda bir sonra yılda bir
High Grade Displazi	Üç ayda bir

alınmalıdır. Çünkü şayet intestinal metaplazi mevcutsa bu alanda mutlaka vardır. Daha fazla sayıda biyopsi almak intestinal metaplazi tanısını artırır (2).

BE mukozası özelleşmiş kolumnar epitelden oluşur (inkomplet intestinal metaplazi). Barrett özofagusunun patolojide karakteristik bulgusu müköz hücreler arasında serpilmiş goblet hücrelerinin pH 2.5'da alcian-blue boyası ile gösterilmesidir. Bu boyama goblet hücrelerinin görüntü kaybını önler ve sitoplazmalarında kistik yapılar içeren hücrelerin goblet hücresi olarak yanlış yorumlanması ihtimalini azaltır (20).

Sonuç olarak BE tanısı hem endoskopiye hem de patolojiye dayanır. Endoskopik olarak BE düşünülen ve doğru lokalizasyondan alınan biyopsilerden intestinal metaplazi saptanan hastalara BE tanısı konulur.

Short Segment Barrett Özofagus (SSBE) Tanısı: SSBE'nun tanısı ve klinik önemi hala tartışmalıdır. \leq 3 cm kısa kolumnar epitelde endoskopik olarak Barrett mukozasından şüphelenilmesi zordur. Mideyi ve özofagusu tutan intestinal metaplazi histolojik olarak birbirinden ayırt edilemez. Endoskopik takip özofagustaki intestinal metaplazi için tavsiye edilirken, gastrik intestinal metaplazi için endoskopik takip tavsiye edilmemektedir (21). Bu nedenle kısa uzunluklu kolumnar epitelden biyopsi alma güçlüğü biyopsinin doğru lokalizasyondan alınmaması ile sonuçlanabilir. SSBE ile kardiyak intestinal metaplaziyi (CIM) birbirinden ayırabilecek yeni histokimyasal teknikler üzerinde çalışılmaktadır. Yeni veriler SSBE'de kanser riskinin LSBE'den farklı olmadığı yönündedir (21).

ENDOSKOPIK TAKİP

BE seyrinde displazi ve adenokanser gelişebilmesi nedeniyle BE'lu hastaların endoskopik takibi gerekir. Displazi üç grupta sınıflandırılabilir 1.Negatif 2.Belirsiz 3.Pozitif (low-grade, high-grade) (2).

Barrett özofagusu olan hastalar için takip aralıkları displazi varlığına ve derecesine dayandırılır.

Tablo 2. Barrett özofagusunda tedavi seçenekleri

1. Medikal Tedavi
• Proton Pompa inhibitörü
2. Mukozal Ablasyon Teknikleri
• Fotodinamik tedavi
• Multipolar elektrokoagülasyon
• Argon plazma koagülasyon
• Laser
• Ultrasonik aspiratör
3. Cerrahi Tedavi
• Anti Reflü cerrahi
• Özeftektomi

Displazisi olmayan hastaların iki defa displazi negatif biyopsiden sonra 2-3 yıl aralıklarla endoskopik takibi önerilmektedir. Low-grade displazi olan hastalar inflamatuvar değişiklikler, low-grade displaziyi taklit edebileceğinden üç aylık yoğun bir proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinden sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilmeli ve low-grade displazi sebat ediyorsa ilk yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir takip edilmelidir. High-grade displazi takibi tartışmalı bir konudur. High-grade displazi varlığı bu konuda deneyimli iki ayın patolog tarafından doğrulanmalıdır. Bu durumdaki hastalara özofagus rezeksiyonu veya PPI ve mukozal ablasyon teknikleriyle tedavi uygulanarak yoğun biyopsi protokolleri ile 3 aylık aralıklarla takip önerilebilir (Tablo 1) (2).

Takip biyopsilerinin 4 kadrandan lineer olarak 2 cm'de bir alınması önerilmektedir (22). Erozyon, ülser, nodül ve striktür gibi lezyonlardan ayrı biyopsiler alınmalıdır. Herhangi bir grade displazi saptanan hastalarda kanseri dışlamak için multipl biyopsiler alınmalıdır ve tüm takip biyopsilerinde biyopsilerin lokalizasyonu kaydedilmelidir.

TEDAVİ

Barrett Özofagus Tedavisindeki Amaçlar; Reflüyü durdurmak, metaplastik epitelin gerilemesini sağlamak, displazi ve kansere progresyonu önlemek olarak sıralanabilir.

BE tedavisinde medikal tedavi, mukozal ablasyon teknikleri ve cerrahi yöntemler uygulanabilir (Tablo 2).

BE medikal tedavisi GERH tedavisiyle ayrıdır. BE tanısı spesifik bir tedaviye yol açmaz (2).

Hastaların bir alt grubu özofageal asit maruziyetinin kontrolüne rağmen hala regürjitasyona sahiptir (23). BE'lu hastalar GERH olan hastalardan daha fazla özofageal asit maruziyetine sahiptirler (24). Bu nedenle semptomların kontrolü için proton pompa inhibitörlerinin (PPI) mutad dozlarından daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilirler (25). PPI'nın dozu semptomlar kontrol altına alınana kadar artırılabilir. Medikal tedavinin LSBE'de metaplaziyi geri döndürmede başarısız olduğu bildirilmektedir.

Yüksek doz PPI tedavisi alan BE'lu hastaların %30'undan daha fazlasında 24 saat pH izleminin normalleşmediğini gösterilmiştir (26). Uzun süreli PPI kullanımının emniyeti, hasta uyumu ve ilacın bırakılması ile semptomların tekrarlama, PPI kullanımının duodenal reflüye etkisiz olması ve pH \geq 7 düzeyine ulaşamaması halinde iyonize olmayan formda safra tuzlarının zararlı etkiler oluşturabileceği gibi medikal tedavinin yetersizliğini savunan çok sayıda cerrahi literatür vardır .

Antireflü cerrahi AÖS fonksiyonlarını onarır ve özofagusa gastroduodenal reflüyü önler (1). Bu nedenle PPI tedavisine yeterince cevap vermeyen seçilmiş hastalara antireflü cerrahi önerilebilir.

Barrett Özofagusunda Mukozal Ablasyon Teknikleri;

- Fotodinamik tedavi

- Multipolar elektrokoagülasyon
- Argon plazma koagülasyon
- Laser
- Ultrasonik aspiratör.

Bu mukozal ablasyon teknikleri ile BE'u, olan LGD ve HGD'li hastalarda başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte neosquamöz epitel altında glandüler epitelin nüks etmesi ve striktür gibi komplikasyonların gelişmesi bu tekniklerin kullanılmasını sınırlamaktadır.

High-grade displazinin (HGD) doğal hikayesi değişkendir. Genellikle ilk aylarda olmak üzere ortalama 3 yılda kansere ilerlediğini öne süren (1) yayınlara rağmen, önemli oranda gerileme bildiren yayınlar da vardır. Cerrahi literatür ise endoskopik HGD saptanan hastaların yaklaşık %50'sinin zaten adenokanser odağı barındırdığını ileri sürer. Bu nedenle HGD'ye tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Kanser eradikasyonu için en başarılı yöntem cerrahi yaklaşımdır, önerilen cerrahi yöntem kolon interpozisyonu ve vagal sparing özofajektomidir. Özellikle yaşlı hastalarda özofajektomi gibi major bir operasyondan hastanın korunması amacıyla üç ayda bir yoğun biyopsi protokolleri ile takip veya mukozal ablasyon teknikleri önerilebilir (1).

KAYNAKLAR

1. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. *Annals of Surgery* 2000; 231: 303-321.
2. Sampliner RE. Practice guidelines of the diagnosis, surveillance and therapy of barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 1028-1032.
3. Weston AP, Krmpotich P. Short segment barrett esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 981-6.
4. Oberg S, Clark G, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1348-1356.
5. Singh P, Taylor RH. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if barrett's metaplasia in present. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 349-356.
6. Eisen GM, Sandler RS. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 27-31.
7. Parrilla P, Ortiz A. Evaluation of the magnitude of gastroesophageal reflux in barrett' esophagus. *Gut* 1990; 31: 964-7.
8. Meyer W, Wolmar F. Barrett esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy* 1979; 11: 121-126.
9. Clark GW, Ireland AP. Dysplasia in barrett's esophagus. *Dig. Dis.* 1996; 14: 213-27.
10. Shirvani VN, Ovatu-Sascar R. Cyclooxygenase-2 expression in barrett's esophagus ad adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 487-496.
11. Connor HJ. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117-127.
12. Weston AP, Badr AS. Prospective evaluation of the prevalence of gastric helicobacter pylori infection in patients with GERD. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 387-394.
13. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. of North Am.* 1997; 26: 487-494.
14. Talley NJ, Zinsmeister AR. Dyspepsia and dyspepsia subgroups. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259.
15. Phillips RW, Wong RKH. Barrett's esophagus. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1991; 20: 791.
16. Cameron AJ, Zinsmeister AR. Prevalence of columnar-lined esophagus. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-22.
17. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1992; 103: 1241.
18. Eloubeidi MA, Provenzale D. Heath-related quality of life

-
- and severity of symptoms in patients with barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease without barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1881-1887.
19. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene Blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54 (3) : 289-93.
 20. Voutilainen M, Juhola M. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction. *Gut* 1999; 45: 444-448.
 21. Falk GW. Gastroesophageal reflux disease and barrett's esophagus. *Endoscopy* 2001; 33: 109-118.
 22. Levine DS, Haggit RC. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.
 23. Sharma P, Sampliner RE. Normalization of esophageal pH with high dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 582-5.
 24. Vaezi ME, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-9.
 25. Katzka DA, Castell DO. Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patient with barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 989-91.
 26. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1844-1848.