

Barret Özofagusunda Takip ve Tedavi

Senem MARAL¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Günümüzde kanser önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunudur. Ölüm nedeni olarak, kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir. İçlerinden özofagus kanseri görülme sıklığı açısından 8. sırada yer almaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 birey özofagus kanseri ile karşı karşıya kalmaktadır (1). Yüzde seksenlere varan 5 yıllık mortalite oranıyla en önemli gastrointestinal sistem tümörü olarak kabul edilmektedir (2). Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom olmak üzere iki major histolojik tipe ayrılmaktadır. Adenokarsinom daha çok beyaz popülasyonda görülmeye eğilimliyken, yassı hücreli karsinom ise siyah ırkta ve Asyalı popülasyonda sık rastlanmaktadır. 1975'ten bu yana adenokarsinom insidansında %600 oranında bir artış izlenmiştir (3). Adenokarsinomun major risk faktörü olarak gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve onun en önemli komplikasyonu olan Barret Özofagus (BE) suçlanmaktadır.

Herhangi bir klinik endikasyon olmaksızın yapılan endoskopilerde Barret saptanma oranı %0.3-2 iken, reflü semptomları tarifleyen hastalarda bu oran %8-20 olarak rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada yapılan rutin endoskopiler sonrasında batı ülkelerinde BE görülme oranı %10-20, Asya'da ise %0.2-5 olarak saptanmıştır (4, 5).

Bu hastalarda adenokarsinom gelişme riski yılda %0.5 artmaktadır (6, 7). Yapılan araştırmalarda yüksek dereceli displaziden kanser oluşumuna kadar geçen süre birbirinden farklı bulunmuştur (8 yılda %32, 7.3 yılda %16.5, 5 yılda %59 oranında) (7).

Bir meta analizde Barretli hastalarda kanser gelişimi yıllık 6.1/1000 birey olarak ortaya konmuştur (8).

Ortalama 55-65 yaşlarında sıklığı artmaktadır. Ayrıca erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla rastlanmaktadır.

Barret özofagus saptanan hastaların tedavi ve takipleri de oldukça masraflıdır. ABD'de bu hastaların takip, endoskopi ve tedavi masrafları yıllık yaklaşık 9 milyon dolar olarak bildirilmiştir (9).

FİZYOPATOLOJİ

Barret özofagus normalde yassı epitel ile döşeli özofagusta metastatik kolumnar epitelin yer alması olarak tanımlanır. İlk kez 1906 yılında Tileston tarafından distal özofagusta kolumnar epitel izlenmesi üzerine bahsedilmiştir. GÖRH sonucunda mukozadaki değişimi ilk kez Allison ve Johnstone 1953'te göstermişlerdir. Genellikle GÖRH sonucu distal özofagus mukozasının mide içeriğine maruz kalmasıyla oluşan oksidatif hasar ve inflamasyon nedeniyle gelişmektedir. Asidik ortamın kolumnar hücreleri skuamoz hücrelere oranla daha hızlı mitozu uğrattığı gösterilmiştir (10). Maruziyetin süresi erozif özofajit gelişimi ile koreledir. İntestinal metaplazi ile özelleşen bu mukoza, mide asidinin kronik hasarına özofagusu döşeyen yassı epitel hücrelerinden daha dayanıklıdır. Bu adaptif mekanizma artmış kanser riskini de beraberinde getirmektedir. Reflü hastalarında hiatal herni, azalmış alt özofagus sfinkter basıncı, gecikmiş özofageal asid klirensi, duodeno-gastrik reflü gibi klinik durumlar Barret gelişimine yakınlık yaratmaktadır. Safra asidinin (ankonjuge deoksikolik asit) genotoksik olduğu, oksidatif stresi arttırdığı düşünülmektedir. Oksidatif DNA hasarı telomerazda kıalmaya neden olmakta, metaplaziden kansere gidişte rol oynamaktadır. Nitrik oksit,

DNA hasarının oluşumuna ve karsinogeneze katkıda bulunmaktadır. Barret'li hastalarda İNOS seviyesinin normalden artmış olduğu ortaya konmuştur.

Alt özofagus sfinkterinin tonik kasılmaları ve diafragmanın sağ krusunun dıştan basısıyla oluşan özofagogastrik bileşkedeki yüksek basınçlı alan başlıca anti-reflü bariyeridir. Fizyolojik geçici alt özofagus sfinkter gevşemesi öğünler sonrasında olup, yutma sırasında kaybolmaktadır. Yapılan çalışmalar reflü epizotlarının %95'inin bu relaksasyon periyodu sırasında görüldüğünü ortaya koymuştur. Sağlıklı bireylerde peristalizm, tükrükteki bikarbonat sekresyonu ve yer çekiminin etkisiyle özofagus temizlenir. Reflü hastalarının %34-48 kadarında özofagus motilite bozukluğu veya zayıf peristaltizm sorunu vardır.

Normalde gün içinde distal özofagusun 1-2 saat kadar asidik pH'ya ($\text{pH} < 4$) maruz kaldığı düşünülmektedir. Bu fizyolojik reflü bireylerde tamamiyle asemptomatiktir.

Bu hastalardan alınan biyopsilerde 3 tipte kolumnar epitel incelenebilir.

1. Mukus salgılayan hücreler tarafından üzeri örtülmüş gastrik fundik epitel,
2. Tamamen mukus salgılayan hücrelerle örtülmüş glandlar içeren foveolar yüzeyle bileşke tipi epitel,
3. Mukus salgılayan kolumnar epitel ve goblet hücreleri izlenen villi-form yüzeyle intestinal epitel.

İntestinal metaplazi, Barretli hastalarda en sık rastlanan, en önemli histolojik bulgudur. Kanserleşme ve displazi ile ilişkilidir. BE'den adeonokansere dönüşüm aşamasında metaplazi, düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve invaziv karsinoma basamaklarından gelişmekle birlikte patofizyolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Beslenme alışkanlığı GÖRH ve Barret gelişiminde şüphesiz yakından ilişkilidir. Diyetle fazla yağ alımı, hayvansal proteinler, işlenmiş etler, kolesterol oranı yüksek yiyecekler yüksek risk faktörü iken, lifli beslenmek, antioksidanlar, meyve, sebze tüketimi düşük risk faktörüdür. Yüksek yağ içerikli, özellikle batı tarzı fast-food diyet Barret gelişimi için başlı başına karsinogen kabul edilmiştir (11).

Obezite, BE gelişimi için ciddi risk faktörüdür. Özellikle santal obezite karın için basınç artışına yol açarak, gastroözofa-

geal reflüyü tetiklemektedir. Ayrıca obezlerde insülin like growth faktör 1 (IGF1) oranı artmakta, sonuçta hücrelerde proliferasyona neden olmaktadır. Bu nedenle obez hastalara kilo vermesi önerilmelidir.

H. pylori, Dünya Sağlık Örgütü tarafından mide kanseri açısından kesin risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen Barret zemininde adenokanser gelişimini önlediği öne sürülmüştür. Yakın tarihli bir meta-analizin sonuçlarına göre adenokarsinom ve Barret gelişimi ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında ters ilişki saptanmıştır (12). Mekanizması tam olarak ortaya konamasa da *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik asid sekresyonunu azaltarak kanser gelişiminde şüphesiz rolü olan GÖRH gelişimi önlediği düşünülmüştür.

Bilindiği üzere alkol ve tütün kullanımı özofagusta yassı hücreli kanser gelişimi ile yakından ilişkilidir. Yapılan prospektif bir çalışmada tütün kullanımının özofagusta adenokanseri arttırdığı, alkol kullanımının risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (13).

Hayvan modeli çalışmalarda süperoksid dismutaz ve COX₂ inhibitörlerinin Barret zemininden kanser gelişimini geriletmiş ispatlanmasıyla sekreter fosfolipaz A₂, eikozonoid, prostoglandin E₂, lökotrien B₄ gibi inflamatuvar mediatörler araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Eikozopentanoik asid (EPA) kullanımının COX₂ protein konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Aspirin ve proton pompa inhibitörü kombinasyonunun prostoglandin E₂ seviyelerinde azalmaya sebep olduğu ispatlanmıştır (14, 15).

Bir başka çalışmada Barretli hastalardan adenokarsinom gelişme riskinin epidermal büyüme faktörü (EBF) A61G G/G, siklooksijenaz 2 (COX₂) 8473 C genotipini taşıyan bireylerde artmış olduğu ortaya konulmuştur (16, 17).

Etyolojide kemoterapotik ajanların uzun süreli kullanımı sonucu skuamoz epitelde metaplazi gelişebileceği gösterilmiştir (18). Kostik ajanlara bağlı yaralanmalar da Barret gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır (19)

Hayvan modeli bir araştırmada kemik iliğindeki pluripotent progenitor hücrelerin de metaplazi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (20).

KLİNİK

Klinikte hastalar reflü semptomları ile karşımıza çıkabilirler. Bir çoğunda retrosternal yanma, regürjitasyon ve disfaji gibi

bulgular olsa da asemptomatik hasta grubu da azımsanmayacak orandadır.

TANI

Endoskopik incelemede somon (sarı-pembe) renkli kolumnar epitelyum, özofagusun normalde parlak beyaz skuamoz epiteli üzerinde kolaylıkla tanınır. Normal özofagus mukozası içinde yarımada şeklinde uzantılar yapan yapılar görülmesiyle Barret özofagus tanısı konulabilir. Erozif özofajit gelişen hastalarda zemindeki inflamasyon ile iç içe geçmiş lezyon fark edilmeyebilir. Aktif inflamasyon varlığında displazi değerlendirilmesi yanlış sonuçlara yol açabilir. İnflamasyonun yoğun gözlendiği hastalardan yüksek doz PPI tedavisi sonrasında biyopsiler alınmalıdır. Bazen de endoskopi sırasında mide ile özofagusun bileşke hattı tam ayırdedilemeyebilir. Endoskopist için hattı belirlemede en önemli bulgu tübüler özofagusun açılıp genişlemeye başlaması ve mide katlantılarının görülmesidir. Fakat bu hat solunumsal hareketler, peristaltizm veya distansiyon gibi nedenlerle yer değiştirebilir ve tanısız zorluğa neden olabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar boyutu ne olursa olsun intestinal metaplazi izlenmesini tanısız kabul etmektedir. Oysa böyle bir durumda kardiyadaki bir metaplazinin Barret olarak takip edilmesine yol açabilir.

Endoskopide özofagogastrik bileşkede dikkati çekmeyecek şekilde küçük metaplazi alanlarının (<3 cm) saptanmasına kısa segment BE denilmektedir. Bu patolojinin GÖRH ilişkisi tam ortaya konulamamıştır. Gözle görünür boyuttaki (>3 cm) lezyonlar uzun segment BE (klasik Barret) olarak adlandırılır. Adenokanser ve GÖRH ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle uzun segment Barretli sigara ve alkol kullanan, yaşlı ve erkek hastada adenokarsinom gelişme riski artmıştır. Klinikte bu iki oluşum birbirinden tamamen farklıdır. Uzun segment Barretli hastalarda reflü semptomları daha uzun sürelidir ve 24 saatlik pH monitörizasyonunda incelendiğinde hem dikey, hem yatay pozisyonda reflü saptanmakta, alt özofagus sfinkterde (AÖS) düşük basınç izlenmektedir. Doğrudan asid maruziyetine daha az duyarlıdır. Kısa segment Barret ise asit maruziyetine daha duyarlı ve semptomları daha kısa sürelidir. AÖS basıncı normaldir ve 24 saatlik pH monitörizasyonunda yalnızca dikey pozisyonda reflü izlenir. Neoplazi ile ilişkisi uzun segment Barrete nazaran oldukça düşüktür. Tanısız hataları ortadan kaldırma adına endoskopistin biyopsi alma tekniği oldukça önemlidir. Harrison ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alınan biyopsi sayısının intestinal me-

taplazi saptanmasıyla doğru orantılı olduğu ispatlanmıştır (21). Sistematik 4QB yöntemi, random biyopsi alınmasına kıyasla tanıda daha efektiftir (22).

Tanıda kullanılan ucuz ve kolay bir diğer yöntem de kromo-endoskopidir. Metilen mavisi, lügol, asetik asit gibi bazı kimyasallar kullanılır. İçlerinden en sık kullanılan metilen mavisi ile uygulamada boya displazi olmayan alanlar tarafından tutulurken, yüksek dereceli displazi ve kanserli alanda boyanma izlenmez. Fakat bu yöntemin dezavantajı, mukozal yüzeyel patern rahatlıkla tanınırken vasküler patern ayırt edilemez. Tanısız güvenilirliği sağlamak adına magnifiye endoskopi ile birlikte kullanımının daha yararlı olduğuna yönelik görüşler vardır. Magnifiye endoskopi ise mukozal alanda ileri derecede büyütme yapılarak incelenme esasına dayanır.

Benzer bir yöntem de lazer konfokal mikroskopidir. Görüntüyü yaklaşık 1000 kez büyütürken mukozayı detaylı inceleme imkanı sağlar. İşlem sırasında uygulanan floresan kimyasallar yardımıyla biyopsi almadan histolojik hücre analizi yapılabilir.

Dar bant görüntüleme yöntemi bir diğer tanısız yöntemdir. Beyaz ışığın renklerine ayrılarak mukozal ve vasküler yapılar hakkında detaylı bilgi sahibi olmamızı sağlar. İşlemin dezavantajı intestinal metaplazi ile düşük dereceli metaplazi ayrımındaki düşük başarı oranıdır. Bu nedenle magnifiye endoskopi ve yüksek rezolüsyonlu endoskopi ile kombine kullanımı tanısız başarı oranını yükseltir.

FICE (Fuji Intelligent Chromo Endoskopi) dar bant yöntemi ile benzer şekilde mukozal yüzey ve vasküler patern hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

Otofloresan endoskopide de ışığın kırılma prenbisinden yararlanılmaktadır. Uygulanan mavi ışık neoplazi olmayan dokuda yeşil renkte görünürken, neoplastik mukozada mavi olarak izlenir.

Özofageal kapsül endoskopi yeni bir tekniktir. Biyopsi alma imkanının olmaması dezavantajıdır.

Optik koherens tomografi yönteminde infrared ışık kullanılarak ultrason benzeri kesit görüntüleri elde edilir. İki mm derinlikte 10 µm rezolüsyon sağlar ve hem radial hem lineer tarafa imkanı vardır.

Barret tanısında kullanılan biyomarkırlar günümüzde tam olarak rutin uygulamaya geçmemiştir. Dokuda anoplöidi varlığı, p53 gen mutasyonu, siklin A immüno pozitifliği, ornitin

dekarboksilaz aktivitesi, CEA, c-Ha-ras, c-Erb-B gibi onkogenlerde aktivasyon izlenmesi kansere dönüşüm aşamasında tanısal olduğu düşünülmüştür.

TEDAVİ VE TAKİP

Günümüzde altta yatan özofajitin tedavisi haricinde spesifik bir medikal tedavisi yoktur. Buna rağmen pek çok kaynak GÖRH'de olduğu gibi asit baskılayıcı tedavi uygulamada hemfikirlerdir. 1980'lerin ortalarına kadar GÖRH tedavisinde kullanılan H₂ reseptör antagonistlerinin prognoza etkisinin olmadığı ispatlanmıştır. 1980'lerin ortalarından itibaren kullanıma giren PPI'ların daha güçlü asit baskılayıcı etkisinden yola çıkarak lezyonları geriletebileceği umulmaktaydı fakat aradan geçen zaman ve yapılan çalışmalar bunun böyle olmadığını gösterdi. Asid supresyonuna ilaveten safra ve pankreatik salgıların da patogenezi önemi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sadece asid supresyonundan ziyade antireflü cerrahisinin daha avantajlı olduğu düşünülebilir. Maalesef ne anti-sekretuar ajanların ne de antireflü cerrahisinin adenokarsinom gelişimini önlemede veya BE'de gerilemede faydası bulunmamıştır. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada laparoskopik antireflü cerrahisi geçirmiş, intraözofageal pH'sı daha iyi takip edilen hastalarla PPI tedavisi altında benzer semptomları olan hastalar karşılaştırılmış ve her iki hasta grubunda klinik seyirde belirgin bir farklılık izlenmemiştir (23).

Tarama programlarının amacı displazi veya erken kanserin tespit edilebilmesidir. Displazi kanser riskini gösteren en iyi histolojik göstergedir. Uzun süredir var olan (5 yıldan uzun süreli) reflü semptomları tarifleyen 50 yaş üstü hastalara BE taranması açısından endoskopi yapılması önerilmektedir. Uygun tarama program aralığı displazi varlığına ve derecesine dayandırılır. Biyopside mukozal anormallik saptanan hastaya Barrettli segment boyunca sistematik 4 kadrandan 2 cm'lik aralıklarla toplam 8 adet biyopsi alınarak tekrar endoskopi yapılmalıdır (Seattle protokolü). Düşük derecede displazili hastalarda 6 aylık aralıklarla 2 defa hastalık saptanmadı ise yıllık takipler olarak devam edilmelidir. Yıllık endoskopisinde ardışık 2 kez displazi saptanmayan Barrettli hastanın kontrol endoskopisi 3 yılda bir aralığına çekilebilir. Yüksek derece displazili hastaların takibinde ortak bir karar sağlanamamıştır. Yoğun medikal tedavi sonrasında 3. ayda kontrol endoskopisi yapılmalı ve bir başka patoloğun da görüşünü alarak tanının doğruluğu ispat edilmelidir. Bu aşamada hastanın yaşına, genel durumuna, komorbid hastalığına hastanın tercihinine gö-

re iki alternatif tedavi protokolu izlenebilir. İlki, kanser ortaya çıkana kadar yoğun biyopsi örneklendirme yapılarak 3 aylık aralıklarla endoskopi kontrolü yapılmasıdır. Bir diğer yöntem ise, cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi literatürlere göre yüksek dereceli displazi sebebiyle cerrahi uygulanan hastaların %40'ında cerrahi spesimende eşlik eden kanser varlığı saptanmıştır.

Halen Barrettli erken kanser riski taşıyan hastalarda özofajektomi standart koruma cerrahisi olarak uygulanmaktadır. Operasyon sonrasında yaşanan kilo kaybı, dumping, diyare gibi durumlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası, uygulanan merkeze göre farklılıklar gösterse de, mortalitesi %4-10, morbiditesi %35 civarındadır. Endoskopik tedaviler cerrahi rezeksiyona ve özofajektomiye alternatif tedavi modalitesi olarak yerini almaktadır. Ablasyon tedavisinde hedef Barrett epitelinde intestinal metaplaziyi yeterli derinlikte tahrip etmek ve yerine skuamoz epitelin yeniden oluşumunu sağlamaktır. Bazı modaliteler ablasyon tedavisine ilaveten cerrahi veya medikal tedaviyle kombinasyon yapılmasının, asidik ortamın ortadan kaldırılmasıyla başarı oranının yüksek olacağını savunmaktadır(24).

Shaheen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada radyofrekans ablasyon tedavisinin intestinal metaplazi ve displazi eradikasyonunda yüksek başarı oranına sahip olduğu ortaya konulmuştur (25).

Fotodinamik terapi, argon plazma koagülasyon, multipolar elektrokoagülasyon, ısı probu, çeşitli lazer formları, endoskopi mukozal rezeksiyon, krioterapi ve radyofrekans ablasyon bu alanda denenilen yöntemlerdir.

Fotodinamik terapi yönteminde belli bir dalga boyunda hücre içi serbest radikaller oluşturan, dokuda birikerek lokal nekroza yol açan fotosensitif ajanlar kullanılmaktadır. Genellikle neoplastik dokuya daha yüksek afinitesinden dolayı hematoporfirin tercih edilmektedir. Ayrıca aminolevulinik asit endojen protoporfirin IX üretimine neden olması ve derin submukozal tabakalara etkinliği nedeniyle tercih edilen bir diğer ajandır (26, 27).

Argon plazma koagülasyon ise lezyon dokudan ayrılır ayrılmaz yakma işlemi sonlandıran yüksek akım koagülasyondur. Bu alanda yapılan çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir. Yapılan çalışmalarda işlemle ilişkili major

komplikasyon olarak ilk 10 günlük periyotta göğüs ağrısı, odinofaji hastaların yaklaşık yarısında izlenmiş, bazı vakalarda bunlara ilaveten masif kanamanın eşlik ettiği derin özofagus ülserleri, perforasyon, hatta ölümlü sonuçlanan olgular saptanmıştır (28-30).

Multipolar elektrokoagülasyon, bir elektrokoter probu yardımı ile direkt temas yoluyla ablasyon esasına dayanır. İşlem sonrası geçici odinofaji ve disfaji, göğüs ağrısı, gastrointestinal kanama karşılaşılabilen komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

Lazer yöntemi sayısız çalışmada eradikasyon amaçlı kullanılmıştır. Bugün için kullanımı açısından görüş birliğine varılmıştır.

Diğer bir yeni tedavi tekniği de sıvı nitrojen kullanarak yapılan düşük basınçlı krio-sprey ablasyondur. Çok düşük ısıda (-76°C'den -196°C varan ısılarda) krionekroz oluşturulup, apoptoz indüklenmektedir. Geçici iskemi, immun sistem stimülasyonu işlem sonrası izlenebilir.

Barret özefagus tedavisi ile ilgili standart bir tedavi protokolu oluşturulamamıştır. Tedavinin şekillenmesinde gastroenteroloğun kararı yanında patoloğun değerlendirmesi de önemlidir.

Sonuç olarak BE, özefagus kanserinin premalign lezyonudur. Bugün BE erken tanı ve tedavisini değerlendirmede yeni biomarkere ihtiyacı duyulmaktadır. Bu konuda halen üzerinde çalışılmakta olan çalışmalar umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lambert R, Hainaut P. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Epidemiology of oesophagogastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 921-45.
2. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 2-9.
3. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142-6.
4. Sollano JD, Wong SN, AndalGamutan T, et al. Erosive esophagitis in the Philippines: a comparison between two time periods. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1650-5.
5. Kim JH, Rhee PL, Lee JH, et al. Prevalence and risk factors of Barrett's esophagus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 908-12.
6. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92:118-24.
7. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 212-5
8. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 237-49.
9. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122: 1500-11.
10. Sampliner RE, Hixson IJ, Fennerty MB, Garewal HS. Regression of Barrett's esophagus by laser ablation is an acid environment. *Dig Dis Sci* 1993; 38:365-8.
11. Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 187-94.
12. Rokkas T, Pitiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1413-7.
13. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1424-33.
14. Mehta SP, Boddy AP, Cook J, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Barrett's epithelium in the human lower esophagus. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 949-56.
15. Babu A, Meng X, Banerjee AM, et al. Secretory phospholipase A2 is required to produce histologic changes associated with gastroduodenal reflux in a murine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1220-7.
16. Lanuti M, Liu G, Goodwin JM, et al. A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels and esophageal adenocarcinoma risk and outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3216-22.
17. Ferguson HR, Wild CP, Anderson LA, et al. Cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 727-31.
18. Sartori S, Nielsen I, Indelli M et al. Barrett's esophagus after chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF): an iatrogenic injury? *Ann Intern Med* 1991; 114: 210-1.
19. Spechler SJ, Schmmel EM, Dalton JW et al. Barrett's epithelium complicating lye ingestion with sparing of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1981; 81: 580-3.
20. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21: 43-50.
21. Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1154-61.
22. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, et al. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 850-5.

23. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, et al. Longterm results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003; 237: 291-8.
24. Brandt LJ, Kauvar DR. Laser-induced transient regression of Barrett's epithelium. *Gastrointest Endosc* 1993; 38: 619-22.
25. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barret's esophagus with dysplazia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277-88.
26. Tang S-J, Marcon NE. Photodynamic therapy in the esophagus. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004; 1: 65-74.
27. Kely CJ, Marcus SL, Ackroyd R. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: a review. *Dis Esophagus* 2002; 15: 137-44.
28. Dulai GS, Jensen DM, Cortina G, et al. Randomized trial of argon plasma coagulation vs. multipolar electrocoagulation for ablation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 232-40.
29. Ragunath K, Krasner N, Raman VS, et al. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 750-8.
30. Hage M, Siersema PD, van Dekken H, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut* 2004; 53: 785-90.



ONDOKUZUNCU YÜZYIL

Modern Tıbbın Başlangıcı

Yüzyıla girilirken, 1839'da Moritz Krantz'ın resimlediği 'Bilimin Adamı'nda görüldüğü gibi, bilim adamı birçok bilimdalına ilgi gösteriyordu. Bilgiler ve karmaşık aletler çoğaldıkça uzmanlaşma daha da çok gelişecekti. National Gallery of Art, Washington, D.C.