

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRİSTALVİOLE KROMOENDOSKOPİSİNİN BARRETT ÖZOFAGUSU
TANISINDAKİ ROLÜ, BARRETT ÖZOFAGUSU MUKOZASINDA p 53
ve SURVİVİN EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali Rıza ÇİMEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet CİNDORUK

ANKARA
2006

Çalışmanın her aşamasında desteklerini esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Cindoruk başta olmak üzere, Patoloji Ana Bilim dalı öğretim üyesi Prof Dr. Ayşe Dursun, Yrd. Doç. Dr. Nalan Akyürek, Uzm. Dr. Özgür Ekinci, Arş. Gör. Dr. Tolga Bağlan, Gastroenteroloji bölümünden Uzm. Dr. Meltem Ergün' e ,
tüm asistanlık hayatım boyunca yetişmeme katkı sağlayan hocalarıma,
Asistan arkadaşlarıma,
Annem, babam, kardeşlerim ve eşime,
Teşekkür ederim.

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>Sayfa</u>
KISALTMALAR	I
TABLolar	II
ŞEKİLLER	III
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	1-35
1- ÖZOFAGUS ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ	4-10
1.1. Erişkin anatomisi	4-8
1.1.a. Gross anatomi	4-6
1.1.b. Kan akımı	6-7
1.1.c. İnnervasyon	7
1.1.d. Lenfatikler	7-8
1.2. Histoloji	8-10
1.2.a. Işık Mikroskobu	8-9
1.2.b. Elektron Mikroskopisi	9-10
2- BARRETT ÖZOFAGUSU EPİDEMİYOLOJİSİ	10-11
3- RİSK FAKTÖRLERİ	11
4- PATOFİZYOLOJİ	12-23
4.1. Barrett Özofagusu Oluşumunda Mekanik Faktörlerin Yeri	12-13
4.2.Özofagus Mukozasının Koruyucu Mekanizmaları: Mukozal Direnç	13
4.2.a. Preepitelyal Savunmalar	13-15
4.2.b. Epitelyal Savunmalar	15
4.2.c. Postepitelyal Mekanizmalar	15
4.3.Mide Sekresyonunun Özofagus Mukozasına Etkileri	15-18
4.3.a. Asit Etkisi	15-18
4.3.b. Pepsin Etkisi	18

4.4. Duodenal İçeriklerin Özofagusa Etkileri	18-21
4.4.a. Tripsin Etkisi	19-20
4.4.b. Safra Asitlerinin Etkisi	20-21
4.5. Barrett Özofagusuna Hangi Hücre Serisi Neden Olmaktadır?	21-23
5- ENDOSKOPIK TANI	23-24
6- HİSTOLOJİK TANI	24-25
7- TARAMA VE TAKİP	25-28
8- MALİGNİTE GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ MARKIRLAR	28-32
9- TEDAVİ	32-35
10-MATERYAL VE METOD	36-37
10.1. Hasta Seçimi	36
10.2. Endoskopik Boyama Tekniği	36
10.3. İmmünohistokimyasal Teknik	36-37
11-İSTATİKSEL ANALİZ	37
12-BULGULAR	38-44
13-TARTIŞMA VE SONUÇ	45-51
14-ÖZET	52
15-KAYNAKLAR	53-63
16-ETİK KURUL ONAYI	64

KISALTMALAR

BÖ	: Barrett özofagusu
GÖRH	: Gastroözofagial reflü hastalığı
CV	: Kristalviole
USBÖ	: Uzun segment barrett özofagusu
KSBÖ	: Kısa segment barrett özofagusu
AÖS	: Alt özofagial sfinkter
EGF	: Endodelyal büyüme faktörü
EGFR	: Endodelyal büyüme faktörü reseptörü
TGFα	: Tümör nekrozis faktör alfa
TGFβ1	: Tümör nekrozis faktör beta 1
PGE2	: Prostoglandin E 2
H	: Hidrojen
HCl	: Hidroklorik asit
Na	: Sodyum
Cl	: Klor
HCO3	: Bikarbonat
NO	: Nitrik oksit
PPI	: Proton pompa inhibitörü
APC	: Ailesel polipozis koli
HP	: Helicobakter pylori

TABLÖLAR

Tablo 1.Barrett Özofagusunda Tedavi Seçenekleri

Tablo 2.Barrett Mukozasının Endoskopik Ablasyon Teknikleri

Tablo 3.P53 Ekspresyon % Oranı ve Histoğramı

Tablo 4.P53 Ekspresyon Oranlarının Hasta Özellikleriyle Karşılaştırılması

Tablo 5.Survivin Ekspresyon Oranları ve Histoğramı

Tablo 6.Survivin Ekspresyon Oranlarının Hasta Özellikleriyle Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: BÖ' nun Progresyonu ve Gelişiminde Çevresel Faktörler - Moleküler Değişiklikler

Şekil 2: P53 ile Nükleer Boyanma

Şekil 3 : Survivin ile Nükleer Boyanma

GİRİŞ VE AMAÇ

Barrett özofagusu (BÖ), özofagusun alt ucundaki skuamoz epitelin yerini kolumnar epitelin alması olarak tanımlanır. Kronik gastroözofagial reflü hastalığına (GÖRH) bağlı olarak gelişen mukozal hasarın neden olduğu metaplastik bir süreçtir. Histolojik olarak goblet hücresi içeren intestinal metaplazinin varlığının gösterilmesi ile tanı konur (99). Barrett özofagusu zemininde, adenokanser gelişme riski genel popülasyona göre 30-125 kat artmış olarak bulunmuştur (3). Uzun vadede özofagus adenokarsinomuna zemin hazırlayan premalign bir lezyon olmasından dolayı, klavuzlarda endoskopik takip gerektiren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kromoendoskopi BÖ, özofagus adenokanseri ve mide karsinomunun daha yaygın olduğu Japonya'da sık olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde sık kullanılan bir yöntem değildir. Kromoendoskopi ile BÖ'nün tanısı kolaylaşmakta, intestinal metaplazi bulunan alanlar belirginleşmekte ve endoskopik olarak kolayca tespit edilemeyen mukozal displastik düzensizlikler ortaya çıkarılarak, hedefe yönelik biyopsiler alınmaktadır (56).

İntestinal metaplazinin gösterilmesinde en yaygın kullanılan kromoendoskopik boya metilen mavisidir (18,19,40,63). Metilen mavisi absorbtif bir boya olup, intestinal metaplaziyi göstermede en etkili boya olmakla beraber, displastik mukozayı göstermedeki duyarlılığı tartışmalıdır. Bir kaç raporda displastik mukozayı da boyadığı bildirilmiştir (60). Canto ve ark., metilen mavisinin selektif olarak displastik olmayan barrett mukozasını boyadığını ve intestinal metaplaziyi %95'in üzerinde tespit ettiğini bildirmişlerdir (18). Kristalviole (CV) boyası da emilen bir boya olup, kolon mukozasının değerlendirilmesinde indigokarmen boyası ile beraber kullanılmıştır. Literatürde, CV ile özofagusa kromoendoskopi yapılmasına ilişkin çok

fazla çalışma olmamakla beraber, yapılan çalışmalarda ve olgu raporlarında, CV boyasının displastik ve non displastik mukozanın her ikisini de boyadığı gösterilmiştir (122,123). CV kromoendoskopisi ile displastik mukozada farklı boya tutma paternleri tariflenmiştir. Özellikle çukurcuklar şeklinde mukozal boyanmanın displastik ve normal barrett mukozasının endoskopik olarak tanınmasına katkı sağladığı ileri sürülmektedir (122). CV ile özofagus distali boyandığında hem barrett özofagusu mukozası hemde displastik barrett özofagusu mukozasının boyayı absorbe edip daha iyi görünür hale gelmesi nedeni ile çalışmamızda CV boyasını kullandık.

Son zamanlarda BÖ takibinde maliyet analizleri üzerinde durulmaktadır ve asıl ilgi, takip protokollerinden veya agresif tedaviden yarar görecektir hasta gruplarının belirlenmesine yönelmiş durumdadır. Riskli grupların (maligniteye dönüşebilecek) belirlenmesi ve bu hastaların yakın takibe alınması gerekmektedir. Riskli grubun değerlendirilmesinde kansere ilerleme belirteçleri olabilecek bir takım moleküler belirteçler ve genetik anormalliklerin, kullanımı üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır (54). Biz çalışmamızda, bir tümör baskılayıcı gen olan p53 ve apoptozis inhibitörü gen ailesinden olan Survivin ekspresyonuna bakmayı planladık. Tümör baskılayıcı gen kaybında veya inaktivasyonunda hücre malign değişim yolunda önemli bir adım atmaktadır. p53 geni 17. kromozomun p13.1 bölgesinde yer almaktadır. Yaban tip, mutasyona uğramamış p53 proteini hücre büyümesinin durdurulması, programlanmış hücre ölümü, hücre farklılaşması ve DNA tamir mekanizmasının başlatılmasında rol alır. Mutasyona uğramış anormal p53 geni proteini bu fonksiyonların kaybına yol açar. P53 proteinin immünohistokimyasal yöntemle pozitif boyanması akciğer (%56, N=899), kolon (%50, N=960), özofagus (%45, N=279), over (%44, N=386), pankreas (%45, N=170) kanserlerinde

gösterilmiştir (64). Survivin ise uzamış hücre yaşamına neden olan programlı hücre ölümünün (apoptozis) bir inhibitörüdür. Survivinin, hem hücre bölünmesinde hem de mitokondri bağımlı apoptozun başlamasında önemli fonksiyonları vardır (4,6). Survivinin kolon polipleri (51,94), servikal skuamöz intraepitelyal lezyonlar (48), hipertrofik aktinik keratoz ve Bowen hastalığı (24,57) ile oral prekanseröz lezyonlar gibi preneoplastik lezyonlarda ekspresyonu bulunmuştur (95). Özofagusda metaplazi-displazi-adenokarsinom dizisinde survivin ekspresyonunda kademeli bir artış tespit edilmiştir (27).

Bu çalışmada hastalara kristalviole boyası ile kromoendoskopi yapıldıktan sonra, histopatolojik olarak barrett metaplazisi tanısı alan hastaların özofagus mukozalarında Survivin ve P53 proteini ekspresyonuna immünohistokimyasal yöntemle bakılması planlandı.

1- ÖZOFAGUS ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik gelişimin 4. haftasında, faringeal bağırsağa komşu ön bağırsağın ventral yüzeyinden küçük bir divertikül meydana gelir. Bu trakeobronşiyal divertikül, kademeli olarak özofageal septuma doğru dorsal ön bağırsaktan ayrılmakta ve sonunda trakea ve özofagusa ayrılmaktadır. Embriyonik gövdenin kraniyal büyümesi ile birlikte özofagus hızla uzamaktadır. Gestasyonun altıncı haftasında, sirküler kas kaplaması ve miyenterik pleksusun gangliyon hücreleri oluşur. Altıncı haftada, kan damarları submukozaya girmektedir (120).

Özofagus epiteli hızla prolifer olmakta ve yedinci ile sekizinci haftalarda özofagusun lümenini tamamen doldurmakta ve lümende rezidüel kanallar bırakmaktadır. Tek bir özofageal lümen onuncu haftada geri gelmekte ve silyalı epitel hücrelerin süperfisyal tabakasını oluşturmaktadır (120).

Dördüncü haftada silyalı epitel hücreleri çok katlı skuamoz epitel ile yer değiştirmekte ve bu süreç doğuma kadar sürmektedir. Silyalı epitelin rezidüel adaları özofagusun proksimal ve distal son kısımlarında kalır ve özofagus glandlarının oluşumuna neden olur (120).

1.1. Erişkin Anatomisi

1.1.a. Gross Anatomi

Erişkin özofagus, faringoözofageal bileşkenin proksimalinden başlayan, gastroözofageal bileşkenin sonuna kadar posterior mediastenden ilerleyen düz müsküler bir tüpdür. Özofageal lümen anteroposterior çapta yaklaşık 2 cm, lateral çapta da yaklaşık 3 cm genişleyebilmektedir. Erişkin özofagusun uzunluğu değişkendir ancak genelde 18–26 cm arasındadır. Servikal özofagus 4–5 cm uzunlukta olup, faringoözofageal bileşkeden suprasternal çentiğe kadar

uzanmaktadır. Bu seviyede özofagus anteriordan trakea, posteriordan omurga ve lateralden karotid kılıf ve tiroid ile sarılmaktadır (120).

Torasik özofagus, trakea duvarının arkasından geçmekte ve aort arkının posteriorundan, trakea bifurkasyonu ve sol ana bronşun posteriorundan geçerek seyretmektedir. T8 vertebra seviyesinde özofagus sola dönmekte ve diyafragma hiatusu seviyesinde aortun anteriorundan geçmektedir. T10 vertebra seviyesinde özofagus muskuler diyaframda eliptik açıklıktan geçmekte ve oblik bir şekilde midenin kardiya parçasına girmektedir (120).

Özofagusun abdominal parçası kısadır, 0,5 ile 2,5 cm arasında değişen uzunluktadır. Bu seviyede karaciğerin sol lobu anteriorda, kaudat lob sağda, midenin fundusu solda bulunmakta ve diyaframın sağ crusu ile aorta posteriorunda uzanmaktadır. Özofageal hiatusun sınırı diyafragmatik crura ve varsa median arkuat ligamandan oluşmaktadır. Crura, ilk dört lumbar vertebra, intervertebral diskler ve anterior longitudinal ligamandan başlamaktadır. Sol ve sağ cruraların lifleri, hiatal halkanın kas kenarlarını anteriordan oluşturmakta, ardından diyaframın santral tendonunun transvers ligamentinin içine girmektedir. Özofagus hiatusunun kas kenarlarının crural başlangıcı değişkendir (120).

Diyafram seviyesinde özofagus kollagen ve faringoözofageal membranın elastik lifleri ile çevrelenmiştir. Bu membran hiatal kenardan uzanarak diyaframın hem üstünde hem de altında özofagusun çevresine girmektedir. Yaşla birlikte özofagus, hiatusa daha az sıkı bağlanır ve liflerin arasında yağ dokusu görülür. Bu membran uzun süreli hiatal hernisi olan hastalarda yoktur (120).

Özofagus mukoza yüzeyi renk ve topografik olarak oldukça homojendir. Krikofaringeustan skuamokolumnar bağlantıya kadar pembe gridir. Küçük, lineer

olarak yerleşimli mukozal damarlar iyi aydınlatıldığında yakın izleme ile görülebilir. Skuamokolumnar mukozal bileşke, normal vakalarda vasküler şeklin aniden kesilmesi ve renk değişikliğiyle kolayca belirlenebilir. Bu mukozal bileşke normal olarak diyafragmatik hiatus seviyesinde ya da altındadır (120).

Özofagogastrik muskular bağlantı, gastrik kardiyada longitudinal mukozal katlantıların sefalik kenarı ile intraluminal olarak temsil edilmektedir. Bu katlantılar en iyi hiatal herni olduğunda görülebilmektedir (120).

1.1.b. Kan Akımı

Özofagusun arterler yoluyla kan temini büyük oranda segmentaldir ve küçük vasküler örtüşmeler içerir. Servikal özofagus esas olarak inferior tiroid arterlerin dalları tarafından kanlanmaktadır. Karotis communis, subklavian, vertebral ve asendan farengeal gibi diğer arterlerin dalları, ek kan akımı sağlayabilir. Torasik özofagus, aortun dalları, sağ interkostal ve bronşiyal arterlerin dalları ile kanlanmaktadır. Abdominal özofagus, sol gastrik, kısa gastrik ve sol inferior frenik arterlerin dalları ile kanlanmaktadır. Özofagusun iskemisi ve devaskülarizasyonu, kan akımının segmental doğası nedeniyle, rezeksiyon ameliyatları sırasında önemli bir sorundur (120).

Özofagusun venöz anatomisi iyi tanımlanmıştır. İnce, intraepitelyal kanallar subepitelyal superfisyel venöz pleksusa drene olmaktadır. Bu pleksus submukozanın derin intrensek venlerine drene olmaktadır. Gastroözofageal bileşke seviyesinde superfisyel venöz pleksus ve derin intrensek venler, gastrik karşılıkları ile bağlantılıdır (120).

Perforan venler, derin intrensek venlerle adventisyel venleri bağlamaktadır. Servikal özofagus seviyesinde adventisyel venler inferior tiroid ven, derin servikal

ven, vertebral ven ve peritrakeal ven pleksusuna drene olmaktadır. Torasik seviyede adventisyel venler, sağda azygos venine, solda hemiazygosa ve hemiazygos olmadığında da interkostal venlere drene olmaktadır (120).

1.1.c. İnnervasyon

Vagus siniri özofagusun sadece parasempatik innervasyonunu sağlarken, boynun altında vagus siniri parasempatik ve sempatik sinir liflerini taşımaktadır. Servikal özofagus vagustan gelen rekürren laringeal sinirlerle innerve olmaktadır. Vagus sinirinin dalları ve sol rekürren laringeal sinir, üst torasik özofagusu innerve etmektedir. Sol ve sağ vagus siniri özofagus pleksusunu yapmak üzere sempatik sinirlerle birbirine sarılıdır. Özofagus pleksusunun dışında anterior ve posterior vagus pleksusu diyaframın değişik uzaklıklarında meydana gelir. Diyaframın altında anterior vagus trunkusu anterior gastrik dallar ve hepatik dallara ayrılır. Posterior vagus trunkusu posterior gastrik dallar ve çölyak pleksusta bir dala ayrılır. Sempatik innervasyon superior servikal gangliyon, sempatik zincir, major splenik sinir, torasik aort pleksusu ve çölyak gangliyon tarafından sağlanır (120).

1.1.d. Lenfatikler

Yoğun bir lenf damar ağı özofagus duvarının mukoza ve submukozasında bulunmaktadır. Bu damarlar muskuler tabakaya penetre olmadan önce longitudinal olarak değişik mesafelerde seyrederek ve adventisyel lenf nodlarına drene olurlar. Derin servikal lenf nodları proksimal özofagusu drene etmektedir. Daha distal seviyelerde lenf nodları komşu lenf nodu zincirine dökülmektedir. İnternal juguler, trakeal, trakeobronşiyal, posterior mediastinal ve perikardiyal nodlar, komşu özofagus segmentlerini drene etmektedirler. Arteryel akımın aksine özofagusun lenfatik drenajı segmental değildir. Nodal kanallar arasında çok sayıda bağlantılar vardır. Bu

düzenleme özofagus karsinomunun sık yaygın intramural ve mediastinal lenfatik yayılımını açıklamaktadır (120).

1.2. Histoloji

1.2.a. Işık Mikroskobu

Özofagus duvarı dört tabakadan oluşmaktadır. Bunlar; müköz membran submukoza, muskularis propria, adventisya tabakasıdır (120).

İç tabaka, müköz membranlar ve lamina propria adı verilen bağ dokusunun desteklediği keratinize olmayan yassı (skuamöz) epitelden oluşmuştur. Skuamöz epitel, stratum bazale adı verilen bazal hücrelerden, stratum intermedia adı verilen dikenli hücrelerden ve stratum superficiale adı verilen superfisyel tabakadan oluşmaktadır. Epitelin iç sınırı dermal papilla adı verilen lamina propria çıkıntıları nedeniyle düzensizdir. Bazal hücre tabakası superfisyel tabakalarını ayırabilme ve doldurabilme kapasitesine sahip bazofilik, silindirik hücrelerden oluşmaktadır (120).

Özofagus bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun parçası olan hücreler içermektedir. Sitotoksik T hücreleri (intraepitelyal lenfositler) ve Langerhans hücreleri (makrofajlar) skuamöz epitel içerisinde bulunmaktadır. T helper hücreleri ve B lenfositler esas olarak lamina propriada görülmektedir. İntraepitelyal melanositler ve argirofil hücreler bazal hücre tabakasında bulunmaktadır (120).

Muskularis mukoza lamina propriayı submukozadan ayıran düz kaslardan oluşmuştur. Submukoza esas olarak gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Vasküler damar ağı, sinir pleksusu, musin sekrete eden glandlar, lenf folikülleri ve lenfositler, submukoza seviyesinde yerleşmiştir. İnferior faringeal konstriktör ve krikofaringeal kasların çizgili kas lifleri, C5-6 vertebra seviyesinde, servikal özofagusun çizgili

sirküler kas lifleri ile örtülmektedir. Bu fizyolojik üst özofagus sfinkter segmentine karşılık gelmektedir (120).

Özofagusun musküler duvarı, iç sirküler ve dış longitudinal tabakadan oluşmuştur. İç sirküler tabaka daha kalındır. Proksimal özofagusun ilk santimetresi sadece çizgili kastan, daha sonraki 6-8 cm karışık (çizgili ile düz kas birlikte) ve kalan kısım da tamamen düz kastan oluşmuştur. Longitudinal kas lifleri uzamış bir spiral şeklinde seyretmektedir. Sirküler kas lifleri eliptik bir şekilde seyretmekte ve bazı lifler kendi bulundukları gruptan ayrılarak üst veya alttaki gruplara katılmaktadır (120).

Myenterik pleksusu ya da Auerbach pleksusu, iç sirküler ve dış longitudinal kas tabakaları arasında bulunmaktadır. Adventisya tabakası, sinir pleksusları ağı, vasküler yapılar ve elastik liflerle birlikte, bağ dokusundan oluşmaktadır (120).

1.2.b. Elektron Mikroskopisi

Elektron mikroskopi ile bazal hücreler santral nukleuslarında dikdörtgen ya da küboid yapılar şeklinde görülmektedir. Sitoplazma; mitokondri, küçük golgi kompleksleri, serbest ribozomlar, lizozomlar ve küçük endoplazmik retikulum içermektedir. Bu hücrelerde glikojen izlenmemektedir, matür olmaları ve bazal tabakayı terk etmeleriyle daha geniş ve daha yassı hale gelirler. Hücrelerin içeriği bazal hücrelerinkine benzerdir. Dikenli hücre tabakasını ya da stratum intermedia tabakasını oluşturmaktadırlar. Glikojen bu hücrelerde vardır. Superfisyel mukozal hücreler glikojen içerirler, kromo-endoskopi yönteminde Lugol solüsyonu kullanıldığında kahverengi siyah boyanırlar. Superfisyel tabakada skuamöz epitelyal hücreler daha yassıdır ve yüzeye paralel yönelmişlerdir. Hücre membranı daha çıkıntılı hale gelir ve hücre kenarları üst üste binebilir. Membranla kaplı granüller vardır. Asit ve nötral mukoid maddeler epitel hücrelerinin tüm tabakalarında

bulunmaktadır. Asit mukoid maddeler superfisyal hücrelerde büyük miktarlarda vardır ve koruyucu bir rol oynayabilir. Elektron mikroskopisi ile görülebilen mikropalikalar mukusu yerinde tutma görevi yapıyor olabilirler (120).

Elektron mikroskopisi ile submukozal sinir pleksusu, muskularis eksternanın iç tabakası yakınlarında, irregüler bir ağ olarak görülür. Alt özofagus sfinkter bölgesinde sinir sonlanmaları, diferansiye kas hücreleri (Cajal hücreleri) ile yakın temasta olan çok sayıda varikoziteler olarak görülebilir ki, bunlar kontraksiyonların başlaması ve koordinasyonunda rol oynamaktadır (120).

2- BARRETT ÖZOFAGUSU EPİDEMİYOLOJİSİ

Erişkinlerin yaklaşık %7'si her gün, yaklaşık %20'si hiç olmazsa hafta da bir retrosternal yanma tarifler. Daha eski retrospektif bildirilerde, reflü için endoskopi yapılan hastaların %8-20'sinde uzun segment barrett özofagusu (USBÖ, 3 cm ve daha uzun) bildirilirken, daha yeni prospektif çalışmalarda bu oranın %3-5 arasında değiştiği saptanmıştır. Genel olarak kısa segment barrett özofagusu (KSBÖ, 3 cm den kısa), tüm klinik endikasyonlar için endoskopi yapılan hastaların yaklaşık %1'inde mevcuttur (14). Populasyon temelli bir çalışmada, klinik olarak tanı konulan BÖ'nün prevalansının 100.000'de 22.6 olduğu, fakat otopsi serilerinde bu oranın yaklaşık 21 kat artış ile 100.000'de 376'ya yükseldiği bildirilmiştir (15). Bu durumda BÖ olan çoğu hastaya klinik olarak tanı konulamadığı anlaşılmaktadır. Barrett özofagusu, 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). Minnesota'da yapılan toplum kökenli bir çalışmada ise, KSBÖ insidansı 100000'de 8.8, USBÖ insidansı 100000'de 10.5 olarak bulunmuştur (22). Barrett özofagusun da kalıtsal yatkınlık

üzerinde de durulmuştur. İki veya daha çok akrabasında BÖ olan 10'dan fazla aile taranmış, diğer aile bireylerinde de BÖ olmaksızın reflü varlığı saptanmıştır (3). Reflü açısından, monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha yüksek konkordans bulunmuş ve genetik faktörlerin reflüye yatkınlık oranı %31 olarak değerlendirilmiştir (16). BÖ olasılığı, semptomatik BÖ'ü olan hastaların akrabalarında da, reflüsü olan diğer hastalardan 2 kat daha fazladır (98). Görüldüğü üzere genetik faktörler, reflü hastalığına yatkınlık yaratmakta ve sonuçta BÖ gelişimine eğilimi arttırmaktadır.

Barrett özofaguslu hastaların genel olarak yıllık adenokanser geliştirme riski %0.5'dir ve adenokanser riskinin genel popülasyondan 40 kat fazla olduğu bildirilmiştir (14). Özofagus adenokanserleri ABD'de yıllık insidans artışı en fazla olan kanserlerdir. Adenokarsinomaların artmış riskine rağmen, BÖ'ü olan birçok hasta başka nedenlerden dolayı ölür (3).

3- RİSK FAKTÖRLERİ

BÖ gelişimi için genişçe kabul edilen risk faktörleri, erkek olma, ileri yaş, kronik GÖRH, aile hikayesi, hiatal hernidir (55).

Maieron ve ark. çölyak hastalığı olanlarda, özofageal metaplazinin artmış prevalansını tespit etmişlerdir, bunun sebebini, gliadine duyarlı olan mukoza ve kronik asit reflüsüne önderlik eden motor anormalliklerin olduğunu öne sürmüşlerdir (73).

Obezitenin uzun bir süredir, GÖRH ve özofageal kanser için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Abdominal obezitenin, güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35).

4- PATOFİZYOLOJİ

Barrett Özofagusu ilk olarak 1950’de, iki cerrah İngiltere’de Barret ve Fransa’da Jean Louis Lortat-Jacob tarafından tanımlanmıştır. Normal özofageal skuamöz epitelinin, kolumnar epitel ile yer değiştirdiği morfolojik değişikliklere metaplazi adı verilmektedir. Vakaların en az %80’inde kolumnar barrett mukozası tam olmayan intestinal metaplazi ile özelleşmiş epitel ve karakteristik goblet hücrelerinden oluşmaktadır. %20’sinde sadece kardiya tipi ya da gastrik fundik tip mukoza bulunmuştur (92). Sadece intestinal metaplazi ile özelleşmiş kolumnar epitelin adenokarsinomaya predispozisyon yaratması nedeniyle, genel olarak kabul edilen görüş BÖ segmentinin uzunluğuna bakılmaksızın, özofagus içerisinde goblet hücreleri ile metaplastik mukozanın bulunması, intestinal metaplazi olarak tanımlanmaktadır (92,115). Bir diğer yönden, midenin kolumnar epiteli ile özofagusun skuamöz epiteli arasındaki normal yerleşimli epitelden, ya da kardiya’dan elde edilen biyopsi örneklerinde intestinal metaplazi bulunması, BÖ olarak tanımlanamaz. Çünkü aynı patofizyolojik mekanizmalar sonucu oluşup oluşmadıkları bilinmemektedir (115). Özofageal skuamöz mukozanın, mide ve duodonal içeriğin uzamış reflüsü sonucu hasarlandığı düşünülmektedir. Daha az önemli olan diğer risk faktörleri arasında, BÖ ile sık ilişkileri nedeniyle sigara ve alkol tüketimi de vardır. Ancak kronik GÖRH hala en anlamlı risk faktörü gibi görünmektedir (92).

4.1. Barrett Özofagusu Oluşumunda Mekanik Faktörlerin Yeri

Şu an açık bir şekilde belirlenmiştir ki, özofagusun motilitesi ve alt özofagus sfinkteri (AÖS) ile mide fonksiyonları, GÖRH gelişimi ve BÖ ortaya çıkışında önemli patofizyolojik faktörlerden bazılarıdır (92). Bir grup BÖ hastalarında, şiddetli özofajiti olanlara kıyasla, düşük AÖS basıncı, kısa AÖS, kısa intra-abdominal özofagus

uzunluğu ve uzamış asit maruziyeti vardır (29,109). Ayrıca özofagusun alt üçte birlik kısmında, eroziv özofajit hastalarına kıyasla, daha düşük amplitütlü kontraksiyonlar ve 30 mmHg'den daha düşük kontraksiyonlar gösterilmiştir (110). Tüm bu motilite özellikleri reflü hastalığı, reflü oluşmuş materyalin kötü klirensi ve reflü materyaliyle özofagus mukozası arasında uzamış temas zamanına neden olmaktadır (92).

4.2. Özofagus Mukozasının Koruyucu Mekanizmaları: Mukozal Direnç

Özofagus mukozasının bütünlüğü, agresif faktörler ile koruyucu mekanizmalar arasındaki dengeye bağlıdır. Her ne kadar GÖRH Barrett metaplazisinin gelişiminde ön şart olsa da, mukozal koruyucu mekanizmaların kalitesi, olasılıkla önemli bir etkindir. Koruyucu mekanizmalar preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal bariyerler olarak sayılabilir.

4.2.a. Preepitelyal Savunmalar

Preepitelyal savunmalar, su karışmamış mukus ve bikarbonat tabakası kompleksini içermektedir. Özofagus mukus-bikarbonat tabakası, salgı bezleri tarafından salgılanan koruyucu faktörler ve özofagus mukozası içerisinde hazırlanmış koruyucu faktörler ve ağırlıklı olarak özofagusun üst ve orta üçte birlik bölümünde, özofagus lümenine açılan çok sayıda submukozal müköz glandlar tarafından oluşturulmaktadır. Esas glikokonjugatlar, mukus bikarbonat tabakası içerisine salgılanan tükürük ve özofageal koruyucu faktörlerdir (92). Glikokonjugat sekresyonunda hem kantitatif hem de kalitatif değişiklikler BÖ'nda gösterilmiştir: glikokonjugat salınım oranı, endoluminal pH ile anlamlı derecede değişmekte ve mucin gen ekspresyon şekli de değişiklik göstermektedir(49,80). Ayrıca özofageal mukozal glandlar, bilinmeyen bir mekanizma ile kandan gelen (HCO_3) bikarbonat

iyonlarını da sekrete etmektedirler. Bikarbonat sekresyonu pH düşüşüne cevap olarak uyarılabilir. (92)

Normal özofageal endoluminal materyalin diğer komponentleri, gastrointestinal traktus mukozasının bütünlüğünün korunmasındaki merkezi rolü bilinen peptit growth faktörlerdir. Barrett özofaguslu hastalar kontrollere kıyasla, bozulmuş EGF sekresyonu sergilerler (47). Özofageal EGF'ün bozulmuş sekresyon oranı, özofageal submukozal mukus bezlerinde, peptit seviyesinde EGF'ün düşük ekspresyonuna ya da submukozal bezlerin sayısının azlığına atfedilebilir. EGF'deki eksiklik, özofageal skuamöz epitelin fizyolojik fonksiyonlarına engel olmakta ve özofagus mukozasının H⁺ iyonuna geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır (47). Barrett özofaguslu hastalarda, TGF α 'nın ekspresyonu ya da kolumnar epitelde EGF/TGF α reseptörünün artmış ekspresyonu da gösterilmiştir (92).

Benzer şekilde, TGF β 1 ekspresyonu normal skuamöz epitele kıyasla, eroziv özofajitli hastalarda anlamlı derecede yüksektir ve BÖ'da da daha fazla söz edilmektedir (92). Growth faktör ekspresyonundaki bu değişikliklere, prolifere olan hücre nükleer antijeni (PCNA), KI-67 antijeni, ornitin dekarboksilaz aktivitesi ve anöploidi de eşlik eder ki, bunların hepsi de artmış hücre proliferasyonunu göstermektedir. Bu da, metaplastik epitelin, metaplastik epiteldeki yüksek proliferatif aktivite kaynağı olarak görev yapan ve otokrin şekilde kontrolsüz büyümeye yol açabilen, kendi peptit growth faktör kaynağını elde etme yeteneği olduğunu düşündürmektedir (92).

Tükürük bezleri de, prostoglandin sekrete edebilmektedirler. HCl/pepsine özofageal mukozal maruziyet, tükürük prostoglandin E2(PGE2) sekresyon oranında anlamlı bir artışa neden olmaktadır (81). Luminal PGE2'nin, mukus tabakasının

fizyolojik özelliklerini, özellikle de H iyonunun difüzyon oranını geciktirmesini artırabilme yeteneği nedeniyle, GÖRH'na karşı preepitelyal savunmada ya da daha önceden hasarlanmış mukozanın iyileşmesinde değeri olabilir (81).

4.2.b. Epitelyal Savunmalar

İlk bariyer membranları, hücreler arası bağlantı kompleksleri ile birlikte epitelyal hücrelerin kendisidir. Hücrelere ya da hücreler arası aralığa girmiş H iyonları, hücre içi proteinler, fosfatlar ve bikarbonatlar ile kandan difüze olan bikarbonat iyonu gibi çeşitli hücre içi ya da hücreler arası tamponlar tarafından karşılanmaktadır. Na/H değiştirici (amilorid sensitif Na pompası) ve Na bağımlı Cl/HCO₃ değiştirici gibi membran değiştiricileri, sırasıyla hücre dışı sodyumu, hücre içindeki hidrojen iyonu ile değiştirerek ve hücre içi kloru, hücre dışı bikarbonat ile değiştirerek, hücre içi asidik pH'ı normale çevirebilmektedirler. Epitelyal hücreler bunlara rağmen ölürse, son koruyucu epitelyal mekanizma epitelin hücre replikasyonu ile kendini yenilemesidir (92).

4.2.c. Postepitelyal Mekanizmalar

Asit hasarına karşı esas postepitelyal savunma uygun kanlanmadır. Bu yüzden hücreler içerisinde ve arasında nötral pH'ın sağlanması, hücre metabolizması yenilenmesi, oksijen ve besin ile HCO₃ sağlanması uygun kanlanma ile gerçekleşir. Çok sayıda çalışmada özofagusa luminal asit perfüzyonunun, alt özofagus total kan akımının artışına neden olduğu gösterilmiştir (51,92).

4.3. Mide Sekresyonunun Özofagus Mukozasına Etkileri

4.3.a. Asit Etkisi

Mide sekresyonunun özofagusa reflüsü, reflü özofajit ve BÖ gelişiminde esas agresif faktör olarak görülmektedir. Hayvan modelleri, reflü ile ilişkili özofagus

hasarının, özofagus epiteli ile HCl arasındaki doğrudan temas nedeniyle oluştuğunu göstermiştir (92). BÖ hastalarında, eroziv gastriti olan hastalara kıyasla, pH sınırlarını aşan patolojik asit etkisinin yüksek seviyelerde bulunması daha sık tespit edilmiştir (29). Ayrıca çok sayıda yazar, BÖ'nda daha yüksek bazal ve pentagastrinle uyarılmış gastrik asit sekresyonunu da göstermiştir (79,110).

H iyonlarının özofagus epiteline hasar verme mekanizmaları nelerdir? Asit hasarı H'nin özofageal epitel hücrelerinin sitoplazmalarına girme yeteneği ile ilişkili gözükmektedir. Özofagus epitelinin apikal membranının aside geçirgen olmaması nedeniyle, hücre sitozolü sadece luminal asidite hücreler arası bağlantı yapılarına hasar verecek kadar yeterli derecede yüksek pH (pH'nin 2'nin altında olması) olduğunda, asidik hale gelmektedir. İnterselüler boşluklarda bir genişleme izlenmesinden sonra H iyonları bazolateral mambran yoluyla hücre içine girmektedir. Sitozole H'nun giriş mekanizmaları hala açık değildir. Özofageal epitel hücrelerine girdikten sonra H nekrozla hücre ölümüne neden olmakta, böylece de büyük bir alanda tam ayrılma meydana gelmişse ülserasyonla sonuçlanmaktadır. Tam hücre mekanizması az anlaşılmıştır, ancak hücreler hacimlerini düzenleyebilme yeteneklerini belirgin şekilde kaybederek sürekli bir şekilde şişmektedirler. Asidite, K kanallarını inhibe ederek görev yapar. Hayvan modellerinde K kanallarının asit olmayan maddelerle de özofageal hücre şişmesinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir. Bu kanallar, K'u hücreler arası alana göndermekte, özellikle şişmiş hücreler volumlerini K ve Cl kaybederek düzenlemektedirler. Bu kanallar düşük ekstraselüler pH ile inhibe edilebilen asit sensitif kanallardır. Asit pH'ta, şişen özofageal hücrelerin küçülme kapasitesi olmadığı ve parçalanana kadar şişecekleri ileri sürülmüştür. Diğer bir olası mekanizma da, özofageal mukozanın stratum spinozumundaki bazolateral

hücre duvarında yerleşik Na/K ATPaz pompa aktivitesinin inhibisyonu nedeniyle, membran elektrik potansiyeli farkında progresif düşüşün indüksiyonudur. Na/KATPaz aktivitesi aynı anda Na/H değiştirici aktivasyonu ile ortaya çıkmakta ve sodyumun aşırı hücre içi birikimine, aşırı hücre içi hacme ve ardından hücre ölümüne neden olmaktadır (86).

Gastrointestinal mukoza, iritanlara maruz kaldığında yaralanmalara karşı direncini artırabilmektedir. Bu fenomene mukozal adaptasyon denmektedir ve özofageal epitelde de meydana gelmekle birlikte, akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Asit, özofagusa hafif hasar veren bir ajandır ve mukozal hasarı indükler, ayrıca hücre replikasyonunda artış ve kanlanmada artış gibi çok sayıda akut mukozal savunma mekanizmalarını da tetikler (28,51) Nitrik oksit (NO) asite akut mukozal adaptasyonun anahtar ajanı gibi görünmektedir, çünkü ;

- (a) NO sentazın inhibisyonu adaptif cevapları tamamen geri çevirmektedir,
- (b) NO'nun asite maruz kalmış özofagus mukozasında kan akımının arttığı

gösterilmiştir (92).

Kolumnar metaplazi gelişimi, kronik asit maruziyetine özofagusun kronik adaptif cevabı olarak değerlendirilmektedir. Asit etkisi ile sadece asit özofageal mukoza hasarını indüklememekte aynı zamanda, barrett metaplastik epitelinin rejenerasyonunu da indüklemektedir (92). Bu indükleme, normal pH koşullarında, mukozal defektlerin skuamöz epitelle tamir edilirken, gasroözofageal reflü durumunda rejenerasyonun, sıklıkla kolumnar epitelle sağlandığının gösterildiği, deneysel köpek modeli çalışmasında ileri sürülmüştür (43).

4.3.b. Pepsin Etkisi

Pepsin güçlü bir sindirim enzimidir. Pepsin enzimi, gastrik fundus esas hücrelerinden pepsinojen olarak salgılanmakta ve pepsine mide asiti ile çevrilmektedir. Proteolitik aktivitesi substrata bağlı olarak pH 0,6 ile 2,5 arasında değişmektedir. Pepsin son derece zararlı bir madde olarak görülmektedir. Asit pH'ta doz bağımlı olarak eroziv özofajit hasarına neden olur. Özofageal mukoza ile temas ettiğinde, H iyonunun permeabilitesini de artırır (92). Alkalen pH'ta pepsin anlamlı morfolojik hasar veya permeabilite değişikliği ile ilişkili değildir (69). Pepsin ile özofagus hasarının mekanizması enzimin özellikleri ile ilişkilidir. Pepsin hücreler arası maddeleri etkileyerek, epitelden yüzey hücrelerinin dökülmesine neden olur (92).

Asit ve pepsin belirgin bir şekilde sinerjistik etkili gibi görünmektedir. Burada pepsin, asidin iritan etkilerinin büyük çoğunluğundan sorumlu gibidir. Bu çok sayıda hayvan deneyinde de gösterilmiştir (92).

4.4. Duodenal İçeriklerin Özofagusa Etkileri

BÖ'nün, sadece gastrik sekresyonların etkisi sonucu olmadığına dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur. Örnek olarak patolojik asit reflüsü olan hastaların sadece yarısı özofajit geliştirmekte ve bunlardan sadece %10'una GÖRH nedeniyle gelişmiş BÖ'nden dolayı özofagus endoskopisi yapılmaktadır (109). Ayrıca BÖ total gastrektomi sonrasında da gelişebilir (77). BÖ, özofagusun duodenuma anastomoz edildiği sıçan modelinde de bildirilmiş ve dolayısıyla asit reflüsüne maruz kalmadan da oluşmuştur (106). Bu sonuçların tümü göstermektedir ki, asit pepsin reflüsü BÖ gelişimi için ön şart değildir. Yukarıda anlatılan koruyucu faktörlerin etkinliği ve asit/pepsin reflüsünün şiddetindeki varyasyonların yanında, duodenal reflünün de özofajitin şiddetini ve BÖ ortaya çıkışını etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Asit tek

başına mukozaya hasar verir ki, bunun asit pepsinden daha düşük derecede olduğu düşünülmektedir (92). Çoğunlukla asit reflüsünün neden olduğu permeabilite değişiklikleri, safra asitleri ile karşılaştırıldığında minimaldir (87). Hem asit hem de duodenum sıvısı ile karışık reflüsü olan hastalarda, özofageal mukoza hasarı daha yüksek prevalanstır (58). Ayrıca duodenum sıvısı ile reflü olduğunda daha fazla özofajit veya BÖ gelişmektedir (37).

Pankreatik enzimler, safra tuzları ve lesitin gibi duodenum içeriklerinin intestinal metaplazinin gelişiminde temel bir rol oynadığına inanılmaktadır (92). Gerçekten de hayvan çalışmaları göstermiştir ki, özofagustaki safra asitleri ve pankreatik enzimler şiddetli özofajiti indükleyebilmektedir (61,92). İnsanlarda, duodenum içeriğinin reflüsünün zararlı etkilerini göstermek mümkün değildir. Safra reflüsü, eroziv gastritli hastalara ve normal insanlara kıyasla, BÖ'lu hastalarda daha fazla görüldüğü ve bu atakların asit reflüsü ataklarına eşlik ettiği birtakım çalışmalarda göstermiştir (58,92).

4.4.a. Tripsin Etkisi

Tripsin protein lizisinde görevli bir pankreatik enzimdir. Pepsin gibi tripsinin de, hücreler arası boşlukların dilatasyonunda ve epitelyal hücrelerin dökülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Normal mide sıvısının düşük pH'ında tripsin ve diğer pankreatik enzimler inaktivedir ancak tripsin pH alkali olduğunda özofagusun mukozasına önemli hasar verebilir (61,69). Daha az oranda da özofageal bariyerin yıkılmasına da neden olmaktadır (69).

Duodenum sıvısının diğer bir komponenti de lizolesitindir. Lizolesitin, safra da pankreatik fosfolipaz A'nın lesitini hidrolize etmesi ile oluşur (92). BÖ oluşumundaki rolü, asit ve safra asitlerinin rolünden daha az anlaşılmıştır. Ancak bazı çalışmalar lesitin özofagus mukozasına potansiyel olarak zararlı olduğunu göstermişlerdir. Asit

varlığında lesitin izole özofagus mukozasına hasar verir ve dokunun neredeyse tamamen yıkılmasına yol açabilir (61,92).

4.4.b. Safra Asitlerinin Etkisi

Safra tuzları duodenum sıvısının normal içeriğinin bir parçasıdır. Doğal safra, dört safra asidinin karışımıdır. Bunlar, deoksikolik, kolik, litokolik ve konodeoksikolik asitlerdir. Bu safra asitleri, safraya salgılandıklarında taurin veya glisinle konjuge edilir. Ancak serbest safra asitleri bakteriyel hidrolizin sonucu bağırsaklarda bulunabilir. Taurin ve glisin konjügasyonu Barrett metaplazisi patogeneğinde önemlidir. Çünkü doğrudan safra asitlerinin çözünürlüklerini belirlemektedir. pH pKa'ya eşit olduğunda safra asitleri yarı iyonize ve yarı protonlanmıştır. İyonize kısmı suda eriyebilmektedir. pKa pH'ı aştığında asit esas olarak protonludur ve dolayısıyla çözünmez. Glisin ve büyük oranda taurin konjugatları pKa'yı 6-7'den 2'ye düşürerek safra asitlerini asidik solüsyonlarda eriyebilir hale getirmektedir. Taurinle konjuge safra asitleri en düşük pKa'ya sahiptirler ve asitte çok çözünürler. Sonuç olarak pH 2'de konjuge safra asitleri çözünebilir durumdadırlar ve asitlerin sinerjistik etkileri varken tripsinin herhangi bir etkisi mevcut değildir (92). pH 7'de tripsin ya da unkonjuge safra asitleri sinerjistik olarak özofagus hasarını artırırken, konjuge safra asitleri sadece minimal hasar vermektedir (69,92). Hayvan modellerindeki özofageal perfüzyon çalışmaları, bağlanmamış safra asitlerinin selektif olarak alkali solüsyonlarında mukozal hasara yol açarken, taurin konjugatlarının asidik koşullarda toksik olduğunu göstermiştir (69,92) GÖRH semptomları olan hastalarda belirlenmiş olan predominant safra asitleri kolik, taurokolik ve glikokolik asitlerdir (82).

Safra asitleri özofagusa nasıl hasar vermektedirler? İlki safra asitlerinin yıkıcı etkisi olasılıkla mukoza bariyerini yıkması sonucudur (69,92). Taurodeoksikolat bu

durumda minimal özofajite buna rağmen özofagus mukoza bariyerinde aşırı yıkıma neden olmaktadır . Ayrıca safra asitlerinin özofagus mukozası ile birlikte H iyonuna geçirgenliği artırabildiği de gösterilmiştir (92).

Ayrıca safra asitleri özofagus epitel hücrelerine girerek tek başına da zararlı olabilir. Bu açıdan safra asitlerinin noniyonize formu iyonize formuna kıyasla mukozaya daha etkili bir şekilde yayılma eğilimindedir ve dolayısıyla daha zararlı olarak görülmektedir. Buradaki önemli nokta asit ve safra asitlerinin beraber etki etmesidir. Safra asitleri lipofilik özellikleri nedeniyle mukozaya giriş kazanmaktadırlar. Mukozal bariyere girdikten sonra hücre içi iyonizasyon ile hücre içerisinde hapsedilmektedir (92), bu da safra asitlerinin hücre içi konsantrasyonunu birkaç kat artmasına neden olmaktadır (103). Ardından esas olarak membran yapısını bozarak ya da hücresel fonksiyonları engelleyerek intramukozal hasara neden olmaktadır.

4.5. Barrett Özofagusuna Hangi Hücre Serisi Neden Olmaktadır?

Barrett özofagusunun gelişiminde aşırı asit ve duodenal materyalin etkisi rol oynamaktadır. Barrett mukozasının kronik hasara kronik adaptif cevap olarak oluştuğu genel olarak kabul edilmektedir. İlk adım olasılıkla çeşitli mukozal savunmaları bozan şiddetli ve uzamış asit ve alkali saldırısı sonucu oluşan, normal özofagus yassı epitelinin yıkımıdır. Barrett özofagusu oluşumu için önemli bir gereklilik, mukozal onarım sırasında anormal özofageal luminal ortamın devam etmesidir. (43,68,92). Hayvan modellerinde distal özofagusta mukozal defektler gastrik reflüye maruz kalmayan hayvanlarda büyük oranda hızla yassı epitelle kaplanırken, aşırı gastroözofageal asit reflüsü şartlarında kolumnar hücre ile rejenerasyon olmaktadır. Dolayısıyla reflünün luminal şartları, glandular tip hücreler tarafından hasarlı mukozanın yeniden epitelizasyonunu belirlemektedir (92).

Bu glanduler tip hücrelerin kökeni hala tartışılmaktadır. Çok sayıda yazar ilk olarak gastroözofageal bileşkeden kardiyak gastrik epitelin ya da glandlardan yukarıya hücre göçünü ileri sürmüşlerdir (92). Bu hipotez şu an tam olarak terkedilmiştir, çünkü diğer yazarlar kolumnar epitelin yassı epitelin üstünde, hasarlı mukozadan da gelişebileceğini göstermişlerdir (43,68). Ayrıca BÖ'un, çeşitli epitel tiplerini içermesi, tek başına kardiyak epitelin proksimal göçü ile açıklanamaz (65). Bu sonuçlar kolumnar mukozanın ortaya çıkışına neden olan hücrenin özofagusun kendisinden intrensek olarak ortaya çıktığına dair bulgular içermektedir (92). Embriyolojik olarak 3-4 mm'lik insan embriyosunda tek lumenli endodermal tüp silyalı kolumnar epitle döşelidir. 7. haftadan itibaren solunum sistemi ve üst gastrointestinal traktus olarak ayrılması nedeniyle, embriyonik özofagus sonuç olarak kolumnar epitle döşenmektedir. 17. haftada fetal orta özofagusta desquamasyon olur ve kolumnar epitel yassı epitle progresif şekilde yer değiştirir. Yassı reepitelizasyon ardından özofagusun proksimal ve distal sonlarına doğru ilerlemektedir ve sıklıkla doğumla tamamlanmaktadır. Bu epitelyal gelişim değişikliklerinin sıklıkla proksimal özofagusta gözlenen BÖ ile ilişkisiz gastrik mukoza yamalarından sorumlu olduğuna inanılmaktadır (92). Ayrıca bu şartlarda kolumnar diferansiyasyona uğrayabilme yeteneği olan özofagus erişkin mukozasında, intrensek hücre varlığını da açıklayabilir. Bu hücre, barrett mukozasının karakteristiği olan çeşitli hücre tiplerine diferansiye olabilen multipotent undiferansiye kök hücre olabilir mi sorusunu aklagetirir. Bu yassı reepitelizasyon tüm barrett mukozasının endoskopik veya cerrahi çıkarılmasından sonra gözlenmiştir ve asit supresyonu da eğer duodenogastrik reflü kesin olarak önlenirse, multipotent undiferansiye kök hücreyi yassı hücreye diferansiye olması yönünde etkilemektedir (92).

Barrett özofagusu saran kolumnar hücreler, özofagusun submukozal bezlerinin duktal hücrelerinden de kaynaklanabilir (118). Bu hasarın derinliğinin, rejenere olan epitelin tipini etkilediğinin gösterildiği hayvan çalışmaları ile de desteklenmiştir (68). Bu teori özofagus bezlerinin duktuslarının proksimal üçte ikisinin kolumnar epitelle döşeli iken distal üçte birinin yassı epitelle döşendiği gerçeğine dayanmaktadır. Yüzeyel hasar durumunda, hem mukozal hem de glandular duktal hücreler yaşamakta, rejenerasyon karışık bir şekilde meydana gelmekte ve kolumnar onarım dominant hale gelmektedir. Çünkü kolumnar hücrelerin turnoverı daha hızlıdır (68,92). Eğer bez kanalındaki yassı hücreler tamamen yok olmuşsa onarım sadece kolumnar epitelle sağlanmaktadır. Endoskopi, fizyopatoloji ve immünohistokimya bu hipotezi desteklemektedir. Çünkü derin özofageal bez duktal hücreleri mukozal defekti onaran kolumnar mukoza ile doğrudan süreklilik göstermiştir (45,68).

Shield ve ark. ile Sawhney ve ark. BÖ'lu hastaların yaklaşık üçte birinde yassı hücre birleşim yerinde farklı hücre tipini göstermiş ve doğrulamışlardır (101,107). Tarama elektron mikroskobu ile hücrelerin, hem yassı hem de kolumnar hücrelerin özelliklerini paylaşan morfolojik hibrit olduğu gösterilmiştir ve BÖ gelişiminde ara bir basamağı temsil etmektedir (10,107).

5- ENDOSKOPIK TANI

Barrett özofagusu endoskopik olarak başlıca 3 şekilde görülebilir.

1. Dil şeklinde,
2. Adacık şeklinde,
3. Çepeçevre,

Özelleşmiş kolumnar epitelin Z hattından proksimale doğru özofagusun bir ya da birkaç kenarından diller şeklinde ilerlemesi dil şeklinde, skuamoz epitel içinde

odaklar halinde bulunması ile adacık ve skuamoz epitel $\text{\AA}$ epe $\text{\AA}$ evre yukarı itecek şekilde yerleşmesiyle de $\text{\AA}$ epe $\text{\AA}$ evre tip endoskopik barrett görünümü ortaya çıkar. Gastroenterologlar tarafından BÖ'nun endoskopik olarak varlığının kesin ifadesi, birçok nedenden dolayı güçlükler içermektedir. Bunlardan birincisi hiatal herni varlığıdır. Bu sıklıkla BÖ'na eşlik eder. Bu durum, özofagogastrikbileşkenin tanınmasında zorluk yaratır. İkincisi AÖS bölgesini tanımlayan bir anatomik işaretin olmamasıdır. Bundan dolayı, alınan biyopsi materyalinin BÖ'na mı yoksa kardiya mı ait olduğu tam olarak anlaşılamayabilir. Weistein ve ark.'nın 603 hastayı kapsayan çalışmalarında, endoskopik olarak BÖ tanısı alan hastaların %36'sında histolojik olarak BÖ saptanmıştır. Almanya'da yapılan ve 979 hastayı kapsayan bir çalışmada ise endoskopik tanının duyarlılığı ve özgünlüğü sırasıyla %63 ve %9 olarak bulunmuştur (3).

6- HİSTOLOJİK TANI

BÖ'nun kesin tanısı histopatolojik olarak konulur. Özelleşmiş kolumnar epitel varlığı tanı için gereklidir. Histolojik olarak, özelleşmiş kolumnar epitel iki tip hücre ile karakterizedir. Bunlar kolumnar hücreler ve goblet hücreleridir. Goblet hücreleri, geniş, müsinle yüklü stoplazmaları olan, fıçı şeklindeki hücrelerdir. pH 2, 5'da alcian mavisikle boyandıklarında asit müsin pozitifdirler (siyalomüsin ve sülfomüsin). Kolumnar hücreler ise ışık mikroskopunda gastrik foveolar ve intestinal absorbtif hücrelere benzer. Nötral müsin içeren foveolar kolumnar hücrelerin aksine, BÖ'nun kolumnar hücreleri, alcian mavisikle boyanan asit müsin içerirler, ancak boyanın yoğunluğu goblet hücrelerine göre daha azdır (117). Sadece kolumnar hücrelerin tespiti BÖ tanısı için yeterli değildir. Mukozanın daha derin bölgelerinde

enterokromafin hücreler, gastrin ve somatostatin içeren endokrin hücreler, nadiren paneth hücreleri de görülebilir (3).

7- TARAMA VE TAKİP

Barrett özofagusu seyrinde displazi ve adenokanser gelişebilmesi nedeniyle BÖ'lu hastaların endoskopik takibi gerekir. Displazi üç grupta sınıflandırılabilir

1.Negatif

2.Belirsiz

3.Pozitif (düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi) (99).

Barrett özofagusu olan hastalar için takip aralıkları displazi varlığına ve derecesine dayandırılır. Displazisi olmayan hastaların, iki defa displazi negatif biyopsiden sonra 2-3 yıl aralıklarla endoskopik takibi önerilmektedir. Düşük dereceli displazi olan hastalarda, inflamatuvar değişiklikler, bu hücreleri taklit edebileceğinden üç aylık yoğun proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinden sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilmeli ve düşük dereceli displazi devam ediyorsa, ilk yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir takip edilmelidir. Yüksek dereceli displazi takibi tartışmalı bir konudur. Yüksek dereceli displazi varlığı, bu konuda deneyimli iki ayrı patolog tarafından doğrulanmalıdır. Bu hastalara özofagus rezeksiyonu veya PPI ve mukozal ablasyon teknikleriyle tedavi uygulanarak, yoğun biyopsi protokolleri ile 3 aylık aralıklarla takip önerilebilir (Tablo 1) (99).

Endoskopik biyopsi tanı ve takipdeki esas yöntemdir (38). Takip biyopsileri, dört kadrandan doğrusal olarak, 2 cm aralıklarla alınması önerilmektedir. Erozyon, nodül, ülser gibi lezyonlardan ayrı bir örnek alınmalıdır. Her hangi bir derecede displazi saptanan hastalarda, kanseri dışlamak için çok sayıda biyopsi alınmalıdır (23). Barrett özofagusunun takibindeki temel konu, intestinal metaplaziye işaret eden

mukozal paternin tespit edilmesi değil, displaziye karşılık gelen anormalliklerin tespitidir (7). Barret epitelinin daha iyi tanımlanması ve biyopsilerin daha etkin alınabilmesi, displazi ve karsinomun erken tespiti için günümüzde kullanılan yöntemler şunlardır:

- a) Kromoendoskopi,
- b) Dar bant görüntüleme,
- c) Yüksek çözünürlüklü endoskopi,
- d) Otofloresan endoskopi,
- e) Endoscopic optical coherence tomography (EOCT),

f) Confocal laser endomicroscopy: (endoskopi sırasında selüler ve subselüler yüksek çözünürlüklü görüntü sağlar) (93).

Barrett epitelinin daha iyi tanınması ve biyopsilerin daha etkin alınabilmesi amacıyla bazı boyama endoskopisi (kromoendoskopi) yöntemleride kullanılabilir. Kromoendoskopi, epitelyal değişikliklerin tespitinde kullanılan eski ve basit bir yöntemdir. Boya solusyonu mukozal yüzeye uygulanır, mukozal yüzey değişiklikleri daha kolay görünür hale getirilir ve daha hedeflenmiş biyopsi alınması sağlanır. Bu da özofagogastrik tümörlerin, displastik lezyonların erken tanınmasına imkan sağlar. Kullanılması kolay, ucuz ve komplikasyonu çok az olan yöntemlerden biridir.(56)

Üç farklı karakterde boyalar kullanılmaktadır

1-Mukoza tarafından emilen boyalar (absorbtif),

2-Kontrast oluşturan boyalar,

3-Epitel ile kimyasal reaksiyon veren boyalar,

Absorbtif boyalar: Metilen mavisi, Lugol solüsyonu, Toluidin mavisi, Kristalviole,

Kontrast oluşturanlar: İndigokarmin,

Kimyasal reaksiyon verenler: Kongo kırmızısı.

Metilen mavisi ince bağırsaklar ve kolon mukozası tarafından aktif olarak emilir. Metilen mavisi özellikle mide ve özofagusdaki intestinal metaplazili mukozayı boyar daha iyi görünür hale getirir. Metilen mavisi uygulanmadan önce mukozal yüzey % 10 luk asetilsistein ile yıkanmalıdır. Bu sayede yüzeyel mukus tabakası uzaklaştırılır ve hücrelerin daha iyi boya absorbe etmesi sağlanır. Metilen mavisinin kullanımı ile barrett mukozası daha az biyopsi alınarak ve daha yüksek oranda tespit edilir. Metilen mavisi ile aynı zamanda ince bağırsaklarda atrofik mukozanın tespit edilmesinde de kullanılır. Her hangibir yan etkisi yoktur, sekresyonları mavi-yeşile boyar. Uygulandıktan sonra hasta bilgilendirilmelidir.(56)

Lugol solusyonu glikojen içeren non keratinize yassı epitel ile reaksiyon verir, karanlık, yeşil-kahverengi mukozal renk değişikliği oluşur. Normal özofagus mukozası glikojenden zengin olduğu için yoğun bir şekilde renk değişikliği oluşur. Fakat inflamasyon olan, displazi olan, karsinoma olan mukoza boya ile glikojen içermediğinden reaksiyon vermez. Böylece bu mukozal alanlar boya tutmamış olarak görünürler ve daha iyi seçilirler. Lugol solüsyonu sonrası substernal yanma, ağrı, alerjik reaksiyonlar, özofajit gelişebilir(56).

Kristalviole de absorbe olan bir boya olup indigokarmen ile beraber kolon mukozası incelemeleri için de kullanılmaktadır. Özellikle büyütme endoskopisinde kullanılmaktadırlar. Son zamanlarda özofagus mukozası incelemelerinde kullanılmaktadır. Displastik ve displastik olmayan barrett mukozasının boyayı tuttuğu bildirilmekte ve değişik tipde mukozal boyanma tipleri tariflenmektedir. Özellikle çukurcuklu boyanma paterninin barrett mukozası ve displastik barrett mukozasında

daha sık tespit edildiği önesürülmektedir (122,123). CV boyasının %0,2'lik, %0,1'lik, %0,5'lik solüsyonları kullanılmaktadır.

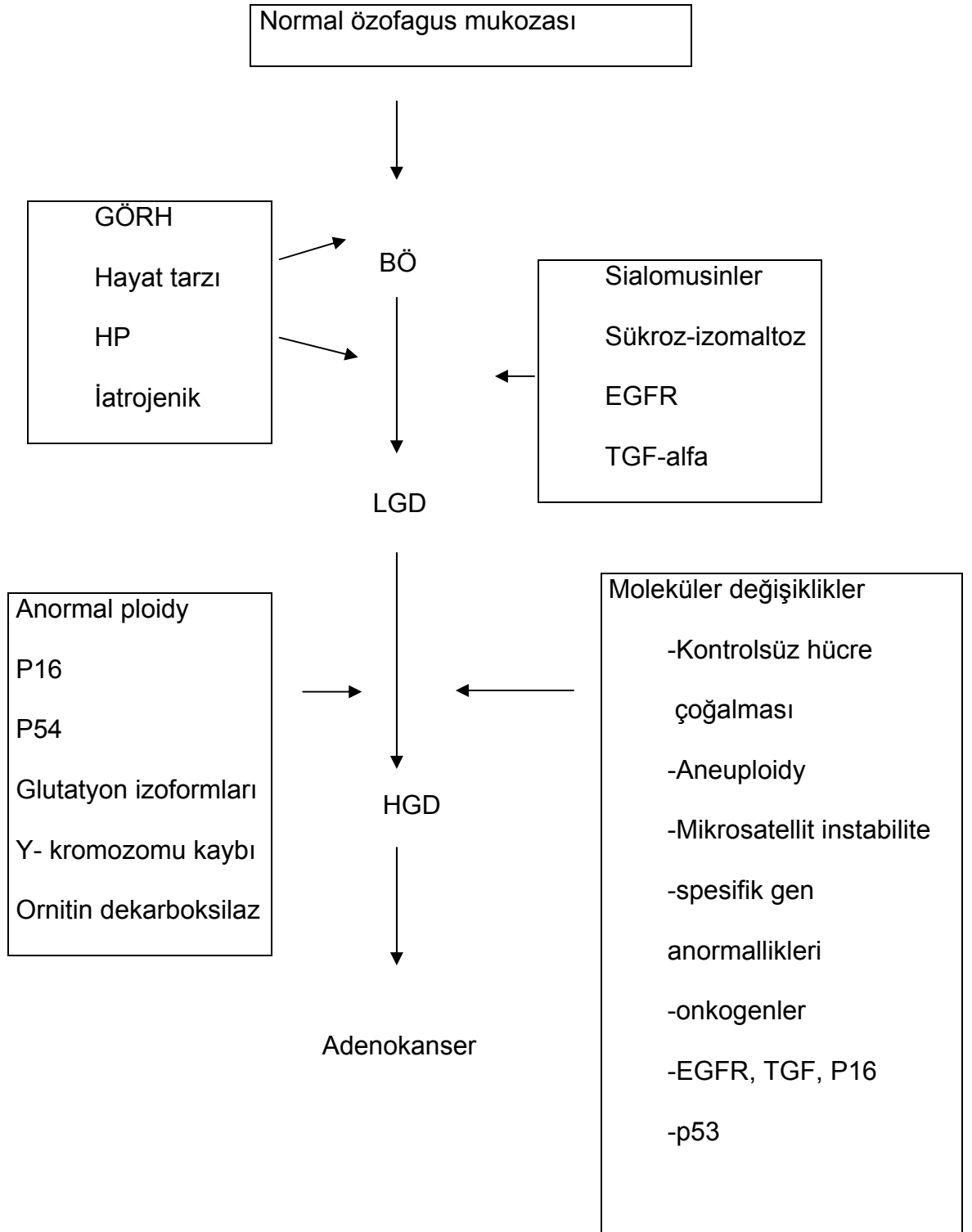
İndigo Karmen boyası kontrast oluşturup mukozal düzensizlikleri ortaya çıkaran bir kromoendoskopi boyasıdır. %0,1'lik ve %1'lik solüsyonları kullanılabilir. Boyanın herhangi bir yan etkisi yoktur. Ülser ve erozyon lezyonlarında derin mavi renk oluşur. Yine özofagus distalini değerlendirmek için kullanılabilir.(56)

8- MALİGNİTE GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ MARKIRLAR

Spesifik çalışılan en çok p 53 ve APC genleri olmuştur (96,116,121). P53 17. kromozomun kısa kolunda yer alır. Yaban tip, mutasyona uğramamış p53 proteini hücre büyümesinin durdurulması, programlanmış hücre ölümü, hücre farklılaşması ve DNA tamir mekanizmasının başlatılmasında rol alır. Mutasyona uğramış anormal p53 geni proteini bu fonksiyonların kaybına yol açar. P53 proteinin immünohistokimyasal yöntemle pozitif boyanması akciğer, kolon, özofagus, over, pankreas kanserlerinde gösterilmiştir(64). Bazı çalışmalarda p53 mutasyonu BÖ'dan adenokanser gelişen hastaların %50'sinde bulunmuştur ve bu hastalarda displazisi olanlarda p53 mutasyonu sıklıkla tespit edilmiş, fakat metaplazisi olanlarda tespit edilmemiştir (23,102). P53 ekspresyonu olan düşük dereceli displazili hastalar, düşük dereceli displaziden yüksek dereceli displaziye veya karsinomaya daha hızlı ilerlemişlerdir. Reid ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 17p (p53) nin heterojenite kaybı artışı prevalansı, displazi olmayanlarda %6, düşük dereceli displazide %20, yüksek dereceli displazide ise %57 olarak bulunmuştur (97). 17p de heterojenite kaybı kansere, HGD ve aneuploidiye artmış progresyon oranı ile ilişkili olarak bulunmuştur (31,33).

Programlı hücre ölümünün (apoptozis) düzenleyicileri içerisinde, apoptozisin inhibitörleri olan bir gen ailesi yakın zamanda belirlenmiştir (25). Bu ailenin bir üyesi olan survivin hücre siklusunun G2/M fazında eksprese edilir. Survivin M fazının başlangıcında, mikrotubul dinamikleri ile regüle edilen spesifik ve doyabilir bir reaksiyonla mitotik iğn (spindle) mikrotübülleri ile ilişki kurar. Etkileşimin bozulması, survivinin antiapoptotik fonksiyonunun kaybına ve mitoz sırasında hücre ölümü ile ilgili bir mekanizma olan caspase 3 aktivitesinin artışına yol açar (66). Kanserde survivinin aşırı ekspresyonu, apoptotik kontrol noktalarını, neoplastik klonların gelişimi lehinde etkilemektedir. Bir kaç çalışma göstermiştir ki survivinin aşırı ekspresyonu, nöroblastomada kötü prognozla (2), özofageal (46,53), kolorektal ve oral kanserlerde (59,72) düşük sağkalımla ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (78) ile meme kanserinde (112) relapsla ilişkilidir. Ancak karsinogenetik süreçlerin erken evrelerinde, survivin ekspresyonunun rolü sadece uterin serviks (39), kolon (42), deri (20,48) ve oral mukozada (72) araştırılmıştır.

Şekil 1: BÖ' nun progresyonu ve gelişiminde çevresel faktörler - moleküler değişiklikler (23).



Barrett özofagusunda, displazi yoklugunda, selüler hasar ve artmış hücresel proliferasyon vardır. Neoplastik ilerlemede çok sayıda genetik değişiklikler hücre siklusu regülasyonu, büyüme faktörü aktivitesi, hücre içi adezyon mekanizmaları anormalliklerine sebep olur . Akım sitometrisi ile yapılan sitogenetik çalışmalar, artmış S fazı fraksiyonunu göstermiş, bunu izleyen artmış tetraploidi ve sonrası aneuploidi gelişimini göstermiştir . Bu değişikliklerin, farklı derecelerdeki displazi ve karsinomaya ilerlemede etkili olduğu gözükmemektedir. Bu değişiklikleri olan hastalar, olmayanlara göre daha sık yüksek dereceli displazi ve karsinomaya ilerlemektedir. Bununla beraber displazi aneuploidi olmadanda oluşabilir (23).

Mikrosatellit instabilite tekrarlayan DNA nükleotidlerin den oluşan genom bölgeleri olup % 13-35 oranında özofageal karsinomda oluşur. Aneuploidi oluşmadan önce diploid tümör hücrelerinde ve metaplastik hücrelerde oluşabilir (44,75). Kromozomal aberasyonlardan Y kromozomu kaybı düşük dereceli displazi den yüksek dereceli displaziye dönüşümde, BÖ mukozasına bitişik özofagus karsinomunda tespit edilmiştir (23,94). Gene çoğalma markırı olan Ki-67 proteininin BÖ'da artmış ekspresyonu tespit edilmiştir (52,119). APC genide baret mukazasının hücrelerinin erken evrelerinde rol alır. APC geninin, hücrelerde fenotipik değişiklikler oluşmadan önce, tümöral erken evrelerde rol oynadığı düşünülmektedir (30,124).

Dikkatler aynı zamanda p16 nın rolü üzerinede yoğunlaşmıştır. p16 nın inaktivasyonu erken neoplastik progresyona neden olur (62,95). Barrett özofagusu aynı zamanda artmış büyüme faktörü ekspresyonuyla da ilişkilidir. Örneğin, c-erbB-2 (114) , epidermal büyüme faktörü ve TGF-alfa (119) , artmış onkogen aktivasyonu örneğin c-fos, c-myc, cyclinler (D ve B1) (23,41) gibi. Bu markırların artmış aşırı

ekspresyonunun, BÖ mukozasının malign dönüşümünün erken evrelerinde rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Displaziye progresyon boyunca, anormal hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun, özellikle Cadherin/catenin komplekslerinin rolünün olduğu tahmin edilmektedir (8,104). Barrett özofagusu ve adenokanser bulunan hastalarda, oksijen radikallerinin neden olduğu genetik hasara karşı koruyucu olan, glutatyon S transferaz enziminin daha az aktif olduğu bulunmuştur (12,113). Aynı zaman da hücre çoğalması ve farklılaşmasında görev alan ornitin dekarboksilaz enziminin artmış seviyeleri tespit edilmiştir (12).

Görüldüğü gibi günümüzde çok sayıda markır üzerinde çalışılma yapılmaktadır, fakat herhangi biri henüz klinikde kullanılmadığı gibi bu markırları çalışmak pahalı ve yoğun iş gücünde gerektirmektedir(23). Bu genetik anormalliklerin varlığı, çok daha agresif takibi veya tedaviye ihtiyaç duyacak BÖ'lu hastaların seçilmesini sağlayıp sağlayamayacağı henüz belirlenememiştir.(13)

9- TEDAVİ

BÖ tedavisindeki temel amaçlar, reflüyü durdurmak, metaplastik epitelin gerilemesini sağlamak, displazi ve kansere progresyonu önlemek olarak sıralanabilir. Barrett özofagusu tedavisinde medikal tedavi, mukozal ablasyon teknikleri, cerrahi yöntemler uygulanabilir (Tablo II)

Tablo I. Barrett Özofagusunda Tedavi Seçenekleri (23)

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
• Özefajektomi

Barrett özofagusunun medikal tedavisi GERH tedavisiyle aynıdır. Barrett özofagusu tanısı spesifik bir tedaviye yol açmaz (99). Barrett özofaguslu hastalar, GÖRH olan hastalardan daha fazla özofageal asit maruziyetine sahiptirler. Bu nedenle semptomların konturölü için, daha yüksek dozlarda tedaviye ihtiyaç duyabilirler (57). Efektif asit baskılanması hücresef farklılaşma ve çoğalmada azalmaya yol açar. Bununla birlikte PPI cevapta heterojenite sözkonusudur. Başarılı reflü semptomlarının PPI ile kontrolü, bu hastalarda özofagus içinde ph profilinin normalleştiğini garanti etmez (57,88,89). Peters ve ark.'nın yaptığı randomize bir

Çalışmada, 40 mg lık günde iki kez alınan omeprazol ile semptomlarda gerileme ve barrett epiteli uzunluğunda gerileme tespit edilmiştir(91).

Barrett özofaguslu hastalar, tek merkezli geriye dönük bir çalışmada, H2 antoganisti ve/veya (PPI) kullanımının süresi, displazisi olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Multivaryant analizinde, BÖ tanısı konduktan sonra PPI kullanımının, displazi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (34). BÖ'lu hastalarda, kanser gelişme riskini inceleyen bir meta analiz medikal ve cerrahi olarak tedavi edilen iki gurup arasında hiçbir farklılık bulamamıştır (24). Bu tedavilerden herhangi birinin BÖ hastalarında kanser gelişimine major bir etkisinin olup olmadığı açık değildir. Anti reflü cerrahisi BÖ'nu önlemede başarısız olabileceği gibi, daha önceden reflü cerrahisi geçiren hastaların takibinde, displazi ve adenokanserin geliştiğı gösterilmiştir (26).

Yassı hücreli epitel, BÖ'nun termal tekniklerle ablasyonu sonucu yeniden oluşabilir. Yeniden rejenere olan epitel, gastroözofageal bileşkeye kadar ilerleyip proksimal mideye ulaşabilir (36). Günümüzde bir takım metodlar ablasyon için kullanılmaktadır. Henüz ablasyon tedavisinin, adenokanser gelişimi riskini azalttığına yönelik kesin bilgiler yoktur (23).

Tablo II. Barrett Mukozasının Endoskopik Ablasyon Teknikleri (23)

Termal	Multipolar Elektrokoagulasyon Argon Plazma Koagulasyon Laser Laser Argon Laser Potasyum Fosfat
Fotokimyasal	Fotodinamik Terapi Sodyum porfimeks 5-ALA
Mekanik	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
Diğerleri	Ultrason Kriyoterapi

10- MATERYAL VE METOD

10.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Ocak 2005 ve Mayıs 2006 tarihleri arasında, GÜTF Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerine uyan ve endoskopik barrett özofagus tanısı konulan 45 (25 erkek – 20 kadın) hasta dahil edildi. Önceden displazi ve adenokarsinom tanısı alan hastalar ve komorbid hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Direkt endoskopik görünüm ile BÖ olduğundan şüphelenilen vakalara kromoendoskopi yapıldı, displazi açısından değerlendirilerek bu bölgelerden biyopsiler alındı. Histopatolojik olarak barrett özofagusu tanısı alan preparatlardan immünohistokimyasal yöntemle survivin ve p53 proteini ekspresyonuna bakıldı.

10.2. Endoskopik Boyama Tekniği

Hastalara pentaks EPK-1000 marka endoskopi ve olimpus marka püskürtme kateteri kullanılarak, tek ve deneyimli endoskopist tarafından boyama endoskopisi yapıldı. Endoskopi öncesi IV midazolam ve lidocaine topikal anestezisi kullanıldı. Tüm endoskopik inceleme tamamlandıktan sonra spreycateter ile özofagus 1/3 distali % 10 luk N-asetilsistein ile yıkandı. 3 dakika beklendikten sonra kristalviole boyasının % 1 lik solusyonu püskürtülerek özofagus 1/3 distali boyandı. 3 dakika beklendikten sonra 50-100 cc serum fizyolojik ile yıkandı. Boya tutan ve tutmayan alanlardan, şüpheleneli mukozal alanlardan, ülseremukozadan çok sayıda biyopsiler alındı.

10.3. İmmünohistokimyasal Teknik

Endoskopik biyopsi örnekleri %10'luk formalinde tespit edildi. Parafine gömülü dokulardan 5 mikronluk kesitler alınarak hematoxilen-eozin ve Alcian Blue/PAS pH 2,5 boyamaları yapıldı.

İmmünohistokimyasal Yöntem:

4 mikron kalınlığındaki kesitler 56 °C'lik etüvde deparafinize edildi. Endojen peroksidazı bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksitte 10 dk süre ile bekletildi. PBS ile yıkandıktan sonra 0.01M sodyum sitrat buffer (pH 6.0) içinde toplam 20 dk süre ile mikrodalga fırında işleminden geçirildi. İmmünohistokimyasal boyama streptavidin-biotin peroksidaz metodu kullanılarak yapıldı. Kesitler rabbit poliklonal survivin antikoruna (1:100; NeoMarkers, Freemont, CA, USA) ve mouse monoklonal p53 antikoruna (kullanıma hazır, DO-7, NeoMarkers) ile oda sıcaklığında 2 saat süre ile bekletildi. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) ve 3,3' diaminobenzidine (DAB) (LabVision, NeoMarkers) ile 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler Mayers hematoksislen ile zemin boyaması yapılarak kapatıldı. Ayrıca primer antikorun uygulanmadığı negatif kontrol boyama yapıldı. Pozitif doku kontrolü olarak survivin için normal mide mukozası, p53 için kolon karsinomu kesitleri kullanıldı.

Survivin ve p53 ekspresyonu glandüler mukozanın proliferatif ve matür bölümlerinde değerlendirildi. Olgularda genellikle nükleer survivin boyanması izlendi. Bir vakada sitoplazmik boyanma saptandı. İmmünohistokimyasal boyanma yarı-kantitatif yöntemle değerlendirildi. p53 nükleer boyanma ve survivin boyanma oranının %5'den fazla olduğu olgular pozitif olarak kabul edildi.

11- İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 13 paket programı yardımıyla değerlendirilmiştir. İki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney testi ve Khi-Kare ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır, anlamlılık seviyesi olarak P değeri 0,05 olarak alınmıştır. Ayrıca kategorik verilerde frekans ve yüzde dağılımları verilmiştir.

12- BULGULAR

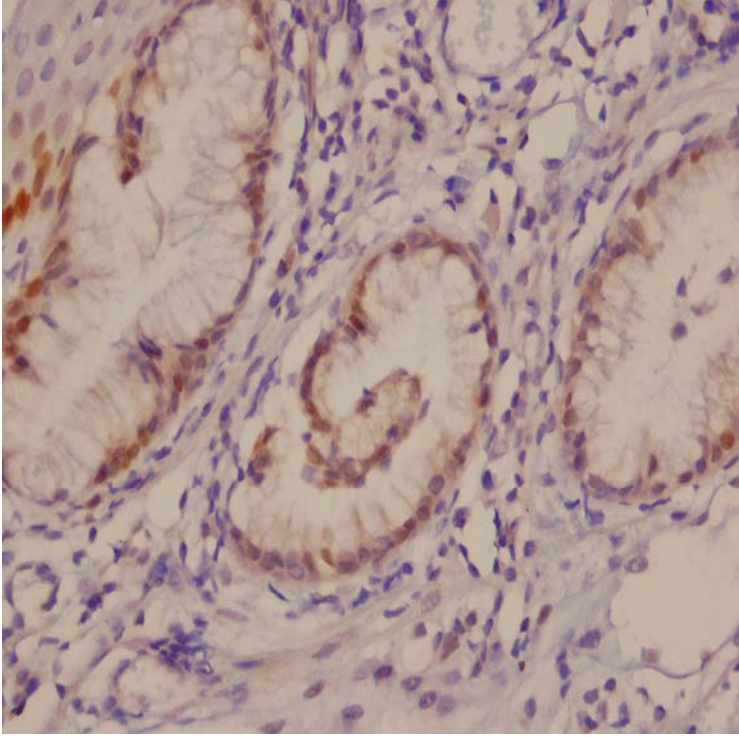
Çalışmaya 20 si kadın, 25 erkek olmak üzere toplam 45 hasta alındı.

45 hastanın yaşları 22 ile 76 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48 olarak hesaplandı. Ortalama BMİ düzeyi 25,6 olarak bulundu, sadece 7 hastanın BMİ 30 un üstündeydi. Ortalama reflü süresi 24 ay olarak tespit edildi. %46,7 si sigara kullanmakta, %53,3 sigara kullanmamaktaydı. %20 sinin sosyal alkol kullanımı mevcut, %80 ni kullanmamaktaydı. Ailede % 28, 9 oranında en az bir kişide reflü mevcuttu, %71,1 oranında ailede reflü tespit edilmedi. Ailede özofagus karsinomu öyküsü %8,9 unda tespit edildi.(4 hastada tespit edildi.) Hastaların %44,4 oranında HP pozitifliği tespit edildi.

Kromoendoskopi işleminde, barrett mukozası olduğu düşünülen alanların boyayı absorbe edip yıkama sonrası boyayı tuttuğu, barrett dışı mukozanın boya tutmadığı tespit edildi. Hastaların %55' inde(45 hastanın 25'inde), alınan biyopsilerin en az birinde, histopatolojik olarak barrett mukozası doğrulandı. 159 adet boyayı absorbe edip yıkama sonrası boyayı tutan mukozadan, 25 adet boya tutmayan mukozadan olmak üzere toplam 184 adet kromoendoskopik biyopsi alındı. 159 adet boya tutmuş özofagus mukozasından alınan biyopsilerin 100'ünde histopatolojik barrett metaplazisi tespit edildi. 25 adet boya tutmayan özofagus mukozası biyopsinde BÖ'na rastlanmadı. Boya tutup da BÖ tanısı gelmeyen biyopsilerin ve boya tutmayan mukozalardan alınan biyopsilerin sonucu, reflü özofajit, kardit, normal özofagus mukozası olarak raporlandı. Boyalı mukozadan barrett özofagusu tespit oranı %62 olarak hesaplandı. Hiçbir hastada displazi ve adenokansere rastlanmadı.

2- P53 ekspresyon sonuçları

Biyopsi sonucu barrett metaplazisi gelen 22 hastanın immünhistokimyasal boyama sonuçları.

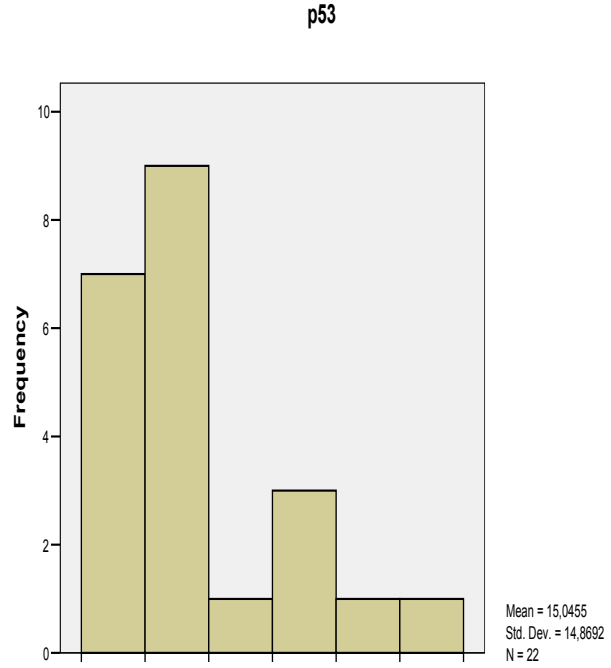


P53, DABX100

Şekil 2: p53 ile Nükleer Boyanma

Tablo III. p53 Ekspresyon % Oranı ve Histoğramı

P53 Ekspresyon % oranı	Sıklık
1,00	2
2,00	3
3,00	1
5,00	1
10,00	6
15,00	3
20,00	1
30,00	3
40,00	1
60,00	1
Total	22



Hastaların 6 tanesinin p53 ekspresyon oranı %5' in altında (negatif kabul edilen grup, p53 ekspresyonu olmayan hastalar), geriye kalan 16 hastada ekspresyon oranı %5' in üstünde (pozitif olan grup, p53 ekspresyonu olan hastalar) tespit edildi. En yüksek bir hastada %60 oranında ekspresyon izlendi. Ortalama ekspresyon oranı %15 olarak hesaplandı.

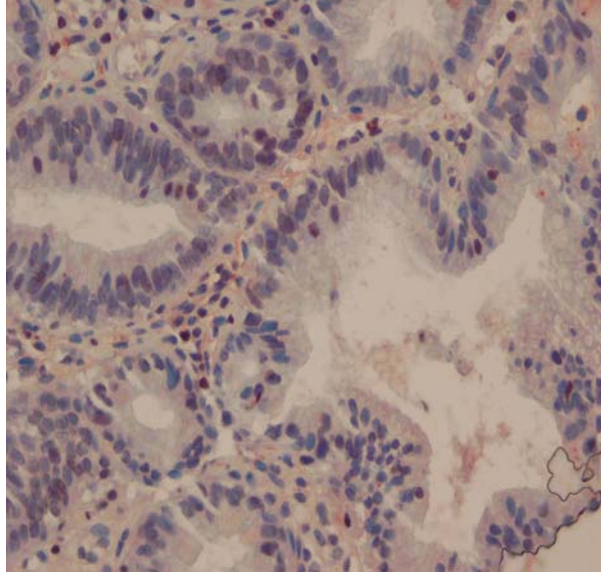
P53 ekspresyonu olan ve olmayan hastaların genel verilerinin karşılaştırılması

Tablo IV. p53 Ekspresyon Oranlarının Hasta Özellikleriyle Karşılaştırılması

	P53	P değeri
Yaş	Negatif	0,197
	Pozitif	
Cins	Negatif	0,927
	Pozitif	
Sigara	Negatif	0,798
	Pozitif	
Alkol	Negatif	0,912
	Pozitif	
Reflü süresi	Negatif	0,709
	Pozitif	
Ailede özofagus karsinomu	Negatif	0,540
	Pozitif	
Ailede reflü	Negatif	0,703
	Pozitif	
HP	Negatif	0,077
	Pozitif	
BMİ	Negatif	0,768
	Pozitif	

P değerlerine bakıldığında iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

3-Survivin ekspresyon sonuçları



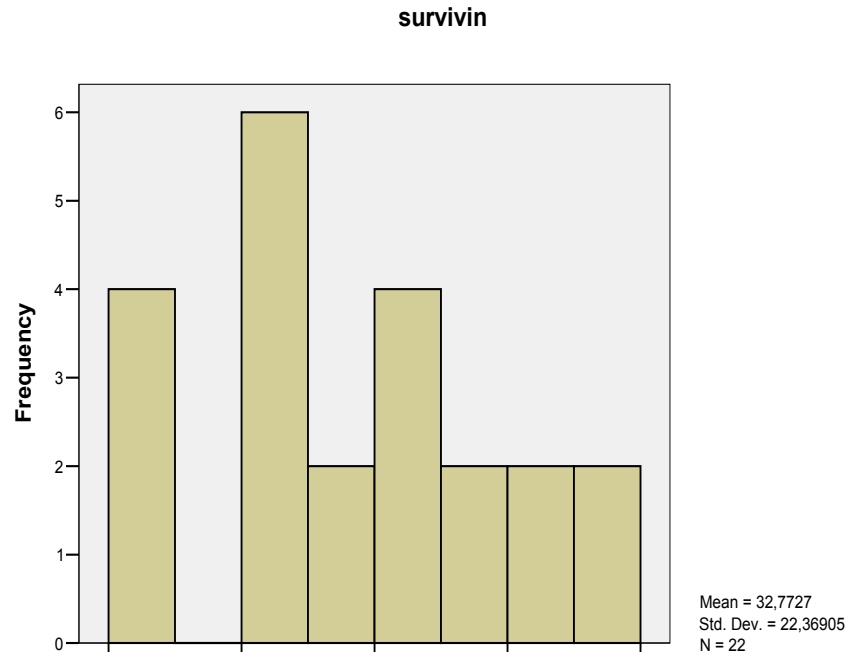
Survivin AECX400

Şekil 3 :Survivin ile Nükleer Boyanma

Hastaların 3 tanesinin survivin ekspresyon oranı %5'in altında (negatif kabul edilen grup, survivin ekspresyonu olmayan hastalar), geriye kalan 19 hastada ekspresyon oranı %5'in üstünde (pozitif olan grup, survivin ekspresyonu olan hastalar) tespit edildi. En yüksek bir hastada %80 oranında ekspresyon izlendi. Ortalama ekspresyon oranı %32 olarak hesaplandı.

Survivin Ekspresyon % oranı	Sıklık
2,00	3
5,00	1
20,00	6
30,00	2
40,00	4
50,00	2
60,00	2
70,00	1
80,00	1
Total	22

Tablo V. Survivin Ekspresyon Oranları ve Histoğramı



Tablo VI. Survivin Ekspresyon Oranlarının Hasta Özellikleri ile Karşılaştırılması

	Survivin	P değeri
Yaş	Negatif	0,848
	Pozitif	
Cins	Negatif	0,214
	Pozitif	
Sigara	Negatif	0,046
	Pozitif	
Alkol	Negatif	0,474
	Pozitif	
Reflü süresi	Negatif	0,265
	Pozitif	
Ailede özofagus karsinomu	Negatif	0,691
	Pozitif	
Ailede reflü	Negatif	0,804
	Pozitif	
HP	Negatif	0,169
	Pozitif	
BMİ	Negatif	0,534
	Pozitif	

P değerlerine bakıldığında iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

13- TARTIŞMA VE SONUÇ

Barrett özofagusunda adenokarsinom gelişme riskinin artmış olmasından dolayı, erken tanı ve efektif lokal tedavinin önemi giderek artmaktadır (123). Birçok çalışmada konvansiyonel endoskopinin, adenokanser tespitinde yeteri kadar etkili ve costefektif olmadığı gösterilmiştir (18,19,60,123). Biyopsilerde, displastik doku ve barrett mukozasının saptanabilmesi için, mukozal yüzeyin detaylı gözlenmesini sağlayan spesifik tekniklerin kullanıldığı endoskopik yöntemler kullanılmalıdır (123). Konvansiyonel endoskopi displastik barrett mukozası lezyonlarını erken evrede saptamada yetersizdir. Genelde hastalar sık endoskopi yapılarak ve çoklu endoskopik biyopsiler ile takip edilmektedir. Bu da erken evre lezyonların gözden kaçmasına neden olmaktadır. Weistein ve ark.'nın, 603 hastayı kapsayan çalışmalarında, endoskopik olarak BÖ tanısı alan hastaların %36'sında histolojik olarak BÖ saptanmıştır (3). Almanya'da yapılan ve 979 hastayı kapsayan bir çalışmada ise konvansiyonel endoskopik tanının duyarlılığı ve özgünlüğü sırasıyla %63 ve %91 olarak bulunmuştur (3). Barret epitelinin daha iyi tanımlanması ve biyopsilerin daha etkin alınabilmesi, displazi ve karsinomun erken evrede tespiti için günümüzde kromoendoskopi, dar bant görüntüleme, yüksek çözünürlüklü endoskopi, otofloresan endoskopi, endoscopic optical coherence tomography (EOCT), Confocal laser endomicroscopy yöntemleri kullanılmakta ve bu tekniklerin daha da geliştirilmesine çalışılmaktadır.(93) Çalışmamızda, barrett epitelini %89,2 duyarlılık ve %85 özgünlük oranında tespit edilmesini sağlayan ve displastik barrett mukozası tarafından da absorbe edildiği gösterilen Kristalviole boyasını kullanarak hastalara kromoendoskopi işlemi uygulandı(122,123). Bizim çalışmamızda da hastaların %55 oranında histopatolojik olarak BÖ tanısı alması, konvansiyonel endoskopinin

duyarlılık ve özgünlüğünün düşük olmasını göstermektedir. Çalışmamızda bir hastadan ortalama 4 biyopsi alınmıştır. Boya tutmayan mukozal alanlardan alınan biyopsilerin hiçbirisinde BÖ tespit edilmemiştir. Bu sonuç CV kromoendoskopisinin etkinliğini destekler niteliktedir. Toplam 159 adet boya tutan mukozal biyopsisinin 100 tanesinde barrett metaplazisi histopatolojik olarak tespit edildi. Boyalı mukozadan barrett özofagusu tespit oranı %62 olarak hesaplandı. Boya tutup da BÖ tanısı gelmeyen biyopsilerin ve boya tutmayan mukozalardan alınan biyopsilerin sonucu, reflü özofajit, kardit, normal özofagus mukozası olarak raporlandı. Hiçbir hastada displazi ve adenokansere rastlanmadı. Bizim çalışmamızda displazi tespit edemeyişimizin nedenleri, displazinin diğer toplumlara göre ülkemizde daha az sıklıkta görülmesi ve hasta sayımızın az olması, ilk planda düşündüğümüz nedenlerdir. Bununla beraber displazi kriterlerinin patoloğlar arasında farklılıklar göstermesi de bir sebep olabilir. Kromoendoskopi işlemi konvansiyonel endoskopiye göre uygulanması zor bir yöntem olmakla beraber, endoskopi yapan kişiye, barrett mukozasını daha iyi seçilecek hale getirerek biyopsinin hedeflenerek alınmasını sağlar. Ülkemizde bu yöntem ile deneyimler sınırlı olduğundan, işlem sırasında biyopsinin tam olarak istenilen yerden alınamaması diğer bir neden olabilir. Klinik uygulamalara yüksek çözünürlüklü diğer endoskopik uygulamaların girmesiyle mukozal patolojilere erken dönemde hem tanı konabilir hemde erken müdahale edilebilecektir.

Çalışmamızda, BÖ olan hastaların histoloji ve hızlı üreaz testi ile bakılan HP sonuçlarına bakıldığında, %44,4 oranında pozitiflik tespit edildi. Son zamanlarda, HP' nin BÖ ve özofagus adenokanserlerine karşı potansiyel koruyucu etkisi üzerinde durulmaktadır (54) Japonyada eroziv özofajitli ve BÖ'lu hastalarda yapılan

çalışmada, HP, eroziv özofajitli hastalarda %30 oranında ortaya çıkarılmışken, uzun segment BÖ'lu hastalarda hiç bulunmamıştır (1). Bu çalışma, BÖ varlığı ile HP prevalansı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir (1). *Helicobacter pylori*, BÖ patogenezinde yer almasa da, gastrik asit sekresyonunda değişikliklere neden olarak BÖ oluşumunda etkili olabilir (54) .

Son zamanlarda BÖ takibinde maliyet analizleri üzerinde durulmaktadır ve esas ilgi, takip protokollerinden veya agresif tedaviden yarar görecektir hasta gruplarının belirlenmesine yönelmiş durumdadır (54). Ülkemizde de BÖ' lu hastalar displastik mukoza ihtiva etmeseler bile gastroenteroloji polikliniklerinde düzenli aralıklarla endoskopik yöntemle takip edilmektedir. Barrett özofagusunda riskli grupların (maligniteye dönüşebilecek) belirlenmesi ve bu hastaların yakın takibe alınması günümüzde üzerinde durulan en önemli konulardan biridir. Riskli grubun değerlendirilmesinde kansere ilerleme belirteçleri olabilecek bir takım moleküler belirteçler ve genetik anormalliklerin kullanımı üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır (54). Çalışmamızda bu belirteçlerden p53 ve survivin proteini ekspresyonuna bakmayı planladık.

Survivin, uzamış hücre yaşamına neden olan programlı hücre ölümünün (apoptozis) bir inhibitörüdür. Apoptoz inhibitör gen ailesinin bir üyesi olan survivinin, hem hücre bölünmesinde hem de mitokondri bağımlı apoptozun başlamasında önemli fonksiyonları vardır (4,6). Her ne kadar terminal diferansiyasyonu olan normal dokuların çoğunda hemen hemen hiç belirlenemez olsa da, yeni çalışmalar survivinin özofagus dahil çeşitli kanser tiplerinde aşırı eksprese edildiğini göstermiştir (4,83). Çeşitli tipte ileri kanserlerde bu proteinin fonksiyonu negatif prognostik faktör olarak görülmektedir (2,71,112). Skuamöz hücreli özofagus kanserinde survivin çalışmaları

survivinin prognostik bir faktör olabileceğini ileri sürmüştür (46,53,83). Daniel V. ve ark.'nın yaptığı çalışmada normal skuamöz epitelle karşılaştırıldığında, survivin ekspresyonu, displazi ve kanser dokularında yüksek oranda bulunmuştur. Bütün bu veriler survivinin karsinojenik seride etkili bir biyomarkır olabileceğini akla getirmektedir (27). Bizde bu sebeplerden dolayı hastalarımızda survivin ekspresyonunu araştırdık.

Çalışmamızda bir vakada %40 oranında sitoplazmik ekspresyon, diğer hastalarda değişik oranlarda nükleer ekspresyon tespit edilmiştir. Ortalama ekspresyon oranı %32 olarak hesaplandı. Toplam 22 hastanın 19'unda survivin ekspresyonu pozitif bulundu. Survivinin hücresel yerleşimine bakıldığında, literatürde normal ve neoplastik dokularda, hem nükleer hem de sitoplazmik ekspresyonuna dair raporlar mevcuttur (39,46,53,59,71,72,78,112). Distal özofagusun metaplastik ve displastik dokularındaki survivin ekspresyonuna dair daha önceki veriler son derece sınırlıdır (27). Nükleer ekspresyonun hücre proliferasyonunun uyarılmasında, sitoplazmik ekspresyonun da hücre sağkalımında etkisi olduğu ileri sürülmüştür (67). Nükleer ekspresyonun anti apoptozisden çok, proliferatif bir markır göstergesi mi olduğu sorgulanmaktadır (90). Survivin ekspresyon oranları, %5'in altı negatif ve %5'in üstü pozitif ekspresyon olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Literatürde survivin ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda, özellikle özofagus kanserlerinde ekspresyon oranları değerlendirilirken, %5'in altındaki oranlar negatif ekspresyon olarak kabul edilmiştir. Bu oran p53 için de geçerlidir (74,90). Pozitif ve negatif survivin ekspresyonu olan hastaların yaş, cins, sigara, alkol, reflü süresi, ailede özofagus karsinomu, HP pozitifliği açısından aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Özofagus yassı hücreli kanseri olan 122 hastanın biyopsilerinde survivin

ekspresyonuna bakılmış ve 54 tanesinde %5'in altında, 20 tanesinde %5-25, 22 tanesinde %25-50, 18 tanesinde %50-75 ve geri kalan 8 tanesinde %75' in üstünde nükleer ekspresyon oranları tespit edilmiştir (74,122). Başka bir çalışmada yine pozitif ekspresyon oranı %5'in üstü olarak alınmış, 40 BÖ bulunan biyopsiden 35'inde %5'in üzerinde ekspresyon görülmüş, düşük dereceli displazisi olan 11 hastanın 4'ünde ve yüksek dereceli displazisi olan 19 hastanın 4'ünde proliferatif kompartmanda pozitif nükleer ekspresyon tespit edilmiştir (90). Bu çalışmada survivin ekspresyonu açısından BÖ ve displastik mukoza karşılaştırıldığında P değeri <0,001 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla survivinin, kansere ilerlemenin erken döneminde, yani daha barrett metaplazisi döneminde eksprese olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber survivinin karsinogenezin erken evrelerindeki rolü hala tartışılmaktadır. Survivin kolon polipleri (42,70), servikal skuamöz intraepitelyal lezyonlar (39), hipertrofik aktinik keratoz ve Bowen hastalığı (20,48) ile oral prekanseröz lezyonlar gibi preneoplastik lezyonlarda ekspresyonu bulunmuştur (71). Preneoplastik lezyonlarda survivin ekspresyonunun bulunması da, erken evrede ekspresyonu destekler niteliktedir. Bizim barrett mukozasındaki pozitif ekspresyon hasta oranımız 22 hastada 19 (%86) hastadır. Bu oran erken evredeki rolünü destekleyen literatür ile uyumludur. Bu sebepten dolayı pozitif ekspresyon gösteren hastaları displazi gelişimi açısından riskli grup olarak düşünmekteyiz.

P53 geni 17. kromozomun p13.1 bölgesinde yer almaktadır. Yaban tip, mutasyona uğramamış p53 proteini hücre büyümesinin durdurulması, programlanmış hücre ölümü, hücre farklılaşması ve DNA tamir mekanizmasının başlatılmasında rol alır. Mutasyona uğramış anormal p53 geni proteini bu fonksiyonların kaybına yol açar. Anormal P53 proteinin immünohistokimyasal yöntemle

pozitif boyanması akciğer (%56, N=899), kolon (%50, N=960), özofagus (%45, N=279), over (%44, N=386), pankreas (%45, N=170) kanserlerinde gösterilmiştir (64). p53 mutasyonu yüksek dereceli displazide, non displastik epitele oranla daha sık görülür (85,108,115). Yine bir çalışmada, p53 ekspresyonu BÖ da 1/21, düşük dereceli displazide 2/13, yüksek dereceli displazide 5/11, adenokanserde 8/15 hastada pozitif bulunmuştur (54). Flejou ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 82 adenokanserli hastanın 56'sında, p53 ekspresyonu pozitif bulunmuş, malign dönüşümün geç evrelerinde p53 proteininin eksprese olduğu ileri sürülmüştür (54). K.dolan ve ark'nın yaptığı çalışmada, p53 mutasyonu yüksek dereceli displazi ve adenokanser gelişimi öncesi tespit edilmiştir (32). İmmünohistokimya ile belirlenen p53 birikiminin düşük dereceli displaziden, yüksek dereceli displazi/kansere ilerlemede %88 duyarlılık ve %75 özgünlüğe sahip olduğu bir çalışmada vurgulanmış ve düşük dereceli displazisi olan ve p53 pozitif biyopsileri olan hastalar ile düşük dereceli displazisi ve p53 negatif biyopsileri olan hastalara göre, daha yakından izlenmelidir, sonucuna varılmıştır.(85,108,115). Barrett özofagusu olan 40 olguluk başka bir çalışmada, biyopsilerde 10/40 (% 25) hastada p53 ekspresyonu tespit edilmiştir (90). BÖ da displazi yokluğunda P 53 ile yapılan çalışmalarda ekspresyon oranları %0 ile %25 arasında bildirilmiş olup, (90) bizim p53 ekspresyonu oranlarımız ile benzerlik göstermektedir. Yine moleküler teknikler kullanan bazı çalışmalarda, p53 mutasyonlarının kansere ilerlemede erken bir olay gibi görüldüğü bildirilmiştir (9,65,84). Mevcut veriler p53 ekspresyonun BÖ takibinde geç dönemlerde bir ilerleme belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. p53 ekspresyonunun kanser gelişimi için bir risk faktörü olduğu kabul edilse de, ekspresyonunun olmaması malignite gelişimi riskinin azaldığını göstermez. Çalışmamızda mukozal proliferatif

kompartmanda hastaların 16/22 (%72)'sinde nükleer ekspresyon pozitif olarak tespit edildi. Hastalarımız p53 ekspresyonu negatif ve pozitif kabul edilen iki hasta gurubuna ayrılarak değerlendirildiğinde, yaş, cins ,sigara ,alkol, reflü süresi, ailede özofagus karsinomu, HP pozitifliği açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Altı hastanın p53 ekspresyon oranı %'5'in altında yani negatif kabul edilen düzeyde iken, bu hastaların hepsinde survivin ekspresyonu %40, %70, %30, %50, %60, %20 oranında pozitif tespit edildi. Üç hastada survivin ekspresyonu %5'in altında saptanırken, p53 düzeyleri %10, %15, %30 oranında pozitif bulundu. 13 hastada da hem survivin, hemde p53 ekspresyonu tespit edildi. P53 ve survivin negatif hasta tespit edilmedi. P53 ve survivin arasında muhtemelen programlı hücre ölümünün düzenlenmesinde muhtemel aditif etki söz konusudur. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Görüldüğü gibi tek bir markır risk faktörü olacak gibi gözükmemektedir. Günümüzde p53 ve survivinin dışında birçok protein ve genetik belirteç üzerinde çalışılmaktadır. Klinik kullanıma girmiş bir markır yoktur. Birden fazla genetik veya moleküler belirtecin kullanılmasının riskli hasta grubunu saptamada daha etkili olacağını düşünmekteyiz.

Barrett özofagusu izleminde riskli grupların belirlenmesi, maliyet etkinliği sağlayacağı gibi, agresif tedavi yöntemlerinin erken evrede kullanılmasına da imkan verecektir. Hastaların bireysel özellikleri, moleküler ve genetik belirteçler riskli grupların belirlenmesinde kullanılabilir. Aynı zamanda displastik mukozayı tespit etmek üzere tasarlanan yeni endoskopik yöntemler ve endoskopik cihazlar ile mukozanın ayrıntılı değerlendirilmesi hedefe yönelik biyopsiler alınmasını sağlayarak, riskli hasta gruplarının yakından izlenimine olanak verecektir.

14- ÖZET

Çalışmamıza, GÜTF Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerine uyan ve endoskopik barrett özofagus tanısı konulan 45 hasta dahil edildi. Direkt endoskopik görünüm ile BÖ olduğundan şüphelenilen vakalara kristalviole kromoendoskopisi yapıldı ve mukoza displazi açısından değerlendirilerek bu bölgelerden biyopsiler alındı. Kristalviole boyaması yapıldığında BÖ olduğu düşünülen mukoza da boyanın absorbe edildiği ve bu mukozal alanların belirgin hale geldiği görüldü. Bu sayede hedefe yönelik biyopsiler alındı. Boyalı mukozadan barrett özofagusu tanı oranı %62 olarak hesaplandı. Hiçbir hastada displazi ve adenokarsinoma rastlanmadı. Histopatolojik olarak barrett özofagusu tanısı alan 22 hastanın preparatlardan immünohistokimyasal yöntemle survivin ve p53 proteini ekspresyonuna bakıldı. Barrett mukozasında nükleer survivin ekspresyonu 22 hastanın 19'unda (%86) tespit edildi. Bu oran literatürdeki BÖ mukozasındaki ekspresyon oranlarıyla uyumlu bulundu. Çalışmamızda mukozal proliferatif kompartmanda 22 hastanın 16'sında (%72) nükleer pozitif p53 ekspresyonu tespit edildi. Hastalarımız p53 negatif/pozitif, survivin negatif/pozitif ikiye ayrıştırılarak yaş, cins, sigara, alkol, reflü süresi, ailede özofagus karsinomu, HP pozitifliği açısından değerlendirildi. P53 negatif/pozitif grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Survivin negatif/pozitif grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada displazi tespit edilmemekle birlikte, literatürde displastik BÖ mukozasının artmış p53 ve/veya survivin ekspresyonu ile birlikteliği gösterildiğinden dolayı, bu hastaların displazi gelişimi açısından yakın takibi gerekmektedir.

15- KAYNAKLAR

1. Abe Y, Ohara S, Koike T, Sekine H, Iijima K, Kawamura M, Imatani A, Kato K, Shimosegawa T: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 99: 1213-21, 2004
2. Adida C, Berrebi D, Peuchmaur M, Reyes-Mugica M, Altieri DC: Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *Lancet* 351: 882-3, 1998
3. Ahmet U, Murat A: Barrett Özofagusunun Tanı ve Takip Prensipleri. *Güncel Gastroenteroloji* 9: 1-11, 2005
4. Altieri DC: Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 22: 8581-9, 2003
5. A Volant, J-B Nousbaum, M-A Giroux, I Roue-Quintin, J-P Metges, C Ferec, H Gou&rou, M Robaszkiewicz: p53 protein accumulation in oesophageal squamous cell carcinomas and precancerous lesions. *J Clin Pathol* 48: 531-534, 1995
6. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC: A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 3: 917-21, 1997
7. Bergman JJ: Diagnosis and therapy of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 21:466-71, 2005
8. Bian YS, Osterheld MC, Bosman FT, Fontolliet C, Benhattar J: Nuclear accumulation of beta-catenin is a common and early event during neoplastic progression of Barrett esophagus. *Am J Clin Pathol*. 114: 583-90, 2000
9. Blount PL, Galipeau PC, Sanchez CA, et al: 17p allelic losses in diploid cells of patients with Barrett's esophagus who develop aneuploidy. *Cancer Res* 54: 2292-5, 1994
10. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS: Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. *Gastroenterology* 112: 760-765, 1997
11. Brabender J, Lord RV, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Uetake H, Kawakami K, Park JM, Salonga D, Peters JH, DeMeester TR, Holscher AH, Danenberg PV: Upregulation of ornithine decarboxylase mRNA expression in Barrett's esophagus and Barrett's-associated adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 5: 174-81, 2001
12. Brabender J, Lord RV, Wickramasinghe K, Metzger R, Schneider PM, Park JM, Holscher AH, DeMeester TR, Danenberg KD, Danenberg PV: Glutathione

- S-transferase-pi expression is downregulated in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 6: 359-67, 2002
13. Bonino JA, Sharma P: Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 461-5, 2005
 14. Cameron AJ: Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin of North Am* 26: 487-494, 1997
 15. Cameron AJ, Zinsmeister AR: Prevalence of columnar-lined esophagus. *Gastroenterology* 99: 918-22, 1990
 16. Cameron AJ, Lagergen J, Henriksson C, et al: Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 122: 55-9, 2002
 17. Cameron AJ, Lomboy CT: Barrett's esophagus age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 103: 1241-51, 1992
 18. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, et al: Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 44 : 1-7, 1996
 19. Canto MI, Setrakian S, Willis J, et al: Methylene blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 51: 560-8, 2000
 20. Chiodino C, Cesinaro AM, Ottani D, Fantini F, Giannetti A, Trentini GP, Pincelli C. Communication: expression of the novel inhibitor of apoptosis survivin in normal and neoplastic skin. *J Invest Dermatol* 113: 415-8, 1999
 21. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al: Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 98: 1931-1939, 2003
 22. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Locke GR 3rd: Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 48: 304-9, 2001
 23. Conio M, Lapertosa G, Bianchi S, Filiberti R. Barrett's esophagus: an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 46: 187-206, 2003
 24. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ: Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 98: 2390-4, 2003

25. Crook NE, Clem RJ, Miller LK: An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. *J Virol* 67: 2168-74, 1993
26. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Smok G, Castro C, Korn O, Henriquez A. Dysplasia and adenocarcinoma after classic antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus: the need for long-term subjective and objective follow-up. *Ann Surg* 235: 178-85, 2002
27. Daniel Vallbohmer, MD,^a Jeffrey H. Peters, MD,^b Daniel Oh, MD,^a Hidekazu Kuramochi, MD,^c Daisuke Shimizu, MD,^c Steven R. DeMeester, MD,^a Jeffrey A. Hagen, MD,^a Parakrama T. Chandrasoma, MD,^d Kathleen D. Danenberg, BSc,^e Tom R. DeMeester, MD,^a and Peter Danenberg, PhD,^c Los Angeles, Calif, and Rochester, NY: Survivin, a potential biomarker in the development of Barrett's adenocarcinoma. *Surgery* 138: 701-7, 2005
28. De Backer A, Haentjens P, Willems G: Hydrochloric acid. A trigger of cell proliferation in the esophagus of dogs. *Dig Dis Sci* 30: 884– 890, 1985
29. DeMeester TR, Attwood SE, Smyrk TC, Therkildsen DH, Hinder RA: Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 212: 528– 540; discussion 540–522, 1990
30. Dolan K, Garde J, Walker SJ, Sutton R, Gosney J, Field JK. Related Articles, LOH at the sites of the DCC, APC, and TP53 tumor suppressor genes occurs in Barrett's metaplasia and dysplasia adjacent to adenocarcinoma of the esophagus. *Hum Pathol.* 30: 1508-14, 1999
31. Dolan K, Morris AI, Gosney JR, Field JK, Sutton R: Loss of heterozygosity on chromosome 17p predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 683–689, 2003
32. Dolan K, Walker SJ, Gosney J, Field JK, Sutton R: TP53 mutations in malignant and premalignant Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 16: 83-9, 2003
33. Dunn JR, Garde J, Dolan K, Gosney JR, Oates BC, Watson AJ, Fielding P, Field JK: The evolution of loss of heterozygosity on chromosome 17 during the progression to Barrett's adenocarcinoma involves a unique combination of target sites in individual specimens. *Clin Cancer Res* 6: 4033–4042, 2000
34. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE: Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 99: 1877-83, 2004
35. El-Serag HB, Kvapil P, Hacken-Bitar J, Kramer JR: Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 100: 2151– 2156, 2005

36. Fass R, Garewal HS, Hayden CW, Ramsey L, Sampliner RE: Preferential repair by squamous epithelium of thermal induced injury to the proximal stomach in patients undergoing ablation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 53: 711-6 ,2001
37. Fein M, Ireland AP, Ritter MP, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG, DeMeester TR: Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1: 27–33, 1997
38. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJ, Burnham WR: Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 46:1892-8, 2001
39. Frost M, Jarboe EA, Orlicky D, Gianani R, Thompson LC, Enomoto T, Shroyer K: Immunohistochemical localization of survivin in Benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 117: 738-44, 2002
40. Gangarosa LM, Halter S, Mertz H: Methylene blue staining and endoscopic ultrasound evaluation of Barrett's esophagus with low grade dysplasia. *Dig Dis Sci* 45: 225–9, 2000
41. Geddert H, Heep HJ, Gabbert HE, Sarbia M: Expression of cyclin B1 in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of Barrett esophagus. *Cancer* 94:212-8, 2002
42. Gianani R, Jarboe E, Orlicky D, Frost M, Bobak J, Lehner R, Shroyer KR: Expression of survivin in normal, hyperplastic, and neoplastic colonic mucosa. *Hum Pathol* 32: 119-25, 2001
43. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP: Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 75: 113– 115, 1988
44. Gleeson CM, Sloan JM, McGuigan JA, Ritchie AJ, Weber JL, Russell SE: Barrett's oesophagus: microsatellite analysis provides evidence to support the proposed metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Genes Chromosomes Cancer* 21: 49-60, 1998
45. Glickman JN, Chen YY, Wang HH, Antonioli DA, Odze RD: Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 25: 569–578, 2001
46. Grabowski P, Kuhnel T, Muhr-Wilkenshoff F, Heine B, Stein H, Hopfner M, Germer CT, Scherubl H. Prognostic value of nuclear survivin expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 88: 115-9, 2003

47. Gray MR, Donnelly RJ, Kingsnorth AN: Role of salivary epidermal growth factor in the pathogenesis of Barrett's columnar lined oesophagus. *Br J Surg* 78: 1461–1466, 1991
48. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC: Expression of the apoptosis inhibitor, survivin, in nonmelanoma skin cancer and gene targeting in a keratinocyte cell line. *Lab Invest* 79: 1121-6, 1999
49. Guillem P, Billeret V, Buisine MP, Flejou JF, Lecomte-Houcke M, Degand P, Aubert JP, Triboulet JP, Porchet N: Mucin gene expression and cell differentiation in human normal, premalignant and malignant esophagus. *Int J Cancer* 88: 856–861, 2000
50. Hameeteman W, Tytgat G N J, Houthoff J, et al: Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 96: 1249–56, 1989
51. Hollwarth ME, Smith M, Kvietys PR, Granger DN: Esophageal blood flow in the cat. Normal distribution and effects of acid perfusion. *Gastroenterology* 90: 622–627, 1986
52. Hong MK, Laskin WB, Herman BE, Johnston MH, Vargo JJ, Steinberg SM, Allegra CJ, Johnston PG: Expansion of the Ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer*. 1995 Jan 15;75(2):423-9.
53. Ikeguchi M, Yamaguchi K, Kaibara N: Survivin gene expression positively correlates with proliferative activity of cancer cells in esophageal cancer. *Tumour Biol* 24: 40-5; 2003
54. John A. Bonino and Prateek Sharma: Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 406–411, 2005
55. John A. Bonino and Prateek Sharma: Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 406–411, 2006
56. Jung M, Kiesslich R: Chromoendoscopy and intravital staining techniques. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 13: 11-9, 1999
57. Katzka DA, Castell DO: Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 89: 989-91, 1994
58. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA: Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 222: 525–531, 1995

59. Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N: Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res* 58: 5071-4, 1998
60. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, et al: Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: Chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 53: 47-52, 2001
61. Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. *Surgery* 87: 280-285, 1980
62. Klump B, Hsieh CJ, Holzmann K, Gregor M, Porschen R: Hypermethylation of the CDKN2/p16 promoter during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 115:1381-6, 1998
63. Kouklakis GS, Kountouras J, Dokas SM, et al: Methylene blue chromoendoscopy for the detection of Barrett's esophagus in a Greek cohort. *Endoscopy* 35 : 383-7, 2003
64. Kubba AK, Poole NA, Watson A: Role of p53 assessment in management of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 44:659-67, 1999
65. Levine DS, Rubin CE, Reid BJ, Haggitt RC: Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus. A comparative transmission electron microscopic study. *Lab Invest* 60: 418-432, 1989
66. Li F, Ambrosini G, Chu EY, Palescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC: Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 396: 580-4, 1998
67. Li F, Yang J, Ramnath N, et al: Nuclear or cytoplasmic expression of survivin: what is the significance? *Int J Cancer* 114: 509 – 12, 2005
68. Li H, Walsh TN, O'Dowd G, Gillen P, Byrne PJ, Hennessy TP: Mechanisms of columnar metaplasia and squamous regeneration in experimental Barrett's esophagus. *Surgery* 115: 176-181, 1994
69. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW: Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 85: 621-628, 1983
70. Lin LJ, Zheng CQ, Jin Y, et al: Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 9: 974- 7, 2003
71. Lo Muzio L, Pannone G, Leonardi R, Staibano S, Mignogna MD, De Rosa G, Kudo Y, Takata T, Altieri DC: Survivin, a potential early predictor of tumor progression in the oral mucosa. *J Dent Res*. 82: 923-8, 2003

72. Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, Mignogna MD, Rubini C, Mariggio MA, Procaccini M, Ferrari F, De Rosa G, Altieri DC: Survivin expression in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 89: 2244-8, 2003
73. Maieron R, Elli L, Marino M, et al: Celiac disease and intestinal metaplasia of the esophagus (Barrett's esophagus). *Dig Dis Sci* 50: 126–129, 2005
74. Mega S, Miyamoto M, Li L, Kadoya M, Takahashi R, Hase R, Kaneko H, Shichinohe T, Kawarada Y, Itoh T, Morikawa T, Kondo S: Immunohistochemical analysis of nuclear survivin expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 19:355-9, 2006
75. Meltzer SJ, Yin J, Manin B, Rhyu MG, Cottrell J, Hudson E, Redd JL, Krasna MJ, Abraham JM, Reid BJ: Microsatellite instability occurs frequently and in both diploid and aneuploid cell populations of Barrett's-associated esophageal adenocarcinomas. *Cancer Res* 54: 3379-82, 1994
76. Merola E, Claudio PP, Giordano A: p53 and the malignant progression Of Barrett's esophagus. *J Cell Physiol.* 206: 574-7, 2006
77. MeyerW, Vollmar F, BarW: Barrett-esophagus following total gastrectomy. A contribution to its pathogenesis. *Endoscopy* 11: 121–126, 1979 .
78. Monzo M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, Sanchez JJ, Maestre J, Martin C, Font A, Barnadas A, Abad A: A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *J Clin Oncol.* 17: 2100-4, 1999
79. Mulholland MW, Reid BJ, Levine DS, Rubin CE: Elevated gastric acid secretion in patients with Barrett's metaplastic epithelium. *Dig Dis Sci* 34: 1329–1334, 1989
80. Namiot Z, Sarosiek J, Marcinkiewicz M, Edmunds MC, McCallum RW: Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 39: 2523–2529, 1994
81. Namiot Z, Yu ZJ, Piascik R, Hetzel DP, McCallum RW, Sarosiek J: Modulatory effect of esophageal intraluminal mechanical and chemical stressors on salivary prostaglandin E2 in humans. *Am J Med Sci* 313: 90–98, 1997
82. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J: Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: Influence of gastric acidity. *Gut* 44: 598–602, 1999
83. Nemoto T, Kitagawa M, Hasegawa M, Ikeda S, Akashi T, Takizawa T, et al: Expression of IAP family proteins in esophageal cancer. *Exp Mol Pathol* 76: 253-9, 2004

84. Neshat K, Sanchez CA, Galipeau PC, et al: p53 mutation in Barrett's adenocarcinoma and high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 106:1589- 95, 1994
85. Ohbu M, Kobayashi N, Okayasu I: Expression of cell cycle regulatory proteins in the multistep process of oesophageal carcinogenesis: Stepwise overexpression of cyclin E and p53, reduction of p21(WAF1/CIP1) and dysregulation of cyclin D1 and p27(KIP1). *Histopathology* 39: 589–596, 2001
86. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW: Mechanisms of H⁺ injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 246: G718–G724, 1984
87. Orlando RC, Powell DW, Carney CN: Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 68: 286– 293, 1981
88. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G: Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 117: 327-35, 1999
89. Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G: Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 93: 711-6, 1998
90. Parenti A, Leo G, Porzionato A, Zaninotto G, Rosato A, Ninfo V: Expression of survivin, p53, and caspase 3 in Barrett's esophagus carcinogenesis. *Hum Pathol* 37: 16-22, 2006
91. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, Kleiböuker JH. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 47: 154-5, 2000
92. PHILIPPE G. GUILLEM, MD, PhD: How to Make a Barrett Esophagus: Pathophysiology of Columnar Metaplasia of the Esophagus. *Digestive Diseases and Sciences* 50 : 415–424, 2005
93. Ralf Kiesslich, MD, PhD*, Markus F. Neurath, MD, PhD: Chromoendoscopy and Other Novel Imaging Techniques. *Gastroenterol Clin N Am* 35: 605–619, 2006
94. Riegman PH, Burgart LJ, Wang KK, Wink-Godschalk JC, Dinjens WN, Siersema PD, Tilanus HW, van Dekken H: Allelic imbalance of 7q32.3-q36.1 during tumorigenesis in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 62: 1531-3, 2002
95. Riegman PH, Vissers KJ, Alers JC, Geelen E, Hop WC, Tilanus HW, van Dekken H: Genomic alterations in malignant transformation of Barrett's esophagus. *Cancer Res* 61: 3164-70, 2001

96. Reid BJ: p53 and neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 96: 1321-3, 2001
97. Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, Sanchez CA, Longton G, Levine DS, Blount PL, Rabinovitch PS. Related Articles, Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 96: 2839-48, 2001
98. Romero Y, Cameron AJ, McDonnell SK, et al: Barrett's esophagus: prevalence in relatives with and without frequent symptoms. *Am J Gastroenterol* 97: 1127-32, 2002
99. Sampliner RE: Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 93: 1028-32, 1998
100. Sandler AD, Schmidt C, Richardson K, Murray J, Maher JW: Regulation of distal esophageal mucosal blood flow: the roles of nitric oxide and substance P. *Surgery* 114: 285-293; discussion 293-284, 1993
101. Sawhney RA, Shields HM, Allan CH, Boch JA, Trier JS, Antonioli DA: Morphological characterization of the squamocolumnar junction of the esophagus in patients with and without Barrett's epithelium. *Dig Dis Sci* 41: 1088-1098, 1996
102. Schneider PM, Casson AG, Levin B, Garewal HS, Hoelscher AH, Becker K, Dittler HJ, Cleary KR, Troster M, Siewert JR, Roth JA: Mutations of p53 in Barrett's esophagus and Barrett's cancer: a prospective study of ninety-eight cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 323-31, 1996
103. Schweitzer EJ, Bass BL, Batzri S, Harmon JW: Bile acid accumulation by rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 31: 1105-1113, 1986
104. Seery JP, Syrigos KN, Karayiannakis AJ, Valizadeh A, Pignatelli M: Abnormal expression of the E-cadherin-catenin complex in dysplastic Barrett's oesophagus. *Acta Oncol* 38: 945-8, 1999
105. Segal F, Kaspary AP, Prolla JC, et al: p53 protein overexpression and p53 mutation analysis in patients with intestinal metaplasia of the cardia and Barrett's esophagus. *Cancer Lett* 210: 213-8, 2004
106. Seto Y, Kobori O: Role of reflux oesophagitis and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus. *Br J Surg* 80: 467-470, 1993
107. Shields HM, Zwas F, Antonioli DA, Doos WG, Kim S, Spechler SJ: Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett's epithelium. *Dig Dis Sci* 38: 97-108, 1993

108. Skacel M, Petras RE, Rybicki LA, Gramlich TL, Richter JE, Falk GW, Goldblum JR: p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: Correlation with interobserver agreement and disease progression. *Am J Gastroenterol* 97: 2508–2513, 2002
109. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA: Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 216: 35–43, 1992
110. Stein HJ, Hoefft S, DeMeester TR: Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105: 107–111, 1993
111. Suspiro A, Pereira AD, Alfonso A, et al. Losses of heterozygosity on chromosomes 9p and 17p are frequent events in Barrett's metaplasia not associated with dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 98: 728-34, 2003
112. Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, Iwamoto M, Tanigawa N: Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 6: 127-34, 2000
113. Van Lieshout EM, Roelofs HM, Dekker S, Mulder CJ, Wobbes T, Jansen JB, Peters WH. Polymorphic expression of the glutathione S-transferase P1 gene and its susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal carcinoma. *Cancer Res* 59: 586-9, 1999
114. Walch A, Bink K, Gais P, Stangl S, Hutzler P, Aubele M, Mueller J, Hofler H, Werner M. Evaluation of c-erbB-2 overexpression and Her-2/neu gene copy number heterogeneity in Barrett's adenocarcinoma. *Anal Cell Pathol* 20: 25-32, 2000
115. Weinstein WM, Ippoliti AF: The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 44: 91–95, 1996
116. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 96: 1355-62, 2001
117. Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WJ, et al: Short-segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol.* 91: 981-6, 1996

118. Wright NA: Migration of the ductular elements of gut-associated glands gives clues to the histogenesis of structures associated with responses to acid hypersecretory state: the origins of “gastric metaplasia” in the duodenum of the specialized mucosa of barrett’s esophagus and of pseudopyloric metaplasia. *Yale J Biol Med* 69: 147–153, 1996
119. Yacoub L, Goldman H, Odze RD: Transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor, and MiB-1 expression in Barrett's-associated neoplasia: correlation with prognosis. *Mod Pathol* 10: 105-12, 1997
120. Yamada's Textbook of Gastroenterology : Esophagus: anatomy and structural anomalies. Dördüncü baskı . H. Worth Boyce, Jr. and Gregory A. Boyce 2003, S : 1148-1153
121. Younes M, Ertan A, Lechago LV, Somoano JR, Lechago J: p53 Protein accumulation is a specific marker of malignant potential in Barrett's metaplasia. *Dig Dis Sci* 42: 697-701, 1997
122. Yuji Amano, M.D., Yoshinori Kushiyaama, M.D., Shunji Ishihara, M.D., Takafumi Yuki, M.D., Youichi Miyaoka, M.D., Nagisa Yoshino, M.D., Norihisa Ishimura, M.D., Hirofumi Fujishiro, M.D., Kyoichi Adachi, M.D., Riruke Maruyama, M.D., Mohammad Azharul Karim Rumi, M.D., and Yoshikazu Kinoshita, M.D: Crystal Violet Chromoendoscopy with Mucosal Pit Pattern Diagnosis is Useful for Surveillance of Short-Segment Barrett’s Esophagus. *Am J Gastroenterol* 100: 21–26, 2005
123. Yuji Amano, MD, Yoshinori Komazawa, MD, Norihisa Ishimura, MD, Shunji Ohara, MD, Masahito Aimi, MD, Hirofumi Fujishiro, MD, Shunji Ishihara, MD, Kyoichi Adachi, MD, Yoshikazu Kinoshita, MD: Two cases of superficial cancer in Barrett’s esophagus detected by chromoendoscopy with crystal violet. *Gastrointest Endosc* 59: 143-6, 2004
124. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Mark EJ, Odze R, Emmert-Buck MR, Merino MJ, Moon H, Liotta LA, Duray PH. Barrett's esophagus: metaplastic cells with loss of heterozygosity at the APC gene locus are clonal precursors to invasive adenocarcinoma. *Cancer Res* 56: 1961-4, 1996